

Aus der Abteilung Psychiatrie und Psychotherapie
(Prof. Dr. med. P. Falkai)
im Zentrum Psychosoziale Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie:
Vergleich der schweren unerwünschten
Arzneimittelwirkungen von Citalopram und Escitalopram**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von
Kathrin Bauer
aus Erfurt

Göttingen 2010

Dekan:

Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. E. Rütter

II. Berichterstatter/in:

PD Dr. med. M. Heinze

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

29.09.2010

INHALTSVERZEICHNIS

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	IV
Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
1 EINLEITUNG	1
1.1 Theoretische Grundlagen	2
1.1.1 SSRIs: Pharmakologische Gruppenbildung.....	2
1.1.2 SSRIs: Therapeutischer Effekt und Wirkmechanismus.....	3
1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung.....	5
1.2.1 Internationale Definition und Klassifikation von UAWen	5
1.2.2 Diagnose und Kausalitätsbeurteilung von UAWen.....	6
1.2.3 UAW-Erfassung vor der Marktzulassung eines Medikamentes	7
1.2.4 UAW-Erfassung nach Marktzulassung eines Medikamentes.....	8
1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Citalopram und Escitalopram.....	9
1.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien	9
1.3.2 Informationen der Fachinformation zum UAW-Profil von Citalopram.....	12
1.3.3 Informationen der Fachinformation zum UAW-Profil von Escitalopram	13
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	15
2 MATERIAL UND METHODEN.....	17
2.1 Die Studie zur „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP)	17
2.2 AMSP: Definition der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW).....	17
2.3 AMSP: Umfang erfasster UAWen.....	21
2.4 AMSP: Dokumentation schwerer UAWen	22
2.5 AMSP: Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen medikamentöser Therapie und beobachtetem Ereignis.....	23
2.6 AMSP: Allein- und Kombinationsanschuldigungen.....	27
2.7 Erfassung der Falldokumentationen in der AMSP-Datenbank	28
2.8 AMSP: Erhebung und Berechnung der Stammdaten der insgesamt überwachten Population.....	29
2.9 AMSP: Berechnung des Inzidenzrisikos (kurz: Risiko).....	30
2.10 AMSP: Statistische Auswertung der erfassten Daten.....	30
2.10.1 Gruppentestung und Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit.....	31
2.10.2 Konfidenzintervalle	33
3 ERGEBNISSE	34
3.1 Fragestellung 1: Welche Trendentwicklung für die Anwendung von Citalopram bzw. Escitalopram zeigt sich a) in Relation zur allgemeinen Anwendung von Antidepressiva und b) beim direkten Vergleich beider Medikamente im stationären Bereich?.....	34

3.1.1	Anwendungshäufigkeit von Citalopram bzw. Escitalopram in Relation zur allgemeinen Anwendung von Antidepressiva.....	34
3.1.2	Anwendungshäufigkeit von Citalopram und Escitalopram im stationären Bereich 35	
3.2	Fragestellung 2: Wie viele Fälle (WGrad 0-3) schwerer UAWen wurden insgesamt für a) Citalopram; b) Escitalopram berichtet, und inwiefern handelte es sich dabei um Mono- bzw. Kombinationstherapien?	36
3.2.1	Citalopram	36
3.2.2	Escitalopram.....	36
3.3	Fragestellung 3: Bestehen Unterschiede in der Inzidenz aufgetretener schwerer UAWen bei Citalopram zwischen den im Folgenden näher zu analysierenden Beobachtungszeiträumen 2002-2006 und 1993-2006?.....	37
3.4	Fragestellung 4: Existieren Unterschiede bezüglich der Inzidenz schwerer UAWen zwischen einer medikamentösen Therapie mit Citalopram im Vergleich zu einer Escitalopram-Therapie?.....	38
3.5	Fragestellung 5: Gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlich eingenommenen Dosismenge und dem Auftreten seltener schwerer UAWen bei Citalopram oder Escitalopram?	39
3.6	Fragestellung 6: Gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen individuellen Eigenschaften bei 1) Geschlecht, 2) Alter oder 3) Diagnosegruppe und dem Auftreten seltener schwerer UAWen bei Citalopram beziehungsweise Escitalopram?	39
3.6.1	Geschlecht	39
3.6.2	Alter	40
3.6.3	Diagnosegruppe	41
3.7	Fragestellung 7: Gibt es Hinweise auf einzelne Arzneimittel, die in Kombinationen mit Citalopram beziehungsweise Escitalopram gehäuft zu schweren UAWen (WGrad 2-3) führten?.....	41
3.7.1	Citalopram	41
3.7.2	Escitalopram.....	43
3.8	Fragestellung 8: Welche konkreten UAW-Profile besitzen Citalopram beziehungsweise Escitalopram (WGrad 2-3)?	44
3.8.1	Citalopram	44
3.8.2	Escitalopram.....	45
3.8.3	Existieren Hinweise auf Unterschiede zwischen beiden UAW-Profilen (WGrad 2-3)?	46
3.9	Fragestellung 9: Welche Risikofaktoren lassen sich anhand von Kasuistiken der am häufigsten berichteten schweren UAWen bei Citalopram und Escitalopram identifizieren?.....	47
3.9.1	Allergische Hautreaktion	48
3.9.2	Delir	50
3.9.3	Grand-mal-Anfall	51
3.9.4	Hyponatriämie	52
3.9.5	Serotonin-Syndrom und serotonerge UAW	55
3.10	Fragestellung 10: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken der Todesfälle und lebensbedrohlicher UAWen bei Citalopram und Escitalopram?	57
3.11	Fragestellung 11: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken bisher unbekannter schwerer UAWen bei Citalopram und Escitalopram?	59

