

Therapeutische Anwendung von Opium

Vielstoffgemisch versus einzelne Wirkstoffe – ein systematischer Review

Samuel Buechi

Phytocon GmbH, CH-Trogen

In der Europäischen Pharmakopöe finden sich neben Opium selber auch das eingestellte Opiumpulver sowie die Opium-Alkaloide Morphin, Codein, Papaverin und Noscapin. In einigen nationalen Arzneibüchern wie der Schweizerischen Pharmakopöe und dem Deutschen Arzneibuch, ist zusätzlich die Opiumtinktur beschrieben. Daneben gibt es auch Opium-Imitate, wie das in der British Pharmacopoeia beschriebene Alkaloid-Gemisch Papaverinum mit Morphin, Codein und Papaverin oder das OTC-Arzneimittel Tossamin® mit Codein und Noscapin. Während Opium-Imitate und die Opium-Alkaloide Codein und Morphin häufig eingesetzt werden, werden Opium und seine Zubereitungen kaum noch verwendet.

Material und Methoden

Die Arbeit basiert auf einer systematischen Übersicht mittels Literaturrecherchen in den medizinischen Datenbanken MEDLINE und Embase, jeweils von deren Beginn bis zum Juli 2005. Gesucht wurde mit *opium* und anderen Stichworten wie *therapeutic use*. Weitere Informationsquellen waren pharmazeutische, pharmakologische und phytotherapeutische Lehr- und Nachschlagbücher.

Ergebnisse

Opium ist der durch Anritzen der noch unreifen Fruchtkapsel des Schlafmohns (*Papaver somniferum* L.) gewonnene, an der Luft unter Braun-

Hintergrund: Opium selbst, verschiedene Zubereitungen aus Opium und dessen vier Alkaloide Morphin, Codein, Papaverin und Noscapin sind in Arzneibüchern beschrieben. Opium hat eine lange Tradition als Antidiarrhoikum, Antitussivum, Analgetikum, Antidepressivum, Sedativum und Hypnotikum, wurde in diesen Indikationen aber weitgehend durch seine Alkaloide Codein und Morphin sowie synthetische Opiate und Psychopharmaka verdrängt. **Fragestellung:** Gibt es Hinweise darauf, dass Opium hinsichtlich Wirksamkeit oder Verträglichkeit einzelnen seiner Wirkstoffe unterlegen ist? In welchen Indikationen ist die Anwendung von Opium obsolet? **Material und Methoden:** Systematische Übersicht mittels Literaturrecherchen in den Datenbanken MEDLINE und Embase, jeweils von deren Beginn bis zum Juli 2005. Gesucht wurde mit *opium* und anderen Stichworten wie *therapeutic use*. Weitere Informationsquellen waren pharmazeutische, pharmakologische und phytotherapeutische Lehr- und Nachschlagbücher. **Ergebnisse:** Obwohl keine relevanten klinischen Studien mit Opium vorliegen, gibt es doch starke Hinweise dafür, dass Opium in den Indikationen Diarrhöe, Husten und Schmerzen wirksam ist. Es gibt keine wissenschaftliche Evidenz dafür, dass Opium bei oraler oder topischer Anwendung ein grösseres Sicherheitsrisiko darstellt als einzelne Alkaloide oder andere Opiate. Es ist hingegen denkbar, dass Opium als Vielstoffgemisch besser verträglich ist als einzelne Alkaloide oder andere Opiate. **Schlussfolgerung:** Aufgrund einer Nutzen-Risikoabwägung kann die Anwendung der Opiumtinktur bei verschiedenen Indikationen empfohlen werden. Unbestritten ist die Anwendung von Opium bei Durchfall. Die dazu benötigten Opium-Dosen sind so gering, dass kein spezielles Sicherheitsrisiko bekannt ist. Wie Morphin und andere Opiate kann auch Opium als Antitussivum und Analgetikum eingesetzt werden. Für andere Indikationen wie Schlafstörungen und Depressionen kann die Verschreibung von Opium in speziellen Einzelfällen gerechtfertigt sein, wenn andere Hypnotika, Sedativa oder Antidepressiva keine befriedigende Wirkung zeigen oder vom Patienten nicht akzeptiert werden.

Schlüsselwörter: Opium, Pflanzliche Droge, Zubereitung aus pflanzlicher Droge, Alkaloide, therapeutische Verwendung

Therapeutic Use of Opium

Multicomponent mixture versus single ingredients. A systematic review.

Background: Opium, preparations of opium and its alkaloids morphine, codeine, papaverine and noscapine are monographed in pharmacopoeias. Opium has a long tradition as antidiarrhoic, antitussive, analgesic, antidepressant, sedative and hypnotic. It has largely been replaced for these indications by its alkaloids codeine and morphine, and by synthetic opiates and psychotropic agents.

