

# Opioidreport 2022

Gerd Glaeske

unter Mitarbeit von

Andrea Ernst, Friederike Höfel, Elisabeth Horn, Mona Lorenz,  
Julia Misonow, Lutz Muth, Anna Nymbach-Dietrich, Jonas Poskowsky



März 2022

Universität Bremen, SOCIUM, Mary-Somerville-Str. 5, 28359 Bremen

# Opioidreport 2022

**socium**  
Forschungszentrum  
Ungleichheit und Sozialpolitik

Gerd Glaeske (Hrsg.)

unter Mitarbeit von

Andrea Ernst, Friederike Höfel, Elisabeth Horn, Mona Lorenz,  
Julia Misonow, Lutz Muth, Anna Nymbach-Dietrich, Jonas Poskowsky

Erstellt mit freundlicher Unterstützung der hkk Krankenkasse



<b>Für eine sichere Versorgung mit starken Schmerzmitteln.....</b>	<b>6</b>
<b>Von starken Schmerzmitteln zum Heroin .....</b>	<b>8</b>
<b>1 Das Dossier einer Krise: Der Opioidkonsum in den USA.....</b>	<b>10</b>
<b>2 Grundlagen Schmerzbehandlung .....</b>	<b>19</b>
2.1 Schmerz – Definition, Charakteristik und Epidemiologie .....	19
2.2 Starke Schmerzmittel (Analgetika) im Überblick .....	20
2.3 Informationen zur Anwendung stark wirksamer Schmerzmittel..	24
2.4 Darreichungsformen stark wirksamer Schmerzmittel.....	26
2.5 Verordnung stark wirksamer Schmerzmittel .....	30
2.6 Medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Schema – stark wirksame Opioide .....	31
2.7 Auszüge aus der Patientenversion der wissenschaftlichen Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) .....	34
<b>3 Marktsituation und leitliniengerechte Verschreibung .....</b>	<b>37</b>
3.1 Die Marktsituation von Analgetika in der GKV von 1996 bis 2020 .....	37
3.2 Leitliniengerechte Verordnung starker Schmerzmittel .....	42
<b>4 Fehlversorgung und Missbrauch von starken Schmerzmitteln .....</b>	<b>44</b>
4.1 Oxycodon und Naloxon: Kann Targin® wirklich mehr? .....	44
4.2 Hinweise auf eine unkritische Anwendung von Fentanylpflastern ..	49
4.3 Drug Safety Mails zu Fentanylpflastern und transmukosalen Darreichungsformen .....	50
<b>5 Methodik .....</b>	<b>53</b>
<b>6 Analyse der hkk Verordnungsdaten für schwache und stark     wirkende Opioide 2018 bis 2020 .....</b>	<b>55</b>
6.1 Unterschiede der Personengruppen mit Opioidverordnungen ....	55
6.2 Umfang und Auswahl der verordneten Schmerzmittel.....	57
6.3 Verordnungen im Zusammenhang mit codierten Diagnosen.....	66
<b>7 Fazit.....</b>	<b>71</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>74</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>75</b>
<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>

## Abkürzungsverzeichnis

API	Allgemeinmediziner/praktische Ärzte/hausärztliche Internisten
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BFI	bowel function index
BtM	Betäubungsmittel
BtMG	Betäubungsmittelgesetz
BtMVV	Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CNTS	Chronischer-Nicht-Tumor-Schmerz
DDD	definierte Tagesdosis (defined daily dose)
EAPC	European Association for Palliative Care
EVO	Erstverordnung
FDA	Food and Drug Administration
FMS	Fibromyalgiesyndrom
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GMG	Gesetz zur Modernisierung der gesetzlichen Krankenversicherung
hkk	hkk Krankenkasse
i. m.	intramuskulär
i. v.	intravenös
LONTS	Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen
pU	pharmazeutisches Unternehmen
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
SAPV	Spezialisierte ambulante Palliativversorgung
s. c.	subkutan
s. l.	sublingual
SGB V	Sozialgesetzbuch fünf
TTS	Transdermales therapeutisches System = "Schmerzpflaster" basierend auf der Matrix- bzw. Membrantechnologie
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
USA	United States of America
WHO	World Health Organization

Vorwort

## **Für eine sichere Versorgung mit starken Schmerzmitteln**

Eine gesetzliche Krankenkasse wie die Handelskrankenkasse (hkk) hat laut des fünften Sozialgesetzbuches (SGB V) u. a. die Aufgabe, ihren Versicherten Leistungen nach dem allgemein anerkannten Kenntnisstand der Medizin zur Verfügung zu stellen und den therapeutischen Fortschritt zu berücksichtigen. Die bei uns vorhandenen Leistungsdaten bieten eine gute Möglichkeit, um auf der Basis dieser Daten anonymisierte Ergebnisse zu ausgewählten Leistungsbereichen zu erarbeiten, mit denen quantitative und qualitative Aspekte der Versorgung beschrieben werden können.

Im vorliegenden Projektbericht thematisieren wir die Verordnungscharakteristika von Opiaten und Opioiden. Impuls dafür ist die s. g. Opioidkrise in den USA, in der es jedes Jahr zu einer großen Anzahl von Todesfällen kommt, die ihren Ursprung in der langandauernden ärztlichen Verordnung von Schmerzmitteln mit hohem Abhängigkeitspotenzial hat. Nachdem die Verordnungshäufigkeit dieser Opioidhaltigen Mittel drastisch eingeschränkt wurde, stiegen viele der bereits abhängigen Patient\*innen auf Heroin um. Die Frage im vorliegenden Report war daher, ob sich in Deutschland ähnliche Entwicklungen beobachten lassen oder ob die Kontrollmechanismen für den Bezug und die Anwendung von Betäubungsmitteln wie Opiaten und Opioiden so gut funktionieren, dass Entwicklungen wie in den USA in Deutschland nur schwer vorstellbar sind.

Wir haben Herrn Professor Dr. Gerd Glaeske, der sich mit seinem Team im SOCIUM der Universität Bremen schwerpunktmäßig mit der Versorgungsforschung im Bereich von Krankenkassendaten beschäftigt, beauftragt eine Auswertung der uns vorliegenden Arzneimitteldaten aus den Jahren 2018 bis 2020 vorzunehmen. Aufgabe war es, die aktuelle Situation zu beschreiben, Schwächen und Probleme aufzudecken und, wenn notwendig, Strategien für eine mögliche Verbesserung der sicheren Versorgung mit Opiaten und Opioiden zu entwickeln.

Die Ergebnisse, die wir nun zum „Aktionstag gegen den Schmerz“ am 7. Juni 2022 vorstellen möchten, zeigen, dass sich die Schmerzmittelversorgung im Laufe der Jahrzehnte erheblich verändert hat. Die frühere Dominanz der Verordnung von Nicht-Opioid-Analgetika wie Acetylsalicylsäure, Paracetamol, Ibuprofen u. a. wurde abgelöst von einem deutlichen Verordnungsanstieg der Opiate und Opioide. Damit gehört Deutschland nach einer früher häufig beklagten Unterversorgung von Tumor- oder Hospizpatienten in der Zwischenzeit international zu der Gruppe von Ländern mit dem höchsten Pro-Kopf-Verbrauch dieser stark und zentral wirkenden

Schmerzmittel. Daher sollte auch darauf geachtet werden, ob die Verordnungsdaten Hinweise auf eine Über- oder Fehlversorgung bei nicht durch Leitlinien gedeckten Indikationsbereichen zeigen, die dann ohne Frage abgestellt werden sollten – zur Sicherheit der Patient\*innen und Versicherten.

Wir hoffen, dass wir mit diesem Report einen Beitrag zur Konkretisierung der Diskussionen im Bereich der Versorgung mit Opiaten und Opioiden leisten können und danken Herrn Glaeske und seinem Team für die Bearbeitung des Themas.

Michael Lempe, Vorstand der hkk Krankenkasse

Bremen, im April 2022

## Zweites Vorwort und Einleitung

### **Von starken Schmerzmitteln zum Heroin**

Die US-amerikanische Gesundheitsbehörde *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) schätzt, dass die s. g. Opioid-Epidemie in den USA etwa einer halben Million Menschen in den vergangenen zwei Jahrzehnten das Leben gekostet hat. Das sind fast 500.000 Tote, an deren Krankheitsbeginn die ärztliche Verordnung zentral wirkender Schmerzmittel stand, die ihnen in hohen Dosen über lange Zeit verschrieben wurden, obwohl das Abhängigkeitspotential von Opioiden bekannt war. Wie es zu dieser Entwicklung kam und welche Aspekte im US-amerikanischen Gesundheitssystem die Suchtentwicklung vorantrieben, wird im Kapitel 1 ausführlich beschrieben.

Um eine solche Entwicklung in Deutschland zu vermeiden, ist ein sorgfältiger und evidenzorientierter Umgang mit starken Schmerzmitteln dringend geboten. Denn auch bei uns haben sich die Schmerzmittelverordnungen in den letzten Jahren deutlich verändert. Präparate, die nicht zu den stark wirksamen Opioiden gehören, wurden während der vergangenen 24 Jahre um 23 % weniger verordnet, stark wirkende Schmerzmittel aus der Opioid-Familie im gleichen Zeitraum dagegen um 246 Prozent mehr. Dieser Zuwachs kommt allerdings nicht nur durch die sinnvolle und auch nützliche Behandlung von Patient\*innen z. B. mit Tumorschmerzen zustande – hier gab es in früheren Jahren häufig eine Unterversorgung – sondern durch einen steilen Anstieg der Verordnungen bei chronischen Rücken- oder Osteoporoseschmerzen. Dabei gibt es bislang kaum Studien, die einen Langzeitnutzen einer solchen Behandlung belegen.

Der Anstieg der Verschreibungshäufigkeit hat m. E. auch mit der relativ einfachen Anwendung von Schmerzpflastern (TTS) mit Opioiden zu tun, die leider häufig (85 %) auch für solche Patient\*innen verordnet werden, die vorher weder mit anderen Mitteln noch mit geringeren Dosierungen behandelt wurden – diese Kritik wurde bereits 2012 von Garbe und Kolleg\*innen geäußert. Dabei sollten solche Pflaster nur dann angewendet werden, wenn das Schlucken von Tabletten oder Kapseln Schwierigkeiten bereiten oder nicht mehr möglich ist.

Die Erfahrungen aus den USA sollten zur Vorsicht im Umgang mit starken Schmerzmitteln und zu einer umsichtigen Verordnungstätigkeit mahnen. Ein leichtfertiger Umgang mit diesen wichtigen Arzneimitteln schadet letztlich vor allem den Patientinnen und Patienten. Allerdings – und das muss auch betont und festgestellt werden – sind wir in Deutschland durch die Maßnahmen des Betäubungsmittelgesetzes, das umfangreiche Kontrollen bei der Verordnung von stark wirksamen Schmerzmitteln vorsieht, besser geschützt als in den USA. Dort darf

noch immer auch für rezeptpflichtige Mittel direkt bei den Patient\*innen geworben werden. Dies fördert das direkte Nachfragen und Anfordern bestimmter Präparate in der ärztlichen Praxis und beflügelt aggressives Marketing seitens der Pharmaunternehmen. Damit wird der Öffentlichkeit suggeriert, dass die pharmazeutischen Hersteller unter anderem auch für die Lösung von sozialmedizinischen Problemen am Arbeitsplatz oder im privaten Umfeld starke und rasche Lösungen anbieten können. Dass dies oftmals Scheinlösungen mit gravierenden Folgen sein können, zeigt die Opioidkrise in den USA.

Dieser Opioidreport, der in Kooperation mit der hkk in Bremen entstanden ist, zeigt, wie die Versorgungssituation in Deutschland aussieht. Ich möchte allen danken, die daran mitgewirkt haben, ob in der hkk oder im SOCIUM. Deutlich wird auch, dass Versorgungsforschung einen wichtigen Blick in die Behandlungscharakteristika von Patientinnen und Patienten ermöglicht, was letztlich Informationen zur Sicherheit in der Versorgung und zum Nutzen für Patient\*innen dienen kann.

Bremen, im April 2022,

Prof. Dr. Gerd Glaeske

## 1 Das Dossier einer Krise: Der Opioidkonsum in den USA

**Andrea Ernst**

2015 beobachtete man in den Vereinigten Staaten etwas höchst Ungewöhnliches: Die durchschnittliche Lebenserwartung ging zurück. Nach Angaben der Weltbankgruppe fiel sie von 78,8 Jahren im Jahr 2014 auf 78,7 Jahre im Jahr 2015 und dann auf 78,5 Jahre in den Jahren 2016 und 2017 (DeWeerd, 2019). Auch wenn sich diese Veränderungen nur hinter der Kommastelle bewegten, so verwiesen sie aus Sicht der Demograph\*innen auf ein bisher unbekanntes Phänomen: Obwohl in allen industrialisierten Ländern mit gutem Bildungsniveau und weitgehend stabiler Wirtschaft die Lebenserwartung kontinuierlich ansteigt, zeigte sich in den USA plötzlich der umgekehrte Trend. Was war passiert?

Die Detail-Analyse der Sterbeursachen überraschte: Sie zeigte eine wachsende Zahl an Selbsttötungen und eine deutlich wachsende Zahl an Menschen, die ihr Leben durch Drogenkonsum verloren. Die Todesrate durch Überdosierungen verdreifachte sich zwischen 1999 und 2017, die durch Opioid-Überdosierungen versechsfachte sich im gleichen Zeitraum (DeWeerd, 2019). Mitte 2017 starben in den USA jeden Tag etwa 140 Menschen an den Folgen einer Schmerzmittelsucht, die sie nicht mehr kontrollieren konnten.

2017 rief Präsident Trump schließlich den Nationalen Notstand aus, denn mit den herkömmlichen Mitteln der Drogenbekämpfung und -therapie ließ sich das Problem – das Massensterben – nicht lösen. Und tatsächlich: 2018 sank die Zahl der tödlichen Überdosierungen. Doch die Coronapandemie machte die beginnende Erholung unerwartet schnell wieder zunichte. Zwischen April 2020 und April 2021 wurden in den USA erstmals mehr als 100.000 Drogen-Todesopfer verzeichnet, mehr als 270 Tote pro Tag. Dies war eine Steigerung um 28 Prozent verglichen mit dem Vorjahreszeitraum (Süddeutsche Zeitung, 2022). Die Hauptursache lag im sich verdünnenden Netz von Hilfsangeboten und Betreuungseinrichtungen, die während der Pandemie geschlossen blieben oder zu denen der Zugang nur noch eingeschränkt möglich war. Niedrigschwellige Angebote an Abhängige verschwanden in den Lockdowns fast vollkommen. Zum Vergleich: In Deutschland wurden 2020 insgesamt 1.581 „drogenbedingte Todesfälle“ registriert (plus 13 Prozent), wobei hierzulande, anders als in den Vereinigten Staaten, die Langzeitfolgen von Drogenkonsum als Ursache mitgezählt werden. Bei einer rund vier Mal so großen Bevölkerungszahl verzeichneten die USA also mehr als 60-mal so viele Drogentote wie Deutschland (Der Beauftragte der Bundesregierung für Sucht- und Drogenfragen, 2021).

## Eine lange Geschichte – Opium und Opioide

Das, was in den USA passiert und passierte, vergleichen viele Sozialmediziner\*innen mit einer todbringenden Epidemie. Sie hatte ihren Anfang in den 1990er Jahren in den ärztlichen Praxen der Allgemeinmediziner\*innen genommen, als die hoch-aggressive Marketingstrategie des Pharmaunternehmens Purdue Pharma das Opioid-haltige Schmerzmittel OxyContin® mit falschen Abhängigkeitsangaben in den Markt drückte. OxyContin® auf Rezept wirkte wie ein Startschuss zu dieser Epidemie – und stieß auf Mediziner\*innen, die kaum Erfahrung in der Behandlung chronischer Schmerzen hatten.

Dabei kennen die USA Opium (getrockneter Milchsafte des Schlafmohns, der u.a. das Opioid-Alkaloid Morphin enthält) seit langem. Wahrscheinlich kamen unter dem Namen „Laudanum“ Opiumtinkturen zur Schmerzlinderung und Beruhigung schon in den Schiffsapotheken der ersten Auswanderer\*innen auf den amerikanischen Kontinent. Entwickelt wurde dieses „Allheilmittel“ in Europa von Paracelsus. Er mischte erstmals die Hauptbestandteile 90 % Wein und 10 % Opium erfolgreich zusammen (Ball, 2014). Im 15. und in den darauffolgenden Jahrhunderten erfuhr die Tinktur als Universal- und Wunderdroge eine außerordentliche Karriere. Die Wirksamkeit gegen akute Schmerzen aller Art war hervorragend und lindernd und so wurde Laudanum schließlich auch Kindern in verdünnter Form zur Ruhigstellung gegeben. Die Tinktur, das gelöste Opium, war quer über die Kontinente frei verfügbar, überall zu haben und so populär, dass man seine Beliebtheit in etwa mit dem heutigen Aspirin® vergleichen kann.

Tatsächlich diskutierte man die Suchtgefährdung und die Folgen der Abhängigkeit – steigende Einnahme und sinkende Wirkung, bzw. Gewöhnung – erst sehr spät. In den USA entwickelte sich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, insbesondere in den Jahren nach dem Bürgerkrieg 1865, eine schwere Opiatkrise. Offenbar ließen die Kriegsverheerungen und Verletzungen den Opiumkonsum steigen. Schließlich versuchte man auf der internationalen Opiumkonferenz 1909 (Rath, 2012) in Shanghai auf Initiative der USA und Großbritanniens eine weltweite restriktive Regelung zu forcieren. Das damalige Deutsche Reich unterstützte die prohibitive Position der USA letztlich nur halbherzig. Erst mit dem Versailler Vertrag, nach dem Ersten Weltkrieg, wurde Deutschland verpflichtet, sein Opiumgesetz gemäß dem internationalen Opiumabkommen von 1912 zu gestalten. Nach einigen Zwischenstationen, darunter die Anpassung an das internationale Opiumabkommen von 1925, trat der Vorläufer des heutigen Betäubungsmittelgesetzes am 1.1.1930 in Deutschland in Kraft (Jungblut, 2007).

Die USA begannen mit dem ersten Gesetz, das auf dem amerikanischen Kontinent am 9. Februar 1909 erlassen wurde, einen frühen, restriktiven Kurs. Einfuhr und

Gebrauch von Opium sollten ausschließlich zu medizinischen Zwecken erfolgen. In den 1920er Jahren regelten neue Gesetze die Besteuerung derjenigen, die Opium einführen, herstellen oder damit handeln, man verbot die Einfuhr von Rohopium zur Herstellung von Heroin, stellte eigene Finanzmittel zur Drogenbekämpfung bereit und erhöhte kontinuierlich ab den 1930er Jahren die Strafen für Drogendelikte (Walsh Jr., 1981). Die Gesetze aus der Zeit betrafen u. a. die Ausweisung von Ausländer\*innen, die wegen Drogendelikten verurteilt wurden und die Einziehung von Fahrzeugen oder Flugzeugen, die für den Transport von Betäubungsmitteln verwendet wurden. Bis in die 1980er Jahre kam es immer wieder zu Verschärfung der Strafen für Wiederholungstäter\*innen – und gleichzeitig wurde die Behandlung Abhängiger auf gesetzlicher Grundlage immer weiter ausgebaut. Ebenso schränkten strenge Gesetze im therapeutischen Bereich den Einsatz von Opioiden, also von synthetisch hergestellten Schmerzlösern, lange Zeit drastisch ein.

Warum also entsteht in einem Land, das eine so lange, restriktive und prohibitive Betäubungsmittelpolitik verfolgt wie die USA, Ende der 1990er Jahre eine Opioid-Epidemie, mit hunderttausenden Toten? Ein Land, mit frisch entbundenen Säuglingen, die den Tag ihrer Entbindung mit einem Opioid-Entzug beginnen, mit Eltern, die ihre Arbeit verlieren, mit Großeltern, die ihre Enkel\*innen großziehen, weil sich niemand anderer mehr in der Familie um die Kinder kümmern kann? (Maass, 2018).

### **Mittel gegen chronische Schmerzen und Schmerzen unbekannter Ursache**

Etwa Mitte der 1980er Jahre veränderte sich in den USA die medizinische Einschätzung gegenüber dem Einsatz von Opioiden, die ab 1937 in den chemischen Laboren der Pharmaindustrie entwickelt worden waren.

Bis dahin durfte man die Mittel fast ausschließlich nur zur schnellen, kurzfristigen Schmerzlinderung verordnen, zum Beispiel nach Operationen oder bei fortgeschrittenen, unheilbaren Tumorerkrankungen. Man hatte jedoch für das Auftreten chronischer Schmerzen, die sich von der Ursache ihrer Entstehung gelöst hatten, keine adäquate Behandlung. Das Erkennen von Schmerzen als eigenständige Krankheit begann erst in dieser Zeit. Beim neuen Blick auf das Phänomen „Chronischer Schmerz“, der nicht als Folge einer Erkrankung oder Verletzung auftrat, fehlten den Ärzt\*innen die Erfahrung und die medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten.

Ganz langsam begann sich der Gedanke festzusetzen, dass Opiode (als synthetisch hergestellte Substanzen) im Unterschied zu den Opiaten (aus dem Milchsaft des Schlafmohns hergestellt) doch sicherer sein könnten als angenommen. Ihr süchtig machendes Potential werde überschätzt, meinten manche Expert\*innen, ohne

dafür valide Studien präsentieren zu können. Als Beispiel sei hier eine viel zitierte Untersuchung aus dem Jahre 1986 angeführt, an der nur 38 Personen teilnahmen: Sie befürwortete im Ergebnis u. a. den Einsatz von Opioiden zur Behandlung chronischer Schmerzen, die nicht auf Krebs zurückzuführen sind: „Wir kommen zu dem Schluss, dass die Opioid-Erhaltungstherapie eine sichere, heilsame und humanere Alternative zu den Optionen einer Operation oder keiner Behandlung bei Patienten mit hartnäckigen, nicht bösartigen Schmerzen und ohne Drogenmissbrauch in der Vorgeschichte sein kann“ (Portenoy & Foley, 1986). Die Meinung, dass Abhängigkeit und Gewöhnung nur dann entstehen könnten, wenn Opioide als Wohlfühltableten in der Freizeit konsumiert werden, nicht aber, wenn man sie ärztlich verschrieben zur chronischen Schmerzbehandlung einnimmt, setzte sich langsam durch: Eine Position, die durch keine wissenschaftliche Erkenntnis untermauert werden konnte, aber dennoch eine unvorhersehbare Wirkkraft in den ärztlichen Praxen entfaltete.

Unterschiedliche US-Bundesstaaten begannen nun ihre Gesetze zur Behandlung hartnäckiger Schmerzen zu verändern und stellten Ärzt\*innen, die die chronischen Schmerzen ihrer Patient\*innen aggressiv mit Opioiden behandelten, straffrei. Die Verschreibung von Opioiden nahm in den 1980er und frühen 1990er Jahren schließlich allmählich zu (DeWeerd, 2019). Aber erst Mitte der 1990er Jahre, als das US-amerikanische Pharmaunternehmen Purdue Pharma sein bereits seit Jahrzehnten am Markt befindliches Medikament Oxycodon unter dem Namen OxyContin® neu auf den Markt brachte, schnellten die Verschreibungen sprunghaft nach oben.

Purdue Pharma hatte die Formulierung des „alten“ Oxycodon so verändert, dass es zu einer verzögerten Wirkstofffreisetzung kommen sollte – und versprach mit dieser Verzögerung im „neuen“ OxyContin® die Suchtgefahr auf ein vernachlässigbares Abhängigkeitsrisiko zu minimieren. Eine besondere Ummantelung der Pille sollte den Wirkstoff im Blutkreislauf der Patient\*innen gleichmäßig über viele Stunden verteilen. Dies verhindere jene Spitzenkonzentrationen im Blut, die in die Abhängigkeit führen würden – so das Versprechen von Purdue Pharma. Wissenschaftliche Studien dazu führte das Unternehmen allerdings nicht durch. Aber der Konzern investierte in gute Kontakte zur US-Arzneimittelbehörde „Food and Drug Administration“ (FDA): Auf der „grauen“ Payroll stand Curtis Wright, der Aufseher der Arzneimittelbehörde. Innerhalb nur eines Jahres ließ die Behörde nicht nur das Medikament OxyContin® zu (1996), sondern erlaubte auch für dessen besonders geringes Abhängigkeitsrisiko auf dem Beipackzettel zu werben. Nach einem weiteren Jahr wechselte Curtis Wright mit einem Einstiegsbonus von 400.000 Dollar zu Purdue Pharma (Elsenbruch, 2022).

