C. Maier

Abt. für Schmerzmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum, Deutschland

Wieder ein „War on Drugs“

Ein Krieg gegen Süchtige und ein „roll-back“ für opioidbedürftige Patienten?

Derzeit herrscht in den USA, aber auch in Kanada, Australien und einigen anderen Ländern eine Suchtkatastrophe. Die Zahl der Opioidsüchtigen ist dramatisch gestiegen, einhergehend mit einer erschreckenden Zahl von Todesfällen, allein 2015 circa 70.000. In den letzten 20 Jahren verdrängten erstmals seit dem Ersten Weltkrieg legal verschreibbare Opiode die illegal produzierten Substanzen wie Heroin, Kokain oder Crack [2, 27, 32]. Die dritte Auflage des „War on Drugs“ steht uns bevor, der trotz geplanter Neueinführung der Todesstrafen für Drogendealer scheitern wird. Er wird erneut die Zahl der Häftlinge in den USA hochschnellen lassen und kann als „Kollateralschaden“ aber auch einige Errungenschaften der Schmerzmedizin zunichtemachen.

Krise der Schmerzmedizin?

Deshalb ist diese Krise in mehrfacher Hinsicht auch eine Krise der Schmerzmedizin, deren Vertreter seit Jahrzehnten, teilweise zugegebenermaßen, unkritisch einen vermehrten Einsatz von Opioiden gefordert hatten, während jetzt der medizinische Einsatz von Opioiden zur Schmerztherapie international massiv infrage gestellt wird, was aber auch bedeuten kann, dass Patienten mit echtem Bedarf durch die Restriktionen zukünftig (wieder) unterversorgt bleiben und andere, die sie indiziert erhalten, in einen unkontrollierten Entzug getrieben werden, wie inzwischen auch kritische Stimmen aus den USA betonen [2, 3, 40]. Diese Risiken können nicht allein durch Sachdiskussion innerhalb der Experten minimiert werden, um Patienten und

Politiker zu erreichen, gilt es auch, die veröffentlichte Meinung zu beachten.

Presseecho in Deutschland

Die Pressereaktion in Deutschland ist überwiegend einseitig, die US-Krise wird als durch „legale Opiode“ ausgelöst beschrieben und es wird nach den ersten Spuren des Desasters in Deutschland gesucht. Exemplarisch sei ein Artikel genannt, der im letzten Herbst hierzu in der Süddeutschen Zeitung (SZ) erschien [39]. Ohne ihn zu zitieren, handelt es sich dabei um eine oberflächliche Wiedergabe einer der neueren Arbeiten der US-amerikanischen Psychiater Cicero und Ellis [4]. Beide benennen unter Weglassung aller soziokulturellen Besonderheiten der Drogengeschichte zwei Hauptgründe für die Katastrophe:

- Erstens die Verharmlosung der Suchtrisiken von Opioiden bei gleichzeitiger Überbewertung der Notwendigkeit einer Schmerztherapie an sich. Als Beispiel wird die Bezeichnung von Schmerz als sogenanntes „5. Vitalzeichen“ mit entsprechender Gewichtung z. B. bei Zertifizierungen genannt.
- Als zweite zentrale Ursache sehen die Autoren die Einführung und aggressive Vermarktungsstrategie von Oxycontin® (Oxycodon) durch Purdue, die amerikanische Mutterfirma von Mundipharma.

Im Kontext des o. g. Artikels wird der Vizepräsident der Deutschen Gesellschaft für Schmerzmedizin, Dr. O. Emrich, gefragt, ob es auch in Deutschland eine vergleichbare Gefahr durch Opiode und

durch die Aktivitäten der Firma Mundipharma gäbe. Er verneint ein besonderes Risiko, bezeichnet aber laut Interviewtext die Aktion „Schmerzfreies Krankenhaus“ als ein Firmenprojekt, mit dem Mundipharma wie in den USA eine unzulässige Verbreitung von Opioiden erreicht wollte. Prof. Pogarell, Suchtmediziner an der Münchner LMU, führt laut SZ zudem aus, „daß (wir) über ein gut ausgebautes und effektives Gesundheitssystem (verfügen), das wohl weniger dazu führen wird, dass Schmerzpatienten auf illegale Substanzen umsteigen“ [39].