Objective: To determine whether opium is inferior to single ingredients with regard to efficacy and tolerance and in which indications the use of opium is obsolete. **Methods:** Systematic review of the literature in the databases Medline and Embase up to July 2005. The searches were conducted with keywords opium and therapeutic use. Further sources such as pharmaceutical, pharmacological and phytotherapeutical reference and text books were consulted. **Results:** There are no relevant clinical trials with opium. Nevertheless, there are strong hints that opium is efficacious as an antidiarrhoic, antitussive and analgesic. There is no scientific evidence that the oral or topical use of opium bears a higher risk than single alkaloids or other opiates. **Conclusion:** Based on a risk-benefit analysis, the use of opium tincture can be recommended for several indications. The use as antidiarrhoic is uncontested. The doses used in this indication are so low that no specific safety risks are known. Like morphine and other opiates, opium can be used as antitussive and analgesic. For sleeping disorders or depression, the use of opium may be justified in individual cases where other hypnotics, sedatives or antidepressants have no satisfactory effect or are not accepted by the patients. It is possible that opium as a multicomponent mixture has better tolerance than single alkaloids and other opiates.

Key Words: Opium, herbal drug, herbal drug preparation, alkaloids, therapeutical use

Tab. 1. Gehalt der wichtigsten Alkaloide im Roh-Opium [53]

Alkaloid	%
Morphin	3 – 23
Noscapin	2 – 12
Papaverin	0,5 – 3,0
Codein	0,2 – 6,0
Thebain	0,2 – 1,0

Tab. 2. Gehalt einzelner Alkaloide in 1 g eingestellter Opiumtinktur und ihre übliche Dosierungen [2,54,55]

Alkaloid	Gehalt in 1 g Opiumtinktur	übliche Dosierung für Erwachsene
Morphin	9,5 – 10,5 mg	1 – 60 mg
Noscapin	2 – 12 mg	15 – 30 mg
Papaverin	0,5 – 3 mg	40 – 150 mg
Codein	0,2 – 6 mg	5 – 50 mg
Thebain	0,2 – 1 mg	max. 50 mg

färbung eingetrocknete Milchsaft. Der legale Anbau dient hauptsächlich der direkten Alkaloidgewinnung aus den Kapseln und dem Mohnstroh sowie zur gleichzeitigen Ölgewinnung aus den Samen. Die Wirkstoffe des Schlafmohns sind Alkaloide, welche bis 25% des Opiumgewichtes ausmachen können. Neben Alkaloiden enthält Opium auch Meconsäure und andere Säuren, an welche die basischen Alkaloide gebunden sind. Weitere Inhaltsstoffe sind 5–10% gummiähnliche Stoffe, 1–4% Fette, Wachse, Schleimstoffe und Enzyme [1]. Nur etwa 20 Alkaloide sind genuin vorhanden, die übrigen (bekannt sind etwa 40) entstehen durch Oxidation, Hydrolyse oder Razerisierung während des Trocknens des Milchsaftes. Das Hauptalkaloid ist Morphin. Daneben sind auch Codein, Papaverin, Noscapin und Thebain von Bedeutung. Die im Roh-Opium gemessenen Konzentrationen werden in **Tabelle 1** präsentiert. Im Weiteren kommen vor: Narcein, Laudanin, Laudanidin, Laudanosin, Pseudomorphin, Codamin, Protoxin, Cryptopin, Gnoscopin, Neopin, Oxynarcotin, Papaveraldin, Papaveramin, Lanthopin, Meconidin, Narcotolin, Glaudin, Reticulin und Scoulerin [2].

Folgende Drogen aus dem Schlafmohn sind bekannt: *Papaveris fructus sine semine*, die entsamte Mohnkapsel, enthält zwischen 0,1 bis 0,9% Morphin [2]. *Papaveris stramentum*, das Mohnstroh, enthält etwa 0,03% Morphin [3]. *Papaveris semen*, die Mohnsamen, sind praktisch alkaloidfrei. Der Gehalt soll bei 0,005% liegen [4]. *Papaveris oleum*, Mohnöl, ist ein alkaloidfreies, aus Mohnsamen gewonnenes Speiseöl. Folgende Präparate sind officinell: *Opium crudum* (Opium) mit mindes-

tens 10% Morphin und mindestens 2% Codein (Ph.Eur.). *Opii pulvis normatus* (eingestelltes Opiumpulver) mit 9,8–10,2% Morphin und mindestens 0,9% Codein (Ph.Eur.) sowie *Opii tinctura normata* (eingestellte Opiumtinktur, **Tabelle 2**) mit 1% (0,95–1,05%) Morphin und mindestens 0,2% Codein (Ph. Helv., DAB).

