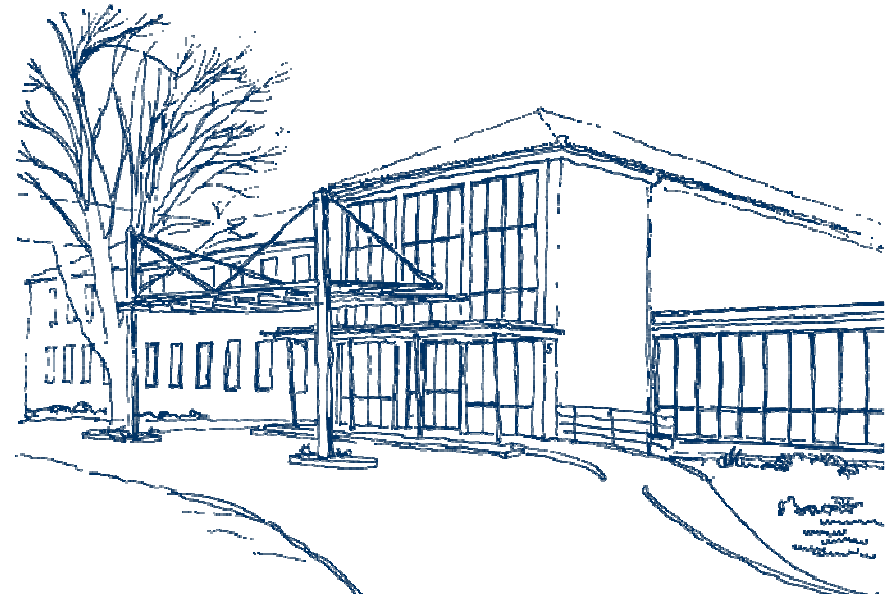


7. GESENT Kongress 2. Dezember 2011

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

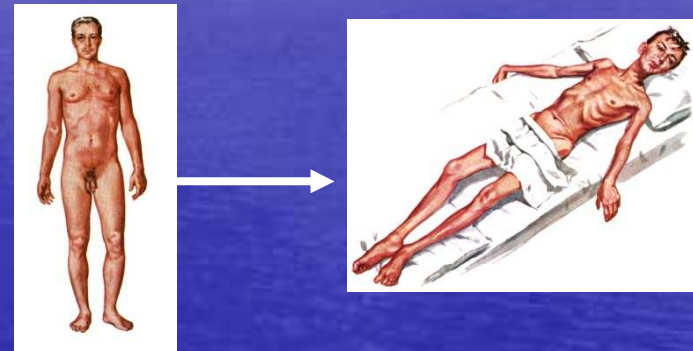
Alle ungewöhnlichen oder neuen UAW

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

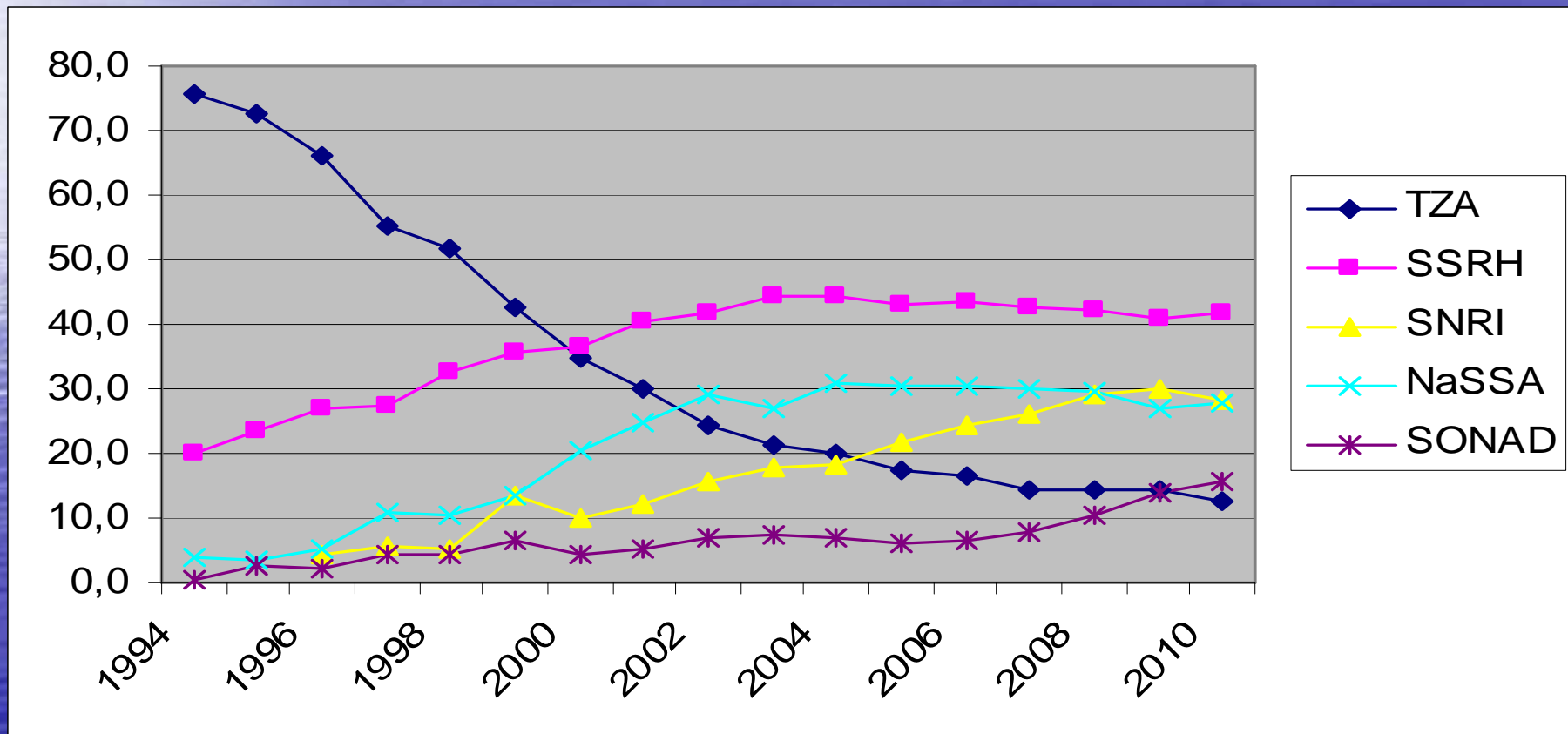
1993 – 2009 überwacht insgesamt 315.451 Pat.