Ist die Galenik das Problem?

Beide Bemerkungen, wenn so gefallen, verraten zumindest eine weitgehende Unkenntnis der tieferen Ursachen der US-Krise wie auch des Hintergrunds der – im Übrigen sehr erfolgreichen – Aktion „Schmerzfreies Krankenhaus“. Hierbei ging es nie um Patienten mit chronischen Schmerzen, sondern um die Optimierung der Akutschmerztherapie [21, 22]. Die Diffamierung dieser Kampagne der Deutschen Schmerzgesellschaft, die auch übrigens Jahre nach Beendigung des Sponsorings erfolgreich weiterläuft, zeigt, dass neben der Presse auch deutsche Schmerztherapeuten auf populistische Erklärungen aus den USA hereinfallen. Die Dämonisierung der Pharmaindustrie wird hier wie dort dazu benutzt, die sozialen und politischen Ursachen auszublenden und die 3. Auflage des „War on Drugs“ zu befeuern. Die Krise in den USA begann zeitlich tatsächlich mit der Einführung von Oxycontin® (in Deutschland Oxygesic®) In Interviews benannten 60–70 % der

US-Opioidsüchtigen Oxygesic® als ihre Einstiegsdroge [1, 12].

Das Besondere an diesem eigentlich sehr alten Produkt (Eukodal®) ist „nur“ seine Galenik, durch die 30 % der Substanz rasch freigesetzt werden. Aber zudem konnte man, wie Süchtige rasch erkannten, durch Zerstoßen schnupf- und auch injizierbare Lösungen herstellen [12]. Führende Manager von Purdue verharmlosten seinerzeit systematisch die Risiken der Substanz und wurden u. a. deshalb 2007 zu Höchststrafen verurteilt [24]. 2010 entwickelte Purdue eine veränderte sog. Abuse-deterrent-Galenik. Seitdem und seit Einführung von Obergrenzen bei der Verschreibung durch Nichtspezialisten ist der Trend von Todesfällen durch verschriebene Opioide rückläufig [1, 2]. Führt dies zu weniger Süchtigen oder Todesfällen? Nein, im Gegenteil, die Drogenkartelle reagierten und warfen erst illegal produziertes Oxycontin®, Fentanyl und verbilligtes Heroin auf den Markt, und die Süchtigen wechselten zu neuen, teilweise gefährlichen Substanzen. Der Anteil von Heroin an neuen Suchtfällen steigt seit einigen Jahren wieder kontinuierlich, die Zahl der Drogentoten ist insgesamt weiter gestiegen [5, 13]. Diese Wendung zeigt u. a., dass sich eine Suchtepidemie nicht allein aus einer speziellen Droge erklärt. In Deutschland und den meisten Ländern sind oxycodonassoziierte Todesfälle eine Rarität und weder die Behörden noch Mundipharma Europa sind bisher auf den Gedanken gekommen, die Abuse-deterrent-Galenik für Oxycodon hier einzuführen. Offenbar besteht kein Bedarf.

Macht das Angebot den Süchtigen?

Die Argumentation der beiden o. g. US-Autoren (und der deutschen Medien) über Oxycodon als Einstiegsdroge folgt der gleichen Milchmädchenlogik, die aus der Cannabisdebatte bekannt ist: Zwar haben fast alle Heroinsüchtigen in Deutschland einen Erstkontakt mit THC, aber weit über 95 % aller „Kiffer“ wechseln nicht zu Heroin. In den USA lief bei später Heroin- und Cracksüchtigen der Erstkontakt über

legal verschriebene Opioide, aber die Quote von Mehrfachverschreibungen („doctor hopping“), eine der wenigen Möglichkeiten, Suchtverhalten bei legal verschriebenen Medikamenten zu quantifizieren, lag auch in den USA nie über 5 %, im Durchschnitt bei 2 % aller Verschreibungen [36].

