

Durch Lieferengpässe erzwungen

Medikamentenumstellung bei Patienten unter Opioidagonisten-Therapie

Peter Felleiter, Carla Denoth, Kerstin Gabriel

Luzerner Psychiatrie AG, Ambulante Dienste

Abstract

In the Swiss pharmaceutical market, supply shortages for individual medicines are becoming increasingly frequent. In 2021, this affected Sevre-Long®, a drug used for many patients under opioid agonist therapy (OAT). Due to the exhaustion of local stock quantities at Lucerne Psychiatry, the affected patients had to be switched to the only other approved morphine preparation effective over 24 hours (Kapanol®) in spring 2022. We retrospectively investigated the type and frequency of complications as well as subjectively described problems of under- or overdose in the period of four weeks after this forced switch of the opioid agonist. A four-week observation period was used to record whether there was a refusal to dispense due to signs of overdose or an inpatient admission due to withdrawal symptoms or opioid overdose. Secondary dose changes due to subjective reporting of under- or overdoses were also recorded. The median dose of morphine was 600 mg/day both before and after conversion. During the observation period, none of the 124 patients included were refused the opioid agonist due to signs of overdose, and none were hospitalized during the observation period. A total of 15 patients (12%) came forward and requested a change in their newly prescribed medication. Eight of the patients complained of reduced effectiveness of the medication, and seven patients requested a reduction in dosage. No complications occurred during a period of four weeks after the forced change of substitution medication. Most patients did not report side effects. For patients who complained about over- or underdosing, the problems could be solved without complications in almost all cases and satisfaction with the drug treatment could be restored.

Keywords: Substance use disorder; addiction; morphine; treatment

Einleitung

Bei der Opioidagonisten-Therapie (OAT) handelt es sich um eine medikamentöse Behandlung der Symptome (Entzugssymptome, Craving, Kontrollverlust) einer Opioidabhängigkeit. Die Behandlung wird mit flankierenden somatischen, psychiatrischen, psychotherapeutischen, sozialarbeiterischen und sozialpädagogischen Massnahmen durchgeführt. Ziele dieser Massnahmen sind die Reduktion der Mortalität, die Verbesserung der Gesundheitssituation, die Prävention neuer zusätzlicher Erkrankungen (vor allem HIV, Hepatitis C), die Erhöhung der sozialen Kompetenzen und

Integration sowie die Steigerung der Lebensqualität [1].

In der Schweiz ist die OAT gemäss Anhang 1 der Krankenpflege-Leistungsverordnung eine Pflichtleistung der Krankenversicherung. Als oral applizierbare Opioidagonisten für diese Therapie stehen Methadon, Levomethadon, retardiertes Morphin und Buprenorphin zur Verfügung. Alternativ kann unter gewissen Bedingungen die heroingestützte Behandlung (HeGeBe) mit Diacetylmorphin (pharmazeutisch hergestelltem Heroin) indiziert werden. Die genannten Medikamente weisen ein unterschiedliches pharmakologisches Profil auf

und unterscheiden sich daher hinsichtlich Sicherheit, Verträglichkeit und Nebenwirkungsprofil.

Aufgrund der zunehmenden Verlagerung der Arzneimittelproduktion nach China und Indien bei gleichzeitiger Minimierung der lokalen Lagerkapazitäten, ist der Pharmamarkt in der Schweiz für Versorgungsengpässe vulnerabel geworden [2]. Eine systematische Beobachtung der Engpässe bei kassenpflichtigen Arzneimitteln in der Schweiz im Zeitraum zwischen 2015 und Mitte 2020 zeigte, dass etwa die Hälfte aller Produkte im Untersuchungszeitraum von Verknappungen oder gar einem Ausfall des Angebots betroffen war [3]. Diese Versorgungsengpässe dauerten im Schnitt acht Monate.

