2 Analgetika und Antirheumatika

2.1 **Analgetika 3**

2.1.1 **Opioidanalgetika 3**
Alfentanil 6
Buprenorphin 7
Codein 9
Dihydrocodein 10
Fentanyl 11
Hydrocodon 13
Hydromorphon 13
Levomethadon 14
Meptazinol 16
Morphin 17
Nalbuphin 20
Opium 21
Oxycodon 22
Pentazocin 23
Pethidin 25
Piritramid 26
Remifentanil 27
Sufentanil 29
Tapentadol 30
Tilidin 31
Tramadol 33

2.1.2 **Nichtopioidanalgetika 34**
Benzydamin 35
Diflunisal 36
Flupirtin 37
Metamizol 39
Paracetamol 40
Phenazon (Pyrazolone) 44
Pregabalin 45
Propyphenazon 46
Ziconotid 47
Neuroanalgetika 48

2.2 **Antirheumatika 48**

2.2.1 **Basistherapeutika 49**
Abatacept 49
Adalimumab 50
Anakinra 50
Certolizumab 51
Chloroquin/Hydroxychloroquin 51
Etanercept 53
Goldverbindungen 54
Golimumab 56
Infliximab 56
Leflunomid 56
Methotrexat 56
Penicillamin 57
[^{224}Ra]Radiumchlorid 59
Rituximab 60
Teriflunomid 60
Tocilizumab 60

2.2.2 **Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) 60**
Salicylsäurederivate 61
Acetylsalicylsäure 61
Salicylsäurederivate 65
Arylessigsäuren 65
Aceclofenac 65
Acemetacin 67
Bromfenac 68
Diclofenac 68
Indometacin 71
Nepafenac 74
Proglumetacin 74
Arylpropionsäuren (Profene) 75
Dexibuprofen 76
Dexketoprofen 76
Flurbiprofen 76
Ibuprofen/Dexibuprofen 78
Ketoprofen/Dexketoprofen 80
Naproxen 82
Tiaprofensäure 84
Oxicame 86
Lornoxicam 86
Meloxicam 87
Piroxicam 89
COX2-Inhibitoren 90
Celecoxib 91
Etoricoxib 93
Parecoxib 94
Andere Antirheumatika 96
Ademetionin 96
Aescin 97
Bufexamac 97
Enzyme 97

Etofenamat/Flufenaminsäure 98
Felbinac 100
Glucocorticoide 100
Glucosamin 101
Hyaluronsäure 101
Ketorolac 103
Mefenaminsäure 104
Mikroorganismen/E. coli 105
Nonivamid/Capsaicinoide 106
Oxaceprol 107
Phenylbutazon 108
Sulfasalazin 109
Präparate zur topischen Anwendung 110

2 Analgetika und Antirheumatika

Schmerz ist eine komplexe Sinnesempfindung, oft mit starker seelischer Komponente, die durch Schmerzrezeptoren (Nozizeptoren) wahrgenommen, und an das Zentralnervensystem weitergeleitet wird. Es wird zwischen akutem und chronischem Schmerz unterschieden. Während der akute Schmerz ein Warnsignal darstellt und mit tatsächlicher oder drohender Gewebsschädigung verbunden ist, werden bei chronischen Schmerzen, z. B. auch des rheumatischen Formenkreises, komplexe Wechselwirkungen zwischen biologischen, psychischen und sozialen Faktoren angenommen (biopsychosoziales Schmerzkonzept).

Welche Methoden der Schmerzbekämpfung eingesetzt werden, muss individuell unter Berücksichtigung der Konstitution des Patienten sowie der Schmerzursache entschieden werden. Generell sollen Analgetika und Antirheumatika nicht leichtfertig eingesetzt werden, da manche akute Schmerzen spontan verschwinden bzw. durch nichtmedikamentöse Maßnahmen oder Beseitigung der Ursachen reduziert werden können. Parallel zur medikamentösen Schmerzbehandlung, die stets so kurz und so risikoarm wie möglich sein soll, ist die Suche nach den Ursachen des Schmerzes und ihre Beseitigung erforderlich. Bei chronischen Schmerzen ist die Notwendigkeit des Einsatzes von Analgetika unter Berücksichtigung der unerwünschten Wirkungen regelmäßig zu überprüfen.

Analgetika und Antirheumatika lassen sich hinsichtlich Chemie, Wirkort, Wirkungsdauer, Wirkungsstärke und Wirkungsspektrum einteilen. Nach der Wirkungsstärke werden gemäß der W-Klassifikation drei Stufen unterschieden. Nach dem Wirkmechanismus lassen sich z. B. Analgetika unterteilen in Opioidanalgetika mit *Morphin* als Prototyp und Nichtopioidanalgetika. Hier wird folgende Einteilung gewählt.

2.1 Analgetika
2.1.1 Opioidanalgetika
2.1.2 Nichtopioidanalgetika
2.2 Antirheumatika
2.2.1 Basistherapeutika
2.2.2 Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)

Hinweis: Von Nichtopioidanalgetika, die teilweise eine deutliche antiphlogistische Wirkungskomponente enthalten, abgeleitete antirheumatisch bzw. antiphlogistisch wirkende Arzneistoffe werden wegen ihrer hauptsächlichen Indikation und wegen ihrer oft engen chemischen und pharmakologischen Verwandtschaft in Kap. 2.2 besprochen, wo auch pflanzliche und tierische Präparate und lokal anzuwendende Kombinationspräparate zu finden sind.

Analgetika zur Behandlung der Migräne sind in Kap. 30 zusammengefasst.

Literatur

Diener HC, Maier C (Hrsg.). Das Schmerztherapie Buch. Urban & Fischer, München-Jena 2003

Schaible HG. Epidemiologie und Pathophysiologie des Schmerzes. Med Monatsschr Pharm, 32(5):164–171, 2009

Zenz MI, Jura I (Hrsg.). Lehrbuch der Schmerztherapie: Grundlagen, Theorie und Praxis für Aus- und Weiterbildung. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 2001

2.1 Analgetika

2.1.1 Opioidanalgetika

Die Opioidanalgetika sind mittelstarke bis starke zentral wirkende Schmerzmittel. Ihre Wirkung erfolgt durch Bindung an Opioidrezeptoren (μ-, δ-, κ-Rezeptorsubtypen). Eine Ausnahme bildet *Flupirtin*,

welches in der Lage ist Ionenkänale zu beeinflussen und dadurch die Ansprechbarkeit der Zellen zu verändern.
Opioidrezeptoren sind Bestandteil des körpereigenen schmerzhemmenden Systems. Die höchste Rezeptorendichte wurde im Hypothalamus, Striatum, limbischen System, Thalamus, Mittelhirn und Rückenmark nachgewiesen. Körpereigene Liganden dieser Rezeptoren, die unter bestimmten Bedingungen (z.B. Stress) aus Nervenendigungen freigesetzt werden, sind Poly- und Oligopeptide, die endogenen Opioide (Endorphine, Enkephaline, Dynorphine). Die Opioidrezeptoren werden bezüglich der Spezifität ihrer Wirkung in die Subtypen μ-, δ- und κ-Rezeptoren unterteilt. So ordnet man z.B. Euphorie, Abhängigkeit und Atemdepression den μ-Rezeptoren zu. Eine Erregung der κ-Rezeptoren scheint neben spinaler Analgesie auch Sedation auszulösen. Stimulation der δ-Rezeptoren schließlich führt zu Halluzinationen, Dysphorie und zu einer Aktivierung des Vasomotorenzentrums. Eine supraspinale Analgesie scheint auf eine Aktivierung von μ-Rezeptoren zurückzuführen zu sein.
Neben der Schmerzlinderung gehört zum Wirkungsspektrum der Opioide eine beruhigende und angstlösende Wirkung sowie eine Veränderung der Stimmungslage. Zusätzlich können Opioide das Brechzentrum beeinflussen. Opioide haben eine dämpfende Wirkung auf die Atemfunktionen und können bei starker Überdosierung durch Atemlähmung zum Tod führen. Weitere zentrale Wirkungen sind Miosis und Verminderung der Harnproduktion. Zusätzlich wirken sie dämpfend auf das Hustenzentrum und werden daher teilweise auch zur Unterdrückung eines quälenden Reizhustens verwendet. Opioidanalgetika führen zu einer Toleranzentwicklung durch die sich die Gefahr der Abhängigkeit ergibt.
Opioidrezeptoren befinden sich auch in der Peripherie, wodurch die peripheren Wirkungen erklärt werden können. Zu diesen peripheren Wirkungen gehört die Verminderung der Darmtätigkeit, wodurch eine Obstipation ausgelöst wird.
Obwohl sämtliche Opioidanalgetika zu einer psychischen oder physischen Abhängigkeit führen können, sind sie für Patienten mit starken Schmerzen oft die einzige Möglichkeit die Schmerzsymptomatik erträglich zu gestalten. Bei einer individuell abgestimmten chronischen Schmerztherapie ist nicht mit einem Suchtpotential zu rechnen, wenn das Schmerzmittel peroral und zu bestimmten Zeiten gegeben wird, egal ob der Schmerz spürbar ist oder nicht. Die zu Beginn der Therapie auftretenden Nebenwirkungen sind bei konstanter Therapieeinhaltung meist reversibel. Bei schwerstkranken Patienten darf die Anwendung von Opioidanalgetika wegen Bedenken über mögliche Nebenwirkungen nicht unterbleiben.
Zu beachten ist, dass durch die Einnahme von Opioidanalgetika das Reaktionsvermögen eingeschränkt ist, und dass die Opioidanalgetika, ausgenommen in bestimmten Darreichungsformen, dem Betäubungsmittelgesetz (BtMG) unterstehen, d.h. Betäubungsmittel sind.
Betäubungsmittel dürfen nur dann verschrieben, im Rahmen ärztlicher Behandlung verabreicht oder einem anderen zum unmittelbaren Verbrauch überlassen werden, wenn ihre Anwendung am oder im menschlichen Körper begründet ist und der beabsichtigte Zweck auf keine andere Weise erreicht werden kann (§ 13 BtMG). Hingewiesen sei darauf, dass durch das Änderungsgesetz zum BtMG vom 9. Sept. 1992 auch eine Substitutionsbehandlung rechtlich zulässig ist. Das Verschreiben von Betäubungsmitteln wird in der Betäubungsmittel-Verschreibungs-Verordnung (BtMVV) geregelt. Der Erwerb und die Verwendung von Betäubungsmitteln zu anderen als therapeutischen Zwecken ist nur auf Grund einer vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erteilten entsprechenden Erlaubnis zulässig (§ 3 BtMG).
Im Folgenden sind die Höchstverschreibungsmengen der wesentlichsten der zur Verschreibung zugelassenen Analgetika (BtM) zusammengestellt. Opioidanalgetika dürfen in den genannten Höchstmengen innerhalb von 30 Tagen verschrieben werden. Überschreitungen dieser Höchstmengen sind mit einem „A“ auf dem Rezept zu kennzeichnen, während die Überschreitung des Verschreibungszeitraums keine Auswirkungen hat. Es wird darauf verwiesen, dass für Zahnärzte und Tierärzte eingeschränkte Regelungen hinsichtlich des Umfangs der Verschreibungsberechtigung sowie auch der zugelassenen BtM (§§ 3 und 4 BtMVV) bestehen. Außerdem sind z.T. weitere Einschränkungen bezüglich der Häufigkeit der Verschreibung zu beachten. Für Einzelheiten wird auf die jeweils gültigen Gesetzestexte verwiesen, die im Bundesgesetzblatt (BGBl.) und im Bundesanzeiger (BAnz.) regelmäßig veröffentlicht werden.
Für den Praxisbedarf sind neben den aufgeführten Stoffen weitere Stoffe zugelassen. Dazu zählen: *Alfentanil*, *Cocain*, *Pentobarbital*, *Remifentanil* und *Sufentanil*, wobei auch hier Höchstmengen für bestimmte Zeiträume festgelegt sind. Außerdem darf *Cocain* bei Eingriffen an Auge, Kehlkopf, Nase, Ohr, Rachen oder Kiefer nicht nur zur Lokalanästhesie sondern auch zu anderen Zwecken (z.B. Diagnostik) verwendet werden, und zwar als Lösung (maximal 20 %) oder als Salbe (maximal 2 %).
Weiter sei darauf hingewiesen, dass in die Anlage III Teil C des BtMG Benzodiazepine aufgenommen

Tab. 2.1 Höchstverschreibungsmengen[1)] von Betäubungsmitteln (Opioidanalgetika für die Schmerztherapie) entsprechend Stufe III WHO

INN	Höchstmenge	INN	Höchstmenge
Amfetamin	600 mg	*Levacetylmethadol*	2000 mg
Buprenorphin	800 mg	*Levomethadon*	1500 mg
Cannabisextrakt	1000 mg	*Methadon*	3000 mg
Codein[2)]	40000 mg	*Methylphenidat HCl*[3)]	2400 mg
Dexamfetamin	600 mg	*Morphin*	20000 mg
Diamorphin	30000 mg	*Opium*, eingest.	4000 mg
Dihydrocodein[2)]	40000 mg	*Opiumextrakt*	2000 mg
Dronabinol	500 mg	*Opiumtinktur*	40000 mg
Fenetylin	2500 mg	*Oxycodon*	15000 mg
Fentanyl	500 mg	*Pentazocin*	15000 mg
Flunitrazepam	30 mg	*Pethidin*	10000 mg
Hydrocodon	1200 mg	*Piritramid*	6000 mg
Hydromorphon	5000 mg	*Tapentadol*	18000 mg
		Tilidin	18000 mg

[1)] Für 1 Patienten innerhalb 30 Tagen
[2)] Zur Substitution [3)] *Dexmethylphenidat*-HCl 1000 mg

worden sind. Bestimmte Zubereitungsformen und bestimmte Höchstmengen sind jedoch ausgenommen, so dass die im Handel befindlichen Benzodiazepine noch nicht auf Betäubungsmittel-Formblättern verschrieben werden müssen.

Die Verschreibung von Betäubungsmitteln muss auf dem amtlichen, beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte erhältlichen Formblatt erfolgen. Im Notfall darf ein Betäubungsmittel auch auf einem normalen Rezept, das als „Notfall-Verschreibung" mit dem Buchstaben „N" gekennzeichnet ist, verschrieben werden. Die beliefernde Apotheke muss sich mit dem Arzt in Verbindung setzen. Über den Bestand (Praxisbedarf, Stationsbedarf, Apotheke) müssen Aufzeichnungen auf amtlichem Formblatt geführt werden. Diese Aufzeichnungen sind von den Verantwortlichen 3 Jahre von der letzten Eintragung an gerechnet aufzubewahren.

Im Nachfolgenden werden sowohl die direkt vom *Morphin* durch mehr oder weniger geringfügige Änderungen abgeleiteten Derivate als auch die „morphinähnlichen" Stoffe besprochen. Letztere sind Substanzen, deren Entwicklung auf Erkenntnissen aus Struktur-Wirkungs-Beziehungen am *Morphin* und seinen Derivaten beruht. Trotz auf den ersten Blick recht unterschiedlicher Strukturen sind sie nach einem einheitlichen Grundprinzip, einem quartären C-Atom und einem in einem bestimmten Abstand tertiären N-Atom, aufgebaut. Sie zeigen wie die Derivate des *Morphin* gute analgetische Wirksamkeit. Die ursprüngliche Hoffnung, dass Sucht, Euphorie u.a. unerwünschte Effekte weniger stark ausgeprägt sein würden, konnte bis heute allerdings nur sehr unvollkommen realisiert werden. Sie unterstehen daher sämtlich der BtMV-Verordnung.

Nur die strukturell deutlich vom *Morphin* abweichenden Substanzen *Dextropropoxyphen*, *Flupirtin*, *Nefopam* und *Tramadol* zeigen neben der teilweise jedoch deutlich geringeren analgetischen Wirkung weniger oder andere unerwünschte Effekte, so dass sie nicht der BtMV-Verordnung unterstellt worden sind.

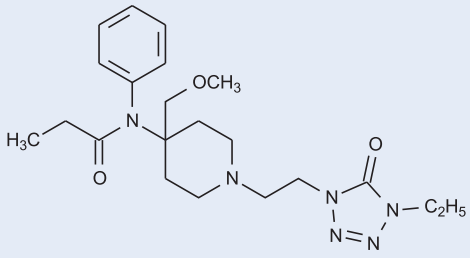
Literatur

BtMG vom 1.3.94 (BGBl.I S.358), zuletzt geändert durch Art. 1 und Art. 2 V v. 18.2.2008 I 24.

BtMVV vom 20.01.98 (BGBl.I S.74, 80), zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 15.7.2009 I 180 1.

Alfentanil

Alfentanil, ein Analgetikum aus der Gruppe der 4-Anilinopiperidine und zwar *N*-{1-[2-(4-Ethyl-5-oxo-2-tetrazolin-1-yl)ethyl]-4-methoxymethyl-4-piperidyl}propionanilid, wird als Hydrochlorid Monohydrat, eine kristalline Substanz, Schmp. 141 °C, als Injektionsnarkotikum ähnlich *Fentanyl* und *Sufentanyl* eingesetzt.



Alfentanil

Wirkung

Alfentanil ist als Agonist an μ-Rezeptoren ein zentral wirkendes starkes Analgetikum, das sich u.a. wegen seiner besonderen Pharmakokinetik zur Anästhesie eignet. Es hat ähnliche Wirkungen wie *Fentanyl*, wirkt allerdings schneller und kürzer. Die relative analgetische Potenz von *Alfentanil* beträgt 30–40 im Vergleich zu *Morphin* und etwa 0,3 im Vergleich zu *Fentanyl*.

Pharmakokinetik

Die initiale Verteilungsphase hat eine Halbwertszeit von 3–6 min, nach etwa 15 min beginnt bereits die Elimination, deren Halbwertszeit 60–80 min beträgt. Die Plasmaeiweißbindung ist nach i.v.-Gabe mit 92 % sehr hoch. Das Verteilungsvolumen beträgt nur 0,06 l/kg KGW, was ein Grund für die relativ kurze Wirkdauer von 30–60 min nach einmaliger i.v.-Injektion ist. Der maximale Wirkeffekt wird bei i.v.-Applikation schon nach etwa 1 min erreicht. Im Vergleich zu *Fentanyl* weist *Alfentanil* auch bei wiederholter oder kontinuierlicher Applikation eine nur geringe Verlängerung der Halbwertszeit auf. Der Abbau erfolgt in der Leber über CYP 3A4, dabei werden keine aktiven Metabolite gebildet.

Indikationen

Alfentanil eignet sich zur Anästhesie einschließlich Neuroleptanalgesie bei allen Eingriffen unter endotrachealer Intubation, Beatmung und Muskelrelaxation.

Hinweis: Intubation und Beatmung sind unabdingbare Voraussetzung für eine Anwendung von *Alfentanil*.

Unerwünschte Wirkungen

Alfentanil zeigt die für *Morphin* und seine Derivate beschriebenen unerwünschten Effekte. Die Atemdepression kann die analgetische Wirkung überdauern, weshalb eine postoperative Kontrolle notwendig ist. Typisch für *Alfentanil* sind Thoraxrigidität, die bei 10 % der Patienten auftritt, Bradykardie (zur Vermeidung Prämedikation mit 0,25–0,5 mg *Atropin* i.v.) und Symptome einer Histaminfreisetzung.

Wechselwirkungen

Die Wirkungen zentraldämpfender Pharmaka werden verstärkt. CYP3A4-Inhibitoren, wie z.B. *Erythromycin*, *Itraconazol*, *Ketoconazol*, *Diltiazem*, *Cimetidin* und *Ritonavir*, verstärken die Wirkung von *Alfentanil*. MAO-Hemmer müssen wegen potentiell toxischer Interaktion 14 d vorher abgesetzt werden.

Kontraindikationen

Die Anwendungsbeschränkungen für *Alfentanil* entsprechen denen der übrigen zentral wirksamen Analgetika (siehe *Morphin* und Derivate). Als Gegenanzeigen gelten dabei besonders sämtliche Krankheitszustände, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss. Bei akuten hepatischen Porphyrien soll *Alfentanil* nicht verwendet werden, ebenso bei bestehender Schwangerschaft (mangels Erfahrung bzw. wegen des Risikos perinataler Komplikationen oder Schädigungen). Da *Alfentanil* plazentagängig ist, soll es nicht während der Geburt (einschließlich Sectio caesarea) eingesetzt werden. *Alfentanil* tritt in die Milch über. Obwohl Schädigungen des Säuglings bisher nicht bekannt sind, wird eine Stillpause von 24 h nach Anwendung von *Alfentanil* empfohlen.

Dosierung

Als einmalige oder fraktionierte i.v.-Bolusinjektion bei Kurzeingriffen bis zu 10 min Dauer 15–20 μg/kg KGW, bei Eingriffen von 10–30 min Dauer 20–40 μg/kg KGW.

Kommentar

Alfentanil kann Vorteile in der Bolusapplikation zur Optimierung des Analgesieniveaus im Rahmen diagnostischer und therapeutischen Maßnahmen brin-

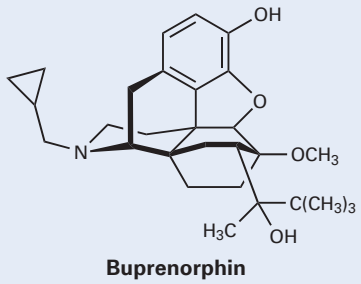
gen. Allerdings ist bei einer kontinuierlichen Infusion aufgrund der langsamen Metabolisierung mit einer Kumulation zu rechnen.

Handelspräparate

Alfentanil-hameln 0,5 mg/ml (hameln plus), Inj.-Lsg.
Rapifen® 0,5 mg/ml (Janssen-Cilag), Inj.-Lsg.
Hinweis: *Alfentanil* ist in Anlage III zu § 1 BtMG (verkehrsfähige und verschreibungsfähige Stoffe) gelistet und darf nur für den Praxis- bzw. Stationsbedarf verschrieben werden.

Buprenorphin

Buprenorphin Ph.Eur., 2-(*N*-Cyclopropylmethyl-4,5α-epoxy-3-hydroxy-6-methoxy-6,14-*endo*-ethanomorphinan-7α-yl)-3,3-dimethylbutan-2-ol, Schmp. 202 °C, eine in Wasser sehr schwer lösliche Substanz, ist aus *Thebain* partialsynthetisch zugänglich. Es wird als wenig wasserlösliches *Buprenorphinhydrochlorid* Ph.Eur. zur peroralen oder parenteralen Applikation eingesetzt.



Buprenorphin

Wirkungen

Buprenorphin wirkt wie *Morphin* stark analgetisch und sedierend. Es wirkt am μ-Rezeptor als Partialagonist. Im klinisch relevanten Dosisbereich wirkt *Buprenorphin* als voller Agonist am Rezeptor wie andere Opioide. Es besitzt eine hohe Rezeptoraffinität (20- bis 30-mal stärker als *Morphin*) und zeigt an diesem Rezeptor einen Ceiling-Effekt. Bei Opiatabhängigen kann *Buprenorphin* aufgrund seines partiell antagonistischen Charakters bei Verabreichung in zu geringer Dosis zu Entzugssymptomen führen, bei korrekter Dosierung führt es zu wesentlich geringeren Entzugserscheinungen als *Methadon*.
Am κ-Opioidrezeptor wirkt *Buprenorphin* als Antagonist. Dieser Rezeptor ist vor allem für die atemdepressive Wirkung von Opioiden zuständig, was *Buprenorphin* in der Anwendung sehr sicher macht. *Buprenorphin* ist das einzige Opioid, bei dem es nur zu einer leichten bis mittelstarken Hypoventilation kommt, und nicht wie bei *Fentanyl* zum Atemstillstand. Die Atemdepression ist nur schwer mit dem Antagonisten *Naloxon* aufzuheben, da *Buprenorphin* nur sehr langsam von den Opioidrezeptoren dissoziiert. Des Weiteren kann eine Aktivität des κ-Rezeptors eine depressive, stimmungsdrückende Wirkung haben, aus diesem Grund wirkt *Buprenorphin* in hohen Gaben (wie bei der Drogensubstitution) oft antidepressiv.
Vorteile des *Buprenorphin* sind seine relativ lange Halbwertzeit, die Möglichkeit der sublingualen und transdermalen Gabe, wodurch die Gefahr einer Überdosierung weitgehend vermindert wird und eine geringe Kreislaufwirkung.