## **Purdue Pharma**

Die Lobbyarbeit für OxyContin® funktionierte nicht nur direkt über die FDA, sondern auch über die Gesetzgeber in unterschiedlichen Bundesstaaten. Purdue Pharma finanzierte zusätzlich medizinische Fortbildungen für den Bereich der Schmerztherapie, sponserte ärztliche Berufsvereinigungen ebenso wie Patient\*innenorganisationen und schickte unzählige Pharma-Vertreter\*innen in die ärztlichen Praxen. Ausgewählt wurden dabei gezielt Ärzt\*innen, die als besonders verschreibungsfreudig galten oder als unerfahren im Umgang mit Opioiden. Im Mittelpunkt der Manipulation stand die folgende Aussage und später nachgewiesene Lüge: Das Abhängigkeitsrisiko von OxyContin® liege unter einem Prozent, das Mittel sei sicher und ohne Risiko auch bei moderaten Schmerzen in hohen Dosen und über lange Zeiträume zu verschreiben.

2007 gab Purdue Pharma zu, dass sie vom Abhängigkeitspotential wussten, dass sie es bewusst verschleierten und an dem ganz entscheidenden Punkt der verzögerten Wirkstofffreisetzung bewusst gelogen hatten. 17 Mitglieder des Unternehmens wurden angeklagt – der Bundesstaat Massachusetts hatte den Superior Court angerufen (Zimmermann, 2019). Das führte zu einer Geldstrafe von 635 Millionen US-Dollar. Die aufgestellte Behauptung, dass eine Tablette den Schmerz für zwölf Stunden betäube, wurde zur nachgewiesenen Falle für hunderttausende Amerikaner\*innen. In Wahrheit ließ die Wirkung bereits nach acht Stunden nach und erzeugte damit eben jene fatale Unregelmäßigkeit in der Oxycodon-Zufuhr, deren Überwindung sich Purdue rühmte. Davon wusste das Unternehmen, wie interne Dokumente zeigten, schon vor der Zulassung von OxyContin® (Keefe, 2021). Tatsächlich sind Opiode bei der Behandlung chronischer Schmerzen bei Patient\*innen ohne Krebserkrankung (CNTS bzw. LONTS) zumeist nicht wirksamer als andere Schmerzmittel; bei langfristiger Einnahme können die Betroffenen sogar eine Toleranz gegenüber den Medikamenten entwickeln und schmerzempfindlicher werden (Häuser et al., 2020b).

## **Die Sacklerfamilie**

In seinem Buch "Empire of Pain" (2021) enthüllt der Journalist und Schriftsteller Patrick Radden Keefe akribisch, wie die renommierte Inhaberfamilie Sackler – die Besitzer von Purdue Pharma – hunderttausende Amerikaner\*innen in die Drogensucht stürzte. Die Brüder Raymond, Mortimer und Arthur Sackler hatten ursprünglich 1952 das Pharmaunternehmen Purdue Pharma gemeinsam gekauft. Mit der erfolgreichen Produktion und Vermarktung von Schmerzmitteln, allen voran das Opioid OxyContin®, wurden die Nachkommen schließlich zu einer der 20 reichsten Familien der USA. Das Magazin Forbes schätzt ihr Vermögen auf 13 Milliarden Dollar. Wie sehr an der gegenwärtigen Suchtepidemie in den USA mit der

ursprünglichen Verordnung und langandauernden Einnahme von Opioiden verknüpft ist, errechnete die American Society of Addiction Medicine und stellte fest, dass für vier von fünf Heroinabhängigen OxyContin® die Einstiegsdroge war.

Im März 2019 liefen bereits 1.600 Klagen gegen die Sackler-Familie (Kort, 2019). Im September 2021 stimmte US-Konkurs-Richter Robert Drain einem Deal mit Purdue Pharma zu: Rund 3.000 Klagen hatten inzwischen Purdue Pharma in die Insolvenz getrieben. Die Familie Sackler blieb jedoch bis auf kleinere Millionenbeträge von höheren Strafen unberührt. Die neue Einigung sollte einen Umfang von zehn Milliarden Dollar (8,5 Milliarden Euro) betragen und Suchtopfern ebenso zugutekommen, wie Kommunal- und Staatsregierungen, die Suchtkliniken zu betreiben hatten. Gleichzeitig verpflichtete der Deal die Familie Sackler aus dem insolventen Unternehmen Purdue Pharma auszuschneiden und 4,5 Milliarden Dollar der Entschädigungssumme aus dem Privatvermögen beizutragen. Dafür sollten sie von allen zukünftigen Zivilklagen ausgenommen werden (Handelsblatt, 2021). Im Dezember 2021 kippte eine Bunderichterin diesen s. g. „Immunitätsdeal“ (Kretschmer, 2021). Die vollständige juristische Aufarbeitung der „Drogen-Epidemie auf Rezept“ wird also noch dauern.

### **Die Suchtspirale**

Bisher verlief die Opioid epidemie in drei Phasen: In der ersten dominierten die verschreibungspflichtigen Opiode wie OxyContin®, in der zweiten begannen die Menschen Heroin zu konsumieren und in der dritten Phase wechselten sie zu billigeren, aber stärkeren synthetische Opioiden wie Fentanyl.

Die erste Phase, von Mitte der 1990er Jahre bis etwa 2010, war nicht nur durch die zunehmende Sucht, sondern auch durch zunehmende Todesfälle gekennzeichnet. Sie entstanden durch das Überdosieren der verschreibungspflichtigen Opiode. Dies geschah auch durch das Zerstampfen der Außenhülle der Pillen – um damit schneller an das Opioid selbst heranzukommen und rascher und schneller die Wirkung zu verspüren. Die betroffenen Menschen steigerten die Dosis immer weiter und mussten dabei auch über die Grenzen von Bundesstaaten von Arzt zu Ärztin wechseln. Der gesetzliche Schutz der Privatsphäre von Patient\*innen und die fehlende Zusammenarbeit der US-Bundesstaaten untereinander führten schließlich dazu, dass die Patient\*innen mit ihren zahlreichen Opioid-Rezepten, die sie auf den Reisen von Arzt zu Ärztin sammelten, auch überschüssige Pillen verkaufen konnten. Dadurch breitete sich die Suchtepidemie besonders schnell aus.

Als das Ausmaß der Sucht deutlich wurde, änderten die Ärzt\*innenorganisationen ihre Verschreibungsrichtlinien und die US-Bundesstaaten und Bundesbehörden gingen rigoros gegen die Verfügbarkeit der Medikamente vor. Purdue Pharma

formulierte OxyContin® sogar neu, um es schwieriger zu machen, es zu zerdrücken und zu inhalieren. Es wurde tatsächlich komplizierter an die Medikamente heranzukommen. Und an diesem Punkt sahen nun die „klassischen“ Drogendealer ihre Chance und überschwemmten mit billigem Heroin den Markt. Dieses Heroin war deutlich günstiger als die Tabletten und es war leichter zu beschaffen. Viele Opioidpatient\*innen stiegen nun auf diese Droge um. Einer Studie zufolge ist die Wahrscheinlichkeit, dass Menschen, die in der Vergangenheit verschreibungspflichtige Opioide konsumiert haben, mit Heroin beginnen, 13-mal höher als bei Menschen, die keine verschreibungspflichtigen Opioide konsumiert haben (Cerdea et al., 2015).

Um 2013 verschoben sich die Konturen der Epidemie zum dritten Mal. Heroinhändler begannen ihre Produkte mit Füllstoffen und Fentanyl, einem synthetischen Opioid, zu mischen. Da Fentanyl stärker wirkt als Heroin, ist es auch tödlicher. Nach Angaben der US-amerikanischen Zentren für Krankheitskontrolle und -prävention stiegen die Todesfälle durch Überdosierungen aufgrund von Fentanyl und ähnlichen Molekülen zwischen 2013 und 2016 um 88% pro Jahr (DeWeerd, 2019). Im Jahr 2020 starben in den USA 90.000 Menschen an einer Überdosis Drogen, jeder zweite von ihnen nahm auch das Opioid Fentanyl (Kastein, 2021).

### **Die USA: Ein verletzliches System?**

Studien zeigen, dass das Auftreten von Schmerzen in Frankreich und Italien ähnlich hoch ist wie in den Vereinigten Staaten (Tsang et al., 2008). Den Daten der Vereinten Nationen zufolge verschreiben US-amerikanische Ärzt\*innen jedoch fünfeinhalbmal mehr Opioide als ihre Kolleg\*innen in Frankreich und achtmal mehr als in Italien. Diese kulturell unterschiedliche Verschreibungspraxis könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patient\*innen in den USA stärker als in Europa ein Rezept von ihrem Arzt/ ihrer Ärztin nicht nur erwarten, sondern auch einfordern (Häuser et al., 2020a).

Die Möglichkeit verschreibungspflichtige Arzneimittel in der ärztlichen Praxis zu verlangen, wird durch die in den USA gesetzlich erlaubte „Publikumswerbung“ forciert. Seit 1997 ist das direkte Bewerben verschreibungspflichtiger Medikamente in den sozialen Medien, über Anzeigen, TV oder Hörfunk ausdrücklich gestattet. Diese „Freiheit“ gibt es neben den USA nur noch in Neuseeland (Edalat, 2017). In allen anderen Staaten versucht man durch das Verbot der Publikumswerbung für verschreibungspflichtige Medikamente zu verhindern, dass die Pharmaindustrie die Patient\*innen direkt anspricht.

Ein weiteres Einfallstor für die Opioidkrise in den USA könnte das vorrangig private gesundheitliche Versicherungssystem sein. In diesem ist es für die Patient\*innen kostengünstiger in einer der großen Apothekenketten ein Medikament zu kaufen, als auf andere Formen der Schmerzbekämpfung, wie Entspannungstechniken, Physio- oder Psychotherapie zu setzen. Hinzu kommt, dass in den USA generell sehr wenige psychosoziale Dienste, ambulante Beratungszentren oder interdisziplinäre Schmerztherapie-Einrichtungen zur Verfügung stehen (Sullivan; Howe, 2013)

Nur wer bereits zu den Wohlhabenden zählt, kann sich alternative Hilfen suchen, für alle anderen sind Arzneimittel die kostengünstigste Chance der Schmerzbekämpfung. So verdienten und verdienen auch die großen Apotheken in den USA an der Suchtepidemie. Ende November 2021 sprach die Jury des Bundesgerichts Cleveland in einem beispielgebenden Verfahren die großen US-Apothekenketten Walmart, CVS und Walgreens schuldig, mit der laxen Vergabe von Schmerzmitteln an der Epidemie mitverdient zu haben. Geklagt hatten zwei Bezirke in Ohio, deren Anwälte feststellten, dass die Apotheken alle Hinweise auf verdächtig hohe Absätze von Opioiden missachtet hätten. Ein Teil der Medikamente landete später auf dem Schwarzmarkt. Die Höhe des Schadenersatzes ist noch nicht entschieden – die Unternehmen kündigten Berufung an (ARD-Tagesschau, 2021).

Eine weitere US-Besonderheit könnten die großen sozialen Gegensätze zwischen den Bundesstaaten und den Menschen unterschiedlicher Hautfarbe sein. Rassistische Einstellungen und Klischees verstellten in den ersten Jahren den Blick auf den steigenden Opioid- und Heroinkonsum. Purdue Pharma konzentrierte sich bei der anfänglichen Vermarktung von OxyContin® auf weiße, eher vermehrte Vorstädte und ländliche Gemeinden. *Weiß*e Familien der unteren Mittelschicht, die unauffällig ihrer Arbeit nachgehen, widersprachen vollkommen dem Klischee des „afroamerikanischen Junkies, der in der Innenstadt versucht, sich illegalen Stoff zu besorgen“. Mit der Vermarktungspraxis in Richtung weißer Bevölkerung sprach Purdue Pharma gezielt Ärzt\*innen an, die davon ausgingen, dass „ihre“ (*weißen*) Patient\*innen nicht suchtgefährdet sein (könnten) – ein deutlich rassistischer Subtext. Dass die jeweiligen Regionen, in denen die Epidemie besonders stark grassierte, auch jene (*weißen*) Gemeinden waren, die von Arbeitsplatzverlusten und wirtschaftlichem Abstieg besonders hart getroffen worden waren, wurde ebenfalls lange übersehen (DeWeerd, 2019).

So stellen Häuser und Kollegen in ihrem Editorial 2020 fest: „Der Gebrauch von Opioiden wurde in den USA zum Zufluchtsort von Menschen vor körperlichen und sozialen Traumata, sozialer Benachteiligung und Hoffnungslosigkeit. Das blinde Vertrauen in Opioide kann als Sinnbild für das Gesundheitssystem der USA bezeichnet werden, in dem schnelle und vereinfachende Antworten auf komplexe körperliche und geistige Gesundheitsbedürfnisse bevorzugt werden“ (Häuser et al., 2020a: 2).

## 2 Grundlagen Schmerzbehandlung

### 2.1 Schmerz – Definition, Charakteristik und Epidemiologie

Schmerzen können durch Erkrankungen, Verletzungen und Entzündungen hervorgerufen werden. Die Schmerzerfahrung an sich ist immer ein subjektives Erlebnis und unterscheidet sich von Mensch zu Mensch. Der akute Schmerz nimmt eine Warn- und Schutzfunktion ein. Zudem können Schmerzen auf Erkrankungen hinweisen, zum Beispiel auf einen Herzinfarkt oder auf Tumorerkrankungen (IASP, 2011).

Treten Schmerzen häufiger oder über einen längeren Zeitraum auf, so kann dies ein Hinweis dafür sein, dass z. B. das Verhalten im Alltag umgestellt werden muss. Ein typisches Beispiel hierfür sind Rückenschmerzen, die oftmals durch falsche Belastungen am Arbeitsplatz zustande kommen. Bei einer Schmerzdauer von sechs Monaten und länger spricht man von einem chronischen Schmerz. Die Funktion als Warn- und Schutzsystem ist in diesem Fall verloren gegangen. Der Schmerz kann als eigenständige Erkrankung angesehen werden (Hauschild et al., 2017). Ziel der Versorgung von Schmerzpatient\*innen ist, eine mögliche Chronifizierung zu verhindern. Dazu müssen sie sofort angemessen behandelt werden. Es gelte heute als Kunstfehler, wenn Schmerzen nicht frühzeitig und sachgerecht behandelt würden (Langbein et al., 2019). Leider sind aber viele Schmerzpatient\*innen über mehrere Jahre auf der Suche nach einer effektiven Therapie. In dieser Zeit kann eine Chronifizierung entstehen bzw. fortschreiten und die Behandlung umso schwieriger gestalten (Koch et al., 2008).

Bei einer Befragung in ambulanten Arztpraxen antworteten 42,5 % der Teilnehmer, dass Schmerzen der Hauptgrund für den Arztbesuch seien. Insgesamt waren jedoch 62 % an dem Befragungstag von Schmerzen betroffen – 40 % berichteten von einem Schmerzleiden seit über sechs Monaten. Von diesen chronischen Schmerzpatienten waren 67,5 % weiblich und 32,5 % männlich. Gut 88 % der Befragten mit chronischem Schmerz fühlten sich im Alltag dadurch negativ beeinflusst und erlebten Einschränkungen im Arbeitsleben (Frießem et al., 2009). Insgesamt werden Schmerzpatient\*innen eher selten wegen schmerzbedingter Diagnosen stationär behandelt – die Behandlung erfolgt vorwiegend ambulant. Zudem erfolgen die Therapien scheinbar häufig monodisziplinär: Der „Versorgungsatlas Schmerz“ zeigt auf, dass nur 0,6 % aller Schmerzpatient\*innen eine stationäre multimodale Schmerztherapie und 1,0 % eine komplexe ambulante Schmerztherapie erhalten haben (IGES, 2011). Rückenschmerz ist die häufigste Schmerzart: In ganz Deutschland leiden jede fünfte Frau und jeder siebte Mann unter Rückenschmerzen. Die volkswirtschaftlichen Kosten, die alleine durch Rückenschmerzen entstehen, sind enorm. Der Anteil der Kosten, der sich auf die medizinische

Behandlung an sich bezieht, beläuft sich auf lediglich 15 %. Die restlichen 85 % der Gesamtkosten entstehen vor allem aufgrund von Arbeits- und Erwerbsunfähigkeit (Lange et al., 2007). Rückenschmerzpatient\*innen mit Hinweisen auf eine Chronifizierung weisen eine erhöhte Anzahl ambulanter Behandlungsfälle, Krankenhaustage und Arbeitsunfähigkeitstage auf, im Vergleich zu Patienten ohne Hinweis auf Chronifizierung. Zudem erhalten sie häufiger eine ambulante oder stationäre komplexe Schmerztherapie (IGES, 2011). Die Behandlungseffektivität bei Patienten mit chronischem Rückenschmerz in der ambulanten Versorgung (ohne spezielle Schmerztherapeuten) ist allerdings gering, wahrscheinlich durch die häufigen monodisziplinären Ansätze: Die Ergebnisse einer Studie von Lang und Kollegen (2000) zeigen, dass damit nur etwa 30 % der Patienten geholfen werden konnte. Außerdem wird geschätzt, dass etwa 2.500 interdisziplinär arbeitende Schmerzeinrichtungen in Deutschland fehlen (Koch et al., 2008).

## **2.2 Starke Schmerzmittel (Analgetika) im Überblick**

In der Gruppe der "Opioide" werden Wirkstoffe zusammengefasst, die korrekt in Opiate und Opioide unterschieden werden müssten. Opiate sind jene Substanzen, die schon seit langem aus Opium, dem getrockneten Milchsaft des Schlafmohns (*Papaver somniferum*, nicht zu verwechseln mit *Papaver rhoeas*, dem Klatschmohn), gewonnen wurden und auch heute noch in großem Maßstab daraus hergestellt werden. Wichtigster Bestandteil von Opium ist Morphin (*Morphium*). Auch Kodein gehört zu den Opiaten. Als Opioide werden synthetisch hergestellte Wirkstoffe bezeichnet, deren chemischer Aufbau den Opiaten ähnelt und die morphinartig wirken. Die jeweiligen Opioide wirken im Vergleich zu Morphin unterschiedlich stark und haben verschiedene Vor- und Nachteile. Die Wirkung von Morphin sowie sämtlicher weiterer Opioide wird über sogenannte Opioidrezeptoren vermittelt, die an Zellen des zentralen Nervensystems lokalisiert sind.

Wie Schmerzreize wahrgenommen und verarbeitet werden, kann der Körper mit Endorphinen beeinflussen. Opioide lindern Schmerzen, weil sie die Wirkung der körpereigenen Endorphine nachahmen. Dabei greifen sie auf unterschiedliche Weise an: Sie verhindern, dass die Schmerzen ins Gehirn weitergeleitet werden, sie dämpfen dort die Schmerzempfindung und beeinflussen, wie das Gehirn die Schmerzen bewertet. Im Ergebnis weiß der Kranke zwar, dass er Schmerzen hat, empfindet sie aber nicht als belastend oder quälend.

Nachfolgende Bewertungen der Wirkstoffe basieren auf konsentierten Gutachten von Professor Gerd Glaeske, Dr. rer. nat. Judith Günther und Professor Christoph Maier (Glaeske et al. 2022).

Die meisten innerlich angewendeten Opiode werden bei starken Schmerzen als "geeignet" bewertet. Ausgenommen sind davon Tapentadol, das als vergleichsweise neuer Vertreter der Wirkstoffgruppe als "auch geeignet" gilt, und Pethidin-Tropfen, die als "wenig geeignet" bewertet werden.

**Buprenorphin** ist eine synthetische Weiterentwicklung eines Opiuminhaltsstoffs. Bis zu einer Dosis von vier Milligramm am Tag wirkt eingenommenes Buprenorphin stärker als Morphin, danach lässt sich die Wirkstärke selbst dann nicht mehr steigern, wenn die Dosis erhöht wird. Stattdessen intensivieren sich nur noch die Nebenwirkungen.

Buprenorphin gibt es als Tabletten, die im Mund zergehen müssen (Sublingualtabletten), und als Pflaster zum Aufkleben auf die Haut. Die Sublingualtabletten werden als "geeignet" bewertet, um starke und stärkste Schmerzen zu bekämpfen, die Pflaster als "mit Einschränkung geeignet".

Für Menschen, die nicht schlucken können oder bei denen die Aufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt gestört ist, haben Pflaster Vorteile. Aus ihnen tritt das Schmerzmittel über einen längeren Zeitraum durch die Haut ins Blut über, gelangt so direkt ins Schmerzzentrum des Zentralnervensystems und unterdrückt die Schmerzen dauerhaft. Es muss also nicht erst den Magen passieren. Allerdings ist es mit Pflastern nicht möglich, rasch auf einen sich ändernden Schmerzmittelbedarf zu reagieren. Darüber hinaus wird die Therapie bei Pflasteranwendung unsicher, weil sich die Wirkstoffmenge, die aus dem Pflaster ins Blut übertritt, durch eine Reihe von Faktoren verringern oder erhöhen kann. Zudem sind relativ leicht Überdosierungen möglich, weil der Wirkstoff zunächst in der Haut gespeichert wird und von dort selbst nach dem Entfernen des Pflasters noch viele Stunden lang ins Blut abgegeben wird.

Trotz eigentlich ausreichender schmerzunterdrückender Behandlung können manchmal noch Schmerzattacken, sogenannte Durchbruchschmerzen, auftreten. Um sie zu dämpfen, gelten Morphin-Tropfen als Mittel der Wahl. Doch bei Patient\*innen, die Buprenorphin-Pflaster zur Dauerbehandlung nutzen, eignen sich Morphin-Tropfen nicht, denn Buprenorphin macht einen Teil der Morphinwirkung zunichte. In diesem Fall sind Buprenorphin-haltige Sublingualtabletten besser geeignet.

**Dihydrokodein** wirkt dreimal so stark wie Kodein, aber schwächer als Morphin.

**Fentanyl** ist ein starkwirkendes Opioid. Unter den meistverordneten Arzneimitteln ist seine Pflasterzubereitung besonders häufig vertreten. Aufgrund der genannten Probleme, die sich mit der Pflasteranwendung ergeben können, werden Fentanyl-Pflaster als "mit Einschränkung geeignet" bewertet. Ihr Einsatz ist nur gerechtfertigt, wenn die Betroffenen Schluckstörungen haben oder die Wirkstoffaufnahme aus dem Magen-Darm-Trakt gestört ist.

Von **Fentanyl** gibt es außerdem Bukkaltabletten, eine schnellwirkende Zubereitungsform, mit der Durchbruchschmerzen behandelt werden können. Die Tabletten bleiben einige Zeit im Mund, wo der Wirkstoff rasch ins Blut übertritt. Die schmerzstillende Wirkung setzt nach wenigen Minuten ein, hält aber nur kurze Zeit an. Fentanyl-Bukkaltabletten wirken sogar noch schneller als andere schnellwirkende Opioid-Zubereitungen und ihre Anwendung wird zudem als angenehmer empfunden. Der rasche Wirkeintritt und die kurze Wirkdauer bergen allerdings die Gefahr, dass sie zu häufig eingesetzt werden. Dann kann sich eine Form von psychischer Abhängigkeit einstellen, die bei angemessen behandelten Schmerzpatient\*innen sonst nicht vorkommt. Da dieses Missbrauchspotenzial von Fentanyl-Bukkaltabletten im Vergleich zu den anderen schnellwirkenden Opioid-Zubereitungen noch nicht hinreichend abschätzbar ist, werden sie als "mit Einschränkung geeignet" bewertet. Sie sollen nur angewendet werden, wenn bei einer Tumorerkrankung trotz Dauerbehandlung mit ausreichend hoch dosierten Opioiden Durchbruchschmerzen auftreten, die mit keiner der anderen schnellwirkenden Opioid-Zubereitungen behandelt werden können.

