



Schweizerische Eidgenossenschaft  
Confédération suisse  
Confederazione Svizzera  
Confederaziun svizra

Eidgenössisches Departement für  
Wirtschaft, Bildung und Forschung WBF

**Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung BWL**  
Fachbereich Heilmittel

01. Mai 2021

---

# **ATC-Code N02A und N07BC: Opioide Analgetika**

**Bericht über die Versorgungsrisiken mit den Medika-  
menten aus dem ATC-Code N02A und N07BC: Neube-  
urteilung 2020**

---

## Inhaltsverzeichnis

|     |                                          |    |
|-----|------------------------------------------|----|
| 1   | Zusammenfassung .....                    | 3  |
| 2.  | Zielsetzung .....                        | 3  |
| 3.  | Analyse .....                            | 3  |
| 3.1 | Ausgangslage .....                       | 3  |
| 3.2 | Vorgehen .....                           | 3  |
| 4.  | Einführung opioide Analgesie .....       | 4  |
| 4.1 | Herstellung opioider Analgetika .....    | 6  |
| 5.  | Starke Opioide .....                     | 6  |
| 5.1 | Verwendung und Verbraucher .....         | 6  |
| 5.2 | Versorgungslage .....                    | 7  |
| 5.3 | Generische Substitution .....            | 7  |
| 5.4 | Therapeutische Substitution .....        | 9  |
| 5.5 | Analyse der Versorgungskette .....       | 11 |
| 5.6 | Durchschnittliche Lagerreichweiten ..... | 11 |
| 5.7 | Schlussfolgerungen .....                 | 11 |
| 6.  | Schwache Opioide .....                   | 11 |
| 6.1 | Verwendung und Verbraucher .....         | 11 |
| 6.2 | Versorgungslage .....                    | 12 |
| 6.3 | Generische Substitution .....            | 12 |
| 6.4 | Therapeutische Substitution .....        | 13 |
| 6.5 | Analyse der Versorgungskette .....       | 15 |
| 6.6 | Durchschnittliche Lagerreichweiten ..... | 15 |
| 6.7 | Schlussfolgerungen .....                 | 15 |
| 7.  | Zusammenfassung .....                    | 16 |

# 1 Zusammenfassung

Im Rahmen des Berichtes über die opioiden Analgetika wurden alle Arzneimittel, welche Schmerzmittel mit Opiat-ähnlichen Wirkstoffen enthalten, auf ihre medizinische Notwendigkeit und die Stabilität deren Versorgungskette analysiert. Dies betrifft die Arzneimittel aus den ATC-Codes N02A und N07BC in der Indikation Schmerzbehandlung. Substitutionstherapien im Rahmen der Suchttherapie wurden in diesem Bericht nicht explizit berücksichtigt, da diese betreffend Substitutionsmöglichkeiten unterschiedlich beurteilt werden müssten.

Als Ergebnis der Analyse sollen die ATC-Codes der Tabelle 1 zukünftig der Meldepflicht unterstellt werden:

*Tabelle 1 Übersicht der ATC-Codes für welche ein Antrag zur Meldepflicht gestellt wird*

| ATC-Code | Wirkstoff                             |
|----------|---------------------------------------|
| N02AA08  | Dihydrocodein (exklusive Antitussiva) |
| N02AB02  | Pethidin                              |
| N02AF02  | Nalbuphin                             |
| N02AX01  | Tilidin                               |
| N02AJ06  | Codein und Paracetamol                |
| N02AX02  | Tramadol                              |
| N02AJ13  | Tramadol und Paracetamol              |
| N02AX06  | Tapentadol                            |

Im Weiteren sollen die ATC-Codes **N02AE01 Buprenorphin** und **N07BC05 Levomethadon** der **Melde- und Lagerpflicht unterstellt werden**.

## 2. Zielsetzung

Im Rahmen des Auftrags der wirtschaftlichen Landesversorgung zur Sicherstellung der Versorgung mit lebenswichtigen Gütern und Dienstleistungen wird die Versorgung mit den opioiden Analgetika (ATC Code N02A und N07BC) untersucht.

## 3. Analyse

### 3.1 Ausgangslage

Momentan sind die vermarkteten Wirkstoffe Morphin (N02AA01), Hydromorphon (N02AA03), Oxycodon (N02AA05), Oxycodon und Naloxon (N02AA55), Pethidin (N02AB02), Fentanyl (N02AB03), und Methadon (N07BC02) melde- und lagerpflichtig.

Parenterale, Fentanyl-haltige Arzneimittel sind vornehmlich unter dem ATC-Code N01AH aufgeführt und die darunter aufgeführten parenteralen Darreichungsformen sind meldepflichtig. Die Schweizer Versorgungsrisiken für Fentanyl-haltige Arzneimittel mit dem ATC-Code N01AH wurden bereits im Anästhetika-Bericht im Jahr 2016 analysiert. Aus diesem Grund werden sie in diesem Bericht nicht mehr berücksichtigt.

Substitutionstherapien im Rahmen der Suchttherapie wurden in diesem Bericht nicht explizit berücksichtigt, da diese betreffend Substitutionsmöglichkeiten unterschiedlich zu den Schmerztherapien beurteilt werden müssten. Deshalb fehlt auch N07BC06 Diamorphen, da dieses keine Indikation im Bereich der Schmerztherapien hat.

In diesem Bericht sind Trends bei den active medical devices in der Schmerztherapie ebenfalls nicht abgebildet.

### 3.2 Vorgehen

Alle Wirkstoffe der ATC Codes N02A und N07BC mit einer analgetischen Indikation wurden auf die medizinische Notwendigkeit und deren Versorgungssicherheit beurteilt. Die Versorgungssicherheit der Produkte wurde anhand der folgenden Kriterien und der zur systematischen Analyse der Versorgungsrisiken bei den Arzneimitteln entwickelten Risikomatrix untersucht:

- Marktanalyse anhand der IQVIA Zahlen 01/2020 (vergangene 12 Monate)
- Medizinische Notwendigkeit (Beurteilung anhand von Therapierichtlinien und mit Experten der Fachgesellschaften).
- Gruppierung der Arzneimittel in starke und schwache Opioide.
- Substitutionsmöglichkeiten (Beurteilung durch Experten der Fachgesellschaften)
- Versorgungskette (Firmeninformationen)

Das gemäss Risikomatrix erhaltene Versorgungsrisiko wurde in der Arbeitsgruppe Arzneimittel des Fachbereiches Heilmittel diskutiert und bewertet. Als Experten für die medizinischen Fragen und die Beurteilung der medizinischen Notwendigkeit (Medical Need) standen uns folgende Fachgesellschaften zur Seite:

- Schweizerische Gesellschaft für Anästhesie und Reanimation
- Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine und Innere Medizin
- Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

Die Berechnung der Marktanteile der opioiden Wirkstoffe wurden anhand ihrer relativen Wirkstärke im Vergleich zu Morphin berechnet.