3.11.1	Unbekannte schwere UAW bei Citalopram	59
3.11.2	Unbekannte schwere UAW bei Escitalopram.....	61
3.12	Fragestellung 12: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken von Medikamenteninteraktionen (WGrad 5 / 6) bei Citalopram und Escitalopram?	63
4	DISKUSSION	65
4.1	Vergleich der geschätzten Inzidenzen schwerer UAWen zwischen Citalopram und Escitalopram	66
4.2	Patientenbezogene Einflussfaktoren für ein erhöhtes UAW-Risiko bei Citalopram und Escitalopram (WGrad 2-3).....	67
4.2.1	Medikamentenkombination (WGrad 2-3)	69
4.3	Vergleich der UAW-Profile schwerer UAW bei Citalopram und Escitalopram (WGrad 2-3)	70
4.4	Auswertung der Kasuistiken zu Citalopram und Escitalopram	71
4.4.1	Allergische Hautreaktion	71
4.4.2	Delir	72
4.4.3	Grand-mal-Anfall	73
4.4.4	Hyponatriämie	74
4.4.5	Serotonin-Syndrom und serotonerge UAW	75
4.5	Todesfälle und lebensbedrohliche Verläufe von UAWen	75
4.6	„Mögliche“ bisher unbekannte UAWen von Citalopram oder Escitalopram.....	77
4.7	Methodische Limitationen der Arbeit	78
5	ZUSAMMENFASSUNG	79
6	ANHANG: Tabelle 44 - 48	82
7	LITERATURVERZEICHNIS	88

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Chemische Struktur der SSRIs, Darstellung mit Chiralitätszentren als Enantiomere bzw. Razemat	3
Abbildung 2: Prozentualer Anteil von Citalopram- bzw. Escitalopram-Verschreibungen an stationär mit Antidepressiva behandelte Patienten im AMSP-Programm (1994 bis 2006).....	34
Abbildung 3: Inzidenz aller schweren UAWen (WGrad 2-3) von Citalopram und Escitalopram zwischen 1993-2006 zusammengefasst in UAW-Kategorien (Angabe in %).....	47

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Systematischer Überblick zu den berichteten schweren UAWen aus randomisierten Vergleichsstudien zwischen Citalopram und Escitalopram.....	10
Tabelle 2: Fachinformation Cipramil® 2008.....	12
Tabelle 3: Fachinformation Cipralext® 2007.....	14
Tabelle 4: Definition einer schweren UAW beim AMSP-Programm.....	18
Tabelle 5: Übersicht der AMSP-Richtlinien zur Definition schwerer UAWen.....	18
Tabelle 6: Ablauf der UAW-Erfassung – Schema.....	23
Tabelle 7: Prozedere der Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrads (WGrad).....	24
Tabelle 8: Übersicht der Zusammenhangsbeurteilung.....	24
Tabelle 9: Definition von Allein- und Kombinationsanschuldigung.....	28
Tabelle 10: Kontingenztafel für Chi-Quadrat-Test (allgemein).....	31
Tabelle 11: Darstellung absoluter und berechneter Patientenzahlen von Citalopram bzw. Escitalopram zwischen 1993 und 2006.....	35
Tabelle 12: Anzahl der Fälle, in denen eine UAW unter Beteiligung einer Citalopramgabe auftrat, aufgeschlüsselt nach Mono- bzw. Kombinationstherapie und Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung.....	36
Tabelle 13: Anzahl der Fälle, in denen eine UAW unter Beteiligung einer Escitalopramgabe auftrat, aufgeschlüsselt nach Mono- bzw. Kombinationstherapie und Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung.....	36
Tabelle 14: Anzahl schwerer UAWen (WGrad 0-3) von Citalopram im Zeitraum von 1993-2006 bzw. 2002-2006 und Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach den Wahrscheinlichkeitsgraden „kein kausaler Zusammenhang“ (WGrad 0), „möglicher Zusammenhang“ (WGrad 1), „wahrscheinlicher“ oder „sicherer Zusammenhang“ (WGrad 2-3).....	37
Tabelle 15: Anzahl aller wahrscheinlichen und sicheren schweren UAWen (WGrad 2-3) von Citalopram im Zeitraum von 2002-2006 bzw. 1993-2006 und Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach Allein- und Kombinationsanschuldigung.....	38
Tabelle 16: Anzahl der schweren UAWen (WGrad 1-3 und WGrad 2-3) bei Citalopram- und Escitaloprameinnahme im Zeitraum von 2002-2006, Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung.....	38
Tabelle 17: Vergleich zwischen der durchschnittlich eingenommenen Dosismenge, die von der Gesamtheit aller Patienten mit Citalopram/Escitalopram-Therapie eingenommen wurde, und der durchschnittlichen Dosis der Patienten, die eine schwere UAW entwickelt haben.....	39
Tabelle 18: Inzidenz aufgetretener schwerer UAW bei Männern und Frauen im Zusammenhang mit Citalopram-Therapie bei „wahrscheinlichen und sicheren“ Fällen (WGrad 2-3).....	40
Tabelle 19: Inzidenz schwerer UAWen bei Citalopram und Escitalopram innerhalb der Altersgruppen: 1-30 Jahre, 31-61 Jahre, 61-91 Jahre und mehr als 91 Jahre.....	40