Mit anderen Worten: Bei über 90 % der Patienten, die in den USA Opioide verschrieben bekamen, gibt es keine Hinweise für ein Suchtverhalten. Angesichts der Flut legaler Verschreibungen in den USA war Oxycodon gut verfügbar und eine durch erkennbar skrupellose „pain doctors“ (vgl. hierzu [30]) beliebig erhältliche Substanz für den Erstkontakt. Dies geschieht bezeichnenderweise insbesondere in den Bundesstaaten mit der aggressivsten Verfolgung von Drogenbesitz, weil es für Süchtige billiger und ungefährlicher war und auch weil es bei geänderter Applikation offenbar häufig vergleichbare psychotrope Effekte hat wie Heroin (vgl. [2]). Daher ist die oben zitierte Äußerung des deutschen Suchtmediziners wie auch der in den USA häufig verwendete Begriff „prescribed opioid crisis“ irreführend, denn diese Krise entstand nicht in erster Linie, weil nach medizinischen Regeln behandelte Schmerzpatienten süchtig wurden, vielmehr erkannten bereits Süchtige und dafür Anfällige (die es natürlich auch unter Schmerzpatienten gibt) diese „legale“ Beschaffungsmethode für sich [12, 30].

In der einseitigen Fokussierung auf eine Substanz und auf Pharmafirmen als Hauptschuldige wiederholt sich die Diskussion aus den Jahren 1904 bis 1918, dem Beginn der ersten Heroinkrise [26, 29]. Auch damals stieg die Missbrauchsrate nach Einführung von Heroin als Hustensaft und Mittel gegen Diarrhöen fast nur in den USA dramatisch. Damals entdeckten zuvor Opium- oder Kokainsüchtige, dass sie Heroin auch schnupfen oder injizieren konnten, und dies in einer Zeit, als durch Gesetze die bisherigen Rauschmittel unbezahlbar bzw. kaum noch erhältlich waren [7]. Heroin traf auf ein Land, das bereits eine Suchtkrise hatte und das diese mit strengen Gesetzen gegen Opium und Kokain und die verschreibenden Ärzte zu bekämpfen versuchte. In Europa, wo Ärzte weitgehend

ungehindert Morphin verschreiben durften, gab es keine Heroinkrise.

Obwohl z. B. in Deutschland Heroin bis 1953 verschreibungsfähig war, gab es weder in der kritischen Phase nach dem Ersten Weltkrieg mit der höchsten Zahl an Morphinisten noch im oder direkt nach dem Zweiten Weltkrieg eine nennenswerte Anzahl von Heroinsüchtigen [17, 28, 33]. In den USA liefen aber Politiker, Journalisten und Suchtexperten Sturm und identifizierten damals die deutschen Farbenfabriken aus Wuppertal (später IG Farben, heute Bayer) als Hauptschuldigen. Kritische Stimmen, dass die US-Gesetze, die erstmals die Substitutionsbehandlung von Süchtigen durch Ärzte de facto unter Strafe stellten, die Suchtentwicklung fördern, verhallten folgenlos. Von der US-Regierung wurde im Verlauf der nächsten 30 Jahre erreicht, dass Heroin als einziges zuvor medizinisch sinnvoll genutztes Opioid weltweit verboten wurde [6, 26, 29]. Danach oder dadurch begann der Siegeszug der Drogenkartelle, und es waren paradoxerweise US-Amerikaner, die Heroin nach dem Koreakrieg nach Deutschland als Droge „reimportierten“. Medizinisch darf Heroin weltweit nicht mehr eingesetzt werden, allerdings mit einer Ausnahme: Im UK wird es bis heute medizinisch mit offenbar geringen Risiken und guter Wirksamkeit genutzt – unfassbar für den Rest der Welt – und zwar überwiegend für postoperative Schmerzen von Kindern (!) oder Schwangeren sowie in der Palliativmedizin [8, 14, 38, 42]. Vermutlich würde demnach die Freigabe von Heroin für medizinische Zwecke zu keinen nennenswerten neuen Risiken führen, allerdings wäre der Nutzen wohl nur gering.

