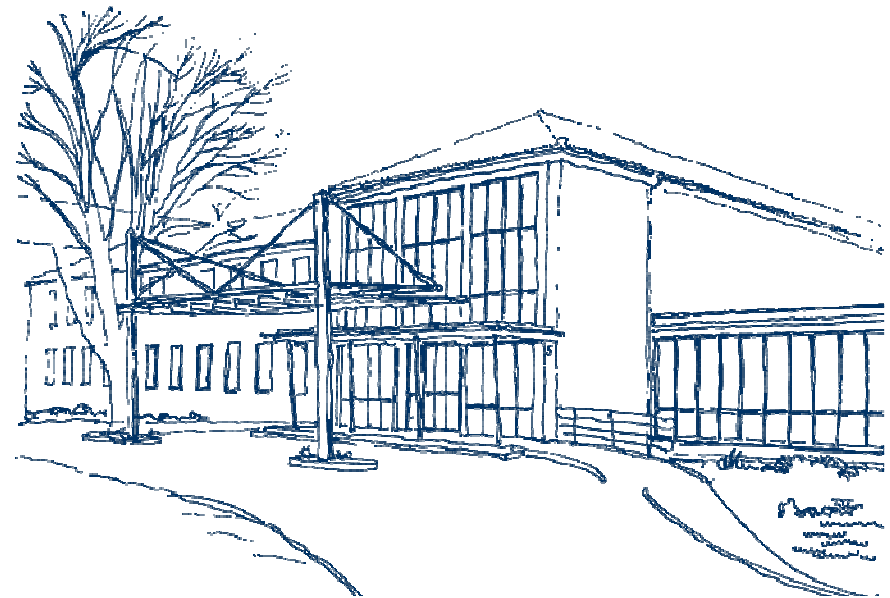


**7. GESENT Kongress
2. Dezember 2011**

Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie

**Problematik und Methodik am
Beispiel der Antidepressiva**



Detlef Degner

GEORG-AUGUST-UNIVERSITÄT GÖTTINGEN

**Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Von-Siebold-Str.5, 37075 Göttingen**



Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Von „Nebenwirkung“ zur „**Unerwünschten Arzneimittelwirkung**“

Definitionen:

Der Begriff Nebenwirkung (NW) umfasst alle Effekte eines Wirkstoffes, die von der Hauptwirkung abweichen !

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) betreffen aber alle störenden und schädlichen Effekte, die bei der Anwendung eines Arzneimittels auftreten

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)



Paracelsus (1493 – 1541):

„ ... allein die Dosis macht, dass ein Ding kein Gift ist“

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Definition: Gründe für UAWs stehen in Zusammenhang mit der gesamten Therapie:

- Effekte des Wirkstoffes (NW)
- Effekte des Arzneimittels (Qualität, Verunreinigung)
- falsche Dosierung (**drug monitoring**)
- falsche Medikation (Galenik, Anwendung)
- Mechanische Fehler bei der Anwendung
- Ursachen beim Patienten (wie bei NW)

>> spezifische RISIKOFAKTOREN?

Geschichte der Pharmakovigilanz in der Psychiatrie

AMSP

- 1976:** *Clozapin – Agranulozytose*
- 1978:** AGNP: Arbeitsgruppe AMÜP
(Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie)
- 1979 - 1989:** AMÜP-Studie in München (Prof. Hippus)
und Berlin (Prof. Helmchen),
als Modell von BGA unterstützt
- 1993 - b.a.w.:** AMSP

AMSP - Kurzdarstellung

AMSP ist ein fortlaufendes Programm zur Erfassung
schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW)
bei stationär psychiatrischen Patienten
im klinischen Alltag

AMSP - Kurzdarstellung

Derzeit

58 Kliniken

in Deutschland, Schweiz, Österreich und Belgien



Daten

Bisher ca 310.000 überwachte Patienten

Derzeit ca. 30.000 Patienten / Jahr

AMSP – Organisation

In 2008:

- 30 Psychiatrische Versorgungskrankenhäuser
- 13 Universitätskliniken
- 9 Psychiatrische Abteilungen an Allgemeinkrankenhäusern

Risiken der Psychopharmakotherapie

AMSP - Kurzdarstellung

Methodik: Wesentliche Elemente

- als UAW erfaßt werden „schwere UAW“ (projekteigene Definition)
- eingehende Bewertung der Fälle in regionalen / nationalen und zentralen Fallkonferenzen
- Medikationserfassung durch Stichtagserhebung (2 x / Jahr und Klinik)

AMSP – Methodik:

Zentrale Fallkonferenz

- **Leitung bislang:** Dr. Grohmann, München
 Prof. Rüter, München

Seit 2011

MHH Hannover (Prof.S.Bleich)

- **Mit:**
 - Klinik Drug Monitoren
 - Arzneimittelsicherheitsexperten der Firmen
 - Vertretern von BfArM und Arzneimittelkommission
 - Experten zu Einzelthemen
- Diskussionen der wichtigsten Fälle mit abschließender Bewertung

Kooperation

- mit EMA (London)

AMSP 1993 - 2011

Immer mehr Kliniken -> neue Organisationsformen

Ab 1997 Regionalgruppen:

D – Berlin	1998	Schweiz
D – Nord	2003	Österreich
D – Sachsen / Thüringen	2007	D - Südwest
D – NRW		

2001 AMSP e.V.

2002 SGAMSP e.V.

2003 ÖAMSP e.V.

