

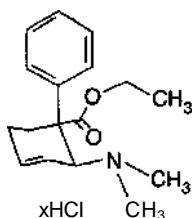
Tilidin

Synonyma:

±-trans-2-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-1-carbonsäureethylester-hydrochlorid
 trans-(±)-N-6-(carboethoxy-6-phenyl-cyclohex-2-enyl)-N,N-dimethylamin
 DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbon-säureäthylester-hydrochlorid»

Chemische Formel:

$C_{17}H_{24}Cl N O_2$



Beschaffenheit:

MG: 309,84.

Die Substanz kann je nach Bedingungen wasserfrei oder mit 0,5 Mol H_2O kristallisieren:

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl$, Molekulargewicht 309,9; Schmelzpunkt $162^\circ C$ oder

$C_{17}H_{23}NO_2 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$, Molekulargewicht: 318,9; Schmelzpunkt 128° .

Tilidin-Hydrochlorid-Semihydrat ist ein feines, färb- und geruchloses, kristallines Pulver von bitterem Geschmack. Die Struktur der Substanz wurde auf chemischem Wege und durch Analyse ihres Massen-, Kernresonanz-, Infrarot- und UV-Spektrums bewiesen (Goedecke, 1974).

Vorkommen:

Tilidalor® (Hexal)

Valoron® N (Goedecke)

Findol (Mundipharma)

Gruntin (Grünenthal)

Tilidalor (Hexal)

Tiligetic (Azupharma)

Tili-Puren (Isis Puren)

Valomerck (Merck)

(stets 50 mg Tilidin plus 4 mg Naloxon)

Verwendung:

Tilidin fand als Analgetikum mit schnellem Wirkungseintritt und starker Potenz eine rasche Verbreitung. Tilidin (Valoron®) diente ausschließlich zur Behandlung starker und stärkster akuter sowie chronischer Schmerzen. Bei leichten Schmerzen wurde es nicht empfohlen (Goedecke, 1970).

Es kann sowohl parenteral als auch intravenös und intramuskulär oder oral appliziert werden.

Bis zu seiner Verschreibungspflicht als Betäubungsmittel wurde Tilidin als preisgünstige Ersatzdroge für Heroin gehandelt (BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979).

Als erste warnten BEIL (1974) und DAUNDERER (1976) vor dem Mißbrauch von Tilidin. BEIL berichtete 1974, daß Tilidin aufgrund der Annahme, daß es nicht abhängig mache, in dem Zeitraum von 1971-1972

zur Kupierung von Entzugserscheinungen angewandt wurde. In Analogie zur Heroinbehandlung bei Opioidabhängigen um die Jahrhundertwende wurde bei den von BEIL beobachteten jugendlichen Opioidabhängigen Tilidin zur Ersatzdroge.

Tilidin wurde nur oral mißbraucht (Kapseln, Tropfen), kaum mißbräuchlich gespritzt (DAUNDERER, 1976; BEIL, 1977). Die Angaben schwankten hier von 10 bis 70 Kapseln pro die und bis zu 100 ml Tropfen oral. Die Wirkung wurde als eine euphorisierende beschrieben; bei Absetzen der Droge setzten Entzugserscheinungen ein, die wiederum denen bei Opioidabhängigen identisch waren.

Rezepte wurden gefälscht und von den Ärzten wurde Tilidin als Droge anfangs meist bedenkenlos oft und in größeren Mengen verschrieben (JAKOB, 1976; MAY et al., 1978). Ähnliches berichtet DAUNDERER (1976-1977).

Wirkungscharakter und Stoffwechselverhalten:

TAMMISTO et al. (1974) fanden, daß Tilidin bei doppelter Dosierung im Vergleich zu Pethidin den gleichen analgetischen Effekt hat, jedoch bei gleicher Dosierung dieselbe atemdepressorische Wirkung eintritt (1976).

10 mg Morphin intravenös verursachen die gleiche atemdepressorische Wirkung wie 80-120 mg Tilidin intravenös (ROMAGNOLI et al., 1975).

SCHMID, RÖTHLEIN (1972) fanden bei 100 Patienten mit chronisch rezidivierenden Schmerzzuständen mit 10 bis 15 Minuten einen schnelleren Wirkungseintritt der Tropfen gegenüber den Kapseln mit 15 bis 25 Minuten.

TEICHER und STELZER (1970) beschrieben folgenden Wirkungseintritt: Tropfen 15,7 Minuten, Kapsel 20,3 Minuten, Ampullen 14,9 Minuten, Suppositorien 20,4 Minuten bei einer Wirkungsdauer nahe der Vierstundengrenze.

WIECK et al. (1977) sehen nach einem Literaturstudium bei Anwendung von Tilidin über längere Zeit und in hohen Dosen keine Anzeichen einer Abhängigkeitsentwicklung. Tilidin besitzt nach Ansicht dieser Autoren jedoch einen deutlich Opioiden Charakter.

Die Autoren stützen ihre Behauptung hauptsächlich auf eine Studie, die an Primaten und morphinabhängigen Affen erfolgte. Bei diesen konnte parenteral verabreichtes Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome nicht kupieren, im Gegenteil, die Abstinenzsymptome verstärkten sich. Nach wiederholter parenteraler Applikation konnte sich keine physische Abhängigkeit entwickeln.

Eine Doppelblind-Cross-over-Studie an Probanden (JASINSKI, NUTT, 1973) erbrachte nach oraler Gabe ein anderes Ergebnis. Im Substitutionsversuch konnten mit Tilidin die nach Morphinentzug auftretenden Abstinenzsymptome abgeschwächt werden. Auch hier wurde die Beobachtung gemacht, daß die analgetische und damit opioidähnliche Wirkung nach oraler Applikation besser sei als nach parenteraler.

Dieses und die Tatsache, daß das Maximum der Wirkung nach oraler Tilidingabe bezüglich der opioidähnlichen Symptome später als bei anderen Opioiden eintritt, spricht für die „Metaboliten-Wirkung“; das heißt, parenteral appliziertes Tilidin hat eine ganz andere Wirkung als oral verabreichtes, das im first pass effect in der Leber sofort in seine Metaboliten Nortilidin und Bisnortilidin zerlegt wird (VOLLMER, POISSON, 1970), und nur diese haben eine stark opioidähnliche Wirkung. Auch die analgetische Wirkung oral verabreichten Tilidins ist stärker als die parenteral verabreichten Tilidins. Schmerzpatienten vermieden stets die Verabreichung parenteraler Tilidingaben wegen ihrer Nebenwirkungen und ihrer geringen analgetischen Wirkung und bevorzugten die orale Gabe.