Bis ins Jahr 2021 war Sevre-Long® als einziges Präparat mit dem Inhaltsstoff Morphin für die OAT zugelassen und kassenpflichtig. Seit Anfang 2021 traten in Europa Liefer-schwierigkeiten des Herstellers für verschiedene Wirkstärken von Sevre-Long® auf, im Verlauf des Jahres waren die meisten Wirkstärken nicht mehr lieferbar. Diese Versorgungsengpässe werden vom Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung jeweils publiziert [4]. In der Schweiz stellte dies für eine grosse Zahl von auf Sevre-Long® eingestellten OAT-Patienten und für die verschreibenden Ärzte eine erhebliche Herausforderung dar. Nach Erschöpfung der Lagermengen in den eine OAT durchführenden Institutionen mussten die betroffenen Patienten auf andere, möglichst äquivalente Präparate umgestellt werden, wofür anfangs nur retardiertes Morphin ohne Zulassung für eine OAT zur Verfügung stand. Der Einsatz dieser Präparate bedeutete folglich einen Off-Label-Use, über den die Patienten jeweils aufzuklären waren und stellte keine

kassenpflichtige Leistung dar, was zu unvorhergesehenen Kosten für die Patienten führen konnte. Ein Grossteil der auf dem schweizer Markt zur Verfügung stehenden Morphin-Präparate hat ausserdem eine halb so lange Wirkdauer wie Sevre-Long® und musste entsprechend zweimal täglich eingenommen werden.

Die Zulassungsbehörde Swissmedic reagierte schnell und erteilte für ein anderes retardiertes Morphin-Präparat (Kapanol®) mit einer Wirkdauer über 24 Stunden am 01.10.2021 die Zulassung für die neue Indikation «orale Substitutionsbehandlung bei Opioidabhängigkeit». Eine Spezialitätenlistung von Kapanol® erfolgte durch das Bundesamt für Gesundheit bereits ab 01.11.2021. Somit konnte eine adäquate Weiterbehandlung der OAT-Patienten mit einem zugelassenen und kassenpflichtigen Medikament sichergestellt werden, dessen Pharmakokinetik sehr ähnlich und in Bezug auf die Morphinexposition bioäquivalent ist (Tab. 1).

Die Weiterbehandlung bedingte dennoch eine Umstellung des von den Patienten oft seit vielen Jahren eingenommenen Medikaments. Gerade psychiatrische Patienten reagieren auf unerwünschte Veränderungen der Medikation häufig irritiert und ängstlich. Deshalb wird in der Literatur insbesondere bei Patienten mit einer individuellen Dosierung, dem Einsatz von Substanzen mit steilen Dosis-Wirkungs-(Nebenwirkungs)-Kurven oder Retard-Präparaten von nicht erzwungenen Änderungen des Präparats abgeraten [5]. Alle diese Punkte sind bei Patienten in einer OAT erfüllt. Insbesondere aus der Diskussion um den Einsatz von Generika ist weiter bekannt, dass Änderungen zwischen den zugelassenen Präparaten unterschiedlicher Hersteller zu Schwankungen der Dosis um plus/minus 20% führen können [6].

Das Drop-in der Luzerner Psychiatrie, Ambulante Dienste, führt einen Grossteil der OAT im Kanton Luzern durch. Im März 2022 wurden insgesamt 227 Patienten mit einer OAT betreut, von denen 35 ihre Medikamente in anderen Institutionen (Apotheke, Klinik, Gefängnis) erhielten. 63 Patienten nahmen an einer HeGeBe teil, von diesen wurden 34 zu-

sätzlich zu Diacetylmorphin auch mit retardiertem Morphin behandelt. 129 Patienten wurden ausschliesslich mit oralen Opioidagonisten (Methadon: 35, Morphin: 91, Buprenorphin: 3) behandelt. Ende März 2022 mussten alle OAT-Patienten von Sevre-Long® auf Kapanol® umgestellt werden, da die vorhandenen Vorräte an Sevre-Long® aufgebraucht waren.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Art und Häufigkeit von Komplikationen sowie subjektiv geschilderte Probleme der Unter- oder Überdosierung im Zeitraum von vier Wochen nach dieser erzwungenen Umstellung des Opioidagonisten aufzuzeigen.

