

Warnmeldung

Hochpotente synthetische Opioide im Umlauf, z.T. enthalten in gefälschten Medikamenten

März 2022

Aus Deutschland liegen Berichte zu mindestens drei Todesfällen vor, bei denen der Verdacht auf eine (Misch-)Intoxikation mit synthetischen Opioiden aus der Gruppe der Benzimidazole besteht, darunter

- ein Todesfall, dem der Konsum von **Etonitazepine** vorangegangen war,
- ein Todesfall, dem die Kombinationswirkung von **Brorphin** im Zusammenspiel mit Tilidin und Flualprazolam zugrunde liegen könnte, sowie
- ein Fall, bei dem als Todesursache eine Mischintoxikation angenommen wird, bei der neben **Etazen** eine Reihe weiterer Substanzen involviert war, darunter verschiedene Benzodiazepine, Tilidin sowie möglicherweise Etonitazepyn.

Einzelheiten hierzu finden sich in Tabelle 1.

1 BESONDERE BEOBACHTUNG

Aktuell stehen sämtliche synthetische Opioide, die der Benzimidazolfamilie angehören, unter besonderer Beobachtung der Europäische Beobachtungsstelle für Drogen und Drogensucht (EMCDDA) (EMCDDA, 2022). Diese finden sich in Tabelle 1 gelistet, zusammen mit dem Datum der formalen Benachrichtigung zur erstmaligen Identifikation sowie besonderen Vorkommnissen, aus denen gesundheitliche Risiken hervorgehen.

Sollten Ihnen in Zusammenhang mit synthetischen Opioiden aus der Gruppe der Benzimidazole ergänzende Informationen vorliegen (z.B. zu schweren Vergiftungs-/Todesfällen, gefälschten Medikamenten usw.) teilen Sie uns dies bitte mit.

Sie tragen damit zu einem besseren Verständnis der nationalen und internationalen Situation bei.

E-Mail: news-projekt@ift.de; Telefon: +49 89 360804-0

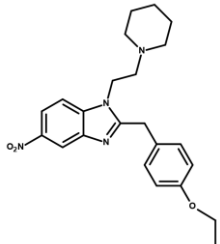
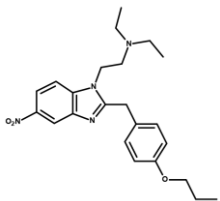
2 HINTERGRUND

Im Rahmen der Mitte der 1950er Jahre unternommenen Anstrengungen, bessere und sicherere Opioid-Analgetika zu entwickeln, wurde eine Reihe von 2-Benzylbenzimidazol-Verbindungen synthetisiert, deren analgetische Potenz die von Morphin um ein Vielfaches übersteigt. Bei Etonitazen und Clonitazen handelt es sich um prominente Vertreter dieser Gruppe, die aufgrund der potenziellen Risiken, die sie für die öffentliche Gesundheit darstellen, dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG), Anlage I, unterliegen (Betäubungsmittelgesetz, 1981). Darüber hinaus erfolgte im Mai 2021 mit der Zweiunddreißigsten Verordnung zur Änderung betäubungsrechtlicher Vorschriften die Aufnahme von Isotonitazen in Anlage II (Bundesregierung, 2021). Dieser ging eine ausführliche Risikobewertung durch die EMCDDA voraus, die [hier](#) nachverfolgt werden kann (EMCDDA, 2020). Mit Inkrafttreten der Zweiten Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes (NpSG) am 3. Juli 2021 unterliegen sämtliche Benzimidazole außerdem dem NpSG (BMG, 2021).

Über eine Zulassung als Arzneimittel verfügt keines dieser Opioiden, da der Konsum dieser mit gravierenden gesundheitlichen Risiken einhergehen kann. Zu diesen zählen **lebensbedrohliche Vergiftungen** durch Atemdepression, welche zu Apnoe und Atemstillstand bis hin zum Tod führen kann. Es wird davon ausgegangen, dass **Naloxon als Antidot** wirkt, unter Umständen jedoch die wiederholte Gabe höherer Dosen als der üblichen notwendig ist (EMCDDA, 2020).

Berichte zu Todesfällen aus Europa, die auf den Konsum synthetischer Opioiden aus der Gruppe der Benzimidazole zurückzuführen sind, liegen – im Vergleich zu Nordamerika – bislang nur vereinzelt vor (s.u.). Aufgrund ihrer hohen Potenz und der Tatsache, dass diese zunehmend in gefälschten Medikamenten (Percocet-/Oxycodon-Tabletten) nachgewiesen werden, möchten wir dennoch eindringlich davor warnen!