Der Hersteller zog daher auch vorübergehend die Ampullenform aus dem Handel. Auch Drogenabhängige mieden nach einmaligen Versuch die parenterale Gabe von Tilidin und mißbrauchten lediglich die orale Form in steigender Dosierung und Häufigkeit (BERGER et al., 1979).

HÄRLE und NIEDERDELLMANN (1970) fanden bei einer klinischen Prüfung eine opioidähnliche analgetische Wirkung mit einem durchschnittlich 10 Minuten schnellem Wirkungseintritt nach oraler Applikation. Bei unzerbissenen Kapseln trat die Wirkung erst nach 20 bis 30 Minuten ein. Die Wirkung betrug 3 bis 4 Stunden.

Wegen nicht ausreichender analgetischer Wirkung nach intramuskulärer Injektion von Tilidin mußte bei 37 von 185 Fällen von Carcinompatienten zusätzlich Promethazin dazugegeben werden, in weiteren 7 Fällen war das Präparat unwirksam (SCHOLZ, 1972).

TEICHER und STELZER (1970) fanden im Doppelblindversuch bei 10 Patienten nach einer intramuskulären Injektion nur in 51 % der Fälle eine analgetische Wirkung (Placebo 28 %).

FRÖHLICH therapierte 1971 15 Patienten mit malignen Tumoren, mit neurologischen Erkrankungen, mit Arthrosen, mit Koliken, Pleuritis und mit Thrombophlebitis 10 bis 31 Wochen lang in einer durchschnittlichen Dosierung von 3 mal 50 mg Tilidin oral oder intramuskulär.

In 3 Fällen war die Applikation von Tilidin wirkungslos. Hier erwähnt der Autor nicht, ob Tilidin parenteral appliziert wurde. Drei weitere Patienten hatten Schwindel und ein Patient 15 Minuten nach Tropfengabe Erbrechen.

TOMEK (1972) fand eine Wirkungsdauer von 50 mg Tilidin intramuskulär, die er 50 Patienten postoperativ verabreichte — meist allerdings in Kombination mit Triflupromazin — von vier Stunden im Mittel. ROMAGNOLI und KEATS, 1975, fanden dieselben Nebenwirkungen nach Gabe von Tilidin wie nach Gabe von Morphin, nur war deren Dauer mit häufiger Übelkeit und Erbrechen länger.

36% (n = 38) aller Polytoxikomanen bezeichneten Tilidin als Ersatzmittel, 30% beschafften sich Tilidin illegal. 54% (n = 59) gaben die Notwendigkeit einer Dosissteigerung an, 80,8% (n = 42) verspürten nach alleiniger Einnahme von Tilidin Entzugserscheinungen. 57% der Befragten applizierten Tilidin oral in Tropfenform (BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979).

KUSCHINSKY und LÜLLMANN schrieben 1978, daß sich Tilidin wie ein typisches Opiat in bezug auf Schmerzlinderung, Euphorieauslösung und Suchtentstehung verhält und keinerlei Vorteile gegenüber anderen Opiaten besitzt.

Tab. 1: Resorptions- und Eliminationszeiten von Tilidin (nach RINGWELSKI; 1975)

Beschreibung des Vorganges	Halbwertszeiten
Elimination aus dem Resorption-Komp. (1) durch Fäzes	2,37 h
Resorption aus dem Resorption-Komp. (1) in das Plasma	0,57 h
Überang aus dem Plasma in das extravasale Komp. (3)	2,21 h
Übergang aus dem extravasalen Komp. (3) in das Plasma	3,86 h
Elimination aus dem extravasalen Komp. (3) durch Urin	8,75 h
Elimination aus dem Plasma über Urin	8,75 h
Resultierende Elimination mit Fäzes nach biliärer Elimination und Rückresorption in das Plasma	29,5 h.

Die drei für die Beschreibung der Pharmakokinetik entscheidenden Kompartimente sind: Resorptionskompartiment (1), intravasales Kompartiment (2) und extravasales Kompartiment (3).

Toxizität:

LD₅₀ oral Ratte: 412 mg/kg

LD₅₀ subcutan Ratte: 400 mg/kg

LD₁₀ intravenös Ratte: 74 mg/kg

Die Herstellerfirma nennt keine Toxizitätsangaben beim Menschen, sondern berichtet lediglich über Tierversuche (Tab. 2).

Tab. 2: Toxizität von Tilidin (LD₅₀ mg/kg)

	i.g.	s.c.	i.v.
Maus	437,0	490,0	52,0
Ratte	417,7	400,0	74,1
Neugeb. Ratte	190,0		
Hund	500,0		

(Goedecke, 1974)

Bei Fütterungsversuchen von 200 mg/kg Tilidin an Ratten über sechs Monate hinweg fanden sich Erregung, Haarausfall, eine auffallend blasse Leber mit erhöhtem Lebergewicht, z.T. mit einer läppchenzentralen Leberverfettung oder Follikelepithelaktivierung in der Schilddrüse mit weitgehendem Kolloidschwund. An Beaglehunden trat bei 12,5-25 mg/kg Körpergewicht vereinzelt Erbrechen auf, bei 50 mg/kg

gehäuft Erbrechen sowie eine Sedierung. Nach 18 mg/kg kam es zu tonisch-klonischen Krampfanfällen mit anschließender Ataxie. Nach s.c. Injektion an Ratten trat an der Injektionsstelle Haarausfall, nässende Dermatitis mit gelegentlicher Nekroseneigung auf. Bei 100 mg/kg s.c. trat eine Sedierung auf, der ab der 3. Versuchswoche eine kurze Erregungsphase folgte.

Histologisch fand sich neben einer mäßig auftretenden trüben Leberschwellung regelmäßig eine ausgeprägte, vorwiegend feintropfige Epithelverfettung (HERMANN et al., 1970).

Tilidin wurde von einem 20jährigen Patienten angeblich in einer Menge von etwa 1000 ml in Kombination mit Alkohol eingenommen (KLAPETEK, 1973). Es wurden leider weder qualitative noch quantitative Untersuchungen durchgeführt. Der Patient wurde wegen sekundärer Kopfschmerzen bei chronischer bilateraler Sinusitis maxillaris mit Einzeldosen von 50 mg Tilidin behandelt.

Klinisch zeigte sich eine massive Hyperventilation mit Tetanie, starker Speichelfluß, Ataxie, psychomotorische Unruhe und mittelgradige Verwirrtheit. Der Blutdruck lag bei 110/80 mmHg, die Pulsfrequenz bei 120 Schlägen pro Minute. Außerdem konnte der Patient einzelne Farben nicht unterscheiden. Nach Gabe von Calciumgluconum intravenös und 500 ml 5 %iger Glucose und 5 mg Valium intramuskulär konnte der Patient einen Tag später entlassen werden, da sich alle oben genannten Symptome zurückgebildet hatten. Außer einer anamnestisch bekannten Achylie befanden sich alle Blutbildkontrollen im Normbereich.