**Hydromorphon** wirkt etwa siebenmal stärker als Morphin, darüber hinaus schneller, aber kürzer.

**Kodein** ist ein schwach wirkendes Opioid. Es lindert mäßig starke Schmerzen und stillt Husten. Als alleiniges Mittel kommt Kodein heutzutage kaum noch zum Einsatz. Bei höherer Dosierung treten relativ bald Nebenwirkungen wie Verstopfung, Schwierigkeiten beim Denken und flache Atmung auf. Zur Schmerzbehandlung wird es vornehmlich mit anderen Schmerzwerkstoffen wie Acetylsalicylsäure, Ibuprofen oder Paracetamol kombiniert.

**Levomethadon** (= Methadon) wirkt etwa viermal so stark wie Morphin und länger. Es reichert sich im Körper an und wird, abhängig vom Säuregrad des Urins, im Verlauf von 15 bis 75 Stunden aus dem Körper ausgeschwemmt. Daher müssen Dosis und Einnahmeabstände während der Behandlung ständig angepasst werden. Das macht die Anwendung kompliziert und unsicher. Zur Schmerzbehandlung wird Levomethadon vornehmlich in Tropfenform eingesetzt, es stehen aber auch

Injektionslösungen zur Verfügung. Methadon dient auch als Ersatzstoff bei Drogenkranken (z. B. Heroinabhängigen). Die hierfür verwendeten Lösungen dürfen nicht von Schmerzpatient\*innen genommen werden, weil diese Zubereitungen nicht ausreichend genau dosiert werden können.

**Oxycodon** wirkt etwa doppelt so stark wie Morphin.

**Pethidin** wirkt fünf- bis zehnmal schwächer als Morphin und die Schmerzstillung hält nur zwei bis drei Stunden an. Bei seinem Abbau entstehen im Körper schädliche Substanzen. Sie bleiben 15 bis 20 Stunden lang wirksam und können Krampfstände und Halluzinationen hervorrufen. Bei wiederholter Anwendung von Pethidin oder Dauertherapie können sich diese Abbauprodukte im Körper anreichern. Daher wird Pethidin zur Dauerbehandlung von starken Schmerzen als "wenig geeignet" bewertet. Sein Einsatz ist allenfalls in wenigen Einzelfällen zur kurzzeitigen Schmerzlinderung bei Geburten zu vertreten.

**Piritramid** wirkt etwa ebenso stark wie Morphin und etwas länger. Es soll den Kreislauf weniger belasten als Morphin, ist aber insgesamt schlecht untersucht.

**Tapentadol** gleicht in seiner Wirkstärke etwa der von Oxycodon, sein Wirkmechanismus ähnelt dem von Tramadol (s.u.). Damit unterscheidet es sich etwas von Morphin und anderen Opioiden. Daher erhoffte man sich, dass Tapentadol bei chronischen Schmerzen im Vergleich zu anderen Opioiden einen Vorteil haben könnte. Das ließ sich jedoch nicht beweisen. Bei starken Schmerzen durch Kniegelenkarthrose und anhaltenden Schmerzen im unteren Rücken ist es ähnlich gut wirksam wie **Oxycodon**. Im Vergleich zu diesem scheinen bei einer Behandlung mit Tapentadol Magen-Darm-Beschwerden zwar etwas seltener aufzutreten, doch auch das ist nicht sicher bewiesen. Wie wirksam Tapentadol im Vergleich zu Tramadol oder dem Standardmittel Morphin ist, ist nicht untersucht. Auch sein Nutzen bei anderen chronischen Schmerzen als den Genannten, insbesondere bei Tumorschmerzen, ist unklar. Tapentadol wird als "auch geeignet" bei chronischen Schmerzen angesehen, wenn diese mit einem Opioid behandelt werden müssen. Es ist noch wenig erprobt.

**Tramadol** greift an zwei Stellen der Schmerz Wahrnehmung an. Es bindet wie Morphin und andere Opioide an die Opioidrezeptoren, zusätzlich hemmt es die Wiederaufnahme von Botenstoffen, die an der Reizleitung beteiligt sind, in die Nervenzellen. Tramadol wirkt etwa ein Zehntel so stark wie Morphin.

Die nachfolgende Tabelle 3.1 verdeutlicht nochmals die relative Wirkstärke der einzelnen Applikationsformen der Opiate bzw. Opioide im Vergleich zu oralem bzw. intravenös verabreichtem Morphin. Es fallen die im Vergleich zu Morphin

schwächeren Opiate auf, d.h. Tramadol, Tilidin oder Tapentadol. Die höchste Wirkstärke findet sich bei Buprenorphin bzw. Fentanyl.

**Tab. 2.1: Äquivalenzdosen der Opiode und Opiate**

	Wirkstoff	Handelsname® (Verabreichung)	Potenz zu Morphin	
			oral	i. v.
oral/rektal	Tramadol	Tramal (oral, rektal)	0,1-0,2	-/-
	Tilidin	Tilidin, Valoron (oral)	0,1-0,3	-/-
	Morphin	Morphin (oral, rektal)	1	0,33
	Oxycodon	Oxycodon, Oxygesic (oral)	1,5	-/-
	L-Methadon (*)	L-Polamidon (oral)	4	0,75
	Hydromorphon	Hydromorphon, Palladon (oral)	5-7,5	-/-
	Buprenorphin	Temgesic (s. l.)	60-100	-/-
	Tapentadol	Palexia (oral)	0,4	-/-
s. c. / i. m. / i. v.	Tramadol	Tramal (s. c./i. m./i. v.)	-/-	0,1
	Morphin	Morphin (s. c./i. m./i. v.)	3	1
	Hydromorphon	Palladon (i. v.)	-/-	5-7,5
	Oxycodon	Oxygesic (s. c./i. v.)	-/-	1,5
	Piritramid	Piritramid (i. v.)	2,1	0,7
	Buprenorphin	Temgesic (s. c./i. m./i. v.)	67-150	22-50
transdermal	Buprenorphin	Transec (TTS)	75-115	25-38
	Fentanyl	Durogesic (TTS)	100	0,8

Quelle: KKIMK, 2014.

### 2.3 Informationen zur Anwendung stark wirksamer Schmerzmittel

Nach einer Verletzung, Operation oder einem Herzinfarkt wird ein Schmerzmittel oft in die Vene gespritzt (i. v.), damit es sofort wirkt. Bei anhaltenden Schmerzen empfiehlt sich hingegen ein schmerzunterdrückendes Behandlungsschema. Dabei wartet man nicht, bis die Schmerzen auftreten, sondern nimmt das Medikament nach der Uhr ein, sodass kontinuierlich ein gleichbleibender Arzneistoffspiegel im Körper wirkt und die Schmerzen beherrschbar sind. Auf diese Weise bildet sich kein Schmerzgedächtnis aus, das die weitere Schmerzbehandlung sehr erschweren würde. Für diese Dauerbehandlung werden Opiode mit längerer Wirkdauer oder

Tabletten mit verzögerter Freisetzung (Retardtabletten) eingenommen. Eine andere Möglichkeit ist das Aufkleben von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) zur kontinuierlichen Wirkstoffabgabe, sogenannten Schmerzmittelpflastern.

Die Opioiddosierung muss dem individuellen Schmerzempfinden und dem Krankheitsverlauf angepasst werden. Es wird mit einer geringen Dosis begonnen und langsam so weit gesteigert, bis der Betroffene schmerzfrei ist. Wird die Dosis abrupt erhöht, kann das die Atemfunktion dämpfen und einen lebensgefährlichen Sauerstoffmangel hervorrufen. Allerdings kann es bei einer Tumorerkrankung, deren Schmerzen man mit einer angemessenen Schmerztherapie rund um die Uhr im Griff hat, von Zeit zu Zeit besonders intensive Schmerzattacken geben. Mediziner bezeichnen sie als Durchbruchschmerzen. Eigentlich treten Durchbruchschmerzen eher selten auf. Werden solche Schmerzattacken jedoch häufiger beklagt, liegt das meist nicht daran, dass die Schmerzen stärker geworden sind. Vielmehr sollte der Arzt/ die Ärztin prüfen, ob das Dauermedikament zur Schmerzunterdrückung vielleicht zu niedrig dosiert ist, ob das gewählte Medikament nicht stark genug wirkt, ob sich der Körper zu sehr an diese Substanz gewöhnt hat oder ob sich die zugrundeliegende Erkrankung verschlimmert hat. Mehrmals am Tag auftretende Durchbruchschmerzen sind eine Mahnung, die Schmerztherapie insgesamt zu überprüfen und gegebenenfalls anzupassen. Ein Übergebrauch von kurz wirkenden Schmerztherapeutika birgt die Gefahr, dass sich eine Schmerzüberempfindlichkeit entwickelt.

Gelegentliche Durchbruchschmerzen sollen mit einem Opioid bekämpft werden, das rasch wirkt und zusätzlich zu der sonstigen Dauermedikation gegeben wird. Üblicherweise ist das Morphin in Tropfenform. Allerdings gibt es inzwischen auch von anderen Opioiden kurzwirkende Zubereitungsformen, die zur Behandlung von Durchbruchschmerzen eingesetzt werden können. Hierzu gehören Bukkal-, Lutsch-, Schmelz- und Sublingualtabletten. Ihr Einsatz wird jedoch je nach Wirkstoff und Zubereitungsart unterschiedlich bewertet. Zwar bergen sie alle ein Abhängigkeitsrisiko, doch es gibt Hinweise, dass dieses umso mehr steigt, je rascher die Wirkung einsetzt und wieder abflaut. Produkte mit sehr raschem Wirkungseintritt, kurzer Wirkdauer und hoher Wirkstärke werden daher besonders kritisch gesehen.

Die Opioidbehandlung kann so lange fortgesetzt werden, wie die Schmerzen andauern – bei Bedarf bis zum Lebensende. Bei nicht tödlichen Erkrankungen sollte von Zeit zu Zeit geprüft werden, ob die Schmerzen schwächer geworden sind und das Mittel abgesetzt werden kann. Dazu wird die Dosierung des Medikaments nach ärztlicher Anweisung langsam reduziert. Dieses "Ausschleichen" aus der Behandlung ist notwendig, weil sich der Körper auf das Medikament eingestellt hat.

Wird es abrupt abgesetzt, treten Entzugserscheinungen auf: Der/die Betroffene empfindet zunächst große Angst, atmet schnell, schwitzt und die Augen tränen. Dann weiten sich die Pupillen, heiße und kalte Schauer laufen über den Körper, eine Gänsehaut entsteht. Im weiteren Verlauf treten Durchfall, Erbrechen, Muskelkrämpfe und Schmerzen auf. Dieses sind die typischen Entzugserscheinungen nach einer langen Morphinbehandlung; bei den anderen Opioiden können sie etwas anders und weniger heftig ausfallen.

#### **2.4 Darreichungsformen stark wirksamer Schmerzmittel**

**Retardtabletten**, aus denen der Wirkstoff nach und nach freigesetzt wird, müssen immer als Ganzes geschluckt werden. Sie dürfen keinesfalls zerteilt, zerschnitten oder zerkaut werden, denn dann könnte zu viel Wirkstoff auf einmal freigesetzt werden. Das kann zu einer Überdosierung führen mit der Gefahr, dass die Atmung beeinträchtigt wird.

**Buprenorphin-Sublingualtabletten:** Die übliche Dosis sind 0,2 bis 0,4 Milligramm alle sechs bis acht Stunden. Die Wirkung beginnt nach gut einer halben Stunde und hält sechs bis acht Stunden an. Sublingualtabletten werden unter die Zunge gelegt und lösen sich dort innerhalb weniger Minuten auf. Ist der Mund sehr trocken, kann man einige Tropfen Wasser hineinträufeln. Die Tabletten dürfen jedoch nicht gelutscht, gekaut oder hinuntergeschluckt werden. Die besondere Anwendungsform garantiert, dass der Wirkstoff durch die Mundschleimhaut direkt ins Blut übertritt und rasch wirkt.

Besonders in den ersten Tagen der Therapie mit Buprenorphin sollte das Mittel im Liegen eingenommen und ein bis zwei Stunden liegend verbracht werden. Eine starke Blutdruckabsenkung mit damit verbundenem Schwindel kann so vermieden werden.

**Buprenorphin-Pflaster:** Bei Pflastern setzt die schmerzstillende Wirkung des Opioids verzögert ein. Zur Behandlung akuter Schmerzen sind sie daher untauglich. Wie gut die Pflasteranwendung wirkt, lässt sich erst nach 24 Stunden beurteilen. Wird die Opioidbehandlung von Anbeginn mit Pflastern durchgeführt, müssen die mit der geringsten Stärke gewählt werden. Eine Überdosierung kann vor allem die Atmung gravierend beeinträchtigen. Da das Risiko dafür nur schwer abzuschätzen ist, sollten Patient\*innen zu Beginn der Pflasterbehandlung ärztlich überwacht werden. Um die Dosis zu verringern, müssen Pflaster mit einer geringeren Wirkstoffmenge gewählt werden. Keinesfalls dürfen die Pflaster zerschnitten werden, da nicht bekannt ist, wie viel Wirkstoff aus einem zerschnittenen Pflaster in den Körper gelangt. Wurde das Opioid vor der Pflasteranwendung zum Beispiel in Tablettenform eingenommen, ist die Gefahr einer Atembeeinträchtigung gut

einzuschätzen. Dann errechnet der Arzt/die Ärztin die erforderliche Wirkstärke des Pflasters anhand der bisherigen Opioidmenge. Buprenorphin-Pflaster bleiben je nach Hersteller zwischen vier und sieben Tagen auf der Haut. Dann wird ein neues Pflaster auf eine andere Hautstelle aufgeklebt.

**Dihydrokodein** wird vornehmlich als Retardtabletten verordnet, die ihren Inhaltsstoff nach und nach freisetzen. Von diesen werden alle zwölf Stunden 60 bis 120 Milligramm eingenommen. Die Wirkung setzt nach einer halben bis ganzen Stunde ein. Dosierungen über 240 Milligramm täglich sind nicht ausreichend untersucht; bei einer Dosissteigerung über diesen Wert können sich die unerwünschten Wirkungen verstärken.

**Fentanyl-Bukkaltabletten:** Die Tablette wird sofort, nachdem sie gemäß den Empfehlungen des Herstellers aus der Verpackung entnommen wurde, unzerkaut in die Backetasche oder unter die Zunge gelegt. Dort soll sie sich langsam auflösen, nicht gelutscht oder gekaut werden. Ist nach 30 Minuten noch ein Tablettenrest übrig, kann er hinuntergeschluckt werden. Bei sehr trockenem Mund ist es hilfreich, ihn vorher mit Wasser auszuspülen. Eine Tablette enthält 100 Milligramm Fentanyl. Das ist die normale Anfangsdosis, bei der nach fünf bis 15 Minuten die schmerzstillende Wirkung eintritt. Mehr als zwei Tabletten dürfen pro Schmerzattacke nicht verwendet werden. Bevor eine erneute Schmerzattacke mit Fentanyl-Bukkaltabletten behandelt werden darf, müssen mindestens vier Stunden vergehen.

**Fentanyl-Pflaster:** Die zuvor bei Buprenorphin-Pflastern (TTS) genannten Punkte gelten auch für Fentanyl-Pflaster. Diese bleiben aber üblicherweise drei Tage auf der Haut, bevor ein neues Pflaster auf eine andere Hautstelle aufgeklebt wird. Nehmen die Schmerzen jedoch bereits nach zwei Tagen zu, ist mit dem Arzt/der Ärztin zu überlegen, ob die Pflaster alle 48 Stunden gewechselt werden sollen. Bei einem noch rascheren Wechsel kann die Dosis hingegen zu hoch werden. Wie schnell Fentanyl wirksam wird, hängt davon ab, wie schnell es die Haut durchdringt. In der Regel dauert es 6 bis 12 Stunden, bis es die Blutgefäße erreicht und ins Gehirn transportiert werden kann. Dieser Ablauf gilt auch nach dem Entfernen des Pflasters. Es dauert 6 bis 12 Stunden, bis seine Konzentration im Gehirn deutlich abnimmt. Folglich reicht es bei einer Atemstörung oder Bewusstlosigkeit durch eine zu hohe Dosierung nicht aus, nur das Pflaster zu entfernen. Vielmehr ist für 12 Stunden eine ständige ärztliche Überwachung erforderlich.

**Hydromorphon** wird in Form von Retardkapseln verwendet, aus denen der Wirkstoff nach und nach freigesetzt wird. Sie werden zweimal täglich im Abstand von zwölf Stunden geschluckt.

**Kodein** wird zur Schmerzbehandlung mit 30 bis 60 Milligramm oral am Tag dosiert, falls erforderlich alle vier Stunden. Die Höchstdosis sind 290 Milligramm am Tag.

**Levomethadon** wird injiziert oder als Tropfen eingenommen; die Dosierung richtet sich nach der Stärke der Schmerzen. Nach längerer Einnahmezeit verlängert sich die Wirkdauer.

**Morphin** wird bei akuten Schmerzen in der Dosierung von fünf Milligramm Morphin gespritzt. Die Injektion kann im Abstand von 15 bis 30 Minuten wiederholt werden. Genügt eine weniger rasche Wirkung, werden zehn Milligramm unter die Haut (s. c.) gespritzt oder 30 Milligramm als Tablette eingenommen. Die Injektion unter die Haut wirkt nach etwa zehn, die Tablette nach etwa 30 Minuten und hält etwa drei Stunden vor. Retardtabletten wirken für acht bis zwölf Stunden. Für gewöhnlich gelten bei Tabletten 400 Milligramm Morphin als Tageshöchstdosis. Bei Schwerkranken kann die Menge aber so weit gesteigert werden, wie es notwendig und verträglich ist.

**Oxycodon-Kapseln** werden anfänglich mit fünf Milligramm alle sechs Stunden dosiert.

**Oxycodon-Retardtabletten** werden im Allgemeinen morgens und abends eingenommen. Die Dosis liegt in der Regel bei 80 bis 120 Milligramm täglich und kann in bestimmten Fällen auf 400 Milligramm täglich gesteigert werden.

**Piritramid** kann nur injiziert werden. Die Dosis liegt zwischen 15 und 30 Milligramm und kann alle sechs bis acht Stunden wiederholt werden.

**Tapentadol** wird alle zwölf Stunden eingenommen. Die Anfangsdosis liegt bei 50 Milligramm. Sie kann alle drei Tage um 50 Milligramm zweimal täglich gesteigert werden. Die Höchstdosis sind zweimal täglich 250 Milligramm Tapentadol.

**Tramadol:** Die übliche Dosis von Präparaten, die ihren Wirkstoff sofort freigeben, liegt bei 50 bis 100 Milligramm alle sechs Stunden. Eine Dosierung von 400 Milligramm pro Tag sollte nicht überschritten werden. Eine weitere Steigerung verbessert die schmerzstillende Wirkung nicht, aber es treten häufiger unerwünschte Wirkungen auf. Tramadol, das eingenommen wird, wirkt nach 30 bis 45 Minuten, jedoch nur für ein bis zwei Stunden. Brausetabletten, die aufgelöst und getrunken werden, und Tropfen wirken besonders rasch. Retardpräparate, die ihren Wirkstoff nach und nach freisetzen, wirken mehrere Stunden lang und werden daher in der Regel nur zweimal, höchstens dreimal täglich eingenommen. Wird Tramadol gespritzt, setzt die Wirkung bereits nach zehn Minuten ein.

Bei einer schweren **Störung der Leber- oder Nierenfunktion** müssen die meisten Opiode geringer dosiert werden beziehungsweise die Abstände zwischen den jeweiligen Einnahmen müssen verlängert werden, um eine Überdosierung zu vermeiden. Da es für Tapentadol derzeit keine Erfahrungen mit entsprechenden Patient\*innen gibt, sollten sie damit nicht behandelt werden. Die Anwendung von Buprenorphin und Hydromorphon ist auch bei erheblicher Nierenfunktionsstörung möglich.

### **Fazit**

Die therapeutische Wirksamkeit der unterschiedlichen Opiode ist ausreichend nachgewiesen. Je nach Wirkstärke sind sie geeignet, um mäßig starke bis stärkste Schmerzen zu behandeln. Allerdings sind sie nicht bei allen Schmerzarten die beste Wahl. Wenn beispielsweise ältere Menschen bei Gelenkschmerzen durch Arthrose oder Arthritis über längere Zeit und in hoher Dosierung Opiode anwenden, scheint ihr Risiko für Herz-Kreislauf-Ereignisse, Knochenbrüche und einen vorzeitigen Tod infolge dieser Behandlung größer zu sein, als wenn sie mit nicht-steroidalen Antirheumatika (z. B. Ibuprofen oder Naproxen) behandelt würden. Auch bei anderen Schmerzzuständen wie Kopfschmerzen und vielen Arten von Rückenschmerzen überwiegen die Risiken des Einsatzes von Opioiden ihren Nutzen.

## 2.5 Verordnung stark wirksamer Schmerzmittel

Alle stark wirkenden Opioide unterliegen in Deutschland der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV, 2021). Die Versorgung mit solchen Medikamenten unterscheidet sich in verschiedenen Punkten stark von der mit anderen Arzneimitteln:

Im Gegensatz zu anderen Arzneimitteln (mit Ausnahme bspw. von Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid, für die es seit Februar 2009 spezielle T-Rezepte gibt) werden Betäubungsmittel nicht auf dem Rezeptvordruck nach Muster 16, sondern auf Betäubungsmittelrezepten (BtM-Rezepten) verordnet. BtM-Rezepte sind dreiteilige Vordrucke (wovon zwei Durchschläge sind), die von der Bundesopiumstelle beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf ärztliche Anforderung personengebunden ausgegeben werden. Die Rezepte enthalten die BtM-Nummer des Arztes/der Ärztin, das Ausgabedatum und eine laufende Rezeptnummer. Sie sind nach dem Verordnungsdatum nur sieben Tage lang gültig (also insgesamt acht Tage). Im Gegensatz dazu können andere Arzneimittelrezepte (mit Ausnahme von Thalidomid, Lenalidomid und Pomalidomid) innerhalb eines Monats ab Ausstellung zu Lasten der gesetzlichen Krankenkasse eingelöst werden. Auch der Verbleib der verordneten BtM-Rezepte ist genau geregelt: Die Teile I bzw. III müssen jeweils für drei Jahre von der Apotheke bzw. vom Verschreiber aufbewahrt werden, Teil II geht zur Abrechnung an die Krankenkasse. In der BtMVV sind zudem jeweils für Ärzt\*innen, Zahnärzt\*innen und Tierärzt\*innen Verordnungshöchstmengen festgelegt.

## 2.6 Medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Schema – stark wirksame Opioide

Als Basis werden drei Stufen seit der ersten WHO-Leitlinie im Jahr 1986 beschrieben (s. Abbildung 2.1). Zunächst sollen schwache Schmerzen mit nicht-opioiden Schmerzmitteln behandelt werden. Mäßig starke Schmerzen werden zusätzlich mit schwach wirkenden Opioiden therapiert. Auf der letzten Stufe werden die schwachen Opioide gegen stark wirkende Opioide ausgetauscht, um mit ihnen starke Schmerzen zu behandeln. Auf allen Stufen können je nach Diagnose Adjuvantien (z.B. Glucocorticoide oder trizyklische Antidepressiva) die Therapie unterstützen (WHO, 1996 & 2018). In der Novelle der WHO-Leitlinie findet sich das Stufen-Schema nunmehr im Anhang (Annex 1), dessen didaktische Anwendung hat auch weiterhin Geltung, da nach §13 (1) BtMG eine Anwendung von BtM, d.h. der BtMVV unterliegenden Schmerzmittel der WHO-Stufen-II und III, nur dann statthaft erscheint, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen zuvor ausgeschöpft worden sind (BtMG, 2021; WHO, 2018).

Bei der Umsetzung ist es wichtig, dass die Medikamente wie folgt verabreicht werden (WHO, 2018):

by mouth: Das Medikament sollte, wenn möglich oral verabreicht werden.