Tabelle 20: Inzidenz schwerer UAWen bei Citalopram innerhalb der Diagnosegruppen: Depression, Schizophrenie, Neurose/ Persönlichkeitsstörungen, organische Psychosen, Sucht, Manie, sonstige psychiatrische Diagnosen.....	41
Tabelle 21: Angeschuldigte Zweierkombination aus Citalopram und anderem (Psycho-) Pharmakon (WGrad 2-3).....	42
Tabelle 22: Medikamentenkombinationen mit Citalopram, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAW (WGrad 2-3) führten.....	43
Tabelle 23: Angeschuldigte Zweierkombination aus Escitalopram und anderem (Psycho-) Pharmakon (WGrad 2-3).....	43
Tabelle 24: Medikamentenkombinationen mit Escitalopram, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAW (WGrad 2-3) führten.....	44
Tabelle 25: Qualitative Beschreibung schwerer UAWen bei Citaloprimeinnahme (WGrad 2-3).....	44
Tabelle 26: Qualitative Beschreibung schwerer UAWen bei Escitaloprimeinnahme (WGrad 2-3).....	45
Tabelle 27: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von allergischer Hautreaktion (n=5) (WGrad 2-3).....	48
Tabelle 28: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von allergischer Hautreaktion (n=7) (WGrad 2-3).....	49
Tabelle 29: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Delir (n=7) (WGrad 2-3).....	50
Tabelle 30: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Delir (n=1) (WGrad 2-3).....	51
Tabelle 31: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Grand-mal-Anfall (n=5) (WGrad 2-3).....	51
Tabelle 32: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe (n=1) eines aufgetretenen Grand-mal-Anfalls (WGrad 2-3).....	52
Tabelle 33: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle (n=9) von Hyponatriämie (WGrad 2-3).....	52
Tabelle 34: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle (n=7) von Hyponatriämie (WGrad 2-3).....	54
Tabelle 35: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Serotonin-Syndrom (n=4) und seretonerger UAW (n=1) (WGrad 2-3).....	55
Tabelle 36: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Serotonin-Syndrom (n=1) und seretonerger UAW (n=1) (WGrad 2-3).....	56
Tabelle 37: Detaillierte Kasuistiken des Todesfalls unter Citalopramgabe (WGrad 1).....	57
Tabelle 38: Detaillierte Kasuistiken der Fälle mit lebensbedrohlichem Verlauf (n=3) unter Citalopramtherapie (WGrad 2-3).....	58
Tabelle 39: Auswertung der schweren UAWen, für die Citalopram als mögliche Ursache in Frage kommt, aufgeschlüsselt nach Gründen für die Bewertung mit WGrad 1.....	60
Tabelle 40: Detaillierte Kasuistiken (n=2) der bisher unbekanntenen schweren UAWen bei Citalopramtherapie (WGrad 1).....	60

Tabelle 41: Auswertung der schweren UAWen, für die Escitalopram als mögliche Ursache in Frage kommt, aufgeschlüsselt nach Gründen für die Bewertung mit WGrad 1.....	62
Tabelle 42: Detaillierte Kasuistiken (n=2) von bisher unbekanntem schweren UAWen bei Escitalopram-Therapie (WGrad 1).....	62
Tabelle 43: Detaillierte Kasuistik (n=1) einer Medikamenteninteraktion unter Citalopram-Gabe (WGrad 5).....	64
Tabelle 44: Klassifikation: Übersicht der sechs UAW-Arten.....	82
Tabelle 45: Anzahl der zu untersuchenden Patienten, um einen Fall einer UAW mit gegebener Häufigkeit zu beobachten.....	82
Tabelle 46: Adressen beteiligter Kliniken.....	83
Tabelle 47: Erfassungsbogen der Patientendaten.....	85
Tabelle 48: EDV-Erfassung von Medikation und Fallbeurteilung.....	87

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AD	Antidepressivum
AkdÄ	Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
AMG	Arzneimittelgesetz
AMSP	Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie
AMÜP	Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BZD	Benzodiazepin
CYP-P450-System	Cytochrom-P450-System
DA	Dopamin
EMA	European Medicines Agency
EPMS	Extrapyramidalmotorische Störungen
FDA	Food and Drug-Administration
HWZ	Halbwertszeit
KI	Konfidenzintervall
MAO-Hemmer	Monoaminoxidaseinhibitor
Med.	Medikament
MHRA	Healthcare products Regulatory Agency
NA	Noradrenalin
NL	Neuroleptikum
TCA	Trizyklische Antidepressiva
SSRI	Selektive-Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WGrad	Wahrscheinlichkeitsgrad
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 EINLEITUNG

„Escitalopram: Superior to Citalopram or a Chiral Chimera?“, so titelten Svensson und Mansfield 2004. Sie umreißen damit die Frage einer jeden akademischen Arbeit, die sich um einen wissenschaftlichen Beitrag zum Vergleich der Antidepressiva Citalopram und Escitalopram verdient machen will, so auch der hier vorliegenden.

Doch worum geht es bei „chiral“? Und warum „Chimera“?

Chiralität oder „Händigkeit“ (griechisch: cheir = Hand) bezeichnet eine Eigenschaft komplex gebauter Moleküle, die mindestens ein Asymmetriezentrum besitzen, d. h. ein Atom, von dessen Bindungspartnern keiner dem anderen gleicht (Zeeck et al. 2003; Petersen 2000). Ein solches Molekül kann zwei unterschiedliche Formen annehmen, die sich, wie die menschlichen Hände, nicht durch Drehung innerhalb einer Ebene zur Deckung bringen lassen, sondern sich wie Bild und Spiegelbild zueinander verhalten (Testa 1986). Das Zentrum der Asymmetrie ist häufig, aber nicht in jedem Fall, ein so genanntes asymmetrisches C-Atom mit vier unterschiedlichen Substituenten. Die möglichen Konformitätsformen des Moleküls heißen Enantiomere.

Chiralität ist eine wichtige chemische Eigenschaft, da ein Großteil der in der Natur vorkommenden Verbindungen chiral ist. So entfalten Wirkstoffe ihre biologische Aktivität aufgrund von Wechselwirkungen mit Proteinen. Wie eine Hand nur in den entsprechenden Handschuh mühelos hineinpasst, so ist die Affinität des Wirkstoffs am Wirkungsort nur dann hoch, wenn die Raumkonformitäten von Wirkstoff und -ort einander entsprechen (Zeeck et al. 2003; siehe auch: Bonner 2000; Popa 1997).

