



Missbrauch von Opioiden und mögliche Auswege aus der Opioid-Krise

Madlaina Matter¹, Stefan Mühlebach^{2,3}, Maxim Puchkov^{1,3} und Jörg Huwlyer^{1,3}

¹Abteilung für Pharmazeutische Technologie, Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel

²Abteilung für Klinische Pharmazie und Epidemiologie, Departement Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Basel

³Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften, SAPHW, Bern

Zusammenfassung: Opiode zur Schmerztherapie werden zunehmend missbraucht. Dies hat in Anbetracht zahlreicher Todesfälle vor allem in den USA zu einer «Opioid-Krise» geführt. Wir zeigen im Folgenden das Ausmass dieses Problems auf und diskutieren aus der Perspektive der Schweiz geeignete Massnahmen im gesundheitspolitischen Bereich und bei der Entwicklung neuer oder alternativer analgetischer Medikamente. Ein Fokus liegt dabei auf missbrauchgeschützten Formulierungen («abuse-deterrent formulations»), die primär den parenteralen Abusus erschweren durch physikalische oder pharmakologische Veränderung der Produkte.

Abuse deterrent drug formulations for opioids

Abstract: Misuse of opioids is an increasing problem. Significant medical and social consequences including overdose-related deaths have led to the declaration of an “opioid crisis”. The present review article discusses the extent of the problem with a special focus on the situation in Switzerland. Measures are proposed including training of health care providers, regulatory intervention and technical solutions such as the design of abuse-deterrent formulations.

Ausgangslage

Pharmakologisch aktive Wirkstoffe wie Amphetamine, Benzodiazepine, Barbiturate oder Opiode haben neben ihrem therapeutischen Einsatz auch ein hohes Missbrauchspotential. Dies gilt insbesondere für Opiode, die durch eine Interaktion mit μ -Rezeptoren eine starke zentrale schmerzstillende, aber auch belohnende Wirkung erzielen. Als unerwünschte Nebenwirkung beobachtet man Obstipation, Atemdepression, Sedierung, Euphorie und Abhängigkeit. Die betroffenen Medikamente werden missbraucht, indem durch höhere Dosierungen als verordnet, durch Manipulation der Darreichungsform oder durch nasale oder intravenöse Einnahme ein euphorischer Zustand herbeigeführt wird.

Die Situation in der Schweiz

Besonders Nordamerika ist stark vom Problem des Opioid-Missbrauches betroffen, da über viele Jahre Opiode leichtfertig von Ärztinnen und Ärzten verschrieben wurden. Im Jahr 2017 zählte man in den USA 72'000 Todes-

fälle wegen Drogenüberdosis und der Trend ist immer noch steigend. Etwa 25 % dieser Fälle werden durch verschreibungspflichtige Opiode verursacht [1]. Dies hat dazu geführt, dass US-Präsident Trump am 26. Oktober 2017 den nationalen Gesundheitsnotstand in Amerika ausgerufen hat [2]. Aber nicht nur die USA leiden unter der Opioid-Krise. Auch europäische Länder wie Frankreich oder die Schweiz zählen zu Ländern, in denen Opiode in grossem Umfang verschrieben werden: In Frankreich haben sich die Todesfälle an Opioid-Überdosen seit 2000 um 172 % erhöht [3]. In der Schweiz ist laut einem Artikel der «Revue Médicale Suisse» der Opioid-Konsum zwischen 1985 und 2015 von 18 auf 421 mg/Einwohner/Jahr gestiegen [4]. Damit platziert sich die Schweiz im World-Ranking des Opioid-Konsums pro Einwohner auf Platz sieben. Wie in Abbildung 1 ersichtlich, liegt die Eidgenossenschaft damit klar über dem europäischen Durchschnitt. Diese Zunahme ist auf eine intensivere Behandlung von Patienten mit schweren chronischen Schmerzen, die Überalterung unserer Gesellschaft, aber auch auf eine freizügigere Verschreibung von Opioiden zurückzuführen. Eine bedenkliche Entwicklung, da laut Schätzungen etwa zehn Prozent der Patienten mit chronischen Schmerzen unter Behandlung mit Opioiden abhängig werden [4].