Schliesslich soll die Risikoeinschätzung zu einer Erweiterung und Anpassung der bereits vermarkteten melde- und lagerpflichtigen Opioide führen (siehe Tabelle 2).

*Tabelle 2 Übersicht zu den bereits **zurzeit** melde- und lagerpflichtigen ATC-Codes der Opioiden Analgetika*

| ATC-Code | Wirkstoff            |
|----------|----------------------|
| N02AA01  | Morphin              |
| N02AA03  | Hydromorphon         |
| N02AA05  | Oxycodon             |
| N02AA55  | Oxycodon und Naloxon |
| N02AB03  | Fentanyl             |
| N07BC02  | Methadon             |
| N02AB02  | Pethidin             |

## 4. Einführung opioide Analgesie

Dieser Bericht schliesst die zur Analgesie eingesetzten vermarkteten Opioide Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Oxycodon mit Naloxon, Fentanyl (ohne parenterale Formen, siehe Bericht Anästhetika), Buprenorphin, Methadon, Levomethadon, Pethidin, Tilidin, Tapentadol, Nalbuphin, Tramadol, Tramadol mit Paracetamol, Dihydrocodein und Codein mit Paracetamol ein. Diese Wirkstoffe sind unter den ATC-Codes N02A und N07BC aufgeführt.

Definitionsgemäss binden alle Opioide an Opioid-Rezeptoren, an welchen sie eine agonistische (aktivierende) und/oder antagonistische (hemmende) Wirkung auf den Rezeptor ausüben. Von den Opioid-Rezeptoren gibt es drei Subtypen, die  $\mu$ -,  $\kappa$ -, und  $\delta$ - Opioid-Rezeptoren, wobei die analgetische Wirkung hauptsächlich über die agonistische Wirkung an den präsynaptischen  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren und zum Teil über die  $\kappa$ -Opioid-Rezeptoren vermittelt wird. Im Detail hemmt die Aktivierung der  $\mu$ - und  $\kappa$ - Opioid-Rezeptoren die neuronale Weiterleitung des Schmerzimpulses zum zentralen Nervensystem.

Die Potenz der analgetischen Wirkung von Opioiden wird üblicherweise als relative Wirkstärke im Vergleich zu Morphin angegeben. Dabei ist der Wert für Morphin bei 1 festgelegt. Beispielsweise hat der ausschliessliche Opioid-Rezeptor-Antagonist Naloxon, der folglich keine analgetische Wirkung hat, eine Potenz von 0. Durch die Aktivierung des  $\mu$ -Opioid-Rezeptors wird nicht nur die Analgesie vermittelt, sondern es wird auch die gefährlichste Nebenwirkung der Opioid-Therapie, die Atemdepression, induziert. In Anbetracht dessen, dass die Analgesie und die Atemdepression zwei nicht voneinander trennbare Phänomene sind<sup>1</sup>, muss bei jedem einzelnen Patienten, welcher mit Opioiden behandelt wird, eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung vorgenommen werden. Wirkstoffe, mit einem bezüglich der Atemdepression besser verträglichen Nebenwirkungsprofil, sind die partiellen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten Buprenorphin und Nalbuphin, welche in hohen Konzentrationen einen antagonistierenden (hemmenden) Effekt auf die  $\mu$ -Opioid-Rezeptoren ausüben und daher die Atemdepression aus diesem Grund nicht dosis-abhängig verstärken (sogenannter Ceiling-Effekt der partiellen  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten). Im Allgemeinen unterliegt die Dosis-Effekt-Beziehung aller Opioide starken interindividuellen

<sup>1</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2. Auflage, 2008

Schwankungen. Deshalb muss, besonders bei den starken Opioiden, die Dosis für jeden Patienten individuell gefunden werden<sup>2</sup>.

Neben dem Risiko der Atemdepression bergen die Opiode auch ein hohes Suchtpotenzial, weshalb gewisse Opiode dem Bundesgesetz über die Betäubungsmittel und die psychotropen Stoffe unterstellt sind (btm-pflichtig, gemäss VO des EDI über die Verzeichnisse der Betäubungsmittel, psychotropen Stoffe, Vorläufer-stoffe und Hilfsstoffe SR 812.121)<sup>3</sup>. Dabei sind die Übergänge von btm-pflichtigen zu nicht-btm-pflichtigen Opioiden fließend. Beispielsweise hat das nicht-btm-pflichtige Opioid Tramadol ein ähnliches Wirkungsprofil wie Tapentadol, welches btm-pflichtig ist. Bis auf Buprenorphin, Levomethadon, Tapentadol und Tilidin sind alle btm-pflichtigen Opiode zurzeit auf der Heilmittelplattform melde- und lagerpflichtig.

Obwohl die meisten Opiode bei **mittelstarken und starken Schmerzen** indiziert sind, werden sie in der Praxis in schwach wirksame Opiode (schwächere Wirkung als Morphin) und stark wirksame Opiode (gleiche oder stärkere Wirkung als Morphin) unterteilt. Zusätzlich gibt es noch Opioid-Rezeptor-Antagonisten, welche keinen analgetischen Effekt ausüben (siehe Tabelle 3).

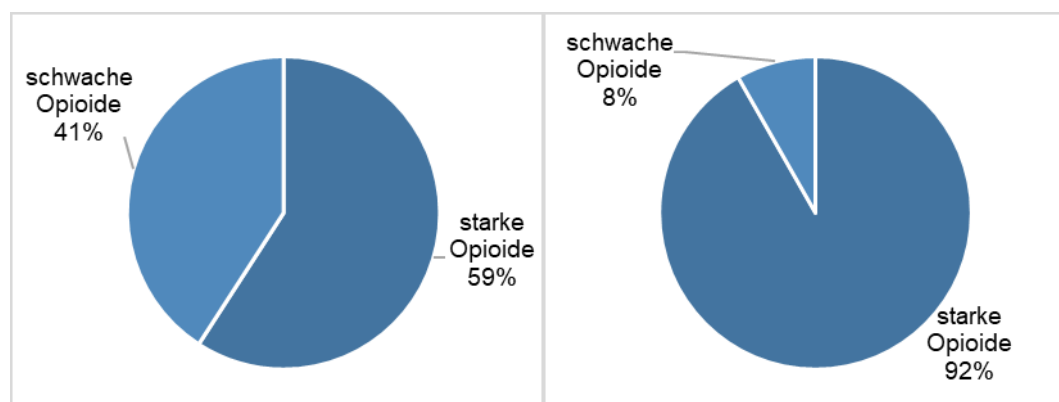
*Tabelle 3, Übersicht zur Potenz und den Wirkmechanismen der Opiode (modifiziert aus Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin<sup>4</sup>). Die **fett** geschriebenen Wirkstoffe werden im Rahmen des Opioid-Berichtes behandelt.*

| Agonisten            |                      | Antagonisten |
|----------------------|----------------------|--------------|
| schwach wirksame     | stark wirksame       |              |
| <b>Dihydrocodein</b> | <b>Morphin</b>       | Naloxon      |
| <b>Pethidin</b>      | <b>Hydromorphon</b>  | Naltrexon    |
| <b>*Nalbuphin</b>    | <b>Oxycodon</b>      |              |
| <b>Tilidin</b>       | <b>Fentanyl</b>      |              |
| <b>Codein</b>        | <b>*Buprenorphin</b> |              |
| <b>Tramadol</b>      | <b>Methadon</b>      |              |
| <b>Tapentadol</b>    | <b>Levomethadon</b>  |              |