Problem: Forschungsförderung

Natürlich sind Pharmafirmen keine Unschuldslämmer. Auch in Deutschland gab es beispielsweise den glücklicherweise gescheiterten Versuch der Firma Benckiser (Essex), hoch dosiertes Buprenorphin zur Substitution auch bei opioidabhängigen Schmerzpatienten zu lancieren, obwohl der Entzug eine effektivere Alternative ist [16]. Ein anderes Beispiel war (und ist) m. E. die Einführung der rasch wirksamen Opioid-

präparate (ROF), die zwar bei wenigen Palliativpatienten indiziert sind, aber wie zuvor Actiq® überwiegend für den Off-label-Einsatz produziert wurden, was zu schwerstem Missbrauch nicht zuletzt auch in der Palliativmedizin geführt hat [25]. Bei beiden Initiativen standen den Firmen Vertreter der Fachgesellschaften sowie bekannte Experten unkritisch zur Seite, Werbung für ROF durfte sogar auf dem Deckblatt dieser Zeitschrift erscheinen.

Aber eine Diffamierung jeder Firmenaktivität ist inadäquat und heuchlerisch. Natürlich hat Pfizer die Verbreitung des painDETECT-Fragebogens gefördert, um Pregabalin bekannt zu machen. Ist deshalb der Fragebogen verwerflich oder falsch? Der Autor dieses Editorials hatte zeitweilig eine von Mundipharma eingerichtete Stiftungsprofessur inne, er hat Honorare und vor allem sehr viele Drittmittel bekommen, u.a. für die Initiative „Schmerzfreies Krankenhaus“. Angesichts dessen dürfte er vermutlich nach den aktuellen Richtlinien z.B. der Nationalen Versorgungsleitlinien nicht mehr als Experte bei Leitlinien beteiligt werden.

Andererseits war es die Kieler und Bochumer Arbeitsgruppe, die schon in den 1990er-Jahren vor dem unkritischen Einsatz der Opioide und seit 10 Jahren vor der Unterschätzung des Problems der Abhängigkeit in der Schmerzmedizin gewarnt hat [16, 19, 20, 25]. Solange öffentliche Geldgeber wie die DFG aber nicht bereit sind, Pharmaforschung firmenunabhängig zu finanzieren, sind Wissenschaftler und Patienten auf kooperationsbereite und risikofreudige Partner aus der Industrie angewiesen. Mundipharma Deutschland war hierzu in besonderem Maße bereit. Das einzige mir bekannte Fehlverhalten könnte die massive finanzielle Unterstützung eben jener Schmerzgesellschaft gewesen sein, die von Beginn an aggressiv gegen LONTs-Leitlinien polemisierte [10, 37]. Diese trugen aber zum rationalen Umgang mit Opioiden bei, auch deswegen gehen deutsche Ärzte weitgehend kompetent mit Opioiden um, ein Grund, warum uns das amerikanische Desaster bislang erspart blieb [11, 23].

LONTs warnte beispielsweise vor dem Einsatz von Opioiden bei unklarer Indikation [10, 37]. In den USA und Kanada waren unklare Muskelschmerzen (wie heute bei Cannabis) die Hauptindikation, bei fast 40 % war eine Depression vordiagnostiziert, bei bis zu einem Drittel war bereits eine Suchtanamnese bekannt, bei bis zu 60 % bestand eine Zusatzmedikation mit Benzodiazepinen [15]. In Deutschland war der Anteil dieser Patientengruppen immer deutlich geringer, allerdings wurde auch hier – entgegen den LONTs-Empfehlungen – bei bis zu fast 30 % der Patienten eine somatoforme Störung diagnostiziert [9], was zeigt, dass auch bei uns noch erheblicher Bildungsbedarf besteht.