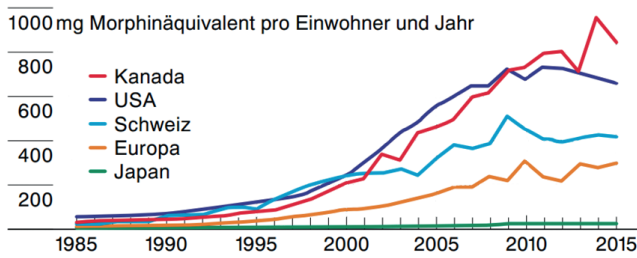


Abbildung 1. Konsum von Opioiden in ausgewählten Ländern. Adaptiert von [4].

Dies umfasst Abhängigkeit aufgrund von Toleranz («dependence»), körperliches und psychisches Verlangen und Kontrollverlust bezüglich Häufigkeit und Umfang der Einnahme («substance use disorder / addiction»).

Mögliche Massnahmen und Vorschläge

Im Sinne eines verantwortungsvollen Umgangs mit Opioiden und zur Vorbeugung einer Opioid-Krise in der Schweiz können und sollten verschiedene Massnahmen diskutiert werden. Verschiedene Möglichkeiten sollen im Folgenden vorgestellt werden.

Information und Schulung des medizinischen Personals

Vordringlich und naheliegend ist die Vermeidung einer leichtfertigen und nicht Evidenz-basierten Abgabe von Opioiden ganz im Sinne des Betäubungsmittelgesetzes. Medizinerinnen und Mediziner sollten sich der Problematik bewusst sein und darauf achten, dass Opioiden nur bei klar begründeter Indikation und wenn möglich zeitlich befristet eingesetzt werden. Besondere Vorsicht ist bei Patienten mit Abhängigkeitspotential geboten. Anhaltspunkte für eine korrekte Anwendung liefert das WHO-Stufenschema, das zwischen der Schwere der Schmerzbelastung (Stufe 1–3), Co-Medikation und ergänzenden Massnahmen unterscheidet. Opioiden sollten nicht zusammen mit Rauschmitteln, wie zum Beispiel Alkohol, eingenommen werden und zurückhaltend mit potenziell wirkungsverstärkenden Arzneimitteln, wie Benzodiazepinen, kombiniert werden. Es sollten immer alternative Therapien mit Nicht-Opioid-Schmerzmitteln oder auch nicht-pharmakologische Therapien in Betracht gezogen werden. Bei der Therapie muss ein enges und vertrauensvolles Verhältnis zwischen medizinischem Personal und Patient oder Patientin gewährleistet sein, damit beide Seiten über den aktuellen Therapieverlauf informiert sind und frühzeitig bei Problemen interveniert werden kann. Die Therapie sollte dokumentiert werden, wobei es für das derzeitige gebräuchliche Schmerztagebuch sicherlich auch elektronische Alternativen gäbe. Eine länger dauernde Opioid-

Therapie ist ausschleichend abzusetzen, damit keine Entzugerscheinungen hervorgerufen werden [5]. Eine besondere Herausforderung sind Hochdosis-Patienten oder solche mit bestehender Abhängigkeit, um Risiken während der Therapie und die Rückfallquote nach Absetzen der Therapie tief zu halten. Dies erfordert meist eine multidisziplinäre Betreuung. Dennoch muss an dieser Stelle ausdrücklich festgehalten werden, dass die vermehrte Verabreichung von Opioiden nicht grundsätzlich mit einem Missbrauch verbunden sein muss. Opioiden sind nach wie vor für viele Patienten die einzige therapeutische Option und oft unverzichtbar.