\*Partielle  $\mu$ -Opioid-Rezeptor-Antagonisten

Opioid-Antagonisten wirken nicht analgetisch und werden vornehmlich als Zusatz gegen die obstipierende Wirkung der Opiode und als Missbrauchsschutz in Kombination mit Opioiden gegeben. Eine weitere wichtige Indikation der Opioid-Rezeptor-Antagonisten ist die Verwendung als Antidot bei einer Opioid-Überdosierung. Die Opioid-Rezeptor-Antagonisten als Antidota (ATC Code V03AB15) sind in diesem Bericht zu den Opioiden nur ergänzend erwähnt.

Der Anteil an verkauften Packungen respektive der verkauften Menge Wirkstoff normalisiert auf Morphin ist in Abbildung 1 ersichtlich.



*Abbildung 1 Marktanteile starke vs. schwache Opiode nach N verkauften Packungen (rechts) und nach der Menge an verkauften Wirkstoff, normalisiert auf Morphin (links)*

<sup>2</sup> Tonner und Hein, Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, Springer, 2011

<sup>3</sup> [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen\\_neu.html#944532819](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html#944532819) (03.12.2020)

<sup>4</sup> Tonner und Hein, Pharmakotherapie in der Anästhesie und Intensivmedizin, Springer, 2011

## 4.1 Herstellung opioider Analgetika

Einige opioide Analgetika werden aus pflanzlichen Sekundärmetaboliten (Alkaloiden) gewonnen, welche bis heute aus Bestandteilen des Schlafmohns *Papaver somniferum* extrahiert werden. Entweder werden diese Alkaloide aus dem getrockneten Latex der Pflanze extrahiert (traditionelles Opium) oder aus der ganzen Pflanze extrahiert («Poppy straw»)<sup>5</sup>. Zu den Wirkstoffen, welche direkt aus dem Schlafmohn gewonnen werden, gehören Morphin und Codein. Andere opioide Analgetika sind halbsynthetische Derivate chemisch modifizierter Schlafmohn-Alkaloide. Dabei sind Diamorphin, Hydromorphon und Dihydrocodein semisynthetische Morphin-Derivate. Oxycodon und Buprenorphin sind semisynthetische Derivate des Schlafmohn-Alkaloids Thebain. Die Wirkstoffe Fentanyl, Methadon, Levomethadon, Pethidin, Tilidin, Tapentadol, Nalbuphin und Tramadol sind hingegen vollsynthetisch hergestellte Wirkstoffe, welche nicht von der Verfügbarkeit von Schlafmohn-Alkaloiden abhängig sind<sup>6</sup>. Während der Grossteil der illegalen Schlafmohn-Produkte aus Afghanistan stammt, gibt es eine Vielzahl an Ländern, welche Schlafmohn legal anbauen und die daraus extrahierten Alkaloide zur Produktion opioider Analgetika oder Antitussiva (Codein und Noscapin) gebrauchen. Die drei wichtigsten Produzenten von legalem Schlafmohn sind dabei Australien, Spanien und die Türkei<sup>7</sup>.

## 5. Starke Opioide

### 5.1 Verwendung und Verbraucher

Zu den starkwirksamen Opioiden gehören die Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon, Fentanyl, Oxycodon, Methadon, Levomethadon und Buprenorphin, wobei Levomethadon das pharmakologisch aktive L-Enantiomer des Racemats Methadon ist. Alle starken Opioide werden zur Linderung **mittelstarker bis starker Schmerzen** eingesetzt. Die Behandlung mit starken Opioiden erfolgt meistens nach dem Basis-Bedarfsmedikations-Prinzip. Die Basis besteht aus retardierten Opioiden, die zu einem festen Zeitpunkt eingenommen werden. Die Bedarfsmedikation besteht aus einer schnellverfügbaren Form, welche bei Schmerzdurchbrüchen zum Einsatz kommen kann. Bei der Anwendung wird zwischen Schmerzen bedingt durch eine Malignom-Erkrankung (Cancer-Pain) und einer Nicht-Malignom-Erkrankung unterschieden (Non-Cancer-Pain). Bei Schmerzen durch Malignom-Erkrankungen wird von einer lang dauernden Therapie mit Opioiden ausgegangen. Bei Nicht-Malignom-Schmerzen sollte die Indikation für eine Opioidtherapie regelmässig überprüft werden und sich, soweit möglich, nur auf Zustände exazerbierender Beschwerden beschränken<sup>8</sup>. Bei der Behandlung von Schmerzen durch Tumorerkrankungen, starken Traumata, Organischämien und von postoperativen Schmerzen haben die Opioide einen alternativen Stellenwert. Im Bereich der palliativen Betreuung sind Opioide (namentlich in erster Linie Morphin, aber auch Hydromorphon) zur Linderung von schwerer Atemnot unerlässlich<sup>9</sup>, dabei beruht der Effekt auf einer Opioid-induzierten «*Ökonomisierung der Atmung und in der Folge zu einer besseren Sauerstoffsättigung des Blutes*»<sup>10</sup>. Auch bei den intensivmedizinisch betreuten, beatmeten COVID-Patienten wird dieser ökonomisierende Effekt auf die Atmung ausgenützt.

