

Orale Morphintherapie schwerer Tumorschmerzen

Zu dem Beitrag von Dr. med. Marianne Kloke und Mitarbeitern in Heft 48/1991

1 Tramadol morphinagonistisch wirksam

In der Einleitung konnten wir auch Ausführungen über unser Analgetikum Tramadol (INN: Tramadol) lesen. Wie von den Autoren betont wird, ist unter anderem Tramadol auf der Stufe II des WHO-Stufenplanes von besonderer Bedeutung. Wir möchten deshalb aus unserer Sicht zu den weiteren Aussagen, die leider nicht dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand über Tramadol entsprechen, einige korrigierende Anmerkungen ergänzen.

1. Partialantagonist

Tramadol wird fälschlicherweise zusammen mit Buprenorphin als Partialantagonist in bezug auf sein Verhalten an den Opioidrezeptoren eingeordnet. Untersuchungen über das Bindungsverhalten von Tramadol an Opioidrezeptoren zeigen, daß die Substanz an Delta-, Kappa- und Mü-Rezeptoren bindet (7, 22). Hierbei werden ausschließlich die Eigenschaften eines Morphinagonisten nachgewiesen, wie aus tierexperimentellen (3, 4, 18) und klinischen (1, 2, 11, 19–21) Untersuchungen hervorgeht. Tramadol ist daher zur Gruppe der morphinagonistischen zentral wirksamen Analgetika zu rechnen.

2. „Ceiling“-Effekt

Pharmakologisch ist der sogenannte „Ceiling“-Effekt über das Verhalten eines Opioids am Rezeptor definiert. So wird dieser Effekt klassischerweise für die sogenannten Opiode mit gemischtem Wirkprinzip (Agonist-Antagonist) beschrieben (8, 9, 15), zu denen wohl Buprenorphin, nicht aber Tramadol gehört. Das Fehlen eines „Ceiling“-Ef-

fektes beim Einsatz von Tramadol in der Tumorschmerztherapie spiegelt sich auch in den Publikationen wider, die sich mit der Anwendung von Tramadol-Dosierungen oberhalb der zitierten 400–600 mg pro Tag auseinandersetzen (5, 17). Analoge Erfahrungen wurden auch beim Einsatz von Tramadol in der postoperativen Analgesie berichtet (10, 12–14). Davon abzugrenzen ist die klinische Beobachtung, daß nicht Schmerzen jeglicher Ätiologie mit einem schwachen Opioid behandelbar sind (6).

3. Leber- und Niereninsuffizienz

Einschränkungen der Leber- und/oder Nierenfunktion stellen keine prinzipielle Kontraindikation für den Einsatz von Tramadol dar (16, 23, 24). Vielmehr kann eine Verlängerung des Dosierungsintervalles sinnvoll sein, worauf die zitierte Literatur ausführlich eingeht.

Zitierte Literatur bei den Verfassern erhältlich.

Dr. J. Olligs
Dr. Th. Stadler
Grünenthal GmbH
Postfach
W-5190 Stolberg

2 Keine Vorteile gegenüber üblicher Rezeptur

Die Autoren stellen in ihrem Artikel eine „neu entwickelte Viskose-Morphinhydrochlorid-Lösung NRF 2.4.“ vor, deren Einführung als Fortschritt für die Schmerztherapie gewertet wird. Die Arbeit enthält leider einige gravierende Fehler, die dringend einer Korrektur bedürfen:

① Auch vor Einführung der Morphinlösung NRF 2.4. war es möglich, Morphin als standardisierte, maximal vierprozentige Lösung zu rezeptieren, mit Carboxymethylcellulose-Natrium als einzigem Zusatzstoff (1). Ein entsprechendes Rezeptbeispiel wird seit Jahren in der „Roten Liste“ (2) abgedruckt. Diese Lösung wird – und wurde auch bisher –, falls erforderlich, in der Einstellungsphase auf Morphin-Retard-Tabletten eingesetzt sowie bei Schmerzspitzen unter einer Morphin-Dauermedikation und als alleinige Medikation, zum Beispiel bei Patienten mit Sondenernährung. Es ist also falsch, daß Patienten bisher nur deshalb mit parenteralen Opioiden behandelt werden mußten, weil keine adäquate wäßrige Morphinlösung verfügbar war. Der Einsatz spezieller Zubereitungen (zum Beispiel „Bromptonmixture“) war auch früher nicht notwendig, zumal diese nur Nachteile im Vergleich mit Morphin haben. Als Alternative zur wäßrigen Morphinlösung standen und stehen Morphin-Suppositorien zur Verfügung, seit kurzem auch als Fertigarznei (MSR 10/20/30; Fa. Mundipharma).

