

Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie der Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AMÜP/AGATE)

- Glossar -

Stand: 14. Februar 2014

Die AMÜP / AGATE (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) dient als Teilprojekt der AGATE der Erfassung, Dokumentation und Bewertung von Arzneimittelrisiken. Das Projekt basiert auf Methoden, die von 1979 bis 1989 von Renate Grohmann, Eckhard Rüter, Hans Hippus et al. entwickelt wurden. Zielsetzung der AMÜP / AGATE ist die Erfassung aller schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Psychopharmaka mit einem standardisierten Erhebungsinstrument, die dann in einer zentralen Fallkonferenz diskutiert werden. Die zentrale Fallkonferenz wird von der Bayerischen Landesärztekammer mit Fortbildungspunkten unterstützt.

In jeder teilnehmenden Klinik fungieren ein oder mehrere Ärzte oder Mitarbeiter des Pflegedienstes als Monitore. Sie haben die Aufgaben, einmal pro Woche auf den ihnen zugeteilten Stationen nach zwischenzeitlich aufgetretenen schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zu fragen. Dabei werden die auf dem Erhebungsbogen aufgeführten möglichen Ereignisse einzeln abgefragt. Alle weiteren unter Psychopharmaka – Therapie aufgetretenen ungewöhnlichen Ereignisse werden ebenfalls erfasst und genau dokumentiert. Es ist jeder Fall zu erfassen, bei dem der Zusammenhang mit dem Arzneimittel nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Die Monitore sollen sich im Laufe ihrer Tätigkeit zu Arzneimittelfachfrauen-/männern fortbilden.

Suizide, Suizidversuche und Todesfälle werden unabhängig von einer möglichen Medikamentenanschuldigung grundsätzlich erfasst. Nur durch dieses Vorgehen kann jemals eine 100%-Basis geschaffen werden, die eine Aussage über den Anteil von Medikamentenwirkungen an den Auslösern dieser Ereignisse ermöglicht. Dieses Vorgehen hat sich außerdem deshalb bewährt, da derart schwerwiegende Ereignisse für den behandelnden Arzt besonders belastend sind und eine Befragung über mögliche Zusammenhänge mit der verabreichten Medikation in der Regel sehr schwierig ist. Zu einem späteren Zeitpunkt werden mögliche Ursachen oder Auslöser daher gegebenenfalls anders bewertet.

Die Fallkonferenz:

Alle an den beteiligten psychiatrischen Fachkrankenhäusern erhobenen Fälle werden in zweimonatigen Abständen in einer Fallkonferenz vorgestellt und diskutiert. Das Treffen findet in der Regel im Haus der Bayerischen Bezirke in München statt. Zweck dieser Konferenz ist es, insbesondere den Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit dem angeschuldigten Medikament abzuwägen. Genaueres zur Beurteilung nach Wahrscheinlichkeitsgraden (s.u.).

Um eine genaue Beurteilung zu ermöglichen sollten alle relevanten Informationen aus den Krankenblättern (Laborbefunde, fremdanamnestic Angaben, Angaben des Vorbehandlers) vorliegen.

Nach der abschließenden Beurteilung werden die erhobenen Fälle anonymisiert und zentral ausgewertet.

Die Datenerfassung:

Die anonymisierten Daten werden elektronisch erfasst und ausgewertet. Der hierfür notwendige Server steht im Rechenzentrum der Universität Regensburg. Die

gespeicherten Daten können den einzelnen Herkunftskrankenhäusern zur internen Verwendung zur Verfügung gestellt werden. Darüber hinausgehende Auswertungen oder Publikationen der erhobenen Daten werden in den Fallkonferenzen besprochen. Neben der Datenerfassung erfolgt gleichzeitig die Meldung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie an die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.

Welche Ereignisse sind als „schwerwiegend„ zu bezeichnen?

