

Journal für
**Neurologie, Neurochirurgie
und Psychiatrie**

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

Systematisierte

Arzneimittelüberwachung zur

Erfassung von Nebenwirkungen -

Erfahrungen in Österreich

Schreinzer D, Kasper S, Letmaier M

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2003; 4 (4), 22-24

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

www.kup.at/JNeuroNeurochirPsychiatr

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Elsevier BIOBASE

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. 022031117M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Systematisierte Arzneimittelüberwachung zur Erfassung von Nebenwirkungen – Erfahrungen in Österreich

D. Schreinzer, M. Letmaier, S. Kasper

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Rahmen von psychopharmakologischen Behandlungen können zu schweren Folgeerkrankungen bis hin zum Tod führen. In Deutschland und der Schweiz wurde ein Arzneimittelüberwachungssystem (AMSP = „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“) mit dem Ziel, die Verordnungspraxis von Psychopharmaka sowie Häufigkeit und Art von unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei stationär behandelten Patienten kontinuierlich und systematisiert zu erfassen, entwickelt. In dieser Arbeit werden die Methodik des AMSP und erste Erfahrungen mit AMSP in Österreich seit der Beteiligung der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie in Wien (April 2001) vorgestellt.

Schlüsselwörter: Arzneimittelsicherheit, Unerwünschte Arzneimittelwirkung, Pharmakovigilanz, Arzneimittelüberwachung

Systematical Drug Surveillance of Adverse Drug Effects – Experiences in Austria. Adverse drug reactions following psychopharmacological treatment may lead to considerable morbidity and mortality. In Germany and Switzerland a drug surveillance system (AMSP = „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“, „drug safety in psychiatry“) has been established in order to explore continuously and systematically drug exposure, frequency and types of adverse drug reactions under psychopharmacological treatment in psychiatric inpatients under naturalistic conditions. This paper presents the methods of AMSP and first experiences with AMSP in Austria since the beginning of the participation of the Department of General Psychiatry in Vienna in April 2001. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2003; 4 (4): 22–4.

Key words: drug safety, adverse drug reactions, pharmacovigilance, drug surveillance

Das Auftreten von Medikamentennebenwirkungen ist bei jeder psychopharmakologischen Behandlung möglich und kann zu schweren Folgewirkungen bis hin zum Tod führen. Die Überprüfung der Arzneimittelsicherheit umfaßt verschiedene Methoden und Stadien. Bereits im Rahmen von Tierversuchen (präklinische Prüfung) werden Substanzen auf akute und chronische Toxizität sowie auf ihre Teratogenität, Mutagenität und Kanzerogenität überprüft. Im Anschluß daran können im Rahmen der klinischen Prüfungen (Phasen I–IV) Daten zur Wirksamkeit und Anwendungssicherheit von Substanzen gesammelt werden.

Aufgrund ihrer Einschlusskriterien sind klinische Prüfungen in bezug auf die Vielfalt der in der klinischen Routine zu behandelnden Patienten jedoch nicht repräsentativ, insbesondere wenn man die Komorbidität von psychiatrischen Störungen berücksichtigt und die damit verbundene medikamentöse Verordnungspraxis (Komedikation). Die Prävalenzraten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen in kontrollierten Studien sind eher gering. Die Überwachung von Medikamenten auch nach deren Zulassung ist somit von großer Bedeutung für die Qualitätssicherung der psychopharmakologischen Behandlung. Spontanmeldesysteme wurden als Reaktion auf schwere Arzneimittelzwischenfälle, wie zum Beispiel dem Auftreten von Mißbildungen durch das Schlafmittel Thalidomid 1961, eingerichtet. In Österreich fungiert das Arzneimittelinformationssystem „Die Rote Hand“ des Bundesministeriums für Soziale Sicherheit und Generationen als bundesweites Meldesystem. Die Meldungen über aufgetretene unerwünschte Arzneimittelwirkungen obliegen jedoch häufig der Eigenverantwortlichkeit des behandelnden Arztes und geschehen somit unsystematisiert. Substanzbezogene Risikoberechnungen sind deshalb nur schwer möglich.