Bei indikationsgerechter und beschwerdeadaptierter Anwendung ist das Risiko der Entwicklung einer psychischen Abhängigkeit gering. Bei längerer Verabreichung von Opioiden entwickelt sich eine körperliche Abhängigkeit und ein Bedarf einer stufenweisen Reduktion der Dosis bei Beendigung der Gabe. Die Anzahl an Patienten, welche mit starken Opioiden behandelt werden, hat im letzten Jahrzehnt stark zugenommen. Im Jahre 2016 wurden in der Schweiz 1.8% der Bevölkerung (ca. 153'000 Patienten) mit starken Opioiden behandelt<sup>11</sup>. **Der medizinische Stellenwert der starken Opioide für den behandelnden Arzt wird als hoch eingeschätzt.**

Die einzelnen Wirkstoffe können untereinander ausgetauscht werden. Dabei muss die Dosierung je nach relativer Wirkstärke des Opioids angepasst werden (Opioid-Rotation). Bei den Opioiden werden folgende Applikationsmöglichkeiten genutzt: oral, intravenös, subkutan, intramuskulär, transdermal und rektal. Mit der gebotenen Vorsicht können Patienten mit Niereninsuffizienz mit Fentanyl, Methadon oder

<sup>5</sup> Legal Opium Production for Medical Use in Mexico: Options, Practicalities and Challenges, Mexico Unido Contra la Delincuencia, 2019

<sup>6</sup> Pubchem Database: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (07.12.2020)

<sup>7</sup> Legal Opium Production for Medical Use in Mexico: Options, Practicalities and Challenges, Mexico Unido Contra la Delincuencia, 2019

<sup>8</sup> <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/145-003.html>

<sup>9</sup> Stellungnahme Schweizerische Gesellschaft für Allgemeine und Innere Medizin (29.10.2020)

<sup>10</sup> <https://www.aerzteblatt.de/archiv/145226/Atemnot-und-Husten-bei-Palliativpatienten> (04.12.2020)

<sup>11</sup> <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/medikamentenmissbrauch/opioidhaltige-schmerzmittel.html> (13.05.2020)

Buprenorphin<sup>12</sup> behandelt werden. Auch Hydromorphon<sup>13</sup> wird häufig bei Patienten mit Niereninsuffizienz eingesetzt, jedoch ist die Datenlage nicht eindeutig. Patienten mit Leberinsuffizienz werden präferentiell mit Hydromorphon behandelt.

Die Wirkstoffe Methadon, Levomethadon, Buprenorphin und Morphin werden auch in der substituionsgestützten Therapie opioid-abhängiger Personen eingesetzt. Zurzeit sind 18'000 Personen in der Substitutionstherapie mit Methadon oder Buprenorphin und etwa 1'600 Personen mit Diacetylmorphin (Heroin, Produkt Diaphin)<sup>14</sup>. Diacetylmorphin ist dabei nur in der Substitutionstherapie relevant und wird nicht in der Schmerztherapie eingesetzt (die Indikation Substitutionstherapie bei Opiatabhängigen kommt in diesem Bericht nicht zur Beurteilung).

## 5.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe (siehe Tabelle 4):

*Tabelle 4 Produkteübersicht der galenischen Darreichungsformen der starken Opiode*

| ATC Code | Wirkstoff            | [N] Produkte nach Darreichungsform |            |        |             |        |
|----------|----------------------|------------------------------------|------------|--------|-------------|--------|
|          |                      | oral                               | parenteral | buccal | transdermal | rektal |
| N02AA01  | Morphin              | 8                                  | 6          |        |             |        |
| N02AA03  | Hydromorphon         | 4                                  | 2          |        |             |        |
| N02AA05  | Oxycodon             | 7                                  | 1          |        |             |        |
| N02AA55  | Oxycodon und Naloxon | 4                                  |            |        |             |        |
| N02AB03  | Fentanyl             |                                    |            | 2      | 5           |        |
| N02AE01  | Buprenorphin         |                                    | 1          | 1      | 2           |        |
| N07BC02  | Methadon             | 4                                  | 2          |        |             | 1      |
| N07BC05  | Levomethadon         | 1                                  |            |        |             |        |

Substitution: Mit Hinblick auf die praktische Anwendung der Formulierungen wurden die starken Opiode in vier Untergruppen analysiert:

- orale Formen und Suppositorien
- parenterale Formen
- transdermale Pflaster
- buccale Tabletten

Die meisten starken Opiode sind oral formuliert, jedoch sind auch die parenteral, buccal und transdermal formulierten starken Opiode für die Schmerztherapie unerlässlich.

## 5.3 Generische Substitution

Es gibt bei den starken Opioiden ausser für Targin® (Kombination von Oxycodon und Naloxon) keine generischen Produkte. Es finden sich im Allgemeinen meistens alternative Arzneimittel mit einem ähnlichen Wirkstoff in einer vergleichbaren Formulierung (siehe Tabelle 5). Formulierungen ohne Alternativen innerhalb eines Wirkstoffes sind **fett** hervorgehoben. Dies ist insbesondere bei oral-flüssigen (inkl. löslichen) Formulierungen nicht immer einfach. Der Ausfall einer solchen Formulierung verursacht für das betreuende medizinische Personal einen Mehraufwand und kann die Qualität der Therapie des Patienten negativ beeinflussen.

<sup>12</sup> Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? Int J Mol Sci 2017;18: pii: E223.

<sup>13</sup> Paramanandam G, Prommer E, Schwenke DC. Adverse effects in hospice patients with chronic kidney disease receiving hydromorphone. J Palliat Med. 2011;14(9):1029-1033

<sup>14</sup> <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/gesund-leben/sucht-und-gesundheit/suchtberatung-therapie/substitutionsgestuetzte-behandlung.html> (03.08.2020)