Der Begriff „schwerwiegend“ in Zusammenhang mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen wird nach den internationalen GCP – Kriterien definiert:

- Ereignis führt zu Krankenhausaufnahme
- Ereignis führt zu Verlängerung des stationären Aufenthaltes
- Ereignis ist lebensbedrohlich
- Ereignis führt zum Tod
- Ereignis führt zu einem bleibenden Schaden

Als praktisch relevantestes Kriterium gilt bei AMÜP/AGATE außerdem:

- **alle Ereignisse, die die behandelnden Ärztinnen und Ärzte zum Absetzen einer Medikation veranlassen**

Im einzelnen sollte:

- eine Hypertonie mit RR-Werten > 200 mmHg systolisch oder > 120 mmHg diastolisch einhergehen
- ein Kollaps sollte von tatsächlich plötzlichem Hinstürzen begleitet sein
- Herzrhythmusstörungen oder Reizleitungsstörungen sind immer zu erfassen
 - o wenn sie zu einer Verlegung auf eine internistische Abteilung führen
 - oder

- von internistischer Seite als schwerwiegend eingeschätzt werden
 - QT_c-Verlängerung > 450 msec bei Männern und Frauen oder Zunahme um > 60 msec nach Behandlungsbeginn
 - Tachykardie > 120 Schläge pro Minute oder klinisch symptomatisch
 - eine Agranulozytose wird definitionsgemäß bei Granulozyten < 500 Zellen/μl angenommen
 - Neutropenie bei Neutrophilen < 1500 Zellen/μl
 - Leukopenie bei Leukozyten < 3000 Zellen/μl
 - psychische UAW, wenn
 - sie besondere Maßnahmen wie Verlegung auf eine geschlossene Station, Intensivüberwachung oder Fixierung erfordern
 - sie mit Suizidalität oder Suizidversuch einhergehen
 - sie z.B. bei Erregung oder Bewusstseinsstörung zu Verletzungen oder Unfällen führen
 - Allergische Reaktionen, wenn
 - ein ausgeprägtes Exanthem am ganzen Körper mit Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes und Notwendigkeit einer systemischen Behandlung gegeben ist
 - ein allergisches Quincke-Ödems vorliegt
 - Schwere Leberfunktionsstörungen bei
 - Transaminase - Werten > 200 U/l
 - γ-GT - Werte > 400 U/l
- Zum Ausschluss anderer Ursachen sollte in jedem Falle ein internistisches Konsil eingeholt werden
- eine Blasenentleerungsstörung, die
 - mit einem Katheter versorgt werden musste

- die Gabe eines Cholinergikums erforderlich machte
- zu einer aufsteigenden Infektion führte
- Zunahme des Körpergewichts, wenn
 - innerhalb von 4 Wochen das Körpergewicht um > 5 kg zugenommen hat und die Person dann einen BMI > 25 hat
 - wenn über einen längeren Zeitraum der BMI über > 5 Punkte zugenommen hat
- Hyponatriämie < 125 mval/l plus klinische Symptomatik
- Hyperprolaktinämie
 - asymptomatisch aber Zunahme > 5-fache der Norm
 - klinisch symptomatisch
- CK – Werte > 2.000 U/l

Der Erfassungsbogen:

Der Erfassungsbogen besteht aus drei Seiten, eine vierte Seite ist für evtl. Laborergebnisse vorgesehen. Der Kopfteil der ersten beiden Seiten dient zur eindeutigen hausinternen Identifizierung, der Teil wird vor Weitergabe an die zentrale Erfassungsstelle abgetrennt. Der Zusammenhang lässt sich dann nur über den Kliniknamen und die ID-Nummer (laufende Nummer) herstellen. Es hat sich als sinnvoll erwiesen, die sog. "Aufnahme-UAW" gesondert zu erfassen, dabei handelt es sich um Ereignisse, die aufgrund ihrer Schwere zu einem stationären Aufenthalt in einer der beteiligten Kliniken führten.