Papaveretum, ein „Opium-Imitat“, enthält zwischen 80 und 88% Morphin, zwischen 8 und 9% Papaverin und nicht mehr als 7% Codein (British Pharmacopoeia). Die Geschichte dieses Opium-Imitates begann 1909 mit dem von der Roche eingeführten Pantopon, welches im angelsächsischen Sprachraum Omnopon genannt wurde. Dieses enthielt die Alkaloide des Schlafmohns ohne Begleitstoffe und war bei seiner Einführung „ein absoluter Durchbruch in der Schmerzbehandlung“. Einerseits weil es einen einigermaßen eingestellten Gehalt an Morphin enthielt, und andererseits weil es im Gegensatz zum Opium auch parenteral gegeben werden konnte. Ein wesentlicher Vorteil von Pantopon war auch die rationelle Herstellung direkt aus den Mohnkapseln, also ohne Umweg über das Opium. Ein weiterer Grund für den Erfolg war auch die Werbung, in welcher die im Pantopon fehlenden Begleitstoffe der Alkaloide für alle unerwünschten Wirkungen des Opiums verantwortlich gemacht wurden, was aus heutiger Sicht natürlich nicht zutrifft. 1968 wurde die Produktion von Pantopon eingestellt. Nicht aus sicherheitsrelevanten Gründen, sondern wegen Produktionsengpässen im Zusammenhang mit dem damals beginnenden „Benzo-Boom“. Auch die zunehmende Sensibilisierung der Öffentlichkeit ge-

genüber Opiatabhängigkeit und Sucht spielte bei dieser Entscheidung eine Rolle [5]. Papaveretum, ein Nachfolgeprodukt von Omnopon in Grossbritannien, hat sich dort zu einem äusserst beliebten Analgetikum entwickelt. Wie Zahlen aus dem Jahr 1991 zeigen, wurde Papaveretum postoperativ viel häufiger verordnet als Morphin oder Pethidin [6]. In etwa zwanzig – grösstenteils kontrollierten Studien – wurde belegt, dass Papaveretum vielfach ebenso gut ist wie andere starke Analgetika [7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26].

Im Gegensatz zu Papaveretum ist Opium ein komplexes Vielstoffgemisch, welches neben Morphin, Codein und Papaverin noch weitere Alkaloide wie Noscapin (welches früher auch Bestandteil von Papaveretum war), Thebain sowie andere Alkaloide und verschiedene Begleitstoffe enthält. Ein wichtiger Unterschied ist zudem, dass Opium und die officinellen Zubereitungen wegen der Gefahr einer Allergisierung nicht injiziert werden dürfen.

Von der Mitte des 19. Jahrhunderts bis in die Sechziger Jahre des 20. Jahrhunderts war Opium ein wichtiges Mittel in der Psychiatrie, einerseits bei Psychosen [27], vor allem aber bei endogenen Depressionen [27,28]. Eine Umfrage aus dem Jahr 1926 zeigte, dass damals die Behandlung mit Opium in fast allen deutschen Kliniken, wie auch in den meisten europäischen Ländern bei depressiven Verstimmungen als Standardtherapie schlechthin angesehen wurde [27]. Die klassische Opiumkur der Melancholie war bis in die Sechziger Jahre eine wichtige Therapie, welche aber seit

der Entwicklung der Antidepressiva kaum mehr Anwendung findet. Immerhin wurde 1982 noch über die Anwendung von Opiumtinktur bei Demenz und Depression berichtet [29]. Opium und Schlafmohn wird traditionell weiter als Antidiarrhoikum, Antitussivum, Analgetikum, Sedativum und Hypnotikum verwendet.

Die wichtigsten pharmakologischen Eigenschaften vom Opium werden vom Morphin bestimmt. Dieses Alkaloid entfaltet nicht nur die auffallendste Wirkung, sondern ist auch der mengenmässig vorherrschende Bestandteil des Opiums. Noscapin, Codein, Papaverin und Thebain haben eine untergeordnete Wirkung. Die Wirkung weiterer Alkaloide kann wahrscheinlich vernachlässigt werden. Morphin hat eine starke analgetische Wirkung. Diese wird begleitet von einer sedativhypnotischen, teilweise euphorisierenden Wirkung. Bei manchen Menschen kann es an Stelle der Beruhigung und Euphorie zu Dysphorie mit Aufregungs-, Verwirrungs- und Angstzuständen kommen [30,31].