AMSP - Kurzdarstellung

Methodik: Schwere UAW – Beispiele

Psychisch

- Quantitative Bewußtseinsstörungen
- Delir, Psychose, schwere Unruhe

Neurologisch

- Schwere, d.h. insbes. im Alltag deutlich behindernde EPMS *
- Ungewöhnliche / bisher unbekannte EPMS
- Krampfanfälle

* Erweiterte Definition ab 2001

Herz- / Kreislaufstörungen

- Kollaps
- Schwere Erregungsrückbildungs- und Reizleitungsstörungen (z.B. QT > 500 ms)
- Thrombosen und Embolien

AMSP - Kurzdarstellung

Methodik: Schwere UAW – Beispiele

Hämatologisch

- Agranulozytose und Neutropenie (< 1500 Neutrophile/ mm^3)

Leber- / Stoffwechsel- / Blasenstörungen

- Ausgeprägte Leberfunktionsstörungen (>5 -faches der Norm),
- Massive Gewichtszunahme ($>10\%$) *, Elektrolytstörungen
- Harnverhalt mit Katheterisierung oder Blasenfunktionsfistel

* Erweiterte Definition ab 2001

Dermatologisch

- Ausgeprägte allergische Reaktionen oder Ödeme, Haarausfall

Alle unklaren Todesfälle

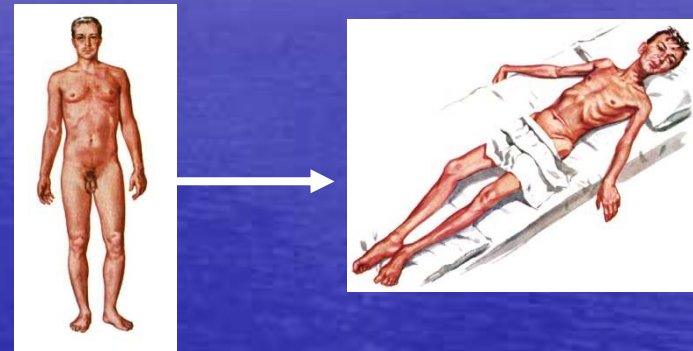
Alle ungewöhnlichen oder neuen UAW

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

AMSP: „schwere“ UAW (projekteigene Def.)

Ernsthaftigkeit
(Auswirkung - **seriousness**) einer UAW

- tödlich
- lebensbedrohend
- Hospitalisierung notwendig („Aufnahme-UAW“) oder verlängert
- Entstehung von Dauerschäden, Behinderung
- Congenitale Anomalie oder Geburtsschaden
- Ereignisse, die medizinische Intervention benötigen.



AMSP 1993 - 2011

Fallzahlen

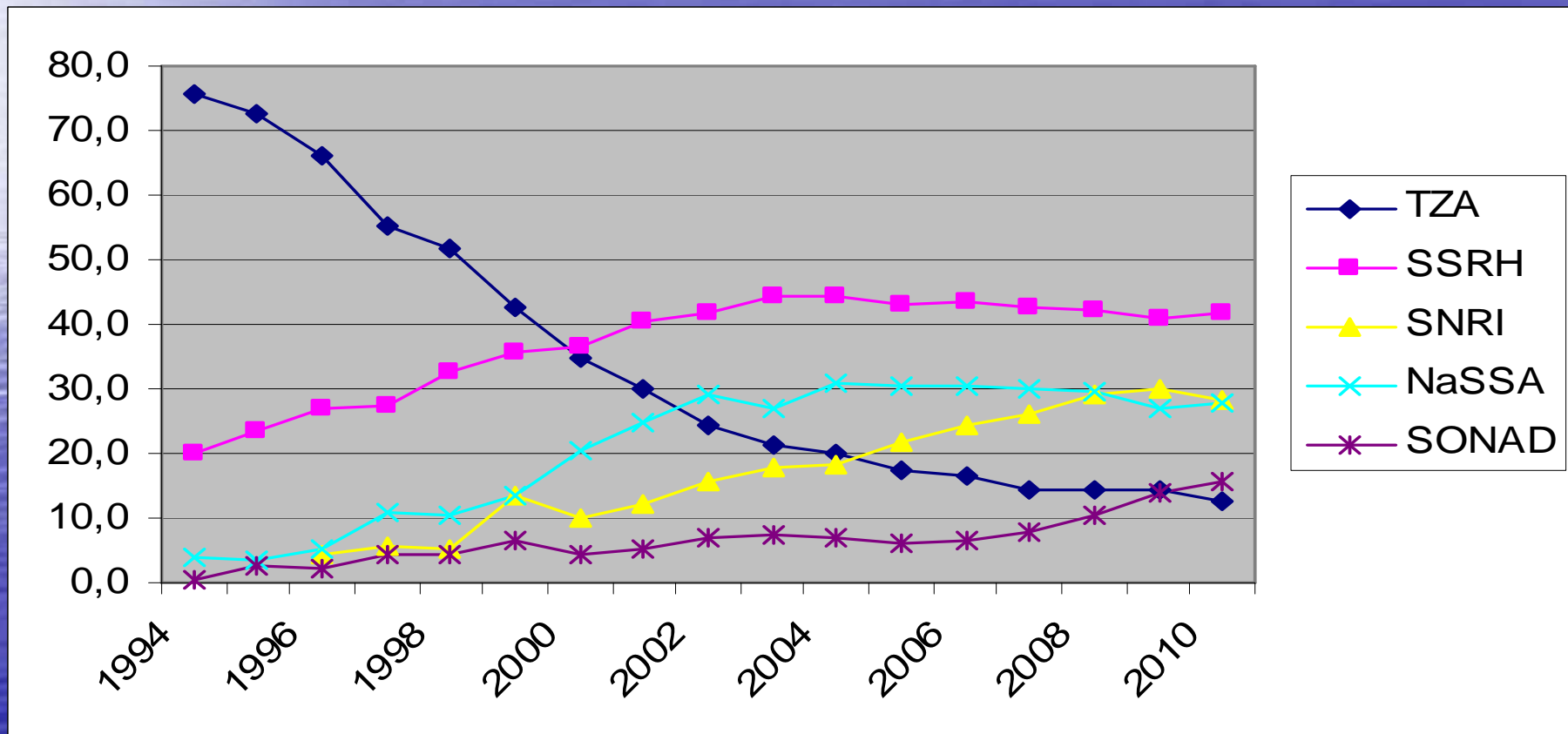
1993 – 2009 überwacht insgesamt 315.451 Pat.