Tabelle 5 Übersicht zu den substituierbaren Arzneimitteln

| Detaillierte Darreichungsform                     | Produktname (Dosierung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Morphin oral retardiert fest                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>M-retard Helvepharm (10, 30, 60, 100, 200 mg)</li> <li>MST®-Continus® Tabletten (10, 30, 60, 100, 200 mg)</li> <li>Sevre-Long® (30, 60, 120, 200 mg)</li> <li>Kapanol (20, 50, 100 mg)</li> </ul>                                                                                                                                    |
| <b>Morphin oral retardiert flüssig</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>MST®-Continus® Suspension</b> (20, 30, 60, 100 mg)*</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Morphin oral nicht retardiert fest</b>         | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sevredol® Filmtabletten</b> (10, 20 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Morphin oral nicht retardiert flüssig             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Morphini HCl Streuli® Tropfen (1, 10, 20 mg/mL)</li> <li>Häns Morphini guttae 2% FH (20 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                            |
| Morphin parenteral Injektion                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Morphin HCl Amino (10, 20 mg/mL)</li> <li>Morphin HCl Gr. Apotheke Bichsel (0.1, 0.2, 0.5, 1, 2, 10, 20, 40 mg/mL)</li> <li>Morphin HCl Streuli® (10 mg/mL)</li> <li>Morphin Sulfate Sintetica (50mg/mL)</li> <li>Morphin HCl Sintetica (1, 10 mg/mL)</li> </ul>                                                                     |
| <b>Morphin parenteral Infusion</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Morphin Sulfate Sintetica</b> (1 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hydromorphon oral retardiert fest                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Jurnista® (4, 8, 16, 32 mg)</li> <li>Palladon® retard (4, 8, 16, 24 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Hydromorphon oral nicht retardiert fest</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Palladon® Kapseln</b> (1.3, 2.6 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Hydromorphon oral nicht retardiert flüssig</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hydromorphoni HCl Streuli Tropfen</b> (1 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Hydromorphon parenteral Injektion</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Palladon® Inject</b> (2, 10, 20, 50 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Hydromorphon parenteral Infusion</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Hydromorphon HCl Inf Lös Sintetica</b> (0.2 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Oxycodon oral retardiert fest                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxycodon Sandoz® (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>Oxycodon Streuli® Retardtabletten (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>Oxycodon-Mepha (5, 10, 20, 40, 80 mg)</li> <li>Uno Retard (10, 20, 40, 80 mg)**</li> </ul>                                                                                                                        |
| Oxycodon oral nicht retardiert fest               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxynorm® Kapseln (5, 10, 20 mg)</li> <li>Oxynorm® Schmelztabletten (5, 10, 20 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Oxycodon oral nicht retardiert flüssig</b>     | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Oxynorm® Lösung</b> (10 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Oxycodon parenteral Injektion</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Oxynorm® Inject</b> (10, 50 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Oxycodon und Naloxon oral retardiert fest         | <ul style="list-style-type: none"> <li>Oxycodon-Naloxon-Mepha Depotabs® (5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>Targin® (5, 10, 20, 40, 60, 80 mg)</li> <li>Oxycodon-Naloxon Sandoz® (5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>Oxycodon Naloxon Spirig HC® (5, 10, 20, 40 mg)</li> </ul>                                                                                                              |
| Fentanyl buccal fest                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Actiq® Buccaltabl (0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.2, 1.6 mg)</li> <li>Effentora® Buccal Tabletten (0.1, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                     |
| Fentanyl Matrixpflaster transdermal               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Fentanyl Helvepharm TTS (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>Durogesic® Matrix (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>Fentanyl Mepha Matrixpflaster (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>Fentanyl Sandoz® Matrixpflaster (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> <li>Fentanyl Spirig HC® Depotpflaster (12, 25, 50, 75, 100 mcg/h)</li> </ul> |
| <b>Buprenorphin buccal fest</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Temgesic® Sublingualtabletten</b> (0.2, 0.4 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Buprenorphin parenteral Injektion</b>          | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Temgesic® Injektionslösung</b> (0.3 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Buprenorphin Matrixpflaster transdermal           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Transtec® (35, 52.5, 70 mcg/h)</li> <li>Buprenorphin-Mepha Transdermales Pflaster (35, 52.5, 70 mcg/h)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                         |                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Methadon oral nicht retardiert fest                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® Tabletten (1, 5, 10, 20, 40 mg)</li> <li>• Methadon Streuli Tabletten (5, 10 mg)</li> </ul>                                            |
| Methadon und Levomethadon oral nicht retardiert flüssig | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® Lösung (1, 10 mg/mL)</li> <li>• Methadon Streuli® Tropfen (10 mg/mL)</li> <li>• L-Polamidon® Lsg zum Einnehmen (5 mg/mL)***</li> </ul> |
| <b>Methadon Suppositorien rektal</b>                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ketalgin® Suppositorien</b> (10, 20, 30, 40, 50, 75, 100, 150 mg)</li> </ul>                                                                  |
| Methadon parenteral Injektion                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methadon Sintetica (10 mg/mL)</li> <li>• Methadon Streuli® Inj Lös (10 mg/mL)</li> </ul>                                                         |

\*wurde zwischenzeitlich vom Markt zurückgezogen

\*\*Uno Zulassung wurde zwischenzeitlich an Mepha übertragen

\*\*\*Kann mit Methadon Lösung zum Einnehmen ersetzt werden

## 5.4 Therapeutische Substitution

Die verschiedenen Wirkstoffe können untereinander therapeutisch substituiert werden. Dabei muss die Dosierung je nach relativer Wirkstärke des Opioids angepasst werden. Prolongierte mittelstarke bis starke Schmerzen können mit retardierten Formulierungen, Infusionen oder mittels transdermaler Pflaster therapiert werden. Durchbruchschmerzen können in der chronischen Schmerztherapie mit Tabletten/Kapseln, Suppositorien, Injektionen oder buccal administrierten Tabletten gelindert werden. Die oral formulierten Produkte sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Zugelassene Produkte der oralen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes

| Darreichungsform            | Produkte                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Morphin</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Morphin oral                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• M-retard Helvepharm</li> <li>• MST®-Continus® Tabletten</li> <li>• MST®-Continus® Suspension</li> <li>• Sevre-Long®</li> <li>• Kapanol</li> <li>• Sevedol® Filmtabletten</li> <li>• Morphini HCl Streuli® Tropfen</li> <li>• Häns Morphini guttae 2% FH</li> </ul> |
| <b>Hydromorphon</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Hydromorphon oral           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jurnista®</li> <li>• Palladon® retard</li> <li>• Palladon® Kapseln</li> <li>• Hydromorphoni HCl Streuli® Tropfen</li> </ul>                                                                                                                                        |
| <b>Oxycodon</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oxycodon oral               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon Sandoz®</li> <li>• Oxycodon Streuli® Retardtabletten</li> <li>• Oxycodon-Mepha</li> <li>• Unox Retard</li> <li>• Oxynorm® Kapseln</li> <li>• Oxynorm® Lösung</li> <li>• Oxynorm® Schmelztabletten</li> </ul>                                              |
| <b>Oxycodon und Naloxon</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Oxycodon und Naloxon oral   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxycodon-Naloxon-Mepha Depotabs®</li> <li>• Targin®</li> <li>• Oxycodon-Naloxon Sandoz®</li> <li>• Oxycodon Naloxon Spirig HC®</li> </ul>                                                                                                                          |
| <b>Methadon</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Methadon oral               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ketalgin® Tabletten</li> <li>• Methadon Streuli® Tabletten</li> <li>• Ketalgin® Lösung</li> <li>• Methadon Streuli® Tropfen</li> </ul>                                                                                                                             |

| <b>Levomethadon</b>                |                                                                                    |
|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Levomethadon nicht retardiert oral | <ul style="list-style-type: none"> <li>• L-Polamidon® Lsg zum Einnehmen</li> </ul> |

Es gibt lediglich vom Wirkstoff Methadon Suppositorien (Ketalgin® Suppositorien). Die parenteral formulierten Produkte sind in Tabelle 7 aufgeführt.

*Tabelle 7 Zugelassene Produkte der parenteralen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes*

| <b>Darreichungsform</b> | <b>Produkte</b>                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Morphin</b>          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Morphin parenteral      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Morphin HCl Amino</li> <li>• Morphin HCl Gr. Apotheke Bichsel</li> <li>• Morphin HCl Streuli</li> <li>• Morphin Sulfate Sintetica Injection</li> <li>• Morphin HCl Sintetica</li> <li>• Morphin Sulfate Sintetica Infusion</li> </ul> |
| <b>Hydromorphon</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Hydromorphon parenteral | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palladon® Inject</li> <li>• Hydromorphon HCl Inf. Lös.</li> </ul>                                                                                                                                                                     |
| <b>Oxycodon</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Oxycodon parenteral     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxynorm® Inject</li> </ul>                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Buprenorphin</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Buprenorphin parenteral | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temgesic® Injektionslösung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Methadon</b>         |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Methadon parenteral     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Methadon Sintetica</li> <li>• Methadon Streuli® Inj. Lös.</li> </ul>                                                                                                                                                                  |

Die buccal formulierten Produkte sind in Tabelle 8 aufgeführt.