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

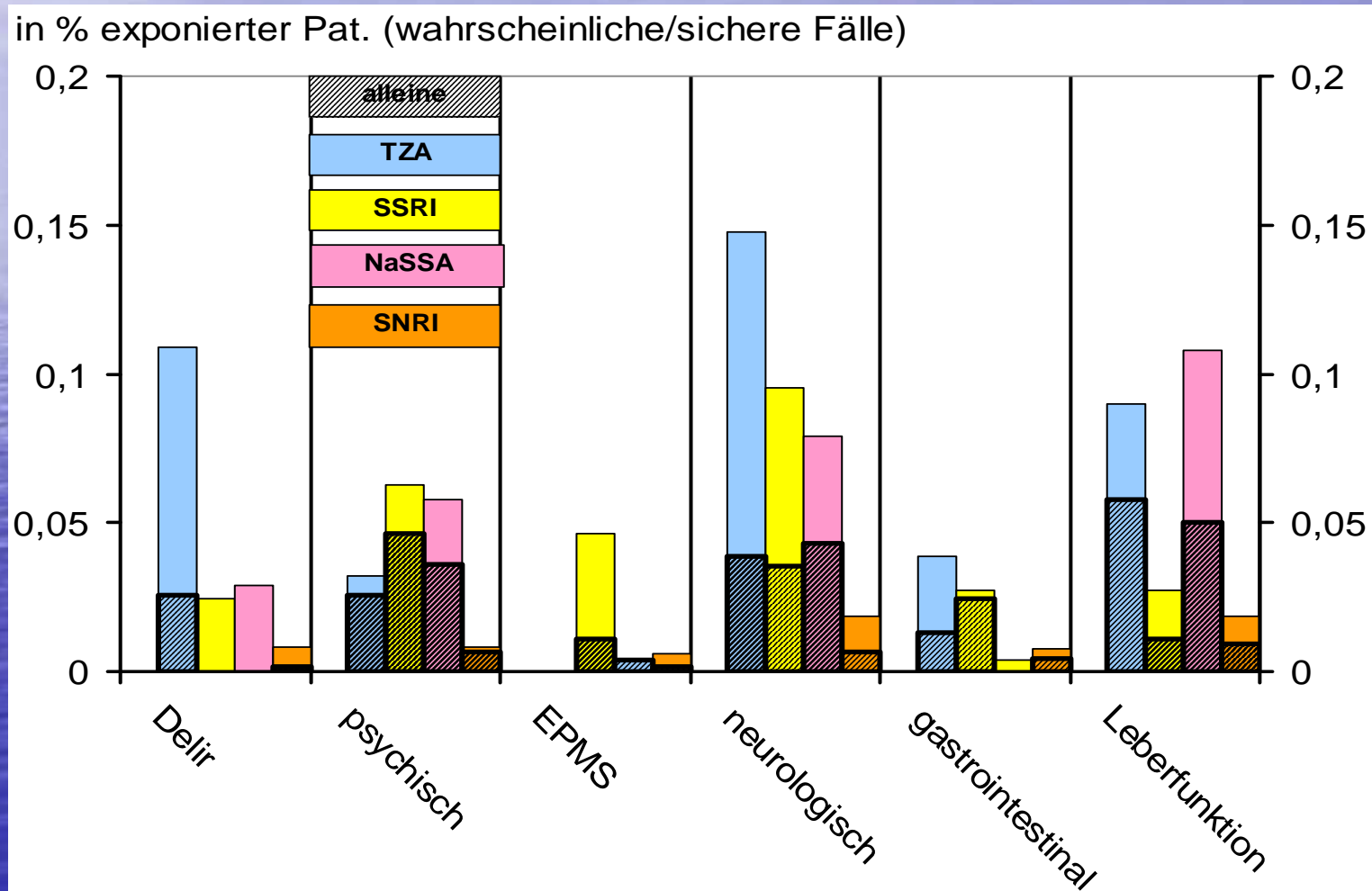
1993-2009, W 2=3

| | 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