Aufgrund dieser Symptombeschreibung und des Verlaufes läßt sich jedoch nicht ausschließen, ob es sich hierbei nicht um eine reine Alkohollintoxikation gehandelt hat.

BOVEN et al. (1976) beschreiben einen Barbiturat-Tilidin-Todesfall. Die Barbituratblutkonzentration betrug 33 mg/kg, die von Tilidin 4,3 mg/l (Nortilidin: 3,0 mg/l, Bismortilidin: 0,6 mg/l). In diesem dokumentierten Falle kann die zusätzliche Einnahme von Tilidin zur täglich gewohnten Einnahme von Barbituraten die tödliche Atemdepression ausgelöst haben. Durch eine Anfrage eines Giftnotrufzentrums wurde der Fall einer suizidalen Alkohol-Tilidin-Intoxikation (20 ml Valoron® oral) bekannt, bei der eine Atemdepression behandelt werden mußte.

Durch die Gabe von Levallorphan (Lorfan®) intravenös wurde bei laborchemischer Tilidinabhängigkeit mit Ausschluß eines vorausgegangenen Heroinmißbrauchs eine Entzugssymptomatik vom Herointyp ausgelöst (DAUNDERER, 1977).

DIECKHÖFER et al. berichten 1977 über drei Fälle primärer Tilidinabhängigkeit. Die neurologisch bedingten Schmerzsyndrome, die mit Tilidin behandelt wurden, waren im einzelnen eine Trigeminalneuralgie, ein Wurzelreizsyndrom nach Polytrauma mit Wurzelaußriß und eine chronisch sensible Polyneuropathie. Die Dauer des Abusus betrug zwischen ein und sechs Jahren, wobei die mittlere Tagesdosis 300 bis 750 mg Tilidin betrug. Alle drei Patienten wurden wegen nicht beherrschbarer Schmerzsyndrome stationär aufgenommen. Die Entzugssymptomatik stellte sich zwischen ein und vier Tagen nach Absetzen von Tilidin ein. Bei einem Patienten stellte sich zu Beginn des Entzuges eine lebensbedrohliche Ateminsuffizienz ein, die eine maschinelle Beatmung erforderte.

Die Behandlung erfolgte mit Distraneurin von maximal 12 Tabletten/die bzw. bis zu einer 34 Tabletten entsprechenden Infusionsmenge. Die Patienten wurden schmerzfrei bzw. deutlich gebessert entlassen und nach sechs bis zwölf Monaten zur Nachuntersuchung einbestellt. Dabei wurden bei allen erneuter Analgetika-Mißbrauch und -Abusus festgestellt.

Tilidin hat wie Morphinanalgetika folgende Nebeneffekte: zentralnervöse Erregung neben Dämpfung, veränderte Sinneswahrnehmung, sedierende und hypnotische Wirkung, psychomimetische Effekte, Gewöhnung und Abhängigkeitsentwicklung, stimulierende Wirkung auf den kranialen Parasympathikus (Miosis, Bradykardie), Hemmung sowie bei höheren Dosen Förderung der spinalen Reflexe, Hirndurchblutungssteigerung mit Liquordruckerhöhung, Histaminliberalisation, Depression thrombocephaler Atmungssubstrate, Depression des Hustenreflexes, Bronchokonstriktion, Herzrhythmusstörungen, Myokarddepression, Tonus-, Sekretions- und Motilitätsänderungen des Gastrointestinaltraktes, Druckzunahme in den Gallenwegen, Stimulation der emetischen Triggerzonen in der Medulla oblongata, anti-diuretische Wirkung, Stimulierung der abführenden Harnwege (LANGREHR, 1978).

Symptome und klinische Befunde:

Im Tierversuch traten bei toxischen Dosen das Straub'sche Schwanzphänomen, klonische Krämpfe und zuletzt Seitenlage auf (Goeddecke, 1974).

GROH et al. (1971) verabreichten 40 Carcinom-Patienten mit starken Schmerzzuständen, die zuvor Opiode eingenommen hatten, Tilidin oral in einer Dosierung von 50 mg (20 Tropfen entsprechen 50 mg)

täglich, über mehrere Tage oder Wochen hinweg. In dieser Doppelblindstudie traten bei den Patienten folgende Symptome auf: Schwindel, leichte Müdigkeit, Übelkeit, Benommenheit, Drehschwindel mit Übelkeit. Bei zwei Patienten trat eine Empfindung mit gehobener Stimmungslage wie nach Alkoholgenuß auf.

HÄRLE und NIEDERDELMANN (1970) beobachteten bei 96 Patienten mit Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich nach Applikation von Tilidin in Kapsel- und Tropfenform Übelkeit, Erbrechen, Schweißausbruch, Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit — wahrscheinlich vorübergehende zentralbedingte Nebenwirkungen.

KLAPETEK (1971) fand bei Langzeitapplikation von Tilidin bei Trigeminusneuralgien (10 Patienten) bei einer täglichen Mitteldosis von 196,1 mg oral sowie einer Kasuistik nach 219 g in 30 Monaten (1972) keine Nebenwirkungen.

SCHOLZ berichtete 1972 bei gynäkologischen Carcinompatienten nach oraler bzw. intramuskulärer Applikation von 50 bis 200 mg Tilidin bei 185 Patienten über Schwindel (9 Patienten), Müdigkeit und Benommenheit (11 Patienten), Erbrechen und Übelkeit (6 Patienten), Herzklopfen (4 Patienten) und sonstige Nebenwirkungen (5 Patienten).

SCHMID und RÖTHLEIN (1972) fanden in 8 % der Fälle Müdigkeit und Benommenheit, in 3 % Erbrechen (100 Patienten).

TEICHER und STELZER (1970) fanden folgende unerwünschte Wirkungen: am häufigsten Schwindel, dann folgten Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Stimulation.

Nachweis:

Der laborchemische Nachweis von Tilidin erfolgt bevorzugt durch alkalische Extraktion im Urin, dann dünn-schichtchromatographisch nach Stas-Otto. Auch im Trennungsgang nach Cronheim-Ware wird der Nachweis für Tilidin durchgeführt.

Pfleger, Ehrenthal und Birc (Institut für Pharmakologie und Toxikologie der Universität des Saarlandes in Homburg, Medizinische Poliklinik der Universität des Saarlandes in Homburg) hatten immunologisch den Nachweis von Tilidin an Kaninchen durchgeführt.

Gaschromatografisch kann leicht der Nachweis von Tilidin, Nortilidin und Bisnortilidin durchgeführt werden.