Gesundheitspolitische Massnahmen

Über gesundheitspolitische Massnahmen wird derzeit intensiv diskutiert. Unser weltweites Gesundheitssystem entwickelt sich stetig weiter. Immer neuere Medikamente, innovativere Therapien und Präventionssysteme werden eingeführt. Wir entfernen uns damit zwar fortwährend weiter von einem verfrühten Lebensende, sind aber umso mehr mit altersbedingten Schmerzen konfrontiert. Mit steigender Tendenz werden Patienten Analgetika zur Behandlung von Arthrose, Rücken-, Krebs- oder post-operativen Schmerzen verschrieben. Es wurde deshalb gegenüber der Pharmaindustrie der schwere Vorwurf erhoben, dass Opioiden in den USA zu aggressiv beworben wurden [6] und somit zu sehr auf eine Maximierung des Umsatzes geachtet wurde. Die Regierungen der betroffenen Länder versuchen unterdessen mit besserer Aufklärung, Suchtberatung und -hilfe der Opioid-Abhängigkeit entgegenzuwirken. Dies schliesst Opioid-Agonisten-Therapie (OAT) bei Opioidabhängigkeit (früher Substitution genannt), also zum Beispiel die ärztlich verordnete Abgabe von Methadon, ein. Angesprochen ist auch die entsprechende Aus- und Weiterbildung, insbesondere der Ärzte, um den rationalen und verantwortungsvollen Einsatz dieser wertvollen Medikamente zu garantieren. Dabei wird allerdings betont, dass die Bewältigung der Opioid-Krise nicht nur eine Frage des Wissens über das Abhängigkeitspotential auf Seiten der Medizinalpersonen und der Patienten sei. Regulatorische Behörden sind aufgefordert, bereits auf der Ebene der Herstellung der Opioiden und deren Vermarktung bei allen Marktteilnehmern Anpassungen einzufordern.

Alternative Opioidrezeptor-Liganden

Pharmakologisch betrachtet wäre es wünschenswert neue Klassen von Opioiden zu entwickeln, bei denen die schmerzhemmende Wirkung des μ -Opioidrezeptors von den sekundären Effekten getrennt ist. Obwohl solche Substanzen derzeit nicht verfügbar sind, gibt es in dieser Hinsicht interessante neue Ansätze. Sie basieren auf der Beobachtung, dass eine Vielzahl von Agonisten verschiedene Signalwege gleichzeitig aktivieren und somit unterschied-

liche physiologische Effekte auslösen können. Im Falle des analgetischen Effektes des μ -Opioidrezeptors handelt es sich um einen G_i -Protein-gekoppelten Signalweg. Die Sekundäreffekte wie Atemdepression oder Sucht sind dem β -Arrestin-Signalweg zuzuschreiben. Um eine bessere Effizienz des Medikamentes zu erreichen, müsste man also einen Agonisten finden, der den Signalweg über das inhibitorische G-Protein bevorzugt. Es gibt bereits einen solchen Agonisten (TRV130), welcher erfolgreich in klinischen Phase-2-Versuchen getestet wurde [7]. Ausserdem wurde vorgeschlagen, dass alternative Opioidrezeptoren mit weniger Nebenwirkungen, wie zum Beispiel der κ -Rezeptor, ebenfalls als Target für die analgetische Therapie dienen könnten [8]. Zu erwähnen ist auch Buprenorphin, ein partieller μ -Opioidrezeptor Agonist. Dies bedeutet, dass bei hohen Dosen ein antagonistischer Effekt dominiert («ceiling effect»). Dieser Saturierungseffekt und die Interaktion der Substanz mit vier Opioidrezeptoren gleichzeitig führt zu einem möglicherweise reduzierten Suchtpotential und einem Schutz bei Überdosierung [9].

Missbrauchgeschützte Formulierungen für Opioide

Ein sehr attraktiver und bereits erfolgreich angewandter technischer Ansatz besteht in der Verwendung missbrauchverhindernder Formulierungen. Diese «abuse-deterrent-formulations» (ADF) erschweren oder verhindern den Abusus auf physikalischem oder pharmakologischem Weg [10–12]. Solche Formulierungen widerspiegeln auch das berechnete Bedürfnis der pharmazeutischen Industrie auf Schutz der eigenen Produkte vor Missbrauch. Es muss auch betont werden, dass jede nicht bestimmungsgemässe Anwendung von Medikamenten mit erheblichen Risiken verbunden ist. Im Folgenden werden drei verschiedene Strategien anhand von ausgesuchten Beispielen vorgestellt. Sie basieren auf der Beobachtung, dass bei chronischen Schmerzen Patienten selbstständig Arzneiformen einnehmen, bei denen der Wirkstoff kontrolliert und langsam über längere Zeiträume freigesetzt wird. Bei einem Missbrauch wird dieser Depot-Mechanismus bewusst ausser Kraft gesetzt, indem der Wirkstoff extrahiert und anschliessend intravenös verabreicht oder geschnupft wird. Dies führt zu einer unmittelbaren und überhöhten Wirkung («dose dumping»). Die schnelle Freisetzung aus der Formulierung und entsprechend rasche und hohe Verfügbarkeit des Wirkstoffes im Organismus ist gleichermassen gefährlich wie euphorisierend und führt zu Abhängigkeit und Sucht.

