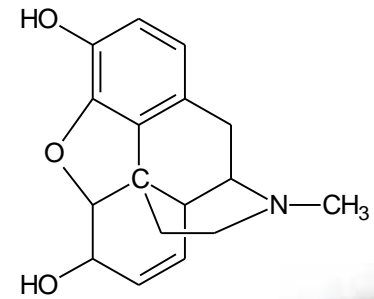


# Narkotische Analgetika



*Papaver somniferum*  
Schlafmohn

## Opiat-Analgetika



*Morphin*

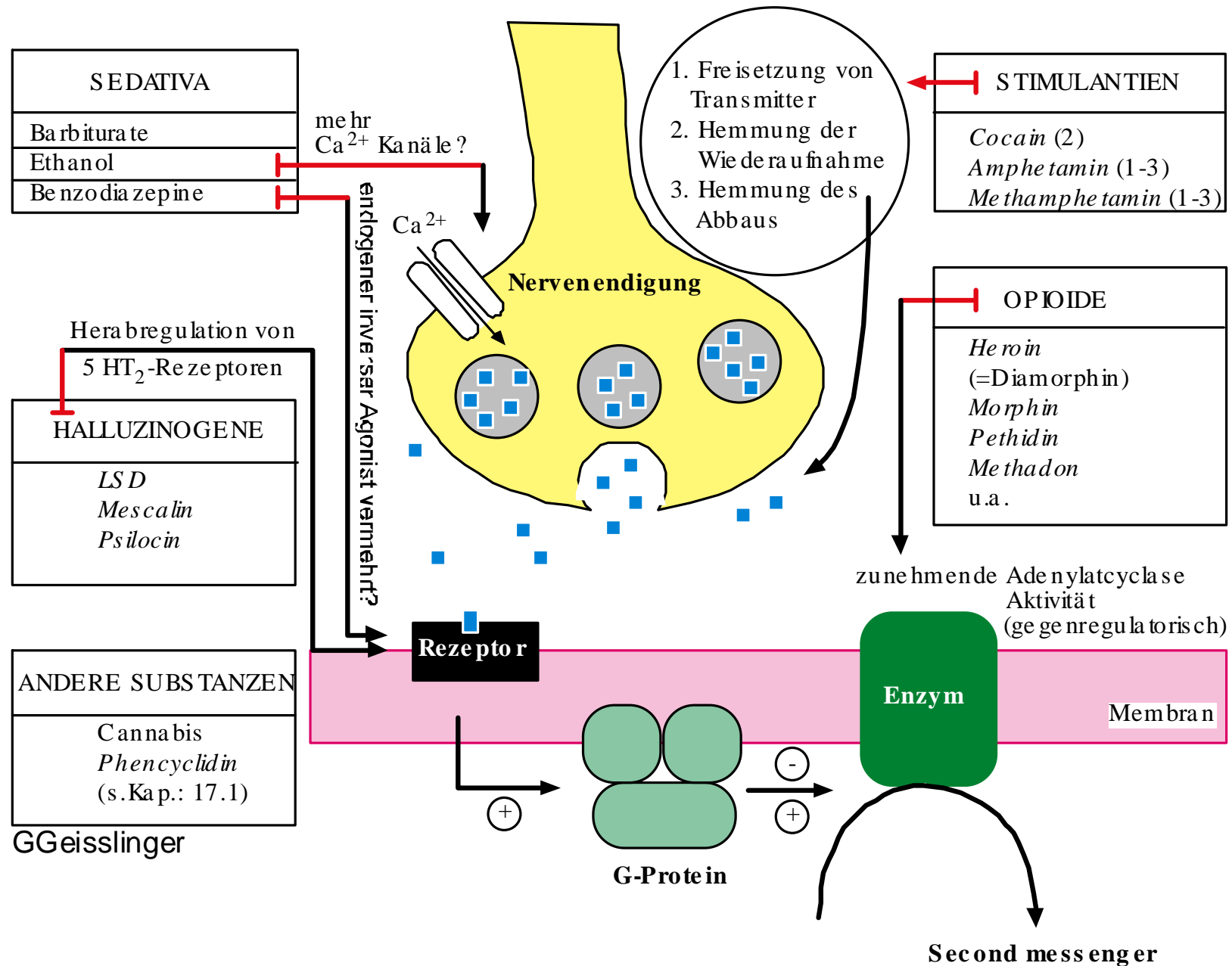


*T. Griesbacher*  
2000

# endogene Opiode

Vorstufe	endogenes Opioid	N-terminale Aminosäuresequenz						
Pro-Enkephalin	<b>Met-Enkephalin</b>	1	2	3	4	5		
		H- Tyr	Gly	Gly	Phe	Met		-OH
	<b>Leu-Enkephalin</b>	1	2	3	4	5		
		H- Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu		-OH
Pro-Dynorphin	<b>Dynorphin(1–17)</b>	1	2	3	4	5	...	17
		H- Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu		Glu-NH <sub>2</sub>
	<b>Dynorphin(1–8)</b>	1	2	3	4	5	...	8
		H- Tyr	Gly	Gly	Phe	Leu		Ile -OH
Opiomelanocortin	<b>b-Endorphin</b>	1	2	3	4	5	...	31
		H- Tyr	Gly	Gly	Phe	Met		Glu -OH