Therapie:

1. Bei Intoxikationen mit Tilidin erfolgt zunächst die Behandlung der Elementarhilfe:
A = Atemwege freimachen (Erbrochenes entfernen, Intubation)
B = Beatmung
C — Zirkulation aufrechterhalten (Venenzugang, Plasmaexpander)
2. Bei Atemstillstand wird das Antidot Naloxon (Narcanti®) empfohlen (ROMAGNOLI et al., 1975).
Falls keine Atemdepression besteht, sollte kein Morphinantagonist parenteral verabreicht werden, da sonst bei Drogenabhängigkeit vom Tilidintyp akut Entzugserscheinungen ausgelöst werden.
3. Entgiftung:
Lediglich nach oraler Giftaufnahme (Überdosierung, Suizidversuch) erfolgt eine Magenspülung und anschließende Kohle-, Natriumsulfatgabe.
4. Abhängigkeit:
Entgiftung und Entwöhnung siehe Heroin.

Besonderheiten:

a) Tilidinmetaboliten

Die Frage, ob nur Tilidinmetaboliten, z.B. Nortilidin und Bisnortilidin eine analgetische Wirkung hervorrufen, scheint bisher nicht untersucht zu sein. Die klinischen Befunde mit dem schnelleren Wirkungseintritt nach oraler Applikation, die hierbei seltener auftretenden Nebenwirkungen und die nie fehlende Wirkung mit Euphorie scheinen dies zu bestätigen. Bei Patienten mit starken Schmerzzuständen könnten die reinen Metaboliten parenteral oder oral verabreicht das optimale Analgetikum darstellen.

b) Eigene Bemühungen, das Suchtpotential zu dokumentieren:

DAUNDERER (1976) warnte erstmals vor der Verschreibung von Tilidin an Drogenabhängige: „In letzter Zeit häuft es sich bedenklich, daß Münchener Ärzte an jugendliche Drogenabhängige angeblich für deren Entzug laufend und ohne Kontrolle Valoron® verschreiben. Valoron® (Tilidin) kann man als synthetisches Opioid bezeichnen, es unterliegt z.B. in den USA und in Frankreich den Bestimmungen der Betäubungsmittelverordnung und verursacht bei wiederholtem Gebrauch die Notwendigkeit einer Dosissteigerung und bei Absetzen schwere Entzugserscheinungen, die diejenigen des Heroins zum Teil überreffen. Im Gegensatz zum Heroin ist lediglich die psychostimulierende Wirkung geringer. Man muß sich daher im Klaren sein, daß eine Verschreibung an Abhängige nur eine Substitution und keine echte Therapie beinhaltet. Dies ist nur vorübergehend in Ausnahmefällen gerechtfertigt. Abhängige Patienten sollten unbedingt nur von Fachstellen weiter betreut werden, die auch die Möglichkeit einer sinnvollen Entzugsbehandlung haben.

Eine Aufnahme von Valoron® in das BTM-Gesetz wird leider noch einige Zeit in Anspruch nehmen.“ Darauf erwiderte der Hersteller, daß Tilidin kein synthetisches Opiat bzw. Opioid sei, sondern ein Cyclohexenderivat, das bei Absetzen keine Entzugserscheinungen hervorrufen könne. Er meinte, daß die beobachteten Entzugserscheinungen in Wirklichkeit von einer vorausgegangenen Heroinabhängigkeit stammten.

Daunderer stellte daraufhin richtig:

„In Erwiderung auf meinen Leserbrief der Fa. Goedecke vermissen ich jede moralische Sorge um das Wohl von Hunderten von Patienten, die durch mangelnde wissenschaftliche Aufklärung in den letzten sechs Jahren von Valoron® abhängig wurden bzw. ihre Morphinabhängigkeit auf Rezept weiterpflegten und somit ihre Therapiechancen verschlechterten.

Es wurde nie bestritten, daß Valoron® eines der besten Analgetika ist, was auch nach Einstufung in das BTM-W bleiben wird. Was kann einen verantwortungsvollen Medikamentenhersteller hindern, diesen zum Besten von zahlreichen Patienten unumgänglichen Schritt hinauszuzögern?

Es ist bemerkenswert, daß die klinische Erfahrung der Humantoxikologie an Hunderten von Patienten durch höchst fragwürdige Experimente an vier Affen, mit denen die Abhängigkeitsentstehung widerlegt werden soll, vom Tisch gewischt wird. Von unseren Drogenpatienten wissen wir, daß diese, wegen der dabei auftretenden Horrorzustände, Valoron® nicht parenteral applizieren. So wundert es uns nicht, daß die Affen nicht mehr die Taste zu einer erneuten i.v.-Zufuhr drückten.

Es stimmt auch sicher nicht, daß bei Gabe von Valoron® gegen morphinbedingte Entzugserscheinungen nur die Entzugsschmerzen unterdrückt werden und nach Absetzen von Valoron® wieder die ursächlichen Entzugserscheinungen auftreten. Dies wäre bei morphinfremden Stoffen nach vier Tagen nicht mehr möglich. Außerdem kennen wir einige Fälle ausschließlicher Valoron®-Abhängigkeit. Es handelt sich hierbei meist um Erwachsene. Die dabei auftretenden Entzugserscheinungen waren denen des Heroins in der Art, jedoch nicht im zeitlichen Ablauf völlig identisch. Notabene waren dies alles Patienten ohne Drogenvorgeschichte. Wir haben gemeinsam mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München im Rahmen eines Forschungsprojektes für jugendliche Drogenabhängige (Heroinabhängige) solange ambulant in einer absteigenden Dosis mit Tilidin substituiert, bis die Kriterien des ambulanten Programms erreicht waren (wie drogenfreie Bezugsperson, fester Wohnsitz, Arbeits- und Lehrstelle). Nach drei bis sechs Wochen machten die Patienten dann in der Klinik den Entzug von Tilidin, der völlig gleich verlief wie bei den direkt von Heroin entzogenen Jugendlichen. Durch Untersuchungen im Institut für Rechtsmedizin in München wurde ausgeschlossen, daß die Patienten zusätzlich weiter Heroin genommen haben. Ein weiterer wichtiger Grund, die Verschreibung von Valoron® auf Spezialrezepten zu fordern, ist, daß nach Angaben des Landeskriminalamtes in München Rezeptfälschungen seit einiger Zeit fast ausschließlich mit Valoron® vorkommen.

Auch kommt es vor, daß Patienten dreimal täglich ein Privatrezept für je zwanzig Milliliter Valoron® vorlegten. Auf Veranlassung von einigen Apotheken ermittelte das LKA, daß es sich um ordnungsgemäß von Ärzten um >3x repetere< ausgestellte Rezepte handelte. Solche Auswüchse können nur durch die Verschreibung nach der BTM-W verhindert werden.