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind Übelkeit und Erbrechen sowie Verstopfung. Übelkeit und Erbrechen sind bei liegenden Patienten nicht üblich. Hingegen kommt Übelkeit bei etwa 40% und Erbrechen bei etwa 15% der ambulanten Patienten vor [32]. Der Effekt ist vorübergehend und verschwindet meist bei wiederholter Anwendung [33]. Bei zwei Dritteln der Schmerzpatienten kommt es zu Obstipation [34]. Diese ist bedingt durch eine über Opioid-Rezeptoren vermittelte Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur. Neben ernährungsbezogenen Massnahmen sind meist auch Laxantien notwendig [35]. Weitere meist durch die Tonuserhöhung der glatten Muskulatur bedingte unerwünschte periphere Wirkungen sind: Verzögerung der Magenentleerung, Magenschmerzen, Koliken, Spasmen der Gallen- oder Harnwege sowie Störungen bei der Blasenentleerung (Harnverhalten) und antidiuretische Wirkung [36,32,33]. Alle Effekte sind teils peripher (über das enterale Nervensystem) und teils zentral (über vagale Stimulation) vermittelt. Die Beteiligung cholinergischer Erregungsüber-

tragung ist belegt, da Parasympatholytika wie Atropin die durch Morphin induzierte Obstipation vermindern [33]. Die Atmung wird schon in therapeutischer Dosierung gedämpft, das heisst die Frequenz und das Atemvolumen werden herabgesetzt. Wenn keine Lungendysfunktion vorliegt, stellt die Atemdepression in therapeutischer Dosierung aber kein klinisches Problem dar [32]. Die zentral ausgelöste Dämpfung des Hustens geht mit einer Verminderung der Sekretion der Luftwege einher, während die Flimmerbewegung erst durch höhere Dosen nachteilig gehemmt wird [3]. Eine unangenehme Wirkung ist der Pruritus, welcher lokal oder generalisiert auftreten kann. Interessant ist, dass dieses Phänomen auch von Opiaten ausgelöst werden kann, von welchen vermutet wird, dass sie keine Histaminausschüttung verursachen. Der Pruritus kann durch kleine Dosen von Naloxon aufgehoben werden [32]. Antihistaminika scheinen nicht zu wirken [37]. Die durch Histamin hervorgerufene Vasodilatation trägt zur blutdrucksenkenden Wirkung bei, während die gleichzeitige Bronchokonstriktion bei Asthmatikern einen Anfall auslösen kann [33]. Weitere unerwünschte Wirkungen sind orthostatische Hypotension, Mundtrockenheit, Schwitzen, Schwindel, Kopfschmerzen, Gesichtsrötung und Palpitationen [32,36]. Eher diagnostisch von Interesse ist die für Opiat-Vergiftungen typische Miosis.

Interessant ist, dass Morphin nicht nur im Tier, sondern auch im Menschen als offensichtlich endogene Substanz identifiziert werden konnte. Der Säugetierorganismus scheint befähigt, Morphin und seine Derivate enzymatisch aus Vorstufen zu bilden. Es wird vermutet, dass konjugierte Derivate wie Morphin-6-glucuronid beim Menschen eine wichtige, hormonartige Rolle spielen [38,39,40].

Codein hat ein ähnliches Wirkspektrum wie Morphin, insbesondere hat es eine gute hustenreizstillende Wirkung. Die schmerzstillende und die beruhigende Wirkungen sind deutlich geringer als beim Morphin [3]. Dies gilt auch für die unerwünschten Wirkungen.

Papaverin ist ein Spasmolytikum der glatten Muskulatur. Ganz besonders günstig ist diese Wirkung im Gebiet des Magen-Darmkanals sowie der Gallen- und Harnwege [3]. Papaverin wird für die Behandlung von Spasmen des Gastrointestinaltrakts, der Gallen- und Harnwege sowie des Uterus angeboten. Weitere Anwendungsgebiete, bei denen die Wirksamkeit jedoch stark umstritten ist, sind periphere und zerebrale Durchblutungsstörungen [2].

Noscapin wurde früher Narcotin genannt, hat keine hypnotischen [3] sondern hustenreizstillende Eigenschaften [32]. Für Noscapin liegen Hinweise auf eine genotoxische Wirkung aus In-vitro-Untersuchungen vor [41,42]. Deshalb wurde Noscapin aus Papaveretum eliminiert [43]. Die In-vitro-Resultate konnten in vivo aber nicht bestätigt werden. Unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen Daten kamen Toxikologen zum Schluss, dass die orale therapeutische Anwendung von Noscapin als Antitussivum kein genotoxisches Risiko in sich birgt [41]. Noscapin wird deshalb weiter breit als Antitussivum verwendet.

Vom Thebain ist nur wenig bekannt. Es soll ein „reines Krampfgift“ mit strychninähnlicher und geringer narkotischer Wirkung sein [44].

Die Toxizität von Opium, einschliesslich der möglichen letalen Depression des Atemzentrums, beruht in erster Linie auf der Wirkung des Morphins. Pharmakologisch inaktive Begleitstoffe im Opium verzögern die Resorption und modifizieren die Symptome akuter Toxizität von Morphin. Die Benzylochinoline Papaverin und Noscapin verlängern zudem die Absorption des Opiums durch Relaxation der intestinalen Muskulatur: Übelkeit und Erbrechen sind dadurch abgeschwächt [2].