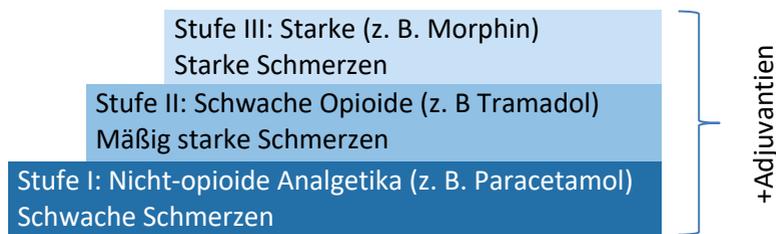
by the clock: Bei der Einnahme sollten feste Intervalle eingehalten werden. Zusätzliche „rescue“-Dosen (50 bis 100 % der täglichen Dosis) können bei Durchbruchschmerzen eingenommen werden.

for the individual: Die Dosierung, unter welcher der Schmerz kontrolliert werden kann, muss für jeden Patienten/ jede Patientin individuell bestimmt werden. Zu beachten sind Einschränkungen zum Beispiel aufgrund gesundheitlicher Gefährdungen oder durch eine unausgewogene Schaden-Nutzen-Bilanz (bei erhöhter Dosierung steigt auch das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen – UAW).

attention to detail: Zum Beispiel sollten die Dosierungen an den persönlichen Tagesrhythmus angepasst sein. Strukturierte Hilfestellungen (wie etwa eine Auflistung aller einzunehmenden Arzneimittel mit Name, Grund der Einnahme, Dosis und Einnahmehäufigkeit) für Patient\*innen und Angehörige helfen bei der korrekten Schmerztherapie.

[Seit den ersten Versionen der WHO-Leitlinie sowie nunmehr im Anhang 1:] by the ladder: Die Therapie sollte sich am nachfolgend genanntem Schema orientieren. Die Umstellung auf eine höhere Stufe erfolgt bei anhaltendem Schmerz oder bei steigender Schmerzintensität. Nunmehr liegt der Fokus der WHO auf Instrumenten zur Einschätzung des Patient\*innen individuellen Schmerzgeschehens, d.h. Brief Pain Inventory (BPI), Critical Care Pain Observation Tool (CPOT), Pain Assessment in Advanced Dementia tool (PAINAID) sowie Integrated Palliative care Outcome Scale (IPOS) (WHO, 2018).

**Abb. 2.1: WHO-Stufenschema**



Quelle: WHO, 2018

Mit Hilfe dieses Schemas kann der Schmerz von 70 % der Krebspatient\*innen erfolgreich behandelt werden. Bei 16 % ist die Therapie zumindest zufriedenstellend, bei 14 % kann der Schmerz allerdings nicht gelindert werden (Meuser et al., 2001).

In der wissenschaftlichen Literatur wird das WHO-Schema und speziell die Stufe II kritisch diskutiert. So sprechen Freynhagen und Kollegen (1994) bereits Mitte der 1990er Jahre davon, dass die zweite Stufe lediglich ein didaktisches Instrument darstelle, weil (prospektive Langzeit-) Studien fehlen würden. Eine Literaturrecherche von Grond und Radbruch (1998) ergab, dass in der Therapie chronischer Schmerzen nicht-opioide Analgetika und starke Opioide potenter sind. Mehrere Autor\*innen kommen zu dem Schluss, dass bei der Behandlung chronischer (Tumor-) Schmerzen frühzeitig auf die dritte Stufe umgestellt werden sollte bzw. die Stufe II in Einzelfällen auch ganz übersprungen werden könne (Grond & Radbruch, 1998). Zudem besteht keine Evidenz für eine Langzeitanwendung von Opioiden in der Behandlung chronischer nicht tumorbedingter Schmerzen. Es zeigt sich nur eine geringe und mit der Zeit abnehmende Schmerzlinderung, eine Wirkung, die unter Berücksichtigung des UAW-Risikos bewertet und abgewogen werden muss. Deshalb kommt laut aktueller S3-Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS) eine mehrwöchige oder sogar mehrmonatige

Therapie allein mit Arzneimitteln nur in speziell überprüften Einzelfällen in Frage, die engmaschig begleitet werden sollten (Häuser et al., 2020b). Ein großes Problem bei der Umsetzung des Stufenschemas sowie bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten ist zudem die Unwissenheit vieler Ärzt\*innen. Bei einer Befragung im Jahre 1997 (immerhin elf Jahre nach der ersten Veröffentlichung der Leitlinie) gaben nur 33,1 % der niedergelassenen Ärzt\*innen in einer Modellregion in Niedersachsen an, dass sie das WHO-Schema kennen würden (Ensink, 2001). Eine aktuellere Studie auf Basis einer Befragung zum Umgang mit Opioiden bei schmerztherapeutisch interessierten Ärzt\*innen bestätigt ebenfalls Wissenslücken bei den WHO-Empfehlungen sowie bei zum Beispiel Indikationsstellungen und praxisrelevanter Pharmakologie. So gaben zum Beispiel 81,9 % der Ärzt\*innen an, dass sie regelmäßig Opioide verordnen. Allerdings wussten nur 12,4 % die richtigen Indikationen auf Grundlage der aktuellen wissenschaftlichen Evidenz zu nennen. Viele würden Opioide verordnen, obwohl Leitlinien-Empfehlungen eindeutig davon abraten, zum Beispiel bei somatoformen Schmerzen (Hoffmann et al., 2012; Pflughaupt et al., 2010).

## **2.7 Auszüge aus der Patientenversion der wissenschaftlichen Leitlinie zur Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS)**

*Das Wichtigste in Kürze:*

*Opioidhaltige Schmerzmittel enthalten opiumartige Substanzen. Opium wurde bereits in der Antike zur Behandlung von Schmerzen benutzt.*

*Chronische Schmerzen werden in der Regel durch eine Kombination von physikalischen und medikamentösen und gegebenenfalls auch psychologischen Maßnahmen behandelt.*

*Opioidhaltige Schmerzmittel sollen in der Regel nur eingesetzt werden, wenn nicht-medikamentöse Therapien und andere Schmerzmittel nicht ausreichend wirksam waren bzw. nicht vertragen wurden.*

*Bei der Behandlung chronischer nicht durch Krebs bedingter Schmerzen sind opioidhaltige Schmerzmittel nicht wirksamer als andere Schmerzmittel.*

*Arzt und Patient sollen gemeinsam entscheiden, ob bei einem chronischen nicht-krebsbedingten Schmerz ein opioidhaltiges oder ein anderes Schmerzmittel eingesetzt wird. Grundlagen der Entscheidung für oder gegen ein opioidhaltiges Schmerzmittel sind Begleiterkrankungen des Patienten; Gegenanzeigen welche die Anwendung eines Medikamentes bei dem Patienten verbieten; Patientenvorlieben und Nutzen und Schaden bisheriger Therapien*

*Opioidhaltige Schmerzmittel sind eine Behandlungsoption für eine 4 – 12 wöchige Therapie bei chronischen Rückenschmerzen und chronischen Schmerzen bei Gelenkverschleiß, diabetischer Nervenschädigung und nach Gürtelrose.*

*Eine Langzeitanwendung (länger als 3 Monate) ist bei chronischen Rückenschmerzen, chronischen Schmerzen bei Gelenkverschleiß und chronischen Schmerzen bei Nervenschädigung möglich, wenn der Patient in der Einstellungsphase eine für ihn bedeutsame Schmerzreduktion bei gleichzeitiger guter Verträglichkeit erlebt hat.*

*Opioidhaltige Schmerzmittel sollen nicht bei Migräne, Spannungskopfschmerzen, chronischen Unterbauchschmerzen der Frau, Reizdarmsyndrom, Fibromyalgiesyndrom (FMS), seelischen Störungen mit dem Leitsymptom Schmerz und Schwangerschaft eingesetzt werden. Die Ärzte haben unterschiedliche Meinungen über den Einsatz von Tramadol beim FMS. Tramadol ist ein schwach wirksames Opioid, das auch auf weitere Nervenbotenstoffe, die an der Schmerzempfindung*

beteiligt sind, wirkt. Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und chronischer Bauchspeicheldrüsenentzündung können opioidhaltige Schmerzmittel kurzfristig im akuten Krankheitsschub, nicht jedoch langfristig eingesetzt werden. Bei psychischen Störungen, die sich durch chronische Schmerzen äußern (z. B. Depressionen) sollen opioidhaltige Schmerzmittel ebenfalls nicht eingesetzt werden.

Die häufigsten Nebenwirkungen (25 – 50 %) sind Übelkeit, Benommenheit, Verstopfung, trockener Mund, Schwäche, Kopfschmerzen, Juckreiz und vermehrtes Schwitzen. Außer Verstopfung und vermehrtem Schwitzen bilden sich die genannten Nebenwirkungen bei den meisten Patienten nach 2 – 4 Wochen zurück

Die Einnahme opioidhaltiger Schmerzmittel kann zu körperlicher Abhängigkeit führen. Das Risiko, dass opioidhaltige Schmerzmittel bei bestimmungsgemäßen Gebrauch süchtig machen (starkes Bedürfnis das Medikament zu nehmen, um sich zu berauschen), ist gering, wenn Opioide nicht bei den oben genannten Erkrankungen verschrieben werden.

Die Langzeitanwendung opioidhaltiger Schmerzmittel kann zu sexuellen Störungen (Verlust des sexuellen Verlangens, Zyklusstörungen der Frau) und Impotenz sowie möglicherweise zu erhöhter Sterblichkeit führen.

Patienten sollen in der Einstellungs - und Umstellungsphase von opioidhaltigen Schmerzmitteln auf das Autofahren und das Bedienen von Maschinen verzichten.

Die Therapie mit opioidhaltigen Analgetika ist schrittweise zu beenden, wenn

- in der Einstellungsphase (maximal 12 Wochen) keine für den Patienten bedeutsame Schmerzreduktion erreicht wurde bzw. (aus Patienten- und/oder Arztsicht) bedeutsame und nicht ausreichend therapiebare Nebenwirkungen auftreten,
- während der weiteren Behandlung keine bedeutsame Schmerzreduktion mehr erreicht wird bzw. (aus Patienten- und/oder Arztsicht) bedeutsame und nicht ausreichend therapiebare Nebenwirkungen auftreten,
- während der weiteren Behandlung ein Wirkverlust der Opioide auftritt und dieser durch Anpassung der Dosis in einem moderaten Bereich oder Wechsel des Opioids nicht verhindert werden kann,
- eine für den Patienten bedeutsame Schmerzreduktion durch andere medizinische Maßnahmen (z. B. Operation, ausreichende Behandlung des Grundleidens) oder physiotherapeutische oder physikalische oder psychotherapeutische Maßnahmen erreicht wird,

- *während der Behandlung Anzeichen für einen Fehlgebrauch auftreten (wie eigenständige Erhöhungen der Dosis, Einnahme nicht zur Schmerzlinderung, Verordnung durch mehrere Ärzte) und von Arzt und Patient nicht durch gemeinsame Maßnahmen verändert werden können,*
- *der Patient die vom Arzt verordneten opioidhaltigen Analgetika missbräuchlich verwendet (z. B. um sich zu berauschen).*

Quelle: AWMF, 2020

### **3 Marktsituation und leitliniengerechte Verschreibung**

#### **3.1 Die Marktsituation von Analgetika in der GKV von 1996 bis 2020**

Schmerzen gehören zu den am häufigsten auftretenden Beschwerden in Deutschland. Ihre Behandlung ist daher ein wichtiges Element in der täglichen medizinischen Versorgung. Der Mittelpunkt heutiger Schmerztherapie sind „weniger Patienten mit akuten Schmerzen, denen durch Schmerzmittel einfach und zuverlässig geholfen werden kann, als solche mit chronischen Schmerzen“ (Soyka, 2001, S. 81). Die Prävalenz von chronischem Schmerz wurde auf bis zu 10 % der deutschen Bevölkerung geschätzt (Frießem et al., 2009). Als Richtlinie zur Behandlung chronischer Schmerzen wird das überarbeitete WHO-Stufenschema herangezogen, welches ursprünglich 1982 nur für tumorbedingte Schmerzen entwickelt wurde (siehe WHO, 1986, 1996, 2018).

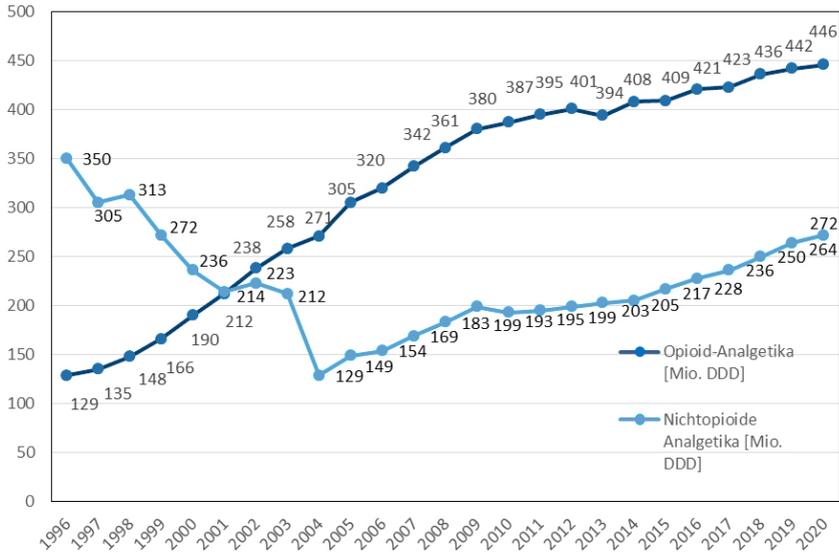
In diesem Report stellen wir die meist verordneten schwach und stark wirkenden Opiode vor, gehen aber auch auf Veränderungen ein, die sich in den letzten Jahrzehnten in der Schmerzmittelversorgung gezeigt haben. Dabei ist besonders auf die Regelungen des GKV-Modernisierungsgesetzes (GMG) zu achten, die ab dem Jahre 2004 die Verordnungen von nicht rezeptpflichtigen Arzneimitteln - von wenigen Ausnahmen abgesehen - nicht mehr gestatten. Das GMG sieht nur noch vor, dass nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel ausschließlich für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr sowie für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen (z. B. Mukoviszidose) verordnet werden dürfen. Daher gab es nach dem Inkrafttreten des GMG einen massiven Einbruch der Verordnungshäufigkeit von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln (z. B. ASS und Ibuprofen), die bis dahin als peripher wirkende Analgetika (auch als kleine Schmerzmittel bezeichnet) häufig zur Anwendung kamen. Übrig blieben aus dieser Gruppe vor allem Schmerzmittel mit dem verschreibungspflichtigen Wirkstoff Metamizol (z. B. Novalgin®), mit einer seit dieser Zeit erstaunlichen Verordnungshäufigkeit, obwohl bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie zum Beispiel Agranulozytose, aplastische Anämie oder in Einzelfällen auch lebensbedrohlichen Allergien, seit langer Zeit bekannt sind (Hoffmann et al., 2020). In den 1980er und 1990er Jahren wurden diese Arzneimittel mit außerordentlicher Zurückhaltung eingesetzt. Insofern zeigt die Regulierung durch das GMG nicht nur Ausgabenentlastungen für die GKV, sondern auch die Förderung von Arzneimitteln, die eigentlich mit Recht einer kritischen Bewertung ausgesetzt sein sollten. Vor allem im ambulanten Sektor ist die Überwachung der Patient\*innen nicht immer ausreichend und unerwünschte Wirkungen bleiben oftmals unidentifiziert oder werden zum Schaden der Versicherten zu spät erkannt.

Die Entwicklung der nicht-verschreibungspflichtigen Analgetika ist in Abbildung 3.1 erkennbar. Dem gegenüber steht allerdings die erkennbar ansteigende Verordnungshäufigkeit von schwach und stark wirkenden Opioiden, die seit der frühen Datenerhebung der GKV um 246 Prozent zugenommen hat.

Diese Entwicklung lässt zumindest zwei Rückschlüsse zu: Deutschland hat sich gegenüber früheren Jahrzehnten, in denen immer wieder eine relativ niedrige Verordnungshäufigkeit von Opioiden kritisiert wurde und eventuell auch von einer Unterversorgung gesprochen werden musste inzwischen zu einem Land entwickelt, das weltweit einen der höchsten Pro-Kopf-Verbräuche von starken und schwachen Opioiden hat (Häuser et al., 2020a). Die Opioid-Krise in den USA (siehe Kapitel 1) hat nun ein Übriges dazu beigetragen, dass auch in Deutschland die Verordnungshäufigkeit der starken Opioiden in die Diskussion kam und eine Überversorgung möglicherweise eingetreten ist. Dabei sind die starken Opioiden vor allem Mittel für Patient\*innen mit Tumorschmerzen, sonstigen schweren Schmerzzuständen und Patient\*innen in Hospizen. Sie sollten aber nicht eingesetzt werden bei Rückenbeschwerden, osteoporosebedingten Schmerzen oder bei Arthrose. In diesen Indikationsbereichen ist das Schaden-Nutzen-Verhältnis in den meisten Fällen negativ zu bewerten.

Die zweite Schlussfolgerung bezieht sich auf Veränderungen der Rahmenbedingungen für Arzneimittelverordnungen: Solche Veränderungen können auch zu nicht unbedingt erwünschten Effekten führen, wie zum Beispiel in diesem Fall die ansteigende Verordnungszahl von Opioiden eine Konsequenz sein kann, die sich unmittelbar aus der GMG-Regelung ableiten lässt.

**Abb. 3.1: GKV-Tagesdosen Opioid-Analgetika vs. Nicht-Opioid-Analgetika 1996 bis 2020 [Mio. DDD]**



Quelle: Ludwig et al., 2021, eigene Darstellung

Bei den zu Lasten der GKV verordneten Nicht-Opioid-Analgetika fällt ein U-förmiger Verlauf mit 350 Mio. definierten Tagesdosen (Defined Daily Doses, DDD) im Jahr 1996, ein Minimum im Jahr 2004 mit 129 Mio. DDD sowie einem nachfolgenden Anstieg auf 272 Mio. DDD im Jahr 2020 auf, der sich mit einer Änderung der Erstattungsfähigkeit apothekenpflichtiger Arzneimittel ab Januar 2004 erklären lässt. Die Anzahl der Verordnungen von Opioid-Analgetika nimmt jedoch von 129 Mio. DDD im Jahr 1996 kontinuierlich auf 446 Mio. DDD im Jahr 2020 zu (Ludwig et al., 2021).

Für die Verordnungen von schwach und stark wirkenden Opioiden sowie von Morphin zeigt sich für die GKV ein deutlicher Anstieg der Ausgaben. So wurden nach den Daten des Arzneiverordnungs-Reports 2021 in der GKV für schwach und stark wirkende Opioide 918.342.000 Euro ausgegeben, was auf einen Anstieg der Verordnungen nach DDD auf 2,6 Prozent aller Arzneimittelverordnungen zurückzuführen ist. Diese Ausgaben entsprechen rund 2 Prozent der Gesamtausgaben von 46 Milliarden Euro für Arzneimittel (Ludwig et al., 2021).

Die GKV-Ausgaben für Opiate und Opioide sind in Tabelle 3.1 zu sehen. Angegeben sind die 2020 verordneten DDD, die Änderungen gegenüber 2019 und die mittleren Kosten je DDD im Jahre 2020. Der Wirkstoff Fentanyl wurde am häufigsten verordnet (27,53 %), gefolgt von Hydromorphon (17,47 %) und Oxycodon-Monopräparaten (12,35 %). Es folgt die Kombination von Oxycodon plus Naloxon (9,05 %), wobei das günstigste Generikum 3,83 € je DDD kostet, das Altoriginal Targin® (Mundipharma) 7,44 €/DDD und das Generikum der 100 %igen Tochterfirma des Altoriginators (Krugmann) sogar erstaunliche 7,62 €/DDD. Eines der Schlusslichter bildet Tapentadol (9,57 %) mit einem Zuwachs zum Vorjahr um 3,4 %. Seltener wurden Morphin (7,29 %) und Buprenorphin (5,91 %) verordnet. Die höchsten GKV-Netto-Kosten pro DDD weist Tapentadol mit 11,25 €/DDD auf, die niedrigsten Buprenorphin mit 4,61 €/DDD, Fentanyl mit 3,75 €/DDD sowie Morphin mit 3,25 €/DDD. Die höchsten Ausgaben entfielen im Jahr 2020 auf den Wirkstoff Fentanyl mit 193,88 Mio. €, gefolgt von Hydromorphon mit 179,42 Mio. € sowie Tapentadol mit 177,91 Mio. €. Die niedrigsten GKV-Netto-Ausgaben im Jahr 2020 fielen für Buprenorphin mit 51,17 Mio. € bzw. Morphin mit 44,53 Mio. € an (Ludwig et al., 2021).

Die Reduktion von Verschreibungsmöglichkeiten nicht-opioider Schmerzmittel durch das GMG hat dazu geführt, dass der Anteil der Verordnungen von schwachen und starken Opioiden seit dem Jahre 2004 deutlich angestiegen ist. Allerdings ist auch festzustellen, dass der Verbrauch an Opioiden und an Morphin kaum noch oder gar nicht weiter zunimmt. Eine diskutierte Überversorgung hängt auch mit neueren Applikationsformen zusammen, zum Beispiel Fentanyl- und Buprenorphinpflastern. Analysen zeigen, dass besonders die Applikationsformen als Pflasterzubereitungen mit Fentanyl etwa die Hälfte bis drei Viertel aller Verordnungen ausmachen. Die Diagnosen, die diesen Verordnungen zugrunde liegen, scheinen zumindest die Kritik an der Ordnungspraxis solcher Pflaster für therapienaive Patient\*innen, also Patient\*innen, die vorher noch nie Kontakt mit Opioiden oder Opiaten hatten, zu bestätigen (Häusser et al., 2020). Dies erklärt allerdings auch, warum ganz bestimmte rezeptpflichtige Schmerzmittel, die in früheren Jahren und auch heute noch kritisch betrachtet werden, den größten Anteil für Verordnungen für Erwachsene ausmachen. Dies sind Schmerzmittel mit dem Wirkstoff Metamizol (Novalgin®) die wegen ihrer Gefahr der unerwartet auftretenden oftmals auch lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen und wegen einer möglichen aplastischen Anämie oder auch einer Agranulozytose in der Kritik stehen.