Die Frage, ob es sich bei Tilidin um einen opioidähnlichen Stoff handelt, ist weniger eine pharmakologische Frage, sondern muß anhand der klinischen Wirkung am Menschen entschieden werden.

Ich sehe hierin eine geschichtliche Parallele zum Versuch, Heroin zur Behandlung der Morphinabhängigen einzusetzen, — der Name stammt von der „heroischen“ Behandlungsmethode — bis man feststellte, daß

gerade Heroin zur Abhängigkeit führt. Auch Valoron® wurde anfangs zur Behandlung von Heroinsüchtigen durch die Firma empfohlen. Erst seit 1975 wurde die Verschreibung an Drogenabhängige als Kontraindikation in den Packungsprospekt aufgenommen. Sicherlich spielt die Verschreibung von Valoron® an einige hundert Drogenabhängige für die Firma umsatzmäßig keine große Rolle. Jeder einzelne Patient aber bedeutet für den Therapeuten ein schwerlösbares Problem und für die jeweilige Familie eine unsagbare Belastung. Zur Unterstellung unter die Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung sollte es nicht nötig sein, nachzuweisen, daß 600 Patienten (BEIL, 1976) oder noch viel mehr Patienten Valoron® mißbräuchlich anwenden, oder ob das Medikament chemisch als opioidähnlich einzuordnen ist. Als Parallele sei unsere Erfahrung mit Ritalin® angeführt. Vor Unterstellung unter die BTM-W hatten wir trotz langjähriger Bemühungen keinen Ritalin®-Abhängigen erfolgreich behandeln können, danach trat bei uns kein einziger Fall von Ritalin®-Abhängigkeit mehr auf, und die damaligen Abhängigen sind heute nahezu alle wieder voll sozial integriert. Die Anzahl der damals Ritalin®-Abhängigen war dabei unvergleichlich geringer als heute die Zahl der Valoron®-Abhängigen. Auf der gemeinsamen Fortbildungsveranstaltung der Münchner Ärzte, die Drogenabhängige betreuen, und der Verantwortlichen der Fa. Goedecke wurden offenbar, daß die praktischen Erfahrungen mit Valoron® in der Drogenszene der Firma völlig unbekannt sind, und die Verantwortlichen nicht gewillt sind, die Konsequenzen zu ziehen. Der Versammlungsleiter, Dr. Waldmann, beendete wegen nicht zu schlichtender Differenzen die Fortbildungsveranstaltung, nachdem der Vertreter des Bayerischen Innenministeriums zugesichert hatte, alles zu unternehmen, daß Valoron® baldmöglichst der BTM-W unterstellt wird. Hoffentlich arbeiten bald alle Beteiligten zum Wohle unserer Patienten zusammen."

Die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft warnte erneut in allen Ärzteblättern vor der Verschreibung von Tilidin (1977), die erste Warnung erfolgte am 7.12.1972.

Andererseits wurden Warnungen vor der gedankenlosen Verschreibung von Tilidin von anderer Seite unterdrückt (JÄGER, 1977).

Am 29.4.1978 wurde Tilidin und seine Salze in der 8. Betäubungsmittelgleichstellungsverordnung dem BTM-W gleichgestellt (Arzneimittelkommission, 1978).

Kasuistiken:

a) Fälle aus der Literatur:

Einen eindrucksvollen Fall von Valoron®-Abhängigkeit mit Dosissteigerung und körperlichen Entzugerscheinungen schildert SCHUBERT (1975) bei einem 24jährigen Patienten, der seit einigen Jahren wegen wiederholten Gallenkoliken mit Analgetika behandelt wurde. Seit 1972/73 wurden ihm vom Hausarzt Valoron®-Kapseln verschrieben. Anfangs mißbrauchte er täglich 5-7 Kapseln, nach Wochen steigerte der Patient auf die Dosis auf 70 Kapseln pro die.

Auf Empfehlung des Gesundheitsamtes ging er schließlich freiwillig in die Klinik, um sich entziehen zu lassen. Am Tag der Aufnahme nahm er noch 20 Kapseln Valoron® zu sich. Nach 12-14stündiger Abstinenz: Zittern am ganzen Körper, Schweißausbrüche, bleierne Schwere in den Beinen und Rückenschmerzen. Er glaubte mit dem Kopf gegen die Wand rennen oder einen Berg hinauflaufen zu müssen. Außerdem Mundtrockenheit, starker Durst, Gewichtsverlust von 20 Pfund in drei Monaten. 30-35 Zigaretten am Tag, kein Alkohol, Schlaflosigkeit ohne Valoron®.

Beruflich wird ihm eine Kündigung wegen „Nachlässigkeiten“ ins Haus geschickt. Er gerät in immer größere Geldschwierigkeiten wegen der immensen Medikamentenkosten. Körperlich läßt sich ein Libido- und Potenzverlust feststellen.

Bei Aufnahme waren erhöhte CPK-Werte (Muskeltrauma?), grenzwertige alkalische und saure Phosphatase festzustellen.

Die zunehmende Unruhe und Schlaflosigkeit wird zunächst mit Haloperidol behandelt. Keine Besserung. Danach spritzt man ihm wegen Dyskinesien im Kiefer-Halsbereich, auffallender Blässe und Schweißausbruch Akineton. Beides wird wenig später wegen mangelnden Erfolges abgesetzt.

Nach geringfügiger Besserung der Entzugerscheinungen bricht der Patient am darauffolgenden Tag gegen ärztlichen Rat die Behandlung ab und verlangt noch am gleichen Tag von seinem Hausarzt Valoron®.

21 Fälle einer primären Tilidinabhängigkeit werden von TROJAN et al., 1979, DIECKHÖFER et al., 1977 und BERGER, BÖRSCH-ISING, 1979, beschrieben. Hier wird widerlegt, daß die nach Absetzen auftretenden Entzugerscheinungen von einer vorausgegangenen Einnahme eines anderen Opioids stammen können.

b) Eigene Fälle:

Bei der Auswertung der im Laufe eines Jahres (Mitte 1976–Mitte 1977) auf der Toxikologischen Abteilung der II. Medizinischen Klinik der TU München behandelten Drogenabhängigen vom Tilidintyp wurden folgende Beobachtungen gemacht (dankenswerterweise von Herrn Chefarzt Prof. PD Dr. v. Clarmann zur Verfügung gestellt):

Häufigkeit von Tilidin im Vergleich zu anderen Opioiden

Von den 293 Abhängigen (Heroin, Polamidon, Pentazocin, Tilidin, Polytoxikomane) waren 78, d.h. 26,6% der Patienten tilidinabhängig. In 12 Fällen konnte eine primäre Abhängigkeit nachgewiesen werden, wohingegen kein einziger Fall von primärer Heroinabhängigkeit beobachtet wurde. Als Nebeneffekt des Analgetikums Tilidin trat ein wohliges Gefühl der Entspannung auf. Aus diesem Grund nahmen die Patienten auch dann das Medikament noch ein, als sie keine eigentlichen Schmerzen mehr empfanden. Im weiteren Verlauf kam es zu einer beträchtlichen Dosissteigerung und zum Auftreten von unangenehmen Entzugserscheinungen bei kurzzeitigem Aussetzen der Einnahme, die bei erneuter Einnahme schlagartig wieder verschwanden. Bei allen diesen Patienten handelte es sich nicht um jugendliche Drogenabhängige, sondern um Erwachsene, die durch die Verschreibung des Hausarztes die Droge kennenlernten und sie dann mißbrauchten.