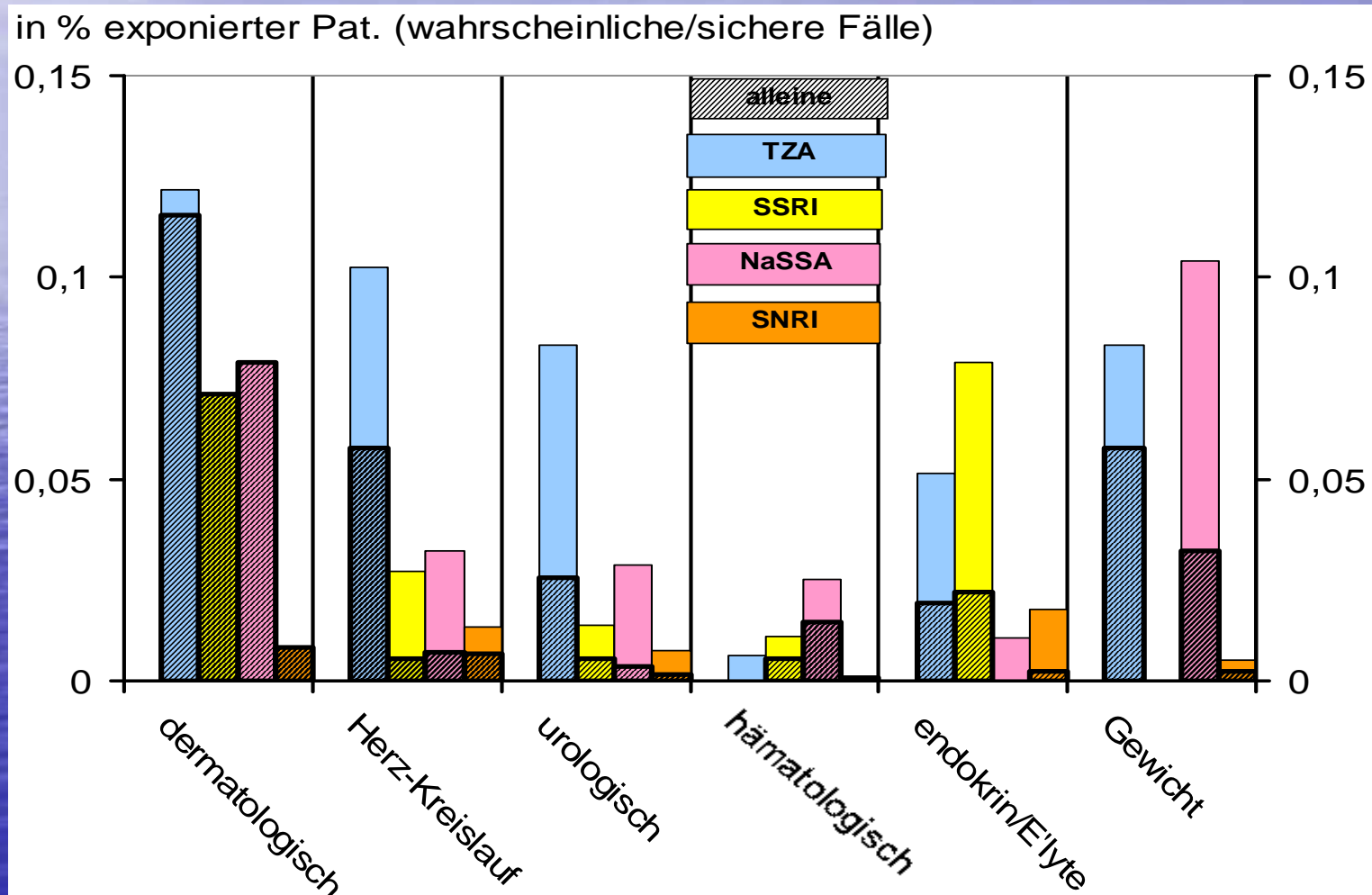
Art schwerer UAW 2001-2008 I



Risiken der Psychopharmakotherapie

Antidepressiva

Art schwerer UAW 2001-2008 II