# Zentral wirkende Substanzen mit Abhängigkeitspotential

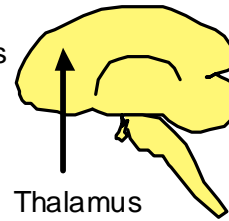


# Agonisten und Antagonisten an Opioidrezeptoren

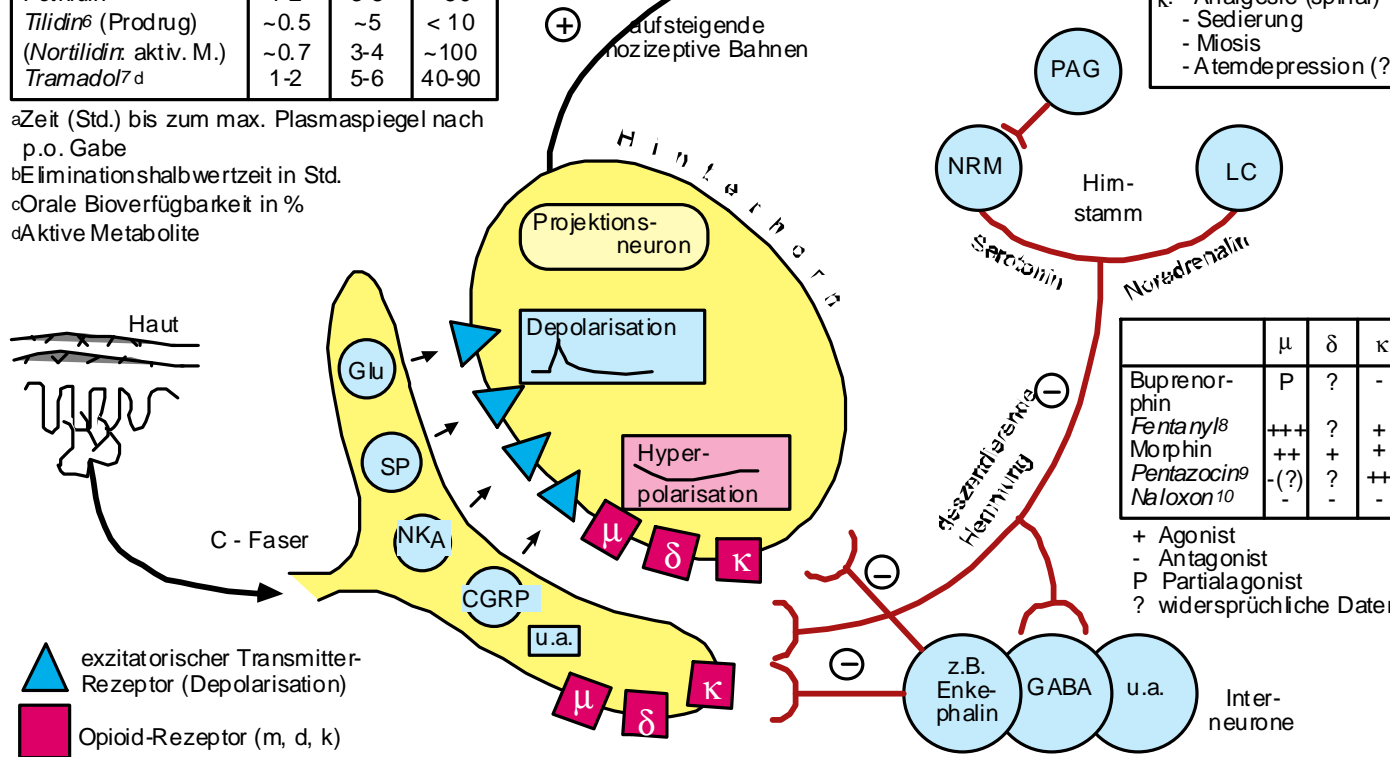
Pharmakokinetik einiger Opiode			
	t <sub>max</sub> <sup>a</sup>	HWZ <sup>b</sup>	F(%) <sup>c</sup>
<i>Buprenorphin</i> <sup>1</sup>	3	~24	50-60
<i>Codein</i> <sup>2 d</sup>	~1-2	2-4	50-90
<i>Levomethadon</i> <sup>3</sup>	2-4	10-50	50-90
<i>Morphin</i> <sup>4 d</sup>	<1	2-3	25
<i>Pethidin</i> <sup>5 d</sup>	1-2	3-8	~50
<i>Tilidin</i> <sup>6 (Prodrug)</sup>	~0.5	~5	< 10
( <i>Nortilidin</i> aktiv. M.)	~0.7	3-4	~100
<i>Tramadol</i> <sup>7 d</sup>	1-2	5-6	40-90

<sup>a</sup>Zeit (Std.) bis zum max. Plasmaspiegel nach p.o. Gabe  
<sup>b</sup>Eliminationshalbwertzeit in Std.  
<sup>c</sup>Orale Bioverfügbarkeit in %  
<sup>d</sup>Aktive Metabolite

PAG: Periaquäduktales Grau  
 NRM: Nucleus Raphe Magnus  
 LC: Locus coeruleus



<b>μ</b> - Analgesie (supraspinal) - Atemdepression - Euphorie, Miosis - Abhängigk. (phys.)
<b>δ</b> - Analgesie (?) - Atemdepression (?) - Modulation von μ
<b>κ</b> - Analgesie (spinal) - Sedierung - Miosis - Atemdepression (?)



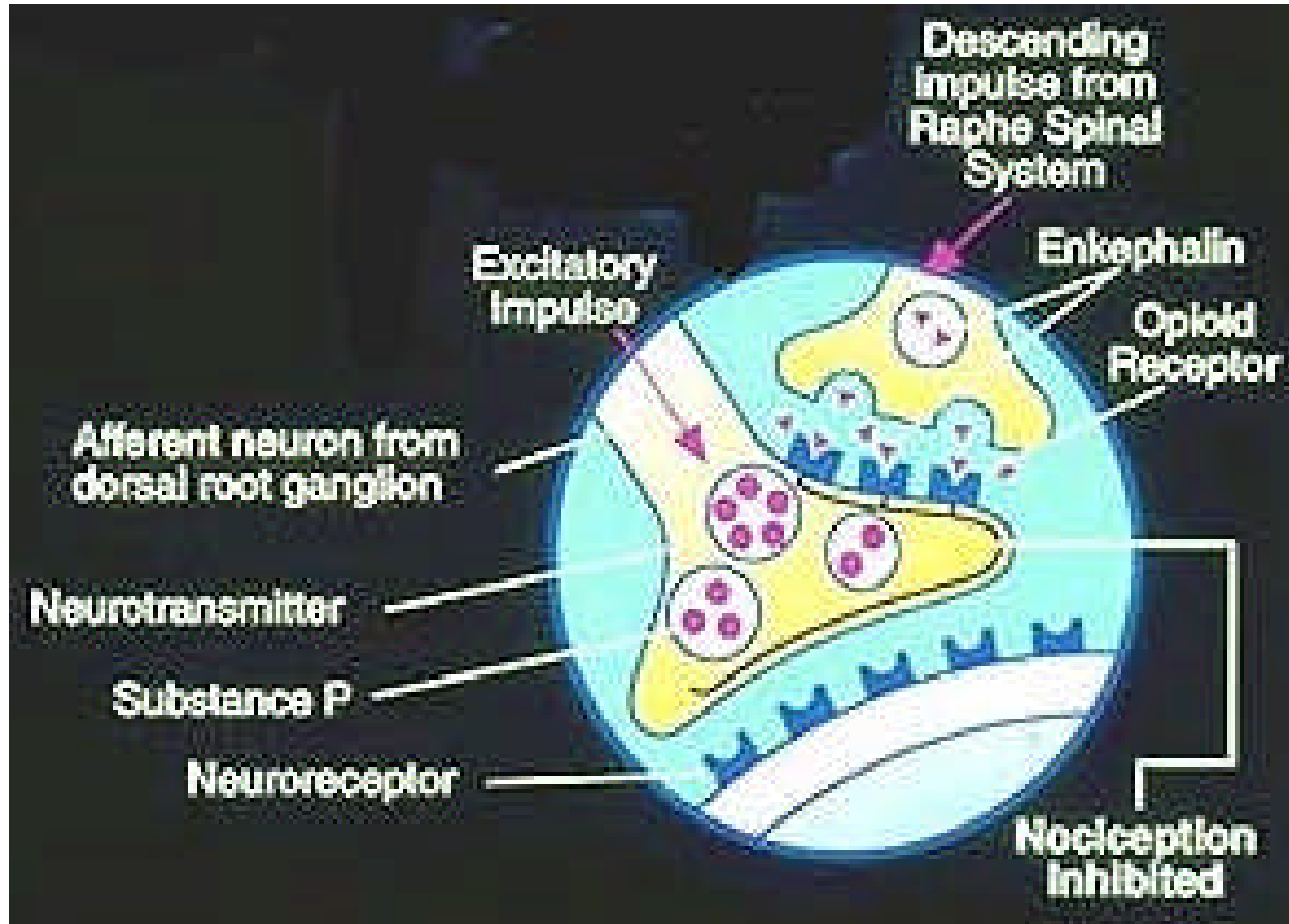
	μ	δ	κ
Buprenorphin	P	?	-
Fentanyl <sup>8</sup>	+++	?	+
Morphin	++	+	+
Pentazocin <sup>9</sup>	-(?)	?	++
Naloxon <sup>10</sup>	-	-	-

+ Agonist  
 - Antagonist  
 P Partialagonist  
 ? widersprüchliche Daten

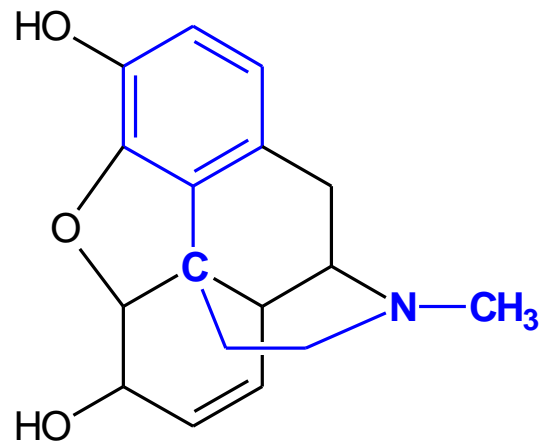
Im Rückenmark enden die nozizeptiven Afferenzen an Neuronen des Hinterhorns und aktivieren über aufsteigende Bahnen nozizeptive Neurone im Thalamus und Kortex. Supraspinale Neurone projizieren zu Neuronen des Rückenmarkes und kontrollieren als descendierende Hemmung die Verarbeitung des nozizeptiven Einstroms auf Rückenmarksebene.