1993 – 2011 UAW – Fälle insgesamt 7.610 Fälle

AMSP 1993 – 2010

Anwendung von AD-Untergruppen

In % AD-Pat. je Jahr



SONAD: v.a. Trazodon, Reboxetin, Bupropion, Agomelatin

AMSP 1993 - 2011

Schwere UAW nach Psychopharmakagruppen

	Überwacht	W1-3 Überhaupt	W2-3 Überhaupt	W2-3 Allein	W2-3 % Überhaupt
Neuroleptika	229.141	3423	2505	1882	1,09
Antidepressiva	155.824	1935	1234	751	0,79
Lithium	23.594	271	187	18	0,79
Antiepileptika	66.354	242	489	313	0,74
Anti-Parkinson-Mittel	36.794	154	112	22	0,30
Tranquiliser	95.462	667	117	16	0,12
Hypnotika	38.004	68	32	16	0,08

AMSP 1993 - 2009

UAW – Raten: Antidepressiva Untergruppen

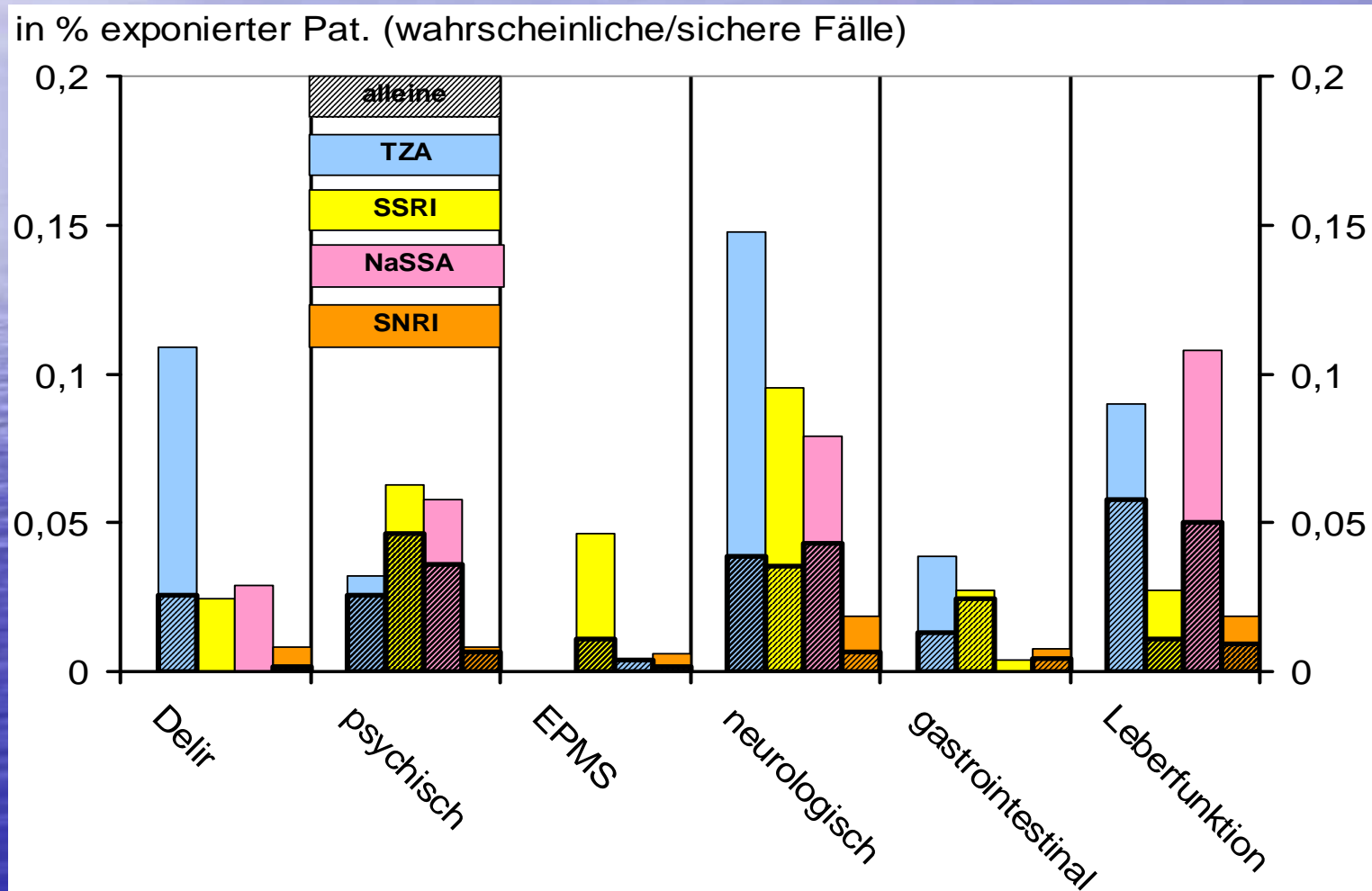
1993-2009, W 2=3

	Überwacht N	UAW alle	%	Alleinan schuldigung	%
SSRI	57911	335	0,58	186	0,32
TZA	45953	421	0,91	231	0,50
NaSSA	38687	244	0,63	134	0,34
SNRI	27980	227	0,81	117	0,42

