

Arzneimitteltherapiesicherheit/ Pharmakovigilanz in der klinischen Psychopharmakotherapie

Das Kliniknetzwerk AGATE

Ekkehard Haen, Regensburg, und Gerd Laux, Wasserburg/München für die AGATE*

Die AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) ist ein Klinikverbund, dem derzeit alle 51 bayerischen Versorgungskliniken für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie und neun Kliniken für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie angehören. Ihre Entstehungsgeschichte wird kurz skizziert. Im Zentrum steht die Pharmakovigilanz, das heißt die Erfassung und Dokumentation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und von Behandlungsfehlern bei der Anwendung von Medikamenten sowie die Erfassung des Ordnungsverhaltens. Hierzu werden zweimal jährlich Stichtagserhebungen in den Kliniken durchgeführt, wobei anonymisiert von jedem Patienten die Daten Alter, Geschlecht, Hauptdiagnose, verordnete Medikamente und deren Dosierungen erhoben werden. In einer Datenbank werden die erhobenen Parameter für Auswertungen und Publikationen aufbereitet. Derzeit liegen etwa 2 500 UAW-Berichte und die Daten von jährlich etwa 11 000 stationär behandelten Patienten vor. Weitere Aktivitäten und Angebote der AGATE umfassen die Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Wirkstoffe, den Arzneimittelinformationsdienst, die Fort- und Weiterbildungs-Akademie mit Fallkonferenzen und Kursen sowie klinisch-pharmakologische Laborangebote (Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen – TDM –,

Cytochrom-Stoffwechselwege und Interaktionsdatenbank).

Schlüsselwörter: AGATE, Arzneimittelinformation, Pharmakovigilanz, Verordnungsdaten, Versorgungsforschung

Psychopharmakotherapie 2011;18:238–43.

Die Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen (AGATE) ist aus der Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie (AMÜP) entstanden. Die AMÜP wurde von 1979 bis 1989 mit Hilfe einer Anschubfinanzierung des damaligen Bundesgesundheitsamtes (BGA) von Renate Grohmann, Eckart Rüter, Hanns Hippus und Bruno Müller-Oerlinghausen an den Psychiatrischen Universitätskliniken der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, der Universität Göttingen und der Freien Universität Berlin ins Leben gerufen. In dieser Zeit wurden die nötigen Pharmakovigilanz-Instrumente geschaffen, auf deren Basis heute noch gearbeitet wird (Tab. 1) [7]. 1989 lief die Anschubfinanzierung durch das BGA aus, AMÜP drohte einzuschlafen. In der Zwischenzeit hatte Helfried Klein in seiner damaligen Eigenschaft als Sprecher der Bayerischen Direktoren vorgeschlagen, das System unter dem Dach des Verbandes der Bayerischen Bezirke in den Bereich der bayerischen Versorgungskrankenhäuser für Psychiatrie zu übernehmen. Diese Bayern-AMÜP wurde zunächst weiter von Grohmann et al. moderiert, bis es Grohmann, Rüter und Hippus gelang, das System unter der Bezeichnung AMSP (Institut für Arzneimittelsicher-

heit in der Psychiatrie e. V.) deutschlandweit auszudehnen und auch Kontakte zu interessierten Kliniken in der Schweiz (Schweizer Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, SGAMSP) und Österreich (Österreichische Gesellschaft für Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie, ÖGAMSP) zu knüpfen. Bayern-AMÜP wurde zur Regionalgruppe Süd von AMSP, deren Leitung 1997 Ekkehard Haen als klinischer Pharmakologe übernahm [8, 18]. Heute arbeiten 51 psychiatrische Versorgungskliniken, darunter flächendeckend alle bayerischen Kliniken, in der AGATE zusammen mit dem erklärten Ziel, die Arzneimittel in ihren Häusern zum besten Nutzen ihrer Patienten rational und rationell anzuwenden. Seit Februar 2009 haben sich außerdem neun Kliniken der Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie (KJPP) der AGATE angeschlossen (Kinder-AGATE) [15]. Im Jahre 2000 ist aus der Bayern-AMÜP AGATE hervorgegangen [12], die sich neben der *Psychopharmakovigilanz* weiteren Fragen der Psychopharmakologie widmet. Dies ist insbesondere der Bereich der *Arzneimittelinformation* (Internethotline, Kooperation mit dem

* AGATE: Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen
Die beteiligten Kliniken und Ansprechpartner sind am Ende des Beitrags aufgelistet.