Methodik

Im Zeitraum vom 23.02.2022 bis 16.03.2022 wurden alle mit retardiertem Morphin behandelten Patienten des Drop-in auf Kapanol® umgestellt. Die Umstellung der Dosierungen erfolgte im Verhältnis 1:1, wobei aufgrund der unterschiedlichen Konfektionierung der Dosierung einzelner Tabletten eine Rundung der Tagesdosis von plus/minus 10 mg vorgenommen werden musste. Aus den vorhandenen Daten der Krankengeschichte wurden das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Umstellung des Opioidagonisten, Geschlecht, Diagnosen, Dauer der Teilnahme an der aktuellen OAT sowie die Opioidtagesdosierungen zum Zeitpunkt und vier Wochen nach der Umstellung des Opioidagonisten ausgewertet. Patienten wurden ausgeschlossen, wenn sie unter 18 Jahre alt waren oder an einer akuten Psychose litten, die Opioidtherapie aktuell aufgrund von Schmerzen gesteuert wurde, weiter bei Schwangerschaft oder Widerruf der Einwilligung. In der vierwöchigen Beobachtungsphase wurde erfasst, ob es zu einer Verweigerung der Abgabe aufgrund von Zeichen der Überdosierung oder einer stationären Aufnahme aufgrund von Entzugserscheinungen oder Opioid-Überdosierung kam. Weiter wurden sekundäre Dosisveränderungen aufgrund der subjektiven Angabe von Unter- oder Überdosierungen erfasst. Das Studienprotokoll für die retrospektive Datenauswertung wurde von der Ethikkommission Nordwest- und Zentralschweiz bewilligt.

Ergebnisse

Im Erhebungszeitraum wurden 125 Patienten auf Kapanol® umgestellt, von denen einer aufgrund einer aktuell durchgeführten, perioperativen Schmerztherapie ausgeschlossen wurde. Von den verbleibenden 124 Patienten befanden sich 91 Patienten in der oralen OAT und 33 in der HeGeBe, letztere erhielten die Medikation zur Vermeidung von Entzugssymptomen zwischen den Diaphin®-Injektionen. Insgesamt waren 97 Männer (78%) und 27 Frauen (22%) von der Umstellung betroffen, deren Alter im Median bei 46 Jahren (Minimum 22, Maximum 67) lag. Die Dauer der aktuellen OAT betrug im Median 44 Monate (orale OAT 29 Monate, HeGeBe 156 Monate), im Minimum–Maximum bei 1–318 Monaten (orale OAT 1–318 Monate, HeGeBe 5–318 Monate). Die psychiatrischen Komorbiditäten der Patienten sind in Tabelle 2, die Häufigkeit dieser Komorbiditäten in Tabelle 3 dargestellt.

65% der Patienten gaben regelmässigen Kokain-Konsum an (orale OAT 67%, HeGeBe 58%). Die Änderung der Opioiddosierungen bei Patienten mit Kokainkonsum (Median bei Umstellung 600 mg/Tag, nach vier Wochen

Tabelle 2: Psychiatrische Diagnosen (ohne Störungen durch Substanzgebrauch)

ADHS	12%
Schizophrenie	15%
Depression	28%
Panikstörung	2%
PTSD	7%
Anpassungsstörung	1%
Borderline-Störung	8%
Persönlichkeitsstörung	27%

Tabelle 3: Anzahl der psychiatrischen Diagnosen (gemäss Tab. 2) pro Patient

Komorbiditäten	%	Durchschnittliche Behandlungsdauer (Monate)
0	31	68
1	54	86
2	13	100
3	2	170

Tabelle 1: Pharmakokinetik von Sevre-Long® und Kapanol® [8]

	Sevre-Long®	Kapanol®
Morphinexposition (AUC)	167,8 µg l ⁻¹ h	163,5 µg l ⁻¹ h
Maximale Plasmakonzentration (C _{max})	12,2 µg/L	10,9 µg/L
Zeitpunkt höchster Plasmaspiegel (t _{max})	4,2 h	8,3 h
Halbwertszeit (t _{1/2})	16,3 h	14,7 h

600 mg/Tag) und ohne Kokainkonsum (Median bei Umstellung 545 mg/Tag, nach vier Wochen 545 mg/Tag) unterschieden sich nicht. Die Opioiddosierungen der Patienten zum Zeitpunkt der Umstellung und vier Wochen danach sind in Tabelle 4 dargestellt.