Das Antidepressivum Citalopram wird in Deutschland seit 1996 als Razemat vermarktet, in dem R- und S-Enantiomer zu gleichen Teilen enthalten ist. Der beobachtbare pharmakologische Effekt von Citalopram beruht dabei in erster Linie auf der Wirksamkeit seines rechtsdrehenden (S)-(+)-Enantiomer, Escitalopram (Hyttel et al. 1992). 2003 wurde Escitalopram hierzulande in isolierter Form als Medikament auf den Markt gebracht (Fricke und Schwab 2004). Das Ersetzen eines razematischen Wirkstoffes durch sein wirksames Enantiomer ist kein Einzelphänomen (Petersen 2000). Im angelsächsischen Sprachraum diskutiert man diese Entwicklung des medizinischen Fortschritts unter dem Begriff „chiral switches“ (Tucker 2000; Hindmarch 2001; Hutt und Tan 1996; Islam et al. 1997; Mansfield et al. 2004; Svensson und Mansfield 2004). Die möglichen Vorteile eines „chiral switches“ sind vielfältiger Natur. Enantiomere können äußerst unterschiedliche pharmakodynamische und –kinetische Eigenschaften besitzen. So liegt in manchen Fällen die gesamte pharmakologische Aktivität des Razemats bei einem der beiden Enantiomere, während das andere Enantiomer die Wirkung seines optischen Gegenpols antagonisiert oder sogar zu unerwünschten Effekten führen kann. Des Weiteren können

beide Enantiomere in ihrem metabolischen Abbau sowohl bei der Geschwindigkeit als auch beim Muster der beteiligten Enzyme differieren, was nutzbare Unterschiede in Wirkdauer und -stärke sowie im Wechselwirkungspotenzial zur Folge haben kann. In all diesen genannten Zusammenhängen wäre die gezielte Entwicklung eines Medikamentes mit reinem Enantiomer von großem therapeutischem Wert (Hindmarch 2001; Petersen 2000). Andererseits verbinden sich mit einer Chiralitätsumstellung auch für Pharmaunternehmen gewisse Vorteile. Zum einen muss für eine Zulassung nicht die gesamte Dokumentation neu erstellt werden, sondern es können bestimmte Daten des Razemats übernommen werden, zum anderen wird der Patentschutz erneut erteilt (Strong 1999). Da diese Vorteile unter Umständen einen ausreichenden Anreiz bieten, auch Razemate, bei denen sich das inaktive Enantiomer als pharmakologisch vollkommen inert erwiesen hat, durch ihr aktives Enantiomer zu ersetzen, ist die Frage nach Trugbildern (Chimären) und Scheininnovationen bei „chiral switches“ durchaus berechtigt.

Bei einer Untersuchung der Wirkungsweise von Citalopram/Escitalopram sind sowohl die therapeutische Effektivität als auch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen von klinischem Interesse. Der Hauptschwerpunkt dieser Arbeit liegt im Bereich der Arzneimittelsicherheit mit Blick auf die konkreten schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWen). Ein Vergleich der UAW-Profile von Escitalopram und Citalopram soll Aufschluss darüber geben, ob und inwiefern eine Escitalopram-Therapie Vorteile im Bereich der Arzneimittelsicherheit im Vergleich zu seinem Razemat Citalopram aufweist.

1.1 Theoretische Grundlagen

1.1.1 SSRIs: Pharmakologische Gruppenbildung

Antidepressiva dienen der Behandlung affektiver Störungen. Sie sind eine heterogene Pharmakagruppe, die bei depressiven Syndromen unterschiedlicher nosologischer Zuordnung stimmungsaufhellend wirken und zudem entweder einen antriebssteigernden oder sedierenden Effekt besitzen. Mehrere dieser Substanzen weisen darüber hinaus eine anxiolytische Wirksamkeit auf (Benkert und Hippus 2005). Die Systematisierung der Antidepressiva auf Basis ihres primären Angriffspunkts im zentralen Nervensystem (ZNS) unterscheidet zwischen: Monoaminoxidase-Inhibitoren (MAO-Hemmer), Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren und Arzneistoffen mit anderen Wirkmechanismen (Benkert und Hippus 2005).

Citalopram und Escitalopram (Abbildung 1) sind Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren und der Untergruppe „überwiegend oder selektive Serotonin-Rückaufnahme-Hemmer“ zugeordnet. Die englische Bezeichnung dieser Untergruppe lautet Selective-Serotonin-

Reuptake-Inhibitor (SSRI). Momentan sind sechs verschiedene SSRIs in Deutschland zugelassen: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin.

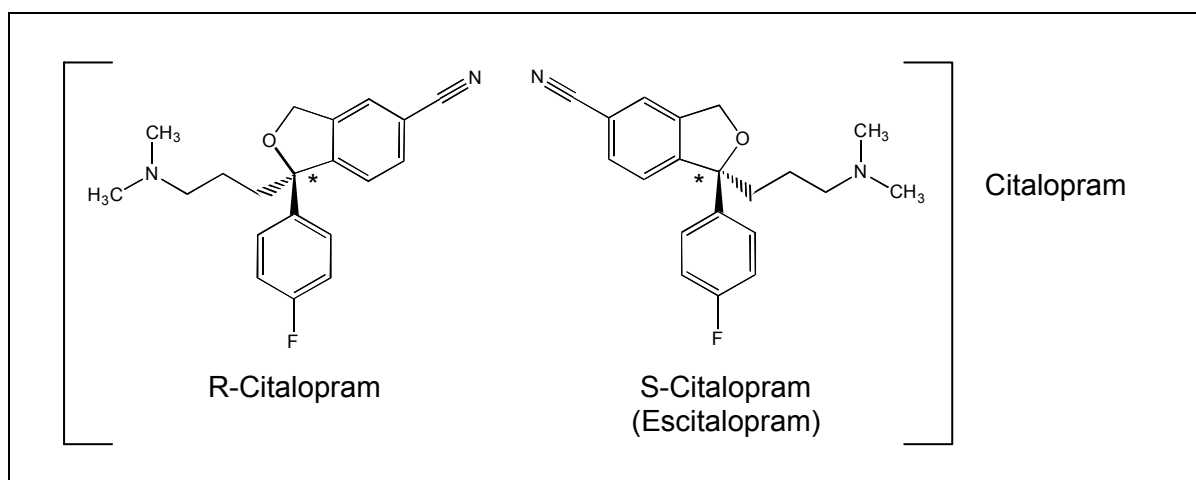


Abbildung 1: Chemische Struktur der SSRIs, Darstellung mit Chiralitätszentren als Enantiomere bzw. Razemat