Pharmakokinetik

Buprenorphin wird sowohl nach sublingualer Gabe als auch nach i.m.-Applikation gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird für die sublinguale Anwendung mit 55 %, für die i.m.-Applikation mit 90–100 % angegeben. Die Wirkung setzt nach etwa 30 min ein, erreicht ihr Maximum nach 1–2 h und hält bis zu 8 h an, wobei die antagonistische Wirkdauer mit etwa 2 h kürzer als die agonistische ist. Einen praktisch sofortigen Wirkungseintritt erzielt man durch intravenöse Injektion. Maximale Plasmakozentrationen werden bei sublingualer Anwendung nach etwas mehr als 3 h und nach i.m.-Injektion nach 5 min ermittelt. Bei transdermaler Applikation erfolgt die Anflutung sehr langsam, das Maximum wird nach 57–59 h erreicht, die Bioverfügbarkeit beträgt 50 % und die Halbwertszeit liegt bei 30 h. Die Plasmaeiweißbindung ist mit 96 % nahezu quantitativ. *Buprenorphin* wird metabolisiert (Glucuronidierung, Desalkylierung) und zu etwa 30 % (vorwiegend als Metabolite) renal ausgeschieden. Das wichtigste Abbauprodukt ist das pharmakologisch aktive Norbuprenorphin. Der Rest, überwiegend unverändertes *Buprenorphin*, kann in den Faeces nachgewiesen werden. *Buprenorphin* überwindet die Blut-Hirn-Schranke.

Indikationen

Buprenorphin eignet sich zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzen, die durch andere Analgetika nicht zu beeinflussen sind, wie z.B. bei Myokardinfarkt, Polytrauma und Tumoren. Die Anwendung sollte in ausreichender Dosierung, aber nur so lange wie unbedingt notwendig, vorgenommen werden.

Bei chronischen Schmerzen sollte die Applikation in einem festen Zeitintervall durchgeführt werden.
Buprenorphin ist weiterhin zugelassen zur Substitutionstherapie zur Behandlung Heroinabhängiger als Alternative zu *Methadon* und in Kombination mit *Naloxon* zur Behandlung der Opiatabhängigkeit bei Personen ab 15 J. im Rahmen eines Therapiekonzeptes.

Unerwünschte Wirkungen

In der Indikation der analgetischen Therapie hat *Buprenorphin* unter den Opioiden ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Im Vergleich zu *Morphin* treten Symptome wie Obstipation und Juckreiz deutlich seltener auf. Initial auftretende Übelkeit und Erbrechen unterliegen schnell einer Toleranz und können durch prophylaktische Gabe eines Antiemetikums und langsame Dosissteigerung minimiert werden.
Bei der Anwendung von *Buprenorphin* zur Substitutionstherapie wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet: Schwitzen, Schlaflosigkeit, Ohnmacht, Blutdruckabfall, Lebernekrosen und Hepatitis. Im Vergleich zu den massiven Nebenwirkungen, die bei einer Substitution mit *Methadon* auftreten, sind die Nebenwirkungen von *Buprenorphin* weniger stark ausgeprägt.

Wechselwirkungen

Bei Anwendung von *Buprenorphin* zusammen mit Arzneimitteln, die dämpfende Wirkungen auf Atmung und zentrales Nervensystem haben, kann es zur Verstärkung von zentralnervösen Effekten kommen. Bei gemeinsamer Anwendung von CYP3A4-Induktoren bzw. CYP3A4-Inhibitoren kann die Wirkung von *Buprenorphin* verstärkt bzw. abgeschwächt werden. Wechselwirkungen mit MAO-Hemmstoffen sind nicht auszuschließen. Eine gleichzeitige Einnahme von *Buprenorphin* und Benzodiazepinen kann die atemdämpfende Wirkung wesentlich verstärken. Insbesondere bei einer höheren Dosierung ist äußerste Vorsicht geboten und sollte, wenn die gleichzeitige Gabe medizinisch sinnvoll ist, nur unter stationärer ärztlicher Aufsicht geschehen.

Kontraindikationen

Buprenorphin darf nicht angewendet werden bei Vorliegen einer erheblichen Obstruktion der Atemwege, als Komedikation mit MAO-Hemmern, in der Schwangerschaft und Stillperiode sowie bei Kindern < 1 J. Da die Anwendung der Pflaster bei Patienten < 18 J. nicht untersucht wurde, werden sie in dieser Altersgruppe nicht empfohlen. Pflaster dürfen nicht bei Opioidabhängigen und zur Substitution angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei massiver Einschränkung der Leberfunktion, Kreislaufschock, Schädel-Hirn-Trauma und intrakraniellem Druckanstieg, bei akutem Abdomen, bei Prostatahypertrophie sowie bei Myasthenia gravis.

Dosierung

Analgesie: Sublingual 0,2–0,4 mg alle 6–8 h, transdermal initial 37,5 µg/h mit Wechsel des Pflasters nach 72 h, parenteral 0,3 mg alle 6–8 h als i.m.- oder i.v.-Injektion.
Substitution bei Opioidabhängigen: Unter (ärztlicher) Aufsicht initial tgl. einmal 2–4 mg peroral, maximale ED 24 mg.

Kommentar

Buprenorphin gilt für Patienten im höheren Alter aufgrund seines guten Sicherheitsprofils als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung starker chronischer Schmerzen. Es hat sich gezeigt, dass die Substanz als Sublingualtablette im erheblichen Umfang und weit verbreitet missbräuchlich konsumiert wird.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

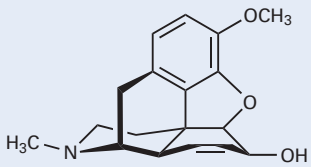
Buprenaddict (Sandoz), Sublingualtbl.
Buprenorphin AbZ (AbZ Pharma), Sublingualtbl.
Buprenorphin-Actavis (Actavis Deutschland), Sublingualtbl.
Buprenorphin-HEXAL® (HEXAL), Sublingualtbl.
Buprenorphin-ratiopharm® (ratiopharm), Matrixpflaster
Buvera (Acino), Transdermales Pfl.
Norspan® 5/10/20 µg/h (Grünenthal), Transdermales Pfl.
SUBUTEX® (Essex Pharma), Sublingualtbl.
Temgesic® /-forte (Essex Pharma), Sublingualtbl., Inj.-Lsg.
Transtec® PRO 35/52,5/70 µg/h (Grünenthal), Transdermales Pfl.

Kombinationspräparate

SUBOXONE® (Essex Pharma), *Buprenorphin*, *Naloxon* Tbl.

Codein

Codein, (5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*R*)-4,5-Epoxy-3-methoxy-*N*-methyl-7-morphinen-6-ol, ist das O-Methylderivat des *Morphin*. Es wird sowohl als freie Base als auch als Salz eingesetzt, wobei neben dem schon lange gebräuchlichen *Codeinphosphat* Ph.Eur. seit einiger Zeit auch *Codeinhydrochlorid* Ph.Eur. genutzt wird. Beide Salze liegen als in Wasser lösliche Hydrate vor.



Codein

Wirkungen

Codein ist ein Analgetikum mit ähnlichen Eigenschaften wie *Morphin*, wirkt aber schwächer analgetisch. Es hemmt den Hustenreflex durch einen direkten Angriff auf das Hustenzentrum.

Indikationen

Codein wird vorwiegend als Antitussivum (Kap. 13) eingesetzt. Es eignet sich jedoch auch in Kombination z.B. mit *Paracetamol* zur Behandlung mittelstarker bis starker Schmerzen.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit beträgt 60–70 %, maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1–2 h erreicht. *Codein* wird zu 5–20 % durch CYP2D6 zu *Morphin* demetyliert, der Rest zu inaktiven Metaboliten. 4–10 % der Patienten haben Defektmutanten, so dass bei ihnen kein *Morphin* entsteht. Die Halbwertszeit beträgt 3–5 h, bei akuten Lebererkrankungen ist diese verlängert. Die Wirkdauer beträgt ca. 4–6 h.

Unerwünschte Wirkungen

Als wesentliche Nebenwirkungen werden Hemmung des Atemzentrums, Obstipation und Tonuserhöhung der glatten Muskulatur von Magen, Gallenblase und Harnblase beschrieben. Bei höheren Dosen können Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel oder Sehstörungen auftreten. Selten treten Urtikaria, Juckreiz oder Ödeme auf. Bei Vergiftungen kommt es zu Krämpfen, Lungenödemen und Atemlähmung. Bei *Codein* besteht nur ein geringes Abhängigkeitsrisiko.

Wechselwirkungen

Codein kann den atemdepressiven Effekt von Alkohol, Barbituraten und anderen zentral dämpfenden Pharmaka verstärken. Bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern sind Krämpfe, Halluzinationen, Schwitzen und Blutdruckanstieg möglich.

Kontraindikationen

Keine Anwendung von *Codein* bei Atemwegserkrankungen, akutem Asthmaanfall und Koma. Vorsicht ist geboten bei erhöhtem Hirndruck und Opioidabhängigkeit. Bei Epilepsien dürfen keine hohen Dosen gegeben werden. Strenge Indikationsstellung in Schwangerschaft. Das BfArM empfiehlt bei einer wiederholten Einnahme von *Codein* das Stillen zu unterbrechen. Ursache war ein Fallbericht über den Tod eines Säuglings, der an einer *Morphin* Überdosierung starb, weil seine Mutter das verordnete *Codein* ultraschnell zu *Morphin* metabolisierte. ED von 30 mg nicht für Kinder < 6 J. und 50 mg nicht für Kinder < 14 J.

Dosierung

Codein-Salze als Analgetika: Erw. 3–5-mal tgl. 30–60 mg, maximale TD 300 mg, Kdr. 0,5 mg/kg KGW alle 6–8 h.

Kommentar

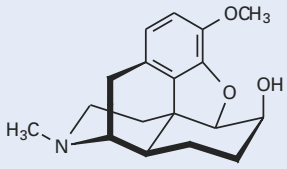
Im März 2013 gaben die FDA und die EMA eine Warnung heraus, nach der bei Kindern kein *Codein* nach Tonsillektomie oder Adenektomie als Schmerzmittel verabreicht werden darf. Es wurden schwere und teils tödlich verlaufene Fälle von Atemdepression gemeldet. Bei einigen betroffenen Kindern konnte nachgewiesen werden, dass sie aufgrund einer genetischen Variation „ultraschnelle Metabolisierer" des CYP 3D6 sind, wodurch das verabreichte *Codein* sehr schnell zum wesentlich stärker wirksamen *Morphin* umgewandelt wurde. Die Verstärkung der analgetischen Wirkung von *Paracetamol* kann therapeutisch genutzt werden.

Handelspräparate

codi OPT® (Optimed), *Codeinphosphat*, Tbl.
Weitere Handelspräparate siehe Kap. 13.2. (Antitussiva) und Kap. 2.4 (Kombinationen mit *Paracetamol*)

Dihydrocodein

Dihydrocodein, 4,5α-Epoxy-3-methoxy-*N*-methylmorphinan-6α-ol, Schmp. 112–113 °C, wird durch katalytische Hydrierung aus *Codein* gewonnen. Es wird meist als wasserlösliches *Dihydrocodein*[(*R*,*R*)-*tartrat*] Ph.Eur., eine kristalline Substanz, Schmp. 192–193 °C, peroral eingesetzt.



Dihydrocodein

Wirkungen

Dihydrocodein ist eine zentral wirkende Substanz mit qualitativ ähnlichen Eigenschaften wie *Morphin*. Als Codeinderivat besitzt es eine ca. 3fach stärkere Wirksamkeit als *Codein*. Es wirkt schwächer analgetisch als *Morphin*, hat aber starke antitussive Eigenschaften und unterdrückt den Hustenreflex durch einen direkten Angriff am Hustenzentrum. Die Gefahr der Abhängigkeit ist im Vergleich zu *Morphin* geringer.

Pharmakokinetik

Dihydrocodein wird nach peroraler Gabe schnell resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 20 % (First-pass-Effekt), und maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1,5–2 h gefunden. Die Wirkung setzt 30 min nach Einnahme ein und hält bis zu 6 h an. Von den zahlreichen Metaboliten ist besonders *Dihydromorphin* zu erwähnen, da es ein beachtliches Suchtpotential beinhaltet. Die Ausscheidung erfolgt renal mit einer Halbwertszeit von ca. 4 h, sie verlängert sich im Alter.

Indikationen

Dihydrocodein kann bei mäßig starken bis starken Schmerzen eingesetzt werden, wobei diese Anwendung nur relativ selten erfolgt. Wesentlich häufiger ist der Einsatz als starkes Antitussivum (Kap. 13).

Unerwünschte Wirkungen

Dihydrocodein bewirkt Sedierung, Euphorie, Pupillenverengung, Blutdrucksenkung und Orthostase. Es kann Übelkeit bis zum Erbrechen auftreten. Durch Kontraktion der glatten Muskulatur kann Obstipation, Kontraktion des Harnleiters und Hemmung der Miktionsreflexe auftreten. Allergischen Reaktionen mit Hautjucken und Hautrötung sind selten. Allerdings ist die vom BtMG zur Verschreibung freigegebene Menge *Dihydrocodein* im Vergleich mit anderen als Betäubungsmittel eingestuften Opioiden relativ gering. Das gilt besonders, wenn *Dihydrocodein* neben anderen Schmerzmitteln in Form der Kombinationspräparate (in Deutschland keine im Handel) gegeben wird. Daher sind die Nebenwirkungen von *Dihydrocodein* nicht so schwerwiegend im Vergleich zu *Morphin*.

Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Dihydrocodein* mit anderen zentraldämpfenden Mitteln kann es zu verstärkter Müdigkeit, Benommenheit und Beeinträchtigung der Atmung kommen. Den gleichen Effekt haben Antihistaminika wie z.B. *Promethazin* und *Meclozin*, blutdrucksenkende Mittel und trizyklische Antidepressiva. Bei gleichzeitiger Gabe von MAO-Hemmern kann es zu einer Verstärkung der zentralnervösen Wirkungen wie Erregungszuständen und zu anderen Nebenwirkungen in nicht vorhersehbarem Ausmaß kommen. Daher darf *Dihydrocodein* erst zwei Wochen nach dem Ende einer Therapie mit MAO-Hemmern angewendet werden. Arzneimittel wie *Cimetidin*, die den Leberstoffwechsel beeinflussen, können die Wirkung von *Dihydrocodein* verstärken.

Kontraindikationen

Dihydrocodein darf nicht angewendet werden bei Störungen der Atemfunktion und des Atemzentrums, bei Koma und bei Asthma bronchiale. Dies gilt auch für den akuten Asthmaanfall, chronische und akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse, Schwangerschaft und Stillzeit sowie für Kinder < 4 J. Bei chronischem Husten darf *Dihydrocodein* ebenfalls nicht angewendet werden, da dies, insbesondere bei Kindern, ein Frühsymptom für Asthma sein kann.
Dihydrocodein darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Opioidabhängigkeit, Bewusstseinsstörungen sowie bei erhöhtem Hirndruck. Ebenso ist Vorsicht geboten bei Schilddrüsenunterfunktion, vergrößerter Prostata, Lebererkrankungen, eingeschränkter Nierenfunktion, Gallenwegserkrankungen sowie bei älteren Patienten. Bei chronischer Verstopfung sollte *Dihydrocodein* nur nach ärztlicher Rücksprache eingenommen werden. Bei der gleichzeitigen Anwendung von MAO-Hemmern ist ebenfalls Vorsicht geboten.

Dosierung

Als Anagetikum: Erw. 10–30 mg bis zu 3-mal tgl., Kdr. von 6–12 J. 5–10 mg bis 3-mal tgl., Kdr. von 2–5 J. 2,5–5 mg bis 3-mal tgl.
Als Antitussivum: Mittl. ED Erw. 10–30 mg, Kdr. 2,5–10 mg, maximale TD = 3 ED

Kommentar

Die vorübergehende Behandlung von Heroinabhängigen mit *Dihydrocodein* stellt weltweit eine in Deutschland einmalige Situation dar, die der wissenschaftlichen Fundierung entbehrt. *Dihydrocodein* bieten im Vergleich mit *Levomethadon* und *Methadon*-Racemat keine Vorteile aber mehrere entscheidende Nachteile, vor allem die kurze Wirkungsdauer. **Hinweis:** Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

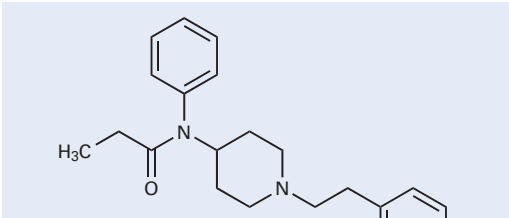
DHC Mundipharma® (Mundipharma), Retardtbl.
Paracodin® (TEOFARMA), Tbl., Sirup NTrpf. N
Tiamon® Mono (Temmler Pharma), Retardkps.

Fentanyl

Fetanyl Ph.Eur., *N*-(1-Phenethyl-4-piperidyl)propionanilid, Schmp. 83–84 °C, ist strukturell verwandt mit *Alfentanil* und *Sufentanil* (Kap. 1). Es handelt sich um eine in Wasser schwer lösliche, lipophile Substanz, die als freie Base in transdermalen Systemen und intranasal als Spray sowie in Form des Dihydrogencitrats, *Fentanylcitrat* Ph.Eur., Schmp. etwa 152 °C, als wasserlösliches, bitter schmeckendes Salz zu Injektionslösungen (pH zwischen 4 und 7.5) und als Buccaltablette eingesetzt wird. Die Substanz ist lichtgeschützt aufzubewahren, Hautkontakt ist zu vermeiden. *Fentanyl* untersteht dem BtMG, die Verschreibungsmöglichkeiten sind in der BtMVV geregelt.

Wirkungen

Fentanyl gehört zur Gruppe der zentral wirksamen starken Opioid-Analgetika (stimuliert selektiv μ-Rezeptoren) und ähnelt in seinen Eigenschaften sowohl *Pethidin* als auch *Morphin*; sein analgetischer Effekt ist etwa 80-mal so stark wie der des *Morphin*. Darüber hinaus zeigt es die für starke Analgetika charakteristischen Begleiterscheinungen: Atemdepression, Sedierung, Pupillenverengung, antitussive



Fentanyl

Wirkung und Erbrechen. Nach wiederholter Gabe beobachtet man Toleranzentwicklung, Gewöhnung mit Sucht und beim Absetzen Entzugssymptome wie bei anderen opioiden Wirkstoffen. *Fentanyl* hat eine nach wiederholter Gabe manifest werdende euphorisierende Wirkung. Eine einmal erlangte psychische Abhängigkeit lässt sich kaum wieder beseitigen, so dass auch nach Entziehungskuren die Rückfallhäufigkeit sehr groß ist.

Pharmakokinetik

Die i.v.-Applikation ist gekennzeichnet durch schnellen Wirkungseintritt und relativ kurze Wirkdauer. Eine Dosis von 100 μg wirkt bis maximal 60 min, durch Erhöhung der Dosis auf 50 μg/kg KGW kann die Wirkdauer auf bis zu 6 h ausgedehnt werden. Es wurden drei Halbwertszeiten bestimmt, eine Verteilungshalbwertszeit von 1,7 min, eine Rückverteilungshalbwertszeit von 13 min, und eine terminale Eliminationshalbwertszeit von 3,6 h. Bei wiederholter Gabe größerer Dosen besteht Kumulationsgefahr. Die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 80 %. *Fentanyl* wird weitgehend metabolisiert, N-Dealkylierung und Hydroxylierung stehen im Vordergrund. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. *Fentanyl* überschreitet die Plazentarschranke und wird in der Muttermilch gefunden.
Die Hautpflaster mit *Fentanyl* geben während mindestens 72 h eine ungefähr konstante Menge Wirkstoff ab. Diese Menge ist von der Kontaktfläche abhängig und beträgt 25–100 mg/h. Die langsame Pharmakokinetik von transdermalem *Fentanyl* lässt eine exakte Titrierung der Schmerzen kaum zu.
Sublingualtabletten mit FAS-Technologie lösen sich innerhalb von 10–15 sec im Mund auf. Die Wirkung setzt bereits nach 5–10 min ein.

Indikationen

Bei der Anwendung als Nasalspray, ED = 50–200 μg, wird die maximale Plasmakonzentration von 0,35 bis

1,2 ng/ml schnell (T_{max} = 12–15 min) erreicht. Die Wirkdauer wird mit etwa 56 min angegeben.
Fentanyl kann als analgetische Komponente bei Eingriffen, die endotracheale Intubation und Beatmung erfordern, eingesetzt werden. In Kombination mit einem Neuroleptikum eignet es sich besonders zur Neuroleptanalgesie. Die Substanz ist wegen der kurzen Wirkdauer und der Möglichkeit einer Antagonisierung durch Morphinantagonisten gut steuerbar. Es kann auch zur Kombinationsnarkose, für Regionalanästhesien und zur Prämedikation genutzt werden. Wegen der atemdepressorischen Wirkung ist die kontrollierte Beatmung Voraussetzung für die Anwendung von *Fentanyl*. Schließlich kann *Fentanyl* auch zur Behandlung akuter Erregungszustände eingesetzt werden.
Als transdermales therapeutisches System (Pflaster) eignet sich *Fentanyl* zur Behandlung von starken Schmerzen, da die Wirkstoffkonzentrationen bei dieser Applikationsform über mehrere Tage konstant gehalten werden können.
Als Buccaltablette oder Nasalspray kann *Fentanyl* zur Behandlung von Durchbruchschmerzen bei erwachsenen Krebspatienten, die bereits eine Opioidbasistherapie erhalten, eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Sehr häufig kann es zu Schläfrigkeit, Schwitzen, Juckreiz, Hautausschlag, Schwindel, Kopfschmerzen, Stimmungsveränderungen, Mundtrockenheit, Übelkeit und Erbrechen, Verstopfung, Blasenentleerungsstörungen oder verlangsamtem Herzschlag kommen. Auch über Verwirrtheit, Depressionen, Angststörungen, Halluzinationen, Nervosität, Verdauungsstörungen und Appetitlosigkeit wurde berichtet. Patienten, die von anderen Opioiden auf fentanylhaltige Pflaster umgestellt wurden, klagten häufig über Symptome eines Entzugs. Diese sind unter Umständen behandlungsbedürftig.

Wechselwirkungen

Fentanyl soll nicht mit anderen opioiden Schmerzmitteln oder mit MAO-Hemmern kombiniert werden, da schwere Kreislauf- und Atemstörungen auftreten können. Wirkstoffe, die auf das ZNS eine dämpfende Wirkung ausüben, wie Barbiturate und Benzodiazepine können ebenfalls bei gleichzeitiger Gabe eine Atemdepression auslösen und sollen nicht zusammen mit *Fentanyl* eingenommen werden. Gleiches gilt für den Genuss von Alkohol. Beruhigungsmittel, Schmerzmittel, sowie Allgemeinanästhetika und Muskelrelaxantien verstärken die Wirkungen von *Fentanyl*. *Cimetidin* und *Diltiazem* sowie andere Wirkstoffe, die den Leberstoffwechsel beeinflussen wie *Erythromycin*, *Ketoconazol*, *Itraconazol* oder *Ritonavir*, hemmen den Abbau von *Fentanyl* und verstärken somit seine Wirkung.

Kontraindikationen

Fentanyl darf bei Opiatabhängigkeit nicht verwendet werden. Auch bei Herzrhythmusstörungen oder Störungen des Nervensystems, Bewusstseinsstörungen, Störungen des Atemzentrums und der Atemfunktion sowie bei erhöhtem Hirndruck darf es nicht angewendet werden. Patienten, die unter Schock, unbehandelter Schilddrüsenunterfunktion, Epilepsie, Hypotension, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung, Gallenwegserkrankungen, Pankreatitis, entzündlichen Darmerkrankungen, Phäochromozytom oder Hautgeschwülsten leiden, dürfen *Fentanyl* nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung einnehmen. Ältere Patienten mit geringem Körpergewicht und Menschen mit Kopfverletzungen und Hirntumoren müssen bei der Behandlung mit *Fentanyl* besonders sorgfältig überwacht werden. Die Anwendung während der Geburt (inklusive Kaiserschnitt) ist wegen möglicher Atemdepression beim Kind nicht erlaubt. Ebenso dürfen Kinder < 1 J. nicht mit *Fentanyl* behandelt werden.

Dosierung

Zur Einleitung der Neuroleptanalgesie 0,3–0,7 mg i.v., entsprechend 0,005–0,010 mg/kg KGW. Erhaltungsdosen von 0,05–0,1 mg können bei Zeichen ungenügender Analgesie wie Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzanstieg, Tränenträufeln, Schwitzen u.ä. i.v. verabreicht werden.
Außerhalb der Neuroleptanalgesie als starkes Analgetikum 0,025–0,05 mg pro Dosis i.v. oder 0,05–0,1 mg pro Dosis i.m.; zur Prämedikation 0,05–0,15 mg (und 2,5–7,5 mg *Droperidol*) i.m. Als Nasalspray beträgt die ED 50 µg, eine Wiederholung ist nach frühestens 10 min möglich.