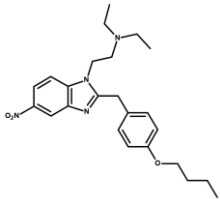
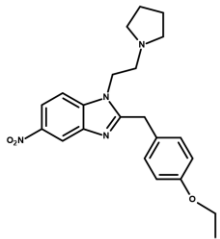

Tabelle 1 Opiode, die aktuell unter besonderer Beobachtung der EMCDDA stehen (EMCDDA, 2022)

	Datum der Formal Notification ¹	Struktur-, Summenformel, molare Masse	Länder, in denen der Stoff festgestellt wurde ²	Risikokommunikation ³
Etonitazepipne	13.01.2022	 $C_{23}H_{28}N_4O_3$ 408,49 g/mol	DE	Aus Deutschland liegen Informationen zu einem Todesfall vor, der sich im Oktober 2021 ereignet hat und in Zusammenhang mit dem Konsum von Etonitazepipne steht. Dieses wurde post mortem in einer Blutprobe eines Patienten einer psychiatrischen Einrichtung nachgewiesen und bestätigte sich im Rahmen der Analyse des weißen Pulvers, welches der Patient konsumiert hatte. Als Nebenprodukt fand sich darin Etonitazepyn (s.u.). ("Todesfall in Zusammenhang mit Etonitazepipne," 2022)
Protonitazen	20.05.2021	 $C_{23}H_{30}N_4O_3$ 410,51 g/mol	DE	N/A

¹ formale Benachrichtigung der EMCDDA zur erstmaligen Identifikation eines Stoffs auf EU-Ebene (EU-Mitgliedsstaaten + Türkei und Norwegen)

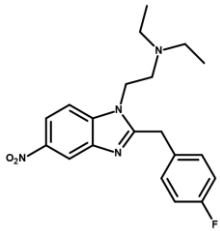
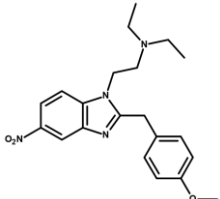
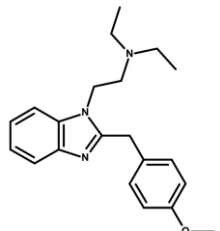
² unter Berücksichtigung der EU-Mitgliedsstaaten + Türkei und Norwegen; Abkürzungen: BE = Belgien, DE = Deutschland, FR = Frankreich, FI = Finnland, SE = Schweden, EE = Estland, PL = Polen, SI = Slowenien, BG = Bulgarien, NO = Norwegen; fett gedruckt: Land, welches einen Stoff formal erstmalig identifiziert hat

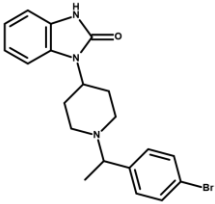
³ kein Anspruch auf Vollständigkeit

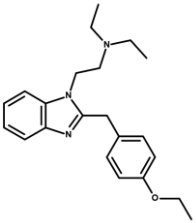
Butonitazen	18.02.2021	 $C_{24}H_{32}N_4O_3$ 424,54 g/mol	BE, DE, SI	N/A
Etonitazepyn	17.02.2021	 $C_{22}H_{26}N_4O_3$ 394,48 g/mol	BE, DE, SI	<p>Im November 2021 wurde über ein Drug-Checking-Angebot in Maribor (Slowenien) eine gefälschte Percocet-Tablette⁴ abgegeben, die den Wirkstoff Etonitazepyn enthielt. Es handelte sich hierbei um eine hellblaue, runde Tablette, auf der auf der einen Seite ein „M“ in einem Quadrat eingeprägt war, auf der anderen eine „30“ über einer Einkerbung. Die Tablette wurde im Rahmen einer Bestellung von Benzodiazepinen über das Darknet als Gratisprobe mitgeschickt. (DrogArt, 2021; FDA, 2021)</p>  <p>Ein Fall aus Birmingham (Vereinigtes Königreich) lässt vermuten, dass europaweit weitere etonitazepynhaltige „Percocet“-Tabletten im Umlauf sind:</p>

⁴ Percocet®: verschreibungspflichtiges Kombinationspräparat (Oxycodon/Paracetamol), welches vorwiegend in den USA zur Schmerzbehandlung eingesetzt wird.