In der Folge soll ein länderübergreifendes multizentrisches Arzneimittelsicherheitssystem für den Bereich der Psychopharmakologie vorgestellt werden. Seit 1990 besteht das an der Psychiatrischen Universitätsklinik München entwickelte System „Arzneimittelsicherheit in der

Psychiatrie“ (= AMSP) [1]. Im Rahmen dieses Projektes werden inzwischen etwa 25.000 stationäre Patienten in 26 psychiatrischen Kliniken in Deutschland sowie in 7 Kliniken der Schweiz im Hinblick auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen überwacht. Ziel dieses Projektes ist eine möglichst lückenlose Erfassung von Nebenwirkungen unter den Bedingungen der täglichen Spitalsroutine. In Österreich ist an diesem Projekt bislang nur die Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie der Universitätsklinik für Psychiatrie in Wien beteiligt. Erste Erfahrungen und Ergebnisse seit April 2001 werden dargestellt.

Erfassung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Die an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie am AKH Wien übliche Vorgehensweise zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (= UAW) beginnt mit dem einmal pro Woche stattfindenden Abfragen von aufgetretenen UAW durch den Abteilungsvorstand während der Morgenbesprechung. Die gemeldeten UAW werden in der Folge von einem Drug-Monitor, z. B. einem Assistenzarzt, der mit der Erfassung von UAW vertraut ist, überprüft. Es werden nur schwere und/oder klinisch bedeutsame UAW erfaßt. Diese sind projektintern (AMSP) in einem UAW-Katalog definiert und in Tabelle 1 zusammengefaßt. Wird die UAW als schwer eingestuft, erfolgt die genaue Dokumentation auf einem für alle beteiligten Kliniken standardisierten Erfassungsbogen. Bei klinikinternen Fallkonferenzen erfolgt eine vorläufige Bewertung der UAW. Das Schema der Informationsvermittlung innerhalb des AMSP-Projektes ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Erfassungsbögen werden in der Folge gesammelt und zusammen mit wesentlichen Befunden (z. B. Laborwerte, Konsiliarbefunde u. a.) an die Datenerfassungszentrale in München weitergeleitet, wo eine Überprüfung bezüglich Vollständigkeit und Plausibilität der übermittelten Daten stattfindet. In drei- bis viermal pro Jahr stattfindenden zentralen Fallkonferenzen werden besonders schwerwiegenden

Aus der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. med. Daniel Schreinzer, Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien; E-Mail: daniel.schreinzer@akh-wien.ac.at

Tabelle 1: „Schwere“ UAW nach AMSP-Kriterien (nach [1])

- **Psychisch**
Quantitative Bewußtseinsstörungen
Delire und andere qualitative Bewußtseinsstörungen
Katatone und paranoid-halluzinatorische Syndrome
Maniforme und depressive Zustandsbilder
Angst- und Erregungszustände
- **Neurologisch**
Besonders schwere und ungewöhnliche, bisher unbekannte EPMS (Maligne) neuroleptische Syndrome
Krampfanfälle
Ausgeprägter Tremor (d. h. im Alltag behindernd), Ataxie, Sprechstörung
- **Herz-Kreislauf-Störungen**
Hypertensive Krisen (RR > 200/120 mm Hg)
Kollaps
Schwere Erregungsrückbildungs- und Reizleitungsstörungen (z. B. AV-Block II)
Herzinsuffizienz
Thrombosen und Embolien
- **Hämatologisch**
Agranulozytose und Neutropenie (< 1.500 Neutrophile/mm³)
Thrombopenie (< 100.000/mm³), Gerinnungsstörung
- **Gastrointestinal**
Massive Übelkeit mit Erbrechen
Durchfälle, schwer und anhaltend (Sub-)Ileus
- **Stoffwechsel-/Leber-/Nieren-/Blasenstörungen**
Ausgeprägte Leberfunktionsstörungen (Gamma-GT > 200 U/l, GOT oder GPT > 100 U/l)
Massive Gewichtszunahme, Elektrolytstörungen
Nierenfunktionsstörungen
Harnverhalt mit Dauerkatheter oder Blasenfunktionsfistel
- **Dermatologisch**
Ausgeprägte allergische Reaktion (Exanthem, Fieber, allergische Ödeme, Pruritus)
- **Fieber**
39 °C, das zum Absetzen oder zur Reduktion des Medikaments führt
- **Atemdepression/-stillstand**
- **Alle unklaren Todesfälle**
- **Alle ungewöhnlichen oder neuen UAW**

de oder unklare und ungewöhnliche UAW diskutiert und abschließend bewertet. An diesen zentralen Fallkonferenzen nehmen Vertreter aller am Projekt teilnehmenden Kliniken in Deutschland, der Schweiz und Österreich ebenso wie Arzneimittelsicherheitsexperten aus der pharmazeutischen Industrie und staatlichen Institutionen teil.