Kommentar

Fentanyl kann bei Kindern ab 2 J., die nur mit Opioidanalgetika ausreichend behandelt werden können, eingesetzt werden.
Durch geringfügige Strukturveränderungen wie das Einführen verschiedener Reste in das Molekül wurden eine Reihe gefährlicher Designerdrogen synthetisiert, beispielsweise Methylfentanyle und Benzylfentanyl.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

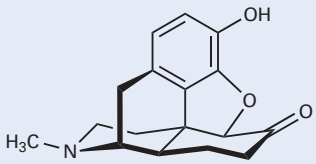
Abstral® (APS), Sublingualtbl.
Actiq® (Cephalon), Lutschtbl.
Breakyl Buccalfilm (Meda Pharma), Buccalfilm
Durogesic® SMAT (Janssen-Cilag), Transdermales Pfl.
Effentora® Buccal (Cephalon), Buccaltbl.
Fentadolon® (mibe), Transdermales Pfl.
Fentanyl-1A Pharma® (1A Pharma), Transdermales Pfl.
Fentanyl AbZ (AbZ-Pharma), Transdermales Pfl.
Fentanyl-Acino® (Acino/betapharm), Transdermales Pfl.
Fentanyl-Actavis (Actavis Deutschland), Transdermales Pfl., Inj-Lsg.
Fentanyl AL (ALIUD PHARMA), Transdermales Pfl.
Fentanyl AWD® (AWD.pharma), Transdermales Pfl.
Fentanyl B.Braun (B|BRAUN), Inj.-Lsg.
Fentanyl beta 12 µg/h (betapharm), Transdermales Pfl.
Fentanyl-CT (CT Arzneimittel), Transdermales Pfl.
Fentanyl-hameln (hameln), Inj.-Lsg.
Fentanyl Hennig® (Hennig Arzneimittel), Transdermales Pfl.
Fentanyl HEXAL® (HEXAL), Inj.-Lsg.
Fentanyl-HEXAL® MAT (HEXAL), Transdermales Pfl.
Fentanyl-HEXAL® TTS (HEXAL), Membranpfl.
Fentanyl®-Janssen (Janssen-Cilag), Inj.-Lsg.
Fentanyl Krewel® (Krewel Meuselbach), Transdermales Pfl.
Fentanyl-ratiopharm® (ratiopharm), Transdermales Pfl. (auch für Kdr. ab 2 J.), Inj.-Lsg.
Fentanyl RIEMSER® (RIEMSER), Transdermales Pfl.
Fentanyl-Rotexmedica (Rotexmedica), Inj.-Lsg.
Fentanyl Sandoz® (Sandoz), Transdermales Pfl.
Fentanyl STADA® (STADA), Matrixpfl.
Fentanyl TAD® MAT (TAD Pharma), Transdermales Pfl.
Fentanyl TEVA® (GRY), Transdermales Pfl.
Fentanyl Winthrop® (Winthrop), Transdermales Pfl.
Instanyl® (Nycomed Deutschland), Nasalspray
Matrifen® (Nycomed Deutschland), Transdermales Pfl.
PecFent® (Archimedes Pharma), Nasenspray

Hydrocodon

Siehe Kap. 13.

Hydromorphon

Hydromorphon, 4,5α-Epoxy-3-hydroxy-*N*-methylmorphinan-6-on, Schmp. 266–267 °C, eine in Wasser schwer lösliche Substanz, wird durch Isomerisierung von *Morphin* erhalten. Es wird meist als wasserlösliches Hydrochlorid (DAB) peroral oder parenteral eingesetzt.



Hydromorphon

Wirkung

Hydromorphon ist ein Metabolit von *Morphin*, *Codein* und *Dihydrocodein*. Es besitzt eine ca. 7fach stärkere Wirksamkeit als *Morphin*. Es bindet vorwiegend an μ-Rezeptoren und gering an κ-Rezeptoren. Die sedierende Wirkung ist gegenüber der von *Morphin* deutlich geringer. Im Vergleich zu *Morphin* wird die Substanz nicht so häufig eingesetzt.

Pharmakokinetik

Hydromorphon wird peroral oder auch rektal angewendet resorbiert, wobei die Bioverfügbarkeit zu 60 bzw. 35 % ermittelt wurde. Maximale Blutkonzentrationen werden nach 1 h erreicht. Bei parenteraler Applikation setzt die Wirkung schon nach ca. 15 min ein. Die Wirkdauer beträgt ca. 5 h, durch Retardierung kann sie auf bis zu 24 h ausgedehnt werden. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 8 % und lässt somit im Gegensatz zu *Fentanyl* (90 %) und *Buprenorphin* (96 %) keine Interaktionen mit weiteren Arzneistoffen erwarten. Die Metabolisierung läuft hauptsächlich über Glucuronidierung ab, Hauptmetabolit ist Hydromorphon-3-glucuronid, das ebenso wie unverändertes *Hydromorphon* mit einer Eliminationshalbwertszeit von 2–3(1,9–2,5) h renal ausgeschieden wird. Anders als bei *Morphin* wird kein 6-Glucuronid gebildet. Ob *Hydromorphon* über das Cytochrom-P450-System abgebaut wird, ist nicht eindeutig geklärt. *Hydromorphon* kann die Plazentarschranke überschreiten und in die Muttermilch übergehen.

Indikationen

Hydromorphon ist ein Analgetikum zur Behandlung chronisch starker und stärkster Schmerzen (Stufe III

im WHO-Stufenschema) vor allem bei älteren Patienten. Es ist eine gute Alternative zu *Morphin*.

Unerwünschte Wirkungen

Wie bei allen stark wirkenden Opioidanalgetika treten Obstipation, Übelkeit und Erbrechen auf. Ebenso kann es zu Benommenheit, Stimmungsveränderungen sowie zu Veränderungen des endokrinen und autonomen Nervensystems kommen. Bei Überdosierung kann es zu Miosis, Atemdepression und niedrigem Blutdruck kommen. *Hydromorphon* kann eine harnverhaltende Wirkung auslösen. Daher muss bei entsprechend gefährdeten Patienten der Füllungszustand der Harnblase kontrolliert werden. Weitere Nebenwirkungen sind Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Geschmacksveränderungen und verminderter Sexualtrieb. Die Anwendung von *Hydromorphon* kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwächeanfällen bis zum Ohnmachtsanfall und zu Herzversagen führen. In seltenen Fällen kann bei vorbelasteten Patienten ein Asthmaanfall ausgelöst werden. Bei klinischen Tests mit retardiertem *Hydromorphon* waren die häufigsten Nebenwirkungen Verstopfung, Übelkeit und Erbrechen. Sie konnten in der Regel durch eine Verringerung der Dosis, Abführmittel oder gegebenenfalls auch Antiemetika behandelt werden.
Aufgrund der euphorisierenden Wirkung hat *Hydromorphon* ein hohes Suchtpotential.

Wechselwirkungen

Hydromorphon verstärkt die Wirkung von Tranquilantia, Anästhetika, Hypnotika, Sedativa, Alkohol, Muskelrelaxantien und Antihypertensiva.

Kontraindikationen

Hydromorphon darf nicht bei Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen gegeben werden. Bei gestörter Atemfunktion, erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf es ebenfalls nicht gegeben werden. Zusätzlich sind entzündliche Darmerkrankungen, Ileus, Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und Krämpfe der ableitenden Harnwege Kontraindikationen. Weitere Kontraindikationen sind erhöhte zentrale Krampfbereitschaft, Myxödeme, Gallenwegserkrankungen und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Bei Schwangeren soll *Hydromorphon* nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Für die Behandlung von stillenden Müttern mit starken Schmerzmitteln gehört *Hydromorphon* zu den Mitteln der Wahl.

Dosierung

Peroral initial 1,3–2,6 mg alle 4 h oder 2-mal tgl. 4 mg retardiert (alle 12 h). Parenteral 1–2 mg als i.m.- oder s.c.-Injektion alle 4–6 h, oder 1–1,5 mg langsam als i.v.-Injektion. Kdr. 0,015 mg/kg KGW als i.m.- oder s.c.-Injektion.

Kommentar

Eine multizentrische Anwendungsbeobachtung mit 670 Patienten ergab, dass *Hydromorphon* bei starken Schmerzen innerhalb von 2 bis 3 Wochen eine Abnahme der durchschnittlichen Schmerzintensität um im Mittel 65 % bewirkte.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

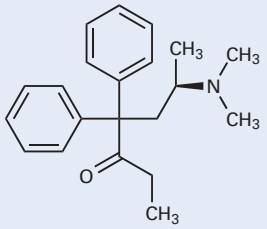
Handelspräparate

Hydromorphon AL (ALIUD Pharma), Retardtbl.
Hydromorphon Aristo long (Aristo Pharma), Retardtbl.
Hydromorphon-AWD® retard (AWD.pharma), Retardtbl.
Hydromorphon-dura (Mylan dura), Retardtbl.
Hydromorphon-HCl -1A Pharma (1A Pharma), Retardkps.
Hydromorphon-HCl AbZ (AbZ Pharma), Retardkps.
Hydromorphon-HCl-Actavis (Actavis Deutschland), Retardkps.
Hydromorphon-HCl Heumann (heumann Pharma), Retardkps.
Hydromorphon-HEXAL® (HEXAL), Retardtbl., Inj.-Lsg.
Hydromorphon-neuraxpharm 1xtgl (neuraxpharm), Retardtbl.
Hydromorphon-ratiopharm® (ratiopharm), Retardtbl.
Hydromorphon STADA® (STADApharm), Retardtbl.
Hydromorphon-Winthrop (Winthrop), Retardtbl.
Jurnista® (Janssen-Cilag), Retardtbl.
Palladon® (Mundipharma), Kps., Retardkps., Inj.-Lsg.

Levomethadon

Levomethadon, (*R*)-6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptan-3-on, wird heute anstelle des Razemats *Methadon* verwendet, nachdem man erkannt hat, dass die Toxizität des (*R*)-Antipoden deutlich geringer und

die Wirksamkeit wesentlich stärker als die des (*S*)-Antipoden ist. Bei *Levomethadon* handelt es sich um eine basische, alkaloidähnliche Substanz, die als wasserlösliches Hydrochlorid, *Levomethadonhydrochlorid* Ph.Eur., Schmp. 241 °C, verwendet wird.



Levomethadon

Wirkungen

Levomethadon ist ein μ-Opioidrezeptoragonist und löst die typischen Wirkungen der Opioide aus. Es wirkt stärker analgetisch als *Morphin* (etwa 3–4-mal so stark), außerdem hält die Wirkung länger an. Ferner besteht ein spasmolytischer Effekt und bei höherer Dosierung auch eine sedative Wirkung, die jedoch individuellen Schwankungen unterliegt.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit von *Levomethadon* beträgt ca. 90 %, maximale Plasmakonzentrationen findet man bei peroraler Gabe nach 1–5 h, nach s.c.-/i.m.-Gabe nach 1–2 h. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 60–90 % und die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt bei 35 h. Die analgetische Wirkung tritt 10–20 min nach parenteraler Gabe ein. Trotz der längeren Halbwertszeit ist die Wirkdauer einer Einzeldosis mit 4 h ähnlich wie die von *Morphin*. Erst bei wiederholter Gabe kommt es zu kumulativen Effekten und einer Wirkung von über 24 h. Die Substanz wird in der Leber metabolisiert, die Ausscheidung erfolgt mit Harn und Galle.

Indikationen

Levomethadon wird bei starken Schmerzen eingesetzt. Die Indikationen gleichen denen von *Morphin*. Bei Gallen- und Nierenkoliken kann es wegen der Tonussteigerung der glatten Muskulatur nur beschränkt angewandt werden, eventuell in Kombination mit dem Spasmolytikum *Fenpipramid* (in Deutschland nicht im Handel). *Levomethadon* ist weiter zugelassen zur Anwendung im Rahmen eines integrierten Behandlungskonzepts in der Substitutionstherapie bei Opiatabhängigkeit.

Unerwünschte Wirkungen

Es besteht die Gefahr der Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit. Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung führt zu Entzugserscheinungen. *Levomethadon* kann zu Sedierung, Euphorie und Wahrnehmungsstörungen führen. Eine weitere wichtige Nebenwirkung ist die Atemdepression. Zusätzlich besteht eine erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Es kommt vermehrt zu einem erhöhten Tonus der glatten Muskulatur. Dadurch entsteht häufig eine Obstipation, die bei längerer Anwendung meist mit Abführmitteln behandelt werden muss. Auch Krämpfe der Muskulatur in den Gallenwegen und der Bauchspeicheldrüse und Harnverhalten können vorkommen. Weitere Nebenwirkungen sind Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Geschmacksveränderungen und verminderter Sexualtrieb. Die Anwendung von *Levomethadon* kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwächeanfällen bis zum Ohnmachtsanfall und zu Herzversagen führen. In seltenen Fällen kann bei vorbelasteten Patienten ein Asthmaanfall ausgelöst werden.

Wechselwirkungen

Bei der Behandlung potenziell praedisponierter Patienten mit hoch dosiertem *Levomethadon* muss mit dem Auftreten von Torsades de pointes gerechnet werden, besonders auch dann, wenn gleichzeitig andere durch CYP3A4 metaboliserte Medikamente gegeben werden.
Levomethadon soll nicht mit anderen Opiaten oder mit MAO-Hemmern kombiniert werden, da schwere Kreislauf- und Atemstörungen auftreten können. Wirkstoffe, die auf das zentrale Nervensystem eine dämpfende Wirkung ausüben, wie Barbiturate und Benzodiazepine können bei gleichzeitiger Gabe eine Atemdepression auslösen und sollen nicht zusammen mit *Levomethadon* eingenommen werden. Gleiches gilt für den Genuss von Alkohol. Sedativa oder Hypnotika, Allgemeinanästhetika und Muskelentspannungsmittel. Muskelrelaxantien verstärken die Wirkungen von *Levomethadon*. *Cimetidin* und *Diltiazem* sowie andere Wirkstoffe, die den Leberstoffwechsel beeinflussen wie *Erythromycin*, *Ketoconazol*, *Itraconazol* oder *Ritonavir*, hemmen den Abbau und verstärken somit die Wirkung von *Levomethadon*. Sie sollen deshalb nicht gemeinsam eingenommen werden.

Kontraindikationen

Wichtigste Kontraindikationen sind Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit

erhöhtem Hirndruck, erhöhter zentraler Krampfbereitschaft, Bewusstseinsstörungen, Myxödem, entzündlichen Darmerkrankungen oder Ileus darf *Levomethadon* ebenfalls nicht gegeben werden. Bei einer Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll *Levomethadon* nicht angewendet werden. Weitere Gegenanzeigen sind Gallenwegserkrankungen und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse. Bei Schwangeren sollte *Levomethadon* nur in Ausnahmefällen gegeben werden. Für die Behandlung von stillenden Müttern mit starken Schmerzmitteln gehört *Levomethadon* allerdings zu den Mitteln der Wahl.

Dosierung

Analgesie: ED 2,5–7,7 mg als i.m.- oder s.c.-Injektion, oder peroral, bei i.v.-Injektion 2,5 mg. Bei wiederholter Gabe niedriger dosieren.
Substitution: Initial peroral 15–20 mg morgens entsprechend der Entzugssymptomatik.

Kommentar

Im Vergleich zu *Morphin* sind die Nebenwirkungen von *Levomethadon* etwas geringer. Es wirkt weniger beruhigend und weniger euphorisierend als *Morphin*. Die Gefahr einer sich entwickelnden Abhängigkeit durch *Levomethadon* scheint im Vergleich zu *Morphin* ebenfalls geringer zu sein.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

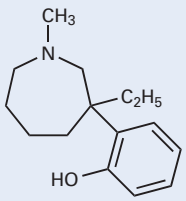
L-Polamidon® (Sanofi-Aventis), Trpf., Inj.-Lsg., Lsg. zur Substitution
Methaliq (HEXAL), Lsg. z. Einnehmen (1 %, Razemat!)

Meptazinol

Meptazinol, (*RS*)-3-(3-Ethyl-1-methylazepan-3-yl)-phenol, Schmp. 127–133 °C, ist eine basische Substanz, die als sehr leicht wasserlösliches Hydrochlorid parenteral und peroral angewendet wird.

Wirkungen

Meptazinol ist ein Partialantagonist mit Verlust der Wirkstärke bei Dosissteigerung und möglicherweise psychotomimetischen Effekten. In klinischen Studien



Meptazinol

erwies sich die analgetische Potenz von *Meptazinol* in etwa mit der von *Pethidin* oder *Pentazocin* vergleichbar. Im Vergleich mit *Morphin* beträgt die relative Wirkstärke etwa 0,1–0,2. Die Wirkung setzt meist schnell ein, die Wirkungsdauer ist kurz. Die analgetische Wirkung lässt sich durch *Naloxon* fast vollständig aufheben. Zudem vermittelt *Meptazinol* analgetische Effekte durch eine Hemmung der Acetycholinesterase. Diese Wirkung ist durch anticholinerg wirkende Substanzen wie *Atropin* oder *Scopolamin* zu antagonisieren.

Pharmakokinetik

Nach parenteraler Applikation (i.v./i.m./s.c.) tritt die Wirkung nach etwa 15–60 min ein, und maximale Plasmakonzentrationen findet man nach ca. 30 min, nach peroraler Gabe nach 0,5–2 h. Die Bioverfügbarkeit nach i.m.-Injektion beträgt 98 %. Die Plasmaeiweißbindung ist mit 27 % gering, die Elimination aus dem Plasma hat eine Halbwertszeit von 2–3 h. *Meptazinol* wird nach Metabolisierung zu 70 % renal ausgeschieden. Die Wirkdauer beträgt 2–3 h.

Indikationen

Meptazinol eignet sich zur Behandlung mittelstarker bis starker Schmerzen, auch während der Geburt.

Unerwünschte Wirkungen

Häufig wird eine leichte Blutdrucksenkung mit orthostatischen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Schwindel beobachtet. Unter *Meptazinol* kommt es ferner zu Angst, Atemdepression, Benommenheit, Euphorie, Halluzinationen, Schmerz an der Injektionsstelle und Sehstörungen. Nach längerer Anwendung kann es zu Störungen der Libido und/oder Potenz kommen. Auch Veränderungen der Lymphozytenfunktion (geschwächte Immunabwehr) können auftreten. Gelegentlich sind auch Hauterscheinungen mit Juckreiz und Exanthemen beschrieben worden. Die Gefahr der Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit scheint bei *Meptazinol* etwas geringer zu sein als bei den übrigen Stoffen dieser

Gruppe. Ein plötzliches Absetzen oder ein Unterbrechen der Behandlung führt zu Entzugserscheinungen. Mit verstärkter Sedierung ist zu rechnen bei gleichzeitiger Gabe anderer zentraldämpfender Arzneistoffe oder Alkohol.

Wechselwirkungen

Leberenzyminduzierende Pharmaka wie *Diphenhydramin* oder *Prednisolon* können die Wirkung von *Meptazinol* abschwächen. Eine Wirkungsverstärkung kann bei gleichzeitiger Gabe mit Acetylcholinesterasehemmern auftreten.

Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen sind Herzinfarkt, Kinder und Jugendliche < 16 J. wegen mangelnder Erfahrungen und Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff. Vorsicht ist geboten bei Asthma bronchiale, Atemstörungen, Cor pulmonale, Schädel-Hirntrauma und intrakranieller Drucksteigerung. Bei schwerer Leber- und Niereninsuffizienz und Myxödem sollte die Anwendung vermieden werden. Wegen mangelnder Erfahrung keine Anwendung in der Schwangerschaft (außer zur Linderung von Wehenschmerzen) und Stillzeit. Bei Neugeborenen ist Atemdepression möglich.

Dosierung

Mittl. ED 50–100 mg als i.v.- oder 75–150 mg als i.m.-Injektion. Nachinjektion der gleichen Dosis nach 2–4 h; im ersten Abschnitt der Geburt bis zu 2 mg/kg KGW.

Kommentar

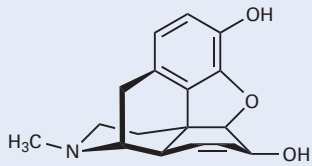
Wegen kurzer Wirkdauer und fehlender peroraler Zubereitungen ist *Meptazinol* ungeeignet bei chronischen Schmerzen. In höheren Dosen bei zunehmenden Opioid-antagonistischen Wirkungen ist es schlechter verträglich als *Morphin*. Es hat keinen Stellenwert in der Schmerztherapie.

Handelspräparate

Meptid® (RIEMSER), Inj.-Lsg.

Morphin

Morphin, (5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*R*)-4,5-Epoxy-*N*-methyl-7-morphinen-3,6-diol, Schmp. 197 °C, das Hauptalkaloid des *Opium*, wird aus *Opium*, Mohnkapseln oder Mohnstroh gewonnen. Es wird sowohl als *Morphinhydrochlorid* Ph.Eur., *Morphinhydrochlorid-3-Wasser*, Schmp. ca. 200 °C, in Form von farblosen, seidenartigen Nadeln oder als kristallines Pulver bzw. Würfel, als auch als kristallines *Morphinsulfat* Ph.Eur., *Morphinsulfat-5-Wasser*, Schmp. ca. 250 °C, peroral und parenteral verwendet. Beide Salze sind wasserlöslich.



Morphin

Wirkungen

Morphin ist ein voller Agonist an Opioidrezeptoren. Im Vordergrund steht dabei die Aktivierung der μ-Rezeptoren. Zu κ-Rezeptoren hat *Morphin* eine geringere Affinität. Es wirkt zentral dämpfend und zentral erregend und hat periphere Wirkungen. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Anlagerung an Opiatrezeptoren.

Im Vordergrund der zentral dämpfenden Wirkung steht die analgetische Wirkung, die beim Menschen schon bei Dosen von 10 mg eintritt. Sie beruht auf der Hemmung der Erregungsleitung in postsynaptischen Nervenbahnen. Der Schmerz wird zwar noch lokalisiert, aber nicht mehr als schmerzhaft bzw. unangenehm wahrgenommen. Neben der analgetischen Wirkung besteht eine sedative und hypnotische Wirkung, in hohen Dosen bis zur Narkose. *Morphin* bewirkt Stimmungsänderungen (Euphorie, Dysphorie) und wirkt dämpfend auf das Atemzentrum. Diese Wirkung beruht auf einer heraufgesetzten Reizschwelle für die Kohlendioxidmessung im Blut. *Morphin* hemmt das Hustenzentrum im Gehirn. Bei Dosen von 20–30 mg kommt es zur Herabsetzung der Erregbarkeit des Atem- und Hustenzentrums beim Menschen. Auch eine Wirkung auf das Brechzentrum in der Medulla oblongata ist nachgewiesen. Es kommt nach einer anfänglichen Reizung des Brechzentrums zur Dämpfung. Zu Beginn der Therapie kann es zu Übelkeit und Erbrechen kommen, da *Morphin* direkt auf das Brechzentrum im Hirnstamm wirkt. Nach einiger Zeit lässt diese Wirkung meist nach. Einzig die Obstipation scheint keiner Gewöhnung zu unterliegen. Eine weitere zentrale Wirkung ist die Hemmung der Ausschüttung von Releasinghormonen.

Morphin wirkt auch dämpfend auf die Sympathicuszentren, so dass der Sympathicustonus in der Periphe-

rie gesenkt wird. Durch Erregung der Oculomotoriuskerne des Parasympathicus im Gehirn kommt es zur Miosis.
Die peripheren Wirkungen äußern sich in einer Beeinflussung des Magen-Darm-Traktes mit den Symptomen einer verzögerten Magenentleerung und Herabsetzung der Drüsensekretion. Man findet eine spastische Obstipation und es kann zur gehemmten Peristaltik und zur Tonussteigerung der Sphinktermuskeln kommen. Dadurch wird die Darmperistaltik gestört und es können Blasenentleerungsstörungen auftreten. Am Herzen führt *Morphin* zu einer ausgeprägten Bradykardie durch eine Stimulation der Vagusnerven und Hemmung des Sympathicus. An den Gefäßen kommt es zur Vasodilatation, was den Blutdruck, gerade im Zusammenwirken mit der Bradykardie absenken kann.
Die Vergiftung durch *Morphin* (auch die Überdosierung seiner Derivate) ist durch Miosis, Bewusstlosigkeit, Zyanose, verlangsamte und flache Atmung, erniedrigte Körpertemperatur und kalte Haut sowie durch fehlende Reflexe und Tonusverlust der Skelettmuskulatur gekennzeichnet.
Morphin erzeugt psychische und physische Abhängigkeit. Charakteristisch ist die Toleranzentwicklung bei wiederholter Gabe (Gewöhnung).