② Nach den Bestimmungen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung (BtMVV) ist die Morphinlösung NRF 2.4. kein „Fertigarzneimittel“, sondern eine „anzufertigende Zubereitung“, bei der alle Bestandteile mit Angabe ihrer Gewichtsmenge auf dem BtM-Rezept aufgeführt werden müssen (1; S. 31f). Die Verordnung der Lösung ist also keineswegs einfacher, sondern wesentlich komplizierter als bei der bisher gebräuchlichen Morphinlösung, müssen doch auf dem BtM-Rezept außer Morphin acht weitere Stoffe (siehe Tabelle 3 des Artikels) erscheinen (im übrigen nicht Ethanol 70 Promille, sondern Ethanol 70 Prozent!).

③ Morphin-Retard-Tabletten und wäßrige Morphinlösung dürfen zusammen auf einem BtM-Rezept verordnet werden, allerdings ist durch die BtMVV derzeit nicht geregelt, welche der beiden unterschiedlichen Tageshöchstverschreibungsmengen dann Gültigkeit hat. Nach Auskunft der Bundesopiumstelle gilt

in diesem Fall die *niedrigere* Verschreibungsmenge, also maximal 1000 mg Morphin je Anwendungstag für einen Zeitraum von bis zu sieben Tagen.

Wenn man die von mir angebrachten Korrekturen zusammenfaßt, bietet die standardisierte Viskose-Morphinhydrochloridlösung NRF 2.4. keinerlei Vorteile gegenüber der bisher üblichen Rezeptur, sie ist lediglich länger haltbar. Für die ambulante Patientenversorgung hat dies überhaupt keine Bedeutung, da ohnehin nach der BtMVV alle sieben Tage eine neue Verordnung erforderlich ist. Ob im stationären Bereich der Vorteil der längeren Haltbarkeit den Nachteil der wesentlich komplizierteren Verordnungsmodalitäten aufwiegt, ist zu bezweifeln. Keinesfalls aber ist die Morphinlösung NRF 2.4. dazu geeignet, die „Hürden des Betäubungsmittelgesetzes“ zu überwinden, vor allem im ambulanten Bereich. Sie baut eher neue Hürden auf und trägt zu einer weiteren Verunsicherung der Ärzte bei, sind doch ohnehin schon für die Verordnung von BtM-Analgetika viel zu viele Formalien zu beachten. Selbst die Autoren des hier diskutierten Artikels, die ja mit der komplexen Materie vertraut sein sollten, haben offenkundig Schwierigkeiten mit diesen Bestimmungen. Anders ist nicht zu erklären, daß beide abgedruckten Rezepte auch dann fehlerhaft wären und von einer Apotheke nicht hätten beliefert werden dürfen, wenn die Morphinlösung NRF 2.4. in der dargestellten Form zu rezeptieren wäre: In Abbildung 1 muß hinter der Gewichtsmenge des Morphins ein Ausrufezeichen stehen, da eine Einzeldosis von 30 mg beziehungsweise eine Tagesdosis von 100 mg Morphin überschritten wird (3), in der Abbildung 2 fehlt der nach BtMVV erforderliche Zusatz „Menge ärztlich begründet“ und die Angabe, für welchen Zeitraum die Verordnung gelten soll (1).

Es liegt mir fern, mit meinen Anmerkungen auf die pedantisch genaue Einhaltung von Gesetzestexten zu pochen. Mein Anliegen ist vielmehr, durch die Darstellung der komplexen gesetzlichen Bestimmungen zu demonstrieren, wie praxisfern

diese Bestimmungen in ihrer Vielfalt letztendlich doch sind, und welche Schwierigkeiten bei ihrer Umsetzung auftreten können. Diese komplizierten Gesetzesbestimmungen haben auch einen ganz entscheidenden Anteil an der in unserem Land völlig unzureichenden Versorgung von Schmerzpatienten mit Opioid-Analgetika (4). Den Schmerzpatienten ist nicht damit geholfen, daß neue, mutmaßlich einfacher zu rezeptierende Formulierungen von bereits verfügbaren Opioiden erdacht werden (zum Beispiel eine „Morphinlösung NRF 2.4.“), sondern nur damit, daß endlich eine Liberalisierung der starren Gesetze in Angriff genommen wird.