<sup>1</sup>Temgesic® <sup>2</sup>Dicton® <sup>3</sup>L-Polamidon® <sup>4</sup>MST Mundipharma® <sup>5</sup>Dolantin® <sup>6</sup>Valoron® <sup>7</sup>Tramagt® <sup>8</sup>Fentanyl-Janssen® <sup>9</sup>Fortral® <sup>10</sup>Narcanti®

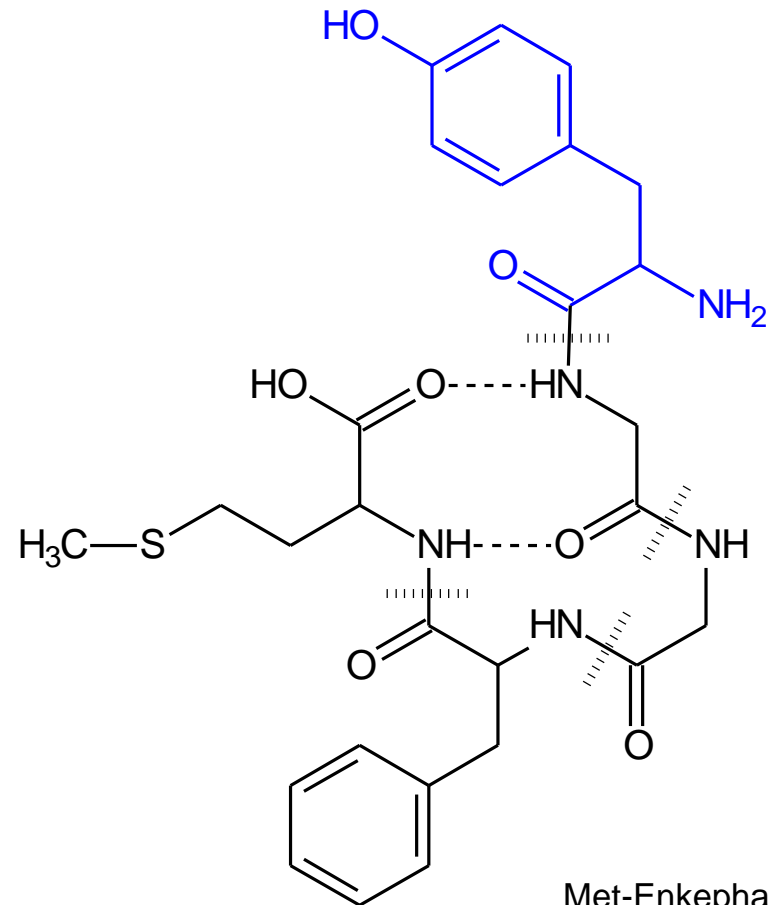
## Wirkungsmechanismus der Endorphine



# Morphin und Enkephalin



Morphin



Met-Enkephalin  
Tyr-Gly-Gly-Phe-Met

# Opioid-Wirkungen

zentral dämpfend

zentral erregend

peripher

# Opioid-Wirkungen

zentral dämpfend

- Analgesie
- Atemdepression
- Sedation
- Anxiolyse
- antitussiv, antiemetisch
- Dysphorie
- orthostatische Dysregulation
- antidiuretisch
- Toleranzentwicklung

zentral erregend

peripher

# Opioid-Wirkungen

## zentral dämpfend

- Analgesie
- Atemdepression
- Sedation
- Anxiolyse
- antitussiv, antiemetisch
- Dysphorie
- orthostatische Dysregulation
- antidiuretisch
- Toleranzentwicklung

## zentral erregend

- Euphorie
- Miosis
- Nausea, Emesis
- Bradykardie

## peripher

# Opioid-Wirkungen

## zentral dämpfend

- Analgesie
- Atemdepression
- Sedation
- Anxiolyse
- antitussiv, antiemetisch
- Dysphorie
- orthostatische Dysregulation
- antidiuretisch
- Toleranzentwicklung

## zentral erregend

- Euphorie
- Miosis
- Nausea, Emesis
- Bradykardie

## peripher

- Bronchosekretion ↑
- Pyloruskonstriktion
- spastische Obstipation
- Harn- und Gallerverhalt
- (Vasodilatation)
- (Wehenhemmung)
  
- Histaminfreisetzung

## Opioid-Rezeptoren (zentrale Wirkungen)

<b>d</b> OP <sub>1</sub>	<b>k</b> OP <sub>2</sub>	<b>m</b> OP <sub>3</sub>	
■	■	■	spinale Analgesie
		■	supraspinale Analgesie
	■	■	Sedierung
	■	■	Atemdepression
		■	Euphorie
	■		Dysphorie
		■	Sucht

# Opioid-Rezeptoren (Agonisten und Antagonisten)

d OP <sub>1</sub>	k OP <sub>2</sub>	m OP <sub>3</sub>	Liganden (Beispiele):
■	■	■	<b>Morphin</b>
■	■	■	β-Endorphin
	■	■	Met-, Leu-Enkephalin
		■	Buprenorphin
■	■	■	Pentazocin
■	■	■	Nalorphin
■	■	■	<b>Naloxon</b>

**Agonist**

**partieller Agonist**

**Antagonist**

# Einteilung der Opioide

- **schwache / mittelstarke Opioide**

Tramadol \*  
Dextropropoxyphen \*  
Codein \*  
Dihydrocodein \*

\* *verschreibbar ohne BtM-Rezept*

- **mittelstarke / starke Opioide**

Pethidin  
Tilidin  
Piritramid  
Morphin  
Nicomorphin  
Oxycodon  
Hydromorphon  
Methadon (Levomethadon)