Definition und Erfassung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen werden nach AMSP-Kriterien [2] alle unerwünschten Ereignisse bezeichnet, die eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer stationären Behandlung nach sich ziehen, die zu bleibender Behinderung oder Invalidität führen und die lebensbedrohend oder tödlich verlaufen. UAW sind des weiteren definiert als unerwünschte Ereignisse, die bei Verabreichung einer Substanz in therapeutischer oder prophylaktischer Dosis auftreten. Intoxikationsfolgen oder Folgen der Unwirksamkeit einer verordneten Substanz (z. B. mangelnde antidepressive Wirkung mit Suizidfolge) gelten nicht als UAW.

Im Rahmen des AMSP werden vorwiegend schwere, klinisch bedeutsame UAW erfaßt. Schwer ist eine UAW dann, wenn sie eine unmittelbare vitale Gefährdung des Patienten darstellt (z. B. delirantes Zustandsbild, epileptische Anfälle, Herzrhythmusstörungen), wenn als Folge der aufgetretenen UAW eine Transferierung in eine andere Klinik oder Intensivstation notwendig wird oder wenn eingreifende medizinische Maßnahmen gesetzt werden müssen (z. B. Blasenpunktionsfistel bei Harnverhalt). Auch quantitative Veränderungen von Blutbild- und Laborparametern, die klinisch relevant sind, definieren eine schwere UAW. Extrapiramidal-motorische Störungen, die einen Großteil der gemeldeten UAW ausmachen, sollen dann gemeldet werden, wenn ein Parkinsonoid zu einer Behinderung im Alltag oder zur Pflegebedürftigkeit führt, wenn ein Parkinsonoid oder eine Akathisie zu einer depressiven Verstimmung oder einer suizidalen Einengung führt oder wenn Frühdiskinesien mit

Komplikationen (wie z. B. Kieferluxation) oder ungewöhnliche Bewegungsstörungen (wie z. B. Pisa-Syndrom) auftreten, lange anhalten oder im Rahmen von Substanzverordnungen auftreten, bei denen diese Art der Nebenwirkung noch nicht bekannt ist. Aufenthaltsverlängerungen oder bleibende Schädigungen durch eine UAW werden ebenfalls als schwerwiegend eingestuft.

Die Wahrscheinlichkeit (= W) des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und verabreichtem Medikament wird nach Grohmann et al. [2] in 6 Wahrscheinlichkeitsgraden beurteilt:

- W = 1 („möglich“): Art und/oder Zeitverlauf der UAW ungewöhnlich oder andere Ursache für unerwünschtes Ereignis wahrscheinlicher (über 50 %).
- W = 2 („wahrscheinlich“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und andere Ursache für unerwünschtes Ereignis weniger wahrscheinlich (unter 50 %).