Im Beobachtungszeitraum wurde keinem der eingeschlossenen Patienten die Abgabe des Opioidagonisten aufgrund von Zeichen der Überdosierung verweigert. Keiner der eingeschlossenen Patienten wurde im Beobachtungszeitraum stationär aufgenommen. Während des Beobachtungszeitraums meldeten sich insgesamt 15 Patienten (12%) und wünschten eine Veränderung der neu verordneten Medikation.

Insgesamt klagten acht der Patienten (6%) über eine geringere Wirksamkeit der Medikation, wobei fünf der Patienten Entzugssymptome schilderten. Bei drei dieser Patienten verschwanden die Beschwerden, nachdem die Tagesdosis (in zwei Fällen einmalig von 720 mg um 7% bzw. von 420 mg um 19%, im anderen Fall von 1200 mg zweimal um je 8%) erhöht wurde, in einem weiteren Fall kam es bei einem Patienten mit einer Tagesdosis von 170 mg nach 2 Tagen zu einer Spontanremission. Ein Patient war kurz zuvor von einer anderen Institution übernommen worden, wo seine begleitende Methylphenidat-Therapie abgesetzt worden war. Nach erneutem Beginn der Methylphenidat-Therapie verschwanden die Entzugssymptome, ohne dass die Tagesdosis des Opioidagonisten (1020 mg) erhöht wurde. Ein begleitend zweimal täglich mit je 200 mg Diaphin® intravenös behandelter Patient klagte anfangs bei einer Tagesdosis von 240 mg Morphin über Entzugssymptome. Er wünschte jedoch keine Dosiserhöhung, sondern verlangte nach 14 Tagen das Absetzen des Opioidagonisten. Bislang blieb der Patient ohne weitere Beschwerden bei dieser Entscheidung. Zwei Patienten mit einer Tagesdosis von 240 mg bzw. 420 mg berichteten nach einem bzw. zwei Behandlungstagen über Entzugssymptome und

mussten aufgrund ihrer vulnerablen psychiatrischen Situation wieder mit Sevre-Long® behandelt werden.

Bei fünf Patienten konnte während des Beobachtungszeitraums eine bereits vor der Umstellung gewünschte und in Schritten durchgeführte Dosisreduktion vorgenommen werden. Ein anderer Patient empfand die Wirkung nach der Umstellung als verstärkt, was nach einer Senkung seiner Tagesdosis von 240 mg um 17% verschwand. Ein anderer Patient wünschte aufgrund der nun höheren Anzahl der einzunehmenden Kapseln eine Reduktion seiner Dosierung von 790 mg um 6%, worunter er sich weiterhin adäquat behandelt fühlte.

Diskussion

Gemäss den regelmässigen Auswertungen der Organisation Sucht Schweiz weisen 88% der Patienten einer OAT neben der Suchterkrankung noch mindestens eine weitere diagnostizierte psychische Störung oder Verhaltensstörung auf [7]. Im Vergleich dazu war dieser Anteil bei den von uns untersuchten Patienten mit 69% etwas niedriger. Die differenzierte Erhebung weiterer psychiatrischer Diagnosen nimmt gerade bei dem eher unruhigen und ungeduldigen Klientel einer OAT Zeit in Anspruch, dies kann unter anderen ein Grund für die beobachtete Zunahme der Anzahl diagnostizierter Komorbiditäten über die Zeit (Tab. 3) sein. Auf der anderen Seite kann eine höhere Anzahl von psychiatrischen Komorbiditäten auch zu einer längeren Behandlungsdauer führen.