Insgesamt wurden 15,4% primäre Abhängigkeiten, 21,8% in Kombination mit Heroin, 26,9% mit Schlafmitteln und 35,9% mit anderen Morphinderivaten, Psychopharmaka und Äthanol erfaßt.

Nachweis des Tilidins und seiner Metaboliten erfolgte durch Untersuchung des Urins bzw. Vollblutes nach Stas-Otto.

Statistik:

Bei einer Gesamtzahl von 78 Patienten mit Tilidinabhängigkeit bzw. -Intoxikation im Patientengut der Toxikologischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München zeigte sich folgende Verteilung:

Tilidin	12
Tilidin und Ethanol	2
Tilidin und Blausäure	1
Tilidin und Heroin	17
Tilidin und Heroin und Haschisch	1
Tilidin und Heroin und Schlafmittel	4
Tilidin und Methadon und Heroin	1
Tilidin und Schlafmittel	21
Tilidin und Schlafmittel und Ethanol	2
Tilidin und Morphinderivate	3
Tilidin und Morphinderivate und Ethanol	1
Tilidin und Schlafmittel und Psychopharmaka	1
Tilidin und Schlafmittel und Morphinderivate und Ethanol	2
Tilidin mit abgesetzter Drogenanamnese	2
Tilidin mit Drogenanamnese	5
Tilidin und Kokain und Ethanol	1
Tilidin und Folidolöl	1

Nachweis:

Laborchemisch:

Tilidin bzw. seine Metaboliten wurden in 13 Fällen, basische Suchtmittel (Cronheim-Ware) in 8 Fällen, Opioide in 1 Fall und unbekannte basische Substanzen in 1 Fall nachgewiesen.

Bei allen Patienten wurde eine Drogenabhängigkeit durch eine dokumentierte Anamnese, durch das klinische Bild sowie bei obigen Patienten durch den Giftnachweis und Ausschluß anderer Giftsubstanzen belegt.

Entzugserscheinungen:

Körperliche Entzugserscheinungen bei chronischem Gebrauch wurden bei wiederholter Anwendung festgestellt:

Grad	Zeit (Std. nach letzter Drogeneinnahme)	Symptome
0	3—6	Verlangen nach Drogen
1	12	Ängstlichkeit, Ratlosigkeit
2	48	Zunahme der genannten Symptome, Mydriasis, Gänsehaut, Muskelzuckungen, heiße und kalte Schauer, Knochen- und Muskelschmerzen, Appetitlosigkeit
3	72	Zunahme der genannten Symptome, Hypertonie, Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe, Schlaflosigkeit, Übelkeit
4	72	Zunahme der genannten Symptome, fiebriges Aussehen, Muskelkrämpfe, Diarrhoe, Erbrechen, Hyperglykämie, Schock, Tod im Kreislaufversagen.

Die Symptome waren denen der übrigen Opiode identisch, nur im zeitlichen Ablauf gegenüber Heroin verzögert.

Fetale Abhängigkeit:

Durch uns wurde in einem Münchener Krankenhaus ein Neugeborenes mit Entzugserscheinungen des Grades 4 (Krämpfe, Schweißausbrüche, Zittern) ausfindig gemacht, dessen Mutter während der gesamten Schwangerschaft ausschließlich tilidinabhängig war, was durch eine Unzahl von gefälschten Rezepten nachweisbar war.

Verabreichung und durchschnittliche Dosis.

Durch die bei allen Drogenabhängigen schriftlich fixierte Drogenanamnese wurde eine mittlere Tagesdosis von 15 ml pro die und Patient ermittelt. Extremwerte waren 60 ml. Kapseln wurden nur selten, Suppositorien nur in einem mitgeteilten Fall gebraucht. Alle Drogenabhängigen erklärten auf Befragen, nur einmalig die parenterale Applikationsform von Tilidin versucht und hierbei Kreislaufsymptome, Horrorzustände und Erbrechen beobachtet zu haben. Einige Pharmakologen meinen, daß Tilidin sublingual über den enterohepatischen Kreislauf in Nortilidin und Bisnortilidin verwandelt wird und daß nur diese Metaboliten morphinähnlich wirken.

Drogenbeschaffung:

Während zu Beginn des Beobachtungszeitraumes fast ausschließlich Ärzte diese Droge verschrieben, stand gegen Ende des Beobachtungszeitraumes eine Beschaffungskriminalität in Form von Rezeptfälschungen, Diebstählen und Einbrüchen im Vordergrund. Zwischenzeitlich hatten wir alle Ärzte, die Valoron® an Drogenabhängige verschrieben hatten, persönlich aufgeklärt. Laut Angaben des Landeskriminalamtes München beinhalteten 1976 80% aller verfolgten Rezeptfälschungen Valoron®. Im Juli 1977 wurden in einer Münchener Großapotheke 10 000 10 ml-Fläschchen Valoron® von einem Drogenabhängigen entwendet und damit der Schwarzmarkt versorgt. Nach Angaben der Drogenabhängigen schwankte im Frühjahr 1977 der Schwarzmarktpreis zwischen 50 - DM und 220 - DM/10 ml.

Komplikationen:

Einige Patienten gefährdeten sich und ihre Umwelt durch Fehlverhalten im tilidinbedingten Drogenrausch, was in einem Fall eines jugendlichen Abhängigen verhängnisvolle Folgen hatte. Er zog sich am Arbeitsplatz eine schwere Blausäurevergiftung mit Verbrennungen zu, mußte im Hubschrauber eingeliefert und monatelang behandelt werden.

Eine 82jährige Patientin, die zuletzt 5 mal 30 Tropfen Valoron® von ihrem Hausarzt gegen Osteoporoseschmerzen verschrieben bekam, verstarb im Laufe des klinischen Entzugs an einem Herz-Kreislaufversagen (Tachyarrhythmia absoluta mit heterotropen Extrasystolen und Bigeminus, Hyperglykämie).