*Tabelle 8 Zugelassene Produkte der buccalen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes*

| <b>Darreichungsform</b> | <b>Produkte</b>                                                                                                  |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fentanyl</b>         |                                                                                                                  |
| Fentanyl buccal         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Actiq® Buccaltabletten</li> <li>• Effentora® Buccaltabletten</li> </ul> |
| <b>Buprenorphin</b>     |                                                                                                                  |
| Buprenorphin buccal     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temgesic® Sublingualtabletten</li> </ul>                                |

Die transdermal formulierten Produkte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

*Tabelle 9 Zugelassene Produkte der transdermalen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes*

| <b>Darreichungsform</b> | <b>Produkte</b>                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Fentanyl</b>         |                                                                                                                                                                                                                                           |
| Fentanyl Matrixpflaster | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fentanyl Helvepharm TTS</li> <li>• Durogesic® Matrix</li> <li>• Fentanyl Mepha Matrixpflaster</li> <li>• Fentanyl Sandoz® Matrixpflaster</li> <li>• Fentanyl Spirig HC® Depotpflaster</li> </ul> |

| Buprenorphin                |                                                                                                                    |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Buprenorphin Matrixpflaster | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transtec®</li> <li>• Buprenorphin-Mepha Transdermales Pflaster</li> </ul> |

## 5.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

## 5.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die durchschnittliche Lagerreichweite für die starken Opiode sind 17.5 Monate. Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

## 5.7 Schlussfolgerungen

Die starken Opiode haben grösstenteils eine mittlere Versorgungssicherheit und einen hohen Medical Need. Jedoch werden die heute existierenden Pflichtlager der Opiode insbesondere bei Versorgungsengpässen sehr häufig gebraucht und können so den Markt mindestens teilweise entlasten. In Anbetracht der enorm wichtigen Rolle, welche starke Opiode in der Schmerzbehandlung spielen, wird eine **generelle Melde- und Lagerpflicht** für starke Opiode empfohlen. Momentan sind die Wirkstoffe Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Fentanyl, Oxycodon und Naloxon und Methadon melde- und lagerpflichtig. **Es wird daher empfohlen, die Wirkstoffe Buprenorphin und Levomethadon ebenfalls als melde- und lagerpflichtig einzustufen.**

# 6. Schwache Opiode

## 6.1 Verwendung und Verbraucher

Zu den schwach wirksamen Opioiden gehören die Wirkstoffe Pethidin, Tilidin, Tapentadol, Tramadol, Tramadol mit Paracetamol, Dihydrocodein und Codein mit Paracetamol. Neben ihrer agonistischen Wirkung am  $\mu$ -Opioid-Rezeptor haben Tramadol und Tapentadol auch eine serotonerge und/oder noradrenerge Wirkung, die der Wirkung von selektiver Serotonin Re-uptake-Hemmern gleicht. Tramadol<sup>15</sup> und Tapentadol<sup>16</sup> sind somit aus pathophysiologischen Überlegungen auch für die Behandlung neuropathischer Schmerzen geeignet<sup>17</sup>, die diesbezügliche klinische Evidenz ist jedoch klein. Zur Behandlung der neuropathischen Schmerzen sind trizyklische Antidepressiva wesentlich besser geeignet<sup>18</sup>. Neben einigen Antidepressiva eignen sich auch Arzneimittel aus der Gruppe der Antikonvulsiva und Antiarrhythmika zur Behandlung des neuropathischen Schmerzes<sup>19</sup>.

Die schwach wirksamen Opiode besitzen ebenfalls die Indikation zur Behandlung **mittelstarker bis starker Schmerzen**. Da das allgemeine anerkannte WHO-Stufen-Schema<sup>20</sup> zur Schmerzbehandlung die schwachen Opiode auf einer eigenen Stufe zwischen den Nicht-Opioiden Analgetika und den starken Opioiden ansiedelt, wird entschieden, diese Differenzierung zwischen starken und schwachen Opioiden in der Einschätzung des Medical Needs zu berücksichtigen und den Schweregrad der Erkrankung als mittel/überleben einzustufen. Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass viele Experten in der Tumorschmerztherapie bei einer ungenügenden Wirksamkeit der nicht-steroidalen Entzündungshemmer (NSAR) direkt auf starke Opiode zurückgreifen<sup>21</sup>.

Zur Beurteilung der Dringlichkeit der Therapie werden auch die schwachen Opiode den chronischen Therapien zugeordnet. Anhand der verkauften Packungen im letzten Jahr (1.4 Mio. Stück) wird geschätzt, dass die Anzahl der Patienten bei über 50'000 behandelten Patienten liegt. **Der medizinische Stellenwert für den Arzt wird als hoch eingeschätzt.**

<sup>15</sup> Colloca L, Ludman T, Bouhassira D et al. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers 2017 ;3 :17002.doi :10.1038/nrdp.2017.2

<sup>16</sup> Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschko B. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy : results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. Curr Med Res Opin 2011 ;27(1) :151.162

<sup>17</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2. Auflage, 2008

<sup>18</sup> Stellungnahme Schweizer Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (26.10.2020)

<sup>19</sup> Thomas Herdegen, Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie, Analgetika, Thieme, 2. Auflage, 2008

<sup>20</sup> <https://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=WHO-Stufenschema> (22.07.2021)

<sup>21</sup> Stellungnahme Schweizer Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (26.10.2020)

Wirkstoffe, welche in diese Gruppe fallen, werden vornehmlich als orale Formen eingenommen, für welche es innerhalb der schwachen Opiode mehrere generische und therapeutische Alternativen gibt. Die Wirkstoffe der schwach wirksamen Opiode liegen in retardierter und nicht retardierter Form vor und können im Sinne einer Basis- und Bedarfsanalgesie eingesetzt werden.

Bei den wenigen parenteral verfügbaren Produkten ist der Wirkstoff Pethidin, welcher oft zur postoperativen Analgesie verabreicht wird, stark vertreten. Bei den parenteralen Darreichungsformen können innerhalb der schwachen Opiode auch Nalbuphin und Tramadol parenteral verabreicht werden. Zudem lassen sich diese Wirkstoffe therapeutisch durch parenteral formulierte starke Opiode ersetzen.

Mit der gebotenen Vorsicht können Patienten mit Niereninsuffizienz mit Tramadol behandelt werden<sup>22</sup>. Da alle schwach wirksamen Opiode über das CYP450-System metabolisiert werden, gibt es aktuell keine allgemein anwendbare Empfehlung bei der Leberinsuffizienz. Dies gilt es speziell bei der Therapie von Säuglingen und Kindern, welche noch kein ausgereiftes Metabolisierungssystem der Leber haben, zu berücksichtigen.