- **starke Opioide  
(agonistisch/antagonistisch)**

Pentazocin  
Nalbuphin  
Buprenorphin

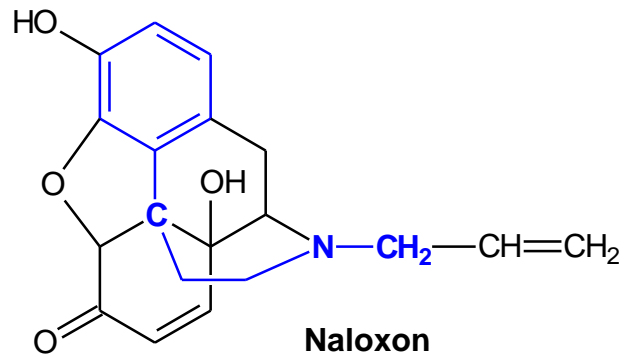
- **sehr starke Opioide**

Fentanyl  
Alfentanyl  
Sufentanil  
Remifentanyl

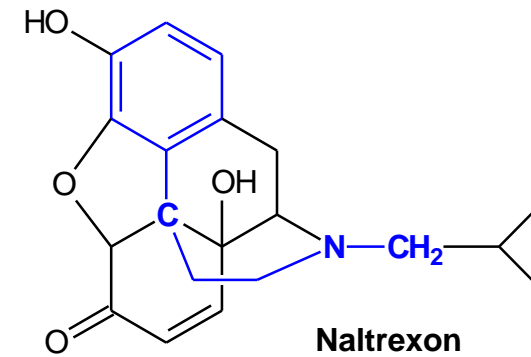
- **Opioid-Antagonisten**

Naloxon  
Naltrexon

## Antagonisten

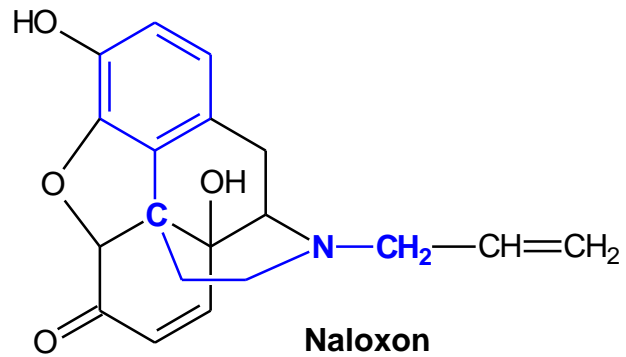


- oral schlecht wirksam, Anwendung i.v.
- bei Opiatvergiftung,  
zur Beendigung einer Neuroleptanalgesie

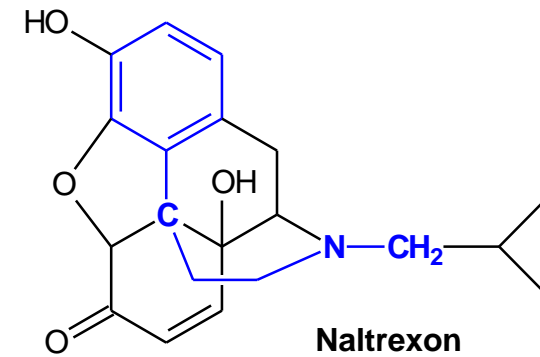


- oral gut wirksam
- zur Rückfallverhinderung nach  
erfolgreichem (!) Entzug

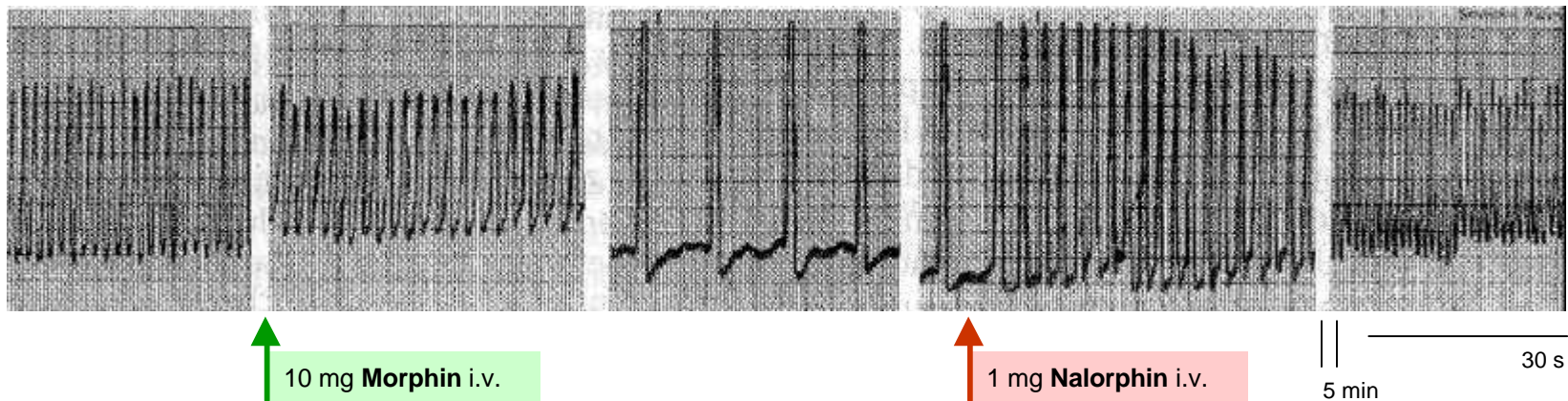
# Antagonisten



- oral schlecht wirksam, Anwendung i.v.
- bei Opiatvergiftung, zur Beendigung einer Neuroleptanalgesie

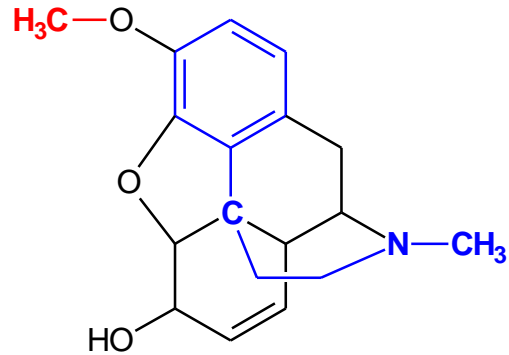


- oral gut wirksam
- zur Rückfallverhinderung nach erfolgreichem (!) Entzug



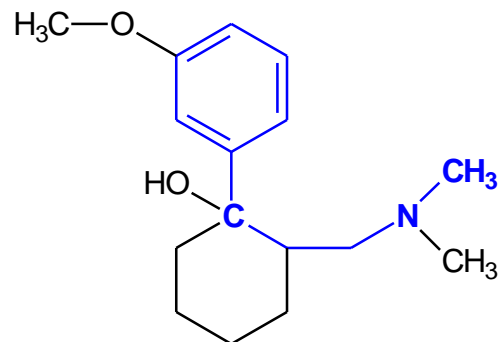
Aufhebung der atemdepressiven Wirkung von Morphin durch Naloxon am Kaninchen.  
aus: Lüllmann 1999

## schwache Opioide



**Codein**  
Methylmorphin

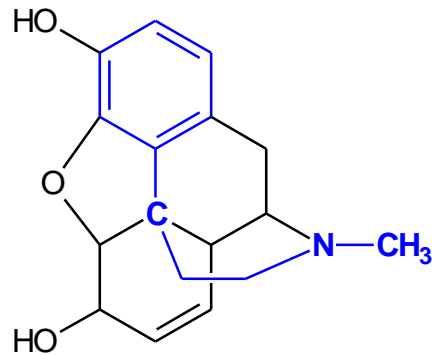
- **antitussiv**
- schwach analgetisch  
50 mg Codein  $\approx$  1 g ASS
- gute enterale Resorption
- 10% Demethylierung zu Morphin
- nur geringes Suchtpotential
- unterliegt nicht der BtMVV