1.1.2 SSRIs: Therapeutischer Effekt und Wirkmechanismus

Die SSRIs lassen sich anhand der drei Hauptwirkungskomponenten von Antidepressiva wie folgt charakterisieren: Sie besitzen neben ihrer (für Antidepressiva obligaten) stimmungsaufhellenden Wirkung auch anxiolytische Wirksamkeit und bedingen eine psychomotorische Antriebssteigerung (Göthert et al. 2005). Die Frage, ob das Einnehmen von SSRIs darüber hinaus mit einem erhöhten Suizidrisiko verbunden ist, wird kontrovers diskutiert (Carrasco und Sandner 2005). Jedoch zeigten klinische Studien, dass bei Kindern und Jugendlichen, die mit SSRIs behandelt wurden, häufiger suizidale Verhaltensweisen (Suizidversuch und Suizidgedanken) auftraten, weswegen Citalopram und Escitalopram nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden sollten (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation CipraleX® 2007).

Die Wirkungsweise von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern beruht bei allen Substanzen dieser Medikamentengruppe auf demselben Mechanismus: der Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung durch Blockade des präsynaptischen Serotonin-Transporters (SERT). Diese Hemmung führt zu einem unmittelbaren Anstieg der Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt (Pineyro und Blier 1999). Bei Citalopram ist vor allem das S-Enantiomer, Escitalopram, für den biologischen Effekt am SERT verantwortlich (Hyttel et al. 1992). Der SERT besitzt zwei Bindungsstellen. Dabei hat eine, die primäre Bindungsstelle, eine hohe Affinität zur Bindung von Escitalopram. Wird diese primäre Bindungsstelle von Escitalopram besetzt, führt dies über eine Konformitätsänderung des Transporterproteins zur Hemmung der Serotonin-Wiederaufnahme, ohne dass

Escitalopram selbst in die Zelle aufgenommen wird (Chen et al. 2005). Neben der soeben beschriebenen primären Bindungsstelle gibt es eine zweite Bindungsstelle, die als „allosteric site“ bezeichnet wird (Plenge et al. 1991). Beide Enantiomere können an der allosterischen Seite ankoppeln, jedoch besitzt R-Citalopram eine dreifach schwächere Affinität zu dieser allosterischen Bindungsstelle als Escitalopram (Chen et al. 2005). Es wird vermutet, dass das Ankoppeln des R-Enantiomers an der allosterischen Seite eine kürzere Bindungszeit des Escitaloprams an der primären Bindungsstelle zur Folge hat, was die beobachtbaren Effizientunterschiede des Direktvergleichs zwischen Citalopram versus Escitalopram mit äquivalenten Escitalopram-Mengen im Rahmen präklinischer Zell- und Tiermodelle erklären könnte (Sanchez 2003; Sanchez et al. 2003). Darüber hinaus haben Hyttel und seine Kollegen 1992 sowohl das Razemat Citalopram als auch Escitalopram im Hinblick auf ihre Affinität zu verschiedensten Rezeptoren untersucht und kamen dabei zu dem Urteil, dass die Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmung der einzige Mechanismus sei, der die pharmakologischen und klinischen Effekte von Citalopram bestimmen würde (Hyttel et al. 1992).

Die antidepressive Wirkungsweise von Citalopram/Escitalopram wird im Rahmen der Monoamin-Mangel-Hypothese erklärt. Diese besagt, dass Depression auf eine Unterfunktion in mindestens einem der drei wichtigen Neurotransmittersysteme, dem noradrenergen, dem dopaminergen und/oder dem serotonergen System, zurückzuführen ist, so dass eine Kompensation des Monoaminmangels zur Besserung der depressiven Symptomatik führen müsste (Coppen 1967; siehe auch Bunney und Davis 1965; Schildkraut 1965; Dinan 1996). Allerdings zeigt sich im klinischen Alltag, dass in der Regel zwischen zwei und vier Wochen bis zum Eintritt der antidepressiven Wirkung vergehen, obwohl die SSRIs nachgewiesenermaßen initial zu einer Erhöhung des Serotonin-Spiegels im synaptischen Spalt führen. Ein wichtiger Erklärungsansatz für den verzögerten Wirkungseintritt bei SSRIs ist die Untersuchung neuronaler Umbildungsprozesse, speziell die Desensibilisierung somatodendritischer (5-HT_{1A}) und terminaler (5-HT_{1D}) Autorezeptoren (Vaswani et al. 2003; Stahl 1998). Es wird davon ausgegangen, dass die SSRI-bedingte initiale Serotoninerhöhung im synaptischen Spalt zu einer verstärkten Stimulation dieser Autorezeptoren führt. Der dadurch ausgelöste negative Feedback-Effekt, welcher eine allgemeine Drosselung der Serotonin-Ausschüttung zur Folge hat, kann dann die Wirksamkeit der Wiederaufnahmemhemmer vollständig aufheben (Rothman und Baumann 2002). Andere Erklärungsansätze des Phänomens, wie beispielsweise die Downregulation der postsynaptischen β -Adrenozeptoren, spielen für die Wirkungsweise von SSRIs keine Rolle (Hyttel 1994).