Risiken der Psychopharmakotherapie

Antidepressiva

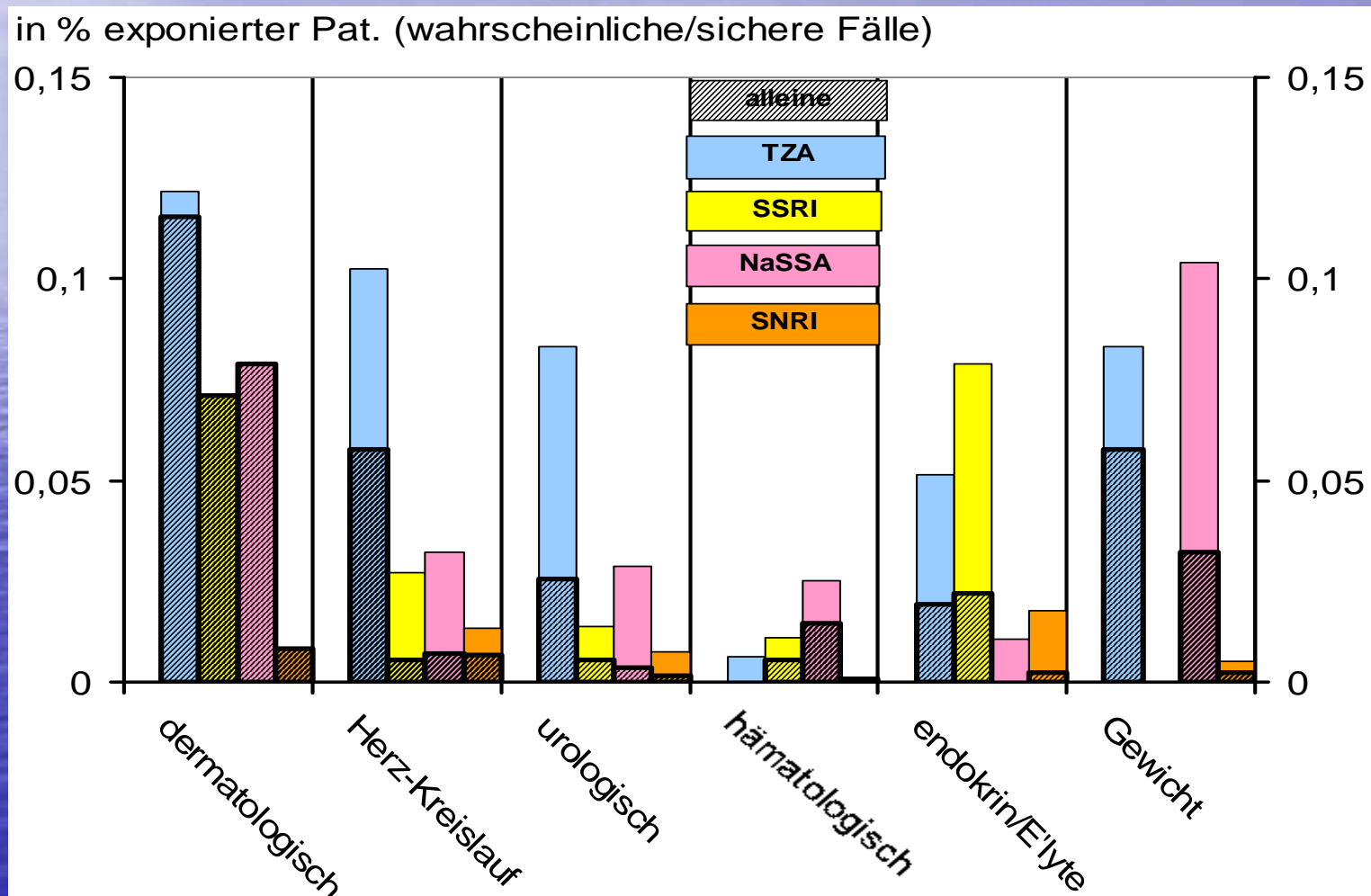
Art schwerer UAW 2001-2008 I



Risiken der Psychopharmakotherapie

Antidepressiva

Art schwerer UAW 2001-2008 II



AMSP 1993 - 2009

UAW – Raten: Einzelne Antidepressiva