Pharmakokinetik

Morphin wird aus dem Magen-Darm-Trakt, vorwiegend aus dem oberen Dünndarmbereich, schnell resorbiert. Nach peroraler Gabe liegt die Bioverfügbarkeit wegen des relativ hohen First-pass-Effektes (30–50 %) bei etwa 25 %. Eine höhere Bioverfügbarkeit wird durch s.c.- oder i.m.-Applikation erreicht, teilweise auch durch rektale Anwendung. Bei diesen Applikationsarten tritt die Wirkung wie nach peroraler Gabe nach 30–60 min ein. Einen schnelleren Wirkungseintritt nach 15–30 min erreicht man durch i.v.-Injektion. Bei Retardzubereitungen tritt die maximale Wirkung nach 3–4 h ein. Die Wirkungsdauer liegt bei 2–4 h, und die Plasmaeiweißbindung schwankt zwischen 25 und 38 %. *Morphin* wird im Darmepithel und vor allem in der Leber fast vollständig metabolisiert, wobei das antagonistische 3-Glucuronid den Hauptanteil bildet. Das in geringerer Menge gebildete 6-Glucuronid besitzt eine deutliche analgetische Wirkung. Diese ist stärker als die des *Morphin* und hält auch länger an. Hingegen sind die übrigen Metabolite (O-Methyl- und N-Demethylderivate) unbedeutend. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,6–4,7 h, so dass nach 24 h > 90 % einer Dosis ausgeschieden sind, wobei der größte Teil (90 %) renal eliminiert wird. *Morphin* kann die Plazentarschranke überschreiten und in die Muttermilch übergehen.

Indikationen

Die Anwendung von *Morphin* erfolgt bei starken und stärksten Schmerzen. Bei akuten starken Schmerzen sollte *Morphin* auf Grund des schnelleren Wirkungseintritts in Form von Injektionen verabreicht werden. Bei chronischen Schmerzen kann es als Suppositorium oder als Retardzubereitung gegeben werden. Mit Retardzubereitungen können Konzentrationsschwankungen, sowie Über- oder Unterdosierungen weitgehend vermieden werden, wodurch Patienten mit chronischen Schmerzen im Idealfall dauerhaft ausreichend schmerzstillend versorgt werden. *Morphin* wird zunehmend mehr angewendet. Die Behandlung sollte nach den WHO-Prinzipien erfolgen, d.h. nach einem abgestuften Titrierplan, Einnahme nach einem festen Zeitplan, perorale Applikation und individuelle Dosierung.

Unerwünschte Wirkungen

Morphin führt zur Abhängigkeit. Die Anwendung kann zu Sedierung, Euphorie und Wahrnehmungsstörungen führen. Am häufigsten treten Übelkeit (40 %) und Erbrechen (15 %) auf seltener im Liegen und nach wiederholter Gabe. Wichtige Nebenwirkung ist die Atemdepression. Sie tritt vor allem bei älteren Patienten mit Atemwegserkrankungen auf. Durch die Hypoventilation kommt es zu Hyperkapnie, Hirngefäßerweiterung und Hirndruckanstieg, deshalb Vorsicht bei Hirntumoren und Hirnverletzungen. Zusätzlich besteht eine erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Durch Tonuserhöhung der glatten Muskulatur entsteht häufig eine Obstipation, die bei längerer Anwendung meist mit Abführmitteln behandelt werden muss. Zusätzlich kann es zu Krämpfen der Muskulatur in den Gallenwegen und der Bauchspeicheldrüse kommen. Außerdem kann *Morphin* eine harnverhaltende Wirkung auslösen. Hierbei kommt es zu einer verkrampften Schließmuskulatur der Harnblase, die eine Blasenüberfüllung verursachen kann. Daher muss bei entsprechend gefährdeten Patienten der Füllungszustand der Harnblase kontrolliert werden, weil durch die schmerzlindernde Wirkung von *Morphin* eine Blasenüberfüllung eventuell nicht bemerkt wird. Bei älteren Patienten oder in höheren Dosen kann Blutdruckabfall auftreten.
Das Reaktionsvermögen ist bei Einnahme von *Morphin* so weit beeinträchtigt, dass das Führen von Maschinen oder die aktive Teilnahme am Straßenverkehr gefährlich sind.

Wechselwirkungen

Arzneistoffe, die dämpfend auf das Gehirn wirken, wie Alkohol, Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen von *Morphin*. Vor allem Atembeschwerden können ein gefährliches Ausmaß annehmen. Eine Vorbehandlung von Patienten mit MAO-Hemmern kann lebensbedrohende Wechselwirkungen mit *Morphin* hinsichtlich der Gehirntätigkeit, der Atmungs- und Kreislauffunktion haben.
Die gleichzeitige Einnahme von Beruhigungsmitteln, Schlafmitteln, Narkosemitteln und Muskelrelaxantien verstärkt die Wirkung von *Morphin*. Andererseits kann *Morphin* die Wirkung der Muskelrelaxantien, *Pancuronium* oder *Vecuronium* verstärken.
Schmerzmittel wie *Pentazocin* und *Buprenorphin* oder das Antibiotikum *Rifampicin* verringern die schmerzlindernden Wirkungen von *Morphin* und können bei Abhängigen die typischen Entzugssymptome auslösen.

Kontraindikationen

Die Anwendung von *Morphin* soll nicht bei von anderen Opioiden oder suchtfördernden Substanzen Abhängigkeiten erfolgen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Morphin* ebenfalls nicht gegeben werden. Auch bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus soll *Morphin* nicht angewendet werden. Bei einer Prostatavergrösserung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll *Morphin* ebenfalls nicht angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Für den Einsatz bei Schwangeren gilt, dass *Morphin* nur in Ausnahmefällen gegeben werden sollte. Bei der Anwendung eines starken Schmerzmittels in der Geburtsphase werden andere Opioide bevorzugt. Für die Behandlung von starken Schmerzen während der Stillzeit gehört *Morphin* allerdings zu den Mitteln der Wahl.

Dosierung

Parenteral: 10–20 mg als s.c.- oder i.m.-Injektion alle 4 h, besonders schneller Wirkungseintritt mit 5–10 mg als langsame i.v.-Injektion (Herzinfarkt, Lungenödem, Allgemeinanästhesie); epidural 1–4 mg in 10–15 ml 0,9 % NaCl-Lösung verdünnt, intrathekal 0,1–0,5 mg verdünnt. Peroral: tgl. ein- bis 2-mal 30 mg als Retardzubereitung, zur Behandlung akuter Schmerzattacken 15 mg als Tropfen bei Bedarf bis zu 5-mal tgl.

Kommentar

Eine Studie auf der Basis von Krankenkassendaten zeigte eine deutliche Zunahme der Opioidverordnungen in Deutschland zwischen den Jahren 2000 und 2010 um 37 %, wobei die Opioide überwiegend zur Behandlung von nicht-tumorbedingten Schmerzen verordnet wurden. Nur 23 % der Patienten waren Tumorpatienten.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

***Morphinhydrochlorid*:**

Morphin-HCl Krewel (Krewel Meuselbach), Retardtbl.
Morphin Merck (Merck), Inj.-Lsg., Inf.-Lsg.Trpf.
M-STADA® (STADA Arzneimittel), Retardtbl.

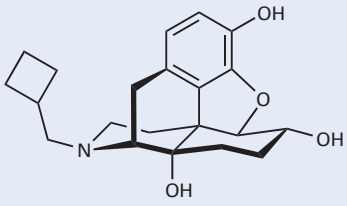
***Morphinsulfat*:**

Capros® (medac), Retardkps.
Capros® akut (medac), Kps.
Kapanol® (GlaxoSmithKline), Retardkps.
M-beta® (betapharm), Retardtbl.
M-long® (Grünenthal), Retardkps.
Morixon® (cell pharm), Inj./Inf.-Lsg.
Morphanton® (Juta Pharma/Q-Pharm), Retardtbl., Brausetbl.
Morphin AL (ALIUD PHARMA), Retardtbl.
Morphin Aristo (Aristo Pharma), Retardtbl.
Morphin-hameln (hameln plus), Inj.-Lsg.
Morphin Heumann (HEUMANN Pharma), Retardtbl.
Morphin HEXAL® (HEXAL), Retardkps., Retardtbl., Inj.-Lsg.
Morphin-neuraxpharm retard (neuraxpharm), Retardtbl.
MORPHIN-PUREN® (Actavis Deutschland), Retardtbl.
Morphin-ratiopharm® (ratiopharm), Retardtbl., Inj.-Lsg.
Morphinsulfat AbZ (AbZ-Pharma), Retardtbl.
Morphinsulfat-GRY® (GRY), Retardtbl., Inj.-Lsg., Inf.-Lsg.
Morph® Sandoz® (Sandoz), Retardtbl.
MSI Mundipharma® (Mundipharma), Inj.-Lsg.
MSR Mundipharma® (Mundipharma), Supp.
MST Mundipharma® (Mundipharma), Retardtbl., Retardgranulat
M-STADA® (STADA Arzneimittel), Retardtbl., Inj.-Lsg.

MST Continus® (Mundipharma), Retardkps.
PAINBREAK® (RIEMSER), Brausetbl.
Sevredol® (Mundipharma), Filmtbl.

Nalbuphin

Nalbuphin, (5*R*,6*S*,9*R*,13*S*,14*R*)-17-Cyclobutylmethyl-4,5-epoxymorphinan-3,6,14-triol, Schmp. 230,5 °C, ist ein partialsynthetisches Produkt, das als wasserlösliches Hydrochlorid zur parenteralen Applikation zur Verfügung steht. Es zeigt mit der Hydroxylgruppe in Position 14 Verwandtschaft zu *Oxycodon* und *Oxymorphon*, die Cyclobutylmethylgruppe lässt die Ähnlichkeit mit *Buprenorphin*, *Butorphanol* und auch *Naloxon* erkennen.



Nalbuphin

Wirkungen

Nalbuphin ist ein partieller Opioidrezeptoragonist mit ähnlichen Wirkungen wie *Morphin*. Es ist ein κ-Rezeptoragonist und ein partieller μ-Rezeptorantagonist. In klinischen Studien dämpft *Nalbuphin* mittlere und schwere Schmerzen in äquianalgetischen Dosen wie *Morphin* (rel. Wirkstärke 0,7–0,8). Die schmerzstillende Wirkung lässt sich jedoch bei Dosissteigerung wie bei anderen Partialantagonisten nicht steigern. Das Vasomotorenzentrum wird praktisch nicht beeinflusst. Niedrige Dosen führen zu einer Atemdepression, die derjenigen von *Morphin* entspricht. Im Unterschied zu *Morphin* erreicht die atemdepressorische Wirkung jedoch bald ein Maximum („ceiling effect") bei Dosen über 20 mg/70 kg KGW. *Nalbuphin* hebt eine durch *Fentanyl* bedingte Atemdepression ohne analgetischen Wirkverlust auf. Es kann daher zur sequentiellen Analgesie bei der Neuroleptanalgesie wie *Naloxon* eingesetzt werden, zeigt jedoch nicht dessen unerwünschte kreislaufstimulierende Wirkung. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis wird im ganzen als günstig angesehen, jedoch darf das Risiko einer Suchtentwicklung nicht außer acht gelassen werden.

Pharmakokinetik

Der Wirkungseintritt erfolgt 10–20 min nach i.v.-Injektion, die Plasmaeiweißbindung beträgt etwa 50 %. Die Substanz wird größtenteils durch Glucuronidierung und Sulfatierung in der Leber metabolisiert und nach Metabolisierung zu etwa 70 % renal und bis zu 16 % mit den Faeces eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei knapp 3 h, die Wirkungsdauer beträgt ca. 5 h.

Indikationen

Nalbuphin wird zur kurzzeitigen Behandlung von mittelstarken bis starken Schmerzen nach Operationen oder bei Schmerzen nach einem Herzinfarkt verwendet. Zusätzlich kann eine Anwendung in der Frauenheilkunde erfolgen, wobei es auch in der Geburtsphase eingesetzt wird. Aufgrund des besonderen Wirkungsmechanismus von *Nalbuphin* kann die Substanz als Gegenmittel gegeben werden, wenn im Rahmen einer Narkose andere Opioide zu herabgesetzten Atemfunktionen führen.
Wegen vergleichsweise seltener hämodynamischer Störungen kann *Nalbuphin* auch bei Patienten mit Herzinfarkt oder Angina pectoris versucht werden.

Unerwünschte Wirkungen

Nalbuphin kann zu Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen führen. Auch können Stimmungsveränderungen und Wahrnehmungsstörungen auftreten. Zusätzlich kann *Nalbuphin* zur Hemmung der Atmung und, in höheren Dosen besonders bei Kindern, zu Krampfanfällen führen. Im Bereich der Haut kann es zu verstärktem Schwitzen, Juckreiz und zu Exanthemen kommen. Daneben können Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung auftreten, wobei bei höheren Dosen Übelkeit und Erbrechen im Vordergrund stehen. Kreislaufprobleme und Störungen bei der Entleerung der Harnblase wurden beobachtet. Es können Spasmen, besonders in den Gallenwegen, und Miosis ausgelöst werden. *Nalbuphin* kann auf Grund der teilweise antagonistischen Wirkung bei opioidabhängigen Personen zu Entzugserscheinungen führen. Diese Entzugssymptome können so schwerwiegend sein, dass zum Aufheben der Symptome die Gabe von *Morphin* erforderlich sein kann.

Wechselwirkungen

Arzneistoffe, die dämpfend auf das Gehirn wirken, wie Alkohol, Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen. Bei gleichzeiti-

ger Gabe mit Phenothiazinen oder Penicillinen, kann es vermehrt zu Müdigkeit und Erbrechen kommen. *Nalbuphin* kann die schmerzlindernde Wirkung von *Fentanyl* abschwächen.

Kontraindikationen

Siehe bei *Morphin*. – Bei bereits verminderter Atemfunktion und bei einem erhöhtem Hirndruck darf *Nalbuphin* nicht gegeben werden. Wenn eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion vorliegt, muss die Dosierung vermindert werden. Für die Anwendung bei Schwangeren ist *Nalbuphin* nicht das Mittel der Wahl, wobei die Anwendung während der Geburt eine Ausnahme darstellt. Hierbei ist zu beachten, dass es bei dem Neugeborenen zu Beeinträchtigungen der Atem- und Kreislauffunktion kommen kann.

Dosierung

Mittl. ED Erw. 0,15–0,30 mg/kg KGW, Kdr. 0,10–0,24 mg/kg KGW als i.v.-Injektion alle 3–6 h, maximale TD Erw. 2,4 mg/kg KGW, Kdr. 2,0 mg/kg KGW.

Kommentar

Die Vorteile des Partialantagonisten *Nalbuphin* liegen darin, dass eine opioidbedingte Atemdepression, z. B. postoperativ nach dem Einsatz von *Fentanyl* während der Narkose, aufgehoben werden kann bei gleichzeitiger Fortführung der Schmerzbehandlung, da *Nalbuphin* selbst analgetisch wirkt.
Hinweise: Maximale Anwendungsdauer 3 d. – Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

Nalpain® (STRAGEN), Inj.-Lsg.

Opium

Opium Ph.Eur. ist der aus eingeschnittenen, unreifen Früchten von *Papaver somniferum* L. gewonnene, an der Luft getrocknete Milchsaft. Es enthält mindestens 10,0 % *Morphin*, mindestens 2 % *Codein* und höchstens 3 % *Thebain*, berechnet auf die getrocknete Droge. Daneben findet sich eine Reihe weiterer Alkaloide, etwa 45 sind z. Z bekannt, von denen *Noscapin* (= Narcotin) als Antitussivum und *Papaverin* als Spasmolytikum gebraucht werden (Kap. 13 bzw. 38). Unter *Opium* in Verschreibungen ist laut DAB (mit Lactose) eingestelltes *Opium* mit einem Morphingehalt von 9,8 bis 10,2 % zu verstehen. Weiter wird *Opium* in Form von *Opiumtinktur* DAB mit einem Morphingehalt von 0,95–1,05 % verwendet. Der früher gebrauchte Opiumextrakt ist zwar in der BtMVV noch aufgeführt, im Arzneibuch jedoch nicht mehr beschrieben.

Wirkungen

Neben der analgetischen Wirkung hat *Opium* auch krampflösende, appetithemmende und antidiarrhoische Wirkungen. Es wirkt ferner hypnotisch und beruhigend, weswegen es besonders in asiatischen Ländern als Rauschmittel verwendet wird.

Indikationen

Opium kann als *Opiumtinktur* zur Behandlung von schweren Schmerzen, Steinkoliken und Spasmen im Abdomen sowie zur Behandlung schwerer, spastischer Durchfälle eingesetzt werden, jedoch sollte sie erst dann eingesetzt werden, wenn eine andere Therapie versagt und anhaltender Tenesmus bestehen. Die Anwendung ist bei Peritonitis und Appendizitis zu vermeiden.

Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen sind ähnlich denen des *Morphin*. Die gefährlichste, zentralnervös vermittelte Nebenwirkung von *Opium* ist die Atemdepression durch Inhibition des Atemzentrums im Hirnstamm. Dieses kann sich vor allem bei rascher starker Dosierung lebensgefährlich auswirken. *Opium* erhöht die Kontraktion des Pylorussphinkters und hemmt die Peristaltik sowie verringert die Magensaft- und Schweißdrüsensekretion. Folgen sind verzögerte Magenentleerung, Übelkeit und Erbrechen, Obstipation und trockene Haut. Bei wiederholter Zufuhr entwickelt sich Toleranz gegenüber den analgetischen und euphorisierenden Wirkungen. Zu den körperlichen Langzeitfolgen des Missbrauchs gehören Appetitlosigkeit und dadurch Gewichtsverlust bis zur Abmagerung und völligen Entkräftung sowie Kreislaufstörung und Muskelschmerzen. Bei Überdosierung droht akute Atemlähmung mit Todesfolge. Psychische Auswirkungen sind Abhängigkeit, Antriebsschwäche, Depressionen, häufig starke Persönlichkeitsveränderungen einhergehend mit Apathie.

Wechselwirkungen

Arzneistoffe, die dämpfend auf das Gehirn wirken, wie Alkohol, Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung, aber auch die Nebenwirkungen.

Kontraindikationen

Keine Anwendung von *Opium* soll erfolgen bei Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Opium* ebenfalls nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus sowie bei Peritonitis und Appendizitis. Bei einer Vergrößerung der Prostata, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll ebenfalls keine Anwendung erfolgen. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem, Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und erhöhte zentrale Krampfbereitschaft.

Dosierung

Mittl. ED 5–20 Trpf. (1 g Tct. ∼ 20 Trpf. ∼ 10 mg*Morphin*)*Opiumtinktur*, maximale ED 1,5 g, maximale TD 5,0 g.

Kommentar

In Deutschland ist gegenwärtig *Opium* nur noch zur Behandlung chronischen Durchfalls verschreibungsfähig.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

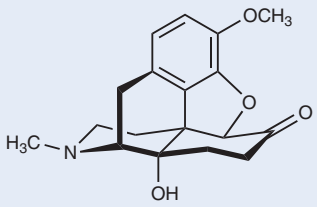
Opiumtinktur ist rezepturmäßig in jeder Apotheke erhältlich.

Oxycodon

Oxycodon, 4,5α-Epoxy-14-hydroxy-3-methoxy-*N*-methylmorphinan-6-on, Schmp. 218–220 °C, wird partialsynthetisch aus *Thebain* gewonnen. Es wurde lange Zeit in Deutschland nicht genutzt. Nachdem es sich jedoch, besonders in den USA, als wirkungsvolle und zugleich nebenwirkungsarme Alternative zu *Morphin* bei der Behandlung von chronischen Schmerzen bewährt hat, wird es seit 1998 auch in Deutschland als *Oxycodonhydrochlorid*, Schmp. 270–272 °C (Zers.), peroral genutzt.

Wirkungen

Oxycodon ist ein Opioidrezeptoragonist (μ- und κ-Affinität) mit starken analgetischen Wirkungen



Oxycodon

ähnlich wie *Morphin*, allerdings ist seine Wirkung auf das Atemzentrum stärker und auf den Magen-Darm-Bereich geringer als die des *Morphin*. Seine analgetische Potenz ist etwa 2-mal stärker als die des *Morphin*. *Oxycodon* wirkt auch dämpfend auf das Hustenzentrum.

Pharmakokinetik

Oxycodon wird nach peroraler Gabe gut und schnell resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt etwa 66(–80)%. Der Wirkungseintritt erfolgt nach ca. 1 h. Maximale Plasmakonzentrationen treten nach 1–1,5 h auf, bei Retardtabletten nach 3 h. Die Wirkungsdauer kann bis zu 6 h, bei Einsatz von Retardzubereitungen bis zu 12 h erreichen. *Oxycodon* wird in Darm und Leber zu Noroxycodon, Oxymorphon und mehreren Glucuronidkonjugaten metabolisiert und mit seinen Metaboliten renal und mit den Faeces ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 2–5(4–6) h.

Indikationen

Oxycodon wird bei starken bis sehr starken Schmerzen (Stufe III im WHO-Stufenschema) eingesetzt. Es hat sich auch bei Arthrose-, Kopf- und Zahnschmerzen bewährt.
Seit Mai 2014 ist die retardierte Kombination von *Oxycodon* und *Naloxon* zugelassen zur Second-line-Behandlung des schweren bis sehr schweren Restless-legs-Syndroms.

Unerwünschte Wirkungen

Es besteht die Gefahr einer Abhängigkeit. Die Anwendung von *Oxycodon* kann zu Sedierung, Euphorie, Wahrnehmungsstörungen, erhöhter zentraler Krampfbereitschaft und Atemdepression führen. Es kommt zu einem erhöhten Tonus der glatten Muskulatur. Dadurch entsteht häufig eine Obstipation, die bei längerer Anwendung meist mit Abführmitteln behandelt werden muss. Zusätzlich kann es zu Krämpfen der Muskulatur in den Gallenwegen und der Bauchspeicheldrüse kommen. Außerdem kann *Oxycodon* eine harnverhaltende Wirkung auslösen.

Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol, anderen opioiden Schmerzmitteln, Neuroleptika, Antidepressiva wie selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern, Mitteln zur Behandlung der Parkinsonkrankheit, Antihistaminika, Mitteln gegen Übelkeit und Erbrechen sowie Beruhigungs- und Schlafmitteln kann die Nebenwirkungen von *Oxycodon* verstärken. *Cimetidin* kann den Abbau von *Oxycodon* hemmen und erhöht damit dessen Nebenwirkungen.

Kontraindikationen

Keine Anwendung von *Oxycodon* soll erfolgen bei Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Oxycodon* ebenfalls nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus. Bei einer Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll es ebenfalls nicht angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse und erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. *Oxycodon* soll mangels Erfahrung nicht bei Schwangeren und Stillenden angewendet werden. Kinder < 12 J. sollen *Oxycodon* ebenfalls nicht erhalten.

Dosierung

Initial 10 mg als Retardtabl. alle 12 h, nach 1–2 d auf tgl. 2-mal 20 mg erhöhen. Weitere Dosisanpassung mit einem Drittel der TD. Die retardierte Kombination aus *Oxycodon* und *Naloxon* ist für die perorale Anwendung bestimmt. Die Anfangsdosis für nicht-opioid-gewöhnte Patienten beträgt 10/5 mg *Oxycodon/Naloxon* alle 12 h.
Hinweis: Die Tabletten werden bei Missbrauch zerrieben, wobei die Retardierung unwirksam und der gesamte Inhalt der Tabletten sofort wirksam wird, sodass eine tödliche Überdosierung resultieren kann. Auf Veranlassung der FDA hat der US-amerikanische Hersteller im Juli 2001 die stärkste mögliche Warnung („black box warning“) der Poduktinformation beigefügt.

Kommentar

Oxycodon hat ein starkes Suchtpotenzial und verändert nachweislich die Gehirnphysiologie. Zur Behandlung von Tumorschmerzen liegen keine ausreichenden Daten vor. Die Fixkombination aus retardiertem *Oxycodon* und retardiertem *Naloxon* wurde 2006 im Fast-Track-Verfahren in Deutschland zugelassen. Sie wird allerdings nicht zur Behandlung von starken Schmerzen empfohlen. *Oxycodon* darf wegen der Verstärkung schwerer Nebenwirkungen nicht zusammen mit einem alkoholischen Getränk eingenommen werden (siehe Wechselwirkungen).
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

Oxycodon-HCl AbZ (AbZ-Pharma), Retardtbl.
Oxycodon-HCl Aristo® (Aristo Pharma), Retardtbl.
Oxycodon-HCl AWD (AWD-pharma), Retardtbl.
Oxycodon-HCl beta (betapharm), Retardtbl.
Oxycodon-HCl-CT (CT Arzneimittel), Retardtbl.
Oxycodon-HCl duro (Mylan dura), Retardtbl.
Oxycodon-HCl HEXAL® (HEXAL), Retardtbl.
Oxycodon-HCl-ratiopharm® (ratiopharm), Retardtbl.
Oxycodon-HCl Sandoz® (Sandoz), Retardtbl.
Oxycodon-HCl STADA® (STADA Arzneimittel), Retardtbl.
Oxycodon-HCl Winthrop (Winthrop), Retardtbl.
Oxycodonhydrochlorid 1A Pharma (1A Pharma), Retardtbl.
Oxycodonhydrochlorid-Actavis (Actavis), Kps.
Oxycodonhydrochlorid-CT (CT-Arzneimittel), Retardtbl.
Oxycodonhydrochlorid Hennig (Hennig), Retardtbl.
Oxycodonhydrochlorid Heumann (Heumann Pharma), Retardtbl.
OXYGESIC® (Mundipharma), Retardtbl., Kps., Inj.-Lsg.
OXYGESIC® Dispersa (Mundipharma), Schmelztbl.

