

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Oxycodon (Oxygesic®): Missbrauch, Abhängigkeit und tödliche Folgen durch Injektion zerstoßener Retardtabletten

Oxycodon ist seit 1917 bekannt, wird seit 1919 als opioides Analgetikum therapeutisch genutzt und untersteht seit 1929 der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung. Das alte, seit 1990 nicht mehr im Handel befindliche, stark wirksame Analgetikum Eukodal® (Oxycodon-HCl) war mit 5 mg pro Tablette und 10 mg beziehungsweise 20 mg pro Ampulle dosiert. Seit 1998 ist Oxycodon-HCl als Oxygesic® 10-/20-/40-mg-Retardtabletten wieder im Handel, seit 2001 auch als 80-mg-Retardtabletten, jedoch nicht als Ampullen. Diese galenische Zubereitung führt zu einer stabileren Resorptionsrate und damit etwas größerer Bioverfügbarkeit bei geringerer Varianz. Indikationsgebiete sind starke bis sehr starke Schmerzen. 1 mg ist nach mehreren klinischen Studien äquieffektiv mit circa 1,5 mg Morphin. Ein internationales, unabhängiges Arzneimittel-Bulletin bewertete freilich den therapeutischen Nutzen von retardiertem Oxycodon als beschränkt, da eine schnelle Dosisanpassung nicht möglich sei und die nicht teilbaren und im Ganzen zu schluckenden Tabletten bei Patienten mit Schluckstörungen zusätzliche Schwierigkeiten bereiten könnten; es biete im Vergleich zu Morphin keine Vorteile und sei nicht als Mittel erster Wahl in dieser Indikation zu betrachten (1).

Eukodal® ist in der systematisierten Zufallsstichprobe Suchtkranker des deutschen „Frühwarnsystems Sucht (FWS)“ in den 25 Jahren seiner Laufzeit (2) mit 137 Fallmeldungen unter 14 702 untersuchten Personen mit Suchtproblemen vertreten. Missbraucher waren zu 93 Prozent Drogenkranke; Abhängigkeit bestand bei 94 Prozent der Probanden mit regelmäßigem Missbrauch. 89 Prozent hatten eine Erfahrung mit der i.v.-Applikation von Oxycodon. Die mittlere Missbrauchs-Dosis lag bei 343 mg Oxycodon/Tag (die höchste erreichte und mindestens eine Woche beibehaltene Dosis). In der „Beliebtheit“ stand Eukodal® zwischen Heroin einerseits und Straßen-Morphin und Dicodid® andererseits. Weitere Missbrauchs-Details finden sich im FWS-Bericht (3). Nach Literatur-

Daten wie nach dem Gesamtmuster der Substanz im FWS besteht an einem hohen Missbrauchspotenzial (Opiat-Typ) von Oxycodon kein Zweifel.

Eine Pause in der Verfügbarkeit von Oxycodon wie in der Bundesrepublik hat es in den USA nicht gegeben. Vor einigen Jahren kam von dort die Nachricht, Analgetika-Mischpräparate mit Oxycodon würden im Rahmen des „Freizeit-Missbrauchs“ zunehmend oral wie nasal missbraucht (5). Dort wird mehreren Mischpräparaten Oxycodon (wie in Deutschland Codein) zugesetzt. Derzeit scheint es in den USA nur noch das 1996 eingeführte OxyContin® als Oxycodon-Monopräparat zu geben. Seine Verordnung hat bis zum Jahr 2000, bezogen auf das Jahr der Verfügbarkeit am Markt, um das 18fache zugenommen (7).

OxyContin® soll in der Drogenszene den Namen „hillbilly heroin“ haben (8).

Eine Umfrage der US-amerikanischen Drug Enforcement Administration (DEA) bei den gerichtsmedizinischen Instituten ergab aus 30 US-Bundesstaaten (von insgesamt 51) die Meldung von 110 Todesfällen, bei denen OxyContin® die direkte Todesursache oder eine beitragende Ursache war. 172 weitere Todesfälle bezeichnete die Behörde in einer vorläufigen Mitteilung als „möglicherweise“ durch Oxycodon bedingt (7). Die Tabletten werden vom Missbraucher zerrieben, wobei die Retardierung (AcroContin®-System) unwirksam und der gesamte Inhalt der Tabletten sofort wirksam wird, sodass eine tödliche Überdosierung resultieren kann.

Auf Veranlassung der US Food and Drug Administration (FDA) hat der US-amerikanische Hersteller von OxyContin® im Juli 2001 die stärkste mögliche Warnung („black box warning“) der Produktinformation beigefügt. Die Ärzteschaft wurde dadurch informiert, dass OxyContin® nur bei Patienten mit schweren chronischen Schmerzen anzuwenden und nicht verschreibbar sei mit dem Vermerk „Einnahme bei Bedarf“. Die Herstellerinformation beinhaltete nun, dass das Präparat wie andere Opioide ein hohes Suchtpotenzial habe. Missbraucher hätten herausgefunden, dass zerstoßene Tabletten, wenn sie injiziert oder geschluckt werden, sofort sehr hohe Dosen des Produktes freigeben, die tödlich sein können (4, 6).