Mit Hilfe einer Arzneimittelformulierung, die eine geschickte und sinnvolle Kombination von Opioidrezeptor Agonisten und Antagonisten enthält, kann einem Missbrauch vorgebeugt werden. Bei Targin® Retard (Oxycodon/Naloxon) wird Oxycodon zusammen mit dem Antagonisten Naloxon kombiniert und oral verabreicht. Nachdem Naloxon eine vernachlässigbare orale Biover-

fügarkeit hat ($\leq 2\%$) kommt der zentrale antagonistische Effekt nach oraler Gabe nicht zum Tragen. Naloxon verhindert im Darm zusätzlich eine Blockade von Opioidrezeptoren und wirkt so günstig auf die Darmperistaltik (Obstipation verhindernd). Dies im Gegensatz zu einer missbräuchlichen intravenösen Verabreichung nach Auflösung der Tabletten oder der intranasalen Inhalation zerstoßener Tabletten. Einen ähnlichen Ansatz verfolgt Troxyca® ER (Oxycodon/Naltrexon). Hier werden nicht unterscheidbare Pellets gleicher Grösse und Dichte in einer Kapsel kombiniert. Die Pellets enthalten entweder den Agonisten Oxycodon oder den Antagonisten Naltrexone. Letzterer wird oral verabreicht im Verdauungssystem nicht freigesetzt jedoch sehr wohl beim Auflösen oder Zerstoßen der Pellets zu einem Pulver.

Einen anderen Ansatz verfolgen Produkte, bei denen das Opioid durch physikalische Barrieren geschützt wird. Morphabond ER® (Morphinsulfat) besteht aus Tabletten, die mit einer äusseren Polymerschicht beschichtet sind. Diese Diffusionsbarriere enthält Morphin und hat die Aufgabe, den Wirkstoff verzögert freizugeben. Diese Polymerschicht ist untrennbar mit einer zweiten inneren Polymerschicht verbunden, die mechanische Stabilität verleiht und für den Wirkstoff undurchdringlich ist. Somit sind die Tabletten mechanisch gegen Zerreiben geschützt. Beim Zerstoßen entstehen Fragmente, die noch immer mit der stabilisierenden Schicht verbunden sind und somit eine verzögerte Wirkstofffreisetzung besitzen. Durch Zugabe von Polyethylenoxid (PEO) wie bei Arymo® ER (Morphinsulfat) kann zusätzlich eine Extraktion des Wirkstoffes verhindert werden. PEO verwandelt sich bei Kontakt mit Lösungsmitteln in eine visköse Masse, die nicht intravenös injiziert werden kann [13]. Thermisch gesintertes hochmolekulares PEO wird auch bei Oxycontin® (Oxycodon) als physikalische Barriere gebraucht. Das Polymer führt zu einer verzögerten Wirkstofffreigabe und verhindert mechanisch ein Zerreiben oder eine Extraktion des Wirkstoffes. Gleiches kann erreicht werden durch die INTAC® Technologie der Firma Grünenthal [14]. Hierbei wird eine Wirkstoffe-enthaltende PEO Matrix durch Extrusion bei hohen Temperaturen hergestellt. Anschliessend werden daraus zugeschnittenen Rohlinge mechanisch zu Tabletten geformt.

Schliesslich ist als weitere Strategie eine Vergällung des Produktes zu nennen, die eine Injektion oder das Inhalieren verhindern soll. Acurox® (Oxycodon/Niacin) wurde ursprünglich mit Niacin (Vitamin B3) versetzt. In hohen Dosen verursacht Niacin eine harmlose Hautrötung («red flushing»), die mit Juckreiz und einem brennenden Gefühl verbunden ist [15]. Später wurde Niacin durch Natriumlaurylsulfat ersetzt (Oxecta1®), das Haut und Schleimhäute angreift und deshalb eine Inhalation oder eine Injektion verhindert. Ähnliche Effekte können durch Capsaicin erreicht werden. Dabei ist allerdings zu beachten, dass solche Inhaltsstoffe auch bei korrekter oraler Anwendung bei empfindlichen Patienten zu unangenehmen Reizungen des gastrointestinalen Traktes führen können.

Haltung und Massnahmen der regulatorischen Behörden

Zusammenfassend kann man betreffend ADF Technologien festhalten, dass der gewünschte Effekt auf verschiedene Arten erzielt werden kann. Neben den erwähnten Beispielen gibt es eine grössere Anzahl von weiteren Produkten und patentierten Verfahren. In jedem Fall muss aber der Hersteller einen erheblichen zusätzlichen Entwicklungsaufwand in Kauf nehmen, um eine behördliche Zulassung für ein ADF basiertes Produkt zu erhalten. Mehrkosten und finanzielle Risiken entstehen durch zusätzlich benötigte Produktionsschritte, toxikologische Abklärungen für nicht konventionelle Hilfsstoffe und schliesslich auch den Nachweis, dass ein Missbrauch des Arzneimittels zuverlässig und ohne Risiken für den Patienten verhindert werden kann. Ein nicht leichtes Unterfangen in Anbetracht der vielfältigen und kreativen Versuche von Abhängigen jede neue Technologie und Schutzmassnahme zu umgehen [16].

Die «U.S. Food and Drug Administration (FDA)» verhält sich bezüglich der Thematik «abuse deterrent formulations» widersprüchlich. Einerseits wird die Entwicklung von missbrauchgeschützten Opioiden gezielt unterstützt. Dies wird konkret im «FDA Opioids Action Plan» festgehalten [17]. Bisher wurden zwei Empfehlungen («guidance documents») durch die FDA für Originalpräparate und Generika publiziert, die laufend überarbeitet und neuen Herausforderungen angepasst werden. ADF Formulierungen werden basierend auf den verwendeten Technologien in Kategorien eingeteilt. Benötigte Untersuchungen vor und nach Markteinführung werden definiert. Dies umfasst Experimente zur *in vitro* Manipulation von Formulierungen, pharmakokinetische Studien und klinische Studien zum Missbrauchspotenzial. Nach Markteinführung werden eine epidemiologische Überwachung und Folgestudien verlangt [10]. Zudem hat die FDA im Juli 2012 ein «Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)» Programm für Opioid-Analgetika ins Leben gerufen [18, 19]. Hierbei haben sich verschiedene Arzneimittelhersteller, unter anderem die Firmen Pfizer und Sandoz, zu «REMS Program Companies (RPC)» zusammengeschlossen. Ein koordiniertes Vorgehen erlaubt es, opioidverordnende Personen gezielt auszubilden, damit Opioiden korrekt verschrieben und angewendet werden. Des Weiteren können so Patientinnen und Patienten erreicht und über den sicheren Gebrauch und alle Risiken der Opioidanalgetika aufgeklärt werden. Diese Ziele wurden mit Ideen wie Call Centers und Websites zur Patientenaufklärung unterstützt. Durch die Ausbildung von verordnenden Medizinerinnen und Medizinern konnte unter den Patientinnen und Patienten bereits eine Verkleinerung der Anzahl unangemessener Verschreibungen und eine deutliche Abnahme von Missbrauch, Sucht und Überdosis registriert werden. Es ist wichtig, diese Ausbildung auf weitere Gesundheitsfachkräfte wie Apothekerinnen und Apotheker oder Krankenpflegerinnen und Krankenpfleger, welche ebenso eine

wichtige Rolle in der Behandlung der Patientinnen und Patienten spielen, auszuweiten.