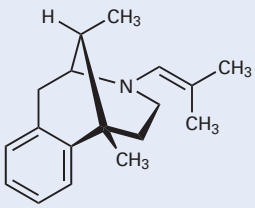
Kombinationspräparate

TARGIN® (Mundipharma), *Oxycodon*, *Naloxon* Retardtbl.

Pentazocin

Pentazocin Ph.Eur., (2*R**,6*R**,11*R**)-1,2,3,4,5,6-Hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butenyl)-2,6-methano-3-benzazocin-8-ol, Schmp. 145–147 °C, gehört zur Gruppe der Benzomorphane mit einer stark reduzierte Morphinstruktur. Es handelt sich um eine basische Substanz, die als wasserlösliches

Hydrochlorid, *Pentazocinhydrochlorid* Ph.Eur., Schmp. 218 bzw. 254 °C, oder als *Pentazocinlactat* peroral und parenteral angewendet wird.



Pentazocin

Wirkungen

Pentazocin ist ein partieller Agonist und wirkt vorwiegend als κ-Rezeptoragonist und gleichzeitig als schwacher μ-Rezeptorantagonist. Bei parenteraler Applikation zeigt *Pentazocin* etwa ein Drittel des analgetischen Effekts von *Morphin*, jedoch einen zweimal stärkeren Effekt als *Pethidin*. Zentrale Wirkungen sind wie bei den übrigen Stoffen dieser Gruppe Sedierung, Atemdepression und Erbrechen. Die spastisch-obstierende Wirkung ist deutlich geringer als die von *Morphin*. *Pentazocin* zeigt parallel morphinantagonistische Eigenschaften; es ruft daher bei mit *Morphin* oder morphinartigen Stoffen behandelten Patienten Entzugssymptome hervor. Die Gefahr der Entwicklung einer Abhängigkeit scheint etwas geringer als nach *Morphin* zu sein.

Pharmakokinetik

Pentazocin wird nach peroraler Gabe resorbiert, aufgrund des hohen First-pass-Effektes beträgt die Bioverfügbarkeit nur ca. 18 %. Bei i.v.-/i.m.-, s.c.-Gabe erfolgt der Wirkungseintritt nach 2–3/10–20 min, bei peroraler Gabe nach 15–30 min. Maximale Plasmakonzentrationen findet man bei i.m.-, s.c.-Gabe nach 15–60 min, bei peroraler Gabe nach 1–3 h. Die Wirkung hält nach i.v.-Injektion > 2 h, bei peroraler Gabe 4–5 h an. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 50–75 %. Nach Metabolisierung in der Leber erfolgt die Ausscheidung vorwiegend renal mit einer Halbwertszeit von 2–3 h.

Indikationen

Pentazocin wird gegen mittelschwere bis schwere Schmerzen eingesetzt (Stufe III im WHO Stufenschema).

Unerwünschte Wirkungen

Diese entsprechen qualitativ denen des *Morphin* und seiner Derivate, wobei jedoch z.T. quantitative Unterschiede auftreten. Eine Hemmung des Atemzentrums führt nach hohen Dosen zu Atemlähmung und Tod (Antidote, Kap. 7). Bei *Pentazocin* werden Blutdrucksenkung mit orthostatischen Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen und Sedation weniger beobachtet als bei anderen Stoffen dieser Gruppe. Besonders nach höheren Dosen treten Halluzinationen, Dysphorie, Angst und Verwirrtheitszustände auf. Fast regelmäßig kommt es zu spastischer Obstipation, Tonuserhöhung der Schließmuskeln des Magens, der Harnblase (Harnverhaltung), der Gallen- und Pankreasgänge. Auch wenn bei Koliken der Schmerz unterdrückt wird, kann die Spastik verstärkt sein. Nach längerer Anwendung kann es zu Störungen der Libido und/oder Potenz kommen. Auch Veränderungen der Lymphozytenfunktion (geschwächte Immunabwehr) können auftreten. Gelegentlich sind auch Hauterscheinungen mit Juckreiz und Exanthemen beschrieben worden. Bei *Pentazocin* besteht die Gefahr der Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit, allerdings scheint sie etwas geringer als bei den übrigen Stoffen zu sein. Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung führt zu Entzugserscheinungen. Mit verstärkter Sedierung ist zu rechnen bei gleichzeitiger Gabe anderer zentraldämpfender Arzneistoffe oder Alkohol.

Wechselwirkungen

Wirkstoffe, die auf das Gehirn eine dämpfende Wirkung ausüben, wie Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung von *Pentazocin*.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Pentazocin* nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus. Bei einer Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll *Pentazocin* nicht angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Bei Schwangeren soll *Pentazocin* nur in Ausnahmefällen gegeben werden. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem Herzinfarkt darf *Pentazocin* wegen seiner Wirkung

auf das Herz-Kreislaufsystem mit Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie bei entzündlichen Lebererkrankungen und schwere Nierenfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Patienten, die mit MAO-Hemmern behandelt werden oder die bereits hohe Dosen von Opioiden erhalten haben.
In der Geburtshilfe hat sich *Pentazocin* neben *Tilidin* durchsetzen können, allerdings muss bei Neugeborenen mit einer herabgesetzten Atemfunktion gerechnet werden. Für die Behandlung von stillenden Müttern ist *Pentazocin* wegen mangelnder Erfahrung nicht geeignet.

Dosierung

30 mg langsam als i.v.- oder i.m.-Injektion oder peroral bzw. rektal 50 mg alle 3–4 h. TD 360 mg parenteral.

Kommentar

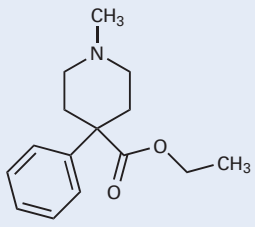
Pentazocin kann bei Galle- und Nierenkoliken wegen der Tonussteigerung der glatten Muskulatur nur beschränkt angewandt werden. Ebenso sollte es auch bei Herzinfarkt nicht verwendet werden.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

Fortral® (Sanofi-Synthelabo), Kps., Supp., Inj.-Lsg. (Nicht mehr verkehrsfähig ab 1. Januar 2009 wegen Erlöschen der fiktiven Zulassung)

Pethidin

Bei *Pethidin*, Ethyl 1-methyl-4-phenylpiperidin-4-carboxylat, handelt es sich um eine basische Substanz, die als wasserlösliches Hydrochlorid, *Pethidinhydrochlorid* Ph.Eur., Schmp. 186–189 °C, peroral und parenteral angewendet wird.



Pethidin

Wirkungen

Pethidin ist ein stark wirksames Analgetikum mit ähnlichen aber nicht identischen Eigenschaften wie *Morphin*, da es ebenfalls ein Agonist am μ-Rezeptor ist. Sedation, Atemdepression und Euphorie treten in analgetisch äquipotenten Dosen wie bei *Morphin* auf. *Pethidin* bildet den aktiven Metaboliten Norpethidin, welcher im Körper kumulieren und Krampfanfälle auslösen kann. Es eignet sich daher nur als Analgetikum bei akuten Schmerzen, nicht zur Dauertherapie. Im Gegensatz zu *Morphin* stimuliert *Pethidin* leicht die Wehentätigkeit.

Pharmakokinetik

Pethidin zeigt infolge eines ausgeprägten First-pass-Effektes eine Bioverfügbarkeit von etwa 50 %. Der Wirkungseintritt erfolgt 15 min nach peroraler Gabe. 1–2 h nach peroraler Gabe findet man maximale Plasmakonzentrationen, und die Wirkung hält etwa 2–4 h an. Die Plasmaeiweißbindung liegt bei 50 %, die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 3–6 h, und nach Metabolisierung in der Leber erfolgt die Ausscheidung vorwiegend renal. Ein geringer Teil wird zu Norpethidin demethyliert, das konvulsiv wirkt und eine Halbwertszeit von 15–20 h hat und bei hohen Dosen Tremor, Muskelzuckungen und Krämpfe auslösen kann.

Indikationen

Pethidin dient zur Behandlung schwerer Schmerzen.

Unerwünschte Wirkungen

Die Nebenwirkungen entsprechen qualitativ denen des *Morphin* und seiner Derivate, wobei jedoch z.T. quantitative Unterschiede auftreten. *Pethidin* wirkt weniger dämpfend auf das Hustenzentrum und führt auch in weniger Fällen zur Obstipation.
Eine Hemmung des Atemzentrums führt nach hohen Dosen zu Atemlähmung und Tod (Antidote, Kap. 7). Häufig werden eine leichte Blutdrucksenkung mit orthostatischen Beschwerden sowie Übelkeit, Erbrechen und Sedation beobachtet. Fast regelmäßig kommt es zu spastischer Obstipation, Tonuserhöhung der Schließmuskeln des Magens, der Harnblase (Harnverhaltung), der Gallen- und Pankreasgänge. Auch wenn bei Koliken der Schmerz unterdrückt wird, kann die Spastik verstärkt sein. Nach längerer Anwendung kann es zu Störungen der Libido und/oder Potenz kommen. Auch Veränderungen der Lymphozytenfunktion (geschwächte Immunabwehr) können auftreten. Gelegentlich sind

auch Hauterscheinungen mit Juckreiz und Exanthemen beschrieben worden. Weitere Nebenwirkungen von *Pethidin* sind Sehstörungen, Appetitlosigkeit, Geschmacksveränderungen und verminderter Sexualtrieb. Außerdem kann die Anwendung zu Überempfindlichkeitsreaktionen, Schwächeanfällen bis zum Ohnmachtsanfall und zu Herzversagen führen. In seltenen Fällen kann bei vorbelasteten Patienten ein Asthmaanfall ausgelöst werden. Ein plötzliches Absetzen oder Unterbrechen der Behandlung führt zu Entzugserscheinungen. Mit verstärkter Sedierung ist zu rechnen bei gleichzeitiger Gabe anderer zentraldämpfender Arzneistoffe oder Alkohol.
Hinweis: Bei *Pethidin* gilt die Gefahr der Entwicklung einer physischen und psychischen Abhängigkeit als besonders ausgeprägt.

Wechselwirkungen

Pethidin darf nicht gleichzeitig oder bis 14 d nach einer Therapie mit MAO-Hemmern verabreicht werden, da lebensbedrohliche Wechselwirkungen im ZNS sowie auf Atmungs- und Kreislauffunktionen beobachtet wurden. Wirkstoffe, die auf das Gehirn eine dämpfende Wirkung ausüben, wie Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung von *Pethidin*. Die gleichzeitige Anwendung mit oralen Kontrazeptiva ist zu vermeiden, da der Abbau von *Pethidin* gehemmt wird. Bei Kombination mit *Rifampicin*, *Phenytoin* und *Digitoxin* kann es zur Wirkungsverstärkung und Kumulation kommen. Vorsicht ist bei gleichzeitiger Anwendung mit Anticholinergika geboten. Wirkungsverstärkung und paralytischer Ileus sind möglich.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Pethidin* nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus. Bei einer Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht, und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll *Pethidin* nicht angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Bei Schwangeren soll *Pethidin* nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem Herzinfarkt darf *Pethidin* wegen seiner Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem mit Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie bei entzündlichen Lebererkrankungen und schweren Nierenfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Bei der Behandlung von Stillenden gilt *Pethidin* als ein Mittel der Wahl.

Dosierung

25–150 mg als s.c.-, i.m.-, i.v.-Injektion (langsam), peroral alle 3–4 h, maximale TD 500 mg.

Kommentar

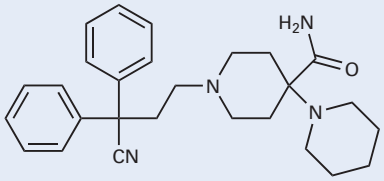
Pethidin bewirkt nur eine geringe Tonussteigerung der glatten Muskulatur. Da diese jedoch deutlich geringer ist als die von *Morphin*, sollte bei der Indikation Galle- und Nierenkoliken *Pethidin* oder die Kombination von *Levomethadon* mit dem Spasmolytikum *Fenpipramid* angewendet werden.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

Dolantin® (Sanofi-Aventis), Trpf., Supp., Inj.-Lsg.
Pethidin-hameln (hameln plus), Inj.-Lsg.

Piritramid

Piritramid, 1′-(3-Cyan-3,3-diphenylpropyl)-1,4′-bipiperidin-4′-carboxamid, Schmp. 149–150 °C, zeigt strukturelle Verwandtschaft mit *Levomethadon*. Es handelt es sich um eine basische Substanz, die als wasserlösliches Salz, *Piritramid*-(*RR*)-*tartrat*, parenteral angewendet wird.



Piritramid

Wirkungen

Piritramid ist ein stark wirkendes Opioidanalgetikum mit ähnlichen Eigenschaften wie *Morphin*. Es ist ein reiner μ-Rezeptoragonist und wirkt etwas schwächer jedoch länger als *Morphin*. Die analgetische Potenz beträgt ca. 0,7, d. h. 15–20 mg *Piritramid* entsprechen ca. 10–15 mg *Morphin*.

Pharmakokinetik

Nach i.v.-Injektion setzt die Wirkung innerhalb von wenigen Minuten ein, nach i.m.-Injektion in etwa 15 min. Die schmerzstillende Wirkung hält etwa 6 h an. Die Substanz wird nach Metabolisierung vorwiegend mit den Faeces ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 4–10 h.

Indikationen

Piritramid ist geeignet zur Behandlung starker Schmerzen. Es wird zur Behandlung postoperativer Schmerzen, auch Tumorschmerzen, eingesetzt.
Hinweis: *Piritramid* kann bei Gallen- und Nierenkoliken wegen der Tonussteigerung der glatten Muskulatur nur beschränkt angewandt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Piritramid wirkt im Vergleich zum *Morphium* stärker sedierend und ähnlich stark atemdepressiv. Jedoch treten im Vergleich zum *Morphin* seltener Übelkeit, Erbrechen und Obstipation auf. Es kann zu geringfügiger Bradykardie mit orthostatischer Dyregulation kommen. Bei rascher intravenöser Injektion kann eine Hypotonie entstehen. Weitere mögliche Nebenwirkungen sind Obstipation, Bronchospasmus und Harnverhalt. Koliken können durch *Piritramid* verstärkt werden.

Wechselwirkungen

Bei der Behandlung von schweren, chronischen Schmerzen tritt durch gleichzeitige Verabreichung von Neuroleptika (z.B. *Haloperidol* 3-mal täglich 0,5–1 mg peroral für Erwachsene) nicht nur eine Steigerung der schmerzstillenden Wirkung von *Piritramid*, sondern gleichzeitig auch eine günstige Wirkung auf Übelkeit und Erbrechen sowie auf den psychischen Zustand des Patienten ein.
Piritramid darf nicht gleichzeitig oder bis 14 d nach einer Therapie mit MAO-Hemmern verabreicht werden, da lebensbedrohliche Wechselwirkungen im ZNS sowie auf Atmungs- und Kreislauffunktionen beobachtet wurden. Wirkstoffe, die auf das Gehirn eine dämpfende Wirkung ausüben, wie Barbiturate und Benzodiazepine sowie andere opioide Schmerzmittel verstärken die Wirkung von *Piritramid*. Durch *Piritramid* kann die Wirkung des Muskelrelaxans *Pancuronium* verstärkt werden.

Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Abhängigkeiten von anderen Opioiden oder Sucht fördernden Substanzen. Bei gestörter Atemfunktion, Zuständen mit erhöhtem Hirndruck und Bewusstseinsstörungen darf *Piritramid* nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Darmerkrankungen durch Entzündungsprozesse oder durch einen Ileus. Bei einer Prostatavergrößerung, die mit vermehrter Restharnbildung einhergeht und bei Krämpfen der ableitenden Harnwege soll *Piritramid* nicht angewendet werden. Weitere Kontraindikationen sind Gallenwegserkrankungen, Myxödem und Entzündungen der Bauchspeicheldrüse sowie erhöhte zentrale Krampfbereitschaft. Bei schwangeren Frauen soll *Piritramid* nur in Ausnahmefällen angewendet werden. Bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder Herzinfarkt darf *Piritramid* wegen seiner Wirkung auf das Herz-Kreislaufsystem mit Steigerung von Blutdruck und Herzfrequenz sowie bei entzündlichen Lebererkrankungen und schweren Nierenfunktionsstörungen nicht gegeben werden. Keine Anwendung bei Patienten mit erhöhtem Hirndruck. Bei Kindern < 1 J. sollte *Piritramid* nicht angewendet werden. Für die Schmerzbehandlung von schwangeren Frauen und stillenden Müttern sollte auf *Morphin* ausgewichen werden, weil hierfür mehr Erfahrungen vorliegen.

Dosierung

15–30 mg als i.m.- oder s.c.-Injektion, 7,5–22,5 mg als langsame i.v.-Injektion als ED alle 6–8 h wiederholen. Bei schwersten chronischen Schmerzen bis zu einer Höchstmenge von 6000 mg/30 d, maximale TD 600 mg.

Kommentar

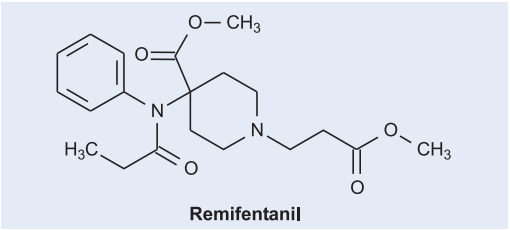
Die atemdepressive Wirkung ist mit der wirkungsäquivalenten Dosis *Morphin* vergleichbar und durch *Naloxon* vollständig reversibel.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

Dipidolor® (Janssen-Cilag), Inj.-Lsg.
Piritramid-hameln (hameln pharma plus), Inj.-Lsg.

Remifentanil

Remifentanil, Methyl 4-(methoxycarbonyl)-4-[(1-oxopropyl)phenylamino]piperidin-1-propanoat, ist eine Substanz, die als wasserlösliches Hydrochlorid parenteral eingesetzt wird.



Remifentanil

Wirkungen

Remifentanil wirkt als selektiver Agonist am μ-Opioidrezeptor mit einer relativen Potenz von 200 zur Referenzsubstanz *Morphin*. Es ruft die typischen Opioidwirkungen wie Analgesie, Miosis, Euphorie und Atemdepression hervor. *Remifentanyl* unterscheidet sich von anderen stark wirksamen Analgetika vorwiegend durch den sehr raschen Wirkungseintritt und die sehr kurze Wirkungsdauer, d.h. besonders in den pharmakokinetischen Daten.

Pharmakokinetik

Plasmakonzentrationen von *Remifentanil* sind nach Injektion der Dosis proportional. Die Eiweißbindung beträgt etwa 70 %. Die effektive Halbwertszeit liegt zwischen 3 und 20 min. Die mittlere Clearance (bei Gesunden) wurde zu 40 ml/kg/min bestimmt. Die Wirkung setzt sofort ein und klingt bereits 5–10 min nach Absetzen ab. *Remifentanyl* wird auf Grund seiner Esterstruktur durch unspezifische Blut- und Gewebsesterasen schnell zur nahezu unwirksamen Carbonsäure metabolisiert, die mit einer Halbwertszeit von 2 h renal eliminiert wird.

Indikationen

Remifentanil ist das erste Kurzanalgetikum, das als Zusatz bei Allgemeinanaesthesien geeignet ist, auch zur Herzchirurgie sowie bei Kindern ab 1 Jahr.
Hinweis: *Remifentanil* darf nur von Personen eingesetzt werden, die speziell im Gebrauch von Anästhetika geschult sind und die die Erkennung und Behandlung der möglichen Nebenwirkungen potenter Opioide, einschließlich der kardiopulmonalen Reanimation, beherrschen.

Unerwünschte Wirkungen

Häufig treten Muskelrigidität, Erbrechen und Übelkeit auf. Deutliche Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle sind beschrieben worden. Als seltener bzw. auf Einzelfälle beschränkt werden akute Atemdepression und Atemstillstand, Bradykardie, Frösteln, Hypoxie, Verstopfung und Sedierung sowie anaphylaktische Reaktionen bisher beschrieben. Deutliche Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle sind ebenfalls beschrieben worden.

Wechselwirkungen

Remifentanil verstärkt die Wirkungen zentraldämpfender Pharmaka, insbesondere die Atemdepression. Eine Verstärkung der Wirkung von *Remifentanil* durch CYP3A4-Inhibitoren wie z.B., *Erythromycin*, *Itraconazol*, *Ketoconazol*, *Diltiazem*, *Cimetidin* und *Ritonavir* muss berücksichtigt werden. MAO-Hemmer müssen wegen potentiell toxischer Interaktion 14 d vorher abgesetzt werden.

Kontraindikationen

Als alleiniges Mittel zur Einleitung der Anästhesie darf *Remifentanil* nicht eingesetzt werden. Epidurale und intrathekale Applikation soll nicht erfolgen. Wie andere zentral wirksame Analgetika soll auch *Remifentanil* in der Schwangerschaft, besonders im 1. Trimenon, nur in begründeten Ausnahmefällen eingesetzt werden. Eine Anwendung während der Geburt wird nicht empfohlen. Falls eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich wird, so ist das Stillen für mindestens 24 h nach der Anwendung zu unterbrechen.

Dosierung

Initialdosis 1 μg/kg KGW langsam über mindestens 30 sec; die Repetitionsdosis bzw. Erhaltungsdosis als Infusion muss unbedingt dem Alter des Patienten angepasst werden (siehe ausführliche Angaben des Herstellers).

Kommentar

Remifentanil wird vor allem im Rahmen der totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) eingesetzt, oft in Kombination mit *Propofol*. Aufgrund der kurzen Halbwertzeit wird *Remifentanil* meist kontinuierlich z. B. über eine Spritzenpumpe zugeführt. Es kommt daher auch kaum zur Kumulation im Fettgewebe. Diese sehr gute Steuerbarkeit hat zu einer weiten Verbreitung, speziell in der ambulanten Anästhesie, beigetragen.

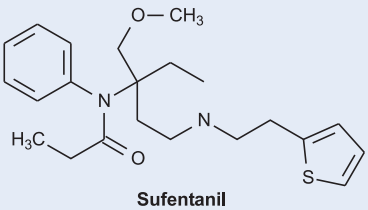
Handelspräparate

Remifentanil-Actavis (Actavis Deutschland), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Remifentanil B.Braun (B.Braun), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.

Remifentanil-hameln (Hameln Pharma), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Remifentanil HEXAL (HEXAL), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Remifentanil Kabi (Fresenius Kabi), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Remifentanil Teva® (Teva), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Ultiva® (GlaxoSmithKline), Plv. für Inj.-/Inf.-Lsg.-Konz.
Hinweis: *Remifentanil* ist in Anlage III zu § 1 BtMG (verkehrsfähige und verschreibungsfähige Stoffe) gelistet und darf nur für den Praxis- bzw. Stationsbedarf verschrieben werden.

Sufentanil

Sufentanil, *N*-{4-(Methoxymethyl)-1-[2-(2-thienyl)-ethyl]-4-piperidyl}propionanilid, eine kristalline Substanz, Schmp. 97 °C, ist ein Strukturanalogon des *Alfentanil* und des *Fentanyl* und untersteht wie letztere der BtmVV. Es wird in Form des Dihydrogencitrats, *Sufentanil Citrate*, als wasserlösliche Zubereitung in Injektionslösungen verwendet.



Sufentanil

Wirkungen

Als Opioid mit rein agonistischer Wirkung bindet *Sufentanil* mit hoher Affinität an μ-Opioidrezeptoren, jedoch auch an κ-Rezeptoren und führt so zu den typischen Opioidwirkungen wie Analgesie, Atemdepression, Euphorie und Miosis. Es ist eine sehr potente Substanz mit der 10-fachen Wirkstärke von *Fentanyl* und der 1000-fachen Wirkstärke von *Morphin*. Die gut lipidlösliche Substanz wird als Anästhetikum und Analgetikum genutzt, wobei sie in der anästhetischen Wirkung *Fentanyl* übertrifft. Die Wirkung setzt nach intravenöser Injektion schnell ein und hält weniger lange an. *Sufentanil* hat sich besonders in der großen Chirurgie bewährt (Herzoperationen, Bypass usw.) sowie zur Prämedikation.

Pharmakokinetik

Nach i.v.-Injektion verteilt sich *Sufentanil* auf Grund seiner Lipophilie rasch in fetthaltigen Geweben. Es wird eine Drei-Kompartment-Kinetik angenommen mit einer Verteilungsphase ($t_{1/2}$ etwa 1,4 min), einer Rückverteilung mit einer Halbwertszeit von ca. 17 min und einer Eliminationshalbwertszeit von etwa 2,7 h. Besonders der letzte Wert ist stark vom Zustand des Patienten abhängig. So wurden Werte von 4, 10 und sogar 12 h in der Literatur berichtet. Die Wirkdauer beträgt ca. 30 min. Die Plasmaeiweißbindung ist hoch, > 90 %, die Metabolisierung, N-Dealkylierung und O-Demethylierung, erfolgt überwiegend in der Leber, die Ausscheidung mit dem Harn.