Die Umstellung von seit vielen Jahren eingenommenen Medikamenten löst bei zahlreichen und insbesondere bei psychiatrischen Patienten Ängste aus [5]. Vor der aufgrund der Lieferengpässe notwendigen Umstellung erfolgte in unserer Institution eine schriftliche Aufklärung und bei Bedarf zusätzliche mündliche Beratung der Patienten über die Gründe hierfür und die pharmakologischen Gemeinsamkeiten von Sevre-Long® und Kapanol®. Wir

betrachten diese frühzeitige und detaillierte Aufklärung als wesentlichen Erfolgsfaktor für eine vertrauensvolle Zusammenarbeit mit den Patienten und höhere Akzeptanz des neuen Medikamentes.

Die praktische Durchführung der Substanzumstellung verlief aus unserer Sicht weitgehend problemlos. Es traten in keinem Fall Komplikationen im Sinn einer Verweigerung der Medikation aufgrund von Überdosierungszeichen oder einer stationären Behandlungspflicht auf. Insgesamt gaben 88% der Patienten keinerlei Probleme mit der Umstellung an. Lediglich bei 2 der 124 Patienten wurde die Umstellung auf Kapanol® letztlich nicht durchgeführt, um eine psychische Dekompensation zu vermeiden. Diese wurden weiterhin mit den noch vorhandenen Resten von Sevre-Long® behandelt. Der Anteil von 12% der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine Änderung der Medikation wünschten, entspricht exakt der Rate unserer Patienten, die in den ersten vier Wochen des Jahres 2022, dem Monat vor der Medikationsumstellung, eine Dosisänderung erhalten hatten.

Darüber, welche psychischen und somatischen Faktoren bei den Patienten mit der Schilderung von Entzugs- oder Überdosierungssymptomen vorlagen, lässt sich nur spekulieren. Die pharmakokinetischen Daten beider Präparate (Tab. 1) unterscheiden sich lediglich beim Zeitpunkt des höchsten Plasmaspiegels signifikant. Dies könnte ein möglicher Grund dafür sein, dass einzelne Patienten, z. B. schnelle oder langsame Metabolisierer, die Wirkung der Medikamente unterschiedlich erleben und einschätzen. Dagegen scheint ein Einfluss durch begleitenden Kokain-Konsum aufgrund der erhobenen Daten nicht wahrscheinlich.

Zu Opioidrotationen, also der Umstellung zwischen verschiedenen Opioiden, welche insbesondere bei Schmerzpatienten häufig durchgeführt werden, wurden zahlreiche Studien und Fallberichte publiziert. Literatur zu Kom-

Tabelle 4: Opioid-Dosierungen (mg) zum Zeitpunkt der Umstellung und nach 4 Wochen

		Zeitpunkt	Median	MW	Min.	Max.
alle Patienten	Morphin n = 119	Umstellung	600	605,6	40	1550
		4 Wochen	600	607,6	40	1520
orale OAT	Morphin n = 89	Umstellung	600	653,4	40	1550
		4 Wochen	600	650,7	40	1520
HeGeBe	Morphin n = 30	Umstellung	480	480,0	40	1440
		4 Wochen	480	479,7	40	1440
HeGeBe	Diacetylmorphin n = 31	Umstellung	300	293,5	80	580
		4 Wochen	300	293,5	80	580

plikationen und Nebenwirkungen im Rahmen der Umstellung zwischen retardierten Morphinpräparaten verschiedener Hersteller liegt uns jedoch nicht vor. Vergleiche unserer Studienergebnisse mit der Literatur sind deshalb aktuell nicht möglich. Schwächen unserer Studie liegen in der retrospektiv und nur in einer Institution erfolgten Datenerhebung, weiter hätte eine begleitende Zufriedenheitsbefragung der Patienten einen zusätzlichen Blickwinkel geliefert.

Zusammenfassend traten während eines Zeitraums von vier Wochen nach der erzwungenen Umstellung des Opioidagonisten bei den 124 von uns umgestellten Patienten keine Komplikationen auf. Ein Grossteil der Patienten berichtete nicht über Nebenwirkungen. Bei Patienten, die über eine Über- oder Unterdosierung klagten, konnten die Probleme in nahezu allen Fällen unkompliziert gelöst und eine Zufriedenheit mit der medikamentösen Behandlung wiederhergestellt werden. Angesichts der aktuell bei verschiedenen Medikamenten bestehenden oder zu erwartenden Versorgungsengpässe empfehlen wir insbesondere eine frühzeitige, schriftliche und individuelle Aufklärung der Patienten über zu erwartende Veränderungen, um nötigenfalls unkomplizierte und reibungslose Umstellungen vornehmen zu können.