				<p>In einer biologischen Probe einer Person mit einer lebensbedrohlichen Vergiftung, der die Einnahme gefälschter Percocet-Tabletten vorangegangen war, wurde ebenfalls Etonitazepyn festgestellt. Das klinische Bild war gekennzeichnet von</p> <ul style="list-style-type: none">• vermindertem Bewusstsein,• Miosis,• Atemdepression,• Rhabdomyolyse und• Ansprechen auf Naloxon, <p>was auf eine Opioidintoxikation schließen lässt.</p> <p>Methadon sowie verschiedene Benzodiazepine (Flualprazolam, Flubromazepam, Diazepam), die neben Etonitazepyn in der Probe nachgewiesen wurden, dürften zu den Auswirkungen beigetragen haben. Die gefälschten Percocet-Tabletten selbst – die auch über das Darknet bezogen wurden – wurden nicht untersucht. (Pucci et al., 2021)</p> <p>Zwischen Januar und April 2021 ereigneten sich in den USA acht Todesfälle, die in Zusammenhang mit dem Konsum von Etonitazepyn stehen. In sieben der acht Fälle wurden in biologischen Proben weitere Stoffe festgestellt, darunter Designer-Benzodiazepine (in sieben Fällen), Fentanyl (in vier Fällen) sowie Methamphetamin (in vier Fällen). (CFSRE, 2021a, 2021b)</p>
--	--	--	--	---

Fluonitazen	07.12.2020	 $C_{20}H_{23}FN_4O_2$ 370,428 g/mol	DE, SI	N/A
Metonitazen	14.09.2020	 $C_{21}H_{26}N_4O_3$ 382,46 g/mol	DE, SI, SE, BG, NO	Norwegen berichtete, dass im Juli 2021 insgesamt 15 gefälschte Percocet-Tabletten durch den Zoll sichergestellt wurden, die äußerlich den oben dargestellten Percocet-Tabletten glichen (siehe „Etonitazepyn“), jedoch Metonitazen enthielten. (EMCDDA, 2021b)
Metodesnitazen	26.06.2020	 $C_{21}H_{27}N_3O$ 337,46 g/mol	BE, DE, FR	N/A

Brorphin	04.06.2020	 $C_{20}H_{22}BrN_3O$ 400,31 g/mol	SE, SI, DE	<p>Im April 2021 ereignete sich in Deutschland ein Todesfall, der in Zusammenhang mit dem Konsum von Brorphin stehen könnte. Der Verstorbene hatte vor seinem Ableben ein Päckchen mit einer als Brorphin deklarierten Substanz erhalten und, wie aus der chemisch-toxikologischen Untersuchung hervorgeht, neben Tilidin und Flualprazolam in einer niedrigen Konzentration auch konsumiert. Ob die Kombinationswirkung der nachgewiesenen Substanzen todesursächlich war, konnte jedoch nicht abschließend geklärt werden. ("Todesfall in Zusammenhang mit Brorphin," 2022)</p> <p>Daneben berichtete Slowenien von einem Vergiftungsfall, der sich im Januar 2021 ereignete und in Zusammenhang mit der Einnahme gefälschter Oxycodon-Tabletten steht. Diese ähnelten äußerlich den oben dargestellten Percocet-Tabletten (siehe „Etonitazepyn“), enthielten jedoch Brorphin. Dies bestätigte sich auch in der Analyse einer biologischen Probe der betroffenen Person. Andere Substanzen wurden nicht nachgewiesen.</p> <p>Die Vergiftung wurde zwar nicht als lebensbedrohlich eingestuft, musste jedoch im Krankenhaus behandelt werden, da sie von folgenden Symptomen begleitet wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewusstlosigkeit (etwa 12 Stunden), • Rhabdomyolyse und • akutes Nierenversagen.
-----------------	------------	---	-------------------	---