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ekkehard Haen,
Klinische Pharmakologie, Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie der Uni-
versität Regensburg, Universitätsstraße 84,
93053 Regensburg,
E-Mail: ekkehard.haen@klinik.uni-regensburg.de
Prof. Dr. med. Dipl.-Psych. Gerd Laux, kbo-
Inn-Salzach-Klinikum gGmbH, Gabersee 7,
83512 Wasserburg am Inn

Tab. 1. Pharmakovigilanz-Instrumente der AMÜP

Standardisierter Bogen zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW-Erfassungsbogen)
Fallkonferenzen zur Beurteilung der Kausalität zwischen UAW und angeschuldigtem Medikament
Standardisierte und international harmonisierte Kriterien zur Bewertung der Kausalität zwischen UAW und angeschuldigtem Medikament (vgl. Tab. 3)
Standardisierte Erfassung des Verordnungsverhaltens in den teilnehmenden Kliniken zur Abschätzung der Häufigkeit des Auftretens einer bestimmten UAW (sog. „Stichtagserhebung“)
Erfassungsbogen zur Intensivüberwachung und Bewertung neuer Wirkstoffe

Tab. 2. Definition der „schweren“ unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Ein Ereignis, das zum Absetzen der Medikation geführt hat
Ein Ereignis, das zu einer stationären Aufnahme oder zu einer Verlängerung eines stationären Krankenhausaufenthalts geführt hat
Ein Ereignis, das zu einem bleibenden körperlichen Schaden geführt hat (Behinderung, Erwerbsunfähigkeit, Fehlbildung, maligne Erkrankung)
Ein Ereignis, das lebensbedrohlich ist oder zum Tod des Patienten geführt hat
Ein Ereignis, das eine medizinische Intervention nötig macht, um eine der genannten Folgen zu verhindern

Institut für Reproduktionstoxikologie, Stellungnahmen zu aktuellen Fragen der Psychopharmakologie [AIDs], Akademie für Fort- und Weiterbildung; s. u.). Außerdem bietet die AGATE *Hilfen zur Unterstützung der Arzneimittelanwendung* an wie Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung (therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) und eine Internet-Datenbank zur Abfrage von Arzneimittelinteraktionen (Psiac-Online).

Das Pharmakovigilanzsystem der AGATE

Die Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie (AMÜP/AGATE)

Die AMÜP/AGATE arbeitet als „intensiviertes Spontanerfassungssystem“. Der Begriff besagt, dass in den angeschlossenen Häusern regelmäßig Mitarbeiter des ärztlichen und des pflegerischen Dienstes („Monitore“) auf den Stationen nachfragen, ob in der jüngsten Vergangenheit eine schwere unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgetreten ist. Außerdem schauen die Monitore die Krankenblätter durch, wobei sie vor allem auch darauf achten, ob ein Medikament abgesetzt wurde. Die Definition einer „schweren UAW“ richtet sich nach den international üblichen Kriterien (Tab. 2).

Im Alltag hat sich ein weiteres UAW-Signal besonders bewährt: Immer dann, wenn der behandelnde Arzt ein Arz-

neimittel-bedingtes Symptom zum Anlass nimmt, ein bestimmtes Medikament abzusetzen, gilt dies im Rahmen der AMÜP/AGATE als schwerwiegend und die entsprechende UAW wird erfasst und dokumentiert.

Regelmäßig treffen sich die Monitore zu einer klinikinternen Besprechung, bei der nicht nur die neuen UAW- und TDM-Kasuistiken diskutiert werden, sondern auch andere für die Arzneimittelanwendung relevante Nachrichten zur Sprache kommen (z. B. die Neueinführung von Medikamenten, Veränderungen des Preisgefüges oder Verordnungsverhaltens, aktuelle Berichte und Warnmeldungen zu Pharmaka). Alle zwei Monate treffen sich die AGATE-Beauftragten der angeschlossenen Kliniken zur zentralen AGATE-Fallkonferenz im Haus der Bayerischen Bezirke in München. Hier werden alle dokumentierten UAWs diskutiert und von den anwesenden klinisch-pharmakologischen Fachleuten bezüglich ihrer Kausalität bewertet.

Als Grundlage für diese Bewertung dient ein auf sechs Ziffern basierendes System (Tab. 3).

Eine Besonderheit der AMÜP/AGATE ist die Vergabe der Ziffer 0, wenn zum Zeitpunkt der Kausalitätsbewertung ein Zusammenhang des Ereignisses mit einem bestimmten Wirkstoff ausgeschlossen wird. Hier mag eingewandt werden, dass immer wenn eine UAW dokumentiert wird, auch ein Zusam-

menhang mit einem bestimmten Wirkstoff gegeben sein muss, da anderenfalls keine UAW vorliegen würde. Diese offensichtliche Unlogik erklärt sich jedoch aus der in der Praxis häufig vorkommenden Polymedikation, bei der eine UAW zwar einem oder auch mehreren Wirkstoffen zugeordnet werden kann, für andere jedoch ausgeschlossen werden muss. Außerdem bemüht sich die AGATE, routinemäßig alle Suizidversuche und Suizide sowie alle in den Häusern auftretenden Todesfälle zu dokumentieren und zu erfassen. Die meisten dieser Ereignisse lassen sich nicht auf die Einwirkung von Medikamenten zurückführen. Die AGATE versucht jedoch auf diese Weise eine „100% Basis“ zu schaffen, die anders nicht, insbesondere nicht in prospektiven Studien, erstellt werden kann.

Nach der Verabschiedung des Falls in der zentralen Fallkonferenz wird der Fallbericht in Regensburg in die elek-

Tab. 3. Bewertungskriterien der AGATE

0	Kein Zusammenhang
1	Zusammenhang möglich für das in Frage kommende Medikament <ul style="list-style-type: none"> • Ungewöhnliche UAW • Ungewöhnlicher Zeitverlauf • Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache > 50 %
2	Zusammenhang wahrscheinlich für das in Frage kommende Medikament <ul style="list-style-type: none"> • Bekannte UAW • Mit den bisherigen Erfahrungen übereinstimmender Zeitverlauf • Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache < 50 %
3	Zusammenhang sicher Wie 2, aber zusätzlich <ul style="list-style-type: none"> • Erneutes Auftreten der UAW nach Reexposition
4	Nicht beurteilbar Ereignisse, deren Zusammenhang völlig unklar und damit nicht beurteilbar ist
5 + Ziffer 1–4	Arzneimittelinteraktionen Obige Ereignisse aufgrund der Kombination mehrerer Wirkstoffe, also: 51: Interaktion möglich 52: Interaktion wahrscheinlich 53: Interaktion sicher 54: Interaktion nicht beurteilbar

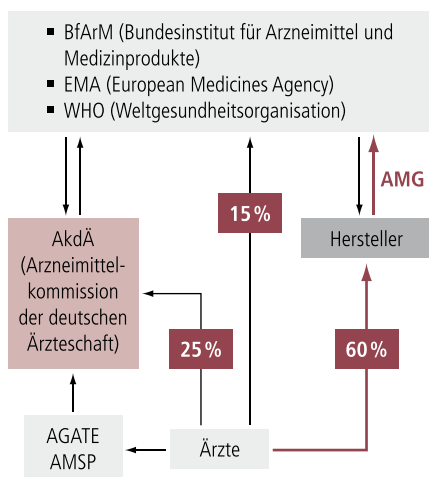


Abb. 1. Stellung von AGATE und AMSP im deutschen Pharmakovigilanzsystem; %: Anteil der von Ärzten gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW); AGATE: Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen; AMSP: Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie; AMG: Arzneimittelgesetz

tronische Datenbank der AGATE eingegeben. Die AMÜP/AGATE ist Teil des deutschen Pharmakovigilanzsystems (Abb. 1).

Als Regionalgruppe Süd von AMSP fungiert sie als fachspezifisches Pharmakovigilanzzentrum für die Psychiatrie und arbeitet über die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) dem Bundesinstitut für Arzneimittel- und Medizinprodukte (BfArM) zu. Von dort werden die betroffenen Hersteller informiert und um eine Stellungnahme gebeten.

Derzeit befinden sich in der Datenbank der AGATE etwa 2 500 UAW-Berichte. Unter anderem sind in der Datenbank ohne Zusammenhang mit der Medikation 123 Suizide und Suizidversuche sowie 7 Todesfälle dokumentiert. Etwa 15% der dokumentierten UAW führten zur stationären Aufnahme (sogenannte „Aufnahme UAW“).

Erfassung des Ordnungsverhaltens durch die AGATE („Stichtagserhebung“)

Bei der sogenannten „Stichtagserhebung“ der AGATE werden an zwei Tagen pro Jahr, die im April und im Oktober mit den sogenannten PsychPV-Tagen zur Erfassung der Personalbesetzung der Kliniken zusammengelegt

werden, anonymisiert fünf Daten über jeden Patienten erhoben, der sich an diesen Tagen in stationärer Behandlung befindet: Alter, Geschlecht, Arbeitsdiagnose, verordnete Handelspräparate und verordnete Dosierungen. Aus diesen Daten lässt sich das Ordnungsverhalten in den angeschlossenen Häusern ermitteln und im Laufe der Jahre vergleichen. Diese Daten enthalten somit wichtige versorgungsmedizinische Erkenntnisse, die evidenzbasierte Daten klinischer Studien in wesentlichen Punkten ergänzen. Aus ihnen ist sicherlich nicht abzuleiten, wie eine korrekte medikamentöse Therapie durchzuführen ist, sie bilden jedoch die Realität dieser Therapie im versorgungsmedizinischen Alltag ab.

AGATE-Datenbanken

Die AGATE pflegt zwei Datenbanken: In der *UAW-Datenbank* werden unter der Anwendung von Psychopharmaka auftretende schwere UAW erfasst. Nach ihrer Meldung durch die behandelnden Ärzte und Pflegekräfte werden sie durch Monitore erfasst, in der alle zwei Monate stattfindenden zentralen Fallkonferenz diskutiert und nach den oben genannten Kriterien bewertet.

In der sogenannten „Stichtags“-Datenbank werden die Informationen über das Ordnungsverhalten erfasst.

Weitere Aktivitäten und Angebote der AGATE

Die Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Wirkstoffe (NuRi/AGATE)

Im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung versucht die AGATE, aufgrund der Erfahrungen in den angeschlossenen Häusern eine eigene Nutzen-Risiko-Bewertung neuer Wirkstoffe vorzunehmen. Hierbei werden etwa 100 bis 200 Krankenakten von Patienten ausgewertet, die den neuen Wirkstoff erhalten haben. Bei der Auswertung wird besonders darauf geachtet, warum der neue Wirkstoff angesetzt wurde, wie der klinische Erfolg von den behandelnden Ärzten beurteilt wurde und welche unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter der Behandlung aufgetreten sind, wie lange die

Behandlung fortgeführt wurde, welche Medikation angesetzt und warum eventuell der Wirkstoff wieder abgesetzt wurde. Diese Erhebungen werden mindestens in zwei Krankenhäusern der AGATE durchgeführt; hieraus ergibt sich die Möglichkeit, eine möglicherweise voneinander abweichende Beurteilung unterschiedlicher Krankenhäuser zu erkennen. Bislang wurden im Rahmen der NuRi/AGATE die Erhebungen zu Risperidon [21], Nefazodon [20], Venlafaxin [5], Citalopram [19] und Donepezil [23] abgeschlossen und publiziert.

Der Arzneimittelinformationsdienst AID

Über die E-Mail-Anschrift aid@agate-klinikverbund.de kann eine Frage zu einem (psycho-)pharmakologischen Problem formuliert werden, die dann von einem AGATE-Mitarbeiter entweder telefonisch oder schriftlich beantwortet wird. Ist die Frage von allgemeinem Interesse, so wird die Stellungnahme als „AID“ in der Zeitschrift „Neurotransmitter“ veröffentlicht und auf der Informationsseite der AGATE im Internet (www.agate-klinikverbund.de) als PDF-Datei eingestellt.*

Derzeit sind 16 Stellungnahmen der AGATE zu den unterschiedlichsten Fragestellungen abzurufen.

Kooperation mit dem Beratungszentrum für Reproduktionstoxikologie

Im Jahre 1999 hat sich das Institut für Reproduktionstoxikologie unter Leitung von Herrn Dr. med. Wolfgang Paulus der AGATE angeschlossen und berät seither in der AGATE Patientinnen und deren Ärzte in Schwangerschaft und Stillzeit (siehe **Kasten**).

Das Institut für Reproduktionstoxikologie ist telefonisch an Werktagen zwischen 8:00 und 19:00 Uhr (Tel.: 07 51-87 27 99) sowie durchgehend per Fax (07 51-87 27 98) oder E-Mail (paulus@reprotox.de) zu erreichen.

* Es ist nicht ganz unbeabsichtigt, dass die Abkürzung AID für „Arzneimittelinformationsdienst“ auch englisch als „aid“ (Hilfe) gelesen werden kann.

Beratungszentrum für Reproduktionstoxikologie

Die Beratungsstelle wurde 1979 auf Anregung der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe an der Frauenklinik der Universität Ulm eingerichtet und hat von dort aus über eine in der Roten Liste verbreitete Rufnummer Anfragen zum Risiko bei der Anwendung von Medikamenten in der Schwangerschaft und Stillzeit beantwortet. Bei steigendem Anfragevolumen (jährlich rund 3 500 Konsultationen) konnte für dieses Projekt 2002 erstmals eine Finanzierung über eine kirchliche Stiftung der Diözese Rottenburg-Stuttgart gefunden werden. Das Beratungsprojekt ist daher seit 01.10.2002 am Krankenhaus St. Elisabeth in Ravensburg, einem Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Ulm, angesiedelt. Das Institut hat sich die Beratung von Patientinnen, Ärzten, Apothekern und Hebammen bei Infektionen sowie bei Exposition mit Medikamenten, Strahlung oder Chemikalien in Schwangerschaft und Stillzeit zum Ziel gesetzt.

chen. Strukturierte Anfrageformulare zur Erfassung der erforderlichen Basisdaten werden vom Institut zur Verfügung gestellt oder können auf der Website (<http://www.reprotox.de>) heruntergeladen werden. Neben der telefonischen Auskunft wird bei jeder Anfrage grundsätzlich innerhalb von 24 Stunden eine schriftliche Stellungnahme versandt. Durch konsequentes „Follow-up“ der Schwangerschaftsverläufe und -ausgänge nach Konsultation der Beratungsstelle umfasst die Datenbank des Instituts für Reproduktionstoxikologie derzeit mehr als 11 000 komplette Fallberichte über Anwendung von Medikamenten in Schwangerschaft und Stillzeit.

Die AGATE-Akademie: Projektinterne Fort- und Weiterbildung

Zum Jahreswechsel 2005/2006 wurde die AGATE-Akademie zur Fort- und Weiterbildung ins Leben gerufen. Die praxisnahen Veranstaltungen werden in Zusammenarbeit mit dem Bildungswerk des Verbandes der bayerischen Bezirke angeboten und von der Bayerischen Landesärztekammer mit der Vergabe von Fortbildungspunkten zertifiziert. Durch eine vorwurfsfreie Arbeits- und Diskussionsatmosphäre wird eine Grundlage angestrebt, um evidenzbasiert die Arzneimitteltherapiesicherheit zu stärken und dabei auch Behandlungsfehler zukunftsgerichtet zu vermeiden. Das Bildungsangebot ist in verschiedene Ebenen strukturiert: Internetbasiert nehmen Ärztinnen und Ärzte in Weiterbildung zum Facharzt für

Psychiatrie und Psychotherapie, zum Facharzt für Klinische Pharmakologie sowie Apotheker an den *klinisch-pharmakologischen Befundungen von Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen* teil, bei denen sie supervidiert Patienten- (Compliance, Arzneimittelinteraktionen, genetisch und altersbedingte Stoffwechselveränderungen) und Therapie- (Dosis-Konzentrations-Wirkungs-Beziehung) spezifische Probleme der Arzneimittelanwendung kennenlernen. In *Fallkonferenzen* werden lokal in Kleingruppen Wirkstoffkonzentrationen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Behandlungsfehler diskutiert (2 Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer), zweimonatlich treffen sich die AGATE-Klinikvertreter zur *zentralen Fallkonferenz* (siehe oben) und bewerten etwa 30 bis 40 Kasuistiken, die anschließend an die AkdÄ und das BfArM weitergemeldet werden (4 Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer). Durch die ständige und wiederholte Beschäftigung mit den im klinischen Alltag tatsächlich auftretenden UAW relativiert sich im Laufe der Zeit die oft nahezu unendlich lange Liste möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen, so wie sie in Fachinformationen oder Beipackzetteln der Medikamente aus im wesentlichen juristischen Gründen aufgeführt sind, auf die UAW, die für die Praxis relevant sind und häufiger vorkommen. Einmal jährlich wird im Kloster Irsee ein einwöchiger *Kurs zum Grund- und Praxiswissen* der Psychopharmakotherapie angeboten (35 Fort-

bildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer), zweimal jährlich finden eintägige *Seminare* zur Psychopharmakologie (8 Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer) statt, die einen Überblick über die zur Psychopharmakotherapie zur Verfügung stehenden Wirkstoffe und ihre therapeutischen Alternativen bieten. Der sogenannte *Paukkurs* (17 Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer) bietet eine Intensivvorbereitung auf die anstehende Facharztprüfung, ist aber mit einem innovativen didaktischen Konzept auch eine ideale Wiederholung zu jeder Zeit der fachärztlichen Tätigkeit: Statt Frontalvorlesungen stellen sich die Teilnehmer in kleinen Gruppen für jeweils 30 Minuten einer realen Prüfungskommission zum Fachgespräch. Abgerundet wird das Bildungsangebot durch die sogenannte *AGATE-Berghüttenklausur* (17 Fortbildungspunkte der Bayerischen Landesärztekammer), auf der Kasuistiken mit schweren Behandlungsproblemen diskutiert und nach Möglichkeit gelöst werden. Unter der Vorstellung „Aus Fehlern lernen“ werden ausdrücklich auch Behandlungsfehler angesprochen und diskutiert.

Hilfen zur Unterstützung der Arzneimittelanwendung

Cytochrom-P450-Stoffwechselwege. Direkt als PDF-Datei von der AID-Oberfläche der AGATE-Informationseite im Internet abrufbar ist eine Liste der Stoffwechselwege der Medikamente („Cytochrom-P450-Interaktionstabelle“). Im Gegensatz zu den Quellen wurde diese Tabelle alphabetisch sortiert, so dass man im klinischen Gebrauch nur die entsprechenden Zeilen der verordneten Medikamente (Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka) untereinander vergleichen muss, um gemeinsame Stoffwechselwege und deren Hemmung bzw. Induktion zu erkennen.

PsiaOnline. Im Jahre 2002 erhielt die AGATE einen Forschungs- und Entwicklungspreis der Firma Sanofi-Synthelabo zur Entwicklung einer elek-

tronischen Datenbank zur Abfrage des Risikos von Arzneimittelinteraktionen zugesprochen. Eine Arbeitsgruppe um Christoph Hiemke, Ekkehard Haen, Anton Köstlbacher, Alexander Haas, Matthias Dobmeier und Gabriel Eckermann erstellte und programmierte daraufhin die über das Internet zugängliche Plattform „PsiacOnline“ (www.psiac.de) [17], die mittlerweile durch den Springer-Verlag Heidelberg vertrieben wird. PsiacOnline wird kontinuierlich weiter gepflegt, laufend aktualisiert und erweitert. Insbesondere wird bei der Erstellung der Informationen Wert darauf gelegt, den Mechanismus der möglichen Interaktion, eine Bewertung der klinischen Relevanz und die sich daraus ableitende Vorgehensweise für den verschreibenden Arzt detailliert zu beschreiben. Die Datenbank enthält derzeit Angaben zu 7066 Interaktionen zwischen 943 Wirkstoffen.

Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen (Therapeutisches Drug-Monitoring, TDM). Das klinisch-pharmakologische Labor der Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universität Regensburg sendet nach Bestimmung die Wirkstoffkonzentrationen nicht lediglich als Laborwert an den Einsender zurück, sondern stets kommentiert zusammen mit einem klinisch-pharmakologischen Befund. Diese Befundung setzt die gemessenen Werte nicht nur in Relation zu einem therapeutischen Referenzbereich (sogenannter „therapeutischer Referenzbereich“), sondern auch zu der dem Patienten verabreichten Dosis (sogenannter „dosisbezogener Referenzbereich“) [6, 13, 14]. Hierdurch können individuelle Faktoren des Patienten wie seine Compliance, Veränderungen des Arzneimittelstoffwechsels, die auf Interaktionen mit Arznei-, Genuss- und Nahrungsmitteln sowie auf genetischen Besonderheiten beruhen, aber auch methodische Probleme wie Signalüberlagerungen bei der quantitativen Analyse erkannt werden. Die Befundung erfolgt mittlerweile internetbasiert (www.konbest.de). Interessierte Ärztinnen und Ärzte aus allen AGATE-Kliniken können auf diesem

Wege zu ihrer eigenen Fort- und Weiterbildung an der klinisch-pharmakologischen Befundung der Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen teilnehmen.

Das Organisationszentrum für Klinische Studien (OZK/AGATE)

Die AGATE stellt derzeit ein Kliniknetzwerk mit rund 15 000 Betten dar. Die meisten dieser Kliniken haben sich bislang nicht an klinischen Studien zur Einführung neuer Wirkstoffe in die medikamentöse Therapie beteiligt. Haupthinderungsgründe waren einerseits rechtliche und ethische Bedenken der Klinikträger, andererseits die mangelnde Erfahrung mit der Durchführung klinischer Studien. Gerade in den Häusern der AGATE werden jedoch die Patienten behandelt, die in klinischen Studien gesucht werden. Das OZK der AGATE vermittelt interessierten Auftraggebern Krankenhäuser, die bereit sind, sich an einer bestimmten klinischen Prüfung zu beteiligen. In Fortbildungskursen und Seminaren sorgt das OZK außerdem dafür, dass Klinikmitarbeiter und Klinikverwaltungen über den aktuellen rechtlichen und fachlichen Entwicklungsstand bei der Durchführung klinischer Studien informiert werden. Hierdurch wird versucht, die für die Durchführung klinischer Studien notwendige hohe Qualität der Datenerhebung und des Patientenschutzes sicherzustellen.

Publikationen

Die bislang vorliegenden Publikationen der AGATE sind dem Literaturverzeichnis zu entnehmen [1–4, 9–11, 16, 24–30]. In den nächsten Heften der PPT werden die erhobenen Daten der „Stichtagserhebungen“ der letzten Jahre zusammengefasst publiziert. Hierdurch werden in Ergänzung zum vielzitierten „Arzneiverordnungs-Report“ [22] (der sich nur auf ambulante GKV-Patientendaten bezieht) umfangreiche Daten zur Psychopharmaka-Verordnung in Kliniken vorgelegt.

Mitglieder von AGATE und KinderAGATE

AGATE: Lech-Mangfall-Klinik Agatharied/Hausham (Fr. Dr. I. Lemke), BK Ansbach (Fr. Dr. B. Mößner-

Haug), SKH Arnsdorf (Fr. Dr. S. Spirling), BKH Augsburg (Fr. Dr. N. Steiner), Reha Zentrum Isarwinkel Bad Tölz (Fr. G. Winkler), C.I.P.P. GmbH Rosenwinkel Bad Tölz (Fr. I. Kerler), Praxis Torhorst Bad Tölz (Fr. G. Winkler), BKH Bamberg (Fr. Dr. M. Hasche), BKH Bayreuth (Fr. Dr. C. Franke, Fr. Dr. A. Heidrich), Klinik Höhenried Bernried (Fr. OA Dr. T. Leitz), ZK Bozen (Fr. Dr. B. Plattner, Hr. Prof. Dr. A. Conca), KH Brixen (Fr. Dr. J. Schwitzer), KH Bruneck (Fr. Dr. R. Pycha), Tagesklinik Cham (Fr. Dr. K. Moser), Frankenalb Klinik Engelthal (Fr. OA Dr. K. Pfarrer), Klinikum am Europakanal Erlangen (Fr. Dr. W. Müller), Fachklinik Furth im Wald AKG Dr. S. Zwick GmbH&Co KG (Fr. Dr. S. Rose), Lech-Mangfall-Klinik Garmisch-Partenkirchen (CA Hr. Dr. J. Scherer), Christophsbad Göppingen (Fr. CA Priv.-Doz. Dr. L. Hermle, Hr. OA R. Straub), BKH Günzburg (Fr. OA Priv.-Doz. Dr. M. Jäger), Fachklinik Haselbach (Dr. M. Dobmeier), Isar-Amper-Klinikum, Klinikum München Ost (Fr. Dr. M. Grauer, Hr. Dr. G. Matzander, Hr. Dr. H. Pfeiffer), Ameos Klinik Hildesheim (Fr. Dr. A. Töpferwien), Bezirksklinik Hochstadt/Main (Fr. OA S. Roeder), Danuvius Klinik Ingolstadt (Fr. Dr. M. Nörtemann), BKH Ingolstadt (Fr. Prof. Dr. T. Pollmächer), BKH Kaufbeuren (Fr. OA Dr. G. Eckermann, Hr. S. Egger, Hr. OA Dr. F. Wiederholt), BKH Kempten (Fr. CA Prof. Dr. P. Brieger, Hr. Dr. R. Dusch), Bavaria Klinik Kreische (Fr. Dr. P. Behnert), Lech-Mangfall-Klinik Landsberg (Fr. OA Dr. P. Lauer), BKH Landshut (Fr. Dr. H. Haag), Parkkrankenhaus Leipzig (Fr. Dr. G. Michaelsen), BKH Lohr (Fr. M. Hauschild), BKH Mainkofen (Fr. Dr. U. Kornacher, Hr. Dr. G. Buchinger), BKH Memmingen (Fr. Dr. T. Pieper), Klinikum Nürnberg Nord (Fr. OA Dr. R. Waimer), BKH Obermain (Fr. OA Dr. A. Baumann), Danuvius Klinik Pfaffenhofen (Fr. PD Dr. T. Messer), BZK Regensburg (Fr. Dr. M. Wittmann, Hr. Prof. Dr. Dr. E. Haen), BKH Rehau (Fr. Dr. Moder, Fr. Dr. D. Schneidenbach), Main-Kinzig-Klinik Schlüchtern (Fr. S. Franke), Klinik Schönau am Königsee (Fr. OA Dr. R. Dörr), Karl-Friedrich-Flemming Klinik Schwerin (Fr. Dr. L. M. Drach), BKH Straubing (Fr. Dr. R. Müller), Furtbach Krankenhaus Stuttgart (Fr. Dr. D. Gangnus, Fr. Dr. G. Hartmann), Isar-Amper-Klinik Taufkirchen (Fr. Dr. S. Apelt), Inn-Salzach-Klinikum Wasserburg (Fr. Dr. C. Steinmann), BKH Werneck (Fr. OA Dr. C.-P. Ostermeier), BKH Wöllershof (Fr. M. Würth).

KinderAGATE:

KJPP BKH Ansbach (Fr. I. Redmane), KJPP Josefina Augsburg (Fr. F. Daxer), KJPP BKH Bayreuth (Fr. S. Bayer), KJPP BKH Landshut (Fr. E. Kosarian), KJPP Heckscher Klinikum München (Fr. Dr. C. Neuhaus), Klinik Hochried Murnau (Fr. Dr. D. Zakis), Kliniken St. Elisabeth Neuburg a/D (Fr. Dr. B. Helmer), KJPP Klinikum Nord Nürnberg (Fr. Dr. A. Beck), KJPP BKH Regensburg (Fr. Dr. B. Kühn)

Drug surveillance of psychiatric inpatients – the AGATE project

AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen) is a clinical network joined at present by 51 psychiatric community hospitals and 9 hospitals specialized in psychiatry of childhood and adolescence to ensure

pharmacotherapy safety. The cooperation is built around the continuous occupation with severe adverse drug effects (SADE) and mistakes in drug therapy: Such events are monitored and documented, their cause is evaluated in relation to the drugs under suspicion, and the results are reported to the drug license authorities. At two days per year (the census days), one in mid-April, the other in mid-October, the prescription in terms of drugs and dosages is documented of all patients hospitalized at these days together with sex, age, and diagnosis of the patients. In these five items ongoing treatment of diseases is mirrored. Furthermore, the frequency of prescriptions of a drug may be estimated and related to the occurrence of SADE of this drug. AGATE runs two databases to store SADE (at present some 2,500 cases) and prescription data (some 8,000 data per year). AGATE runs an own academy for education in pharmacotherapy; the academy offers basic courses in pharmacokinetics, seminars in psychopharmacology, case report conferences, special training to prepare for the board exams in psychiatry and psychotherapy and in clinical pharmacology, and online training in the clinical pharmacological commenting of drug concentrations. The drug information service (AID) answers questions related to pharmacotherapy, which are published if they are of interest to a broader community. Special risk-benefit-evaluations of drugs are performed on a basis of some 150 patients treated in at least two hospitals and published as a series of books.

Key words: AGATE, drug information, pharmacovigilance, drug surveillance

Literatur

- Dobmeier M, Haen E, Spindler P, Klein H, für die AMÜP-Bayern. Pharmakotherapie der Schizophrenie in den bayerischen Bezirkskrankenhäusern: Ergebnisse der AMÜP Bayern. *Psychiatr Prax* 2000;27:S15–6.
- Dobmeier M, Franke C, Haen E, Wolfersdorf M, für die AMÜP-Bayern. Psychopharmaka zur Behandlung der Manie. *Psychopharmakotherapie* 2000;7:130–5.
- Dobmeier M, Franke C, Haen E, Wolfersdorf M, für die AMÜP-Bayern. Anwendung und schwere UAW von Antiepileptika in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2001;8:23–7.
- Fuchs WS, Seifert R, Schneider E, Schnell D, et al. für die AGATE. Agranulozytose und Leukopenie unter Psychopharmaka mit Schwerpunkt Clozapin. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:126–30.
- Gawantka-Zellner A. Venlafaxin: Nutzen-Risiko-Bewertung unter versorgungsmedizinischen Bedingungen. In: Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie*. Vol. 6. Pentling: SASKA Verlag, 2008.
- Greiner C, Haen E. Therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie – Erstellung von Referenzbereichen für die Dosis-Konzentrations-Beziehung. *Psychiatr Prax* 2007;34:S90–2.
- Grohmann R, Rütther E, Schmidt LG. Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka: Ergebnisse der AMÜP-Studie. Berlin: Springer, 1994.
- Haen E, Aigner JM, Jost D, et al. Die Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie Bayerns (AMÜP-Bayern). *Arzneimitteltherapie* 1999;17:93–6.
- Haen E, Spindler P, Klein HE for the working group drugs in psychiatry (“AGATE”). The use of psychopharmaka in the treatment of depression in Bavarian psychiatric hospitals. *Naunyn-Schmiedeberg’s Arch Pharmacol* 2001;363:R116.
- Haen E für die AMÜP-Bayern. Mirtazapin: Störungen des weißen Blutbilds. Was wurde daraus? *Arzneimitteltherapie* 2001;19:322–3.
- Haen E für die AGATE. Bedeutung von Arzneimittelsicherheitsnetzwerken für die Qualitätssicherung der medikamentösen Depressionsbehandlung. In: Gastpar M, Müller WE (Hrsg.). *Depressionen. Versorgungsstrukturen und Behandlungsperspektiven*. Berlin: Springer Verlag, 2002:119–32.
- Haen E. AGATE: Qualitätssicherung in der Psychopharmakotherapie. *Neurotransmitter* 2004;15:34–43.
- Haen E. Bedeutung der klinisch-pharmakologischen Befundung von Wirkstoffkonzentrationen zur Therapieleitung. *Psychopharmakotherapie* 2005;12:138–43.
- Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur Therapieleitung – Ergänzung therapeutischer Referenzbereiche durch dosisbezogene Referenzbereiche. *Nervenarzt* 2008;79:558–66.
- Haen E. Der Klinikverbund AGATE. Ein Pharmakokompetenzzentrum flächendeckend in und für Bayern. *Bayerisches Ärzteblatt* 2010;65:702–3.
- Hausner H, Wittmann M, Hajak G, Haen E, für die AGATE. Polypharmazie als geschlechtsspezifisches Phänomen in der Psychiatrie. *Psychopharmakotherapie* 2008;15:21–3.
- Köstlbacher A, Hiemke C, Haen E, Eckermann G, et al. Psiaconline – Fachdatenbank für Arzneimittelwechselwirkungen in der psychiatrischen Pharmakotherapie. In: Osswald A, Stempfhuber M, Wolff C (Hrsg.). *Open Innovation. Proceedings des 10. Internationalen Symposions für Informationswissenschaften*. Konstanz: Universitätsverlag, 2007:321–6.
- Lippert E, Aigner JM, Grohmann R, Klein HE, et al. Anwendungshäufigkeiten und Dosierungen von Psychopharmaka an psychiatrischen Versorgungskrankenhäusern. Ergebnisse aus dem Arzneimittelüberwachungsprojekt Bayern. *Psychopharmakotherapie* 1996;3:178–83.
- Nauhaus M. Citalopram: Nutzen-Risiko-Bewertung unter versorgungsmedizinischen Bedingungen. In: Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie*. Vol. 8. Pentling: SASKA Verlag, 2009.
- Neuner I. Nefazodon: Nutzen-Risiko-Bewertung unter versorgungsmedizinischen Bedingungen. In: Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie*. Vol. 4. Pentling: SASKA Verlag, 2004.
- Schießl A. Risperidon: Nutzen-Risiko-Bewertung unter versorgungsmedizinischen Bedingungen. In: Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie*. Vol. 1. Pentling: SASKA Verlag, 2001.
- Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report 2011*. Berlin: Springer, 2011.
- Schweiger I. Donepezil: Nutzen-Risiko-Bewertung unter versorgungsmedizinischen Bedingungen. In: Haen E (Hrsg.). *Klinische Pharmakologie*. Vol. 9. Pentling: SASKA Verlag, 2011.
- Wittmann M, Hausner H, Haen E, für die AGATE. Einsatz von Flupentixol in psychiatrischen Versorgungskrankenhäusern – eine Stichtagsauswertung der AGATE (Arbeitsgemeinschaft Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Erkrankungen). In: Glaser T, Messer T (Hrsg.). *Blickpunkt Flupentixol – ein Antipsychotikum mit Zukunft*. Linkenheim-Hochstetten: Aesopus Verlag e. K., 2006:13–34.
- Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Haen E, für die AGATE. Verordnungshäufigkeiten und Dosierungen von Neuroleptika. *Psychopharmakotherapie* 2007;14:243–6.
- Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Haen E, für die AGATE. Folgen neu erkannter Arzneimittelrisiken auf die Antipsychotikaverordnungen bei Demenzerkrankungen. *Psychiatr Prax* 2009;36:1–3.
- Wittmann M, Hausner H, Hajak G, Klein HE et al. für die AGATE. Suizidalität und Psychopharmakotherapie im höheren Lebensalter – Eine Auswertung der AGATE. *Suizidprophylaxe* 2009;36:82–4.
- Wittmann M, Hausner H, Brauner S, Hajak G, et al. für die AGATE. Medikamentöse Therapie bei Persönlichkeitsstörungen – eine Auswertung der AGATE. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:246–50.
- Wittmann M, Dachl J, Berges N, Hajak G, et al. für die AGATE. Reexposition mit Clozapin nach Arzneimittelfieber – Ein UAW-Fall aus der Datenbank der AGATE. *Psychopharmakotherapie* 2009;16:253–5.
- Worek F, Weber K, Haen E. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter so genannten atypischen Neuroleptika. *Psychopharmakotherapie* 2007;14:247–52.