Als Folge des regelmässigen Opiat-Konsums kommt es zu einer charakteristischen, labilen Stimmungslage (Geiztheit vor und Euphorie nach Zufuhr des Wirkstoffs). Inwieweit die fahlgelbe Haut, Abmagerung, Impotenz, Koordinationsstörungen sowie zunehmender geistiger und körperlicher Verfall [2] im Zusammenhang mit der chronischen Aufnahme von Opi-

ten stehen, ist umstritten. Grösstenteils dürfte der Beschaffungsstress, die unausgewogene Ernährung („Junk Food“), der oft polytoxikomanische Lebensstil der Opiat-Abhängigen und verschiedene für diese Gruppe typische Infektionskrankheiten für diese Symptome verantwortlich sein. Bei plötzlichem Entzug kommt es bei Abhängigen zu schweren Abstinenzerscheinungen wie Schweissausbrüchen, Erregungszuständen, Krämpfen, Erbrechen, Durchfall und akuter Kreislaufschwäche. Die Abstinenzerscheinungen können 5 bis 8 Tage anhalten und lebensbedrohlich sein. Nach chronischem Opiumgebrauch besteht zudem die Gefahr eines Lungenödems [2].

Es wird angenommen, dass an der Toleranzentwicklung nicht nur die Opioid-Rezeptoren, sondern auch komplexe adaptive Vorgänge im Zentralnervensystem beteiligt sind. Bei chronischen Schmerzen entsteht in Folge von Opiatgaben normalerweise keine Euphorie, und somit entfällt auch die Gefahr einer psychischen Abhängigkeit [33]. So konnte bei einem Patienten, welcher über 60 Tage eine kontinuierliche, hoch dosierte Infusion mit Papaveretum bekommen hatte, das Medikament relativ einfach abgesetzt werden [45]. Eine retrospektive Untersuchung mit 153 Rheumapatienten, welche länger als drei Monate mit Codein oder Oxycodon behandelt wurden, zeigte, dass Dosiserhöhungen fast immer im Zusammenhang mit einer Verschlimmerung der Grundkrankheit auftraten [46]. Mit Morphin konnte eine befriedigende analgetische Wirkung bei Krebspatienten mit *steady-state* Konzentrationen von 16 bis zu 364 ng/ml erreicht werden [32]. Diese grosse Spanne weist darauf hin, dass die Dosierung sich nach der Wirksamkeit richten muss. Eine individuelle (wenn möglich patientengesteuerte) Dosierung ist unumgänglich. Die Dosierung der Opiumtinktur zur Schmerzbehandlung beim Erwachsenen kann so gewählt werden, dass mit 0,5–1 g Opiumtinktur (entsprechend 5–10 mg Morphin) begonnen wird. Wichtig ist, dass die Dosierung und die Dosierungsintervalle individuell eingestellt werden. Die Einzeldosis bei Durchfall

beträgt 0,1–0,2 g der Tinktur mit 1% Morphin, entsprechend 1–2 mg Morphin [47].

Obwohl die Wirkung des Opiums vorwiegend von der Wirkung des Morphins bestimmt wird, soll es von manchen Personen besser vertragen werden als Morphin [48]. Zur theoretischen Begründung der besseren Verträglichkeit von Opium werden folgende Argumente genannt: 1) Die Tonuserhöhende Wirkung des Morphins im Opium soll durch die spasmolytische Wirkung des Papaverins vermindert werden [3]. 2) Noscapin soll die zentralnarkotische Morphinwirkung verstärken [3,49]. 3) Sowohl Noscapin als auch Thebain sollen eine zu Morphin antagonistische Wirkung auf das Atemzentrum haben [3,49].

Diskussion

Opium unterliegt dem Betäubungsmittelgesetz, eine Verschreibung von Opium muss deshalb auf einem speziellen Betäubungsmittelrezept erfolgen. Die Apotheken müssen über den Verbrauch von Opium genau Buch führen. Der Opiumverbrauch wird von zentraler Stelle (Swissmedic, Abteilung für Betäubungsmittel) kontrolliert.

In **Tabelle 2** wird eine Abschätzung der Menge an Alkaloiden präsentiert, welche mit 1 ml einer eingestellten Opiumtinktur aufgenommen werden. Der Gehalt von Papaverin im Opium scheint eher zu gering, als dass eine relevante spasmolytische Wirkung erwartet werden könnte. Im Hinblick auf die mit Opium erreichbare Noscapin-Dosierung ist eine positive Interaktion hingegen gut vorstellbar. Beim Thebain ist die Möglichkeit einer Verminderung der Morphin-bedingten Atemdepression eher fraglich, da die mit Opium erreichbaren Thebain-Konzentrationen im Vergleich zu der früher angewendeten Dosierung von Thebain sehr niedrig sind. Andererseits liegen keine Informationen zum Dosis-Wirkungs-Verhältnis von Thebain vor, so dass der Einfluss kleiner Dosen auf die durch Morphin beeinträchtigte Atmung nicht bekannt ist. Zudem ist es wichtig zu berücksichti-

gen, dass bei Vielstoffgemischen Interaktionen zwischen den einzelnen Wirkstoffen vorkommen können, so dass auch niedrige Konzentrationen im Zusammenspiel der einzelnen Wirkstoffe eine bedeutsame Wirkung entfalten können.