Die Wirkstoffe Codein und Dihydrocodein werden über CYP2D6 zu Morphin metabolisiert und Tramadol wird über CYP2D6 zum aktiven Metaboliten O-Methyl-Tramadol aktiviert. Alle 3 Wirkstoffe können bei schnellen und vor allem ultraschnellen Metabolisierern von CYP2D6 tödliche Atemdepressionen verursachen (schnelle Metabolisierer, betrifft 1-7% der kaukasischen Bevölkerung, ultraschnelle Metabolisierer, 1-4% der kaukasischen Bevölkerung, aber 30% der Äthiopier). Daran ist vor allem auch bei stillenden Müttern zu denken, da der Säugling oder die Mutter ultraschnelle Metabolisierer sein könnten<sup>23,24</sup>.

## 6.2 Versorgungslage

Folgende Produkte fallen in diese Gruppe (siehe Tabelle 10):

Tabelle 10 Produkteübersicht der galenischen Darreichungsformen der schwachen Opiode

| ATC Code | Wirkstoff            | [N] Produkte nach Darreichungsform |            |        |             |        |
|----------|----------------------|------------------------------------|------------|--------|-------------|--------|
|          |                      | oral                               | parenteral | buccal | transdermal | rektal |
| N02AA08  | Dihydrocodein        | 1                                  |            |        |             |        |
| N02AB02  | Pethidin             |                                    | 4          |        |             |        |
| N02AF02  | Nalbuphin            |                                    | 1          |        |             |        |
| N02AJ06  | Codein Paracetamol   | 2                                  |            |        |             |        |
| N02AX01  | Tilidin              | 1                                  |            |        |             |        |
| N02AX02  | Tramadol             | 13                                 | 2          |        |             | 2      |
| N02AJ13  | Tramadol Paracetamol | 4                                  |            |        |             |        |
| N02AX06  | Tapentadol           | 3                                  |            |        |             |        |

Substitution: Mit Hinblick auf die praktische Anwendung der Formulierungen wurden schwache Opiode in zwei Untergruppen analysiert: orale Formen mit Suppositorien und parenterale Formen.

Die Marktanteile der schwachen Opiode wurden anhand der auf Morphin normalisierten Menge an verkauftem Wirkstoff berechnet.

## 6.3 Generische Substitution

Bei den schwachen Opioiden finden sich meistens generische Arzneimittel oder Arzneimittel mit ähnlichem Wirkstoff in einer vergleichbaren Formulierung (siehe Tabelle 11). Der Wirkstoff Tapentadol (Palexia) ist Patent-geschützt, folglich gibt es für diesen Wirkstoff keine Generika. Formulierungen ohne Alternativen innerhalb eines Wirkstoffes sind **fett** hervorgehoben. Bei einer generischen Substitution muss neben einem geeigneten Wirkstoff auch die entsprechende galenische Formulierung gefunden werden. Dies ist insbesondere bei oral-flüssigen Formulierungen nicht immer einfach. Der Ausfall einer solchen Formulierung verursacht für das betreuende medizinische Personal einen Mehraufwand und kann die Qualität der Therapie des Patienten negativ beeinflussen.

<sup>22</sup> <https://www.stgag.ch/fachbereiche/kliniken-fuer-innere-medizin/klinik-fuer-innere-medizin-am-kantonsspital-frauenfeld/nephrologie/informationen-fuer-aerzte-und-zuweiser/analgetika-bei-niereninsuffizienz/> (20.08.2020)

<sup>23</sup> <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2013/daz-25-2013/genetischer-polymorphismus-ist-gefaehrlich-fuer-kind-der> (20.08.2020)

<sup>24</sup> <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2019/08/07/opioid-in-der-stillzeit-was-apotheker-wissen-sollten> (25.11.2020)

Tabelle 11 Übersicht zu den substituierbaren Arzneimitteln

| Detaillierte Darreichungsform                               | Produktname (Dosierung)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dihydrocodein oral retardiert fest</b>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Codicontin®</b> (60, 90, 60, 120 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Pethidin parenteral Injektion                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pethidin Grosse Apotheke Bichsel (50 mg/mL)</li> <li>• Pethidin HCl Amino (50 mg/mL)</li> <li>• Pethidin HCl Sintetica (50 mg/mL)</li> <li>• Pethidin Streuli® (50 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                      |
| <b>Nalbuphin parenteral Injektion</b>                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nalbuphin OrPha Injektionslösung</b> (10 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Codein und Paracetamol oral nicht retardiert fest</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Co-Dafalgan® Filmdabletten</b> (30 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Codein und Paracetamol oral nicht retardiert flüssig</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Co-Dafalgan® Brausetabletten</b> (30 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tilidin oral nicht retardiert flüssig                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Valoron®</b> (100 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Tramadol oral retardiert fest                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® retard Tablette (50, 100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol Helvepharm retard (100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramactil® retard Uno (100, 200 mg)</li> <li>• Tramadol retard Zentiva® (100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha® Depotabs (50, 100, 150, 200 mg)</li> <li>• Tramadol Sandoz® retard (100, 150, 200 mg)</li> </ul> |
| Tramadol oral nicht retardiert fest                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® Kapseln (50 mg)</li> <li>• Tramadol Helvepharm Kapsel (50 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha® Kapsel (50 mg)</li> <li>• Tramadol Sandoz® Kapsel (50 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                     |
| Tramadol oral nicht retardiert flüssig                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® Tropfen (100 mg/mL)</li> <li>• Tramadol Helvepharm Tropfen (100 mg/mL)</li> <li>• Tramadol-Mepha® Tropfen (100 mg/mL)</li> <li>• Tramadol Sandoz® Tropfen (100 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                  |
| Tramadol Suppositorien rektal                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® Suppositorien (100 mg)</li> <li>• Tramadol-Mepha® Suppositorien (100 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tramadol parenteral Injektion                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Mepha® Injektionslösung (50 mg/mL)</li> <li>• Tramal® Injektionslösung (50 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                     |
| Tramadol und Paracetamol oral nicht retardiert              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Paracetamol-Mepha Lactab® (37.5, 75 mg)</li> <li>• Zaldiar® (37.5 mg)</li> <li>• Tramadol-Paracetamol Sandoz® (37.5 mg)</li> <li>• Tramadol Plus Spirig HC® (37.5 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| <b>Tapentadol oral retardiert fest</b>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia® retard</b> (25, 50, 100, 150, 200, 250 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tapentadol oral nicht retardiert fest</b>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia®</b> (50, 75 mg)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Tapentadol oral nicht retardiert flüssig</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Palexia® Lösung zum Einnehmen</b> (4, 20 mg/mL)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                             |

## 6.4 Therapeutische Substitution

Wirkstoffe, welche in diese Gruppe fallen, werden vornehmlich als orale Formen eingenommen, welche unter Berücksichtigung der Patientenbedürfnisse untereinander ausgetauscht werden können. Auch sind für den Wirkstoff Tramadol Suppositorien erhältlich. Zusätzlich gibt es wenige parenterale Formen, bei welchen der Wirkstoff Pethidin einen hohen Marktanteil hat. Pethidin wird oft off-label zur Therapie des postoperativen Shiverings verabreicht. Jedoch lässt sich dieses Symptom auch mit off-label Clonidin beheben.