1.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkung

1.2.1 Internationale Definition und Klassifikation von UAWen

Bei Einnahme eines Medikamentes ist es in der Regel nicht möglich, eine pharmakologische Wirkung gezielt auf einen pathologischen Zustand anzuwenden, ohne gleichzeitig auch andere Körpersysteme zu beeinflussen. Bei Medikamenteneinnahme treten somit nicht nur gewünschte Arzneimittelwirkungen auf, sondern auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWen). Die WHO definiert eine unerwünschte Arzneimittelwirkung als:

„A response to a drug which is noxious and unintended, and which occurs at doses normally used in man for the prophylaxis, diagnosis, or therapy of disease, or for the modification of physiological function.“
(WHO <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22676>).

Anhand ihres Pathomechanismus können sechs UAW-Arten, Typ A bis F, voneinander unterschieden werden (Edwards IR und Aronson 2000). Die beiden wichtigsten UAW-Arten sind dosisabhängige Typ-A-Reaktionen und dosisunabhängige Typ-B-Reaktionen. Typ-A-Reaktionen („augmented“) sind für einen Großteil aller UAWen verantwortlich und häufig vorhersehbar, da sie in der Regel als eine zu starke Ausprägung eines bekannten pharmakologischen Effektes der jeweiligen Substanz verstanden werden können. Durch eine Reduktion der Dosis ist daher häufig ein Rückgang der unerwünschten Symptomatik erreichbar. Typ-B-Reaktionen („bizarre“) sind selten, dosisunabhängig und oft nicht vorhersehbar, da ihr Auftreten nicht auf einen bestimmten pharmakologischen Effekt des Medikamentes zurückgeführt werden kann. Bei diesem UAW-Typ treten oft schwere Verläufe auf, die häufig zu bleibenden Schäden oder zum Tod des Patienten führen. Die Typ-B-Reaktionen lassen sich in allergische oder idiosynkratische Reaktionen einteilen. Dabei beruhen idiosynkratische Reaktionen auf einem genetisch bedingten Defekt entweder im Stoffwechsel der Arzneimittel oder an den entsprechenden Rezeptoren.

UAWen, die sowohl dosis- als auch zeitabhängig auftreten, werden als UAW-Typen C („chronic“) bezeichnet. Hierzu gehört beispielsweise die Hypokaliämie unter Laxanzienaufnahme, während man unter nur zeitabhängig auftretenden Typ-D-UAWen („delayed“) beispielsweise die Teratogenität von Medikamenten oder ihre Karzinogenität versteht. Typ-E-UAW („end of use“) bezieht sich auf die Gruppe der Entzugssyndrome, die erst nach der Beendigung des Arzneimittelanwendung auftreten. Typ-F-UAW („failure“) beschreibt die Gruppe der nicht erwarteten Therapieversager. Weiterführende Erläuterungen und Beispiele der unterschiedlichen UAW-Arten finden sich in Tabelle 44 im Anhang S. 82.

Auch der Term, schwere UAW oder „serious adverse effect“ bedarf einer näheren Bestimmung. So versteht man hierunter jedes medizinische Ereignis, das a) zum Tod führt

oder b) lebensgefährlich ist oder c) einen bleibenden Schaden verursacht oder d) einen Krankenhausaufenthalt notwendig macht, beziehungsweise diesen verlängert. Darüber hinaus gelten auch Krebs und angeborene Fehlbildungen als schwere UAW. Hiervon abzugrenzen sind jedoch Ereignisse, die im Rahmen des Ausprägungsgrades „leicht“, „moderat“ oder als „schwer“ (severe) bezeichnet werden, da nicht jede schwere (severe) Hautreaktion auch als schwere (serious) UAW anzusehen sei (Edwards IR und Aronson 2000). Die Umsetzung dieser internationalen Standards im Rahmen des AMSP-Programms ist in Kapitel 2.2, S. 17-21 erläutert.

1.2.2 Diagnose und Kausalitätsbeurteilung von UAWen

Um die Plausibilität eines vermuteten Zusammenhangs zwischen dem beobachteten Ereignis und der Einnahme eines Medikamentes zu beurteilen, sollten drei Ebenen differenziert betrachtet werden (Edwards IR und Aronson 2000; siehe auch: Egger et al. 2005; Hurwitz und Wade 1969; Seidl et al. 1966). Zum einen muss der zeitliche Zusammenhang, das „timing“, zwischen Beginn der Medikamenteneinnahme und dem Auftreten der UAW plausibel sein. Beispielsweise wären Symptome einer allergischen Reaktion vom Soforttyp innerhalb von Minuten nach der Medikamenteneinnahme zu erwarten, während Symptome eines Entzugsyndroms erst nach Absetzen der Medikation zu erwarten sind. Für UAWen, bei denen ein dosisabhängiger pharmakologischer Effekt vermutet wird, ist die Beobachtung des Verlaufs von besonderer Bedeutung. Deutliche Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang ergeben sich hierbei, wenn die Symptome nach Reduktion oder Absetzen der Therapie tatsächlich abklingen (Edwards IR und Aronson 2000; Egger et al. 2005).

Als zweite Ebene muss das Muster der beobachteten UAW berücksichtigt werden. Entspricht der Symptomverlauf beispielsweise einer typischen allergischen Reaktion? Lassen sich die Symptome durch pharmakologische Eigenschaften des Arzneimittels erklären und/oder wurden diese Effekte bereits in der Literatur für diese Substanzklasse beschrieben? Hierbei sollte auch die allgemeine Häufigkeit des beobachteten Symptoms berücksichtigt werden. So sind Kopfschmerzen eine sehr häufige Erscheinung, so dass sie auch zufällig zum gleichen Zeitpunkt mit einer Medikamenteneinnahme aufgetreten sein können, während ein Serotonin-Syndrom oder eine symptomatische Hyponatriämie eine allgemein sehr niedrige Inzidenz aufweisen, weswegen beim Auftreten dieser Entitäten ein kausaler Zusammenhang mit der eingenommenen Medikation wahrscheinlich ist (Edwards IR und Aronson 2000; Egger et al. 2005).