Für die aktuell wichtigste Diskussion, ob Opioide unabhängig von der Suchtproblematik mit vergleichsweise höherer Mortalität als andere Analgetika vergesellschaftet sind, bleiben derartige Vergleiche von zentraler Bedeutung. So hatten in den USA bis zu 60 % der mit Opioid behandelten Schmerzpatienten einen BMI über 30 kg/m², gegenüber 27 % in Deutschland. Beruhen also die alarmierenden Zahlen über eine erhöhte Mortalität durch Frakturen und Herzinfarkte wie die Abhängigkeitszahlen auf den amerikanischen Verschreibungsbedingungen oder sind es wirklich überwiegend Medikamenteneffekte?

Eigene Untersuchungen fanden für Deutschland dagegen keine Hinweise für eine erhöhte Frakturgefahr unter Opioiden im Gegensatz zu den vermutlich kardiovaskulär bedeutsamen schlafbezogenen Atemstörungen [34, 35].

Es wird aber schwierig werden, sich ein ausgewogenes Urteil zu bilden. Denn so wie in den Jahrzehnten davor alles zitiert wurde, was der Bagatellisierung von Opioiden nutzte (vgl. [18]), beginnt jetzt eine Flut von Publikationen, die den Umstand, dass kränkere Menschen eher Opioide bekommen und daher früher sterben als weniger kranke, als Opioiddefekt fehlinterpretieren. Ein aktuelles Beispiel für diesen Trend sind die Arbeiten von Vozoris et al. [41], in denen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität bei mit Opioiden behandelten Dyspnoepatienten beschrieben wurde. Die Auto-

ren berücksichtigen aber nicht, dass vermutlich Patienten mit stärkster Luftnot eher Opioide erhalten hatten, die schwere Luftnot aber der Hauptprädiktor für kardiale Komplikationen ist; worauf Kritiker dieser Arbeiten zu Recht hinweisen [31].

Wo steht das Pendel gerade?

Opioide haben seit Jahrhunderten immer wieder Kontroversen ausgelöst, das liegt nicht zuletzt an ihrem Doppelcharakter als (hoch wirksames) Medikament und Droge zugleich. Es gab Ausschläge in beide Richtungen, jetzt ist wieder einmal mit einer Welle von negativen Meldungen und Berichten zu rechnen. So wichtig es war, in den letzten Jahrzehnten einer überbordenden Begeisterung entgegenzutreten, so wichtig ist es jetzt, den Nutzen dieser Medikamente kritisch zu belegen. Es sieht so aus, als ob, wie schon oft zuvor, europäische Wissenschaftler den amerikanischen Kollegen dabei helfen können, die Opioidkrise in der Öffentlichkeit nicht als primäres Problem der Schmerzmedizin zu verkennen. Populistische Kommentare wie anfangs zitiert werden dabei nicht helfen.

C. Maier

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C. Maier

Abt. für Schmerzmedizin, Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1, 44789 Bochum, Deutschland
christoph.maier@rub.de

Interessenkonflikt. C. Maier erhielt Forschungsgelder und Honorare u. a. von Mundipharma, Pfizer, Grünenthal, Astellas und Mitsubishi.