**Tab. 3.1: Verordnungen stark wirkender Opiat- und Opioidanalgetika in der GKV 2020**

Wirkstoff	DDD Mio.	Änderungen zum Vorjahr %	DDD-Nettokosten in €	Gesamtausgaben in Mio. €
Morphin	13,7	(+1,7)	3,25	44,53
Buprenorphin	11,1	(+4,2)	4,61	51,17
Fentanyl	51,7	(-0,3)	3,75	193,88
Oxycodon	23,2	(-4,9)	5,97	138,50
Oxycodon plus Naloxon	17	(+9,5)	5,79	98,43
Hydromorphon	32,8	(+7,1)	5,47	179,42
<b>Opioide zur Substitution</b>				
Methadon Morphin Levomethadon Buprenorphin Buprenorphin plus Naloxon	21,3	(+2,9)	1,5	31,95
<b>Andere Opioide</b>				
Tapentadol Levomethadon Piritramid	17	(+8,0)	10,58	179,86
<b>Summe</b>	<b>187,8</b>	<b>(+2,6)</b>	<b>4,89</b>	<b>918,34</b>

Quelle: Ludwig et al., 2021

### 3.2 Leitliniengerechte Verordnung starker Schmerzmittel

Über einen Zeitraum von etwa 25 Jahren galt Morphin in der Stufe III des WHO-Stufenschemas als unumstrittenes Mittel der Wahl. Auch die häufig in diesem Zusammenhang zitierten Empfehlungen der European Association for Palliative Care (EAPC) zur Behandlung von Tumorschmerzen aus dem Jahr 2001 sprechen sich deutlich für Morphin aus (Hanks et al., 2001). In den letzten Jahren hat jedoch eine Art Paradigmenwechsel stattgefunden, so dass das Anfang 2012 publizierte Update der EAPC zwar noch immer Morphin als Prototyp der Stufe III ansieht, jedoch keine entscheidenden Unterschiede zwischen oral verabreichtem Morphin, Oxycodon und Hydromorphon feststellen kann (Caraceni et al., 2012). Die EAPC bzw. „Caraceni“-Leitlinie hat auch heute noch Geltung, da bisher kein Update übersetzt und in die S3-Leitlinie-Palliativmedizin integriert wurde. Diese Leitlinie führt in den Tabellen 6 und 7 die Wahl der Opioide bei Atemdepression bzw. Niereninsuffizienz sowie Dialysepflicht näher aus und rät erst bei einer glomerulären Filtrationsrate von unter 30 ml/min zu schnell freisetzendem Hydromorphon oder Fentanyl/Buprenorphin. Explizit wird hierbei von transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) („Schmerzplaster“) sowie retardierten Arzneiformen abgeraten. Die erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung berücksichtigt sowohl die Caraceni-Leitlinie der EAPC als auch die neuen WHO-Empfehlungen aus 2019. Die Empfehlungen zu Opioiden der WHO-Stufe-II folgt unter 9.4, die WHO-Stufe-III folgt ab 9.5, d. h. Morphin, Oxycodon und Hydromorphon sind demnach gleichberechtigt. Der Stellenwert der TTS wird nur als Alternative zur oralen Darreichungsform unterstrichen. Zudem können auch sogenannte Schmerzpumpen zum Einsatz kommen, d.h. Dauerinfusionen mittels Elastomerpumpen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021). Die Weltgesundheitsorganisation WHO führt in ihrer Liste der notwendigen Arzneimittel weiterhin Morphin als Mittel der Wahl, ergänzt um Fentanyl in Form der TTS sowie Kodein und Methadon. Weiterhin werden Hydromorphon und Oxycodon als Alternativen zu Morphin erwähnt (WHO, 2019). Auch die deutsche Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen“ (LONTS) gab auf der WHO-Stufe-III keine klare Empfehlung mehr ab, ausschließlich für Morphin (DGSS et al., 2009; Reinecke et al. 2009). In diesem Zusammenhang ist der Verordnungsanstieg von Oxycodon und Hydromorphon durchaus leitliniengerecht. Überraschend ist trotzdem, dass sich das Verschreibungsvolumen von Morphin über die Jahre 2016 bis 2020 kaum verändert hat und dass der 2020 auf Morphin (8 %), Oxycodon-Monopräparate (14 %) und Hydromorphon (20 %) entfallende Anteil an starken Opioiden bei rund 42 % liegt (PharMaAnalyst, 2022). In der aktuellen zweiten Überarbeitung der LONTS-Leitlinie finden Ketamin, Methadon sowie L-Polamidon und Kombinationspräparate der WHO-Stufe-II keine Berücksichtigung, jedoch

werden Buprenorphin, Tapentadol und Tramadol beschrieben (Häuser et al., 2020b).

Der Autor der ersten Version dieser LONTS-Leitlinie, Professor Zenz aus Bochum, übte an der neuen Überarbeitung dezidierte Kritik. Insbesondere vermisst er den interdisziplinären Therapieansatz und mahnt den unkritischen Einsatz von Opioiden bei Rückenschmerzen an. Auch fordert er einen verantwortungsvollen Umgang mit Opioiden seitens der Ärzteschaft und zieht Parallelen zur Opioidkrise in den USA, für die seines Erachtens auch die leichtfertige ärztliche Verordnung und das Marketing des pharmazeutischen Unternehmers Purdue [Tochter in Deutschland: Mundipharma GmbH & Co. KG bzw. der Generika-Hersteller Krugmann] verantwortlich seien. Dezidiert geht er auch auf Oxycodon und die Kombination Oxycodon plus Naloxon ein, die 24,4 % der Krankenhausaufenthalte wegen Missbrauchs verursachten. Abschließend hinterfragt er kritisch die für ihn im konkreten Fall nur schwer bzw. nicht nachvollziehbaren Daten der nunmehr zweiten Überarbeitung der LONTS-Leitlinie (Zenz, 2020).

## 4 Fehlversorgung und Missbrauch von starken Schmerzmitteln

### 4.1 Oxycodon und Naloxon: Kann Targin® wirklich mehr?

Die Fixkombination aus dem seit langem generisch verfügbaren Oxycodon und Naloxon (Targin®) wurde 2006 in den deutschen Markt eingeführt und hat seitdem einen steilen Verordnungszuwachs erfahren. Targin® wurde im „Fast-track“-Verfahren nach § 28 des Arzneimittelgesetzes lediglich auf Basis von Phase-I- und Phase-II-Studien zugelassen (a-t, 2006). Solche schnellen Zulassungen erfolgen eigentlich nur dann, wenn hinreichende Anhaltspunkte vorliegen, dass das Arzneimittel einen großen therapeutischen Wert haben kann und deshalb ein öffentliches Interesse an seiner unverzüglichen Verfügbarkeit besteht. Der Opioidantagonist Naloxon (also eigentlich ein „Gegenmittel“ für Opiode) soll lokal im Darm die Opioidrezeptoren blockieren und damit einer Opioid-induzierten Obstipation entgegenwirken (Fachinformation Targin®, 2021). Obstipation ist eine relevante Nebenwirkung aller Opiode, die auch die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränken kann. Die Zahlen zur Häufigkeit schwanken jedoch je nach Kollektiv und Erhebungsmethode erheblich. Laut der deutschen Leitlinie tritt Obstipation bei 39 % der mit Opioiden wegen nicht-tumorbedingter Schmerzen Behandelten auf (DGSS et al., 2009). Bei Patient\*innen mit Tumorschmerzen liegen die Werte mit 72 bis 87 %, teils deutlich höher (Candy et al., 2011).

Der Hersteller verspricht in seiner Werbung „Targin® kann mehr“ und eine „2-fach wirksame Schmerztherapie“, die „stark gegen Schmerzen + überlegen verträglich“ ist (z. B. im Deutschen Ärzteblatt vom 25. November 2011). Bis zum Jahr 2010 lagen nur drei vollständig publizierte randomisierte kontrollierte und doppelt verblindete Phase-III-Studien zu nicht tumorbedingten Schmerzen vor (at, 2010; Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008; Vondrackova et al., 2008). Das Design dieser (drei) vom Hersteller Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG gesponserten Studien ist im Wesentlichen vergleichbar, lediglich Dosierungen bzw. Einschlusskriterien sind unterschiedlich. Vor der Randomisierung wurden jeweils andere Opiode ausgeschlossen und auf Oxycodon umgestellt. Anschließend wurden die Proband\*innen für zwölf Wochen entweder mit Oxycodon oder mit Oxycodon in gleicher Dosierung plus Naloxon behandelt. In einer Studie mit 463 Patienten mit mäßigen bis starken Rückenschmerzen, die 20 bis 40 mg Oxycodon täglich erhielten, wurde zusätzlich eine dritte Gruppe mit Placebo behandelt. Hier wurde primär die Überlegenheit gegenüber Placebo untersucht, welche sich auch bestätigte. Die Auswirkungen auf die Darmtätigkeit wurde nur in einer Subgruppe von 59 Patienten untersucht (Vondrackova et al., 2008). In den anderen beiden Studien wurden 322 bzw. 265 Patienten mit Obstipation über zwölf Wochen mit 20 bis 50 mg bzw. 60 bis 80 mg Oxycodon oder Oxycodon plus Naloxon täglich behandelt (Löwenstein et al., 2009; Simpson et al., 2008). Primärer Endpunkt war jeweils die Verbesserung der

Darmtätigkeit nach vierwöchiger Behandlung, gemessen über den von der Herstellerfirma entwickelten „bowel function index“ (BFI). Dieser Index erfasst das Stuhlverhalten der letzten sieben Tage und bildet sich aus dem Mittelwert der drei Komponenten ‚Leichtigkeit des Stuhlgangs‘, ‚Gefühl der unvollständigen Darmentleerung‘ und der ‚persönlichen Einschätzung der Obstipation‘. Diese werden jeweils auf einer Skala von 0 bis 100 erfasst, wobei größere Werte mehr Beschwerden bedeuten. Eine Veränderung von zwölf oder mehr wird als klinisch relevant angesehen. Nach vier Wochen wurde dieses Ziel in beiden Studien erreicht, bei Simpson et al. (2008) verbesserte sich der durchschnittliche BFI von 61,0 auf 51,6 (Oxycodon) bzw. 61,8 auf 34,9 (Oxycodon/Naloxon). Bei Löwenstein et al. (2009) veränderten sich die Werte unter Oxycodon von 64,1 auf 53,3 und unter Oxycodon/Naloxon von 67,4 auf 40,9. Ähnliche Unterschiede zeigten sich noch nach zwölf Wochen. In einer gepoolten Analyse dieser beiden RCTs wurde die Nicht-Unterlegenheit der analgetischen Wirksamkeit von Oxycodon/Naloxon im Vergleich zu Oxycodon bei den eingesetzten Dosierungen bis 80 mg täglich gezeigt (Löwenstein et al., 2010). Interessanterweise wurde dabei kein Unterschied in der Lebensqualität (gemessen am SF-36) zwischen den beiden Behandlungen gefunden, obwohl sich in allen drei Studien als entscheidendes Argument für die Kombination findet, dass durch die Obstipation die Lebensqualität eingeschränkt ist und diese durch adäquate Behandlung verbessert werden kann.

Kann Targin® nun wirklich mehr? Im ersten RCT litten insgesamt 59 von 305 der mit Oxycodon/Naloxon bzw. Oxycodon Behandelten zur Randomisierung an Obstipation (19,3 %) und nur bei diesen wurde der BFI untersucht (Vondrackova et al., 2008). Die anderen beiden RCTs schlossen ausschließlich Patient\*innen mit Obstipation ein. Ob Patientinnen und Patienten ohne ausgeprägte Opioid-induzierte Obstipation profitieren, ist somit unklar. In all diesen drei Studien war der Gebrauch von Abführmitteln (Laxantien) im Protokoll festgelegt. Es war ausschließlich Bisacodyl erlaubt, wobei die Patient\*innen angehalten waren, bis zur Einnahme mindestens 72 Stunden nach der letzten Darmentleerung zu warten. In allen drei RCTs wurden unter der Kombination weniger Abführmittel eingenommen, bei Löwenstein et al. (2009) beispielsweise von 43,1 % vs. 63,7 % der Patient\*innen unter Oxycodon/Naloxon vs. Oxycodon. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass in diese Studie ausschließlich Patient\*innen mit gesicherter Obstipation und weniger als drei Darmentleerungen pro Woche eingeschlossen wurden. Alle aktuellen Leitlinien empfehlen hingegen bereits zu Beginn einer Opioidtherapie eine prophylaktische Begleittherapie der Obstipation einzuleiten (Leitlinienprogramm Onkologie, 2021; Häuser et al., 2020b; Librach et al., 2010; Sario et al., 2021). Auch wenn die Evidenz für die unterschiedlichen Abführmittel insgesamt begrenzt ist (Candy et al., 2011), werden als Mittel der Wahl die osmotisch wirksamen Laxantien Lactulose und Macrogol empfohlen (Librach et al., 2010). Macrogol scheint

insgesamt noch Vorteile gegenüber Lactulose aufzuweisen (Lee-Robichaud et al., 2010). In einer britischen Studie waren Macrogol (31 %) und Lactulose (29 %) auch die am häufigsten bei Patient\*innen mit Obstipation verordneten Abführmittel im Jahr 2009, das in den Targin®-Studien verwendete Bisacodyl hingegen wurde so gut wie gar nicht eingesetzt (3 %) (Shafe et al., 2011).

Zudem wurde ein RCT für Tumorschmerzen veröffentlicht, bei dem 184 Patienten über vier Wochen mit (zu Studienbeginn) 20 bis 80mg Oxycodon oder Oxycodon plus Naloxon täglich behandelt wurden (Ahmedzai et al., 2012). Von diesen litten alle bis auf einen Patienten zu Studienbeginn an Obstipation, das oben bereits beschriebene „Bedarfstherapieschema“ mit Bisacodyl kam erneut zum Einsatz. Auch in dieser Studie wurde eine deutliche Senkung des BFI nach vier Wochen durch die Kombinationstherapie erreicht. Auffällig war zudem, dass unerwünschte (85,9 % vs. 77,2 %) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (5,4 % vs. 3,3 %) unter der Kombination häufiger auftraten. In den beiden gepoolten Studien gab es geringere Unterschiede bei unerwünschten (61,0 % vs. 57,3 %) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (4,5 % vs. 4,4 %) (Löwenstein et al., 2010). Weiterhin unerwünscht könnte der Wirkverlust bei höheren (und bisher nicht in Studien untersuchten) Dosierungen der Kombination sein, der durch das Gegenmittel Naloxon ausgelöst wird. Eine solche Beobachtung wurde in einem publizierten Fallbericht beschrieben, in welchem bei einem Patienten trotz Steigerung auf 240mg Oxycodon/120mg Naloxon täglich keine Besserung der Schmerzen eintrat, jedoch nach Umstellung auf diese Dosierung von Oxycodon allein (Mercadante et al., 2011). Überhaupt kann es bei Tumorpatient\*innen Schwierigkeiten geben, weil sie sehr hohe Dosen retardierter Opiode und zusätzlich aufgrund akuter Schmerzattacken weitere nicht retardierte Bedarfsmedikamente benötigen. Die tägliche Maximaldosis von Targin® liegt hingegen nur bei 80mg Oxycodon/40mg Naloxon. Benötigen Patient\*innen höhere Dosierungen, so ist in der Fachinformation zu lesen, dass die zusätzliche Gabe von bis zu maximal 400mg Oxycodon täglich erwogen werden sollte. Der günstige Einfluss von Naloxon auf die Darmtätigkeit kann hierbei jedoch beeinträchtigt werden (Fachinformation Targin®, 2021).

Unter Umständen könnten bestimmte Patient\*innen von der Kombination profitieren, insgesamt ist aber die Aussagekraft der herstellergesponserten Studien aufgrund tendenziöser Methodik mit Fehlen einer prophylaktischen (also täglich und nicht nur bei Bedarf) und leitliniengerechten Anwendung von Abführmitteln (Lactulose oder besser Macrocol) sehr begrenzt. Ein qualifizierter Vergleich steht also noch immer aus.

Außerdem ergeben sich aktuell Hinweise darauf, dass Oxycodon, der Wirkstoff, der insbesondere in den USA zu der oben beschriebenen Opioid Krise geführt hat, durch eine Kombination aus Paracetamol und Kodein substituiert werden kann. In einer Studie hat sich gezeigt, dass im Vergleich der Anwendung von Oxycodon gegenüber der Kombination aus Paracetamol und Kodein bei bestimmten Schmerzen kaum Wirksamkeitsunterschiede erkennbar waren und Oxycodon nicht wesentlich wirksamer ist als ein schwaches Opioid wie Kodein in Kombination mit Paracetamol. Dagegen wurden unerwünschte Wirkungen wie Obstipation, Übelkeit und Müdigkeit bei einer Oxycodon Therapie etwas häufiger beobachtet. Ansonsten waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar (Jenkin et al., 2021).

**Abb. 4.1: Bewertung der Wirkstoffkombination Oxycodon + Naloxon durch die Fachzeitschrift *prescrire international***

NEW PRODUCTS

Translated from *Rev Prescrire* June 2012; 32 (344): 412-413

oxycodone + naloxone

NEW COMBINATION

Choose morphine and optimal laxative therapy instead

- At high doses of *oxycodone*, the fixed-dose combination of *oxycodone* plus *naloxone* complicates therapeutic management and will likely have lower analgesic efficacy.



*Morphine* is the standard strong opioid for severe cancer and non-cancer pain (1). *Oxycodone*, a semisynthetic *morphine* derivative, has no proven advantages in terms of efficacy, adverse effects, drug interactions or usability (1-3).

NOTHING NEW

PRESCRIRE INTERNATIONAL, JANUARY 2013/VOLUME 22 N° 134

Quelle: Prescrire International, 2013

## Abb. 4.2: Bewertung der Wirkstoffkombination Oxycodon + Naloxon durch die KBV und AKdÄ



**Oxycodon/Naloxon (Targin®): Wirkstoff AKTUELL 6/2012:  
Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise**

Empfehlung:  
Oxycodon/Naloxon ist **hinsichtlich seiner analgetischen Wirksamkeit mit den zurzeit zur Verfügung stehenden stark wirkenden Opioiden vergleichbar.**

Ein **klinischer Zusatznutzen** ist bei Patienten mit regulärer Laxantientherapie **nicht gesichert**. Daher wird der Einsatz von Oxycodon/Naloxon nicht empfohlen.

Quelle: Bräutigam, 2015

Trotz dieser bereits langjährigen Zweifel am Nutzen des Kombinationspräparates Targin® wurden von diesem Mittel im Jahre 2020 innerhalb der GKV 3,5 Mio DDD verordnet. Dabei gibt es besser bewertete stark wirkende Opiode zu deutlich günstigeren Netto-Kosten je DDD, da Targin® mit 7,44 €/DDD zu den teuersten Mitteln der stark wirkenden Opiode gehört. Umso mehr erstaunt, dass die 100%ige Tochterfirma der Mundipharma GmbH, Krugmann ein noch teureres Generikum von Targin® mit 7,62€/DDD vertreibt, wobei für das günstigste Generikum 3,83€/DDD anfallen (Ludwig et al., 2021). Das Marketing und die Werbung der Firma Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG scheint bei vielen Ärzt\*innen noch immer Erfolg zu haben. Auf umstrittene Kombinationsarzneimittel mit Oxycodon und Naloxon entfielen bei der hkk im Jahre 2020 79.642 DDD zu einem DDD Nettowert von 7,15 Euro. Damit kommt es bei der hkk zu Ausgaben von insgesamt 570.000 Euro im Berichtsjahr 2020, die durch andere preisgünstigere stark wirkende Opiode deutlich verringert werden könnten.

In vielen Fällen reicht nach wie vor die Verordnung eines Oxycodon-Monopräparates, gegebenenfalls in Kombination mit einem Laxans oder Abführmittel (z. B. Macrogol), völlig aus. Eine solche Therapie orientiert sich sehr viel stärker am nachgewiesenen Nutzen der Patient\*innen und ist zudem noch um die Hälfte preiswerter. Es zeigt sich auch an dieser Stelle, dass die immer wieder wertvollen Hinweise der AkdÄ in der Verordnung stärker berücksichtigt werden sollten. Die Beratung von Ärzt\*innen durch Krankenkassen könnte hierzu einen wertvollen Beitrag leisten.

#### **4.2 Hinweise auf eine unkritische Anwendung von Fentanylpflastern**

Auffällig ist die zunehmende Verschreibung des Wirkstoffs Fentanyl. Bereits im Jahr 2010 lag sein Verordnungsvolumen in der GKV bei 60,4 Mio. DDD, was einem Anteil von 41 % aller stark wirkender Opiode entspricht (Schwabe et al., 2011). Obwohl Fentanyl mittlerweile auch als Nasenspray sowie als Sublingual- und Lutschtablette verfügbar ist, wird es im ambulanten Bereich nahezu ausschließlich transdermal angewendet. Solche Pflaster sind in Deutschland seit 1995 zugelassen. Nach dem Aufkleben setzt die Wirkung nach etwa sechs bis zwölf Stunden ein und der Wirkstoff wird kontinuierlich über die Haut abgegeben. Nach 72 Stunden sollte ein Wechsel erfolgen (Janssen, 2021). Fentanylpflaster können bei stabilem Schmerzmittelbedarf eine wirksame Alternative zu stark wirkenden oralen Opioiden sein. Sie werden aber vor allem als eine effektive Behandlung für solche Patient\*innen empfohlen, die nicht schlucken oder aus anderen Gründen keine oralen Schmerzmittel einnehmen können (Caraceni et al., 2012). Durch die versetzt eintretende Wirkung und die auch nach Entfernen der Pflaster weiterhin bestehende Wirkstoffkonzentration, ist die Anwendung bei Personen kritisch zu sehen, die vorher noch kein Opioid der WHO-Stufe-III erhalten haben (sog. opioidnaive Patientinnen und Patienten). Hier kann es zu Überdosierungen mit schwerwiegenden Folgen wie Bewusstseinsstörungen oder sogar zur Atemdepression kommen. In den USA beispielsweise sind Fentanylpflaster deshalb nur bei opioidtoleranten Patient\*innen (die über eine Woche und mehr mindestens 60mg Morphin pro Tag oder die Äquivalenzdosis eines anderen Opioids eingenommen haben) zugelassen (AKdÄ, 2012). Laut der deutschen Fachinformation sind die klinischen Erfahrungen bei opioidnaiven Patient\*innen begrenzt, es wird empfohlen, zunächst niedrig dosierte, unretardierte Opiode einzusetzen und die Dosis langsam zu steigern (Janssen, 2021). In der Praxis werden diese Empfehlungen jedoch nicht ausreichend umgesetzt, wie eine publizierte Arbeit von Garbe et al. zeigt (Garbe et al., 2012).

Die Ergebnisse solcher Studien führten auch schon seinerzeit zu einer Reaktion der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzt\*innenschaft, die noch einmal explizit davor warnte, Fentanylpflaster unkritisch bei opioidnaiven Patient\*innen oder solchen mit akuten Schmerzen einzusetzen (AKdÄ, 2012).

### 4.3 Drug Safety Mails zu Fentanylpflastern und transmukosalen Darreichungsformen

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Fentanyl-Pflastern hat die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Anwendung von Fentanyl erneut im Jahre 2022 einen Hinweis von besonderer Bedeutung publiziert (Drug Safety Mail 2022-04 der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft) (AkdÄ, 2022):

Die Warnhinweise zur Opioidabhängigkeit nach wiederholter Anwendung von transmukosal verabreichtem Fentanyl wurden ergänzt. Missbräuchliche oder absichtliche Falschanwendung kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Bei Patient\*innen mit Abhängigkeitserkrankung in der Eigen- oder Familienanamnese sowie bei Patient\*innen mit anderen psychiatrischen Vorerkrankungen ist das Risiko erhöht. Nach Information des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gibt es darüber hinaus Hinweise, dass das Risiko der Abhängigkeitsentwicklung bei Off-Label-Use, also einer Anwendung außerhalb der behördlichen Zulassung und ohne vorherige klinische Prüfung, erhöht ist.

- Zugelassene Indikation von Fentanyl zur transmukosalen Anwendung ist ausschließlich die Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Patient\*innen, die wegen chronischer Tumorschmerzen bereits eine Basistherapie mit Opioiden erhalten.
- Die Anwendung dieser Arzneimittel zur Behandlung akuter Schmerzen, die keine Durchbruchschmerzen sind, ist ebenso kontraindiziert wie die Behandlung von Patient\*innen ohne Opioid-Basistherapie (erhöhtes Risiko einer Atemdepression).
- Allgemein gilt: Patient\*innen müssen auf Anzeichen von Suchtverhalten überwacht werden; Komedikation mit psychoaktiven Arzneimitteln (z. B. andere Opiode, Benzodiazepine) sollte überprüft werden. Ggf. sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten erwogen werden.