Auf einer dritten Ebene können gezielte Untersuchungen die Diagnose einer UAW untermauern. In Abhängigkeit von der jeweiligen UAW zählen hierzu beispielsweise Untersuchungen der Medikamenten-Serum-Spiegel oder Allergietests. Hierbei sollten

andere mögliche Ursachen für die Symptome, wie krankheitsbedingte Reaktionen oder die Einnahme anderer für die Symptome in Frage kommender Arzneimittel, ausgeschlossen werden. Als vergleichsweise sicherer Beweis zur Bestätigung des Kausalzusammenhangs für eine UAW gilt hierbei der positive Reexpositionversuch. Jedoch ist ein solcher sogenannter «Rechallenge», in vielen Fällen aufgrund der Gefährdung des Patienten, vor allem im Fall von B-Typ-Reaktionen, nicht möglich (Edwards IR und Aronson 2000; Egger et al. 2005).

Nach der Prüfung dieser Aspekte kann eine Kausalitätsbeurteilung durchgeführt werden, wofür innerhalb verschiedener Länder und Institutionen unterschiedliche Beurteilungsroutinen existieren (Stephens 1987). Das AMSP-Programm beziehungsweise dessen Vorläufer, die „Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie“, kurz AMÜP-Studie (1979-1989), hat sich bei seiner Kausalitätsbeurteilung an den Vorgaben von Hurwitz und Wade (1969) und Seidl et al. (1966) orientiert (Grohmann et al. 1994). Diese Beurteilungsroutine wurde bei der Weiterführung der Studie im Rahmen des AMSP-Programms weiterentwickelt und präzisiert (Grohmann et al. 2004), so dass die vorgestellten Plausibilitätskriterien in entsprechender Weise bei der Kausalitätsbeurteilung angewandt werden (siehe hierzu auch Kap. 2.5, S. 23-27).

1.2.3 UAW-Erfassung vor der Marktzulassung eines Medikamentes

Um bei der Zulassung eines Medikamentes sowohl dessen therapeutischen Effekt als auch die zu erwartenden Begleiterscheinungen beurteilen zu können, muss dessen pharmakologische Wirkungsweise im Rahmen klinischer Studien untersucht werden. Diese sind im Vorfeld der Markteinführung eines Medikamentes gesetzlich vorgeschrieben (§ 22 Abs. 2 Nr. 2 und 3 AMG).

Kontrollierte klinische Studien, die für eine Marktzulassung durchgeführt werden, haben eine durchschnittliche Teilnehmerzahl zwischen 1000 und 3000 Probanden, deren Therapiebedingungen wie applizierte Dosismenge, Komedikation oder Vorerkrankungen, präzise überwacht werden. Dieses Vorgehen ermöglicht eine exakte Kalkulation der Inzidenz einzelner UAWen. Aufgrund der Studiengröße ist man in der Lage, UAWen zu identifizieren, die bei mehr als 0,1% (1:1000) der therapierten Patienten auftreten (Asscher et al. 1995; Amery 1999; Rawlins und Jeffety 1991). Die Identifikation seltener UAWen benötigt dagegen eine deutlich höhere Patientenanzahl. Bei einer angenommenen Inzidenz der UAW von 1:10 000 müssen mindestens 30 000 Patienten mit einem Medikament behandelt werden, um mit einem Vertrauensbereich von 95% die UAW zu erfassen, die in 0,01% (1:10000) der Fälle auftreten (Pirmohamed et al. 1998; Rawlins 1995; siehe auch Tabelle 45 aus Keller 2006).

Das Problem, dass seltene unerwünschte Arzneimittelwirkungen aufgrund der begrenzten Teilnehmerzahl klinischer Studien vor der Marktzulassung schwer zu erfassen sind, stellt aber nur eine Ursache für die eingeschränkte Repräsentativität dieser Studien dar. Auch die sehr restriktiven Einschlusskriterien sind in diesem Zusammenhang kritisch zu beurteilen. Sie führen dazu, dass im Gegensatz zur klinischen Alltagssituation Einflussfaktoren wie beispielsweise Komorbidität, Komedikation, weibliches Geschlecht, Alter über 65 Jahren, Schwangerschaft im untersuchten Patientenkollektiv in der Regel stark unterrepräsentiert sind (Linden 1997; Müller-Oerlinghausen und Tiaden 2002). Diese Faktoren können jedoch die Häufigkeit des Auftretens einer UAW stark beeinflussen (Hurwitz 1969; Kando et al. 1995; Gurwitz und Avorn 1991; Meyer 2000). Darüber hinaus entwickelt sich die Anwendungspraxis von Medikamenten nach der Markteinführung häufig weiter. So werden Medikamente beispielsweise nicht nur in der Akuttherapie, für die sie getestet wurden, sondern auch als prophylaktische Langzeitbehandlung angewendet, oder in höheren Dosen an die Patienten abgegeben, was in beiden Fällen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben kann. Schließlich kann die Markteinführung neuer Arzneimittel das Auftreten bisher unbekannter pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Arzneimittel-Interaktionen zur Folge haben. Insbesondere für die Entdeckung und Beschreibung seltener UAWen ist daher eine Postmarketing-Pharmakovigilanz erforderlich (Engel et al. 2004; vgl. auch Zullino et al. 2002).