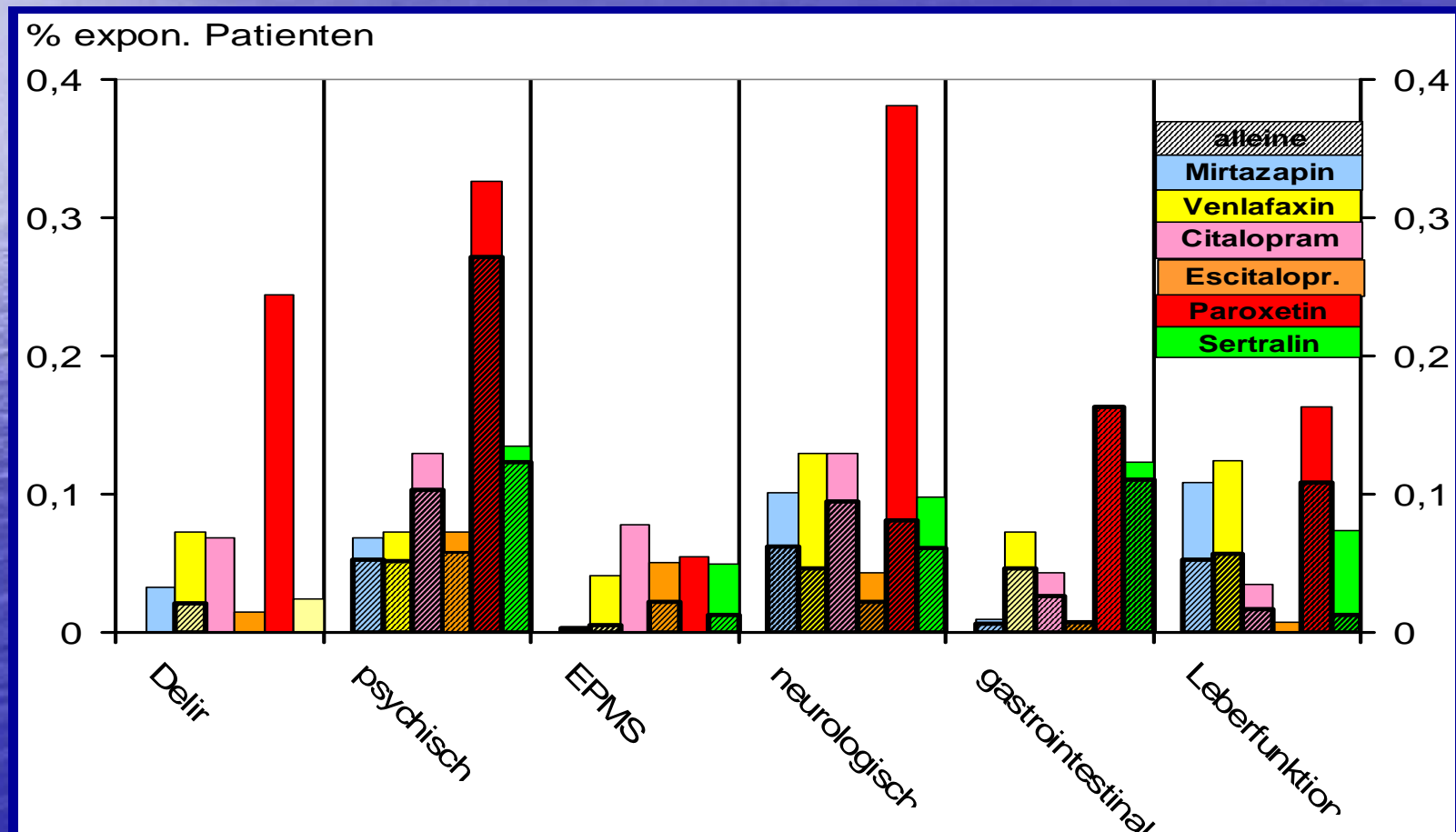
1993-2009, W 2=3

	Überwacht N	UAW n	UAW %	Allein n	Allein %
Mirtazapin	36070	215	0,60	118	0,33
Venlafaxin	22754	193	0,85	98	0,43
Citalopram	16335	102	0,62	54	0,33
Escitalopram	14319	63	0,44	35	0,24
Sertralin	10674	58	0,54	38	0,36
Paroxetin	8888	78	0,88	41	0,46