Literatur:

1. Hügel, H.; Junge, W. K.: Deutsches Betäubungsmittelrecht. 6. Aufl. mit 6. Ergänzungslieferung. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1991)
2. Rote Liste 1991. Editio Cantor Verlag, Aulendorf (1991)
3. Deutsches Arzneibuch (DAB) 9. Ausgabe. Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1986) 370–371
4. Sorge, J.; Zenz, M.: Analyse des Verschreibungsverhaltens niedergelassener Ärzte für BtM-Analgetika. Schmerz 4 (1990) 151–156

Dr. med. Jürgen Sorge
Oberarzt am Zentrum
Anästhesiologie
der Medizinischen Hochschule
Hannover
Abteilung IV –
Krankenhaus Oststadt
Podbielskistraße 380
W-3000 Hannover 51

Schlußwort

Zu dem Leserbrief von Herrn Dr. Sorge möchten wir uns wie folgt äußern: Einleitend begrüßen wir die Möglichkeit zur rationalen wissenschaftlichen Diskussion des Themas durch entsprechende Leserzuschriften.

In unserem Artikel weisen wir darauf hin, daß die vor Einführung der viskosen Morphinhydrochlorid-Lösung NRF 2.4 verordneten Rezepturen wässriger Morphinlösungen im allgemeinen sowohl physikalisch-chemisch als auch mikrobiologisch

instabil und geschmacklich wenig akzeptabel waren. Morphinhydrochlorid hat einen bitteren Eigengeschmack und wird pH-abhängig durch Sauerstoff umgesetzt zu analgetisch unwirksamem Pseudomorphin (1). Diese oxidative Zersetzung wird durch mehrwertige Ionen begünstigt. Die Hilfsstoffe in der NRF 2.4-Vorschrift maskieren den unangenehmen Geschmack des Morphinhydrochlorid. Durch Einstellen eines mäßig sauren pH-Wertes, Konservieren der wäßrigen Lösung und Abfüllen in ein geeignetes Packmittel ist diese NRF-Zubereitung mindestens ein Jahr haltbar, was sich im Alltag sowohl für den stationären als auch für den ambulanten Bereich als vorteilhaft innerhalb der letzten zwei Erfahrungsjahre gezeigt hat. Die Aufnahme der Herstellungsvorschrift in das „Neue Rezeptur-Formularium“ (NRF) gewährleistet die einheitliche Verordnung und Herstellung dieser Rezeptur. Die MSR-Suppositorien sind einerseits nur bis zu einer Tagesdosis von maximal 200 mg zugelassen. Andererseits erforderte eine Bedarfsmedikation entsprechend dem von uns angegebenen Dosisschema häufig zwei Suppositorien pro Applikation, was zu einer größeren als ohnehin zu erwartenden interindividuellen Schwankung der Resorptionsrate führen kann.

Nach den Bestimmungen der Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung sind bei einer Rezeptur „Bestandteile“, die Gewichtsmenge des enthaltenen Betäubungsmittels und die Darreichungsform anzugeben. Laut Apothekenbetriebsordnung (2) sind lediglich alle „wirksamen Bestandteile“ anzugeben. Gemäß §§ 6, 7 ApBetrO ist der Apotheker bei einer Rezeptur berechtigt und verpflichtet, die pharmazeutisch erforderlichen Hilfsstoffe sachverständig zu ergänzen. Die in der NRF-Rezeptur genannten Konservierungs-, Stabilisierungs-, Verdickungs- und Säuerungsmittel sowie Geschmackskorrigentien müssen deshalb nicht ausdrücklich in der Verschreibung aufgeführt werden, so daß die Verordnung der viskosen Morphinhydrochlorid-Lösung – wie in dem Rezepturbeispiel aufgeführt