Systematische Untersuchungen zur Frage, ob Opium besser verträglich ist als Morphin, liegen nicht vor. Wenn eine spasmolytische Wirkung gewünscht wird, ist Opium wegen der Tonus-erhöhenden Wirkung des Morphins im Allgemeinen nicht geeignet. In dieser Indikation sind Papaverin oder andere Spasmolytika zu bevorzugen.

Im Opium kommen gleich drei Alkaloide mit antitussiver Wirkung vor (Morphin, Codein, Noscapin), welche sich diesbezüglich ergänzen könnten. Der Einsatz von Opium bei Husten wird sich aus administrativen Gründen (Betäubungsmittelkontrolle) jedoch auf diejenigen Fälle beschränken, bei denen die Wirkung von Codein allein nicht ausreicht. Opium kann zudem bei Durchfall sowie bei starken Schmerzen angewendet werden. Neben der Behandlung von Tumorschmerzen können auch andere Schmerzzustände wie Rheumaschmerzen mit Opium behandelt werden. In Einzelfällen könnten Opiate auch bei Kopfschmerzen indiziert sein [50]. Verdünnte Opium-Tinktur wird zudem beim Opiat Entzug Neugeborener eingesetzt [51].

Wenn Opium heute kaum noch verwendet wird, so nicht wegen fehlender Wirksamkeit oder mangelnder Verträglichkeit. Viel eher wurden Opiumhaltige Präparate durch aufwändiges Marketing für andere starke Analgetika und die Entwicklung neuer galenischer Formen für diese vom Markt verdrängt. Dabei spielt die Tatsache eines fehlenden Patentschutzes für Opium und seine Präparate als Naturstoffe eine wichtige Rolle.

Die Vor- und Nachteile der Opiumalkaloide im Vergleich zum Opium in den einzelnen Indikationen soll im Folgenden diskutiert werden. Für die Therapie chronischer Schmerzen werden vorwiegend galenische Formulierungen mit verzögerter Wirkstofffrei-

gabe verwendet. Entsprechende Opium-Präparate fehlen auf dem Markt. Es könnte jedoch argumentiert werden, dass Opium und eventuell auch eingestelltes Opiumpulver wegen der Begleitstoffe eine gewisse Retard-Wirkung haben. Nachdem das Wirkmaximum bei oraler Gabe erst nach 6–8 Stunden erreicht wird, könnte bei dreimaliger täglicher Gabe von eingestelltem Opiumpulver nach einiger Zeit (im *steady state*) eine mehr oder weniger konstante Analgesie erreicht werden. Bei der Tinktur werden dazu wohl etwa vier tägliche Gaben nötig sein. Für die bei chronischen Schmerzen gelegentlich vorkommenden Schmerzspitzen sollte den Patienten zusätzlich zur Standarddosierung ein kurz wirksames Opiat zur Verfügung gestellt werden, welches sie bei Bedarf einnehmen können. Anstelle der dazu empfohlenen Morphintropfen [52] kann auch die Opiumtinktur verwendet werden. Für posttraumatische oder post-operative Schmerzen werden Opiate verwendet, deren Wirkung schnell einsetzt und deren Wirkzeit eher kurz ist. Auch hier stimmen die pharmakokinetischen Eigenschaften der Opiumtinktur. Wenn keine parenterale Anwendung gewünscht wird, kann somit die Opiumtinktur auch bei dieser Indikation eingesetzt werden.

Durchfall ist die einzige Indikation des Opiums, welche in modernen Pharmakologielehrbüchern Erwähnung findet [32,33]. Eingestellte Opiumtinktur ist, was die Schnelligkeit des Wirkungseintrittes anbelangt, bei Durchfall unübertroffen [49]. Da die bei Durchfall wirksamen Dosierungen mit 0,1–0,2 g Opiumtinktur relativ gering sind, ist auch kaum mit unerwünschten Wirkungen zu rechnen.

Bei Patienten, welche nicht auf synthetische Antidepressiva ansprechen, wäre ein Therapieversuch mit Opium denkbar. Opium ist im Allgemeinen zwar ein wirksames Schlaf- und Beruhigungsmittel; eine anregende Wirkung kann im Einzelfall aber nicht ausgeschlossen werden. Auch wegen der Suchtgefährdung kann eine breitere Anwendung sicher nicht empfohlen werden. Aus dem gleichen Grund würde sich aber bei dieser Indikation auch eine breite Anwendung von Ben-

zodiazepinen – wie sie heute zu beobachten ist – nicht empfehlen. Bei Schlafstörungen infolge von Schmerzzuständen oder bei älteren Menschen mit Demenz und Depressionen könnte von der sedativen Wirkung des Opiums durchaus noch heute in einzelnen Fällen profitiert werden.