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Medikamentengabe und dem unerwünschten Ereignis sind insbesondere Dauer der UAW, hier insbesondere der Beginn, von Wichtigkeit. Für die spätere Beurteilung der Fälle ist es bedeutsam, die erfassten UAWs möglichst genau im Klartext zu beschreiben, um auch neuartige

oder ungewöhnliche Symptomkonstellationen zu erfassen. Unter Risikofaktoren sollten evtl. Vorschädigungen des betroffenen Organsystems ausgeführt werden. Die Medikation vor der UAW sollte möglichst genau angegeben werden, die Tagesdosis in Milligramm. Bei besonders schwierigen Fällen ist es sinnvoll, eine anonymisierte Kopie des Krankenblattes beizulegen.

Die Kausalitätsbeurteilung:

In den Fallkonferenzen wird entschieden, mit welchem Wahrscheinlichkeitsgrad die verabreichte Medikation für die UAW verantwortlich gemacht werden kann. Der Monitor sollte jedoch auf jeden Fall das Urteil des behandelnden Arztes mit einbringen. In Anlehnung an internationale Gepflogenheiten werden folgende Beurteilungskriterien definiert

W = 0 = kein Zusammenhang

W = 1 = möglich

für das in Frage kommende Medikament ungewöhnliche UAW oder ungewöhnlicher Zeitverlauf oder Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50 Prozent.

W = 2 = wahrscheinlich

für das betreffende Medikament bekannte UAW und mit bisherigen Erfahrungen übereinstimmender Zeitverlauf und Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50 Prozent.

W = 3 = sicher

zusätzlich zu den Kriterien für wahrscheinlichen Zusammenhang erneutes Auftreten der unerwünschten Wirkung bei Reexposition mit dem in Frage kommendem Medikament.

W = 4 = nicht beurteilbar

alle Ereignisse, bei denen der Zusammenhang völlig unklar und damit nicht beurteilbar ist.

W = 5 + eine der oben genannten Ziffern

Wahrscheinlichkeitsgrad für eine Interaktion zwischen verschiedenen Pharmaka, ohne dass diese durch eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung belegt wurde.

W = 6 + eine der oben genannten Ziffern

Wahrscheinlichkeitsgrad für eine Interaktion zwischen verschiedenen Pharmaka, die durch eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung belegt wurde.

W = 7 + eine der oben genannten Ziffern

Wahrscheinlichkeitsgrad, mit dem das Absetzen bzw. eine Reduktion der Dosis der verabreichten Medikation für die UAW verantwortlich gemacht werden kann (Absetzphänomen).

W = 8 + eine der oben genannten Ziffern

Wahrscheinlichkeitsgrad, mit dem falsch verordnete Dosen und/oder Medikamente für die UAW verantwortlich gemacht werden können (Behandlungsfehler).

Die Stichtagserhebung:

Seit 1994 wird zweimal jährlich (aus organisatorischen Gründen zum 2. und 4. Stichtag für die Personalbemessung gemäß Psych-PV) eine Erhebung der Daten über die Anwendungshäufigkeit von Psychopharmaka und diagnostischer Zuordnung der Patienten an den beteiligten Fachkrankenhäusern durchgeführt. Abgesehen davon, dass die so erhobenen Daten an sich interessant sind und der Qualitätssicherung dienen, sollen hierdurch zukünftig Anhaltspunkte über die

Häufigkeit schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelnebenwirkungen gewonnen werden.

Mit dem Medikamentenerhebungsbogen (siehe Anlage) werden neben den anonymisierten Patientendaten (Geschlecht, Geburtsjahr, ICD-Nummer) die Tagesdosen der am Stichtag eingenommenen Medikamente sowie die Depot-Medikation erfasst. Es soll für jeden Patienten, auch für nicht psychopharmakologisch behandelte, durch den behandelnden Arzt ein Bogen ausgefüllt werden. Die Erhebungsbögen werden zentral in Regensburg in die EDV eingegeben und ausgewertet. Die Gesamtauswertung sowie die Ergebnisse der eigenen Klinik werden allen beteiligten Häusern einmal jährlich ausgehändigt.

Regensburg, den 14. Februar 2014