Indikationen

Sufentanil kann zur i.v.-Anästhesie bei allen Eingriffen, bei denen eine endotracheale Intubation und Beatmung durchgeführt wird, eingesetzt werden, entweder als Komponente in Kombinationsnarkosen oder auch als Monoanästhetikum. Es kann weiter als analgetisches Adjuvans zu epidural appliziertem *Bupivacain* während der Wehen und vaginalen Entbindung und bei postoperativen Schmerzen genutzt werden. I. v. appliziertes *Sufentanil* ist indiziert als Analgetikum während der Einleitung und/oder Aufrechterhaltung von bilanzierten Allgemeinanästhesien bei Kindern >1 Monat. Epidurales *Sufentanil* ist indiziert für die postoperative Behandlung von Schmerzen nach allgemeinchirurgischen, thorakalen oder orthopädischen Eingriffen bei Kindern, die 1 J. und älter sind.

Unerwünschte Wirkungen

Diese entsprechen im Prinzip denjenigen der übrigen zentral wirksamen Analgetika (Kap. 2). Die wichtigsten sind: Sedierung, Atemdepression, die oft länger anhält als die Analgesie, Bronchospasmus, Bradykardie, Hypotonie, Obstipation, Nausea, Erbrechen, Miktionsbeschwerden und Miosis. Erbrechen, Übelkeit und Obstipation treten seltener auf als nach *Morphin*. Eine längere Anwendung kann zu physischer und/oder psychischer Abhängigkeit und Entzugssymptomen führen. Bei Anwendung im Rahmen der Anästhesie oder Intensivmedizin ist diese Gefahr jedoch gering.

Wechselwirkungen

Sufentanil verstärkt die Wirkungen zentraldämpfender Pharmaka, insbesondere die Atemdepression. Eine Verstärkung der Wirkung von *Sufentanil* durch CYP3A4-Inhibitoren wie z.B. *Erythromycin*, *Itraconazol*, *Ketoconazol*, *Diltiazem*, *Cimetidin* oder *Rito-*

navir muss berücksichtigt werden. MAO-Hemmer müssen wegen potentiell toxischer Interaktion 14 d vorher abgesetzt werden.

Kontraindikationen

Sufentanil darf wie andere Opioide nicht eingesetzt werden bei allen Zuständen, bei denen eine Dämpfung des Atemzentrums vermieden werden muss. Weiter soll es nicht bei akuten hepatischen Porphyrien sowie bei Säuglingen gebraucht werden. Vorsicht ist geboten bei erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft, bei Phäochromozytom, Pankreatitis, Myxödem, bei obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen, bei Gallenwegserkrankungen, Prostatahypertrophie, bei Zuständen mit erhöhtem Hirndruck sowie bei Hypotension infolge Hypovolämie. Bei bereits bestehender Abhängigkeit von Opioiden sollte nach Möglichkeit auf den Einsatz von *Sufentanil* verzichtet werden.

Dosierung

Die Dosierung hat sich individuell nach dem KGW und dem jeweiligen Zustand des Patienten zu richten. In Kombinationsnarkosen werden zur Einleitung 0,5–5 µg/kg KGW entweder als i.v.-Bolus oder als Infusion über 2–10 min empfohlen. Die Erhaltungsdosis beträgt 0,15–0,7 µg/kg KGW. Als Monoanästhetikum in der Kardio- und Neurochirurgie mit 100 % Sauerstoff werden zur Einleitung 8–30 µg/kg KGW als langsame i.v.-Injektion oder Kurzinfusion (2–10 min) gebraucht, die Erhaltungsdosis beträgt hier 0,35–1,4 µg/kg KGW. Durch die große Variabilität der pharmakokinetischen Parameter bei Neugeborenen können keine verlässlichen Dosierungsempfehlungen für Neugeborene gegeben werden.

Kommentar

Sufentanil ist wegen der kurzen Wirkdauer und der Möglichkeit einer Antagonisierung durch *Naloxon* gut steuerbar. Im Oktober 2012 wurde *Sufentanil* zur Anwendung in der Pädiatrie zugelassen und dementsprechend die Fach- und Gebrauchsinformation geändert.

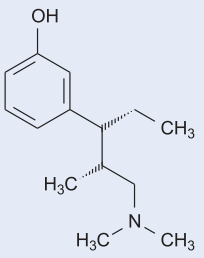
Handelspräparate

Sufenta®/-mite/-epidural (Janssen-Cilag), Inj.-Lsg. (nur AP)
Sufentanil-Actavis (Actavis Deutschland), Inj.-Lsg.
Sufentanil-hameln (hameln plus), Inj.-Lsg.
Sufentanil HEXAL® (HEXAL), Inj.-Lsg.
Sufentanil-ratiopharm® (ratiopharm), Inj.-Lsg.

Hinweis: *Sufentanil* ist in Anlage III zu § 1 BtMG (verkehrsfähige und verschreibungsfähige Stoffe) gelistet und darf nur für den Praxis- bzw. Stationsbedarf verschrieben werden.

Tapentadol

Tapentadol, 3-[(1*R*,2*R*)-3-(Dimethylamino)-1-ethyl-2-methylpropyl]phenol, ist eine Substanz, die als Hydrochlorid peroral angewendet wird.



Tapentadol

Wirkungen

Tapentadol ist ein zentral wirksames Analgetikum, dessen Wirkung auf einem dualen Wege zu Stande kommt. Es ist ein µ-Opioid-Rezeptor-Agonist, jedoch mit einer etwa 50-fach niedrigeren Affinität zum µ-Rezeptor als *Morphin*, und ein Inhibitor der Wiederaufnahme von Noradrenalin. Aufgrund dieser dualen Wirkung zeigt *Tapentadol* im Tierexperiment beim Akutschmerz eine Wirkstärke, die etwa 25–50 % derjenigen von *Morphin* entspricht. Ähnliche Ergebnisse wurden in chronischen Schmerzmodellen erhalten.

Pharmakokinetik

Tapentadol wird im Magen-Darm-Trakt gut und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt 32 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 75–90 min erreicht, Die Plasmaeiweißbindung beträgt 20 %. In der Leber erfolgt Glucuronidierung und Sulfatierung. Der Metabolit wird zu 95–99 % renal ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt 4 h.

Indikationen

Tapentadol wird eingesetzt zur Behandlung von starken chronischen Schmerzen, die nur mit Opioidanalgetika angemessen behandelt werden können. Derzeit

(Dezember 2010) liegen nur begrenzte Informationen zur Behandlung von Tumorschmerzen vor.

Unerwünschte Wirkungen

Tapentadol weist die üblichen unerwünschten Wirkungen der Opioide auf. Dazu zählen Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Dyspnoe, Müdigkeit, Hautausschlag und Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens. *Tapentadol* besitzt ein Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial.

Wechselwirkungen

Die gemeinsame Einnahme von *Tapentadol* und MAO-Hemmern oder Serotonin-Wiederaufnahmehemmern kann zum starken Blutdruckanstieg führen. Die Einnahme mit Alkohol verstärkt den negativen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit.

Kontraindikationen

Bei starken Beschwerden der Atmung darf *Tapentadol* nicht angewendet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Gallenwegserkrankung, Hirndrucksteigerung, erhöhter Krampfbereitschaft und Leberfunktionsstörung sowie bei abhängigen und dialysepflichtigen Patienten. Bei der Einnahme von *Tapentadol* während der Schwangerschaft wurden Embryotoxozität und verzögerte Entwicklung des Embryos beobachtet. *Tapentadol* geht vermutlich in die Muttermilch über. Während Schwangerschaft und Stillzeit sollte es daher nicht eingenommen werden.

Dosierung

Erw. initial peroral tgl 100 mg in zwei ED als Retardtablette. Dosissteigerung alle 3 d, TD von 500 mg sollte nicht überschritten werden. Alternativ kann alle 4–6 h eine schnell freisetzende Tbl. 50 mg eingenommen werden, maximale TD beachten!

Kommentar

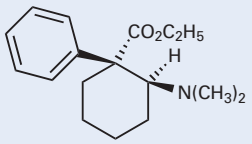
Die Affinität von *Tapentadol* zu den μ-Opioidrezeptoren (Ratte, Mensch) ist etwa 15- bis 20-fach höher als die von *Tramadol*, hingegen um den Faktor 2,7 niedriger als die des pharmakologisch aktiven Metabolits (+)-O-Desmethyltramadol. Allerdings gibt es bisher keine randomisierten, kontrollierten Vergleichsstudien mit *Tramadol* oder anderen Opioiden.

Handelspräparate

Palexia® (Grünenthal), Retardtbl. (15. September 2010)
Palexia® 50 mg (Grünenthal), Tbl. (schnell freisetzend)
Yantil retard (MSD), Tbl.

Tilidin

Tilidin, (±)-Ethyl (1*RS*,2*SR*)-2-(dimethylamino)-1-phenyl-3-cyclohexen-1-carboxylat, Sdp. 95,5–96 °C (1,33 Pa), wird als Hydrochlorid oder als *Tilidinhydrochlorid-0,5-Wasser* Ph.Eur., Schmp. 125 °C, verwendet. Die Substanz unterliegt der BtMVV. Meist wird es in fixer Kombination mit *Naloxon* zur peroralen Applikation genutzt. Die Kombinationen mit schneller Wirkstofffreisetzung unterliegen ab 1. Januar 2013 der BtMV-Verordnung.



Tilidin

Wirkungen

Tilidin ist ein Prodrug mit nur relativ schwacher Wirkung als Analgetikum. Erst durch Verstoffwechselung in der Leber wird es zu den wesentlich potenteren Metaboliten Nortilidin und Bisnortilidin metabolisiert. Die Wirkungsstärke beträgt etwa ein Fünftel derjenigen von *Morphin*. Nortilidin bindet an die Opioidrezeptoren und löst damit die Wirkungen der Opioide aus. *Tilidin*, bzw. Nortilidin unterscheidet sich von den anderen Opioiden dadurch, dass die Substanz nicht dämpfend auf das Hustenzentrum wirkt und damit keine Unterdrückung des Hustenreizes auslöst. Neben der Schmerzlinderung wirkt *Tilidin* dämpfend auf das Atemzentrum und kann zur Gewöhnung und der damit verbundenen Gefahr der Abhängigkeit führen.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe erfolgt schnelle und vollständige Resorption aus dem Duodenum. Der analgetische Effekt setzt nach 5–20 min ein, maximale Plasmakonzentrationen findet man nach 30 min (*Tilidin*) bzw.

1 h (Nortilidin), die Plasmahalbwertszeit wurde mit 3 h bestimmt, die Eiweißbindung beträgt 40–50 %, und die Wirkungsdauer wird mit 3–5 h angegeben. Die Substanz wird schnell metabolisiert, wobei durch N-Demethylierung mindestens 2 wirksame Metabolite, Nortilidin (Bioverfügbarkeit > 95 %, Plasmahalbwertszeit bis 5 h) und Bisnortilidin, entstehen. Diese entstehen nach peroraler Anwendung schneller (First-pass-Effekt > 90 %), weshalb *Tilidin* peroral appliziert wirksamer als nach parenteraler Anwendung sein soll. Die Eliminierung erfolgt zu 90 % renal und zu 10 % fäkal.
Die Kombination *Tilidin* und *Naloxon* ist dadurch charakterisiert, dass nach peroraler Gabe beide Substanzen einem First-pass-Metabolismus unterliegen, bei dem *Tilidin* zu Nortilidin aktiviert und *Naloxon* weitestgehend inaktiviert wird. Bei missbräuchlicher Überdosierung und parenteraler Anwendung ist *Naloxon* ausreichend bioverfügbar und löst daher bei Opioidabhängigen Entzugssymptome aus. Im Gegensatz zu dem Monopräparat kommt bei der Kombination Abhängigkeit praktisch nicht vor. Bei leberinsuffizienten Patienten wirkt die Kombination nicht ausreichend analgetisch, da weniger aktives Nortilidin gebildet wird und gleichzeitig weniger *Naloxon* abgebaut wird.

Indikationen

Tilidin kann bei starken und sehr starken akuten und chronischen Schmerzen eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Durch die Anwendung von *Tilidin* mit *Naloxon* kann es zu Schwindelgefühl und zu Veränderungen im Antrieb kommen mit der Folge einer Beruhigung. Der rasche Wirkungseintritt begünstigt Übelkeit und Erbrechen. Im Gegensatz zu *Morphin* wirkt *Tilidin* im Allgemeinen weniger sedierend und wird in Einzelfällen sogar als leicht antriebssteigernd wahrgenommen. Bei körperlicher Belastung können sich die Nebenwirkungen, besonders das Schwindelgefühl, verstärken.

Wechselwirkungen

Die Wirkungen von Alkohol, Benzodiazepinen und *Tilidin* verstärken sich gegenseitig. Dadurch wird die Gefahr eines Atemstillstands erhöht. Die Wirkstoffkombination *Tilidin* und *Naloxon* sollte nicht mit anderen opioiden Schmerzmitteln kombiniert werden, da die Wirkungsstärke und die Nebenwirkungen aller verwendeten Wirkstoffe nur noch schwer eingeschätzt werden können. Diese Wirkstoffkombination kann in Kombination mit *Phenprocoumon* die Blutgerinnungszeit verlängern. Blutungen können vermehrt auftreten. Die Gerinnung sollte daher engmaschig kontrolliert werden.

Kontraindikationen

Leichte Schmerzen, Schwangerschaft, Stillzeit, Geburt, Migräne, Opiatabhängigkeit. Über die Anwendung bei Kindern und Säuglingen liegen keine Erfahrungen vor. Bei Patienten mit vorgeschädigter Leber ist die fixe Kombination *Tilidin* und *Naloxon* nicht zu empfehlen, bei Niereninsuffizienzen kann sie jedoch eingesetzt werden.

Dosierung

Bis zu 6-mal tgl. 20–40 Trpf. oder 1–2 Kps., maximale TD 600 mg. Retardkps. initial 2-mal tgl. 100 mg bis maximal 2-mal tgl. 300 mg.

Kommentar

Um einer missbräuchlichen Anwendung als Rauschmittel vorzubeugen, wird *Tilidin* in Fertigarzneimitteln meist in fixer Kombination mit *Naloxon* angeboten. Für die Behandlung chronischer Schmerzen ist *Tilidin* in die Stufe II im WHO Stufenschema eingeordnet.
Hinweis: Maximale Höchstmengen nach BtMVV beachten!

Handelspräparate

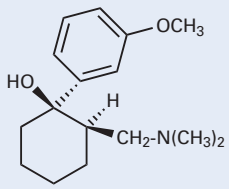
(Kombination von *Tilidin-HCl* mit *Naloxon-HCl*)

Hinweis: In Deutschland sind nur Handelspräparate in fixer Kombination von *Tilidin-HCl* mit *Naloxon-HCl* im Handel
celldolor® (cell pharm), Retardtbl.
Nalidin® (TAD Pharma), Trpf.
Tili comp-1A Pharma (1A Pharma), Trpf.
Tilicomp® beta (betapharm), Trpf., Kps., Retardtbl.
Tilidin retard-1A Pharma (1A Pharma), Retardtbl., auch 150/12 und 200/16 mg
Tilidin AbZ (AbZ-Pharma), Trpf.
Tilidin AL comp. (ALIUD PHARMA), Trpf., Retardtbl.
Tilidin comp AWD® (AWD.pharma), Retardtbl.
Tilidin comp axcount® (axcount), Trpf.
Tilidin comp.-CT (CT Arzneimittel), Retardtbl., Lsg.
Tilidin comp. STADA® (STADApharm), Retardtbl., Trpf.
Tilidin HEXAL® comp (HEXAL), Kps., Trpf., Retardtbl.

Tilidin N Lichtenstein (Winthrop), Trpf.
Tilidin N Sandoz® (Sandoz), Trpf., Lsg. DP, Retardtbl.
Tilidin-ratiopharm® plus (ratiopharm), Lsg. DP
Tilidin-saar® (MIP Pharma), Trpf.
TILI-PUREN® (Actavis Deutschland), Trpf.
Valoron® N (Gödecke/Parke-Davis/Pfizer Pharma), Trpf., Retardtbl.

Tramadol

Tramadol, (±)-*trans*-2-(Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxyphenyl)cyclohexanol, zeigt strukturelle Ähnlichkeiten mit *Tilidin*. Es kommt als wasserlösliches kristallines Hydrochlorid, *Tramadolhydrochlorid* Ph.Eur., Schmp. 180–181 °C, zur peroralen und parenteralen Applikation in den Handel.



Tramadol

Wirkungen

Tramadol ist ein Agonist an Opioidrezeptoren, was zur Dämpfung der Schmerzwahrnehmung führt. Die Affinität ist jedoch gering und zeigt auch keine besondere Spezifität zu einzelnen Opioidrezeptoren.
Ferner ist es ein Agonist am GABA-Rezeptor und ein schwacher Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer. Hieraus erklärt sich auch die antidepressive und anxiolytische Wirkung, die zur Schmerzhemmung beiträgt. Die Wirkungen unterscheiden sich teilweise von denen der anderen Opioide. Die analgetische Potenz beträgt ein Zehntel der von *Morphin*. Von Vorteil ist, dass *Tramadol* eine geringere dämpfende Wirkung auf das Atemzentrum hat, womit sich bei starken Überdosierungen die Gefahr der Atemlähmung verringert. Auch scheinen die spasmogenen Effekte geringer zu sein. Ein weiterer Vorteil ist, dass das Abhängigkeitspotential gering ist.

Pharmakokinetik

Tramadol wird in der Regel gut resorbiert, die Bioverfügbarkeit liegt bei 60–80 %, die Wirkung setzt nach 5–10 min ein, erreicht ihr Maximum nach 30–60 min und hält 4–6 h an. Maximale Plasmakonzentrationen wurden nach 2 h gemessen, die Plasmahalbwertszeit, auch der Metabolite, beträgt etwa 6 h. Die Eiweißbindung liegt < 50 %.

Indikationen

Tramadol ist bei mäßig starken bis starken Schmerzen indiziert. Es soll auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Bei mäßig starken bis starken akuten Schmerzen des Bewegungsapparates kann bevorzugt die Kombination mit *Paracetamol* eingesetzt werden.

Unerwünschte Wirkungen

Als häufigste Nebenwirkung (10 %) treten Übelkeit und Schwindel auf, besonders nach i.v.-Injektion. Häufig sind Kopfschmerzen und Benommenheit. Gelegentlich kann es zu Störungen der Kreislaufregulation kommen. Selten wird über Appetitveränderung, Parästhesien, Tremor, Atemdepression und Krampfanfälle berichtet.

Wechselwirkungen

Tramadol soll nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden, da lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten können. Zu diesen Wechselwirkungen kann es noch kommen, wenn die Einnahme der MAO-Hemmer schon bis zu 14 d zurückliegt. Ebenso darf *Tramadol* nicht zusammen mit anderen auf das ZNS wirkenden Arzneimitteln angewendet werden. Dazu gehört auch Alkohol. Es kann zu einer gegeseitigen Wirkungsverstärkung kommen. *Ketoconazol*, *Erythromycin* und andere CYP3A4-Hemmstoffe dürfen nicht zusammen mit *Tramadol* eingenommen werden, da sie seine Wirkung verstärken und verlängern. *Carbamazepin* verändert die Wirkstärke und die Wirkdauer von *Tramadol*, da es dessen Abbau verzögert. *Buprenorhpin*, *Nalbuphin* und *Pentazocin* können ebenfalls die Wirkung von *Tramadol* abschwächen.

Kontraindikationen

Bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schmerzmitteln, Schlafmitteln oder anderen zentral wirksamen Arzneimitteln bzw. Substanzen darf *Tramadol* nicht gegeben werden. Patienten, die MAO-Hemmer einnehmen, oder innerhalb der letzten 14 d eingenommen haben, dürfen ebenfalls nicht mit *Tramadol* behandelt werden. Es muss auch darauf geachtet werden, dass *Tramadol* von drogenabhängigen Personen

nicht missbräuchlich verwendet wird. Für die Anwendung bei Kindern gilt, dass die Substanz streng nach dem Körpergewicht dosiert werden muss. Bei Schwangeren darf *Tramadol* nur in Ausnahmefällen gegeben werden, wenn eine Therapie mit anderen Schmerzmitteln nicht in Frage kommt. Eine möglicherweise schädigende Wirkung auf das Ungeborene wurde bisher nicht beobachtet. Während der Stillzeit sollte *Tramadol* auf Grund fehlender Erfahrungen nicht verwendet werden.

Dosierung

Mittlere ED 50–100 mg peroral, 100 mg rektal, 50–100 mg als s.c.-, i.m.-, i.v.-Injektion oder 2-mal tgl. 10–200 mg als Retardtabl. bei reduzierter Leber- oder Nierenfunktion ist ggf. Dosisreduktion erforderlich. Maximale TD 400 mg.

Kommentar

Eine Neubewertung von *Tramadol* durch das BfArM (17. September 2012) bezüglich unerwünschter zentralnervöser Krampfanfälle, des Serotonin-Syndroms und der Überdosierung besonders bei älteren Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz kommt zu dem Ergebnis, dass generell die niedrigste ausreichende Dosis gewählt werden soll. Bei Patienten > 75 J. kann es wie bei Leber- bzw. Niereninsuffizienz zu verzögerter Elimination kommen, weshalb eine Verlängerung des Dosierungsintervalls erforderlich sein kann. Da *Tramadol* das krampfauslösende Potenzial von Arzneistoffen wie Serotonin-Reuptake- (SSRI) und Serotonin-Noradrenalin-Reuptake-Inhibitoren (SNRI) sowie von tricyclischen Antidepressiva, von Neuroleptika und anderer Stoffe wie *Bupropion*, *Mirtazapin* und *Tetrahydrocannabinol* verstärken kann, sodass ein Serotonin-Syndrom auftritt, ist bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Stoffen große Vorsicht geboten und beim Auftreten entsprechender Symptome soll das serotoninerge Arzneimittel abgesetzt werden. Weitere Gegenmaßnahmen richten sich nach Art und Schwere der Symptome.
Hinweis: *Tramadol* unterliegt nicht der BtMV-Verordnung.

Handelspräparate

Amadol® (MEDA Pharma/TAD Pharma), Kps., Retardkps., Trpf., Retardkps.
Jutadol® (Juta Pharma/Q-Pharm), Trpf.
T-long® (AWD.pharma), Retardkps.
Tramabeta® (betapharm), Kps., Trpf., Retardtbl. long
Tramadol 1A Pharma® (1A Pharma), Kps., Tbl., Inj.-Lsg., Retardtbl.
Tramadol AbZ (AbZ-Pharma), Kps., Retardkps., Trpf., Inj.-Lsg.
Tramadol AL (ALIUD PHARMA), Kps., Trpf., Brausetbl., Inj.-Lsg., Retardtbl.
Tramadol axcount® (axcount), Trpf., Retardtbl.
Tramadol-CT (CT-Arzneimittel), Kps., Trpf., Supp., Inj.-Lsg.
Tramadol-Dolgit® (Dolorgiet), Tabs, Trpf.
Tramadol injekt Lichtenstein (Winthrop), Inj.-Lsg.
Tramadol LIBRAPHARM (LibraPharm), Inj.-Lsg., Kps., Trpf., Retardtbl.
Tramadolor® (HEXAL), Inj.-Lsg., Brausetbl., Kps., Trpf., Tabs, Supp.
Tramadolor® ID /-long /-uno (HEXAL), Retardtbl., Retardkps., Retardtbl.
Tramadol-Q (Juta Pharma/Q-Pharm), Retardtbl.
Tramadol-ratiopharm® (ratiopharm), Retardkps., Kps., Tabs, Brausetbl., Retardtbl., Trpf., Inj.-Lsg.
Tramadol Sandoz® (Sandoz), Brausetbl., Kps., Trpf., Supp., Inj.-Lsg., Retardtbl.
Tramadol STADA® (STADApharm), Kps., Tabs, Trpf., Supp., Inj.-Lsg., Retardtbl.
Tramadol Lichtenstein (Winthrop), Trpf.
Tramagit® (Krewel Meuselbach), Tbl., Retardtbl., Trpf. DP, Inj.-Lsg.
Trama KD® (Kade), Trpf.
Tramal® (Grünenthal), Kps., Supp., Trpf., Inj.-Lsg.
Tramal® long (Grünenthal), Retardtbl.
Tramundin® (Mundipharma), Kps., Retardtbl., Trpf. N
TRAVEX® ONE (MEDA Pharma), Retardtbl.

Kombinationspräparate

ZALDIAR® (Grünenthal), *Tramadol*, *Paracetamol* 37,5/325 mgFilmtbl.