Nach Kenntnis der AkdÄ wird Fentanyl zur transmukosalen Anwendung auch als Rezepturarzneimittel angewendet. Patienten sollten in Analogie zu den Fertigarzneimitteln aufgeklärt und überwacht werden. Für Rezepturarzneimittel sind darüber hinaus weitere Sicherheitsaspekte zu beachten, die sich z. B. aus nicht-kindergesicherten Verpackungen ergeben.“ (AkdÄ 2020, 2022; BfArM 2014)

Dazu passt folgende Warnmeldung der Polizeidirektion Flensburg, in der es um vier Drogentote nach Fentanyl-Missbrauch in ein und demselben Jahr ging. Es wurde festgestellt, dass es im Zeitraum von 2019 bis 2020 in Schleswig zu vier Todesfällen von drogenabhängigen Männern im Alter von 23 bis 40 gekommen ist. Die vorliegenden Ermittlungen, zeigten, dass alle Verstorbenen kurz vor ihrem Tod „den Wirkstoff Fentanyl konsumiert“ hatten. Bei dem in Deutschland am häufigsten angewendeten Wirkstoff Fentanyl handelt es sich um ein Schmerzmittel, das je nach Applikationsweise bis zu 100-mal stärker wirkt als Morphin (siehe Tab. 3.1) Der synthetisch hergestellte Wirkstoff Fentanyl wird vor allem in der Schmerztherapie als Pflaster für solche Patient\*innen angewendet, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben oder andere Zubereitungsformen weniger gut vertragen. Das stark wirkende Opioid wird dann durch die Haut aufgenommen und wirkt auf diese Weise sehr zuverlässig. Bekannt ist in der Zwischenzeit auch, dass Drogenabhängige Fentanyl als Alternative für Heroin oder sonstige Opioide nutzen. Dabei wird übersehen, dass Fentanyl ein besonders stark wirksames Opioid ist und bei einer missbräuchlichen Verwendung lebensbedrohliche unerwünschte Wirkungen bei Konsument\*innen vorkommen können. Bei der Frage danach, woher Drogenabhängige solche Pflaster bekommen und weiter nutzen, besteht der Verdacht, dass einzelne Pfleger\*innen in Alten- oder Pflegeheimen solche Pflaster Drogenabhängigen verkaufen und damit aber eine große und auch lebensbedrohliche Gefahr für diese Menschen nicht ausschließen können. Insofern geht es darum, nur in bestimmten Indikationen und unter sorgfältiger Aufsicht der verordneten Ärzt\*innen solche Pflaster einzusetzen und damit jedem problematischen Missbrauch von Drogenabhängigen vorzubeugen (Polizeidirektion Flensburg, 2020)

Es soll allerdings auch darauf hingewiesen werden, dass ein Missbrauch ebenso bei schwach wirkenden Opioiden zeitweise und mit regionalen Schwerpunkten beobachtet wurde. Das Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial von starken Opioiden ist größer als das von schwachen Opioiden. Das Risiko eines Missbrauchs ist zudem gering, wenn eine kontrollierte Schmerztherapie durchgeführt wird (BAK, 2011 & 2018). Trotzdem gibt es verschiedene Studien, die eine Missbrauchsentwicklung während einer Tramadol-Therapie aufzeigen. Bei Personen mit einer bestehenden oder vorangegangenen Abhängigkeits-/Missbrauchshistorie besteht ein größeres Risiko als bei Personen ohne einen solchen Hintergrund (Brinker et al., 2002; a-t, 2007; Shah et al., 2017; Thiels et al., 2019). Um das Missbrauchsrisiko gering zu halten, sollte bei den Patient\*innen auf eine bestehende oder frühere Suchtproblematik geachtet werden. Besonders eine Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS) sollte nur in Einzelfällen erfolgen und es sollte immer eine Überprüfung der Dosis sowie einer eventuell

bestehenden Abhängigkeit erfolgen. Die Einbeziehung eines ausgewiesenen Schmerztherapeuten ist hier anzuraten (Häuser et al., 2020b). Eine schnellwirkende und flüssige Darreichungsform wie Tropfen birgt ein höheres Missbrauchsrisiko als Retard-Produkte, die den Wirkstoff gleichmäßig über eine längere Zeit abgeben. Daher wurden Tilidin-Tropfen ab Januar 2013 in Anlage III der BtMVV gelistet, d.h. sie dürfen fortan nur noch auf BtM-Rezepten verordnet werden (KVBW, 2012). In Berlin fallen nunmehr gehäuft gefälschte BtM-Rezepte auf (apotheke adhoc, 2018). Bereits im Jahr 2006 gab das Landeskriminalamt in Berlin einen Hinweis auf missbräuchlichen Gebrauch von Tilidin/Naloxon: In dem Jahr wurden 1.800 gefälschte Rezepte sichergestellt – 80 % davon betrafen Tilidin (aerzteblatt.de, 2007).

## 5 Methodik

### Definition der Grundgesamtheit

Die Grundgesamtheit wird jeweils jahresweise gebildet, sie gilt also immer für ein komplettes Kalenderjahr. Zur Grundgesamtheit gehören Versicherte, die im jeweiligen Kalenderjahr mind. 15 Jahre alt werden und im jeweiligen Jahr über eine durchgängige Versicherungszeit verfügen. Dabei werden auch nachgehende Leistungsansprüche berücksichtigt. D. h., dass Versicherungslücken von max. einmonatiger Dauer als unschädlich hinsichtlich der Feststellung einer durchgängigen Versicherungszeit betrachtet werden. Die Grundgesamtheit wird grundlegend differenziert nach:

- Bundesland des Wohnortes zum Auswertungszeitpunkt (aufgrund der Datenlage nicht anders möglich; etwaige Umzüge müssen daher vernachlässigt werden)
- Geschlecht und Alter (in Altersgruppen in 10-jahres-Schritten ab 20 Jahren, zzgl. Versicherte unter 20 Jahren (gemäß Definition ab 15) und Versicherte ab 100 Jahren).

### Diagnosen

Es wurden alle gesicherten Diagnosen auf dreistelliger Ebene der Krankenversicherten der hkk im Quartal der erstmaligen Verordnung ausgewertet, die im Jahr 2020 Opioide und Opiate verordnet bekamen. Hierbei konnte für 94 % der Krankenversicherten eine eindeutige Zuordnung über die LANR des Arztes unter Berücksichtigung des Verordnungsdatums des ersten Btm-Rezeptes und des Einzelfallnachweises/Behandlungsfalls der ambulant ärztlichen Daten erfolgen. Ergänzend wurden für diese Analyse auch die im Jahr 2020 verstorbenen Patient\*innen berücksichtigt.

### Ausgewählte Verordnungen

Datenbasis der Arzneimittelverordnungsdaten sind Fertigarzneimittel und Zubereitungen mit den ATC-Codes:

- M01A...
- M01B...
- N02A... (Opioide)
- N02B... (mit Ausnahme des ATC-Codes N02BG10)

Berücksichtigt wurden zunächst alle Verordnungen mit Verordnungsdatum zwischen dem 01.01.2018 und dem 31.12.2020, die Versicherten der Grundgesamtheit verschrieben wurden. In den meisten späteren Auswertungen wurde zusätzlich auf Verordnungen eingegrenzt, bei denen die Versicherten spätestens am letzten Tag des Verordnungsmonats mind. 15 Jahre alt sind/werden. Zur Erinnerung: Versicherte gehören auch dann zur Grundgesamtheit, wenn sie im Jahresverlauf 15 Jahre alt werden (und im gesamten Jahr eine durchgängige Versicherungszeit haben). Sollten betreffende Versicherte im Jahresverlauf Verordnungen mit relevanten ATC-Codes haben und dies ggf. auch schon vor ihrem 15. Geburtstag, werden hiervon nur diejenigen aus dem Monat berücksichtigt, in dem sie 15 Jahre alt werden.

### **Bestimmung der Rangfolge der Verordnungsdaten**

Viele Auswertungen beruhen ausschließlich auf Grundlage der Verordnungen der TOP ATC-Codes. Hierbei wurden alle Verordnungen aus den im vorherigen Absatz beschriebenen Verordnungen berücksichtigt, die Versicherten der Grundgesamtheit verschrieben wurden. Dabei wurde nicht auf diejenigen Verordnungen eingeschränkt, die frühestens im Monat des 15. Geburtstages der Patient\*innen verordnet wurden.

Die Rangfolge wurde anhand der Summe der DDD bestimmt. Dabei wurde nicht je Jahr eine eigene Rangfolge definiert, sondern die Summe der DDD über den gesamten Zeitraum vom 01.01.2018 bis 31.12.2020 zugrunde gelegt.

Leistungsmaßnahmen, bei denen es sich ausdrücklich nur um eine Beratung handelt und/oder die nicht bewilligt wurden, werden nicht berücksichtigt.

## **6 Analyse der hkk Verordnungsdaten für schwache und stark wirkende Opioide 2018 bis 2020**

Die vorliegenden Auswertungen der schwach und stark wirkenden Opioide wurden anhand der ersten vier Stellen des ATC-Codes („N02A“) selektiert. Mit Hilfe des vollständigen Codes wurden die schwachen und die starken Opioide ausgewählt.

Zunächst wurden allgemeine Berechnungen durchgeführt. Die Anzahl der verordneten Packungen und DDDs im Jahr 2018 bis 2020 wurden bestimmt. Im Weiteren wurden die Anteile der einzelnen Arzneimittel und der verordnenden Facharztgruppen für die starken Opioide und Opiate berechnet. Die Facharztgruppen wurden eingeteilt in Haus- und Allgemeinärzt\*innen, Anästhesist\*innen, Chirurg\*innen/Orthopäd\*innen, fachärztlich tätige Internist\*innen und sonstige Fachgruppen.

### **6.1 Unterschiede der Personengruppen mit Opioidverordnungen**

Nach diesen allgemeinen Auswertungen wurden Analysen auf Personenebene (Versichertenpseudonym) durchgeführt. Es wurden Prävalenzen nach Geschlecht und Altersgruppe sowie für einzelne Wirkstoffe berechnet. Zudem wurden insbesondere für die schwachen Opioide Berechnungen für „Hochverbraucher“-Gruppen durchgeführt. Ein Hochverbrauch ist dabei mit über 180 DDD im Jahr definiert (siehe auch Ronge, 2003 und Bronder et al., 1990). Das bedeutet, dass ein Hochverbraucher eine ausreichend große Menge Opioide verordnet bekam, um über ein halbes Jahr in der Hauptindikation behandelt zu werden.

In diesem Opioidreport sind schwerpunktmäßig die Opioidverordnungen analysiert, die zu Lasten der hkk in den Jahren 2018 bis 2020 verordnet wurden. Nun muss dabei allerdings berücksichtigt werden, dass die hkk zwar mit aktuell über 880.000 Versicherten zu den 20 größten Krankenkassen gehört [Stand: Mai 2022], dass aber ihre Verbreitung in den einzelnen Bundesländern sehr unterschiedlich ausfällt. Traditionell liegen die Versichertenzahlen in Niedersachsen, Bremen, Nordrhein-Westfalen, Bayern und Hessen mit jeweils über 30.000 Krankenversicherten, deutlich höher als in anderen Bundesländern. Die niedrigsten Anzahlen Krankenversicherter mit je über 3.000 Versicherten befinden sich im Saarland und in Thüringen (Tab. 6.1).

**Tab. 6.1: Absolute Anzahl der durchgängig bei der hkk Versicherten älter als 14 Jahre nach Geschlecht und Jahr**

Bundesland	D/M/W	2018	2019	2020	Gesamt 2020 Anteil an Bev. [%]
Baden-Württemberg	W	6.482	7.460	10.438	<b>23.996</b>
	M	7.404	8.531	13.558	<b>0,22 %</b>
Bayern	W	12.468	15.017	18.222	<b>39.754</b>
	M	14.747	17.418	21.532	<b>0,30 %</b>
Berlin	W	5.762	6.925	8.203	<b>17.887</b>
	M	6.735	8.171	9.684	<b>0,49 %</b>
Brandenburg	W	4.272	5.170	6.161	<b>13.346</b>
	M	5.011	6.092	7.185	<b>0,53 %</b>
Bremen	W	50.090	50.209	50.233	<b>86.750</b>
	M	35.916	36.197	36.517	<b>12,75 %</b>
Hamburg	W	5.708	6.398	7.103	<b>14.675</b>
	M	6.002	6.788	7.572	<b>0,79 %</b>
Hessen	W	12.237	13.935	15.768	<b>34.925</b>
	M	14.942	16.912	19.157	<b>0,55 %</b>
Mecklenburg-Vorpommern	W	4.088	4.568	5.026	<b>10.639</b>
	M	4.523	5.083	5.613	<b>0,66 %</b>
Niedersachsen	W	111.315	113.070	114.886	<b>230.392</b>
	M	111.293	113.370	115.506	<b>2,88 %</b>
Nordrhein-Westfalen	D	1	1	1	<b>69.528</b>
	W	24.966	28.702	31.933	
	M	29.506	33.979	37.594	<b>0,39 %</b>
Rheinland-Pfalz	W	5.566	6.467	7.451	<b>16.245</b>
	M	6.556	7.542	8.794	<b>0,40 %</b>
Saarland	W	1.230	1.426	1.604	<b>3.683</b>
	M	1.614	1.866	2.079	<b>0,37 %</b>
Sachsen	W	1.662	1.804	2.019	<b>4.627</b>
	M	1.995	2.232	2.608	<b>0,11 %</b>

Bundesland	D/M/W	2018	2019	2020	Gesamt 2020
Sachsen-Anhalt	W	1.714	1.831	1.989	<b>4.095</b>
	M	1.887	1.986	2.106	<b>0,19 %</b>
Schleswig-Holstein	W	7.025	7.872	8.772	<b>18.207</b>
	M	7.440	8.371	9.435	<b>0,63 %</b>
Thüringen	W	1.249	1.345	1.481	<b>3.308</b>
	M	1.423	1.562	1.827	<b>0,16 %</b>
hkk bundesweit	W	255.834	272.199	291.289	
	M	256.994	276.100	300.767	
	D	1	1	1	
	gesamt	<b>512.829</b>	<b>548.300</b>	<b>592.057</b>	<b>0,71 %</b>

Die Anteile der hkk-Versicherten wurden zu den Daten von DESTATIS des Jahres 2020 ins Verhältnis gesetzt, um den Anteil zu berechnen (DESTATIS 2021) D=divers; M=männlich; W=weiblich

## 6.2 Umfang und Auswahl der verordneten Schmerzmittel

Es fällt auf, dass die im Vergleich zu Morphin schwach wirkenden Opioide der WHO-Stufe-II, d. h. Tilidin plus Naloxon mit 807.236 definierten Tagesdosen (DDD) und Tramadol mit 304.283 DDD im Jahr 2020, deutlich häufiger verordnet werden als die Opioide der WHO-Stufe III, d. h. Fentanyl mit 229.573 DDD, Hydromorphon mit 163.933 DDD oder Oxycodon-Monopräparate mit 129.770 DDD im Jahr 2020. Bei den Ausgaben verursachte die Kombination von Tilidin plus Naloxon die höchsten Kosten gefolgt von Fentanyl und Hydromorphon, während Buprenorphin, Levomethadon, Piritramid und Pethidin die niedrigsten Kosten des Jahres 2020 aufwiesen.

**Tab. 6.2: Überblick über die Verordnungsmengen und die Ausgaben für ausgewählte Arzneimittelgruppen der hkk nach ATC-Codes im Jahr 2020**

Wirkstoffgruppe	ATC-Code	Packungen	Ausgaben in €	DDD	DDD [%]
Buprenorphin	N02AE01	1.406	114.778,82	24.687	1,28 %
Fentanyl	N02AB03	7.119	1.044.788,07	229.573	11,94 %
Hydromorphon	N02AA03	5.331	843.795,26	163.933	8,53 %
Levomethadon	N02AC06	209	6.800,20	4.679	0,24 %
Morphin	N02AA01	7.869	411.089,38	122.155	6,35 %
Oxycodon	N02AA05	6.648	758.060,69	129.770	6,75 %

Oxycodon und Naloxon	N02AA55	5.173	504.599,00	79.642	4,14 %
Pethidin	N02AB02	13	528,96	102	0,01 %
Piritramid	N02AC03	218	2.645,59	286	0,01 %
Tapentadol	N02AX06	2.989	662.716,08	56.287	2,93 %
Tilidin und Naloxon	N02AX51	29.191	1.059.095,29	807.236	41,99 %
Tramadol	N02AX02	14.449	312.009,01	304.283	15,83 %

In einer weiteren Abbildung (Abb. 6.2) zeigen sich auch die Veränderungen bei Verordnungen zu Lasten der hkk von stark wirkenden Opioiden und Opiaten im Jahr 2020 gegenüber den Vorjahren 2018 und 2019. Interessant dabei ist, dass entgegen dem Bundestrend in der GKV die Häufigkeit der Verordnungen von Fentanyl-haltigen Arzneimitteln leicht ansteigt.

**Abb. 6.1: Verordnungsvolumen häufig eingesetzter stark wirkender Opioide und Opiate (WHO-Stufe-III) der hkk in den Jahren 2018, 2019 und 2020**



Daneben zeigen sich überproportionale Steigerungen bei Tapentadol-haltigen Arzneimitteln, bei denen zudem ein extrem hoher Preis pro DDD mit 11,77 € anfällt. Tapentadol ist das einzige stark wirkende Opioid, das die 10 € Grenze pro DDD überschreitet. Kritisch muss bei den Opioid-Verordnungen insgesamt hinterfragt werden, ob die Indikationen für diese Opioide richtig dokumentiert wurden. Auf die Problematik dieser häufigen Verordnungen von Opioiden und den Hinweisen auf entsprechende Leitlinien, wurde bereits in einem anderen Kapitel (Kapitel 3.1) hingewiesen. Bei diesem Analyseergebnis der Anwendung von starken Opioiden muss natürlich auch beachtet werden, welchen Facharztgruppen Ärzt\*innen angehören, die Opioide in solchen Indikationen verordnen. Dabei zeigt sich zum Beispiel, dass 95 % der Fentanyl-haltigen Mittel von Allgemeinmediziner\*innen, praktischen Ärzt\*innen und hausärztlich tätigen Internist\*innen verschrieben werden. Anästhesist\*innen und andere Arztgruppen sind nur mit <1 bis 3 % beteiligt. Eine ähnliche Verteilung zeigt sich auch bei den meisten anderen starken Opioiden. Über alle Wirkstoffe hinweg verordnen sie Allgemeinmediziner\*innen, praktische Ärzt\*innen und hausärztliche Internist\*innen mit über 87 % am meisten, an zweiter Stelle folgen die Anästhesist\*innen mit 9 %. Nur der kleinste Teil entfällt auf Ärzt\*innen aus dem Bereich der Chirurgie, der Rheumatologie, der Orthopädie und der Inneren Medizin (Tab. 6.3).

**Tab. 6.3: Wer verordnet welche starken Opioide und Opiate? (hkk 2020)**

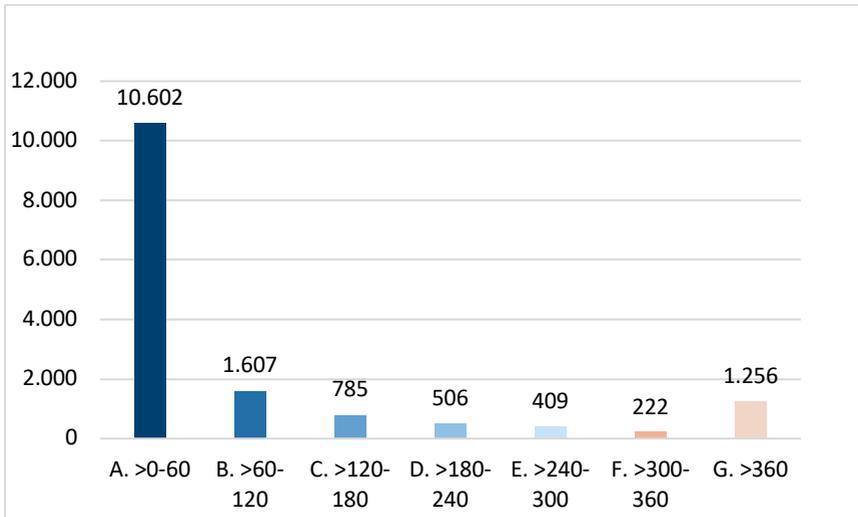
Wirkstoff	APIs*	Anästhesisten	Chirurgen, Chirurgie/ Rheumatologie	Orthopäden	Internist
Buprenorphin	77,22 %	17,32 %	0,00 %	4,10 %	1,37 %
Fentanyl	95,30 %	2,47 %	0,18 %	1,00 %	1,04 %
Hydromorphon	82,32 %	15,00 %	0,10 %	1,52 %	1,05 %
Morphin	87,96 %	9,35 %	0,37 %	1,63 %	0,69 %
Oxycodon	87,42 %	6,82 %	0,25 %	4,97 %	0,52 %
Oxycodon und Naloxon	90,28 %	5,27 %	0,24 %	3,15 %	1,04 %
Tapentadol	75,84 %	19,25 %	0,26 %	4,39 %	0,26 %
<b>Gesamt</b>	<b>87,39 %</b>	<b>8,82 %</b>	<b>0,23 %</b>	<b>2,74 %</b>	<b>0,82 %</b>

\*APIs=Allgemeinmediziner/praktische Ärzte/hausärztliche Internisten

Bei dieser Auswahl muss berücksichtigt werden, dass Fentanyl und Buprenorphin die höchste Wirksamkeitspotenz aufweisen, mehr als hundertmal stärker als die Basissubstanz Morphin, aus der die synthetischen Opioide hervorgegangen sind (siehe Tab. 2.1).

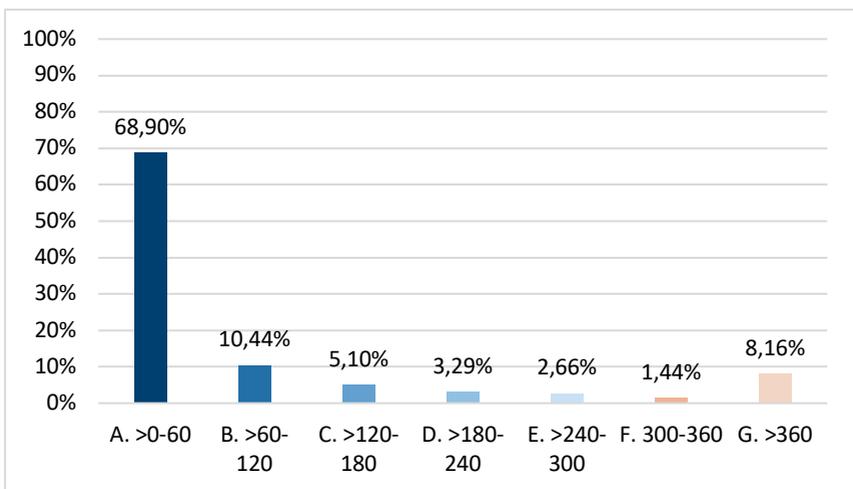
Wir haben schließlich auch untersucht, über welche zeitliche Dauer die Versicherten der hkk Opioide verordnet bekommen, d.h. wie viele definierter Tagesdosen [DDD] je Versicherten verordnet wurden. Schwache Opioide der WHO-Stufe-II erhielten im Jahr 2020 insgesamt 15.387 Versicherte der hkk, was 2,6 % der Grundgesamtheit entspricht. Über zwei Drittel (69 %) erhielten nur 1 bis 60 DDD, 10 % >60 bis 120 DDD und 5 % >120 bis 180DDD. Eine längerfristige Verordnung, d.h. >300 bis 360 DDD, erhielten nur 222 Versicherte. Mehr als 360 DDD wurden 1.256 Versicherten der hkk verschrieben, was 8 % der Verordnung der WHO-Stufe-II bzw. 0,2 % der Grundgesamtheit entspricht.