**Tramadol**

- **analgetisch**  
(schwächer als Morphin)
- unterliegt nicht der BtMVV

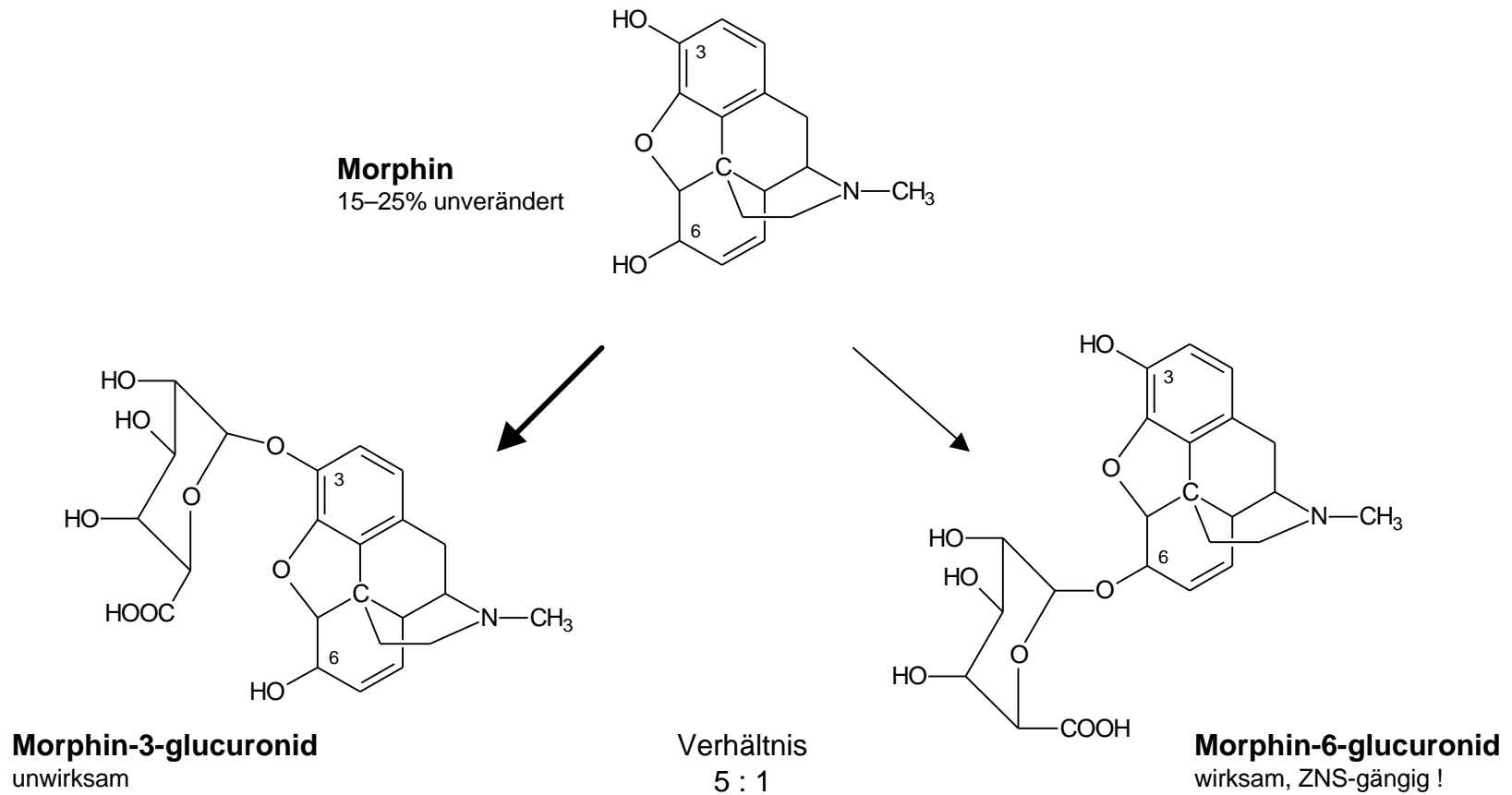
mittelstarke / starke Opiode: *Morphin*



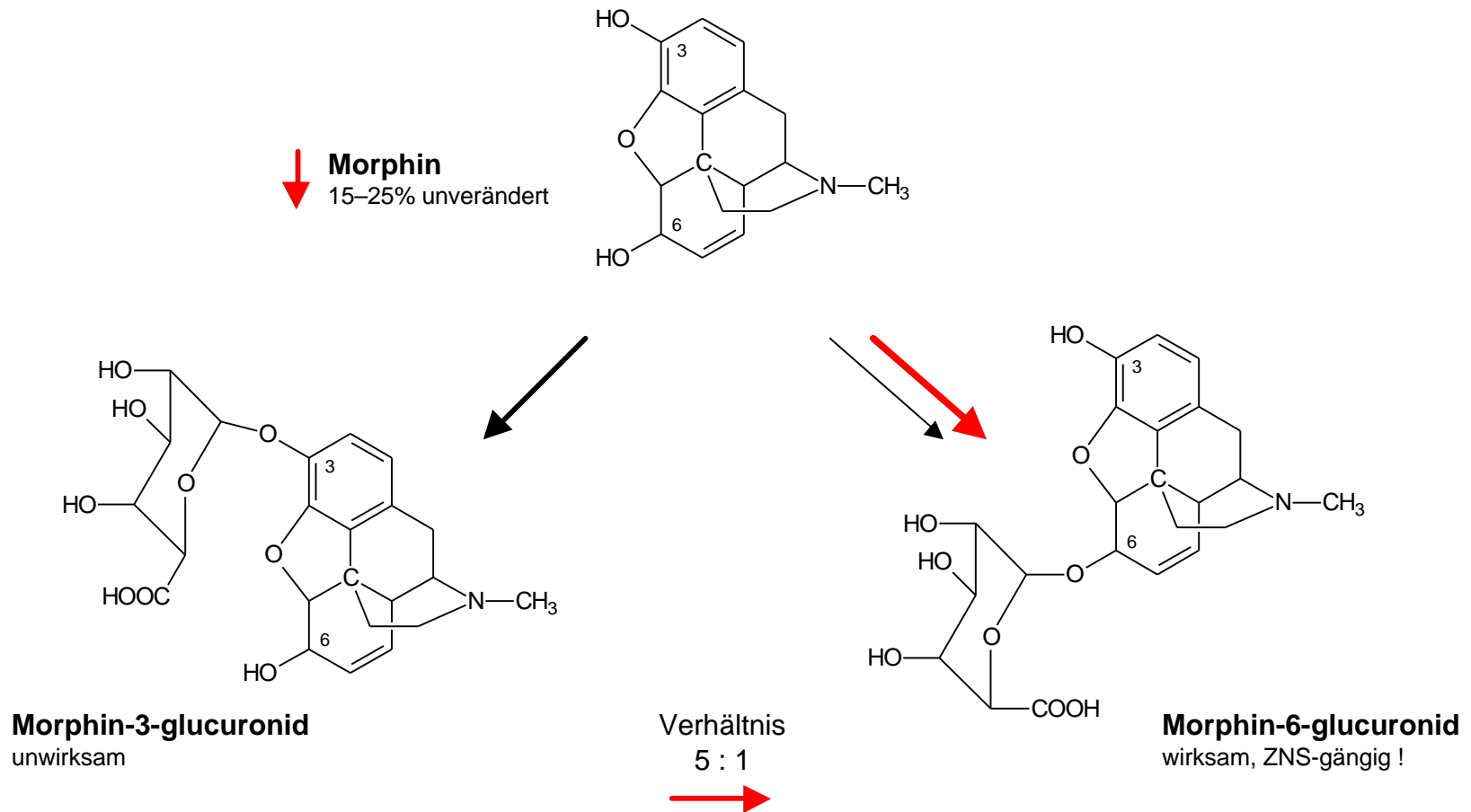
**Morphin**

- **analgetisch**
- enterale Bioverfügbarkeit 30–50%  
10 mg s.c. ≈ 30 mg p.o.
- Gewöhnung möglich
- bei falscher Anwendung Suchtpotential
- Vorsicht bei Kombinationen mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen

# Metabolisierung von Morphin

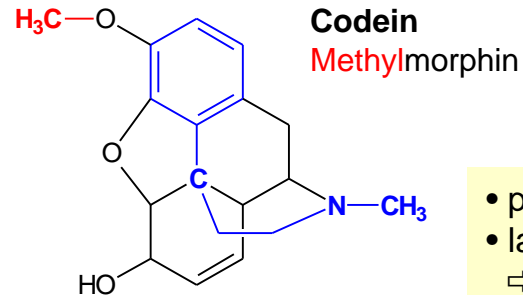


# Metabolisierung von retardiertem Morphin

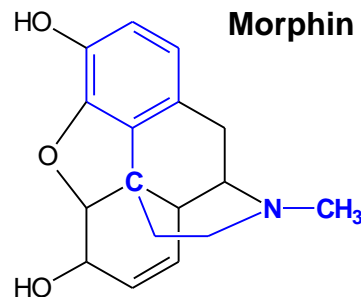


Änderungen bei Verabreichung in **Retardform**:  
**verstärkte** Metabolisierung mit **Zunahme** der Wirkung !

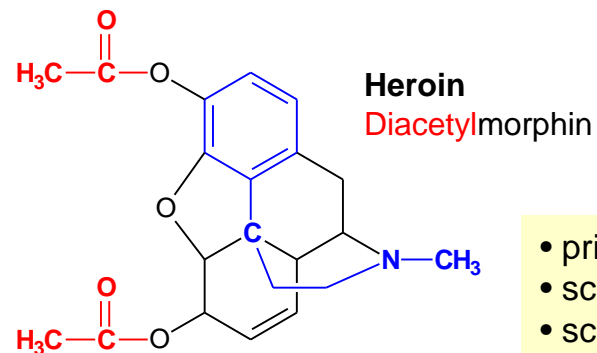
## Abhängigkeitspotential im Vergleich



- primär unwirksam
- langsame Demethylierung zu Morphin  
⇒ **fast kein** Suchtpotential

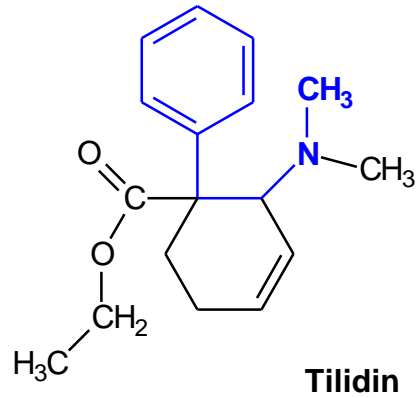


- aktiver Wirkstoff
- hoher First-pass-Metabolismus
- schlechte Überwindung der Blut-Liquor-Schranke



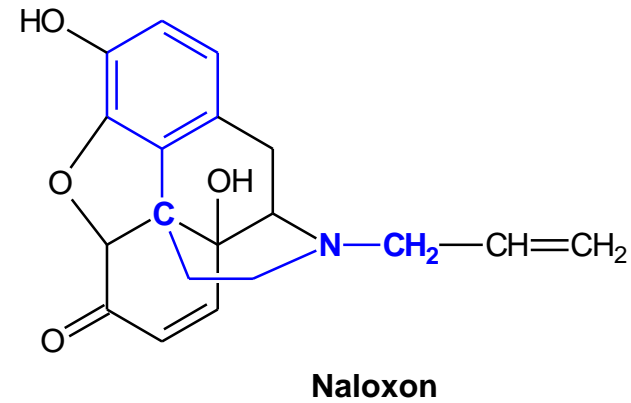
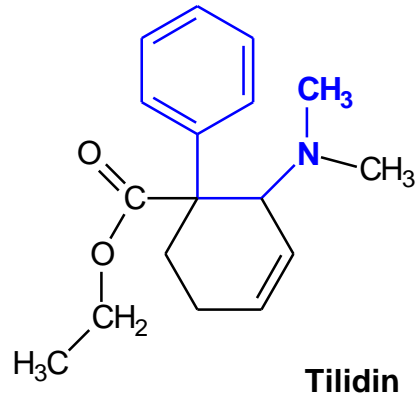
- primär unwirksam
- schnelle Überwindung der Blut-Liquor-Schranke
- schnelle Aktivierung im ZNS  
(zu Morphin und 6-Monoacetylmorphin)  
⇒ **extrem hohes** Suchtpotential

mittelstarke / starke Opioide: *Tilidin*



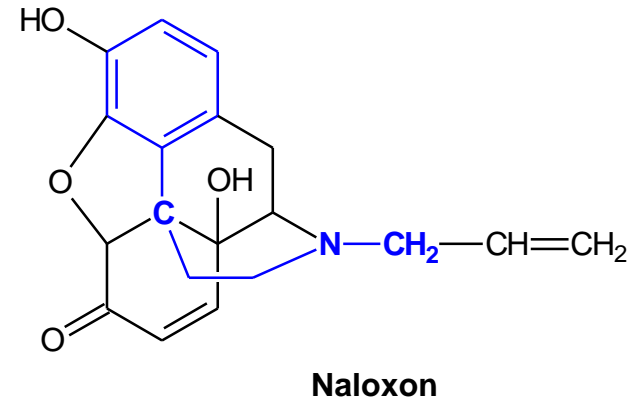
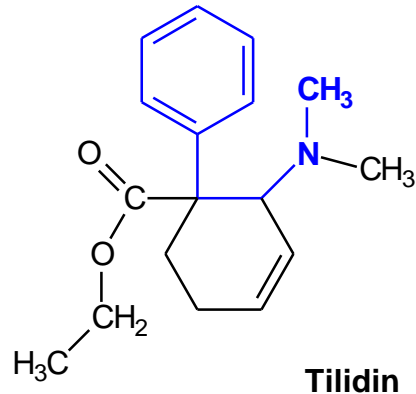
- primär unwirksam
- Aktivierung durch Demethylierung
- nicht antitussiv
- Reinsubstanz unterliegt dem BtMG
- in D **nur in Kombination mit Naloxon** (verschreibbar ohne BtM-Rezept)

mittelstarke / starke Opioide: *Tilidin*



- primär unwirksam
  - Aktivierung durch Demethylierung
  - nicht antitussiv
  - Reinsubstanz unterliegt dem BtMG
  - in D **nur in Kombination mit Naloxon** (verschreibbar ohne BtM-Rezept)
- Antagonist

## mittelstarke / starke Opiode: Tilidin



- **primär unwirksam**
- **Aktivierung durch Demethylierung**
- nicht antitussiv
- Reinsubstanz unterliegt dem BtMG
- in D **nur in Kombination mit Naloxon** (verschreibbar ohne BtM-Rezept)

- **Antagonist**
- niedrige Dosen eliminiert im First-pass-Metabolismus

### • **Kombination:**

#### **Einnahme in Normdosis:**

Aktivierung von Tilidin und Eliminierung von Naloxon im First-pass-Metabolismus

#### **Überdosierung:**

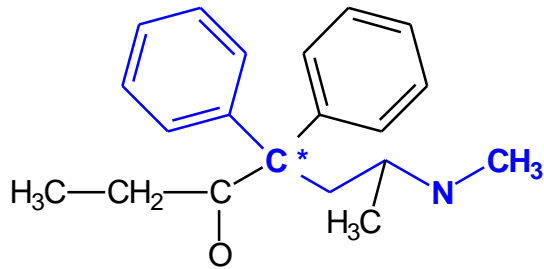
Naloxon wird unvollständig eliminiert und antagonisiert den aktiven Tilidinmetaboliten (Nortilidin)