Bei den parenteralen Darreichungsformen gibt es innerhalb der schwachen Opiode drei alternative parenterale Wirkstoffe Pethidin, Nalbuphin und Tramadol. Zudem lassen sich diese Wirkstoffe durch parenteral formulierte starke Opiode (Morphin, Hydromorphon, Oxycodon, Buprenorphin und Methadon) ersetzen.

Die oral formulierten Produkte sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12 Zugelassene Produkte der oral Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes

| Darreichungsform                               | Produkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Dihydrocodein</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Dihydrocodein oral                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Codicontin®</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Codein und Paracetamol</b>                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Codein und Paracetamol nicht retardiert oral   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Co-Dafalgan® Brausetabletten</li> <li>• Co-Dafalgan® Filmtabletten</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tilidin</b>                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tilidin nicht retardiert oral                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valoron®</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Tramadol</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tramadol oral                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® retard Tabletten</li> <li>• Tramactil® retard Uno</li> <li>• Tramadol retard Zentiva®</li> <li>• Tramadol-Mepha® Depotabs</li> <li>• Tramadol Sandoz® retard</li> <li>• Tramal® Kapseln</li> <li>• Tramadol Helvepharm Kapsel</li> <li>• Tramadol-Mepha® Kapsel</li> <li>• Tramadol Sandoz® Kapsel</li> <li>• Tramal® Tropfen</li> <li>• Tramadol Helvepharm Tropfen</li> <li>• Tramadol-Mepha® Tropfen</li> <li>• Tramadol Sandoz® Tropfen</li> </ul> |
| <b>Tramadol und Paracetamol</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tramadol und Paracetamol nicht retardiert oral | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Paracetamol-Mepha Lactab®</li> <li>• Zaldiar®</li> <li>• Tramadol-Paracetamol Sandoz®</li> <li>• Tramadol Plus Spirig HC®</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Tapentadol</b>                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Tapentadol oral                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Palexia® retard</li> <li>• Palexia®</li> <li>• Palexia® Lösung zum Einnehmen</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Es gibt lediglich vom Wirkstoff Tramadol Suppositorien (siehe Tabelle 13). Diese machen auf den Wirkstoff normalisiert nur einen minimalen Anteil der verkauften schwachen Opiode aus.

Tabelle 13 Zugelassene Produkte der rektalen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes

| Darreichungsform | Produkt                                                                                                            |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tramadol</b>  |                                                                                                                    |
| Tramadol rektal  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramal® Suppositorien</li> <li>• Tramadol-Mepha® Suppositorien</li> </ul> |

Die parenteral formulierten Produkte sind in Tabelle 14 aufgeführt.

*Tabelle 14 Zugelassene Produkte der parenteralen Darreichungsformen innerhalb desselben Wirkstoffes*

| Darreichungsform               | Produkt                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Pethidin</b>                |                                                                                                                                                                                   |
| Pethidin parenteral Injektion  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pethidin Grosse Apotheke Bichsel</li> <li>• Pethidin HCl Amino</li> <li>• Pethidin HCl Sintetica</li> <li>• Pethidin Streuli®</li> </ul> |
| <b>Nalbuphin</b>               |                                                                                                                                                                                   |
| Nalbuphin parenteral Injektion | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nalbuphin OrPha Injektionslösung</li> </ul>                                                                                              |
| <b>Tramadol</b>                |                                                                                                                                                                                   |
| Tramadol parenteral Injektion  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tramadol-Mepha Injektionslösung</li> <li>• Tramal® Injektionslösung</li> </ul>                                                           |

## 6.5 Analyse der Versorgungskette

Der Fachbereich Heilmittel hat eine detaillierte Analyse der Versorgungskette der verschiedenen Hersteller durchgeführt. Die Untersuchung ergab ein tiefes bis mittleres Versorgungsrisiko. Die detaillierten Daten liegen vor und sind in der Beurteilung berücksichtigt worden, unterstehen aber dem Amtsgeheimnis.

## 6.6 Durchschnittliche Lagerreichweiten

Die durchschnittliche Lagerreichweite für die schwachen Opioide sind 22.5 Monate. Die genauen Lagerreichweiten sind bekannt, unterstehen jedoch dem Amtsgeheimnis.

## 6.7 Schlussfolgerungen

Die schwachen Opioide haben ein tiefes bis mittleres Versorgungsrisiko und einen mittleren Medical Need. Nach den Kriterien der Risikomatrix würde dies zu einer Empfehlung zur Meldepflicht für die Wirkstoffe Dihydrocodein, Pethidin, Nalbuphin, die Kombination von Codein und Paracetamol und teilweise Tapentadol führen. Die Wirkstoffe Tilidin, Tramadol und die Kombination von Tramadol und Paracetamol würden auf Grund der Risikomatrix nicht als melde- oder lagerpflichtig eingestuft. Aufgrund des grossen Marktanteils dieser Wirkstoffe und wegen des Co-Marketings für Tramadol-haltige Arzneimittel, wird vorgeschlagen, **alle schwachen Opioide als meldepflichtig einzustufen**. Bei der Umsetzung dieser Empfehlung wird die Lagerpflicht des Wirkstoffs Pethidin aufgehoben (neu nur meldepflichtig).

## 7. Zusammenfassung

Die Abteilung Arzneimittel empfiehlt,

- die starken Opioide gesamthaft der **Melde-** und **Lagerpflicht zu unterstellen**, zu den bestehenden Wirkstoffen wären die folgenden Wirkstoffe neu melde- und lagerpflichtig:

N02AE01 Buprenorphin  
N07BC05 Levomethadon

- die schwachen Opioide aus der **Lagerpflicht zu streichen**:

N02AB02 Pethidin

- alle schwachen Opioide (siehe Tabelle 15) der **Meldepflicht** zu unterstellen:

*Tabelle 15: Liste der meldepflichtigen ATC5-Codes der schwachen Opioide*

| ATC-Code | Wirkstoff                             |
|----------|---------------------------------------|
| N02AA08  | Dihydrocodein (exklusive Antitussiva) |
| N02AB02  | Pethidin                              |
| N02AF02  | Nalbuphin                             |
| N02AX01  | Tillidin                              |
| N02AJ06  | Codein und Paracetamol                |
| N02AX02  | Tramadol                              |
| N02AJ13  | Tramadol und Paracetamol              |
| N02AX06  | Tapentadol                            |