**Abb. 6.2: Absolute Anzahl von hkk-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines schwachen Opioids (WHO-Stufe-II \*) im Jahr 2020 [DDD]**



\*Tramadol, Tilidin (plus Naloxon), Dihydrocodein, Tramadol und Paracetamol

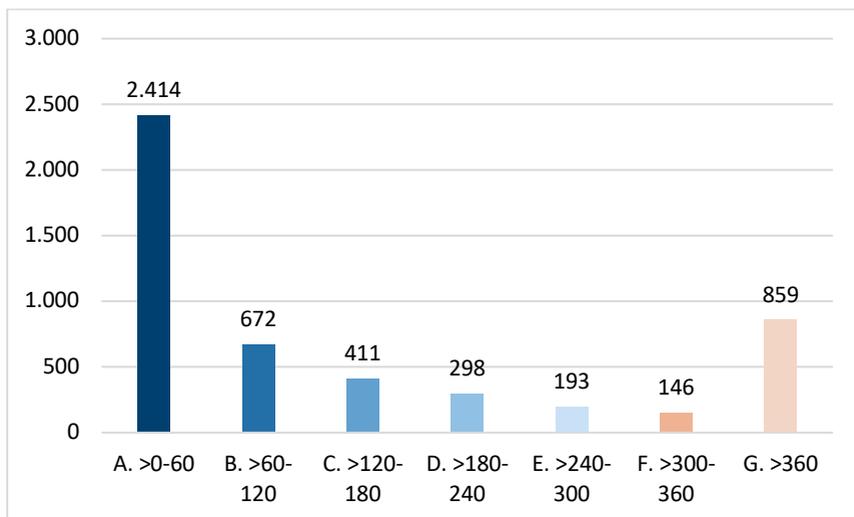
**Abb. 6.3: Relative Verteilung [%] von hkk-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines schwachen Opioids (WHO-Stufe-II \*) im Jahr 2020 [DDD]**



\*Tramadol, Tilidin (plus Naloxon), Dihydrocodein, Tramadol und Paracetamol

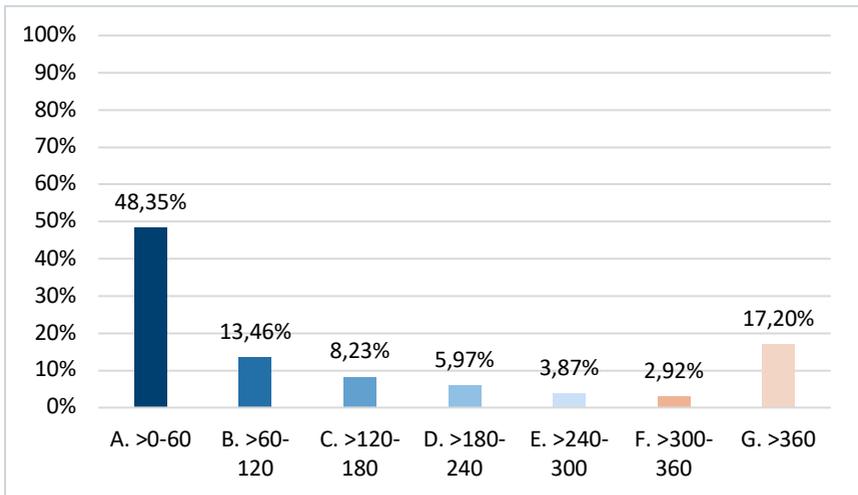
Eine analoge Auswertung wurde auch für die verordneten Tagesdosen [DDD] starker Opiode der WHO-Stufe-III des Jahres 2020 durchgeführt (Abb. 6.5). Insgesamt bekamen 4.993 Versicherte diese verordnet, d.h. 0,84 % der Grundgesamtheit. Fast die Hälfte (48 %) erhielt bis zu 60 DDD, >60 bis 120 DDD bekamen 672 Patient\*innen bzw. 13 % und 411 Versicherte verbrauchten >120 bis 180 DDD. Rund ein Fünftel erhält mehr als 300 DDD, im Einzelnen sind dies 3 % mit >300 bis 360 DDD sowie 17 % oder 859 Versicherte mit mehr als 360 DDD.

**Abb. 6.4: Absolute Anzahl von hkk-Versicherten mit Verordnung von starken Opioiden und Opiaten (WHO-Stufe-III \*) im Jahr 2020 [DDD]**



\*Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon und Naloxon

**Abb. 6.5: Relative Verteilung [%] von hkk-Versicherten Verordnung von starken Opioiden und Opiaten (WHO-Stufe-III \*) im Jahr 2020 [DDD]**



\*Buprenorphin, Fentanyl, Hydromorphon, Morphin, Oxycodon und Naloxon

Vergleicht man die beiden Kohorten mit mehr als 300 und >360 verordneten DDD von schwach und stark-wirksamen Opioid-Analgetika, so fällt auf, dass in der Gruppe der WHO-Stufe-II nur 9 % der Versicherten diese erhalten, jedoch doppelt so vielen, d.h. 20 %, diese Mengen an WHO-Stufe-III Analgetika erhalten.

In Tabelle 6.4 werden der Absatz (Packungen), Verbrauch an definierten Tagesdosen (DDD), Umsatz der im Jahr 2020 verordneten Arzneimittel je Wirkstoff der Opiode der WHO-Stufe-III sowie die Änderungen im Vergleich zum Jahr 2019 dargestellt. Unter dem Aspekt einer wirtschaftlichen Pharmakotherapie sind neben primär pharmakologischen Eigenschaften (s. Tabelle 2.1), d. h. die Wirkstärke im Vergleich zu Morphin sowie substanzspezifische Eigenschaften, auch die Kosten je definierter Tagesdosis (DDD) relevant. Hierbei sind Verordnungen der Opiode mit Kosten über 5 €/DDD kritisch zu würdigen, d. h. Tapentadol (11,77 €/DDD), Piritramid (9,25 €/DDD), die Kombination aus Oxycodon plus Naloxon (6,34 €/DDD), Oxycodon-Monopräparate (5,84 €/DDD), Pethidin (5,19 €/DDD) sowie Hydro-morphon (5,15 €/DDD).

Der geringe Anteil verordneten Morphins (3,37 €/DDD) oder Buprenorphins (4,65 €/DDD) verwundert. Die Kosten je DDD können aufgrund unterschiedlicher Rabattverträge im Vergleich zur gesamten GKV abweichen. Relativierend muss ergänzt werden, dass Pethidin mit 102 DDD im Jahr 2020 das geringste Verordnungsvolumen aufweist, hiernach folgt Piritramid mit 286 DDD. Beide kommen vorwiegend als Injektionslösungen zum Einsatz und können als Nischenprodukte eingestuft werden.

Bedenklich erscheint der Zuwachs von Tapentadol mit einer Zunahme der Packungen um 22,8 %, der definierten Tagesdosen um 21,7 % sowie des Umsatzes um 23,3 %, da Tapentadol im Vergleich zu Morphin schwächer wirkt und seitens der Kassenärztlichen Bundesvereinigung im Periodikum Wirkstoff AKTUELL betreffs der Datenlage mehrfach kritisch gewürdigt wurde (KBV, 2012 & 2018). Zudem schätzen die Autoren des Kapitels Analgetika im Arzneiverordnungsreport 2021, d. h. Böger und Brockmöller, Tapentadol kritisch ein (Ludwig, 2021).

**Tab. 6.4: Verordnungen von starken Opioiden und Opiaten (WHO-Stufe-III) in der hkk 2020 mit Veränderungen zum Vorjahr**

<b>Wirkstoff (ATC-Code)</b>	<b>Packungen (Änd. in %)</b>	<b>Umsatz in € (Änd. in %)</b>	<b>DDD (Änd. in %)</b>	<b>Kosten je DDD (in €)</b>
Fentanyl (N02AB03)	7.119 (+2,6 %)	1.044.788,07 (+4,3 %)	229.573 (+6,6 %)	4,55
Morphin (N02AA01)	7.869 (+0,3 %)	411.089,38 (-2,7 %)	122.155 (-2,4 %)	3,37
Oxycodon und Naloxon (N02AA55)	5.173 (+0,8 %)	504.599 (-17,8 %)	79.642 (+3,8 %)	6,34
Oxycodon (N02AA05)	6.648 (-4,4 %)	758.060,69 (-12,1 %)	129.770 (-4,5 %)	5,84
Hydromorphon (N02AA03)	5.332 (+11,8 %)	843.795,25 (+5,8 %)	163.933 (+14,9 %)	5,15
Buprenorphin (N02AE01)	1.406 (+1,9 %)	114.778,82 (-4,7 %)	24.687 (+6,7 %)	4,65
Tapentadol (N02AX06)	2.989 (+22,8 %)	662.716,07 (+23,3 %)	56.287 (+21,7 %)	11,77
Piritramid (N02AC03)	218 (+2,8 %)	2.645,59 (-30,9 %)	286 (-60 %)	9,25
Levomethadon (N02AC06)	209 (+53,7 %)	6.800,20 (+58,9 %)	4.679 (+62 %)	1,45
Pethidin (N02AB02)	13 (-35 %)	528,96 (-30,9 %)	102 (-27,1 %)	5,19
<b>Gesamt</b>	<b>36.976 (+3,2 %)</b>	<b>4.349.802,05 (-0,3 %)</b>	<b>811.115 (+5,5 %)</b>	<b>5,64</b>

### 6.3 Verordnungen im Zusammenhang mit codierten Diagnosen

Die Gründe für eine Verordnung von Opioiden der WHO-Stufe-III sind von besonderem Interesse und werden bei chronischem Nicht-Tumorschmerz (CNTS) kritisch gewürdigt. Die Tabellen 6.5 und 6.6 listen daher die führenden zehn plus weitere in diesem Kontext relevanten nach ICD-10 codierten Diagnosen auf. Erfasst wurden Patient\*innen der hkk mit (Tab. 6.6) und ohne Krebsdiagnose (Tab. 6.5), die Opioid-Analgetika der WHO-Stufe-III, d. h. speziell Morphin, Hydromorphon, Oxycodon bzw. die Kombination mit Naloxon, Fentanyl, Buprenorphin, Tilidin bzw. Tapentadol, erhielten. Für diese wurden die abgerechneten Diagnosen im Quartal der Erstverordnung der Opioide der WHO-Stufe-III des Jahres 2020 analysiert. Anhand der Anzahl der Patient\*innen mit den jeweiligen Diagnosen wurde eine Rangfolge (Nr.) ermittelt, wobei in den Tabellen „Allgemein-Symptome“ und „Hypertonie“ als Diagnosen nicht gezeigt werden (Tab. 6.5 Ränge 1 bzw. 3 sowie Tab. 6.6 Ränge 1 bzw. 2).

Außer, dass es deutlich mehr Verordnungen von Opioiden und Opiaten für Frauen (w) als für Männer (m) gibt, fällt auf, dass vor allem z. B. Rückenbeschwerden, Arthrose, Osteoporose oder Polyneuropathie bei diesen Patient\*innen codiert worden sind. Weiterhin sind im Rahmen der Pharmakotherapie die individuelle Leber- und Nierenfunktion bei der Auswahl der Wirkstoffe und Dosierungen zu beachten, wobei für je über 300 Patient\*innen eine entsprechende Erkrankung codiert wurde (Tab. 6.5). Zudem fallen mögliche Kontraindikationen bzw. limitierende Faktoren für eine Verordnung von Opioiden auf, indem bei 365 Patient\*innen „psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ codiert wurden.

In Tabelle 6.6 werden wiederum die zehn führenden plus weitere im Kontext der Verordnung von Opioiden relevante Diagnosen bei Patient\*innen mit einer Krebsbehandlung dargestellt. Tumorschmerzen zählen mit zwei Ausnahmen nicht zu den häufigsten zehn Diagnosen, bei denen Opioid-Analgetika der WHO-Stufe-III verordnet werden (Tabelle 6.6).

Bei der Interpretation der Tabellen 6.5 und 6.6 ist zu beachten, dass für einzelne Patient\*innen mehrere Diagnosen codiert werden können und somit eine Mehrfachzählung denkbar ist und sich eine zeilenweise Betrachtung empfiehlt. Da in der Methodik jedoch mittels Verordnungsdatum und lebenslanger Arztnummer (LANR) auf die einzelnen Behandlungsfälle (EFN) Bezug genommen wird und auf das Quartal der Erstverordnung eingeschränkt wird, ist von einer Reduktion dieses Effektes auszugehen.

**Tab. 6.5: ICD-10 Diagnosen der hkk-Patient\*innen im Quartal der Erstverordnung von WHO-Stufe-III Opioid-Analgetika ohne Krebserkrankung („C-Diagnose“) im Jahr 2020**

Nr.	ICD10	m	w	gesamt	Anteil [%]
2	Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	697	919	1.616	49 %
4	Arthrose	372	702	1.074	32 %
5	Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen	398	634	1.032	31 %
6	Spondylopathien	397	570	967	29 %
7	Stoffwechselstörungen	390	494	884	27 %
8	Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund der Familien- oder Eigenanamnese und bestimmte	352	521	873	26 %
9	Affektive Störungen	315	529	844	25 %
10	Diabetes mellitus	339	338	677	20 %
12	Sonstige Formen der Herzkrankheit	264	391	655	20 %
13	Sonstige Krankheiten des Weichteilgewebes	229	379	608	18 %
17	Deformitäten der Wirbelsäule und des Rückens	207	326	533	16 %
19	Symptome, die das Nervensystem und das Muskelskelett-System betreffen	148	328	476	14 %
20	Sonstige Gelenkkrankheiten	195	276	471	14 %
22	Adipositas und sonstige Überernährung	181	273	454	14 %
23	Veränderungen der Knochendichte und -struktur	71	376	447	13 %
27	Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen	193	163	356	11 %
29	Polyneuropathien und sonstige Krankheiten des peripheren Nervensystems	163	192	355	11 %
30	Krankheiten von Nerven, Nervenwurzeln und Nervenplexus	148	204	352	11 %
32	Niereninsuffizienz	127	186	313	9 %
33	Entzündliche Polyarthropathien	102	195	297	9 %
35	Krankheiten der Leber	140	127	267	8 %
37	Sonstige Krankheiten des Muskelskelett-Systems und des Bindegewebes	124	137	261	8 %
<b>insgesamt</b>		<b>1.357</b>	<b>1.964</b>	<b>3.321</b>	<b>100 %</b>

**Tab. 6.6: ICD-10 Diagnosen der hkk-Patient\*innen im Quartal der Erstverordnung von WHO-Stufe-III Opioid-Analgetika mit Krebserkrankung („C-Diagnose“) im Jahr 2020**

Nr.	ICD10	m	w	gesamt	Anteil [%]
3	Bösartige Neubildungen ungenau bezeichneter, sekundärer und nicht näher bezeichneter Lokalisationen	137	162	299	35 %
4	Stoffwechselstörungen	120	133	253	29 %
5	Sonstige Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	90	155	245	29 %
6	Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund der Familien- oder Eigenanamnese und bestimmte	100	131	231	27 %
7	Arthrose	77	136	213	25 %
8	Diabetes mellitus	101	95	196	23 %
9	Sonstige Formen der Herzkrankheit	77	110	187	22 %
10	Bösartige Neubildungen der Verdauungsorgane	92	91	183	21 %
19	Bösartige Neubildungen der Atmungsorgane und sonstiger intrathorakaler Organe	89	59	148	17 %
21	Bösartige Neubildungen der Brustdrüse [Mamma]	1	143	144	17 %
35	Bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, als primär festgestellt	46	45	91	11 %
41	Bösartige Neubildungen der männlichen Genitalorgane	75	0	75	9 %
45	Melanom und sonstige bösartige Neubildungen der Haut	24	45	69	8 %
46	Bösartige Neubildungen der Harnorgane	40	29	69	8 %
50	Neubildungen unsicheren oder unbekanntem Verhaltens	29	30	59	7 %
58	Bösartige Neubildungen der weiblichen Genitalorgane	0	49	49	6 %
78	Bösartige Neubildungen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx	15	10	25	3 %
79	Bösartige Neubildungen des mesothelialen Gewebes und des Weichteilgewebes	14	11	25	3 %
89	Bösartige Neubildungen des Auges, des Gehirns und sonstiger Teile des Zentralnervensystems	8	12	20	2 %
<b>insgesamt</b>		<b>389</b>	<b>470</b>	<b>859</b>	<b>100 %</b>

In Tabelle 6.7 werden die absolute Anzahl sowie der Anteil der Versicherten der hkk mit Verordnung von Opioid-Analgetika nach WHO-Stufe-II bzw. III mit und ohne Vorliegen einer Krebsdiagnose („C-Diagnose) im jeweiligen Quartal der Erstverordnung dargestellt. Es fällt auf, dass Opioide der WHO-Stufe-III bei 80,69 % der Frauen und 77,72 % der Männer verordnet wurden, für die keine Krebserkrankung codiert wurde.

Diese Ergebnisse bestätigen den bereits von Schubert et al. im Jahr 2013 berichteten Trend, dass Opioid-Analgetika der WHO-Stufe-III vermehrt bei chronischem Schmerz bei Fehlen von Tumorleiden verordnet werden (Schubert et al., 2013).

**Tab. 6.7: hkk-Versicherte mit Verordnung von Opioid-Analgetika der WHO-Stufen-II bzw. III mit und ohne Krebserkrankung im Jahr 2020**

<b>WHO Stufe II</b>			
<b>ICD10</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
Keine C-Diagnose	5.826 (91,94 %)	6.833 (92,16 %)	12.659 (92,06 %)
C-Diagnose	511 (8,06 %)	581 (7,84 %)	1.092 (7,94 %)
<b>Gesamt</b>	<b>6.337 (100 %)</b>	<b>7.414 (100 %)</b>	<b>13.751 (100 %)</b>
<b>WHO Stufe III</b>			
<b>ICD10</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
Keine C-Diagnose	1.357 (77,72 %)	1.964 (80,69 %)	3.321 (79,45 %)
C-Diagnose	389 (22,28 %)	470 (19,31 %)	859 (20,55 %)
<b>Gesamt</b>	<b>1.746 (100 %)</b>	<b>2.434 (100 %)</b>	<b>4.180 (100 %)</b>
<b>WHO-Stufe II und III</b>			
<b>ICD10</b>	<b>Männlich</b>	<b>Weiblich</b>	<b>Gesamt</b>
Keine C-Diagnose	7.183 (88,87 %)	8.797 (89,33 %)	15.980 (89,11 %)
C-Diagnose	900 (11,13 %)	1.051 (10,69 %)	1.951 (10,88 %)
<b>Gesamt</b>	<b>8.083 (100 %)</b>	<b>9.848 (100 %)</b>	<b>17.931 (100 %)</b>

Der Autor der ersten S3-LONTS-Leitlinie hat eine strenge Indikationsstellung vor Opioid-Verordnung angemahnt und die Notwendigkeit eines interdisziplinären Therapieansatzes betont (Zenz, 2020). Zudem ist auch §13 (1) Satz 2 des Betäubungsmittelgesetzes zu beachten, der eine Verordnung der BtM, d. h. Schmerzmitteln der WHO-Stufe-III, nur vorsieht, wenn alle anderen therapeutischen Optionen, wie Heil- und Hilfsmittel bzw. Ergo- oder Physiotherapie sowie weitere pharmakologische Interventionen, bereits erfolglos verliefen (BtMG, 2021).

## 7 Fazit

Die Opioidkrise in den USA hat bei vielen Expert\*innen in Deutschland die Besorgnis ausgelöst, dass auch hier eine solche Entwicklung denkbar wäre. Nun zeigen aber alle Verordnungsdaten, dass diese Besorgnis unbegründet ist, weil insbesondere die stark wirkenden Opioide, die in den USA die verheerende Entwicklung verursacht haben, in Deutschland in den letzten Jahren kaum Zuwächse gezeigt haben.

Es gibt allerdings einige Probleme innerhalb der Verordnungen von stark wirkenden Opiaten und Opioiden, auf die unsere Auswertung der hkk-Daten hinweist:

- Ein kritischer Wirkstoff scheint mehr und mehr Fentanyl zu werden, das vor allem wegen seiner Zubereitung als Pflaster vielfach in Indikationen eingesetzt wird, die nur eingeschränkt in den Leitlinien für solch stark wirkende Opioide genannt sind. Schließlich ist Fentanyl in seiner Wirkung 100-mal stärker als Morphin. Die leitliniengestützten Indikationen beziehen sich vor allem auf Krebspatient\*innen mit starken Schmerzen, auf Durchbruchschmerzen und auf palliative Patient\*innen. Erkenntnisse der AkdÄ zeigen allerdings, dass ein großer Anteil der Fentanyl-Präparate bei Rückenbeschwerden, osteoporosebedingten Schmerzen und Arthrose verordnet werden. Die AkdÄ hat erst kürzlich wieder darauf hingewiesen, dass diese Indikationsausweitung, die möglicherweise durch die Pflasterzubereitungen begünstigt wird, für Fentanyl vermieden werden sollte. Fentanyl hat übrigens auch bei den zuletzt gezählten 92.000 Todesfällen in den USA eine dominierende Rolle gespielt. Die Hälfte dieser Todesfälle wurde dem Fentanylkonsum zugeschrieben (auch weil Fentanyl preisgünstiger auf dem Drogenmarkt angeboten wird als OxyContin® oder Heroin). Auch in Deutschland scheint die missbräuchliche Verwendung von Fentanyl bei Drogenabhängigen anzusteigen, worauf einige regionale Entwicklungen hinweisen (z. B. in Schleswig-Holstein).
- Eine wichtige Präventionsmaßnahme gegen den übermäßigen Gebrauch von stark wirkenden Schmerzmitteln besteht in den in Deutschland klar definierten Kontrollmechanismen. Danach müssen Ärzt\*innen, die im ambulanten oder stationären Bereich Betäubungsmittel verordnen wollen (zu denen auch die Opiate und Opioide gehören) bei der Bundesopiumstelle nummerierte und dreiteilige Rezeptvordrucke anfordern. Die jeweiligen Nummern werden den rezeptanfordernden Ärzt\*innen zugeordnet. Ein Teil des Rezepts verbleibt mit der Verordnung in der ärztlichen Praxis, der zweite Teil verbleibt in der ausliefernden Apotheke und ein Teil geht an die Krankenversicherungen bzw. Krankenkassen.

So besteht jederzeit die Möglichkeit, die Verordnung mit Blick auf die Dosierung, mit Blick auf die Indikation und auf die Anwendungsdauer nachzuvollziehen. Zu Kontrollen der BtM-Dokumentation kommt es regelmäßig im Rahmen von Revisionen in Apotheken. Diese Form der nummerierten Rezeptvordrucke hat in früheren Zeiten sicherlich dazu beigetragen, dass die Versorgung mit Opiaten und Opioiden in Deutschland eher mäßig bis gering ausfiel. Es wurde sogar von Unterversorgung gesprochen. In der Zwischenzeit gibt es jedoch einen kontrollierten und leitlinienkonformen Anstieg der Verordnungen, was den Patient\*innen eine wirksame und schmerzlindernde Behandlung sichert. Heute ist Deutschland eines der Länder mit dem höchsten Pro-Kopf-Verbrauch von Opiaten und Opioiden, allerdings unter der Vorgabe der genannten wirksamen Kontrollen, die einen verordneten Missbrauch wie früher in den USA verhindern sollen.

- Von den 592.057 Krankenversicherten der hkk haben 4.993 Versicherte starke Opioid-Analgetika der WHO-Stufe-III im Jahr 2020 verordnet bekommen, d.h. 0,84 %. Unsere Analysen der verordneten definierten Tagesdosen je Krankenversicherten des Jahres 2020 lassen auch Rückschlüsse darauf zu, dass von diesen 4.993 Versicherten 2.414 (48 %) lediglich kurzfristig, d. h. nur bis zu 60 definierte Tagesdosen (DDD) erhielten. Eine Dauerverordnung von über 360 DDD findet sich bei 859 Patient\*innen, d. h. etwa 17 % (Abb. 6.5). Hier sind möglicherweise auch Abhängigkeitsentwicklungen zu beobachten. Dies würde auch die Schätzungen von Schmerztherapeut\*innen unterstützen, die von bundesweit rund 30.000 Abhängigen von stark wirksamen Schmerzmitteln ausgehen (z. B. C. Maier, persönliche Mitteilung, 2021).
- Außerdem sprechen wir uns im Opioidreport auch dafür aus, dass die hkk über ihre Ärzt\*innenberatung die Verordnung bestimmter stark wirkender Opioide, wie z. B. Targin<sup>®</sup>, problematisiert, weil diese unnötig teuer sind und es für ihren zusätzlichen Patient\*innennutzen keine ausreichend belastbaren Studien gibt<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> Aktualisierungshinweis: zum 01.04.2022 wurde der Festbetrag für Oxycodon gesenkt. Dieser Festbetrag gilt sowohl für die Oxycodon-Monopräparate als auch für Targin<sup>®</sup> und die zugehörigen Generika mit Oxycodon/Naloxon. Durch die Absenkung des Festbetrags hat sich das Preisgefüge, was im Opioidreport beschrieben ist, verändert. Seitdem ist Targin<sup>®</sup> nicht mehr teurer als Oxycodon-Monopräparate.