AMSP 1993 - 2009

UAW – Raten: Einzelne Antidepressiva

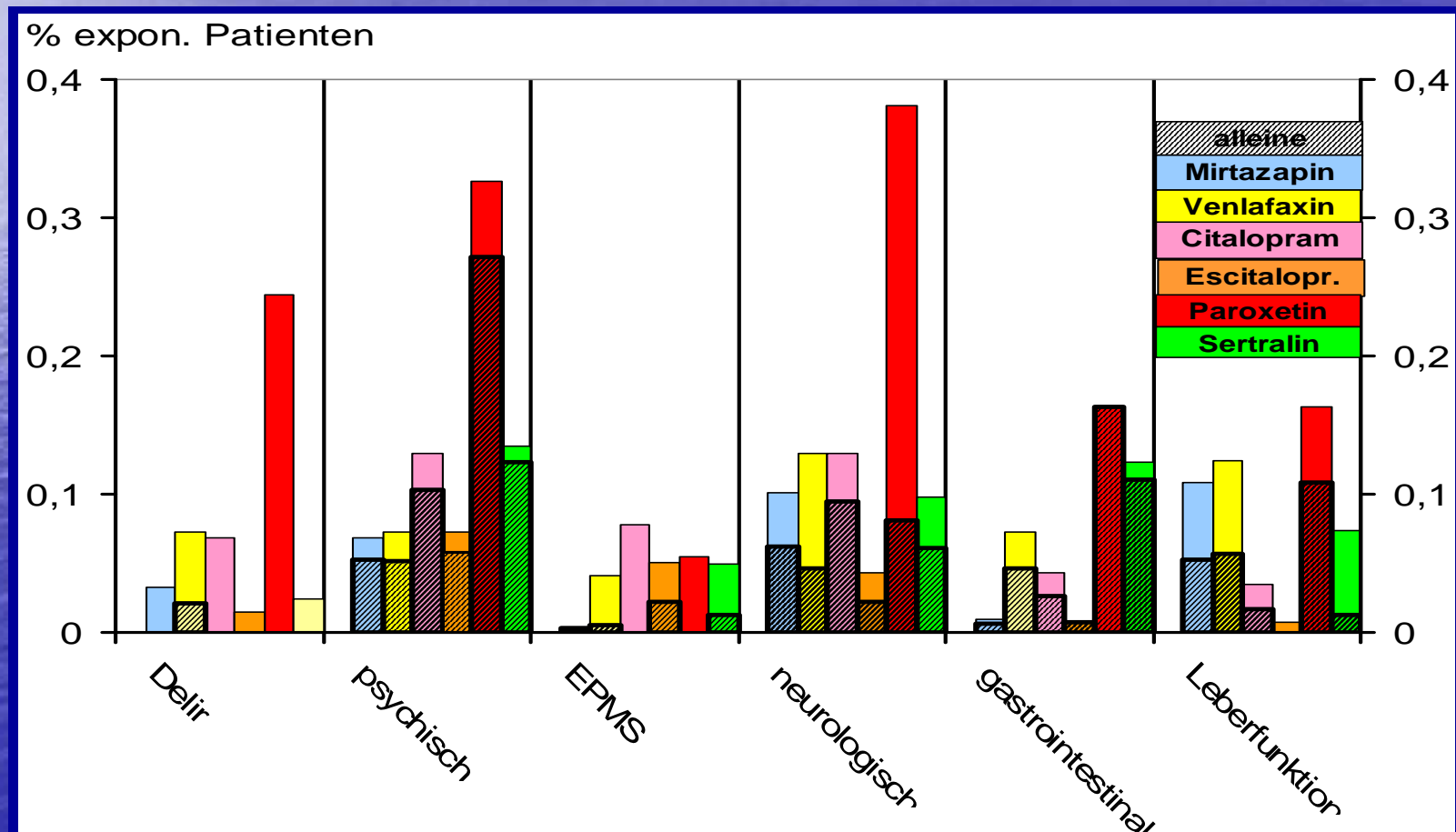
1993-2009, W 2=3

| | 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