Peter Felleiter
Luzerner Psychiatrie AG,
Ambulante Dienste

Correspondence

Peter Felleiter
Medical Consultant, Ambulante Dienste
Bruchstrasse 29a
CH-6000 Luzern 7
[peter.felleiter\[at\]lups.ch](mailto:peter.felleiter[at]lups.ch)

Conflict of Interest Statement

Die Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Author Contribution

PF und KG planten das Studiendesign. PF und CD analysierten und interpretierten die Daten. PF, CD und KG erstellten die erste Version des Manuskripts, haben es überarbeitet und der Veröffentlichung zugestimmt.

Data Availability Statement

Die für die Studie verwendeten Daten werden auf begründete Nachfrage vom Erstautor zur Verfügung gestellt.

References

- Schweizerische Gesellschaft für Suchtmedizin (SSAM): Medizinische Empfehlungen für Opioidagonistentherapie (OAT) bei Opioidabhängigkeits-Syndrom [Internet]. 2020 [cited 2023 Dec 15]. Available from: https://www.ssam-sapp.ch/securedl/sdl-eyJ0eXAiOiJKV1QiLCJhbGciOiJIUzI1NiJ9.eyJpYXQiOiJlE3MDE1NTAyODgsmV4cCl6MTcwMjY0MDI4NywidXNlci6MC-wiZ3JvdXBzljpbMCwtMV0slmZpbGUiOiJmaWx1YWRT-aW5cL1NTQU1cL3VzZXJfdXBsb2FkXC9FbXBmZWVhdW5nZW5cL09BVF9NYXN0ZXJmaWx1X2RlXzE2LjA3L-jlWmJlZGVmLnBkZlslbnBhZ2U0jEzMDd9.JPfxq3edO-6Xyati3vEg_OcvifgsYxBA9NqBPTHsn1pl/OAT_Masterfile_de_16.07.2020_def.pdf
- Wenger S. Wenn Medikamente in der Schweiz zur Mangelware werden. Schweiz Ärztztg. 2022;103(13):443–445.
- Blankart KE, Felder S. Do Medicine Shortages Reduce Access and Increase Pharmaceutical Expenditure? A Retrospective Analysis of Switzerland 2015–2020. Value Health. 2022 Jul;25(7):1124–1132.
- Bundesamt für wirtschaftliche Landesversorgung. Aktuelle Versorgungsstörungen [Internet]. Available from: https://www.bwl.admin.ch/bwl/de/home/bereiche/heilmittel/meldestelle/aktuelle_versorgungstoerungen.html

from: https://www.bwl.admin.ch/bwl/de/home/bereiche/heilmittel/meldestelle/aktuelle_versorgungstoerungen.html

5 Anditsch M. Generikaeinsatz in der Psychiatrie: Cave Präparatewechsel! J Neurol Neurochir Psychiatr 2009;10(3):93–94.

6 Hartmaier C. Generikasubstitution. Psychiatrie Neurologie. 2006;2:56–57.

7 Gmel G, et al. Heroingestützte/diacetylmorphingestützte Behandlung in der Schweiz – Resultate der Erhebung 2019 (Forschungsbericht Nr. 118). 2020. Sucht Schweiz: Lausanne.

8 Broomhead A, West R, Eglinton L, et al. Comparative Single-Dose Pharmacokinetics of Sustained-Release and Modified-Release Morphine Sulfate Capsules Under Fed and Fasting Conditions. Clin Drug Invest. 1997;13:162–170.

Anzeige

JOBS
Schweizerische Ärztezeitung

Jetzt
reinschauen!

Stellen ausschreiben, wo sie gefunden werden!

- Suchabonnemente mit Benachrichtigungen
- Bewerbungsmöglichkeit und Bewerberverwaltung
- Optimiert für alle Endgeräte

jobs.saez.ch