

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

– verhältnismäßig einfach erfolgen kann. Dieses wird von der Bundesopiumstelle mitgetragen.

Die Kennzeichnung des gewollten Überschreitens einer Höchstdosis durch ein Ausrufezeichen dient der Arzneimittelsicherheit und ist als weitere Kontrolle vor der rezepturmäßigen Herstellung und Abgabe eines hochwirksamen Arzneimittels durchaus möglich. Diese Kennzeichnung ist jedoch keine Qualitätsnorm. Nach dem ersten Nachtrag 1989 (3) zum Deutschen Arzneibuch (DAB 9) haben die Angaben im Anhang VIII zu den Höchstangaben von Arzneimitteln für den erwachsenen Menschen lediglich noch empfehlenden Charakter. Nach dem Stand der medizinisch-pharmazeutischen Wissenschaft ist in den Fachkreisen ausreichend bekannt, daß die Höchstgabe von Morphin im Einzelfall deutlich oberhalb der Einzel-/Tagesdosis von 30/100 mg liegen kann, so daß zur weiteren Vereinfachung der Verschreibung die gesonderte Kennzeichnung durch ein Ausrufezeichen entfallen kann. Das Fehlen des Hinweises „Menge ärztlich begründet“ sowie „Bedarf für sieben Tage“ im Rezepturbeispiel in der Abbildung 2 ist in der Tat den Autoren als versehentliches Unterlassen nachzuhalten. Dies wurde jedoch bereits als Korrigendum in allen Sonderdrucken angemerkt.

Wir vertreten seit langem die Meinung von Herrn Sorge und haben diese vielerorts verbalisiert, daß die „komplexen gesetzlichen Bestimmungen“ zur Unterversorgung von Schmerzpatienten mit Opioid-Analgetika beitragen. Insofern hat dieser Leserbrief Gelegenheit zu detaillierten Anmerkungen gegeben, das Ausstellen von BtM-Rezepten als überwindbare Hürde darzustellen und so unmittelbar zur Verbesserung der Situation von chronisch Schmerzkranken beizutragen.

Zu dem Leserbrief der Fa. Grünenthal möchten wir uns wie folgt äußern: In der Tat gibt es Hinweise auf ein morphinagonistisches Verhalten von Tramadol an Opiatrezeptoren. Dies ist jedoch wahrscheinlich nicht entscheidend für seine zentralanalgetische Wirkung, die vermutlich nichtopiatrezeptorvermittelt ist.

Dieser Wirkmechanismus würde auch die von der Fa. Grünenthal selbst genannte und durch den „Ceiling“-Effekt bedingte Tageshöchstdosis von 400–600 mg erklären. Ein „Ceiling“-Effekt ist keineswegs ausschließlich ein pharmakologisches Verhalten von Opiaten, sondern von vielen Pharmaka (zum Beispiel der Acetylsalicylsäure) bekannt. Fernerhin wurde von uns eine Leber- und Niereninsuffizienz nicht als Kontraindikation für Tramadol genannt, sondern auf die Notwendigkeit einer Dosis- und Intervallanpassung unter diesen Umständen hingewiesen. Dies schien zur Erklärung der in der Literatur angegebenen Unterschiede der Tramadolwirkdauer von ein bis sechs Stunden notwendig.

Literatur:

- (1) Yeh, S.Y., Lach, J: Stability of morphine in aqueous solution III; *J. Pharm. Sci.* 50 (1961) 35–42
- (2) Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung) vom 9. 2. 1987 (BGBl. I S. 547)
- (3) Deutsches Arzneibuch (DAB 9) 1. Nachtrag 1989, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart (1989)

Dr. med. Marianne Kloke
Innere Klinik und Poliklinik
(Tumorforschung)
Einrichtung zur Schmerztherapie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstraße 55
W-4300 Essen 1

FÜR SIE REFERIERT

Fünfjahresergebnis der Stoßwellenlithotripsie bei Gallensteinen

Die extrakorporale Stoßwellenlithotripsie der Gallenblasensteine wurde vor etwa fünf Jahren entwickelt und hat sich in Kombination mit einer sechsmonatigen Lysebehandlung bewährt. Aus dem Klinikum Großhadern in München sind jetzt die ersten Langzeitergebnisse von 711 Patienten vorgestellt worden.

Von 5824 Patienten mit Gallensteinen, bei denen eine Stoßwellenbehandlung diskutiert wurde, konnte nur bei 19 Prozent dieses Verfahren eingesetzt werden. Dabei kamen drei Verfahren zum Einsatz: die sogenannte Badewanne (Gruppe A), ein Wasserkissen-Lithotripter mit weniger Energie (Gruppe B) und ein entsprechendes Gerät mit hoher Energie (Gruppe C). Von den Patienten mit Solitärsteinen bis 2 cm Ø konnte neun bis zwölf Monate nach Durchführung der Lithotripsie eine steinfreie Gallenblase bei Gruppe A in 76 Prozent, bei Gruppe B in 60 Prozent und bei Gruppe C in 83 Prozent erzielt werden. Bei einer Steingröße (Solitär) von 21 bis 30 mm lag die Clearancerate bei 63 Prozent, 32 Prozent und 58 Prozent. Liegen zwei oder drei Steine vor, lagen die Clearancerate mit 38 Prozent, 16 Prozent und 46 Prozent deutlich niedriger. Je kleiner die Fragmente unmittelbar nach Abschluß der Lithotripsiebehandlung waren, desto wahrscheinlicher war eine vollständige Steinfreiheit zu erreichen. Dies trifft auch für die Compliance der Patienten zu: Die Patienten, die die Gallensäuretherapie konsequent mitmachten, erzielten häufiger Steinfreiheit als die mit mangelnder Compliance. An Nebenwirkungen waren zu verzeichnen: Leberhämatom bei einem Patienten, Koliken bei 36 Prozent, eine biliäre Pankreatitis bei 2 Prozent und eine Cholestase bei 1 Prozent. Bei 16 Patienten wurde eine elektive Cholezystektomie durchgeführt, bei vier Patienten (1 Prozent) eine endoskopische Sphinkterotomie.

Die Autoren kommen zu dem Schluß, daß die Ergebnisse der extrakorporalen Stoßwellenlithotripsie von der Größe, der Anzahl der Steine, dem Durchmesser des größten Fragments und der Art der Schockwellen beeinflußt werden. Von entscheidender Bedeutung scheint eine adjuvante Therapie mit Gallensäuren zu sein. W

Sackmann M., J. Pauletzki, T. Sauerbruch, J. Holl, G. Schelling, G. Paumgartner: The Munich Gallbladder Lithotripsy Study, Results of the First 5 Years with 711 Patients. *Ann. Intern. Med.* 114 (1991) 290–296. Klinikum Großhadern der Universität München