#### **VORSICHT:**

Keine Abgabe an Suchtkranke !! (schwere Entzugssymptomatik v.a. nach parenteraler Gabe)

## mittelstarke / starke Opioide: *Levomethadon*

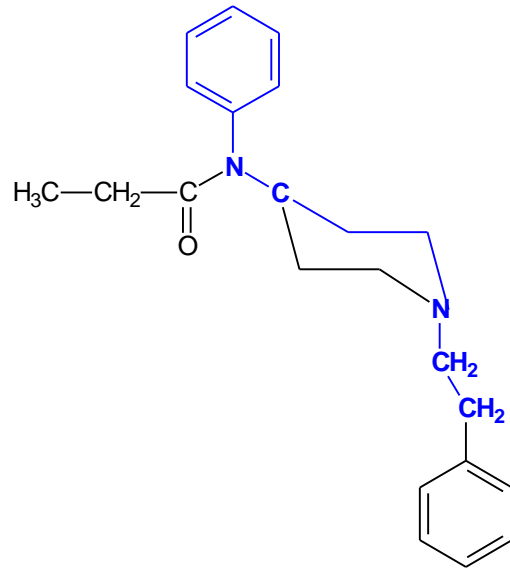
Levomethadon



- analgetisch
- enterale Resorption (100%)
- sehr lange Halbwertszeit (1–1,5 Tage)
- keine Euphorie (zu langsame Penetration ins ZNS)
- zur **Substitutionsbehandlung**

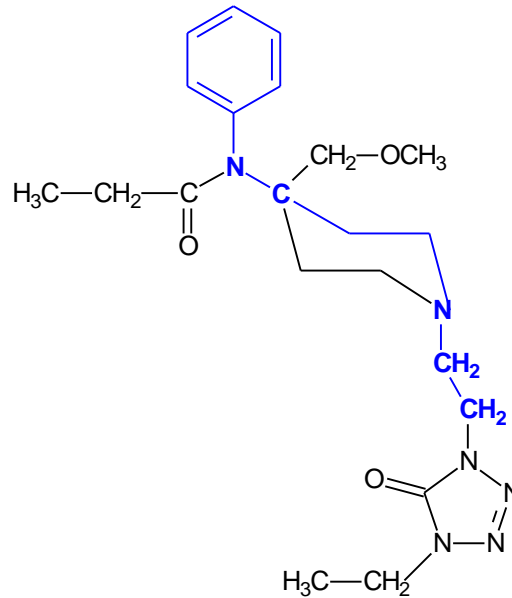
## sehr starke Opioide: *Fentanyl*

Fentanyl



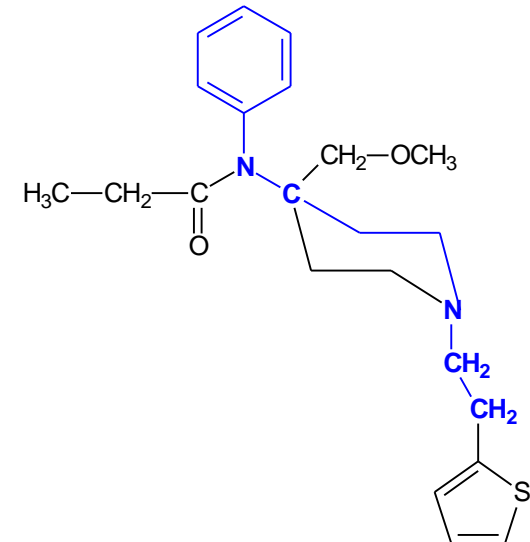
- **stark analgetisch**  
(30–100x stärker als Morphin)
- **kurze Wirkdauer**  
(ca. 30 min)

Alfentanyl



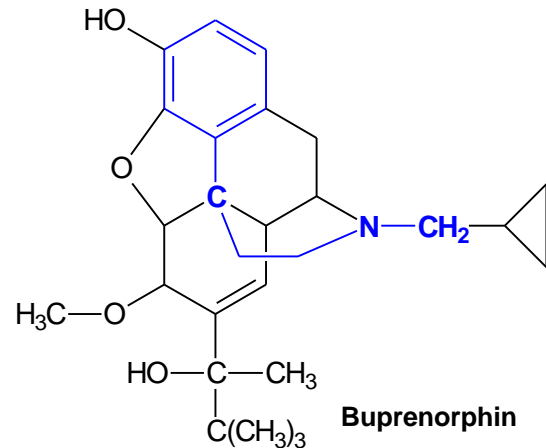
- **stark analgetisch**  
(etwas schwächer als Fentanyl)
- **kurze Wirkdauer**  
(< 20 min)

Sulfentanyl



- **stark analgetisch**  
(7–10x stärker als Fentanyl)
- **sehr kurze Wirkdauer**  
(2–5 min)

## partiell-agonistische Opiode: *Buprenorphin*



**Buprenorphin**

- stark analgetisch
- lange Wirkdauer
- hohe Affinität ( $\mu$ -Rezeptor)
- glockenförmige DWK

d  
OP<sub>1</sub>

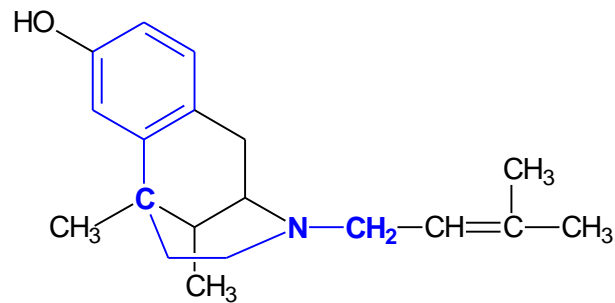
k  
OP<sub>2</sub>

m  
OP<sub>3</sub>

Buprenorphin

partieller Agonist

## agonistisch-antagonistische Opiode: *Pentazocin*



**Pentazocin**

- $\kappa(\delta)$ -Agonist,  $\mu$ -Antagonist
- schwächer analgetisch
- geringeres Suchtpotential  
(unterliegt trotzdem der BtMVV)

d  
OP<sub>1</sub>

k  
OP<sub>2</sub>

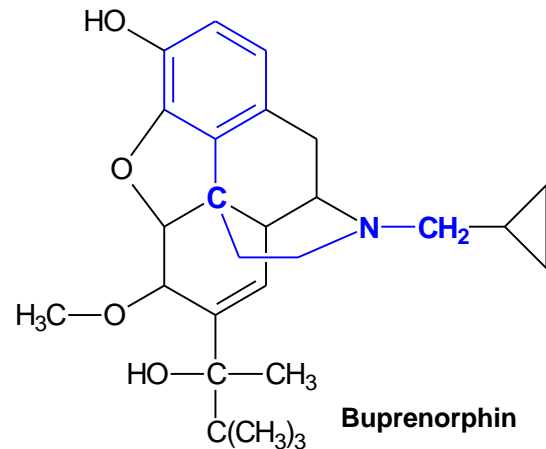
m  
OP<sub>3</sub>

Pentazocin

Agonist

Antagonist

## partiell-agonistische Opiode: *Buprenorphin*



Buprenorphin

- stark analgetisch
- lange Wirkdauer
- hohe Affinität ( $\mu$ -Rezeptor)
- glockenförmige DWK