Literatur

1. Alpert A, Powell D, Pacula AL (2017) Supply-side drug policy in the presence of substitutes: evidence from the introduction of abuse-deterrent opioids. Working paper 23031. National Bureau of Economic Research, Cambridge

2. Bonnie RJ, Ford AM, Phillips JK (Hrsg) (2017) Pain management and the opioid epidemic: balancing societal and individual benefits and risks of prescription opioid use. The National Academies Press, Washington <https://doi.org/10.17226/24781>. ISBN 978-0309459549 (<http://nap.edu/24781>)
3. Brown RE Jr, Sloan PA (2017) The opioid crisis in the United States: chronic pain physicians are the answer, not the cause. *Anesth Analg* 125:1432–1434
4. Cicero TJ, Ellis MS (2017) The prescription opioid epidemic: a review of qualitative studies on the progression from initial use to abuse. *Dialogues Clin Neurosci* 19:259–269
5. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT (2016) Relationship between nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N Engl J Med* 374(2):154–163
6. Courthwright DT (2001) Dark paradise. Harvard University Press, Cambridge
7. Farr CB (1915) Relative frequency of the morphin and heroin habits. *North NY Med J* 101:892–895
8. Gossop M, Keaney F, Sharma P, Jackson M (2005) The unique role of diamorphine in British medical practice: a survey of general practitioners and hospital doctors. *Eur Addict Res* 11(2):76–82
9. Häuser W, Tölle T (2017) Problematic use of prescribed opioids for chronic noncancer pain—no scarcity of data outside the United States. *Pain* 158:2277
10. Häuser W, Bock F, Engeser P, Hege-Scheuing G, Hüppe M, Lindena G, Maier C, Nords H, Radbruch L, Sabatowski R, Schäfer M, Schiltenswolf M, Schuler M, Sorgatz H, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2015) Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie LONTS. *Schmerz* 29:109–130
11. Häuser W, Petzke F, Radbruch L, Tölle TR (2016) The opioid epidemic and the long-term opioid therapy for chronic noncancer pain revisited: a transatlantic perspective. *Pain Manag* 6:249–263
12. Hays LR (2004) A profile of OxyContin addiction. *J Addict Dis* 23:1–9
13. Hedegaard H, Warner M, Miniño AM (2017) Drug overdose death data. www.cdc.gov/drugoverdose/data/statedeaths.html. Zugriffen: 23.05.2018
14. Kendall J, Maconochie I, Wong IC, Howard R (2015) DIASAFE study. A novel multipatient intranasal diamorphine spray for use in acute pain in children: pharmacovigilance data from an observational study. *Emerg Med J* 32:269–273
15. Kobus AM, Smith DH, Morasco BJ, Johnson ES, Yang X, Petrik AF, Deyo RA (2012) Correlates of higher-dose opioid medication use for low back pain in primary care. *J Pain* 13:1131–1138
16. Krumova EK, Bennemann P, Kindler D, Schwarzer A, Zenz M, Maier C (2013) Low pain intensity after opioid withdrawal as a first step of a comprehensive pain rehabilitation program predicts long-term nonuse of opioids in chronic noncancer pain. *Clin J Pain* 29:760–769
17. Lemke R (1950) Beobachtung an Süchtigen. *Nervenarzt* 21:366–372
18. Leung PTM, Macdonald EM, Stanbrook MB, Dhalla IA, Juurlink DN (2017) A 1980 letter on the risk of opioid addiction. *N Engl J Med* 376(22):2194–2195
19. Maier C (2008) Auch Sucht ist eine Krankheit. *Schmerz* 22:639–643
20. Maier C, Hildebrandt J (1991) Opiode für nicht tumorbedingte chronische Schmerzen? *Schmerz* 5:90–91
21. Maier C, Nestler N, Richter H, Hardinghaus W, Pogatzki-Zahn E, Zenz M, Osterbrink J (2010) Qualität der Schmerztherapie in deutschen Krankenhäusern. *Dtsch Arztebl Int* 107:607–614