AMSP 1993 – 2009

UAW nach Organsystemen – Mirtazapin, Venlafaxin und SSRI |

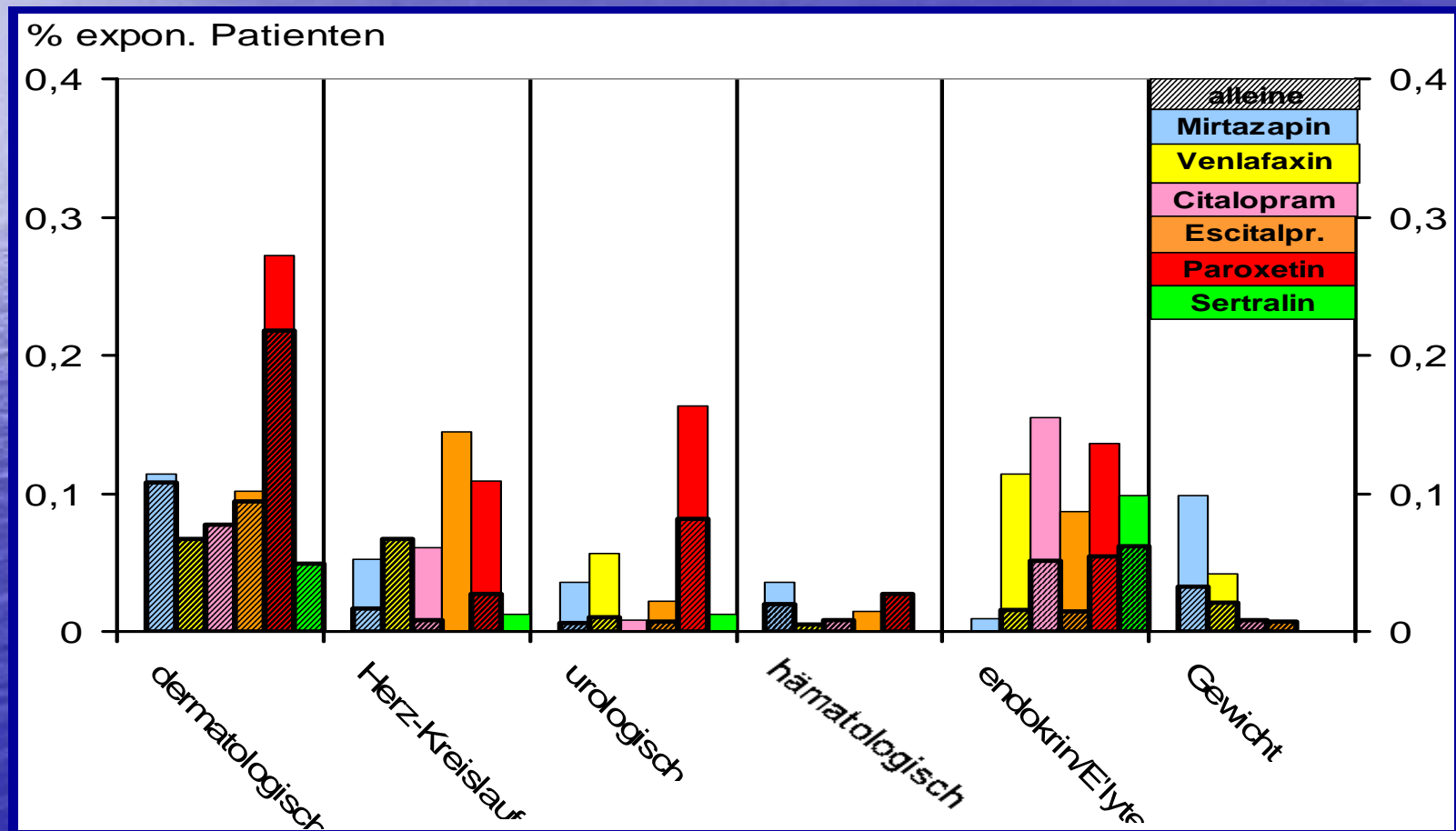
1993-2009, W=2-3



AMSP 1993 - 2009

UAW nach Organsystemen – Mirtazapin, Venlafaxin und SSRI

1993-2009, W=2-3



Risiken der Psychopharmakotherapie

UAW-Risiko **Medikamenten-Kombination**

2001-2008

alle UAW-Fälle

Medikamenten-Kombination gegeben: in 88,9 % der UAW-Fälle

angeschuldigt: in 50,7 % der UAW-Fälle

Verlegungs-Patienten

Medikamenten-Kombination

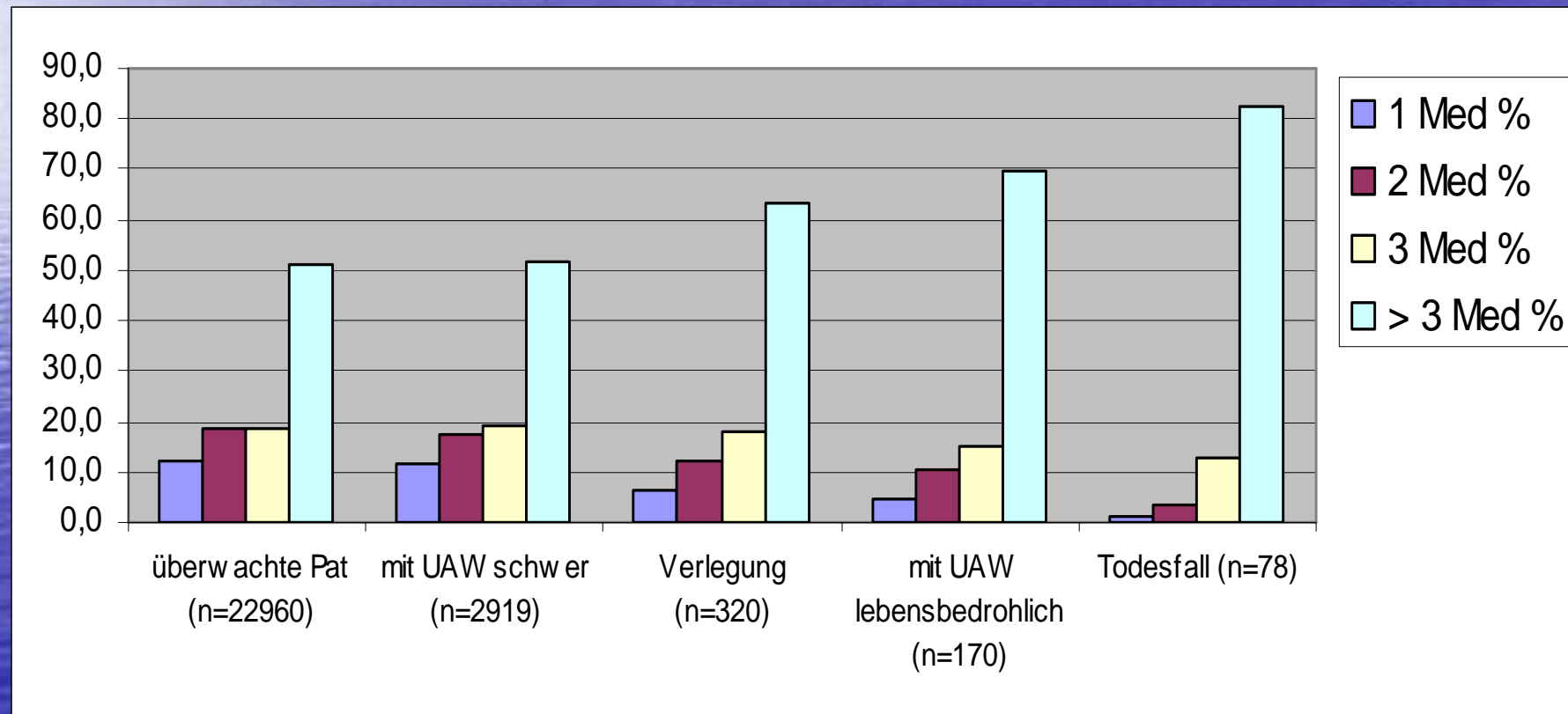
gegeben: in 95,5 % der 'Verlegungs-UAW'-Fälle