Ein weiterer Patient spritzte sich im Tilidinentzug Folidolöl (Alkylphosphat) in die Vene.

Ein 35jähriger Tilidinabhängiger wurde nach einem Apothekeneinbruch, wobei er Valoron®-Ampullen entwendet hatte, gestellt und wegen Entzugserscheinungen in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen. Dort schluckte er auf dem Höhepunkte der Entzugserscheinungen in suicidalen Absicht eine Kapsel mit ca. 350 g Kaliumcyanid. Wir flogen mit dem Hubschrauber dorthin, führten die Diagnostik und die Antidottherapie durch. Der Patient verstarb jedoch an den Folgen multipler Thrombosen am Hirnstamm am fünften Tag.

Ein 23-jähriger Patient mit einem insulinpflichtigen Diabetes mellitus machte einen freiwilligen Entzug von Tilidin. Bis dahin hatte er täglich 20 ml Valoron® zu sich genommen. Am 2. Tag, bei Beginn der Entzugerscheinungen, entläuft er von der Station.

Ein 54-jähriger Patient, der organisch an einer Leberzirrhose litt, starb an den Folgen der Intoxikation durch Valoron®. Tilidin und seine Metaboliten wurden im Blut des Patienten gefunden.

Ein 20-jähriger Patient, der schon zweimal in stationärer Behandlung zum Tilidinentzug bzw. -intoxikation war, wurde wegen Selbstgefährdung bei Intoxikation in das Bezirkskrankenhaus eingewiesen und dort nach einem Rückfall verwahrt. Er hatte sich dort zu Beginn der Entzugerscheinungen in suicidalen Absicht 2 ml eines Pflanzenschutzmittels (Dichlorphos) i.v. injiziert. Durch sofortige Antidotbehandlung, Hub-schrauberübernahme und Hämodialyse mit Hämotherapie konnte er gerettet werden. Der Patient schluckte täglich 20 ml Valoron®.

Ein 50-jähriger Patient mit Tilidin-Alkohol-Entzugsdelir bot während seines dreimonatigen Krankenhausaufenthaltes auf einer Intensivstation das Bild eines schweren verlängerten fünfwöchigen Delirs mit Tracheotomie und Pneumonie. Der Tilidinnachweis im Blut des Patienten war positiv.

Primäre Abhängigkeit

Ein 38-jähriger Patient, der seit sechs Jahren nachgewiesen primär und ausschließlich Valoron®-abhängig war, schluckte täglich 20 ml. Er wird zum klinischen Entzug eingewiesen, der sich in Unruhe, Mydriasis, Durchfällen, starken Schmerzen und Colitis ulcerosa und Anorexia nervosa als Begleiterscheinungen äußert. Als Komplikation stellte sich eine intrahepatische Cholestase ein, die während des Entzugs zunimmt (AP: von 299 U/l auf 840 U/l; gamma-GT: 1640 U/l). Größe: 175 cm, Gewicht: 33,5 kg.

Eine 25-jährige Krankenschwester, die nachgewiesen seit vier Jahren tilidinabhängig ist, erhielt nach einer Zahnextraktion Valoron® gegen Schmerzen. Seither verschrieben ihr verschiedene Ärzte und ihr Hausarzt laufend Valoron®. Außerdem erwarb die Patientin die Droge durch zahlreiche Rezeptfälschungen und Diebstähle auf Station, um ihren täglichen Bedarf von 60 ml zu decken. Sie unternimmt mehrere Entzugsversuche, wird jedoch immer wieder rückfällig. Vor einem Jahr wurde eine tilidinbedingte cholestatische Hepatitis konstatiert, die mehrmonatige Krankenhausaufenthalte zur Folge hatte.

Ein 31-jähriger Patient, der an PCP leidet, ist nach eigenen Angaben seit zwei Jahren tilidinabhängig (10 ml/die). Er begibt sich freiwillig in stationäre Behandlung und wird von Tilidin entzogen.

Literatur:

- BOVENAN, M., DAENENS, P., BRUNEEL, N.: A Death Gase Involving Tilidine, Arch. Tox. 36, (1976), 121-125.
- BEIL, H.-W.: Warnung vor der Verschreibung von Valoron® (Tilidin) an Jugendliche, Hamb. Ärztebl. (1974), 177-178.
- BEIL, H.-W.: Ist der Tilidinmißbrauch gestiegen? Med. Klin. 72, 26, (1977), 4-6.
- BEIL, H.-W., TROJAN, A.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch, MMW 118,20, (1976), 633-638.
- BERGER, H., BÖRSCH-ISING, M.: Zum Mißbrauchspotential von Tilidin (Valoron®), Med. Klin. 74, 15, (1979), 563-569.
- CRONHEIM, G., WARE, P.A.: Int. Pharm. Exp. Ther. 92, (1948), 48-53.
- DAUNDERER, M.: Valoron®—ein gefährlicher Stoff? MAA 27, (1976), 14.
- DAUNDERER, M.: Pro und Contra Tilidin, Deutsche Apoth. Zeit. 49, (1977), 2069.
- DAUNDERER, M.: Die Auslösung von Entzugerscheinungen bei Tilidinabhängigkeit mit Levallorphan, MAA 45, (1977), 20.
- DAUNDERER, M., LANDVOGT, E.: Fallbeschreibung einer Valoron® N-Abhängigkeit, Arnz. Tel. 2 (1979), 9-10.
- DIECKHÖFER, K., WOLF, R., SCHOLL, R.: Tilidin (Valoron®)-Mißbrauch und -Delir bei chronisch neurologischen Schmerzsyndromen. MMW 119, 44, (1977), 1431-1432.
- ECONOMOU, G.: Valoron® in der Unfallchirurgie. MMW 11, (1972), 509-511.
- DEGENER, F.H., RADECK, R.: Die Wirkung von DL-trans-2-Dimethylamino-1-phenyl-cyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester • HCL auf den Lungenkreislauf beim Menschen im akuten Versuch. Arz. Forsch. (Drug Res.) 22,3, (1972), 580-582.
- EINEM, J.v.: Schreiben der Fa. Goedecke: „Im April 1987“, MAA 22, (1978), 15.
- FELDHEGE, F.-J., DAUNDERER, M.: Die medizinisch-psychologische Entzugsbehandlung im Rahmen eines ambulanten Therapieprogramms für jugendliche Drogenabhängige ('Fixer'), (1975).
- FINK, M., ZAKS, A., RESNICK, R.B., FREEDMAN, A.M.: Narcotic Antagonists in the Treatment of Opiate Dependence, Int. Zeitschr. f. Klin. Pharm., Ther. u. Tox. 4, (1971), 446-454.
- FISHMAN, J., ROFFWARG, H., HELLMAN, L.: Disposition of Naloxone-7,8-H in Normal and Narcotic-Dependent Men. Journ. Pharm. and Experim. Therap., 3, (1973), 575-580.