Im Gegensatz zu diesen positiven Entwicklungen bewilligt die FDA aber auch neue Opioiden wie zum Beispiel Dsuvia® (Sulfentanil, Zulassung in Amerika 2018), welches nicht gegen Missbrauch geschützt ist, aber über ein hohes Abhängigkeitspotential verfügt. Der ehemalige FDA Commissioner Scott Gottlieb begründete dies folgendermassen. Zitat: «*The crisis of opioid addiction is an issue of great concern for our nation. Addressing it is a public health priority for the FDA. The agency is taking new steps to more actively confront this crisis, while also paying careful attention to the needs of patients and physicians managing pain*» [20]. Anzumerken ist, dass das Arzneimittel nur über ein eingeschränktes Programm verfügbar ist (DSUVIA REMS-Programm) und nur von einem Gesundheitsdienstleister in einem zertifizierten medizinisch überwachten Gesundheitsumfeld verabreicht werden darf [21]. Kritisch muss man hier aber trotzdem festhalten, dass diese Einzelfallbezogene Praxis zu einer erheblichen Verunsicherung bei den Herstellern geführt hat. Dies umso mehr als die Entwicklung und Produktion von missbrauchgeschützten Medikamenten, wie erwähnt, mit beträchtlichen Investitionen und Mehrkosten verbunden sind. Die Zulassung von nicht-missbrauchverhindernden Produkten schafft also falsche finanzielle Anreize und wirkt wettbewerbsverzerrend. Ausserdem kann man argumentieren, dass nur ein missbrauchgeschützter Opioid-Markt erreicht werden kann, wenn alle verfügbaren Produkte einen verbindlichen Standard einhalten. Ansonsten wird es Opioidabhängigen leicht gemacht, auf nicht geschützte Produkte auszuweichen.

Schlussfolgerung

Aus Sicht der Schweizerischen Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften (SAPhW) ist die Opioid-Krise ein ernstes Problem. Die Schweiz ist in einem geringeren Ausmass als die USA betroffen. Dies nicht zuletzt wegen eines sehr gut ausgebauten Sozial- und Gesundheitssystems für alle Bevölkerungsschichten sowie OAT-Möglichkeiten in Form einer ärztlich verordneten Abgabe von Methadon, Morphin oder Buprenorphin sowie der Abgabe von Heroin oral und intravenös. Der Artikel soll jedoch aufzeigen, dass in der Aus- und Fortbildung Bedarf für optimierte Information besteht und ein pharmazeutischer Ansatz mit missbrauchsverhindernden Formulierungen interessante Möglichkeiten bietet. Dabei besteht aber die Gefahr, dass Abhängige auf illegal vertriebene Produkte wie Heroin und sogenannte Designer-Opioiden (Fentanyl-derivate) ausweichen. Aus gesundheitspolitischer Sicht sind Aufklärung und Schulung des medizinischen Personals aber auch der Patienten eine wichtige Aufgabe. Dies umfasst auch alternative analgetische Therapien.

Aus Sicht der pharmazeutischen Technologie sollten alle neu registrierten Depot-Formulierungen für Opioiden

einen Schutz vor Missbrauch bieten. Es gibt eine Vielzahl von entsprechenden Formulierungsstrategien. Diese bieten dem Hersteller Gewähr, dass seine Produkte bestimmungsgemäss eingesetzt werden. Es kann allerdings keinen absoluten Schutz vor Missbrauch geben. Vielmehr müssen wir mit möglichst kosteneffizienten Technologien und einfachen Mitteln einen Missbrauch erschweren oder unattraktiv machen und dies in der Praxis evaluieren. Dazu können Pharmazeuten einen wichtigen Beitrag durch den direkten Kontakt zu den Anwendern und Verschreibern leisten. Dies mit dem Ziel auch in Zukunft unsere Schmerzpatienten optimal zu versorgen unter Vermeidung unnötiger gesundheitlicher Risiken und des allgegenwärtigen Problems des Medikamentenmissbrauchs.

Danksagung

Wir danken Dr. Pascal Detampel, der SAPHW und Prof. Dr. med. Matthias Liechti für eine kritische Durchsicht des Manuskripts.