2.1.2 Nichtopioidanalgetika

In dieser Gruppe sind Wirkstoffe zusammengefasst, die unterschiedliche Wirkmechanismen besitzen. Einige von ihnen wie z. B. *Flupirtin* haben nur eine analgetische Wirkung, andere zeigen neben einem ausgeprägten analgetischen Effekt auch antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften oder werden als Neuroleptika bei bestimmen Schmerzarten eingesetzt wie z. B. *Pregabalin*. Sie werden daher in unterschiedlichem Maße und je nach Wirkprofil der einzelnen Substanz oder Präparation bei Schmerzen, Fieber und Entzündungen eingesetzt. Ihr analgetischer Effekt, aber auch ihre akuten Nebenwirkungen

erreichen in der Regel nicht das Ausmaß der zentral wirkenden Analgetika.

Fast alle Substanzen in dieser Gruppe sind in den letzten Jahren einer auch in der Öffentlichkeit stark beachteten und nicht immer objektiv diskutierten und beurteilten Nutzen-Risiko-Betrachtung unterworfen worden. Als Fazit hat sich ergeben, dass auch diese oft fälschlicherweise als „peripher" angreifende oder auch als schwache Analgetika bezeichneten Arzneistoffe, wie andere Arzneimittel nicht unkontrolliert und ohne genaue Indikationsstellung über längere Zeit wegen der damit verbundenen, z. T. erheblichen gesundheitlichen Risiken angewendet werden sollen.

Die antiphlogistisch und antirheumatisch wirkenden Stoffe aus dieser Gruppe, die ebenfalls über eine Hemmung der Cyclooxygenasen wirken, werden wegen der speziellen Indikation in einem eigenen Kapitel zusammengefasst (Kap. 2.2). Dort finden sich auch die in der Selbstmedikation als Analgetika genutzten Stoffe *Acetylsalicylsäure*, *Ibuprofen* und *Naproxen*.

Die Stellung von Kombinationspräparaten in der Schmerzbehandlung wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Neue Studien zu der vielgebrauchten Dreierkombination aus *Acetylsalicylsäure*, *Paracetamol* und *Coffein* zeigen, dass diese Kombination kein erhöhtes Missbrauchspotential bei gesteigerter analgetischer Wirkung hat. Diese fixe Kombination wird von dem US-Headache-Konsortium schon länger als Mittel der 1. Wahl bei Kopfschmerzen empfohlen, und in einer Stellungnahme hat sich auch die Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) dieser Empfehlung angeschlossen.

Hinweise

Zur Behandlung neuropathischer Schmerzen können lt. Leitlinien der DGM auch Antiepileptika wie *Pregabalin* u. a. (s. Kap. 9) angewendet werden.

Kombinationspräparate findet man nachfolgend bei dem (in größerer Menge vorhandenen) Arzneistoff aufgeführt.

Literatur

Göres E, Koßowicz J, Schneider H-G. Propyphenazon, Pharmakologie und Einsatzgebiete. Med Monatsschr Pharm, 27(3):72–76, 2004

Maag R, Baron R. Pregabalin in der Therapie neuropathischer Schmerzen. Arzneimitteltherapie, 23(8):242–246, 2005

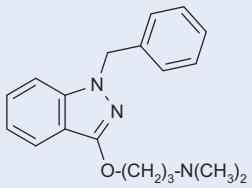
Nymdelger S, Nieber K. Pregabalin – Ein Neuromodulator zur Behandlung von neuropathischen Schmerzen, Angststörungen und Fibromyalgie. Med Monatsschr Pharm, 30(11):396–400, 2007

Reinhardt N, Jantos R, Sinning C, Imming P. Metamizol – Renaissance eines Analgetikums. Pharm Ztg, 151(32):2936–2943, 2006

Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, Peil H, Aicher B. Thomapyrin-Studie: Fixe Dreierkombination ist überlegen. DAZ 34/2005 (online).

Benzydamin

Benzydamin, 1-Benzyl-3-[3-(dimethylamino)propoxy]-1*H*-indazol, ein basisches Indazolderivat gelangt als in Wasser leicht lösliches Hydrochlorid zur Anwendung.



Benzydamin

Wirkungen

Benzydamin hat neben antimikrobiellen Eigenschaften eine stark analgetische Wirkung. Es wird daher auch eingesetzt, um Schmerzen zu lindern. Seine analgetischen Effekte werden auf eine Hemmung der Freisetzung lysosomaler Enzyme, der Bildung von Peroxidionen und der durch ADP, Kollagen oder Arachidonsäure induzierten Thrombozytenaggregation lokal im Bereich des Entzündungsherdes zurückgeführt.

Außerdem scheinen gefäßaktive Amine (Histamin, Serotonin u. ä.) antagonisiert und verschiedene Membranen stabilisiert zu werden. Nur mit weit über dem therapeutischen Bereich liegenden Dosen konnte eine Cyclooxygenasehemmung nachgewiesen werden.

Weiter hat *Benzydamin* lokalanästhetische Eigenschaften. Dieser Effekt hält auf Mund- und Rachenschleimhäuten etwa 90 min an. Inwieweit *Benzydamin* – bei der Anwendung als Mund- und Rachendesinfizienz in alkoholischer Lösung – einen eigenen antibakteriellen Effekt gegenüber pathogenen Keimen zeigt, wird widersprüchlich beurteilt.

Pharmakokinetik

Die Resorption nach peroraler Gabe ist schnell und gut, die Bioverfügbarkeit liegt bei > 95 %. Die Plas-

maeiweißbindung beträgt 20 %, die Halbwertszeit etwa 13 h, nach i.v.-Injektion etwa 8 h.
Bei lokaler Anwendung (Creme, Lösung) ist die systemische Verfügbarkeit deutlich geringer, die in den betroffenen Geweben gefundenen Konzentrationen sind jedoch ebenso hoch oder sogar etwas höher als nach peroraler Gabe. Nur etwa 5 % einer Dosis werden unverändert ausgeschieden, der größte Teil wird metabolisiert, wobei N-oxid und hydroxylierte Derivate überwiegen. Die Ausscheidung erfolgt zu 70 % renal, 40 % innerhalb 24 h.

Indikationen

Benzydamin wird lokal zur Behandlung von Endzündungs- und Schwellungszuständen im Mund-, Rachen- und Kieferbereich empfohlen.
Weiter ist *Benzydamin* als Vaginalspülung zur initialen Kurzzeittherapie entzündlicher Symptome bei akuter Vaginitis verschiedener Typen z.B. unspezifische Vaginitis, verursacht durch Mischflora, anaerobe *Bakteroides*, *Gardnerella vaginalis*; spezifische Vaginitis; vaginale Radiomukositis, zugelassen.

Unerwünschte Wirkungen

Selten kann es zu trockenem Mund, örtlichen Reizungen, Überempfindlichkeitsreaktionen mit Brennen und Jucken kommen. Sehr selten wurde über Schwellungen, Angioödem und Laryngospasmus berichtet. Bedenken bestehen wegen der Möglichkeit schwerer Nebenwirkungen wie Halluzinationen, Photosensibilisierung und Exanthemen auch bei Anwendung als Mundspülmittel.

Wechselwirkungen

Für *Benzydamin* sind keine Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen bekannt.

Kontraindikationen

Während Schwangerschaft und Stillzeit darf *Benzydamin* in der Scheide nur nach strengster Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden.

Dosierung

Bei bakterieller Vaginosis: 140 ml Lösung 1 bis 2-mal tgl. über 3–10 d.
Bei spezifischer Vaginitis: 140 ml Lösung 2-mal tgl. für 3 d.
Bei vaginaler Radiomukositis: 140 ml Lösung einmal tgl., maximal 1 Monat (Pause während der Menstruation).
Bei Schmerzen im Mund- und Rachenraum: 2–5-mal tgl. mit 15 ml der Lösung spülen oder bis zu 5-mal tgl. 4 Sprühstöße bei Verwendung eines Sprühkopfes.

Kommentar

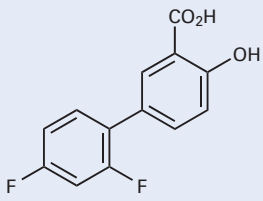
Die Nutzen-Risiko-Bewertung ergab für die perorale Anwendung von *Benzydamin* eine negative Beurteilung durch die Kommission B2.
In einer Studie an Patienten mit brennenden Mundbeschwerden fand sich kein Vorteil gegenüber Placebo.
Seit März 2013 darf *Benzydramin*-HCl zur Anwendung bei Schmerzen und Reizungen im Mund- und Rachenraum als maximal 0,15%ige Lösung sowie als Lutschtablette mit maximal 3 mg pro Stück rezeptfrei angeboten werden.

Handelspräparate

Tantum® Rosa (CSC Pharmaceuticals), Lsg. z. Vaginalspülung
Tantum® verde (CSC Pharmaceuticals), Lutschtbl., Lsg.

Diflunisal

Diflunisal Ph.Eur., 2′,4′-Difluor-4-hydroxybiphenyl-3-carbonsäure, Schmp. 210–211 °C, ist das 5-(Difluorphenyl)-Derivat der *Salicylsäure*. Es ist ein farbloses, kristallines Pulver, das in verdünnten Alkalien und den meisten organischen Lösungsmitteln gut löslich ist. Es kann, auch als Arginin- oder Lysin-Salz peroral angewendet werden.



Diflunisal

Wirkungen

Diflunisal ist ein stark wirkendes Analgetikum mit deutlich antiphlogistischen und geringen antipyretischen Eigenschaften, das seine Wirkung vorwiegend über eine Hemmung der Eicosanoidbiosynthese erzielt. Weiterhin wurden Radikalfägereigenschaften und die Hemmung der Freisetzung von Bradykinin

beschrieben. Durch Desacetylierung und Einführung einer Difluorphenylgruppe unterscheidet es sich von *Acetylsalicylsäure* durch eine längere Wirkdauer, bessere Verträglichkeit und höhere Wirksamkeit. Im Gegensatz zu *Acetylsalicylsäure* ist die Wirkung auf die Thrombozytenfunktion reversibel und 20–30-mal schwächer. Über Abhängigkeit wurde bisher nicht berichtet.

Pharmakokinetik

Nach peroraler Gabe wird *Diflunisal* praktisch vollständig aber langsam resorbiert. Die Bioverfügbarkeit liegt bei 80 %. Maximale Plasmakonzentrationen werden 2–3 h erreicht. Nach Gabe von 50 und 500 mg lagen sie bei 9 bzw. 90 ng/ml. Die Plasmaeiweißbindung beträgt > 98 %. Die Plasmahalbwertszeit ist dosisabhängig. Sie beträgt bei einer Dosis von 2-mal tgl. 125 mg etwa 7,5 h und steigt bei 2-mal tgl. 500 mg auf 15 h an. 95 % einer Dosis werden innerhalb 96 h im Harn und 4–5 % mit den Faeces ausgeschieden. Innerhalb 24 h werden etwa 80 % der niedrigeren und 65 % der höheren Dosis im Harn eliminiert. Der größte Teil wird in metabolisierter Form, als Glucuronide, ausgeschieden. *Salicylsäure* ist kein Metabolit von *Diflunisal*.

Indikationen

Diflunisal kann genutzt werden zum Kurzzeiteinsatz bei nozizeptiven, traumatisch bedingten Schmerzen, auch nach zahnärztlichen Eingriffen, Neuralgien, Neuritiden, entzündliche und degenerative Gelenkerkrankungen, posttraumatische, postoperative und Tumorschmerzen. Eine Überlegenheit gegenüber *Acetylsalicylsäure* ist nicht mit Sicherheit belegt. *Diflunisal* wird als Mittel der 2. Wahl eingestuft.

Unerwünschte Wirkungen

Diese entsprechen im Prinzip denen der *Acetylsalicylsäure*, sind aber in ihrer Ausprägung etwas geringer. Relativ häufig (10–20 %) treten gastrointestinale Störungen wie Magenschmerzen, Dyspepsie, Brechreiz und Erbrechen auf. Seltener beobachtet man Magen-Darm-Ulzera und okkulte Blutungen. Es kann zu allergischen Reaktionen, Hautreaktionen oder Bronchospasmus sowie Funktionsstörungen der Niere, Blase und des Pankreas kommen. Auch über Störungen der Hämatopoese wurde berichtet. Besonders bei höherer Dosierung können zentralnervöse Beschwerden wie Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Ohrgeräusche (Tinnitus) eintreten.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Antikoagulantien wird verstärkt. Hohe Dosen wirken hypoglykämisch und verstärken die Wirkung von Sulfonylharnstoffen. Gastrointestinale Störungen werden durch Glucocorticoide und nichtsteroidale Antiphlogistika verstärkt.

Kontraindikationen

Keine Anwendung bei Hämorrhagischer Diathese, Magen-Darm-Ulzera und Störungen der Hämatopoese. Vorsicht bei Analgetikaasthma und schweren Nierenfunktionsstörungen. Eine Anwendung in Schwangerschaft, in der Stillzeit und bei Kindern soll unterbleiben. Für Kinder gibt es keine Indikationsstellung.

Kommentar

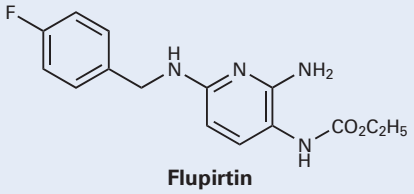
Neben Studien, die *Diflunisal* als Mittel zur Linderung bei Tumorschmerzen zum Thema haben, finden sich einige Arbeiten, die die in vitro Aktivität von *Diflunisal* gegen Krebszellen untersuchten. Klinische Studien am Menschen bei denen der Wirkstoff zur kurativen Therapie von Krebs eingesetzt wurde, sind nicht publiziert. Die Anwendung dieser Therapie bei Krebspatienten ist sehr umstritten.

Handelspräparate

Fluniget® Rosa (MSD Sharp & Dohme (nur in Österreich)), Tbl.

Flupirtin

Flupirtin, Ethyl 2-amino-6-[(4-fluorbenzyl)amino]-3-pyridincarbamat, Schmp. 115–116 °C, wird als Maleat, eine kristalline Substanz, Schmp. 175–176 °C, peroral und parenteral eingesetzt.



Flupirtin

Wirkungen

Flupirtin ist ein mittelstark wirkendes, zentral angreifendes Schmerzmittel. *Flupirtin* wirkt experimentell

schwächer als *Morphin*, aber stärker als *Paracetamol* oder *Codein*. Es wirkt zusätzlich spasmolytisch. Der Wirkungsmechanismus ist nur unzureichend bekannt. Es hemmt die Weiterleitung des Schmerzes im Rückenmark und bewirkt, dass die Schmerzen im Gehirn als nicht so stark wahrgenommen werden. *Flupirtin* soll die Kaliumkanäle der Nervenzellen beeinflussen und die Öffnungswahrscheinlichkeit für Kaliumionen erhöhen. Man nimmt an, dass dadurch eine Hyperpolarisation der Nervenzellen auftritt und damit die Reizempfindlichkeit sinkt. In sehr hohen Dosen wird zusätzlich die Eicosanoidbiosynthese gehemmt. Bei der üblichen Dosierung von *Flupirtin* kommt es nicht zur Entzündungshemmung und nur in geringem Maße zur Fiebersenkung. Ein Abhängigkeitspotential wurde bisher nicht beobachtet.

Pharmakokinetik

Die Bioverfügbarkeit wird bei peroraler Gabe mit 90 %, bei rektaler Anwendung mit 73 % angegeben. Die Wirkung setzt nach etwa 15 min ein, erreicht nach 30 min ihr Maximum und klingt mit einer Halbwertszeit von etwa 1 h ab. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 h (peroral) und 5,7 h (rektal) gemessen. Die Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 8,5 und 11 h; die Eiweißbindung beträgt 84 %. Die Ausscheidung erfolgt nach teilweiser (etwa 70 %) Metabolisierung vorwiegend renal, etwa 20 % finden sich in den Faeces.

Indikationen

Flupirtin dient der Anwendung bei akuten und chronischen starken Schmerzzuständen, insbesondere bei postoperativen Schmerzen, Schmerzen bei Krebserkrankungen, bei Verletzungen, Verbrennungen und Verätzungen. Da es eine muskelrelaxierende Wirkung hat, ist es besonders gut wirksam bei Schmerzen, die mit Verspannungen der Muskulatur einhergehen. Daher wird *Flupirtin* bei akuten und chronischen Muskelschmerzen als Mittel der ersten Wahl angesehen.
Hinweis: *Flupirtin* unterliegt nicht der BtMV-Verordnung.

Unerwünschte Wirkungen

Insgesamt scheint *Flupirtin* bisher besser verträglich zu sein als die meisten anderen zentral wirkenden Analgetika. Gelegentlich Müdigkeit, Schwindel, Magenbeschwerden, Übelkeit, Verstopfung und Durchfall; sehr selten Schwitzen, Mundtrockenheit, Sehstörungen, Hautreaktionen und Anstieg der Transaminasen. Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion sind deshalb ärztliche Kontrollen der Leberenzymwerte während der Behandlung notwendig. Bei Suppositorien kann Afterbrennen auftreten. Die Wirkung von sedierenden Arzneimitteln, Antikoagulantia und Alkohol wird verstärkt.

Wechselwirkungen

Die Wirkung von Muskelrelaxantien, Benzodiazepinen und Antikoagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmern sowie von Alkohol kann bei gleichzeitiger Verwendung verstärkt werden. Die gleichzeitige Einnahme von *Paracetamol* kann den Anstieg der Leberwerte verstärken. Auf Grund der hohen Eiweißbindung von *Flupirtin* ist mit einer Verdrängung anderer gleichzeitig verabreichter stark eiweißgebundener Wirkstoffe wie *Diazepam*, *Warfarin*, *Acetylsalicylsäure*, *Benzylpenicillin*, *Digitoxin*, *Glibenclamid*, *Propranolol* und *Clonidin* zu rechnen.

Kontraindikationen

Bei einer hepatischen Encephalopathie, bei Erkrankungen der Gallenwege, die mit einem Gallerückstau einhergehen und bei Myasthenia gravis darf *Flupirtin* nicht angewendet werden. Kinder < 6 J. dürfen *Flupirtin* nicht erhalten. Für die Behandlung von Schwangeren und stillenden Müttern ist *Flupirtin*, auf Grund fehlender Erfahrungen, ebenfalls nicht geeignet. Keine Kombination mit *Fluoxetin*. Vorsicht bei Patienten mit eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion.

Dosierung

Mittlere ED peroral 100 mg, rektal 150 mg; maximale TD peroral 600 mg, rektal 900 mg; Behandlungsdauer individuell bis zum Abklingen der Beschwerden, maximal jedoch 4 Wochen. Dosisreduktion bei Patienten > 65 J. und bei niereninsuffizienten Patienten.

Kommentar

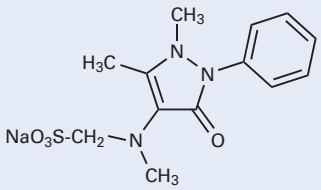
Aufgrund vermehrter Meldungen über Leber- oder Galleerkrankungen, darunter 12 Fälle von tödlichem Leberversagen, hat die EMA ein Verfahren zur Risikobewertung gestartet (15. März 2013). Gleichzeitig wird empfohlen, *Flupirtin* nur kurzzeitig bis maximal 2 Wochen bei akuten Schmerzen einzusetzen und die Anwendung auf Erwachsene, die keine anderen Schmerzmittel einnehmen können, zu beschränken. Das BfArM sieht außerdem die Wirksamkeit bei chronischen Schmerzen als nicht ausreichend belegt.

Handelspräparate

Dolokadin® einmal tgl. (Kade), Retardtbl.
Flupirtinmaleat Winthrop 100/400 mg (Winthrop), Kps./Retardtbl.
Katadolon® (AWD.pharma), Kps., Supp., Kindersupp., Inj.-Lsg., Retardtbl.
Trancolong® (Kade), Retardtbl.
Trancopal® Dolo (Kade), Kps., Supp.

Metamizol

Metamizol-Natrium Ph.Eur., *Novaminsulfon*, *Noramidopyrinmethansulfonsäure*, *Dipyron*, ist das Natriumsalz der [(2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-4-pyrazolyl) methylamino]methansulfonsäure. Es wird als solches oder als Monohydrat therapeutisch eingesetzt. Es ist ein weißes bis gelblich-weißes, geruchloses, kristallines Pulver mit bitterem Geschmack. 1 g *Metamizol-Natrium* ist in 1,5 ml Wasser oder in 30 ml Alkohol (*Ethanol*) löslich. Es ist wenig löslich in Chloroform und praktisch unlöslich in *Ether*. Zu beachten ist, dass wässrige Lösungen bei Licht- und Sauerstoffeinwirkung zur Zersetzung (Gelbbraunfärbung) neigen, weshalb die Lagerungsvorschriften unbedingt einzuhalten sind, und verfärbte Zubereitungen nicht mehr verwendet werden dürfen.



Metamizol

Wirkungen

Metamizol besitzt analgetische, antipyretische, spasmolytische und geringe antiphlogistische Wirkeigenschaften. Es zeigt von allen Pyrazolonen die stärkste analgetische Wirkung. Diese ist ebenso wie die antipyretische Wirkung stärker als diejenige der *Acetylsalicylsäure* und des *Paracetamol*. Deutlich schwächer ist die antiphlogistische Komponente. Für den Mechanismus der analgetischen Wirkung, dessen Einzelheiten nicht bekannt sind, wird eine Aktivierung von Neuronen im schmerzhemmenden System und eine dadurch hervorgerufene Dämpfung der zentralen Schmerzperzeption diskutiert. Für die peripheren Effekte wird u.a. eine schwache Hemmung der Eicosanoidbiosynthese (PGE_1 und PGE_2) durch Inhibition der Cyclooxygenasen COX1 und COX2 angenommen. Der antipyretische Effekt wird ähnlich wie bei *Paracetamol* auf eine zentrale Beeinflussung des hypothalamischen Wärmeregulationszentrums zurückgeführt. *Metamizol* hemmt reversibel die Thrombozytenaggregation.

Pharmakokinetik

Metamizol wird nach peroraler Gabe im Gastrointestinaltrakt zunächst nichtenzymatisch zu 4-Methylaminophenazon hydrolysiert und in dieser Form schnell und praktisch vollständig resorbiert. Nach 30–90 min wurden maximale Plasmakonzentrationen gefunden. Die weitere Metabolisierung findet in der Leber statt, und zwar Oxidation der N-Methylgruppe zu 4-Formylaminoantipyrin (II) oder Demethylierung zu 4-Aminoantipyrin (III), das zu 4-Acetylaminoantipyrin (IV) acetyliert wird. Dieser Metabolisierungsschritt ist in seiner Geschwindigkeit abhängig vom Acetylierungstyp. Die Plasmaproteinbindung liegt für (I) bei 57,6 %, für (II) bei 17,8 %, für (III) bei 47,9 % und für (IV) bei 14,2 %. Die Plasmahalbwertszeit liegt bei 7 h, die Eliminierung erfolgt vorwiegend renal. Für die Rotfärbung des Urins sind Rubazonsäuren verantwortlich. Etwa 90 % einer Dosis werden mit einer Halbwertszeit von 10 h renal ausgeschieden, der Rest deutlich langsamer. Nach intramuskulärer Injektion zeigen die Metabolite von *Metamizol* ein vergleichbares Verhalten. Nahrung hat keinen wesentlichen Einfluss auf die Kinetik von *Metamizol*. Die Metabolite gehen in die Muttermilch über.

Indikationen

Die Anwendung von *Metamizol* erfolgt bei akuten oder chronischen starken Schmerzen, z.B. nach operativen Eingriffen oder Verletzungen. Ferner wird *Metamizol* bei Tumorschmerzen und anderen vergleichbar schweren Schmerzzuständen eingesetzt. Auf Grund der spasmolytischen Wirkung wird die Substanz häufig bei kolikartigen Schmerzen verwendet. Zusätzlich kann *Metamizol* bei hohem Fieber angewendet werden, wenn andere Maßnahmen erfolglos bleiben. *Metamizol* soll nur eingesetzt werden, wenn andere Analgetika nicht ausreichend wirksam oder kontraindiziert sind, weil es allergisch bedingte Schockreaktionen und selten Agranulouzytosen auslösen kann. Bei akuten Fällen kann *Metamizol* als Injektionslösung eingesetzt werden, wobei hier zu beachten ist, dass besonders bei zu rascher Injektion ein Schock auftreten kann. Daher ist diese Art der Anwendung sorgfältig abzuwägen und unbedingt eine

langsame Injektion, z.B. in Form einer Kurzinfusion, durchzuführen.
Kombinationspräparate mit *Metamizol* sollen nicht mehr verwendet werden, da die Risiken der neben *Metamizol* enthaltenen Arzneistoffe in den Kombinationen nach heutiger Ansicht nicht durch einen angemessenen Beitrag zur Wirksamkeit aufgewogen werden.