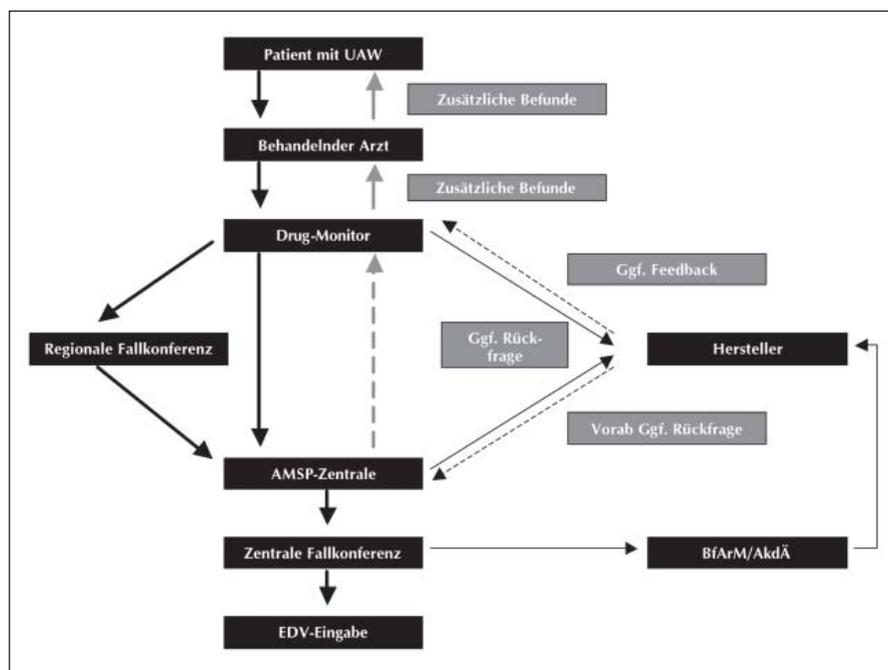


Abbildung 1: Schema der Informationsübermittlung im AMSP-Projekt (modifiziert nach [1]; BfArM = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte; AkdÄ = Arzneimittelkommission deutscher Ärzte)

Tabelle 2: Erfahrungen mit dem AMSP-Projekt in Österreich im Jahr 2002 an der Klinischen Abteilung für Allgemeine Psychiatrie, Universitätsklinik für Psychiatrie, Wien (60 überwachte Betten, 450 aufgenommene Patienten pro Jahr)

Fall	Geschlecht	Alter	Diagnose ICD-10	UAW	Medikament(e)	Wahrscheinlichkeitsgrad
1	M	61	F32,3; F45,8	Pisa-Syndrom	Quetiapin ¹ , Chlorprothixen ²	Wahrscheinlich, möglich
2	M	61	F32,3; F45,8	Todesfall	Milnacipran, Mianserin, Quetiapin, Carbamazepin, Lorazepam, Tramadol, Doxazosin, Pantoprazol, Alendronat	Unwahrscheinlich/nicht beurteilbar
3	W	44	F40,01; F13,2; F45,4	Panzytopenie	Quetiapin ¹ , Diclofenac ²	Wahrscheinlich, möglich
4	W	20	F25	Pisa-Syndrom	Amisulprid	Wahrscheinlich
5	W	20	F25	Galaktorrhoe	Amisulprid	Wahrscheinlich
6	M	46	F31,6	Delir	Topiramat	Wahrscheinlich
7	M	60	F41,2; F70,0	Arterielle Hypertonie	Venlafaxin	Wahrscheinlich
8	M	26	F19,2	Thrombozytopenie	Valproinsäure	Möglich
9	M	29	F20,1	Delir	Clozapin	Sicher
10	M	64	F32,1; F10,2	Manie	Trazodon	Wahrscheinlich
11	M	31	F41,1	Harnverhalt	Venlafaxin	Wahrscheinlich
12	W	33	F31,4	↓ T3, T4	Quetiapin	Wahrscheinlich
13	W	29	F19,2	Hyponatriämie	Oxcarbamazepin	Möglich
14	M	36	F20,0	Hyponatriämie	Risperidon	Möglich
15	W	31	F20,0	Pisa-Syndrom	Amisulprid	Wahrscheinlich
16	W	53	F31,4	Delir	Mirtazapin	Möglich

M = Mann, F = Frau, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, ¹wahrscheinlich, ²möglich

- W = 3 („sicher“): Art und Zeitverlauf der UAW typisch und Zusammenhang mit angeschuldigtem Medikament durch Reexposition gesichert.
- W = 4a („unwahrscheinlich“): ungewöhnliche UAW und alternative Ursache eher wahrscheinlich.
- W = 4b („nicht beurteilbar“): unzureichende Information für die Beurteilung.
- W = 5 („Interaktion möglich“): Pharmakokinetische Interaktion bekannt, aber im konkreten Fall nicht durch Blutspiegeldaten belegt.
- W = 6 („Interaktion“): Pharmakokinetische Interaktion durch Blutspiegeldaten dokumentiert.