Literatur

- Hänsel R in Hänsel R, Sticher O, Steinegger E: Pharmakognosie – Phytopharmazie. Springer Verlag Berlin 1999:994–1002.
- Blaschek W, Ebel S, Hackenthal E, Holzgrabe U, Keller K, Reichling J, (Hrsg): Hagers Handbuch der Drogen und Arzneistoffe (CD 2002) (Monographien: Opium, Papaver somniferum L., Papaverin).
- Gessner O, Orzechowsky G: Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Carl Winter Universitätsverlag Heidelberg 1974:46–50.
- Frohne D, Pfänder HJ: Giftpflanzen. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1987:188–189.
- Bieri A, Hetzel W: Stellungnahmen Roche AG, 2000.
- Cartwright PD, Helfinger RG, Howell JJ, Stepmann KK: Introducing an acute pain service. *Anaesthesia* 1991;46:188–191.
- Attard AR, Corlett MJ, Kidner NJ, Leslie AP, Fraser IA: Safety of early relief for acute abdominal pain. *British Medical Journal* 1992;305:554–556.
- Banister A: Six potent analgesic drugs A double-blind study in post-operative pain. *Anaesthesia* 1974;29:158–162.
- Bone ME, Fell D: A comparison of rectal diclofenac with intramuscular papaveretum or placebo for pain relief following tonsillectomy. *Anesthesia* 1988;43:277–80.
- Catling JA, Pinto DM, Jordan C, Jones JG: Respiratory effects of analgesia after cholecystectomy: comparison of continuous and intermittent Papaveretum. *British Medical Journal* 1980;281:478–480.
- Dorward AJ, Berkin KE, Elliott JA, Stack BH: A double-blind controlled study comparing temazepam with papaveretum as premedication for fiberoptic bronchoscopy. *British Journal of Diseases of the Chest* 1983;77:60–65.
- England DW, Davis IJ, Timmins AE, Downing R, Windsor CW: Gastric emptying: a study to compare the effects of intrathecal morphine and im papaveretum analgesia. *British Journal of Anaesthesia* 1987;59:1403–1407.
- Goroszeniuk T, Albin M, Jones RM, Mahmoud O: Pre-operative medication reviewed: oral temazepam compared with papaveretum and hyoscine. *European Journal of Anaesthesiology* 1987;4:261–267.
- Green M, McBrien M, Box J: A comparison of dextromoramide and papaveretum as post-operative analgesics. *Practitioner* 1972;208:656–659.
- Green DW, O'Connor L, Hanna M: Efficacy of postoperative pain treatment regimens using both buprenorphine and papaveretum sequentially after abdominal hysterectomy. *British Journal of Anaesthesia* 1993;70:626–630.
- Hannington-Kiff JG: The need for analgesic cover after ENT surgery—comparison of nefopam and papaveretum. *Anaesthesia* 1985;40:76–78.
- Jones SE, Stokes MA: Papaveretum infusions in infants under 6 months of age. *Anaesthesia* 1991;46:688–690.
- Kotecha B, O'Leary G, Bradburn J, Darowski M, Gwynnott CL: Pain relief after tonsillectomy in adults: intramuscular diclofenac and papaveretum compared. *Clinical Otolaryngology* 1991;16:345–349.
- Lithgow DM, Blecher J: A controlled trial of glifan and omnopon in postoperative pain. *S Afr Med J*. 1971;45:203–205.
- Lovett PE, Stanton SL, Hennessy D, Cashman JN: Pain relief after major gynaecological surgery. *British Journal of Nursing* 1994;3:159–162.
- Moyes DG, Miller MT, Aldridge NJ: A comparison between meptazinol and omnopon in the relief of postoperative pain. *South African Medical Journal* 1979;55:865–866.
- Nehra D, Gemmel L, Pye JK: Pain relief after inguinal hernia repair: A randomized double-blind study. *British Journal of Surgery* 1995;82:1245–1247.
- Saha SK: Continuous infusion of papaveretum for relief of postoperative pain. *Postgraduate Medical Journal* 1981;57:686–689.
- Sartori PCE, Gordon GJ, Darbyshire PJ: Continuous papaveretum infusion for the control of pain in painful sickling crisis. *Archives of Disease in Childhood* 1990;65:1151–1153.
- Thiagarajan J, Bates S, Hitchcock M, Morgan-Hughes J: Blood loss following tonsillectomy in children. A blind comparison of diclofenac and papaveretum. *Anaesthesia* 1993;48:132–135.
- Welchew EA, Thornton JA: Continuous thoracic epidural fentanyl. A comparison of epidural fentanyl with intramuscular papaveretum for postoperative pain. *Anaesthesia* 1982;37:309–316.
- Burchard JM: Opiumtherapie und moderne Psychopharmaka. *Arzneimittelforschung* 1967;17:557–561.
- Weber MM: Die „Opiumkur“ in der Psychiatrie. *Sudhoffs Archiv* 1987;71:31–61.
- Abse DW, Rheuban WJ, Akhtar S: The Poppy: The Therapeutic Potential in cases of dementia with depression. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1982;398:79–82.
- Penson RT, Joel SP, Bakhshi K, Clark SJ, Langford RM, Slevin ML: Randomized placebo-controlled trial of the activity of the morphine glucuronides. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:667–676.
- Penson RT, Joel SP, Roberts M, Gloyne A, Beckwith S, Slevin ML: The bioavailability and pharmacokinetics of subcutaneous, nebulized and oral morphine-6-glucuronide. *Br J Clin Pharmacol*. 2002;53:347–354.
- Reisine T, Pasternack G in Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill New York 1996:521–555.
- Illes P, Jurna I, Kaefer V, Resch K in Forth (Hrsg): *Pharmakologie und Toxikologie*. Spektrum Akademischer Verlag GmbH Heidelberg 1996:207–217.
- Nissen LM, Tett SE, Cramond T, Williams B, Smith MT: Opioid analgesic prescribing and use – an audit of analgesic prescribing by general practitioners and The Multidisciplinary Pain Centre at Royal Brisbane Hospital. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:693–698.
- Radbruch L, Sabatowski R, Loick G, Kulbe C, Kasper M, Grond S, Lehmann KA: Constipation and the use of laxatives: a comparison between transdermal fentanyl and oral morphine. *Palliat Med* 2000;14:111–119.
- MST Continus, Fachinformation. *Arzneimittelkompendium der Schweiz* 2002.