Unerwünschte Wirkungen

Etwa 8 % der im deutschen Spontanmeldesystem erfassten Nebenwirkungen sind psychiatrische Störungen. Dazu zählen Angst, Delirium, Depression, Erregtheit, Halluzinationen, Konzentrationsschwäche, Sedierung, Somnolenz, Sprachstörungen und Verwirrtheit. Die Störungen können bereits bei geringer Dosierung über viele Stunden andauern. Es sind abrupte Wechsel zwischen einzelnen Störungsbildern möglich. Durch die Anwendung können außerdem Überempfindlichkeitsreaktionen (< 0,1 %) auftreten, die sich sehr unterschiedlich äußern können. Es kann zu Hautreaktionen kommen, im schweren Fall zum Lyell-Syndrom. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen sind Asthma und Blutdruckabfall mit Eintreten eines Schocks. Schocksituationen sind besonders bei zu schneller i.v.-Injektion gegeben. Eine besonders gefährliche Form der Überempfindlichkeitsreaktion ist die Agranulozytose, die vermutlich immunologisch bedingt ist.
Als weitere Nebenwirkungen können Nierenfunktionsstörungen auftreten, die mit deutlich verminderter Harnausscheidung einhergehen können.

Wechselwirkungen

Metamizol bewirkt eine Abnahme der Plasmakonzentration von *Ciclosporin*, weshalb diese bei gleichzeitiger Anwendung kontrolliert werden muss. Weiterhin kann die Wirkung von Diuretika abgeschwächt werden. Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von *Acetylsalicylsäure* zur Thromboseprophylaxe, da es Hinweise gibt, dass *Metamizol* die antithrombozytäre Wirkung von *Acetylsalicylsäure* aufheben kann.

Kontraindikation

Akute hepatische Porphyrien, Glucose-6-phosphatdehydrogenase-Mangel, Pyrazolonallergie und schwere Nierenfunktionsstörungen verbieten den Einsatz von *Metamizol*. Vorsicht ist bei genereller Analgetikaintoleranz und Analgetikaasthma geboten. Eine strenge Indikationsstellung ist erforderlich bei Granulozytopenie, bei Säuglingen in den ersten 3 Monaten und < 5 kg KGW sowie in der Schwangerschaft. Parenterale Applikation von mehr als 1 g (i.v.) soll bei hypotoner oder instabiler Kreislaufsituation nicht erfolgen. Auch bei geringeren Mengen ist in jedem Falle sehr langsam zu injizieren. *Metamizol* soll wegen der Gefahr einer schweren Hypothermie nicht gemeinsam mit *Chlorpromazin* appliziert werden.
Kinder < 3 Monaten, bzw. mit einem KGW von < 5 kg dürfen *Metamizol* nicht erhalten. Während Schwangerschaft und Stillzeit darf die Substanz ebenfalls nicht angewendet werden.

Dosierung

Peroral oder rektal ein- bis 4-mal tgl. 500–1000 mg, parenteral ein- bis 4-mal tgl. 1000 mg, bei schweren Kolikschmerzen ein- bis 2-mal 2500 mg.
Hinweis: *Metamizol* ist aufgrund der Nebenwirkungen in vielen Ländern nicht mehr zugelassen.

Kommentar

Im Gegensatz zu anderen Nichtopioid-Schmerzmitteln ist *Metamizol* gut magenverträglich, Ulcera treten praktisch nicht auf. Aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sollte *Metamizol* aufgrund der Nebenwirkungen nur innerhalb der zugelassenen Indikationen verordnet werden.

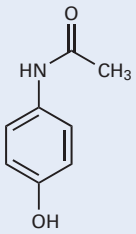
Handelspräparate

Miralgin® (medphano), Tbl., Inj.-Lsg.
Berlosin® (Berlin-Chemie), Tbl., Supp., Inj.-Lsg.
Metamizol 1A Pharma® (1A Pharma), Filmtbl., Trpf.
Metamizol HEXAL® (HEXAL), Filmtbl., Trpf., Supp. K+E, Inj.-Lsg.
Metamizol Heumann (Heumann), Trpf.
Nopain® (Krewel Meuselbach), Tbl.
Novalgin® (Sanofi-Aventis), Brausetbl. akut, Filmtbl., Trpf., Supp. K+E, Inj.-Lsg.
Novaminsulfon 1A Pharma (1A Pharma), Trpf.
Novaminsulfon Lichtenstein (Winthrop), Filmtbl., Trpf., Supp., Inj.-Lsg.
Novaminsulfon-ratiopharm® (ratiopharm), Tbl., Trpf., Inj.-Lsg.
Novaminsulfon-Sandoz (Sandoz), Trpf.

Paracetamol

Paracetamol, 4′-Hydroxyacetanilid, *Acetaminophen*, ist eine farblose kristalline Substanz, Schmp. 168–172 °C, von bitterem Geschmack. Es ist nur wenig

in kaltem Wasser, etwas besser in warmem Wasser und gut in organischen Lösungsmitteln wie Methanol, *Ethanol*, Aceton und Dimethylformamid löslich.



Paracetamol

Paracetamol ist ein Metabolit des *Phenacetin*, 4-Ethoxyacetanilid. Letzteres ist ein Analgetikum, dessen antipyretischer und antiphlogistischer Effekt kaum eine Rolle spielt. Genutzt in Kombinationen mit sedierenden Stoffen wie Barbitursäuren, aber auch zusammen mit *Codein* oder *Coffein* unterstützt es die sedierende bzw. anregende Wirkung dieser Stoffe. Das hat zu enormer missbräuchlicher Anwendung geführt. Eine TD von 3–5 g, über längere Zeit eingenommen, lässt Nebenwirkungen wie Methämoglobinbildung und Nephrotoxizität deutlich werden. Diese sind vorwiegend durch den Metaboliten *Phenetidin* verursacht. Deshalb sind die Zulassungen für sämtliche phenacetinhaltigen Arzneimittel widerrufen worden. Phenacetinhaltige Arzneimittel stehen in Deutschland nicht mehr zur Verfügung. Ersetzt hat man *Phenacetin* durch einen seiner Metabolite, *Paracetamol*. Es wird auch als Monosubstanz verwendet, und gilt als weniger toxisch im Vergleich zu *Phenacetin*. Es mehren sich jedoch Berichte über absichtliche (suizidale) und akzidentelle Intoxikationen durch *Paracetamol*.

Wirkungen

Paracetamol zeigt eine mit *Acetylsalicylsäure* vergleichbare analgetische und antipyretische, jedoch deutlich schwächer ausgeprägte antiphlogistische Wirkung. Die Wirkmechanismen von *Paracetamol* sind bis heute nicht vollständig geklärt. Bekannt ist, dass mehrere Mechanismen zusammenspielen, und dass der analgetische Effekt hauptsächlich in Gehirn und Rückenmark zustande kommt. *Paracetamol* hemmt durch periphere, noxische Nervenstimulation auslösbare thalamische Aktivitäten. Nach neueren Untersuchungen wird *Paracetamol* im Organismus zu 4-Aminophenol deacetyliert, welches dann unter Mitwirkung der Fettsäureamidhydrolase (FAAH) mit Arachidonsäure konjugiert wird. Das Konjugat (AM404) inhibiert COX1, besonders COX2 und die lipopolysaccharidabhängige Synthese des Prostaglandin E_2 in Makrophagen ebenso effektiv wie *Indometacin*. Während die meisten Cyclooxygenasehemmer das aktive Zentrum blockieren, greift *Paracetamol* an einer anderen Stelle des Enzyms an. Dies erklärt, warum *Paracetamol*, im Gegensatz etwa zur *Acetylsalicylsäure*, nur eine sehr schwache entzündungshemmende Wirkung besitzt. Andere Wirkungen betreffen die Serotoninrezeptoren im Rückenmark, die Glutamat-NMDA-Rezeptoren im Gehirn und den Effekt von Stickstoffmonoxid im Gehirn.
Für den antipyretischen Effekt wird eine Hemmung der Wirkung endogener Pyrogene auf das hypothalamische Zentrum der Temperaturregulation diskutiert. Ob *Paracetamol* eine euphorisierende Wirkung hat, die zu Abhängigkeit führen kann, ist ungeklärt.
Vor einiger Zeit in der Literatur auftauchende Berichte, dass *Paracetamol* ein Isoenzym der Cyclooxygenase (COX3) hemme, konnten bisher nicht bestätigt werden.

Pharmakokinetik

Paracetamol wird nach peroraler Gabe aus dem Magen-Darm-Trakt rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 30–90 min gefunden. Auch bei rektaler Applikation erfolgt bis zu 90 % Resorption, allerdings wird die maximale Plasmakonzentration erst nach 3–4 h erreicht. Seine Bioverfügbarkeit wird, dosisabhängig, mit 70–90 % angegeben, nach rektaler Applikation mit 30–40 %. Die Diffusion ins Gewebe erfolgt schnell mit besonders hohen Konzentrationen in der Leber. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 10–30 %, die Halbwertszeit beträgt 1–3 h, ist jedoch bei älteren Patienten sowie bei Leberschäden, abhängig vom Schweregrad, auf 4 bis > 12 h verlängert. Das Verteilungsvolumen ist 0.95±0,2 l/kg, und für die Plasmaclearance findet man Werte von etwa 5 ml/min×kg.
Etwa 5 % *Paracetamol* werden unverändert und ca. 80 % nach Konjugation mit Glucuronsäure, Schwefelsäure oder Cystein renal ausgeschieden. Ein kleiner Teil wird hydroxyliert und/oder entacetyliert und durch mischfunktionelle Oxygenasen zu einem hochreaktiven Chinoniminmetaboliten umgewandelt, der normalerweise nach Konjugation ebenfalls renal eliminiert wird, aber besonders bei höherer Dosierung und/oder bereits geschädigter Leber zu lebensgefährlichen Leber- und Tubuluszellnekrosen führen kann.

Indikationen

Peroral wird *Paracetamol* bei schwachen bis mittleren Schmerz- und Fieberzuständen eingesetzt, die

mit keiner relevanten Gewebeentzündung einhergehen. Als antipyretisches Analgetikum wird es besonders bei Säuglingen und Kleinkindern anstelle von *Acetylsalicylsäure* häufig eingesetzt. Als Infusion kann es genutzt werden zur Kurzzeitbehandlung mäßig starker Schmerzen oder von Fieber, z.B. nach Operationen oder wenn andere Applikationsformen ungeeignet erscheinen. Die (fixe) Kombination mit *Codeinphosphat* wird zur Behandlung auch starker Schmerzen eingesetzt, da die analgetischen Effekte der beiden Wirkstoffe sich gegenseitig verstärken.
Hinweis: Gelegentliche Anwendung von *Paracetamol* während der Schwangerschaft ist zu vertreten.

Wechselwirkungen

Paracetamol verlängert die Thrombinzeit und verstärkt dadurch die Wirkungen oraler Antikoagulantien. Es verlängert auch die Halbwertszeit von *Chloramphenicol*. Die Induktion abbauender Enzyme durch Barbiturate, einige Antiepileptika, *Rifampicin* und Alkohol können die Leberschäden verstärken, weil *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin vermehrt gebildet wird.

Unerwünschte Wirkungen

Im Allgemeinen wird *Paracetamol* bei kurzzeitiger Anwendung gut vertragen. Relativ selten treten allergische (Haut-)Reaktionen, Leuko-, Neutro- oder Thrombozytopenien, sehr selten Methämoglobinbildung, aber keine hämolytischen Anämien wie nach *Phenacetin* auf. Analgetikatoleranz kann auftreten, ist aber seltener als bei *Acetylsalicylsäure*. In seltenen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen mit Schwellungen im Gesicht, Atemnot, Schweißausbruch und Blutdruckabfall registriert. Besonders bei Überdosierungen (10 g für Erwachsene), akut und chronisch, kann es zu Lebernekrosen kommen. Alkoholiker oder Patienten mit einer verringerten Ausscheidung von *Paracetamol* können schon bei einer deutlich geringeren Dosis Leberschäden erleiden. Als Antidot bei Vergiftungen dient *Acetylcystein* (Kap. 7). *Paracetamol* verlängert die Thrombinzeit und verstärkt dadurch die Wirkung oraler Antikoagulanzien.
Die toxische Wirkung lässt sich auf das in kleinen Mengen entstehende *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin (NAPQI) zurück führen. Dieser sehr reaktionsfähige Metabolit wird normalerweise sofort über die Reaktion mit Glutathion abgefangen und das entstandene Produkt über die Niere ausgeschieden. Glutathion steht jedoch nur in begrenztem Umfang in der Leber zur Verfügung und seine Nachbildung kann nicht genügend gesteigert werden. Daher erschöpft sich bei akuter Überdosierung von *Paracetamol* die Glutathionmenge. *N*-Acetyl-*p*-benzochinonimin reagiert dann mit Struktur- und Funktionsproteinen der Hepatozyten, was zur Leberzellnekrose und klinischem Leberversagen führen kann. Eine Dosierung > 150 mg/kg KGW oder 7,5 g für Erwachsene führt mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer irreversiblen Schädigung der Leberzellen.

Kontraindikationen

Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen, Glucose-6-phospatdehydrogenase-Mangel verbieten den Einsatz von *Paracetamol*. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die auf *Acetylsalicylsäure* o.ä. mit Asthmaanfällen reagiert haben. Für eine Langzeitanwendung während der Schwangerschaft liegen keine ausreichenden Daten zur Abschätzung der Sicherheit vor. Eine aktuelle Studie der Universität Oslo legt jedoch nahe, dass die Einnahme von *Paracetamol* während Schwangerschaft und Stillzeit, insbesondere über einen längeren Zeitraum, zu einer späteren Entwicklungsverzögerung des ungeborenen Kindes führen kann.

Dosierung

Erw. peroral, ED 500–1000 mg, maximale TD 3–4 g. Kdr. 6–12 J. ED peroral 250 mg, rektal 500 mg. Kdr. 1–5 J. ED peroral 60–120 mg, rektal 250 mg. Kdr. < 1 J. ED peroral 60 mg, rektal 125–250 mg. Alternativ Kdr. generell ED 25 mg/kg KGW. Kdr. maximale TD = 3 ED. Parenteral 1 g als i.v.-Infusion über 15 min bis zu 4-mal tgl. mit einem Mindestabstand von 4 h.
Hinweis: Antidot bei einer Vergiftung mit *Parcetamol* ist *N-Acetylcystein* als SH-Donator, falls es innerhalb von 10 Stunden verabreicht wird.

Kommentar

Neben *Acetylsalicylsäure* und *Ibufrofen* gehört *Paracetamol* weltweit zu den am häufigsten verwendeten Schmerzmitteln. Im Gegensatz zu den klassischen NSAR hat es kaum Wirkung auf die periphere Cyclooxygenase. Aus diesem Grund sind die Nebenwirkungen (u. a. Magen-Darm-Ulcera) deutlich geringer ausgeprägt. *Paracetamol* hat auch praktisch keinen Einfluss auf die Thrombozytenaggregation und somit keine gerinnungshemmende Wirkung wie *Acetylsalicylsäure*.

Handelspräparate

Abalon® (TAD Pharma), Tbl.
Apogen Paracetamol (Quisisana Pharma), Tbl.

ben-u-ron® (Novartis CH/bene-Arzneimittel), Kps., Saft, Tbl., Supp.
ben-u-ron® 1000 mg (bene Arzneimittel), Brausetbl.
ben-u-ron® direkt (bene Arzneimittel), Granulat
Captin® (Krewel-Meuselbach), Tbl., Sirup, Supp.
Cetebe® duoEffekt (GlaxoSmithKline), Plv. z. Auflösen (auch Mentolgeschmack)
Contac Erkältungstrunk (GlaxoSmithKline CH), Plv. z. Auflösen
Enelfa® (Dolorgiet), Saft, Tbl., Supp.
GRIPPEX® (HEXAL), Brausetbl.
Paracetamol 500 mg (Troge Medical), Tbl.
Paracetamol 75 mg /125/250/500/1000 EAS Zäpfchen (bene Arzneimittel), Supp., Saft
Paracetamol 1A Pharma® (1A Pharma), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol-Actavis 10 mg/ml (Actavis Deutschland), Inf.-Lsg.
Paracetamol AbZ (AbZ-Pharma), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol AL (ALIUD PHARMA), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol axcount® (axcount), Tbl.
PARACETAMOL BASICS 500 mg (Basics), Tbl.
Paracetamol BC (Berlin-Chemie), Saft, Tbl., Supp.
Paracetamol beta® (betapharm), Tbl., Supp.
Paracetamol-CT (CT-Arzneimittel), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol-disapo® (Fair-Med Healthcare), Tbl.
Paracetamol HEXAL® (HEXAL), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol Lichtenstein (Winthrop), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol-ratiopharm® (ratiopharm), Brausetbl., Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol-saar® (MIP Pharma), Supp.
Paracetamol Sandoz® (Sandoz), Tbl., Supp.
Paracetamol STADA® (STADApharm), Tbl., Saft, Supp.
Paracetamol TORREMED (Fair-Med Healthcare), Tbl.
PARACETAMOL MACOPHARMA (Maco Pharma), Inf.-Lsg.
Parapaed® Kindersaft (Ritsert), Saft
PCM-Hemopharm (HEMOPHARM), Brausetbl.
Perfalgan® (Bristol Myers Squibb), Inf.-Lsg.
Vivimed® N (Mann), Tbl.

Kombinationspräparate (*Paracetamol* mit *Codeinphosphat*)

Hinweis: Für diese Kombinationen ist eine Verstärkung der analgetischen Wirkung als klinisch gesichert anzusehen, weil sich die beiden Komponenten aufgrund unterschiedlicher Wirkungsmechanismen in ihrer analgetischen Wirkung addieren. Die Präparate sollten in ihrer Indikation beschränkt bleiben, je nach Menge des *Codeinphosphat* pro ED, auf starke und stärkste Schmerzen, die mit leichteren Analgetika nicht erfolgreich behandelt werden können. Lt. Beschluss der EMA (14. Juni 2013) und des BfArM (11. Juli 2013) darf *Codein* in der Schmerzbehandlung von Kindern < 12 J nicht mehr eingesetzt werden.
Azur compositum SC (Aristo Pharma), Tbl.
Contraneural® Paracetamol/Codein (Pfleger), Tbl.
Gelonida® Schmerztabletten (Gödecke), Tbl.
Nedolon® P (Merck), Tbl.
Optipyrin® (Pfleger), Supp.
Paracetamol AL Comp. (ALIUD PHARMA), Tbl.
Paracetamol comp. STADA® (STADA), Tbl.
talvosilen® / forte (bene-Arzneimittel), Kps., Tbl., Supp. E
Titretta® Schmerztabletten (Berlin-Chemie), Tbl., Supp.S /forte, Supp 1000/60

Kombinationspräparate (*Paracetamol* mit *Coffein*)

Coffein selbst hat analgetische Wirkeffekte und es beschleunigt die Resorption von *Paracetamol*. Ob die Kombination zu missbräuchlicher Anwendung führt, ist bisher nicht abschließend geklärt. Ob die sogenannten „Grippemittel" (gekennzeichnet durch [G]) immer sinnvolle Kombinationspräparate darstellen, ist teilweise sehr umstritten. Vorsicht ist in jedem Falle geboten.
Azur® (Steiner), Tbl.
COPYRKAL® (Berlin-Chemie), Tbl.
Neopyrin® forte (RIEMSER), Kps.
Octadon® P (UCB), Tbl.
Prontopyrin® plus (McNeil CH), Tbl.

Andere Kombinationspräparate*)

Azur® compositum (Steiner), *Paracetamol*, *Coffein*, *Codeinphosphat*, Tbl., Supp.
Basoplex® Erkältungskps (RIEMSER), [G], *Paracetamol*, *Phenylpropanolamin*-HCl, *Dextromethorphan*-HBr, Kps.
Contac® Erkältungstrunk forte (GlaxoSmithKline CH), [G], *Paracetamol*, *Phenylephrin*-HCl, *Dextromethorphan*-HBr, Granulat
Doregrippin® C (STADA), [G], *Paracetamol*, *Phenylephrin*-HClFilmtbl.
Grippostad® (Rentschler), [G], *Paracetamol*, *Ascorbinsäure*, *Coffein*, *Chlorpheniraminmaleat*, Kps.
Wick DayMed® Erkältungsgetränk für den Tag (Wick Pharma), [G], *Paracetamol*, *Guaifenesin*, *Phenylephrin*-HCl, *Ascorbinsäure*, Plv.
Wick DayMed® Erkältungskps. für den Tag (Wick Pharma), [G], *Paracetamol*, *Dextromethorphan*-HBr, *Phenylpropanolamin*-HCl, Kps.

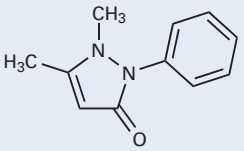
Wick MediNait® Erkältungssaft für die Nacht (Wick Pharma), [G], *Paracetamol*, *Dextromethorphan*-HBr, (-)-*Ephedrinhemisulfat*, *Doxylaminsuccinat*, Saft

*) Kombinationspräparate mit *Acetylsalicylsäure* siehe dort.

[G] = Grippepräparat

Phenazon (Pyrazolone)

Phenazon Ph.Eur., 2,3-Dihydro-1,5-dimethyl-2-phenylpyrazol-3-on, ist eine kristalline Substanz, Schmp. 111–113 °C, die in Wasser, *Ethanol* und Chloroform gut löslich, in Diethylether deutlich schlechter löslich ist.



Phenazon

Mit Antipyrin® (*Phenazon*) wurde im Jahre 1885 das erste Pyrazolon in die Therapie eingeführt. Es wurde häufig auch in fixen Kombinationen bzw. Molekülverbindungen gebraucht, von denen *Phenazon* mit Coffeincitrat als Migränin® und *Phenazonsalicylat* als Salipyrin® bekannt geworden sind. Es wirkt, wie die übrigen Vertreter dieser Stoffgruppe, analgetisch, antipyretisch und antiphlogistisch ohne die von den zentral wirkenden Analgetika bekannten Nebenwirkungen. Von den Weiterentwicklungen zählte Pyramidon® (*Aminophenazon*) jahrzehntelang zu den wichtigsten und beliebtesten Analgetika. Es hat sich allerdings herausgestellt, dass bei häufigem und langem Gebrauch gravierende unerwünschte Wirkungen, ja sogar letale Zwischenfälle auftreten können. So ist *Aminophenazon* inzwischen aus der Therapie verschwunden, andere, wie *Metamizol*, wurden einer sehr kritischen Nutzen-Risiko-Abwägung unterzogen mit deutlicher Einschränkung des Indikationsspektrums. Gleiches gilt für die Pyrazoldione (Kap. 2.2). Nur *Propyhenazon* hat bisher allen Prüfungen standgehalten.

Wirkungen

Phenazon ist ein Analgetikum zur Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, auch Zahnschmerzen, sowie zur Fiebersenkung. Der Wirkmechanismus ist bisher nicht abschließend geklärt. Einerseits unterdrückt *Phenazon* in Gehirn und Rückenmark durch Hemmung der Eicosanoidbiosynthese die Weiterleitung und Wahrnehmung von Schmerz. Zusätzlich scheint es die Rezeptoren für Serotonin im Rückenmark zu erregen, was ebenfalls die Weiterleitung von Schmerz hemmt. Im Gehirn soll *Phenazon* außerdem Rezeptoren anderer, an der Schmerzwahrnehmung beteiligter Transmitter beeinflussen. Die starke fiebersenkende Wirkung von *Phenazon* beruht darauf, dass die Substanz im Temperaturregulationszentrum des Gehirns die Wirkung körpereigener Fieberstoffe fast völlig ausschaltet. Bei Entzündungen im Körpergewebe scheint vor allem ein gefäßabdichtender Effekt des *Phenazon* gegen die Schwellungen wirksam zu sein. Mit diesen Wirkungen gehört *Phenazon* auch zu den Wirkstoffgruppen der nichtsteroidalen Antirheumatika und Antiphlogistika.

Pharmakokinetik

Phenazon wird nach peroraler Gabe schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und in den Körperflüssigkeiten verteilt. Bioverfügbarkeiten von bis zu 100 % wurden bestimmt. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach 1–2 h erreicht, die Bindung an Plasmaproteine ist < 10 %, die Plasmahalbwertszeit liegt bei 12 h, bei älteren Patienten oder bei Leberschädigungen 17–20 h. 30–40 % werden in der Leber zu 4-Hydroxyphenazon abgebaut, das als Glucuronid renal ausgeschieden wird. 5 % werden unverändert und 6 % als Norphenazon im Urin gefunden. Die Rotfärbung des Urins ist auf Rubazonsäuren zurückzuführen.

Indikationen

Die Anwendung von *Phenazon* erfolgt bei leichten bis mäßig starken Schmerzen. Es wird heute fast ausschließlich zur Behandlung von Kopfschmerzen bei Migräne verwendet (schnell freisetzene Formulierungen).

Unerwünschte Wirkungen

Es kann zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen, die sich z.B. als Hautreaktionen äußern. In Einzelfällen können die Hauterscheinungen schwerwiegend sein. Allergische Reaktionen mit Schocksymptomatik sind selten. Bei Einnahme von *Phenazon* sind Blutbildveränderungen nicht auszuschließen. Bei Patienten mit Blutbildschäden in der Vorgeschichte sollte daher das Blutbild überwacht werden.