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

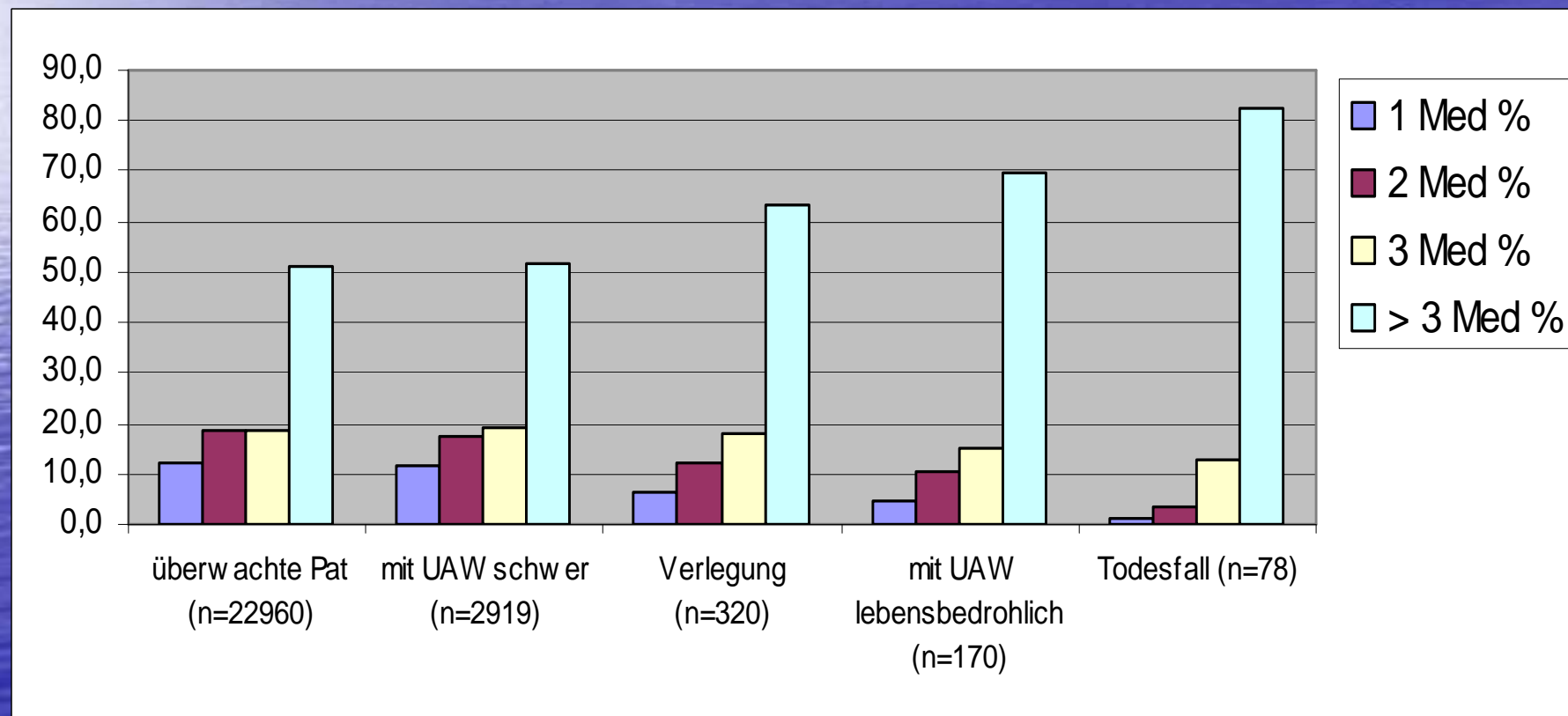
gegeben: in 95,5 % der 'Verlegungs-UAW'-Fälle