22. Maier C, Nestler N, Hansel N, Hardinghaus W, Nauck F, Osterbrink J, Pogatzki-Zahn E (2013) Zertifizierung für „Qualifizierte Schmerztherapie“ Nachhaltige Verbesserung der Versorgungsrealität in deutschen Krankenhäusern. *Kliniker* 42:80–87
23. Marschall U, L'hoest H, Radbruch L, Häuser W (2016) Long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain in Germany. *Eur J Pain* 20:767–776
24. Meier B (2007) Narcotic maker guilty of deceit over marketing. www.nytimes.com/2007/05/11/business/11drug.html. Zugriffen: 23.05.2018
25. Michel-Lauter B, Bernardy K, Schwarzer A, Nicolas V, Maier C (2013) Abhängigkeitssyndrom und Hyperalgesie durch Opioide bei kurativ behandelbaren Schmerzen: Ein Fallbericht zu einem scheinbaren Palliativpatienten. *Schmerz* 27:506–512
26. Musto DF (1999) The American disease, 3. Aufl. Oxford Press, New York
27. Okie S (2010) A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med* 363:1981–1985
28. Pohlisch K (1931) Die Verbreitung des chronischen Opiatmißbrauchs in Deutschland, ermittelt auf Grund eines vom Reichsgesundheitsamt zusammengestellten und geprüften Materials. *Eur Neurol* 79:1–32
29. de Ridder M (2002) Heroin – vom Arzneymittel zur Droge. Campus, Frankfurt
30. Rigg KK, March SJ, Inciardi JA (2010) Prescription drug abuse & diversion: role of the pain clinic. *J Drug Issues* 40(3):681–702
31. Rocker G, Bourbeau J, Downar J (2018) The new “opioid crisis”: scientific bias, media attention, and potential harms for patients with refractory dyspnea. *J Palliat Med* 21(2):120–122
32. Rudd RA, Seth P, David F, Scholl L (2016) Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:1445–1452
33. Schaller H (1937) Erfahrung über Morphinismus und Behandlung von Morphinisten in einer Privatanstalt. *Z Ges Neurol Psychiatr* 159:349–366
34. Schwarzer A, Aichinger-Hinterhofer M, Maier C, Vollert J, Walther J (2015) Sleep-disordered breathing decreases after opioid withdrawal: results of a prospective controlled trial. *Pain* 156(11):2167–2174
35. Schwarzer A, Kaisler M, Kipping K, Seybold D, Rausch V, Maier C, Vollert J (2018) Opioid intake prior to admission is not increased in elderly patients with low-energy fractures: a case control study in a German hospital population. *Eur J Pain*. <https://doi.org/10.1002/ejp.1247>
36. Simeone R (2017) Doctor shopping behavior and the diversion of prescription opioids. *Subst Abuse* 11:1178221817696077
37. Sorgatz H, Reinecke H, Lange K, Weber C, Baron R, Häuser W, Hege-Scheuing G, Lindena G, Maier C, Mansmann U, Radbruch L, Schiltenswolf M, Sohn W, Stein C, Tölle RT, Willweber Strumpf A (2010) Langzeitanwendung von Opioiden bei nicht tumorbedingten Schmerzen (LONTS). AWMF, Berlin, S 1–37
38. Twycross RG (1977) Choice of strong analgesic in terminal cancer: diamorphine or morphine? *Pain* 3(2):93–104
39. Uhlmann B (2017) Ein Land unter Drogen. Opioid-Krise in den USA. Sueddeutsche.de/gesundheitsuchtmedizin-ein-land-unter-drogen-1.3723553. Zugriffen: 23.08.2018
40. Unbekannt (2017) Medicare is cracking down on opioids. Doctors fear pain patients will suffer. www.nytimes.com/2018/03/27/health/opioids-medicare-limits.html. Zugriffen: 23.05.2018
41. Vozoris NT, Wang X, Austin PC, Lee DS, Stephenson AL, O'Donnell DE, Gill SS, Rochon PA (2017) Adverse cardiac events associated with incident opioid drug use among older adults with COPD. *Eur J Clin Pharmacol* 73(10):1287–1295
42. Wee MY, Tuckey JP, Thomas PW, Burnard S (2014) A comparison of intramuscular diamorphine and intramuscular pethidine for labour analgesia: a two-centre randomised blinded controlled trial. *BJOG* 121(4):447–456