Zusätzliche Datenerhebungen

Zusätzlich zur fortlaufenden Erfassung schwerwiegender bzw. lebensbedrohlicher Arzneimittelwirkungen werden im Rahmen von zwei Stichtagserhebungen Verordnungsverhalten einschließlich Präparate- und Dosiswahl sowie häufige Kombinationen von Psychopharmaka der Klinik erhoben. Dadurch lassen sich relative Häufigkeiten von UAW berechnen. Auch Anzahl und Diagnosen der in den Kliniken behandelten Patienten sowie deren mittlere Aufenthaltsdauer werden erfasst.

Zusammenfassung und Ausblick

In der über zehnjährigen Geschichte des AMSP-Projektes wurden inzwischen zahlreiche Publikationen verfaßt. Unter anderem eine vergleichende Darstellung der UAW bei Therapie mit trizyklischen Antidepressiva und selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern [3], eine einzigartige Sammlung des selten auftretenden Pisa-Syndroms unter antipsychotischer Therapie [4], eine Arbeit über die Möglichkeit thromboembolischer Komplikationen bei antipsychotischer Therapie [5] sowie eine Untersuchung des Einflusses der selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer auf die Sexualfunktionen [6].

Die Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie beteiligt sich seit April 2001 am AMSP-Projekt. Die Erhebung der UAW ist wie oben beschrieben im Klinikalltag

integriert. Insgesamt wurden im Jahr 2002 58 UAW an die Drug-Monitore gemeldet. Von diesen erfüllten 28 die Kriterien einer (schweren) UAW nach AMSP. Somit traten bei 3,1 % der stationär überwachten Patienten meldenswerte UAW auf. Die an die AMSP-Zentrale in München gemeldeten Fälle des Jahres 2002 sind in Tabelle 2 aufgelistet.

Zu Beginn des Jahres 2003 wurde, entsprechend dem deutschen (AMSP) und dem Schweizer Vorbild (CHAMSP), die „Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (ÖAMSP)“ gegründet. Geplant ist, die psychiatrischen Kliniken Österreichs am AMSP-Projekt zu beteiligen. Es soll eine enge Zusammenarbeit zwischen den drei Gesellschaften (AMSP, CHAMSP, ÖAMSP) erfolgen. Die Bedeutung einer systematischen Erhebung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen liegt nicht nur in der Bekanntmachung (z. B. Beipacktext) neuer UAW, sondern auch in der Prävention und Früherkennung von Nebenwirkungen, in der Verbesserung der Compliance der behandelten Patienten, der Vermeidung kostspieliger Therapiemaßnahmen und Verlängerung von Krankenhausaufenthalten und nicht zuletzt in der Fort- und Weiterbildung der beteiligten Mitarbeiter. Aufgrund der Methodik und länderübergreifenden Verbreitung dieses Arzneimittelsicherheitsystems ist das AMSP ein wichtiges Pharmakovigilanzsystem der Psychopharmakologie und daher für andere Teilbereiche der Medizin beispielgebend.

Literatur:

1. Bender S, Grohmann R, Engel R, Hippus H, Rüter E, Wolstein J. Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie: das AMSP-Projekt. *Psycho* 2001; 27: 198–204.
2. Grohmann R, Engel R, Hippus H, Rüter E. Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie – das AMSP-System. *Arzneimitteltherapie* 1999; 3: 87–93.
3. Grohmann R, Rüter E, Engel R, Hippus H. Assessment of adverse drug reactions in psychiatric inpatients with AMSP drug safety program: methods and first results for tricyclic antidepressants and SSRI. *Pharmacopsychiatry* 1999; 32: 21–8.
4. Stubner S, Padberg F, Grohmann R, Hampel H, Hollweg M, Hippus H, Möller HJ, Rüter E. Pisa syndrome (pleurothotonus): report of a multicenter drug safety surveillance project. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 569–74.
5. Wolstein J, Grohmann R, Rüter E, Hippus H. Antipsychotic drugs and venous thromboembolism. *Lancet* 2000; 356: 252.
6. Greil W, Horvath A, Sassim N, Erazo N, Grohmann R. Disinhibition of libido: an adverse effect of SSRI? *J Affect Disord* 2001; 62: 225–8.

ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR NEUROLOGIE, NEUROCHIRURGIE UND PSYCHIATRIE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(mindestens 4 Ausgaben) zum
Preis von € 36,- (Stand 1.1.2011)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm
