

Die Bedeutung der Pharmakovigilanz in der Psychiatrie: das AMSP-Projekt (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie)

■ D. F. Zullino^a, A. Horvath^b, W. Greil^b, R. Grohmann^c, H. Hippus^c, Ph. Eich^d, K. Angst^e, E. Jaquenoud-Sirof^f, P. Baumann^a

^a Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique, Département universitaire de psychiatrie adulte, Prilly-Lausanne

^b Sanatorium Kilchberg

^c Psychiatrische Klinik der LMU, München (D)

^d Psychiatrische Universitätsklinik Basel

^e Psychiatrische Universitätsklinik Zürich

^f Kantonale Psychiatrische Klinik Königsfelden, Windisch

Summary

Zullino DF, Horvath A, Greil W, Grohmann R, Hippus H, Eich P, Angst K, Jaquenoud-Sirof E, Baumann P. [The significance of pharmacovigilance in psychiatry: the AMSP-Project (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie).] *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 2002;153:266–71.

Data on a marketed drug is often limited to pre-marketing studies. Due to different factors such as exclusion criteria, limited duration, etc., these data are not very representative. Patient cohorts treated in everyday conditions often present a higher prevalence of comorbidity and, consequently, a higher prevalence of comedications, which have a major impact on the incidence and the types of adverse drug reactions. Moreover, adverse drug reactions with a low incidence may not be observed during clinical trials due to the limited number of subjects included. Adverse drug reactions appearing with a certain latency may not be detected in the case of the study observation period being shorter than the latency. Finally, prescription habits often change after marketing of newer compounds which may be associated with the appearance of new side effects. It is for this reason that many adverse drug reactions are detected only after drug-registration.

The efficiency of pharmacovigilance approaches based on spontaneous reporting may be limited by the lack of definition of the monitored population and scarce reporting. The incidence of a given side effect can therefore not be evaluated with this method. The rate of reporting may also notably depend on the type and the severity of the adverse drug events and on the personal experiences of the treating health provider.

The AMSP-Project is a prospective multicentre program for active and continuous assessment of adverse drug reactions of marketed psychotropic drugs in psychiatric inpatients under naturalistic conditions of routine clinical treatment. Currently more than 30 Swiss and German hospitals are participating in the project, monitoring 20 000 inpatients per year. Severe adverse drug reactions are detected by regular screening of all participating wards by local drug-monitors. Each clinical case and the degree of association between adverse drug reactions and pharmacological treatment is discussed during regional and central conferences held several times per year.

In order to estimate the incidence of the assessed adverse drug reactions, all prescriptions are assessed on two reference days per year. These index day surveys may furthermore be used to document the development of the prescription habits and to analyse regional and even national prescribing differences.

Besides being a very efficient pharmacovigilance instrument, the AMSP-Project has turned out to be a valuable quality management instrument in as much as it seems to increase the awareness of participating physicians and other health providers of drug safety issues.

Keywords: adverse drug reaction; drug monitoring; pharmacoepidemiology

Korrespondenz:

Daniele F. Zullino

Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique

Département universitaire de psychiatrie adulte

Clinique de Cery

CH-1008 Prilly-Lausanne

e-mail: Daniele.Zullino@inst.hospvd.ch

Einleitung

Der Grossteil klinischer Daten über Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Medikamentes stammt für gewöhnlich aus Phase-I-III-Untersuchungen, d.h. aus Studien vor der Markteinführung des Präparates. Die Repräsentativität solcher Prämarketingstudien kann aufgrund der üblicherweise sehr restriktiven Einschlusskriterien stark eingeschränkt sein. Die untersuchten Kollektive unterscheiden sich von den im klinischen Alltag behandelten Patienten vor allem bezüglich Komorbiditäten und Komedikationen, Faktoren, die allerdings das Risiko für unerwünschte Arzneimittelreaktionen (UAW) erhöhen. Es erstaunt folglich kaum, dass ein bedeutender Teil toxischer – aber auch therapeutischer – Medikamentenwirkungen erst nach Markteinführung erkennbar wird. Lediglich langfristige Anwendungsbeobachtungen werden deshalb ein realistisches Bild der klinischen Eigenschaften eines neuen Medikamentes ergeben [1, 2].

Die Schwierigkeit, gewisse unerwünschte Arzneimittelreaktionen während klinischer Studien der Phase I bis III zu erfassen, ist im wesentlichen auf drei Umstände zurückzuführen [3]:

1. Seltene unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind durch Phase-I-III-Studien nur schwer erfassbar

Die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelreaktionen ist entweder in der untersuchten Stichprobe oder in der Population, aus welcher die Stichprobe gezogen wurde, zu klein, um durch die Studie erfassbar zu sein. Dass gewisse unerwünschte Arzneimittelreaktionen sich nicht von Symptomen der Grunderkrankung unterscheiden, folglich auch mit einer gewissen Inzidenz in Kontrollgruppen zu rechnen ist, erschwert die Erfassung zusätzlich. Je kleiner die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelreaktionen selber ist, desto schwieriger wird es, sie einer Medikation zuzuschreiben. Ist zum Beispiel die Spontaninzidenz eines Symptoms in einer bestimmten Population 1%, muss die Stichprobe mindestens 2333 Patienten enthalten, um eine Verdoppelung der Inzidenz durch die Behandlung aufzuzeigen [3].

2. Gewisse unerwünschte Arzneimittelreaktionen treten im Rahmen von Phase-I-III-Studien nicht auf

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen, die sich mit einer gewissen Latenz manifestieren, z.B. durch Neuroleptika induzierte Spätdyskinesien, sind in Studien begrenzter Dauer kaum erfassbar. Der Ausschluss von Patienten mit Komorbiditäten und Komedikationen reduziert zudem zusätzlich deren Inzidenz. Die Behandlungsindikation wird nach Markteinführung allerdings auch auf jene

Patienten extrapoliert, welche die Ein- und Ausschlusskriterien solcher Studien nicht erfüllen würden. Das Risiko, unerwünschte Arzneimittelreaktionen zu entwickeln, die sich in den Studien nicht manifestiert haben, ist bei letzteren Patienten naturgemäss höher.

Nach Markteinführung vieler Substanzen kommt es regelmässig zu Änderungen der Verschreibungspraxis, was wiederum Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben kann. So werden häufig höhere Dosen gewählt, was unter anderem auf die bereits angedeuteten unterschiedlichen Patientencharakteristika (Komorbidität, chronische, resistenter Verläufe) zurückgeführt werden kann. Substanzen, die während der klinischen Versuche lediglich für die Akutbehandlung getestet wurden, kommen später häufig auch zur Langzeitbehandlung beziehungsweise als Prophylaxe zur Anwendung. Ein Beispiel hierfür sind Antidepressiva, deren Wirksamkeitsnachweis vor Markteinführung meistens auf sechs bis acht Wochen beschränkt ist. Auch wird häufig eine Ausweitung des Indikationsbereichs beobachtet, die nur selten durch klinische Studien validiert wurde [4].

Schliesslich kann die Markteinführung anderer Medikamente das Auftreten bisher unbekannter pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Arzneimittelinteraktionen zur Folge haben.

Der Kontext, in welchem eine Substanz zur Anwendung kommt, ist ein weiterer, das Risikoprofil bestimmender Faktor. So können ethnische Besonderheiten (genetische, kulturelle, alimentäre usw.) von Bedeutung sein. Reichlicher Grapefruit-saft-Genuss z.B. kann zur Inhibition des Zytochroms P450 3A4 führen, dies wiederum zu einer Plasmaspiegelerhöhung gewisser, durch dieses Enzym metabolisierter Substanzen [5, 6].

Häufig werden unerwünschte Arzneimittelreaktionen nach Beendigung der Studienphase nicht systematisch weiteruntersucht. So können z.B. nach Abbruch einer Behandlung mit SSRIs Entzugssyndrome auftreten [7], ein Phänomen, welches als solches erst nach Markteinführung dieser Medikamentenklasse erkannt wurde.

3. Gewisse unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind aufgrund nicht durchgeführter Untersuchungen durch Phase-I-III-Studien nicht erfassbar

Der Nachweis gewisser unerwünschter Arzneimittelreaktionen, die während klinischer Studien nicht symptomatisch werden, bedarf gewisser Untersuchungstechniken, z.B. gewisser Laboruntersuchungen. Sind diese Untersuchungen im Studienprotokoll nicht vorgesehen, und gehören sie auch nicht zum klinischen Standard, so kann die unerwünschte Arzneimittelreaktion unerkannt

bleiben. Als Beispiel seien Herzklappenveränderungen nach Dexfenfluramin-Behandlung angeführt, deren Nachweis erst nach Markteinführung erfolgte: Die Erfassung bedarf der Echokardiographie, die typischerweise nur bei besonderer kardiologischer Fragestellung zur Anwendung kommt, nicht jedoch im Rahmen sonstiger klinischer Studien.

Gewisse, z.B. teratogene unerwünschte Arzneimittelreaktionen werden aus ethischen Gründen in Phase I–III nicht ausgetestet.

Methoden der Pharmakovigilanz

Aus den oben angeführten Gründen leitet sich die Notwendigkeit einer Postmarketing-Pharmakovigilanz ab. Deren Zielsetzungen sind die Identifizierung und Quantifizierung vorgängiger unbekannter unerwünschter Arzneimittelreaktionen, der Vergleich des UAW-Profiles gewisser Arzneimittel mit solchen vergleichbaren Wirkungsprofils, das Aufdecken unangemessener Verschreibungs- und Anwendungsgewohnheiten sowie das Aufspüren signifikanter Arzneimittel-Interaktionen [8]. Die Beurteilung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen sollte hierbei stets unter Berücksichtigung der Dosis des Medikaments, des Alters und Geschlechts des Patienten, der zur Behandlung führenden Erkrankung sowie des speziellen UAW-Risikos der Patienten-Untergruppen erfolgen.

Die Datenerhebung im Rahmen eines Pharmakovigilanz-Programms lässt sich auf zwei unterschiedliche Arten durchführen: durch Spontanmeldungen oder prospektive Beobachtung von Kohorten.

Erstere Methode bedingt, dass der Kliniker von ihm beobachtete unerwünschte Arzneimittelreaktionen aus eigener Initiative einer Meldestelle mitteilt. Die «Meldungswürdigkeit» wird somit dem Erstbeobachter überlassen. Die überwachte Population, die überwachten Arzneimittel sowie die unerwünschten Arzneimittelreaktionen sind in solchen Projekten üblicherweise nicht vordefiniert. Es ist leicht ersichtlich, dass es sich hier um eine einfache und günstige Methode handelt, die allerdings mit zwei wesentlichen Nachteilen behaftet ist: (a) die Inzidenz der erfassten unerwünschten Arzneimittelreaktionen lässt sich nicht quantifizieren; (b) die Melderate ist häufig ungenügend und abhängig von der Schwere der unerwünschten Arzneimittelreaktion, der Zeitspanne seit Einführung der verursachenden Substanz, der persönlichen Erfahrung des Klinikers mit der Substanz oder mit solchen unerwünschten

Arzneimittelreaktionen, oder einfach von der Meldeprozedur.

Die zweite Erfassungsmethode hingegen, die Kohortenstudie, ist für gewöhnlich prospektiv und longitudinal angelegt, wobei zwischen Programmen mit fixer oder mit dynamischer Kohorte unterschieden wird. Die fixe Kohorte lässt sich hierbei definieren als überwachte Patientenpopulation, die während der gesamten Projektdauer gleich bleibt, d.h., es kommen weder Patienten hinzu, noch scheiden Patienten aus der Kohorte aus. Eine dynamische Kohorte hingegen ist zwar ebenfalls im voraus definiert, ihre Zusammensetzung ändert sich allerdings über die Zeit (z.B. die Population einer oder mehrerer Kliniken). Neben der Population werden in Kohortenstudien typischerweise auch die zu überwachenden Arzneimittel sowie die Nebenwirkungen prädefiniert [9].

Es soll nun im folgenden kurz ein Projekt vorgestellt werden, das im Sinne der obigen Definitionen einer Kohortenstudie mit dynamischer Kohorte entspricht.

Das AMSP-Projekt

Mit dem Ziel, eine Methodik zu entwickeln, welche die Einrichtung eines Arzneimittelüberwachungssystems in der Psychiatrie ermöglicht, wurde auf Initiative der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) die Arbeitsgruppe «Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie (AMÜP)» gebildet. Von 1979 bis 1989 wurden in drei grossen psychiatrischen Universitätskliniken Deutschlands die AMÜP-Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser AMÜP-Studien wurden in zahlreichen fachwissenschaftlichen Publikationen und zusammenfassend in Form einer Monographie veröffentlicht [10]. 1990 wurde im unmittelbaren Anschluss an die AMÜP-Studie in der Psychiatrischen Klinik der Universität München (D) das System *Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (AMSP)* entwickelt. Dieses Projekt hat sich in der Zwischenzeit auf über 30 Kliniken in Deutschland und in der Schweiz ausgedehnt, in denen etwa 20 000 stationäre Patienten und Patientinnen pro Jahr überwacht werden. Im Rahmen dieses Projektes wurden in der Zwischenzeit Regionaluntergruppen gebildet. In der Schweiz wurde eine eigene Gruppe gebildet, die sich zurzeit aus Vertretern folgender Kliniken zusammensetzt: Psychiatrische Privatklinik Sanatorium Kilchberg; Psychiatrische Universitätsklinik Basel; Psychiatrische Klinik der Universität Bern; Psychiatrische Universitätsklinik, Zürich Sektor West; Kanto-

Tabelle 1 Wichtigste klinisch bedeutsame unerwünschte Arzneimittelreaktionen.

psychisch
quantitative Bewusstseinsstörungen (z.B. Somnolenz)
delirante und andere qualitative Bewusstseinsstörungen
katatone und paranoid-halluzinatorische Syndrome
maniforme und depressive Zustandsbilder
Angst- und Erregungszustände
neurologisch
besonders schwere und ungewöhnliche/bisher unbekannte extrapyramidalmotorische Symptome
(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 (<1500 Neutrophile/mm ³)
Thrombopenie (<100 000/mm ³ , 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 Blasenpunktionfistel
dermatologisch
ausgeprägte allergische Reaktionen (Exanthem, Fieber, allergische Ödeme, Pruritus)
Fieber
>39°C, das zum Absetzen oder zur Reduktion des Medikamentes führt
Atemdepression/-stillstand
alle unklaren Todesfälle
alle ungewöhnlichen oder neuen unerwünschten Arzneimittelreaktionen

nale Psychiatrische Klinik Königfelden sowie Psychiatrische Klinik der Universität Lausanne. Seit April 2001 sind die teilnehmenden Kliniker sowie Vertreter der Industrie in der neu gegründeten Schweizerischen Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie (SGAMSP) organisiert.

Methoden

Als erfassbare unerwünschte Arzneimittelreaktionen definiert das AMSP bei der Anwendung eines Arzneimittels in therapeutischer oder prophylaktischer Dosierung auftretende unerwünschte Ereignisse. Unwirksamkeit und Intoxikationserscheinungen werden hierbei nicht als unerwünschte Arzneimittelreaktionen erfasst.

Im Rahmen des Projektes werden sämtliche in der Schweiz und in Deutschland zugelassenen psychotropen Substanzen überwacht. Zur Limitierung der Datenmenge und Fokussierung auf klinisch Wesentliches werden lediglich schwerwiegende, klinisch bedeutsame unerwünschte Arzneimittelreaktionen erfasst. Diese sind unter anderem durch ein umfangreiches Glossar definiert (Tab. 1). Wesentliche Kriterien für die Bewertung als schwere, klinisch bedeutsame unerwünschte Arzneimittelreaktionen sind: eine unmittelbare Bedrohlichkeit des Ereignisses (z.B. bei Delir, Krampfanfall, Kollaps mit der Möglichkeit entsprechender Sturzfolgen), die wegen der UAW-ergriffenen Massnahmen (z.B. Verlegung in eine andere Klinik oder eine Station mit intensiver Beobachtungsmöglichkeit, der Beizug eines Konsiliarius aus einem anderen Fachgebiet), eingreifende Massnahmen (z.B. Blasenpunktionfistel bei Harnverhalt) sowie bei einigen unerwünschten Arzneimittelreaktionen das Überschreiten einer quantitativen Grenze (z.B. bei Werterhöhung der Transaminasen über 100 U/l, Neutropenien bei Abfall der Neutrophilen auf unter 1500 pro mm³). Eine Folge dieser eng gesetzten Definition ist, dass unangenehme, aber weniger gefährliche Nebenwirkungen (z.B. Sedation, gewisse extrapyramidal motorische Symptome oder anticholinerge Symptome wie Obstipation, Mundtrockenheit) nicht erfasst werden, selbst wenn sie zum Absetzen der Substanz oder eventuell zu einer Verlängerung der Behandlung führen.

Vorgehensweise der Erfassung

Die Fallkonferenzen finden auf Deutsch statt, eine derzeitige Bedingung zur Teilnahme als Klinik

sind folglich Deutschkenntnisse mindestens eines Monitors. Die Erfassung kann sich auch auf einige ausgesuchte Abteilungen einer Klinik beschränken oder die gesamte Klinik umfassen. Zur differenzierten Analyse der Daten wird vorgängig jede überwachte Abteilung bezüglich Diagnose-schwerpunkte, Patientendurchlauf und ähnlichem charakterisiert.

Als prospektive Kohortenstudie basiert das AMSP-Projekt auf einem aktiven Screening. Ein oder mehrere Drug-Monitore pro Klinik suchen mindestens 14täglich alle überwachten Abteilungen auf. Mittels der in Tabelle 1 abgebildeten Liste wird gemeinsam mit den Abteilungsteams nach erfassbaren unerwünschten Arzneimittelreaktionen gefahndet. Die unerwünschten Arzneimittelreaktionen werden mittels eines speziellen Formulars dokumentiert. Es ist hierbei eine direkte Untersuchung des Patienten durch den Monitor (sofern es sich nicht um den behandelnden Arzt handelt) selten nötig, meistens genügt der Kontakt mit dem behandelnden Team. Auf dem Erhebungsbogen werden, neben der Beschreibung der unerwünschten Arzneimittelreaktionen, das Alter, das Geschlecht, psychiatrische und somatische Diagnosen, eventuelle Risikofaktoren, Alternativ-erklärungen sowie Massnahmen dokumentiert, die als Folge der unerwünschten Arzneimittelreaktionen unternommen wurden. Auch werden sämtliche verabreichten psychiatrischen und somatischen Arzneimittel, deren Dosen sowie frühere Expositionen und eventuelle Reexpositionen festgehalten. Die Formulare werden daraufhin anonymisiert und an das Schweizer Koordinationszentrum in Kilchberg übermittelt, das den Herstellern der in Frage kommenden Präparate die wesentlichsten Daten zur Stellungnahme weiterleitet. Verschiedenste Kontakte sind in der Folge möglich: zwischen der pharmazeutischen Firma, dem Koordinationszentrum, dem Monitor und dem behandelnden Arzt.

Die Fälle werden während einer dreimal jährlich stattfindenden regionalen Fallkonferenz diskutiert und eine vorläufige Bewertung des Zusammenhangs zwischen den einzelnen involvierten Medikamenten und der unerwünschten Arzneimittelreaktion vorgenommen. Diese Konferenzen finden unter Teilnahme der Klinik-Vertreter und der pharmazeutischen Industrie statt.

Die Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs wird nach folgenden Kriterien beurteilt:

W = 1 («möglich»): Art und/oder Zeitverlauf der unerwünschten Arzneimittelreaktion ungewöhnlich oder andere Ursache für unerwünschtes Ereignis wahrscheinlicher (über 50%).

W = 2 («wahrscheinlich»): Art und Zeitverlauf der unerwünschten Arzneimittelreaktion typisch und andere Ursache für unerwünschtes Ereignis weniger wahrscheinlich (unter 50%).

W = 3 («sicher»): Art und Zeitverlauf der unerwünschten Arzneimittelreaktion typisch und Zusammenhang mit angeschuldiger Medikation durch Reexposition gesichert.

W = 4 (a «unwahrscheinlich»): ungewöhnliche unerwünschte Arzneimittelreaktion und alternative Ursache eher wahrscheinlich. (b «nicht beurteilbar»): unzureichende Information für Beurteilung.

W = 5 («Interaktion möglich»): pharmakokinetische Interaktion bekannt, aber nicht durch Blutspiegeldaten belegt.

W = 6 («Interaktion»): pharmakokinetische Interaktion durch Blutspiegeldaten dokumentiert.

Anschliessend an die regionale Konferenz werden die Dokumentationsbogen, gegebenenfalls ergänzt mit relevanten Unterlagen (Laborwerten, Untersuchungsergebnissen), an die Datenzentrale in München (D) weitergesandt. Dort werden sie nochmals überprüft, nach eventuellen Rückfragen ergänzt. Unter besonderer Berücksichtigung der unklaren, ungewöhnlichen oder besonders schweren unerwünschten Arzneimittelreaktionen werden die im gesamten Projekt gesammelten Fälle dann anlässlich der ebenfalls dreimal pro Jahr stattfindenden zentralen Fallkonferenz abschliessend diskutiert und bewertet. An diesen zentralen Konferenzen nehmen unter anderem die Drug-Monitore aller am Projekt beteiligten Kliniken sowie die Arzneimittelsicherheitsexperten der AMSP-beteiligten pharmazeutischen Firmen teil. Anlässlich der zentralen Fallkonferenzen werden, neben der Diskussion der aktuellen Fälle, in regelmässigen Abständen auch speziell interessierende Themen mit den geeigneten Fachreferenten vertieft behandelt (z.B. EKG-Veränderungen, unerwünschte Arzneimittelreaktionen nach Antiepileptika). Nach der abschliessenden Bewertung der zentralen Fallkonferenz werden alle Fälle in die zentrale Datenbank eingegeben und anschliessend den Firmen und den zuständigen Behörden gemeldet.

Verschreibungsfrequenzen

Die Bestimmung der Verschreibungsfrequenzen der verschiedenen Arzneimittel erlaubt eine Abschätzung deren UAW-Inzidenz. Hierzu werden zweimal jährlich in sämtlichen teilnehmenden

Kliniken und Abteilungen Stichtagserhebungen durchgeführt und sämtliche an diesem Tag verabreichten Arzneimittel registriert. Die Daten werden mit jenen über das Alter, das Geschlecht und die Diagnose der Patienten ergänzt.

Die Gesamtzahl der in den einzelnen Kliniken pro Jahr überwachten Patienten sowie deren mittlere Aufenthaltsdauer erlauben so eine Abschätzung der Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelreaktionen pro Expositionstag.

Bedeutung des Projektes

Das AMSP-Projekt erlaubt die Erfassung und Quantifizierung von seltenen und durch übliche klinische Phase-I-III-Studien kaum erfassbaren unerwünschten Arzneimittelreaktionen und somit von mit psychiatrischen Arzneimitteln verbundenen Risiken. Andererseits dokumentiert es mittels naturalistischer Daten die Verschreibungspraxis im klinischen Alltag.

Die im Rahmen des Projektes erhobenen Daten ergänzen die aus experimentellen Studien gewonnenen Resultate mit Informationen, welche die klinische Realität in verschiedenen Bereichen besser wiederzugeben vermögen. Der Unterschied wird unter anderem durch die Stichtagserhebungsdaten deutlich. Hier wird z.B. die im allgemeinen sehr hohe Prävalenz der Poly-medikationen deutlich. Solche Kombinationen werden kaum je in experimentellen Studien ausgetestet.

Ein weiterer Aspekt des Projektes ist in dessen Beitrag zur Qualitätskontrolle zu sehen. Sowohl die Monitoring-Tätigkeit selber als auch die Teilnahme an den verschiedenen Konferenzen helfen den Blick bei allen involvierten Personen (Monitore, behandelnde Ärzte, Pflegepersonal) nicht nur für Probleme der Arzneimittelsicherheit, sondern auch solche therapeutischer Natur zu schärfen. Durch Identifizierung von patientenbezogenen sowie auch medikationsbezogenen Risikofaktoren können unerwünschte Arzneimittelreaktionen vermieden und damit eine optimale Pharmakotherapie ermöglicht werden.

Des weiteren hat sich dieses Projekt bis anhin als Keimstätte vielfältigster Forschungsprojekte herausgestellt. Die Beobachtungen liefern zum Teil überraschende Erklärungen bezüglich der Wirkmechanismen psychotroper Pharmaka, oder sie generieren vielfältigste neue Hypothesen. Eine der kommenden Aufgaben wird es sein, die erzielten Studienergebnisse zu veröffentlichen und so der medizinischen Öffentlichkeit näher zu bringen.

Literatur

- 1 Linden M. Phase IV research and drug utilization observation studies. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl:1-3.
- 2 Schäfer H. Post-approval drug research: objectives and methods. *Pharmacopsychiatry* 1997;30 Suppl:4-8.
- 3 Amery WK. Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8:61-4.
- 4 Egberts ACG, Veenstra M, de Jong-van den Berg LTW. Antidepressant drug choice for first users in two regions in the Netherlands. *Pharm World Sci* 1999;21:132-6.
- 5 Schmiedlin-Ren P, Edwards DJ, Fitzimmons ME, He K, Lown KS, Woster PM, et al. Mechanisms of enhanced oral availability of CYP3A4 substrates by grapefruit constituents. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1228-33.
- 6 Jaquenoud Sirot E, Zullino D. Guide to combination therapy in psychiatry. Hannover: Hannoversche Ärzte-Verlags-Union GmbH; 2000.
- 7 Michelson D, Fava M, Amsterdam J, Apter J, Londborg P, Tamura R, et al. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Br Med J* 2000;176:363-8.
- 8 Stephens MDB. Pharmacovigilance: introduction. In: Stephens MDB, Talbot JCC, Routledge PA, editors. *Detection of New Adverse Drug Reactions*. New York: Grove's Dictionaries Inc.; 1998. p. 1-57.
- 9 Bégaud B. La pharmacovigilance. In: Bouvenot G, Vray M, editors. *Essais cliniques: théorie, pratique et critique*. 3rd ed. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1999. p. 127-48.
- 10 Grohmann R, Rüter E, Schmidt LG. Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka: Ergebnisse der AMÜP-Studie. Berlin: Springer; 1994. S. 590-7.