angeschuldigt: in 61,5 % der 'Verlegungs-UAW'-Fälle

Risikokombinationen

UAW – Schwere und Kombinationsbehandlung

Anzahl gegebene Medikamente (2001 – 2008)



Risikofaktor: Kombinationen

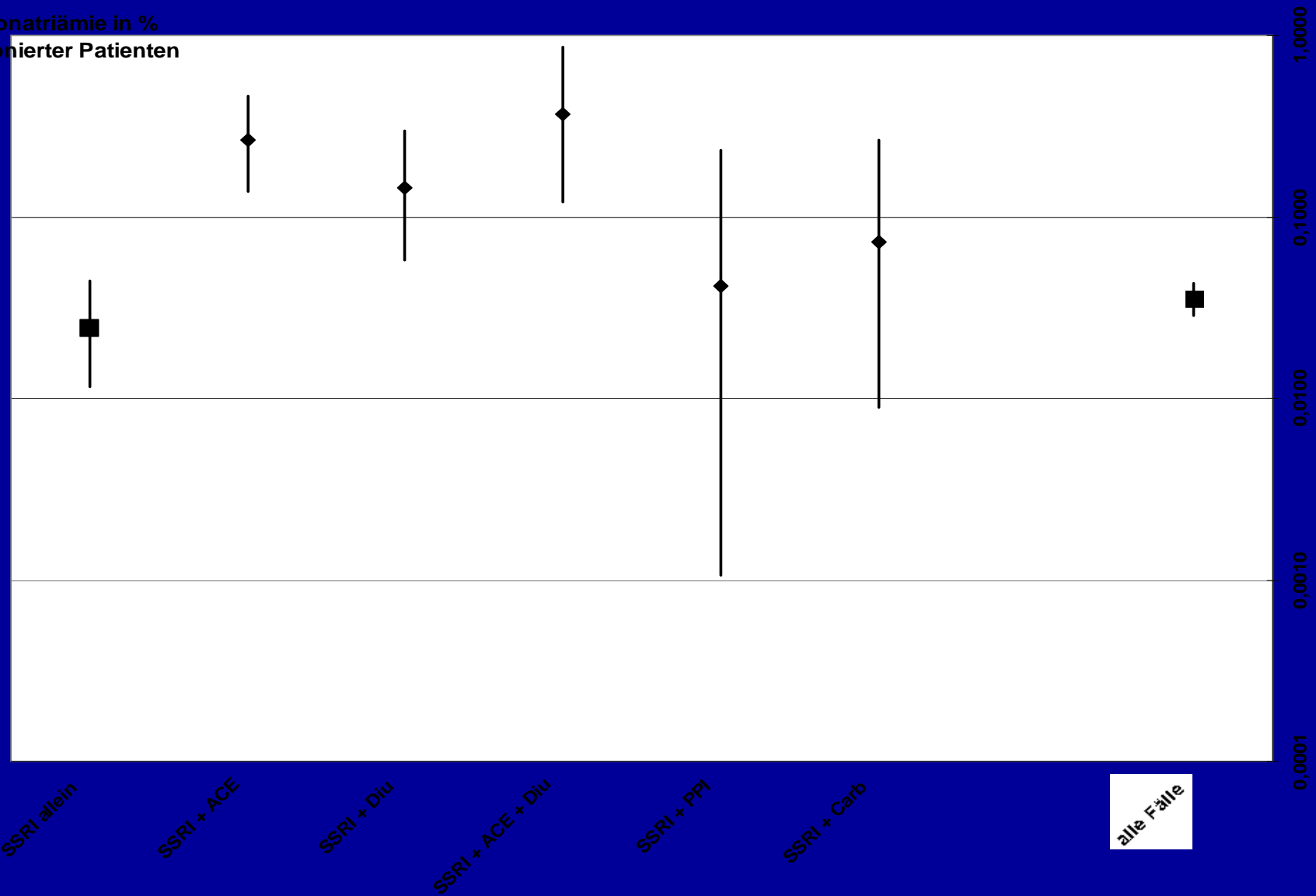
Antidepressiva Zeitraum 1993 bis 2008

Überwachte Patienten	UAW gesamt	Leberwerterhöhung	Delir	Allergische (Haut)reaktionen	Harnverhalt
142090	1113	126	102	84	58
angeschuldigt AD in Kombination: <u>davon:</u>	466	68	83	0	37
AD + AD	84	17	17		9
AD + NL	281	28	44		33