Der Hersteller hat die Fertigung einer „missbrauchsresistenten“ Form des Me-

Ökonomisierung der Medizin – Standards und Leitlinien: Unerwünschte Wirkungen und rechtliche Konsequenzen

Symposium für Juristen und Ärzte

der Kaiserin-Friedrich-Stiftung für das ärztliche Fortbildungswesen
gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR) e.V.
am 26./27. September im Kaiserin-Friedrich-Haus in Berlin-Mitte

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Hammerstein,
RA Dr. jur. Albrecht Wienke

Programm:
(Auszug)

Juristische und medizinische Experten referieren über folgende Problemfelder:

- Standards und Leitlinien – Grundlagen
- Unerwünschte Wirkungen in der Patientenversorgung
- Rechtliche Konsequenzen für Patient und Arzt

Detailliertes Programm im Internet unter www.kaiserin-friedrich-stiftung.de

Anmeldung: Kaiserin-Friedrich-Stiftung, Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin, Frau Seifert, Telefon: 0 30/30 88 89-20/-25, Fax: -26

Tagungsgebühr: bis zur **Anmeldefrist am 31. August:** 75 Euro (keine Ermäßigung, keine Tageskasse, begrenzte Teilnehmerzahl)

Unterkunft: Wegen Großveranstaltung frühzeitige Hotelreservierung sehr empfehlenswert

dikamentes in Aussicht gestellt (7). Dabei ist nach Auskunft des Herstellers an eine fixe Kombination mit einem Opioid-Antagonisten, zum Beispiel Naloxon, gedacht, deren Nützlichkeit freilich erst erwiesen werden müsste. Die Suchtexperten der AkdÄ weisen darauf hin, dass eine solche Kombination durchaus kritisch im Hinblick auf den gelegentlichen Missbrauch durch „Freizeit-User“ ist, weil Naloxon in einem bislang opiatfreien Organismus kein Entzugssyndrom auslösen und dadurch nicht aversiv wirken kann. Für Straßenabhängige wäre die Situation eine ganz andere: Hier würden bei intravenöser Applikation starke Entzugssymptome, beginnend mit starker Übelkeit, ausgelöst.

Andererseits bezweifelt der US-amerikanische Hersteller die Validität der Daten von DEA (Schreiben der Firma Purdue an Mundipharma vom 19. 3. 2003). In einer vom Hersteller initiierten und sponsorierten Analyse von 1 419 Todesfällen, die im Zusammenhang mit der Einnahme von Oxycodon dem Hersteller bekannt geworden waren und von denen 1 249 ausgewertet wurden, bezogen sich 1 137 (91 Prozent) auf missbräuchliche Anwendung von Oxycodon; bei drei Prozent (N = 34) von Letzteren habe es sich um alleinigen Missbrauch von Oxycodon gehandelt, wobei nur in 12 Fällen OxyContin® als das missbrauchte Agens eindeutig identifizierbar gewesen sei (9). (Dieses Ergebnis überrascht aus Sicht der AkdÄ freilich nicht; denn bei den meisten Drogen-Todesfällen ist mehr als eine Substanz im Spiel. Die Wertigkeit jeder einzelnen Substanz, zum Beispiel eines Benzodiazepins, muss bezüglich ihrer Ursächlichkeit für den Tod jeweils kritisch bewertet werden.)

Für die in Deutschland im Handel befindlichen Oxygesic®-Tabletten wird nach Auskunft des Herstellers das gleiche Retardierungssystem benutzt wie in den USA. Im FWS befanden sich bis Ende 2000, dem Zeitpunkt der Beendigung des FWS, ein dokumentierter Fall von Oxygesic®-Missbrauch sowie sechs anekdotische Mitteilungen aus dem FWS-Umfeld. Wenn auch die Gefahr einer Wiederholung der US-Situation in der Bundesrepublik durch die deutsche Betäubungsmittelgesetzgebung limitiert ist, so hat doch Oxycodon auch hier seine eigene Missbrauchsgeschichte, wie eingangs dargestellt. Mancher Missbraucher mag sich noch an die früheren Eukodal®-Tabletten erinnern und ist dadurch in besonderer Gefahr; eine Oxygesic®-80-mg-Tablette enthält nun die 8–16fache Dosis der alten Eukodal®-Tabletten. Diese Dosis kann für einen nicht toleranten Erwachsenen tödlich sein. Deshalb weist die deutsche

Vorankündigung 7. Koblenzer Aids- und Hepatitis-Forum

am 11. Oktober im Städtischen Klinikum Kemperhof in Koblenz

Schwerpunktthema: Männer – Männliche Sexualität (Dr. F. Reinecke, Facharzt für Urologie und Sexualmedizin, Hamburg)
Hepatitis B und C – State of the Art 2003 (Prof. M. Mans, Hannover)

Als weitere Themen sind vorgesehen: • Zwei Jahre Lebenspartnerschaftsgesetz (aus juristischer sowie gelebter Sicht) • Infektionsprophylaxe im Strafvollzug • Sex im Internet • Beziehungsfähigkeit und emotionale Sicherheit

Veranstalter: Arbeitskreis Aids Rheinland-Pfalz Nord in Zusammenarbeit mit dem Förderverein Immunologische Ambulanz e.V., dem Städtischen Klinikum Kemperhof, der Bezirkskammer Koblenz, der Akademie für ärztliche Fortbildung in Rheinland-Pfalz, der LZG e.V. in Mainz und dem Deutschen Hepatitis-Forum.