- GABKA, J.: Die analgetische Potenz von Valoron® - Bestimmungen der Dosisrelationen durch Reizschwellenmessungen. *Krankenhausarzt* 51, (1978), 436-439.
- GATTIKER, R., DIMAI, W., BERLIN, J., HOSSL, G.: Aufhebung der Atemdämpfung durch Naloxone nach hochdosierter Fentanyl-Anaesthetie in der Gefäßchirurgie. *Anaesth.* 27, (1978), 267-271.
- GEISLER, L.S., ROST, H.-D., VOGEL, F.: Doppelblindstudie über das Verhalten der Atmung nach intravenöser Verabreichung von Tilidin und Pentazocin. *Prakt. Anästh.* 10 (1975), 81-87.
- GODECKE: Produktinformation zu Valoron®, (1974), 941/34/VII.
- GODECKE: Leserzuschrift: Tilidin (Valoron®), *MÄA* 32, (1977), 11.
- GOEDECKE: Produktinformation zu Valoron® N (1978), 610/48/7.
- GOEDECKE: Godecke® Tilidin Injektionslösung. *Pharm. Zeit.* 125, 15, (1980), 772.
- HÄRLE, F., NIEDERDELMANN, H.: Klinische Prüfung eines neuen Analgetikums bei Schmerzen im Kiefer- und Gesichtsbereich. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1453-1455.
- HANLON, T.H.E. MCCABE, O.L., SAVAGE, C., KURLAND, A.A.: A Controlled Comparison of Cyclazocine and Naloxone Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10, (1975), 240-250.
- HEINZOW, B., LÜLLMANN, H.: Pharmakokinetische Grundlage eines möglichen Mißbrauchs von Valoron® N. *Deutsches Ärztebl.* 15, (1979), 1003-1006.
- HERMANN, W., WIEGLEB, J., LEUSCHNER, F.: Toxikologische Untersuchungen über ein neues star wirksames Analgetikum. *Arzneim.-Forsch. (Drug Res.)* 8, (1970), 983-990.
- HUG, P., KUGLER, J., ZIMMERMANN, W., LAUB, M., DOENICKE, A.: Die Wirkung von Naloxon und Levallorphan nach Fentanyl auf Blutgase, EEG und psychodiagnostische Tests. *Anaesthesist* 27, (1978), 280-286.
- JÄGER, H.: Mehr Sicherheit für Tilidin (Valoron®). Gleichstellung durch Betäubungsmittelverordnung. *Ärzt. Praxis, Leitartikel* vorgesehen, (1977).
- JAKOB, F.J.: Drogen-Notfälle. *Fortschr. Med.* 94, (1976), 1218-1222.
- JASINSKI, D.R., NURR, J.G.: Proceedings of the Comitee on Problems of Drug Dependence. National Academy of Sciences, National Research Council, (1973), 108-118.
- JASINSKI, D.R., GRIFFITH, J.D., CARR, C.B., GORODETZKY, C.W., KULLBERG, M.P.: In: Proceedings of the Comitee on Problems of Sciences, National Research Council, (1974), 88-95.
- KLAPETEK, J.: Langzeitanwendung von Valoron® bei Trigeminusneuralgien. *Med. Welt* 22/39, (1971), 1523-1526.
- KURLAND, A., HANLON, T., MCCABE, O.L.: Naloxone and the Narcotic Abuser: A Controlled Study of Partial Blockade. *Int. Journ. of the Addictions* 9/5, (1974), 663-672.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone (N-allylnoroxymorphone) Treatment of the Paroled Narcotic Addict. *Int. Pharmacopsychiatr.* 10 (1975), 157-168.
- KURLAND, A., MCCABE, O.L., HANLON, T.: Contingent Naloxone Treatment of the Narcotic Addict: A Pilot Study. *Int. Journ. of the Addictions* 11(1), (1976), 131-142.
- KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme Verl., Stuttg., 7. Aufl., (1978).
- LANDVOGT-HIEBER, E.M.: Klinischer Nachweis der Opioidwirkung von Tilidin und Valoron N. Diss, München 1980.
- LANGREHR, D.: Antagonisten morphinartiger Analgetika. *Anaesthesist* 27, (1978), 257-258.
- MOYES, D.G., KINGSTON, H.G.G.: The Respiratory Effects of Tilidine Hydrochloride. *Med. Journ.* 49, (1975), 1297-1298.
- ROMAGNOLI, A., KEATS, A.S.: Comparative respiratory depression of tilidine and morphine. *Clin. Pharmac.* 5, (1975), 523-528.
- SCHMID, G., RÖTHLEIN, H.: Valoron®-Behandlung chronischer Schmerzzustände eines internistischen Krankengutes. *Zeitschr. f. Allgem. med./D. Landarzt* 48 (1972), 878-879.
- SCHUBERTH, P.-K.: Ein Fall von Valoron®-Abhängigkeit. *Ther. d. Gegenw.* 114, (1975), 387-394.
- TAMMISTO, T., TAKKI, S., AROMAA, K., JANKMAN, L.: Comparison of pethidine and tilidine in man. *Acta anaesth. scand.* 54, (1974), 5-24.
- TAMMISTO, T., TIGLERSTEDT, L.: Respiratory Depressant Action of Tilidine during N₂O 4- O₂ Anaesthesia. *Acta anaesth. scand.* 20, (1976), 378-382.
- TEICHER, H., STELZER, H.G.: Valoron® in der klinischen Prüfung. *Med. Welt* 21/34, (1970), 1456-1460.
- TOMEK, H.: Valoron®, ein neues Analgetikum zur Behandlung postoperativer Schmerzzustände. *Ther. d. Gegenw.*, (1972), 1139-1146.
- TROJAN, A., BEIL, H.W., BERGER, H., DAUNDERER, M., HECKMANN, G., HIEBER-LANDVOGT, E., KELLERMANN, B., SÖLLNER, H.: Zur Frage der „primären“ Abhängigkeit von Tilidin (Valoron® und Valoron® N). *Öff. Gesundh.-Wesen* 41, (1979), 864-870.
- VOLLMER, K.-O., ACHENBACH, H.: Zum Metabolismus von DL-trans-dimethylamino-1-phenylcyclohex-3-en-trans-1-carbonsäureäthylester-hydrochlorid. *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)* 24, 9, (1974), 1237-1242.
- WIECK, H.H., HERMANN, M., HEINRICH, G.P.: Beitrag zur Analyse des Abhängigkeits- und Mißbrauchspotentials von Tilidin (Valoron®). *Ther. Woche* 27, (1977), 3183-3198.