				<p>Den Angaben der betroffenen Person zufolge wurden die Oxycodon-Tabletten im Internet gekauft. (EMCDDA, 2021a)</p> <p>Zwischen Juni und Juli 2020 wurden in den USA insgesamt 20 Todesfälle gemeldet, bei denen eine Exposition gegenüber Biorphin nachweislich gegeben war, häufig in Kombination mit Fentanyl und Flualprazolam. In drei Fällen wurde der Konsum von Biorphin als Todesursache angegeben. (Krotulski et al., 2021)</p>
Etazen	01.06.2020	 <p><chem>C22H29N3O</chem> 351,48 g/mol</p>	FI, PL , SE, DE, SI, EE	<p>Im September 2021 ereignete sich in Deutschland ein Todesfall, dem höchstwahrscheinlich eine Mischintoxikation zugrunde lag, bei der Etazen involviert war. Untersuchungen des Blutes und verschiedener Substanzproben indizierten daneben den Konsum einer Reihe weiterer Substanzen, darunter verschiedene Benzodiazepine und Tilidin. Darüber hinaus besteht der Verdacht, dass der Verstorbene Etonitazepyn (s.o.) konsumiert hatte. ("Todesfall in Zusammenhang mit Etazen," 2022)</p>

3 LITERATUR

- CFSRE. (2021a). *N-Pyrrolidino Etonitazene*. https://www.npsdiscovery.org/wp-content/uploads/2021/05/N-Pyrrolidino-Etonitazene_051321_ToxicologyAnalyticalReport.pdf
- CFSRE. (2021b). *New High Potency Synthetic Opioid N-Pyrrolidino Etonitazene (Etonitazepyne) Linked to Overdoses Across United States*. Retrieved 09.02.2022 from <https://www.npsdiscovery.org/new-high-potency-synthetic-opioid-n-pyrrolidino-etonitazene-etonitazepyne-linked-to-overdoses-across-united-states/>
- DrogArt. (2021). *Obvestilo Sistema za zgodnje opozarjanje na pojav NPS: Okrogla modra tabletko Percocet s potentnim sintetičnim opioidom*. Retrieved 09.02.2022 from <https://www.drogart.org/opozorila/7271/obvestilo-sistema-za-zgodnje.html>
- EMCDDA. (2020). *Isotonitazene: Report on the risk assessment of N,N-diethyl-2-[[4-(1-methylethoxy)phenyl]methyl]-5-nitro-1H-benzimidazole-1-ethanamine (isotonitazene) in accordance with Article 5c of Regulation (EC) No 1920/2006 (as amended)*. P. O. o. t. E. Union. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13402/emcdda-Risk-Assessment-Report-on-isotonitazene.pdf>
- EMCDDA. (2021a). *EU Early Warning System Advisory: Fake oxycodone tablets containing buprenorphine — Slovenia, 2021* (EU-EWS-RCS-AD-2021-0001). <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/additionalResources/20012>
- EMCDDA. (2021b). *EU Early Warning System Situation Report: Situation Report 5 — December 2021* (EU-EWS-SITREP-2021-0002). <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/additionalResources/20008>
- EMCDDA. (2022). *European Database on New Drugs (EDND)*. <https://ednd2.emcdda.europa.eu/ednd/>
- FDA. (2021). *FDA-Approved Drugs: Percocet*. Retrieved 09.02.2022 from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=040330>
- Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln: Betäubungsmittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 1. März 1994 (BGBl. I S. 358), das zuletzt durch Artikel 1 der Verordnung vom 8. November 2021 (BGBl. I S. 4791) geändert worden ist, (1981). https://www.gesetze-im-internet.de/btmg_1981/
- Krotulski, A. J., Papsun, D. M., Noble, C., Kacinko, S. L., & Logan, B. K. (2021). Buprenorphine—Investigation and quantitation of a new potent synthetic opioid in forensic toxicology casework using liquid chromatography-mass spectrometry. *Journal of Forensic Sciences*, 66(2), 664-676. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/1556-4029.14623>
- Pucci, M., Hudson, S., Hill, S. L., & Thomas, S. H. L. (2021). Severe toxicity involving N-pyrrolidino etonitazene in the United Kingdom—a case report. *Clinical Toxicology*, 1-2. <https://doi.org/10.1080/15563650.2021.1979235>
- Todesfall in Zusammenhang mit Buprenorphin, (BKA, 2022).
- Todesfall in Zusammenhang mit Etazen, (ADEBAR plus, 2022).
- Todesfall in Zusammenhang mit Etonitazepipne, (ADEBAR plus, 2022).
- Zweite Verordnung zur Änderung der Anlage des Neue-psychoaktive-Stoffe-Gesetzes, (2021). <https://dserver.bundestag.de/brd/2021/0403-21.pdf>
- Zweiunddreißigste Verordnung zur Änderung betäubungsrechtlicher Vorschriften, (2021). https://www.bundesrat.de/SharedDocs/drucksachen/2021/0101-0200/190-21.pdf?__blob=publicationFile&v=1