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

Risikokombinationen

UAW – Schwere und Kombinationsbehandlung

Anzahl gegebene Medikamente (2001 – 2008)



Risikofaktor: Kombinationen

Antidepressiva

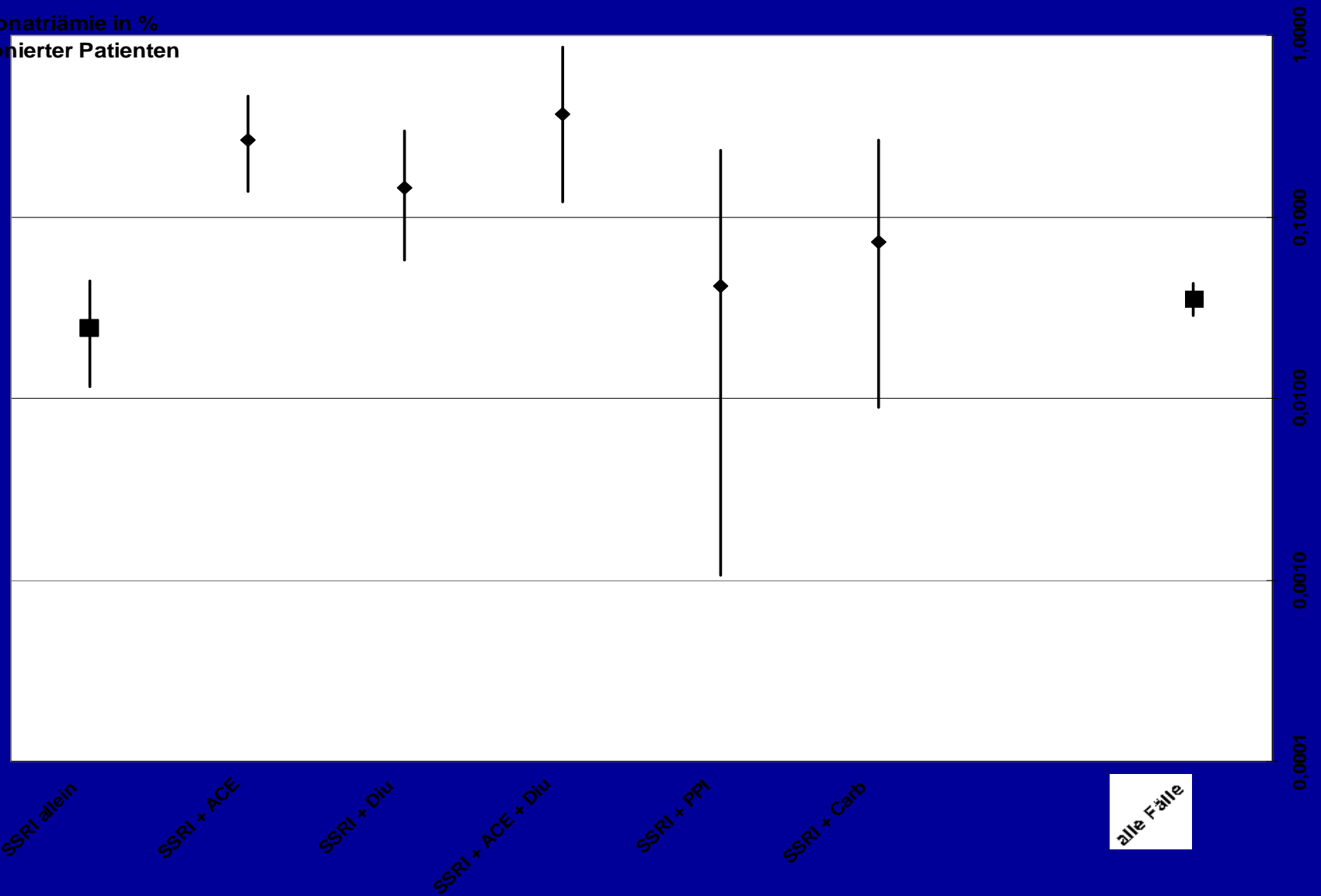
Zeitraum 1993 bis 2008

| Überwachte Patienten | UAW gesamt | Leberwerterhöhung | Delir | Allergische (Haut)reaktionen | Harnverhalt |
|----------------------|------------|-------------------|-------|------------------------------|-------------|
| 142090 | 1113 | 126 | 102 | 84 | 58 |