37. Katcher J, Walsh D: Opioid-induced itching: Morphine sulfate and hydromorphone hydrochloride. *Journal of Pain and Symptom Management* 1999;17:70–72.
38. Amman T, Zenk MH: Endogenes Morphin. Schmerzmittelsynthese in Mensch und Tier. *Deutsche Apothekerzeitung* 1996;7:519–527.
39. Boettcher C, Fellermeier M, Boettcher C, Dräger B, Zenk MH: How human neuroblastoma cells make morphine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005;102:8495–500.
40. Poeaknapo C Mammalian morphine: de novo formation of morphine in human cells. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2005;11:MS6–17.
41. Rauws AG, De Waal EJ, Van der Laan JW: Sense and non-sense in toxicity assessment of medicinal products. *Advances in Drug Research* 1997;30:15–72.
42. Aardema MJ, Albertini S, Arni P, Henderson LM, Kirsch-Volders M, Mackay JM, Sarrif AM, Stringer DA, Taalman RDF: Aneuploidy: A report of an ECETOC task force. *Mutation Research – Reviews in Mutation Research* 1998;410:3–79.
43. Ketley D, O’Carroll T, Robson D: Reformulated Omnopon. *British Medical Journal* 1992;305:182–183.
44. List PH, Höhrhammer L (Hrsg): *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis* Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1967;1:874–875.
45. Morgan RJ : Rapid and safe withdrawal of intravenous papaveretum after prolonged continuous infusion. *Anesthesia* 1983;38:492–494.
46. Ytterberg SR, Mahowald ML, Woods SR: Codeine and oxycodone use in patients with chronic rheumatic disease pain. *Arthritis & Rheumatism* 1998;41:1603–1612.
47. Weiss RF, Fintelmann V: *Lehrbuch der Phytotherapie*. Hippokrates Verlag Stuttgart 1997:96.
48. Reichert B, Friedrichs G, Arends G, Zörnig H (Hrsg): *Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, Springer Verlag 1949;2:321.
49. Hänsel R, Spiess E in Hänsel R, Sticher O, Steinegger E: *Pharmakognosie – Phytopharmazie*. Springer Verlag Berlin 1999:172.
50. Ziegler DK: Opioids in headache treatment: Is there a role? *Neurologic Clinics* 1997;15:199–207.
51. Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L, Oh W, Lester B: Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *J Pediatrics* 2002;140:561–564.
52. Schmidt U: Mehr Lebensqualität für Krebskranke. *PTA heute* 2000;3:6–12.
53. Steinegger E, Hänsel R: *Lehrbuch der Pharmakognosie*. Springer Verlag Berlin 1968:270.
54. Bertsche T: Morphin. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2002;124:74–78.
55. Waser PG, Steinbach-Lebbin C: *Praktische Pharmakotherapie*. Schwabe & Co. AG Verlag Basel/Stuttgart 1987:84,211–245.

Korrespondenzadresse:

Samuel Büechi
Phytocon GmbH
Oberdorf 11, CH-9043 Trogen
Fon: +41 71 344 33 73, Fax: +41 71 344 31 34
sb@phytocon.ch