Insgesamt können wir aus unserer Untersuchung das Fazit ziehen, dass die Verordnungs- und Diagnosedaten der hkk kaum Auffälligkeiten zeigen. Eine Ausnahme davon bilden sicher die fragwürdigen und nicht leitliniengedeckten Indikationen wie Rückenbeschwerden, Osteoporose-bedingte Schmerzen und Arthrose. Hier sollte das Risiko von stark wirkenden Schmerzmitteln gegen den Nutzen und gegen vorhandene Alternativen abgewogen werden. Ansonsten trägt aber das Kontrollsystem im Bereich der Opiate und Opioide dazu bei, dass die Sorge einer US-ähnlichen Opioid-Epidemie in Deutschland unbegründet ist. Es wird aber weiterhin notwendig sein, die Leitlinien und die Publikationen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu diesen Themen aufmerksam zu beachten und sorgfältig in die Praxis umzusetzen.

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1: WHO-Stufenschema.....	32
Abb. 3.1: GKV-Tagesdosen Opioid-Analgetika vs. Nicht-Opioid-Analgetika 1996 bis 2020 [Mio. DDD].....	39
Abb. 4.1: Bewertung der Wirkstoffkombination Oxycodon + Naloxon durch die Fachzeitschrift prescrire international.....	47
Abb. 4.2: Bewertung der Wirkstoffkombination Oxycodon + Naloxon durch die KBV und AKdÄ.....	48
Abb. 6.1: Verordnungsvolumen häufig eingesetzter stark wirkender Opioide und Opiate (WHO-Stufe-III) der hkk in den Jahren 2018, 2019 und 2020.....	59
Abb. 6.2: Absolute Anzahl von hkk-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines schwachen Opioids (WHO-Stufe-II *) im Jahr 2020 [DDD].....	61
Abb. 6.3: Relative Verteilung [%] von hkk-Versicherten mit mindestens einer Verordnung eines schwachen Opioids (WHO-Stufe-II *) im Jahr 2020 [DDD].....	61
Abb. 6.4: Absolute Anzahl von hkk-Versicherten mit Verordnung von starken Opoiden und Opiaten (WHO-Stufe-III *) im Jahr 2020 [DDD].....	62
Abb. 6.5: Relative Verteilung [%] von hkk-Versicherten Verordnung von starken Opoiden und Opiaten (WHO-Stufe-III *) im Jahr 2020 [DDD].....	63

## Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1: Äquivalenzdosen der Opioide und Opiate.....	24
Tab. 3.1: Verordnungen stark wirkender Opiat- und Opioidanalgetika in der GKV 2020.....	41
Tab. 6.1: Absolute Anzahl der durchgängig bei der hkk Versicherten älter als 14 Jahre nach Geschlecht und Jahr.....	56
Tab. 6.2: Überblick über die Verordnungsmengen und die Ausgaben für ausgewählte Arzneimittelgruppen der hkk nach ATC-Codes im Jahr 2020 .....	57
Tab. 6.3: Wer verordnet welche starken Opioide und Opiate? (hkk 2020) .....	60
Tab. 6.4: Verordnungen von starken Opioiden und Opiaten (WHO-Stufe-III) in der hkk 2020 mit Veränderungen zum Vorjahr .....	65
Tab. 6.5: ICD-10 Diagnosen der hkk-Patient*innen im Quartal der Erstverordnung von WHO-Stufe-III Opioid-Analgetika ohne Krebserkrankung („C-Diagnose“) im Jahr 2020 .....	67
Tab. 6.6: ICD-10 Diagnosen der hkk-Patient*innen im Quartal der Erstverordnung von WHO-Stufe-III Opioid-Analgetika mit Krebserkrankung („C-Diagnose“) im Jahr 2020 .....	68
Tab. 6.7: hkk-Versicherte mit Verordnung von Opioid-Analgetika der WHO-Stufen-II bzw. III mit und ohne Krebserkrankung im Jahr 2020	69

## Literaturverzeichnis

- aerzteblatt.de (2007). Medikamentenmissbrauch steigt stetig.  
<http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/60474>, letzter Zugriff: 29.05.2012.
- Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M (2012). A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliative medicine* 26(1): 50–60.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2012). Die unkritische Anwendung von Fentanylplastern erhöht das Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen. *Deutsches Ärzteblatt* 109(14): A724-A725.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2020). Drug Safety Mail 2020-05: Information der AkdÄ: Verwechslung von Fentanyl-Nasenspray (Instanyl®) mit Todesfolge. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2020-05.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- AkdÄ – Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2022). Drug Safety Mail 2022-04 - Information zu Fentanyl (transmukosaler Verabreichungsweg): Abhängigkeitspotenzial. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/DSM/Archiv/2022-04.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- apotheker adhoc (2018). Arzneimittelkriminalität - Gefälschte Tilidin-Rezepte in Berlin. <https://www.apotheker-adhoc.de/nachrichten/detail/panorama/gefaelschte-tildin-rezepte-in-berlin-arzneimittelkriminalitaet/>, letzter Zugriff: 25.03.2022.
- ARD-Tagesschau (2021). Urteil in den USA– Apotheken mitschuldig an Opioid-Krise. *ARD-Tagesschau*. <https://www.tagesschau.de/wirtschaft/unternehmen/opioidkrise-apotheken-usa-101.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- at (2006). Oxycodon-Naloxon-Kombination Targin: Erst zulassen, dann prüfen? *arzneitelegramm* 37(12/2006): 119–120.
- at (2007). *Arzneimittelkursbuch 2007/2008*. Berlin: A.V.I. Arzneimittel-Verlags-GmbH.
- at (2010). Oxycodon plus Naloxon (Targin): Was gibt es Neues? *arzneitelegramm* 41(05/2010): 51.
- AWMF —Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (2020). Patientenversion der wissenschaftlichen Leitlinie „LONTS“ Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen Nicht Tumor-bedingten Schmerzen. AWMF-Register Nr. 145/003. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/145-003p2\\_S3\\_LONTS\\_2020-10.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/145-003p2_S3_LONTS_2020-10.pdf), (letzter Zugriff 15.03.2022).

- BAK (2011). Medikamente: Abhängigkeit und Missbrauch - Leitfaden für die apothekerliche Praxis. 2011. file:///C:/Users/Homeoffice\_1/Downloads/Suchtleitfaden\_2011\_final.pdf, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- BAK – Bundesapothekerkammer (2018). Arzneimittelmissbrauch - Leitfaden für die apothekerliche Praxis. <https://docplayer.org/161686587-Arzneimittelmissbrauch-leitfaden-fuer-die-apothekerliche-praxis.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Ball P (2014). *The Devil's Doctor: Paracelsus and the World of Renaissance Magic and Science*. London: Random House.
- BfArM – Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2014). Rote Hand Brief: Sicherheitsrelevante Informationen über mögliche lebensbedrohliche Folgen bei unbeabsichtigter Exposition mit Fentanyl-haltigen transdermalen Pflastern. <https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2014/20140612.pdf>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Bräutigam, K. (2015): Nutzenbewertung und unabhängige Arzneimittelinformation; Gemeinsame Fortbildungs- und Informationsveranstaltung der AkdÄ und der AMK; Berlin, 11. Juli 2015; <https://www.akdae.de/Fortbildung/Vortraege/AMK/2015/Nutzenbewertung1.pdf>; letzter Zugriff: 04.04.2022
- Brinker A, Bonnel RA, Beitz J (2002). Abuse, dependence, or withdrawal associated with tramadol. *The American journal of psychiatry* 159(5):881.
- Bronder E, Klimpel A, Pommer W, Molzahn M (1990). Daten zum chronischen Schmerzmittelgebrauch. *Soz Praeventivmed* 35: 147–151.
- BtMG – Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln (Betäubungsmittelgesetz – BtmG) Einzelnorm §13 Verschreibung und Abgabe auf Verschreibung (2021). [https://www.gesetze-im-internet.de/btmg\\_1981/\\_\\_13.html](https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/__13.html), letzter Zugriff: 27.03.2022
- BtMVV – Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (2021). Verordnung über das Verschreiben, die Abgabe und den Nachweis des Verbleibs von Betäubungsmitteln. [https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv\\_1998/BtMVV.pdf](https://www.gesetze-im-internet.de/btmvv_1998/BtMVV.pdf), letzter Zugriff: 27.03.2022.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P (2015). Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *The Cochrane database of systematic reviews* (5): CD003448.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N et al. (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain. *Lancet Oncol* 13(2): e58-e68.

Cerda M, Santaella J, Marshall B D L, Kim J H, Martins S. S. (2015). Nonmedical Prescription Opioid Use in Childhood and Early Adolescence Predicts Transitions to Heroin Use in Young Adulthood: A National Study. *J Pediatr* 167(3): 605-612.

Der Beauftragte der Bundesregierung für Sucht- und Drogenfragen (2021). Zahl der an illegalen Drogen verstorbenen Menschen während der Coronapandemie um 13 Prozent gestiegen. <https://www.bundesdrogenbeauftragter.de/presse/detail/zahl-der-an-illegalen-drogen-verstorbenen-menschen-waehrend-der-coronapandemie-um-13-prozent-gestiegen/>, letzter Zugriff: 24.03.2022

DESTATIS Statistisches Bundesamt (2021). Bevölkerungsstand – Bevölkerung am 31.12.2020 nach Nationalität und Bundesländern. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-nichtdeutsch-laender.html>, letzter Zugriff am 24.03.2022

DeWeerd S (2018). Tracing the US opioid crisis to its roots. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/d41586-019-02686-2>, letzter Zugriff: 24.03.2022

DGSS (2009). Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). 2009. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/041-003.html>, letzter Zugriff: 13.05.2012.

Edalat A: Die große Freiheit? – Publikumswerbung für verschreibungspflichtige Arzneimittel in den USA. *DAZ*. 35: 22-28

Eisenbruch N (2022). Opioidkrise in den USA. Valium für das Volk. *Süddeutsche Zeitung*. <https://www.sueddeutsche.de/kultur/sackler-purdue-pharma-empire-of-pain-opioidkrise-1.5526724>, letzter Zugriff: 24.03.2022.

Ensink FBM, Bautz MT, Voss MC, Görlitz A, Hanekop GG (2002). Palliativmedizinische Betreuung von Tumorschmerzpatienten in Niedersachsen Indikatoren der Strukturqualität. *Schmerz* 16(4): 255–262.

Fachinformation (2021). Targin. 2021. <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/docoutput/additionalDocDownload.xhtml?dnt0bjld=b8931a81-bcd3-47fc-a9ac-bbe8e56b5250>, letzter Zugriff: 31.03.2022.

Freyenhagen R, Zenz M, Strumpf M (1994). WHO Stufe II-Klinische Realität oder didaktisches Instrument? *Schmerz* 8(4): 210–215.

Frießem CH, Willweber-Strumpf A, Zenz MW (2009). Chronic pain in primary care. German figures from 1991 and 2006. *BMC Public Health* 9: 299.

Garbe E, Jobski K, Schmid U (2012). Utilisation of transdermal fentanyl in Germany from 2004 to 2006. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 21(2):191-198.

- Glaeske G., Günther J, Maier, C (2022). Datenbank Medikamente im Test.de; letzter Zugriff am 01.02.2022
- Grond S, Radbruch L (1998). Schwach wirksame Opioide. Schmerz 12(2): 142-155.
- Handelsblatt (2021). Opioid-Krise. US-Richter stimmt Deal zu Klagen gegen Purdue Pharma vorläufig zu. <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/opiod-krise-us-richter-stimmt-deal-zu-klagen-gegen-purdue-pharma-vorlaeufig-zu/27572624.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- hkk – Handelskrankenkasse (2021). Jahresrechnungsergebnisse nach §305b SGB V – 2020. [https://www.hkk.de/fileadmin/dateien/hkk.de/unternehmen/geschaeftsberichte/2020\\_veroeffentlichung\\_305b.pdf](https://www.hkk.de/fileadmin/dateien/hkk.de/unternehmen/geschaeftsberichte/2020_veroeffentlichung_305b.pdf). Letzter Zugriff: 24.03.2022
- Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ et al. (2001). Morphine and alternative opioids in cancer pain. British journal of cancer 84(5): 587–593.
- Hauschild J, Glaeske G, Günther J (2017). Medikamente im Test. Berlin: Stiftung Warentest.
- Häuser W, Petzke F, Radbruch I (2020a). Die US-amerikanische Opioidepidemie bedroht Deutschland. Der Schmerz. 34: 1 - 3.
- Häuser W, Bock F, Hüppe M, Nothacker M, Norda H et al. (2020b). 2. Aktualisierung der S3 Leitlinie „Langzeitanwendung von Opioiden bei chronischen nicht-tumorbedingten Schmerzen (LONTS), 2. Aktualisierung, 2020 // Empfehlungen der zweiten Aktualisierung der Leitlinie LONTS. [https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/2019/lonts/LONTS\\_2.\\_Aktualisierung\\_Empfehlungen\\_2019.pdf](https://www.schmerzgesellschaft.de/fileadmin/2019/lonts/LONTS_2._Aktualisierung_Empfehlungen_2019.pdf), letzter Zugriff: 23.03.2022.
- Hoffmann F, Bantel C, Jobski K (2020). Agranulocytosis attributed to metamizole. Basic & clinical pharmacology & toxicology 126(2): 116-125.
- Hoffmann F, Glaeske G, Windt R (2012). Verordnung von starken Opioiden im Jahr 2011. Schmerz 26(6): 707-714.
- IASP (2011). IASP Pain Terminology. <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>, letzter Zugriff: 25.03.2022.
- IGES (2011). Versorgungsatlas Schmerz. Weilerswist: Velbrück Wissenschaft.
- Janssen (2021). Fachinformation Durogesic SMAT 12/25/50/75/100µg/h transdermales Pflaster. <https://lto.cgmlauer.cgm.com/LTO40.160101/ClientBin/Fachinformationen/32481564-3222-4f03-9854-8ecfebd2181d.pdf>, letzter Zugriff: 23.03.2022.

- Jenkin, D E; Naylor, M. Descallar, J; Harris, I A; (2021). Effectiveness of Oxycodone Hydrochloride (Strong Opioid) vs Combination Acetaminophen and Codeine (Mild Opioid) for Subacute Pain After Fractures Managed Surgically – A Randomized Clinical Trial. JAMA network open 11(4): e2134988.
- Jungblut H J (2007). Drogenrecht und Drogenpolitik. Internationale Vorgaben und nationale Spielräume, In: Dollinger B, Schmidt-Semisch H. (Hrsg.) Sozialwissenschaftliche Suchtforschung. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, S.277-288.
- Just J, Petzke F, Scherbaum N, Radbruch L, Weckbecker K, Häuser W (2021). Kritische Auseinandersetzung mit neuen Daten zur Prävalenz von Opioidgebrauchsstörungen bei Patienten mit chronischen Schmerzen in Deutschland. Schmerz (Berlin, Germany) 36(1): 13–18.
- Kastein J (2021). Opioid-Krise in den USA. Der verheerende Siegeszug von Fentanyl. ARD-Tagesschau. <https://www.tagesschau.de/ausland/opioid-krise-usa-101.html>, letzter Zugriff: 24.03.2021.
- KBV (2012). Wirkstoff AKTUELL Tapentadol. [https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/tapentadol\\_wa.pdf](https://www.kvwl.de/arzt/verordnung/arzneimittel/info/wa/tapentadol_wa.pdf), letzter Zugriff: 24.03.2022.
- KBV (2018). Wirkstoff AKTUELL Tapentadol. [https://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff\\_AKTUELL\\_Tapentadol.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/Wirkstoff_AKTUELL_Tapentadol.pdf), letzter Zugriff: 24.03.2022
- Keefe P R (2021). Empire of Pain - The Secret History of the Sackler Dynasty. New York: Knopf Doubleday.
- KKIMK– Katholische Kliniken im Märkischen Kreis (2022). Opioid Vergleichstabelle. [http://www.kkimk.de/wp-content/uploads/2014/09/opioid\\_vergleichstabelle.pdf](http://www.kkimk.de/wp-content/uploads/2014/09/opioid_vergleichstabelle.pdf), letzter Zugriff 24.01.2022.
- Koch M, Vogel HR, Baron R (2008). Weißbuch Schmerz. Stuttgart: Thieme.
- Kort K (2019). Purdue Pharma. „Massive und tödliche Täuschung“: Opioid-Clan Sackler droht die Insolvenz. <https://www.handelsblatt.com/unternehmen/industrie/purdue-pharma-massive-und-toedliche-taeschung-opioid-clan-sackler-droht-die-insolvenz/24066394.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Kretschmer A (2021). nach Vergleich in Opioid-Streit. US-Gericht kippt Immunitätsdeal von Purdue-Eignerfamilie Sackler. Pharma+Food. <https://www.pharma-food.de/markt/us-gericht-kippt-immunitaetsdeal-von-purdue-eignerfamilie-sackler-35-683.html>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- KVBW (2012). Jetzt auf BtM-Rezept: Änderung der Verschreibung von Tilidin-haltigen Tropfen zum 1. Januar 2013. KVBW Verordnungsforum 8: 14.

- Lang E, Eisele R, Jankowsky H, Kastner S, Liebig K, Martus P et al. (2000). Ergebnisqualität in der ambulanten Versorgung von Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. *Schmerz* 14(3): 146-159.
- Langbein K, Martin H-P, Weiss H (2019). *Bittere Pillen 2018 - 2020*. Köln: Kiepenheuer & Witsch.
- Lange C, Ziese T (2007). *Gesundheit in Deutschland*. Berlin: Gesundheitsberichterstattung GBE des Robert-Koch-Instituts.
- Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL (2010). Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *The Cochrane database of systematic reviews*(7): CD007570.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2020). *Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin*. [https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/LL\\_Palliativmedizin\\_Langversion\\_2.2.pdf](https://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/LL_Palliativmedizin_Langversion_2.2.pdf), letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2021). *Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung - Kurzversion 2.3. 2021*. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/128-001Olk\\_S3\\_Palliativmedizin\\_2021-03.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/128-001Olk_S3_Palliativmedizin_2021-03.pdf), letzter Zugriff: 27.03.2022.
- Librach SL, Bouvette M, Angelis C de, Farley J, Oneschuk D, Pereira JL et al. (2010). Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *Journal of pain and symptom management* 40(5): 761–773.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R et al. (2009). Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain. *Expert opinion on pharmacotherapy* 10(4): 531–543.
- Ludwig W-D, Mühlbauer B, Seifert R (2021). *Arzneiverordnungs-Report 2021*. Springer: Berlin Heidelberg.
- Maass H (2018). Überdosis im Kinderzimmer, taz. <https://taz.de/Drogenepidemie-in-den-USA/!5472566&SuchRahmen=Print/>, letzter Zugriff: 24.03.2022
- Maier C (2018). Wieder ein „War on Drugs“. *Schmerz* 32(3): 167-170.
- Mercadante S, Ferrera P, Adile C (2011). High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Supportive care in cancer* 19(9): 1471–1472.
- Meuser T, Pietruck C, Radbruch L, Stute P, Lehmann KA, Grond S (2001). Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines. *Pain* 93(3): 247-257.

- Pflughaupt M, Scharnagel R, Gossrau G, Kaiser U, Koch T, Sabatowski R (2010). Befragung schmerztherapeutisch interessierter Ärzte zum Umgang mit Opioiden. *Schmerz* 24(3): 267-275.
- PharMaAnalyst (2022). PharMaAnalyst. 2022. <https://www.wido.de/publikationen-produkte/pharmaanalyst/>, letzter Zugriff: 31.03.2022.
- Polizeidirektion Flensburg (2020). POL-FL: Schleswig - Warnmeldung: Vier Drogentote nach Fentanyl-Missbrauch in einem Jahr. Presseportal. <https://www.presseportal.de/blaulicht/pm/6313/4494898>, letzter Zugriff: 29.03.2022.
- Portenoy RK, Foley KM (1986). Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain: report of 38 cases. *Pain*. 25(2): 171-186.
- Prescrire International (2013). Oxycodone + naloxone - New Combination - Choose morphine and optimal laxative therapy instead; *Prescrire int* 134 (22): 10-11.
- Rath M (2012). Opiumkonferenz im Januar 1912. Hundert Jahre War on Drug, LTO. <https://www.lto.de/recht/feuilleton/f/opiumkonferenz-im-januar-1912-hundert-jahre-war-on-drugs/>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Reinecke H, Sorgatz H (2009). S3-Leitlinie LONTS. Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen. *Schmerz* 23(5): 440-447.
- Ronge C (2003). Schmerzmittelverbrauch von opioidhaltigen Fertigarzneimitteln bei den Versicherten der GEK. St. Augustin: Asgard-Verlag.
- Sarrió RG, Calsina-Berna A, García AG, Esparza-Miñana JM, Ferrer EF, Porta-Sales J (2021). Delphi consensus on strategies in the management of opioid-induced constipation in cancer patients. *BMC palliative care* 20(1): 1.
- Schubert I, Ihle P, Sabatowski R (2013). Increase in opiate prescription in Germany between 2000 and 2010. *Deutsches Ärzteblatt international* 110(4).
- Schwabe U, Paffrath D (2003). *Arzneiverordnungs-Report 2002*. Berlin, Heidelberg: Springer
- Schwabe U, Paffrath D (2011). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Shafe ACE, Lee S, Dalrymple JSO, Whorwell PJ (2011). The LUCK study. Therapeutic advances in gastroenterology 4(6): 343-363.
- Shah A, Hayes CJ, Martin BC (2017). Characteristics of Initial Prescription Episodes and Likelihood of Long-Term Opioid Use - United States, 2006-2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 66(10): 265-269.

- Simmenroth-Nayda A (2003). Die Verordnung von BtM-pflichtigen Opioiden in der hausärztlichen Praxis – Eine Interventionsstudie. <https://ediss.uni-goettingen.de/bitstream/handle/11858/00-1735-0000-000D-F269-2/simmenroth-nayda.pdf?sequence=1>, letzter Zugriff: 27.03.2022.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, Andrés J de et al. (2008). Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Current medical research and opinion* 24(12): 3503–3512.
- Soyka D (2001). Veränderung der Schmerztherapie in Deutschland. Vom vernachlässigten Symptom zu einem zentralen Gesundheitsproblem. *Schmerz* 15(2): 81-84.
- Süddeutsche Zeitung (2022). Amerikas Drogenkrise wütet wie nie zuvor. <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/gesundheit-amerikas-drogenkrise-wuetet-wie-nie-zuvor-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-220103-99-571698>, letzter Zugriff: 24.03.2022.
- Sullivan MD, Howe CQ (2013). Opioid therapy for chronic pain in the United States promises and perils. *Pain* 154 (Suppl 1): 94–100.
- Thiels CA, Habermann EB, Hooten WM, Jeffery MM (2019). Chronic use of tramadol after acute pain episode. *BMJ* 365: l1849.
- Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer M C et al. (2008). Common Chronic Pain conditions in Developed and Developing Countries: Gender and Age Differences and Comorbidity with Depression and Anxiety Disorders. *Pain* 9(10): 883–891.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K et al. (2008). Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *Pain* 9(12): 1144–1154.
- Walsh Jr. G P (1981). Report: Opium and Narcotic Laws, US House of Representatives, Washington. <https://www.ojp.gov/pdffiles1/Digitization/128496NCJRS.pdf>, letzter Zugriff 24.03.2022.
- WHO – Weltgesundheitsorganisation (1996). Cancer pain relief. Genf: WHO.
- WHO – Weltgesundheitsorganisation (1987). Cancer pain relief. Genf: WHO.
- WHO – Weltgesundheitsorganisation (2018). WHO Guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Genf: WHO.

WHO – Weltgesundheitsorganisation (2019). World Health Organization Model List of Essential Medicines. 2019. <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1237479/retrieve>, letzter Zugriff: 26.03.2022.

Zenz M (2020). Wie lange dauert eine Langzeitanwendung? Schmerz 34(5): 438-442.

Zimmermann M (2019). Das Schmerz-Imperium der Familie Sackler. DocCheck. <https://www.doccheck.com/de/detail/articles/20663-das-schmerz-imperium-der-familie-sackler>, letzter Zugriff: 24.03.2022.