| angeschuldigt AD in | 466 | 68 | 83 | 0 | 37 |
| Kombination: | | | | | |
| <u>davon:</u> | | | | | |
| 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

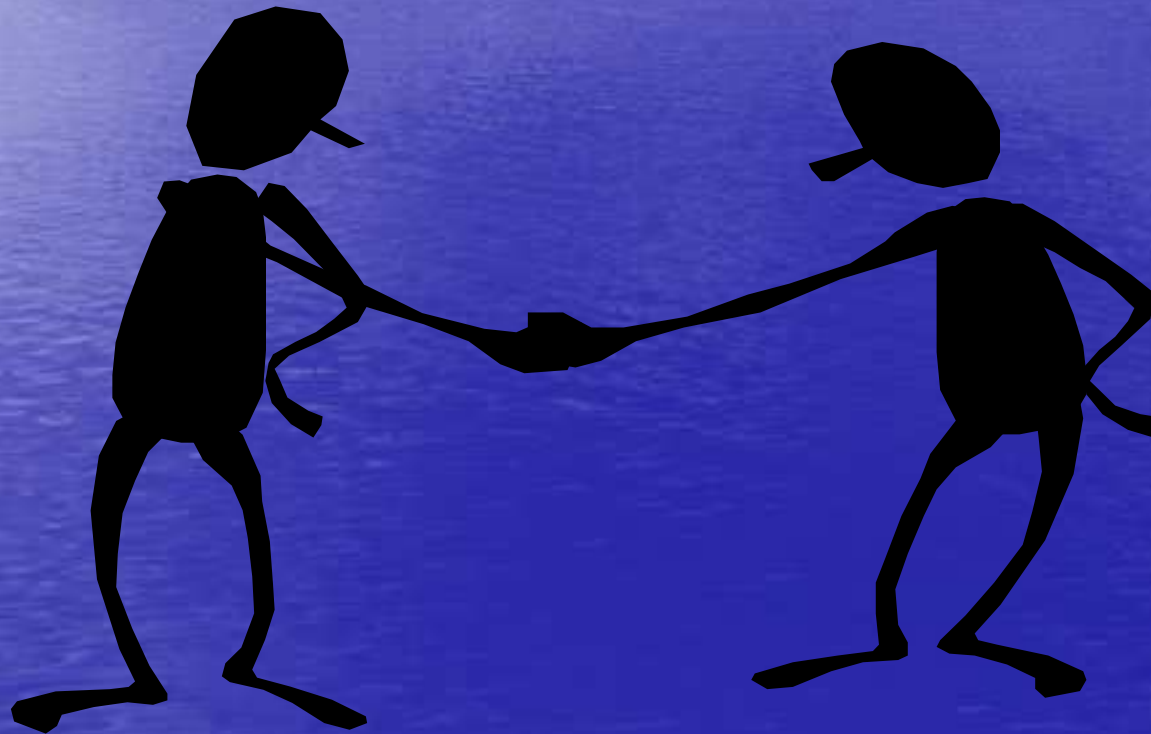
- **AMSP** : Signal- und Alarmfunktion bedeutsamer bzw. neuartiger UAW
 - Große Datenbasis: Vergleichende Risikoabschätzungen möglich
 - „underreporting“, nur stationäre Patienten
 - Optimierung der Arzneimittelsicherheit : **Risikominderung** von psychopharmakologischen Therapiestrategien
 - Interaktionen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