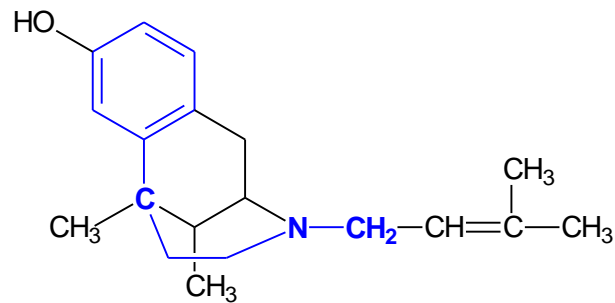
d  
OP<sub>1</sub>      k  
OP<sub>2</sub>      m  
OP<sub>3</sub>

Buprenorphin

partieller Agonist

**CAVE:** Naloxon nicht ausreichend antagonistisch wirksam

## agonistisch-antagonistische Opiode: *Pentazocin*



Pentazocin

- $\kappa(\delta)$ -Agonist,  $\mu$ -Antagonist
- schwächer analgetisch
- geringeres Suchtpotential  
(unterliegt trotzdem der BtMVV)

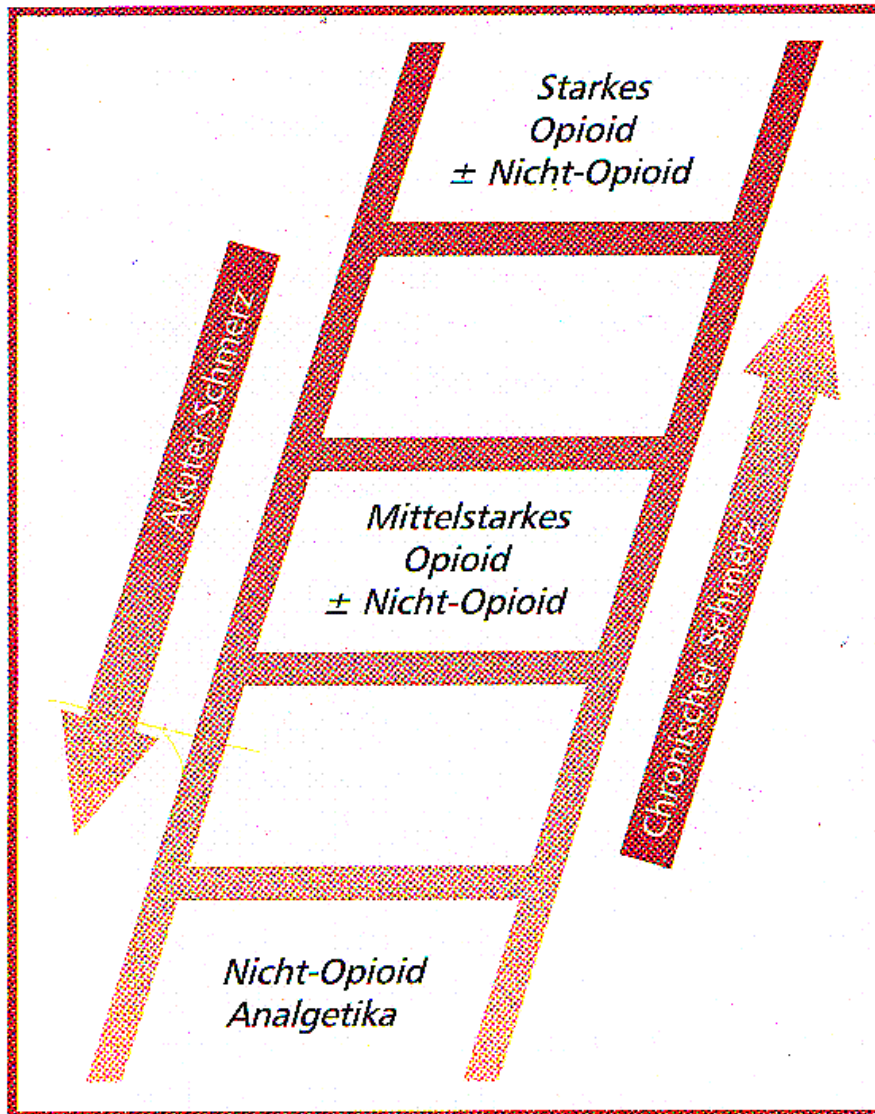
d  
OP<sub>1</sub>      k  
OP<sub>2</sub>      m  
OP<sub>3</sub>

Pentazocin

Agonist

Antagonist

**CAVE:** Naloxon nur eingeschränkt antagonistisch wirksam  
RR  $\uparrow$ , HF  $\uparrow$



aus: Beubler: Kompendium der medikamentösen Schmerztherapie, 2000

## 3-Stufen-Plan der WHO

- Einstieg auf jeder Stufe möglich
- auf jeder Stufe Kombination mit Adjuvantien (Co-Analgetika) möglich:
  - Antiemetika
  - Antidepressiva, Neuroleptika
  - Tranquillantien
  - zentrale Muskelrelaxantien
  - Spasmolytika, Lokalanästhetika
  - Glucocortikoide
  - Antiarrhythmika
  - $\alpha_2$ -Agonisten
  - Triptane
  - Biphosphonate, Calcitonin
- Ziel ist Schmerzfreiheit !

## POSTOPERATIVER SCHMERZ

**aus der Narkose:**

**starkes bzw. mittelstarkes Opioid**

z.B. Morphin od. Piritramid (evtl. mit PCA-Pumpe)

+ Nichtopioid (Metamizol i.v., NSAID rectal)

+ Antiemetika



**ab dem 2. Tag:**

**Opioid per os**

z.B. Morphin retard p.o.

+ Nichtopioid p.o.



**bei Abnahme der Schmerzen:**

**schwächere Opioid p.o.**

z.B. Dihydrocodein retard p.o.

+ Nichtopioid p.o.



**bei Abnahme der Schmerzen:**

**Nicht-Opioid allein p.o.**

# Therapiebeispiele

## POSTOPERATIVER SCHMERZ

**aus der Narkose:**

**starkes bzw. mittelstarkes Opioid**

z.B. Morphin od. Piritramid (evtl. mit PCA-Pumpe)

+ **Nichtopiod** (Metamizol i.v., NSAID rectal)

+ **Antiemetika**



**ab dem 2. Tag:**

**Opioide per os**

z.B. Morphin retard p.o.

+ **Nichtopiod** p.o.



**bei Abnahme der Schmerzen:**

**schwächere Opioide p.o.**

z.B. Dihydrocodein retard p.o.

+ **Nichtopiod** p.o.



**bei Abnahme der Schmerzen:**

**Nicht-Opioid allein p.o.**

## TUMORSCHMERZ

**zuerst:**

**Nicht-Opioid** (niedrig dosiert)

+ **mittelstarkes Opioid** (z.B. Tramadol, Dihydrocodein)



**bei Zunahme der Schmerzen:**

**Nicht-Opioid**

+ **starkes Opioid**

z.B. Morphin p.o. od. s.c.

Morphin retard p.o. od. rectal (A, CH)



**bei Zunahme der Schmerzen:**

**Nicht-Opioid** (niedrig dosiert)

+ **starkes Opioid** (hoch dosiert)

+ **Antidepressivum** (niedrig dosiert)

**bei stabilen Schmerzen:**

evtl. Umstieg auf Pflaster

**Bedarfsmedikation bei Schmerzspitzen:**

Morphin (nichtretardiert) p.o., rectal (D) od. s.c.



**Vase mit roten Mohnblumen**  
Vincent VAN GOGH (1886)  
Wadsworth Atheneum, Hartford, Conn.

*Griesbacher, 2000*