Die Veranstaltung ist nach § 34 c ÄAppO als Ausbildung für AiP anerkannt.

Informationen: Caritasverband Koblenz e.V., Telefon/Fax: 0 26 21/4 05 04 □

Fachinformation auch darauf hin, dass die 80-mg-Retard-Tablette „nicht von Patienten, die zuvor keine Opioide erhalten haben, eingenommen werden“ soll. Die Missbrauchsmuster in der Drogenszene sind diesseits des Atlantiks nicht entscheidend abweichend von denen in den USA. Tabletten werden auch hier von Abhängigen zerstoßen und intravenös appliziert. Die diesbezüglichen Erfahrungen mit Rohypnol® (Flunitrazepam) mahnen zur Vorsicht und zum kritischen Umgang mit Oxycodon. Die Sorge um eine optimale Versorgung der Schmerzpatienten in der Bundesrepublik darf die Sorge um das Leben von Drogenabhängigen nicht verdrängen. Deshalb stellt sich aus Sicht der AkdÄ die Frage, ob insbesondere die Indikation der Oxygesic®-80-mg-Tablette trotz ihrer auch von Mitgliedern der AkdÄ betonten Vorteile in der Palliativmedizin nicht noch stärker eingeschränkt, oder ein anderer Retardierungsmechanismus benützt werden sollte. Eine Naloxon-Beimischung ist bezüglich ihres Erfolgs nicht voraussagbar. Die AkdÄ würde es begrüßen, wenn die deutsche Fachinformation der US-amerikanischen für OxyContin insofern angeglichen würde, als die Indikation ausdrücklich nur die „Langzeitbehandlung“ starker und sehr starker Schmerzen sein sollte.

Der Ärzteschaft empfiehlt die AkdÄ, Oxygesic®-Retardtabletten nicht als Mittel der Wahl zur Analgesie von Straßenabhängigen einzusetzen und auch ansonsten im Hinblick auf die oben zitierten Warnungen der amerikanischen Zulassungsbehörde Oxygesic® nur strikt indikationsgerecht zu verordnen. Für die Schmerztherapie bei Drogenabhängigen kommen vor allem infrage: Erhöhung der

bisherigen Methadondosis, nichtsteroidale Antiphlogistika und lokale Anästhetika.

Bitte teilen Sie der AkdÄ alle beobachteten Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können dafür den in regelmäßigen Abständen im Deutschen Ärzteblatt auf der vorletzten Umschlagseite abgedruckten Berichtsbogen verwenden oder diesen unter der AkdÄ-Internetpräsenz www.akdae.de abrufen.

Literatur

1. Anonym: Oral oxycodone no better than oral morphine. *Prescrire International* 2003; 12: 83–84.
2. Keup W: Missbrauchsmuster bei Abhängigkeit von Alkohol, Medikamenten und Drogen. Frühwarnsystem-Daten für die Bundesrepublik Deutschland 1976–1990. Lambertus-Verlag, Freiburg i. Br., 1993: S. 874.
3. Keup W: Missbrauch von Oxycodon (Eukodal® – Oxygesic®). Daten und Gedanken zur Wiedereinführung auf dem Pharmamarkt. Frühwarnsystem-Bericht Nr. 138, 5. Mai 2002.
4. McLellan F: US FDA improves warning on abused drug. *Lancet* 2002; 358: 568.
5. Sannerud CA, Gauvin DV, Sapienza FL: Recent trends in patterns of street drug abuse in the United States. *Soc Neurosci Abstracts* 2000; 26(1–2): Abs. 870.
6. SCRIP: US boxed warning for OxyContin. SCRIP No. 2665 (August 1, 2001a): p. 21.
7. SCRIP: US debates OxyContin use and abuse. SCRIP No. 2698 (November 23, 2001b): p. 16.
8. SCRIP: Perdue to reformulate OxyContin. SCRIP No. 2669 (August 15, 2001 c): p. 20.
9. Cone EJ, Fant RV, Rohay JM et al.: Oxycodone Involvement in Drug Abuse Deaths: A DAWN-Based Classification Scheme Applied to an Oxycodone Postmortem Database Containing Over 1000 Cases. *Journal of Analytical Toxicology* 2003; 27: 57–67.

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Aachener Straße 233–237, 50931 Köln, Telefon: 02 21/40 04-5 28, Fax: 02 21/40 04-5 39, E-Mail: info@akdae.de, Internet: www.akdae.de □