Hyponatriämie und Risikokombinationen

Beispiel: SSRI allein versus Kombinationen

Hyponatriämie in %
exponierter Patienten



Antidepressiva – zerebr. Krampfanfälle I

- Zeitrahmen 1993 bis 2008
- Zahl der insgesamt überwachten Pat. n=311.374
- davon mit Antidepressiva behandelt: n=142.090

- insgesamt 77 Fälle mit Krampfanfällen
- In den meisten Fällen Kombinationsbehandlungen AD +

Antidepressiva und zerebrale Krampfanfälle II

(Mehrfachnennungen möglich)

Risikofaktoren	n
bekannte Epilepsie	11
vorbestehende EEG-Veränderungen	5
schwerste Durchschlafstörung (Schlafentzug)	6
vorbekannte Hirnschädigung	15
bekannte Alkoholabhängigkeit bzw. -entzug	10
bekannte Benzodiazepin-Abhängigkeit bzw. -Entzug	12
Medikamentendosierung oberhalb des empfohlenen Dosisbereiches	12
ohne Risikofaktoren	21

Zusammenfassung I

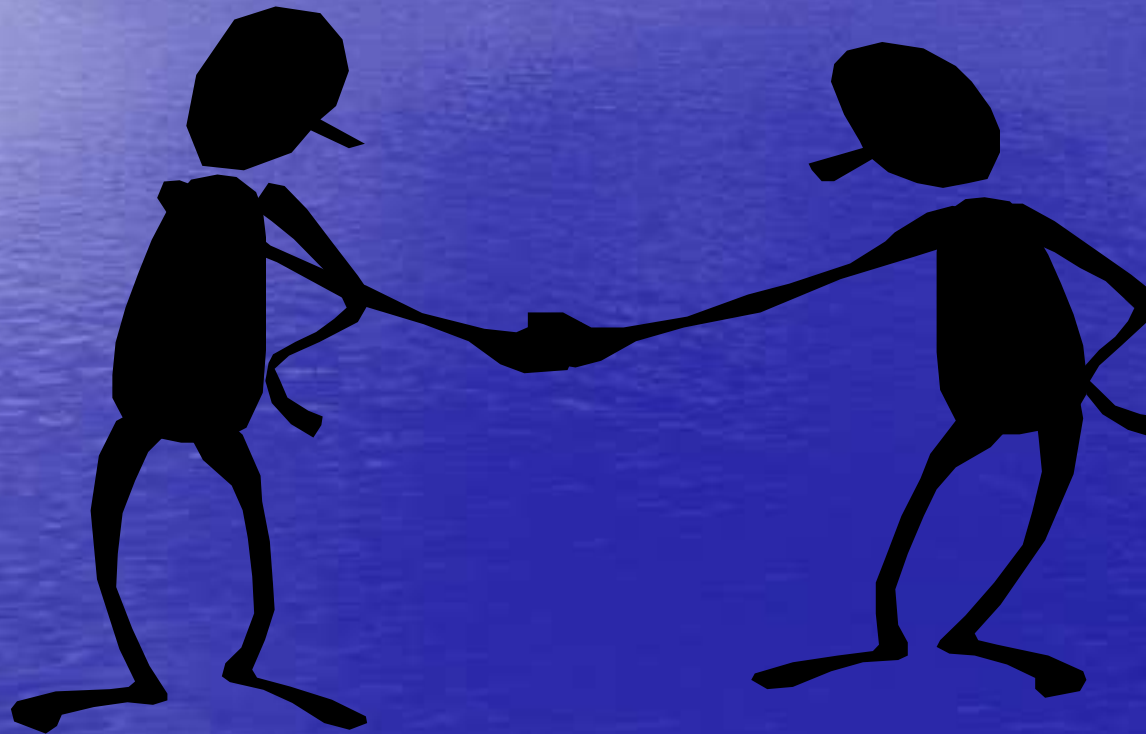
- **AMSP** : Signal- und Alarmfunktion bedeutsamer bzw. neuartiger UAW
 - Große Datenbasis: Vergleichende Risikoabschätzungen möglich
 - „underreporting“, nur stationäre Patienten
 - Optimierung der Arzneimittelsicherheit : **Risikominderung** von psychopharmakologischen Therapiestrategien
 - Interaktionen und Hypothesengenerierung:
RISIKOFAKTOREN??
- VERMEIDBARKEIT, RISIKOMINIMIERUNG**

AMSP – UAW-Erfassungssystem

Zusammenfassung II

- Deutliche Veränderung der Medikamenten-Anwendung
- Trotz neuer Medikamente unveränderte Raten an schweren UAW
- Deutliche Änderung der Art schwerer UAW
- Weiterhin erhebliche Aufenthaltsverlängerung bei UAW- Patienten
 - **Risikofaktoren für UAW DIFFERENZIERT betrachten!**
 - -Organsysteme, Diagnosegruppen
 - Alter, Geschlecht, organ. Vorschädigung, Einstiegsdosis, Dosissteigerung, off- label

Kombinationen und Risiken gehören zum menschlichen Wesen



Danke für die Aufmerksamkeit



**Last but not least...
Der Erfolg einer Therapie
hängt von vielen Faktoren ab**