Literatur

- Cohen D. Abuse-deterrent formulations approval reform: Will clinical correctness or real-world results be used to address the nation's opioid crisis: "Noninterference" as a new approval standard. *J Opioid Manag.* 2017; 13: 357.
- The White House. The Opioid Crisis [Internet]. The White House. [abgerufen am 15. Januar 2019]. Verfügbar unter <https://www.whitehouse.gov/opioids/>
- Herzberg N, Santi P. Crise des opioïdes: la France aussi. *Le Monde.* 2018 Oct 17.
- Ruchat D, Suter MR, Rodondi P-Y, Berna C. Consommation d'opioïdes entre 1985 et 2015: chiffres suisses et mise en perspective internationale. *Rev Med Suisse.* 2018; 14: 1262 – 6.
- Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016. [Internet]. *MMWR Recomm Rep;* 15. März 2016;65 [abgerufen am 1. Februar 2019]. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/rr/rr6501e1.htm>
- Biglan A, Van Ryzin M, Westling E. A public health framework for the regulation of marketing. *J Public Health Policy.* 2019; 40: 66 – 75.
- Manglik A, Lin H, Aryal DK, McCorvy JD, Dengler D, Corder G, et al. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects. *Nature.* 2016; 537(7619): 185 – 90.
- Volkow ND, Collins FS. The Role of Science in Addressing the Opioid Crisis. *N Engl J Med.* 2017; 377: 391 – 4.
- Gudin J, Fudin J. A Narrative Pharmacological Review of Buprenorphine: A Unique Opioid for the Treatment of Chronic Pain. *Pain Ther* [Internet]. 2020 Jan 28 [abgerufen am 31. Januar 2020]. Verfügbar unter <https://doi.org/10.1007/s40122-019-00143-6>
- Ahmad R, Alaei S, Omidian H. Safety and performance of current abuse-deterrent formulations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14: 1255 – 71.
- Rauck RL. Mitigation of IV Abuse Through the Use of Abuse-Deterrent Opioid Formulations: An Overview of Current Technologies. *Pain Pract.* 2019; 19: 443 – 54.
- Schaeffer T. Abuse-Deterrent Formulations, an Evolving Technology Against the Abuse and Misuse of Opioid Analgesics. *J Med Toxicol.* 2012; 8: 400 – 7.
- Meruva S, Donovan MD. Polyethylene Oxide (PEO) Molecular Weight Effects on Abuse-Deterrent Properties of Matrix Tablets. *AAPS PharmSciTech.* 2019; 21: 28.
- Cicero T, Ellis M, Kasper Z. A tale of 2 ADFs: differences in the effectiveness of abuse-deterrent formulations of oxycodone and oxycodone extended-release drugs. *Pain.* 2016; 157: 1232 – 8.
- Webster LR, Roller RL, Pixton GC, Sommerville KW. Randomized, double-blind, placebo-controlled and active-controlled study to assess the relative abuse potential of oxycodone HCl-niacin tablets compared with oxycodone alone in nondependent, recreational opioid users. *Subst Abuse Rehabil.* 2012; 3: 101 – 13.
- Schinas A, Nanji S, Vorobej K, Mills C, Govier D, Setnik B. Key characteristics and habits of the recreational opioid user. *J Opioid Manag.* 2019; 15: 507 – 20.
- U.S. Food and Drug Administration. FDA Opioids Action Plan [Internet]. [abgerufen am 30. Januar 2019]. Verfügbar unter <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm484714.htm>
- Cepeda MS, Coplan PM, Kopper NW, Maziere JY, Wedin GP, Wallace LE. ER/LA Opioid Analgesics REMS: Overview of Ongoing Assessments of Its Progress and Its Impact on Health Outcomes. *Pain Med.* 2017; 18: 78 – 85.
- U.S. Food and Drug Administration. Opioid Analgesic Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS) [Internet]. [abgerufen am 3. Februar 2019]. Verfügbar unter <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm163647.htm>
- U.S. Food and Drug Administration. Press Announcements – Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., on agency's approval of Dsuvia and the FDA's future consideration of new opioids [Internet]. [abgerufen am 16. Januar 2019]. Verfügbar unter <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm624968.htm>
- Product information DSUVIA, USA [Internet]. [abgerufen am 26. Februar 2020]. Verfügbar unter https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/209128s000lbl.pdf

Prof. Dr. Jörg Huwyler

Abteilung für Pharmazeutische Technologie
 Department Pharmazeutische Wissenschaften
 Universität Basel
 Pharmazentrum
 Klingelbergstrasse 50
 4056 Basel
joerg.huwyler@unibas.ch