1.2.4 UAW-Erfassung nach Marktzulassung eines Medikamentes

Aus den zuvor genannten Gründen leitet sich die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Beobachtung und Untersuchung von Medikamenten auch nach ihrer Markteinführung ab. Das Prinzip der sogenannten Spontanerfassung von UAWen ist bislang am weitesten verbreitet und wird in Deutschland als einziges flächendeckendes System benutzt. Spontanerfassung basiert auf der selbständigen Meldung von erkannten oder vermuteten UAWen. In Deutschland berichten Ärzte ihre Beobachtungen oder Verdachtsfälle von UAWen an die Meldestelle der staatlichen oder berufsständischen Einrichtung (BfArM; AkdÄ) oder an den Hersteller. Die nationalen Institutionen (BfArM; AkdÄ) sammeln und bewerten diese Fallberichte und sind zudem dafür verantwortlich, ihre Ergebnisse der Öffentlichkeit mitzuteilen und gegebenenfalls regulativ einzugreifen (Engel et al. 2004). Ziele der Spontanerfassung sind das Erfassen: 1) seltener UAWen, 2) der Auswirkungen einer langfristigen Arzneimittelgabe, und 3) von UAWen bei Patienten mit besonderen Risiken beziehungsweise von Interaktionen (AkdÄ 2005).

Die Vorteile eines Spontanerfassungssystems liegen vor allem in der Möglichkeit, das gesamte Arzneimittelspektrum zu überwachen und, im Vergleich zu Studien, zeitlich unbefristete Beobachtungen von Medikamenten zu gewährleisten. Dadurch wird auch das

Erfassen seltener UAWen und der Arzneimittelwirkungen bei potentiellen Risikogruppen (ältere Patienten, Schwangere, Kinder) unter den Bedingungen der täglichen Praxis möglich. Die erhobenen Daten des Spontanmeldesystems unterliegen in ihrer Aussage jedoch starken Limitationen. So können hier meist nur Verdachtsfälle explorativ ausgewertet werden. Der Beweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen einem Arzneimittel und einer UAW ist in der Regel nicht möglich (AkdÄ 2005).

Ein bisher nicht gelöstes Problem für die Aussagekraft erhobener Daten im Rahmen des Spontanerfassungssystems ist, dass ein Großteil der aufgetretenen UAWen nicht gemeldet werden („under-reporting“). So bringt beispielsweise eine deutsche Studie, bei der 500 randomisiert ausgewählte Ärzte in Deutschland angeschrieben wurden, die mit Hilfe eines Fragebogens über ihr Meldeverhalten bei UAWen Auskunft geben sollten, zum Vorschein, dass bei einer Rücklauftrate von rund 50% fast 20% der befragten Ärzte das System der Spontanberichtserfassung nicht kennen. Dreißig Prozent der Ärzte waren die Meldewege nicht bekannt. Fast 70% der Ärzte gaben an, bereits einmal eine UAW zwar vermutet, aber nicht gemeldet zu haben (Hasford et al. 2002). Allgemein wird davon ausgegangen, dass nur 2–3%, maximal aber kaum 5% aller UAWen von Ärzten gemeldet werden (Wille und Schönhöfer 2002).

Weitere Nachteile eines Spontanerfassungssystems zeigen sich bei epidemiologischen Fragen zur Häufigkeit des Auftretens von UAWen. Hierfür muss bekannt sein, wie oft während eines definierten Zeitraums das Medikament innerhalb einer bestimmten Population angewendet wurde und wie häufig in dieser Population eine UAW aufgetreten ist. Da es jedoch keine genauen Daten zur Anzahl der Personen gibt, die einen Wirkstoff einnehmen, ist es nicht möglich, Angaben zur absoluten Häufigkeit bestimmter Risiken, zur Inzidenz einer UAW oder zum relativen Risiko zu machen. Dennoch werden mit Hilfe der Daten des Spontanmeldesystems Vergleiche zu Berichtshäufigkeiten bei Wirkstoffen der gleichen Gruppe vorgenommen, wodurch eine erhöhte Inzidenz seltener Ereignisse wie Rhabdomyolyse oder fulminantes Leberversagen erkannt werden kann. Dagegen ist es anhand dieser Daten nicht möglich ein vermehrtes Auftreten häufiger, unspezifischer Symptome oder UAWen, die auch Symptome der behandelten Krankheit sein können, zu identifizieren (AkdÄ 2005).

1.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei Citalopram und Escitalopram

1.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien

Bisher liegen die Daten aus fünf veröffentlichten randomisierten, doppelt-verblindeten, klinischen Studien zum Vergleich der antidepressiven Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen Escitalopram und Citalopram vor (Burke et al. 2002; Colonna et al. 2005; Lepola et al. 2003; Moore et al. 2005; Yevtushenko et al. 2007). Vier dieser Studien sind

Kurzzeitstudien (Burke et al. 2002; Lepola et al. 2003; Moore et al. 2005; Yevtushenko et al. 2007), die die antidepressive Wirksamkeit von Citalopram/Escitalopram in einem Zeitraum zwischen sechs bis acht Wochen untersuchen, während die Langzeitstudie von Colonna et al. (2005) Effektivität und Verträglichkeit von Escitalopram im Vergleich zu Citalopram über 24 Wochen beobachtet. Die Studien berichten das Auftreten von schweren UAWen in unterschiedlichem Umfang (siehe Tabelle 1). Jedoch zeigten sich in keiner Studie bei Laborwert-Kontrollen, EKG-Untersuchungen und Vitalzeichen-Beobachtungen signifikante oder klinisch relevante Unterschiede im Vergleich zur Ausgangssituation vor Therapiebeginn (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Systematischer Überblick zu den berichteten schweren UAWen aus randomisierten Vergleichsstudien zwischen Citalopram und Escitalopram

Studie	Länge in Wochen	Dosis (mg/d)	Anzahl Probanden	Alter in Jahren	schwere UAWen im Sinne von "serious events"	schwere UAW im Sinne von "severe events"
Burke et al. 2002	8	C: 40 EC: 10 EC: 20	P: 122 C: 125 EC:119 EC:125	18-65 Ø 40,0	nicht berichtet	Berichtet werden alle UAWen, die bei mindestens 10% der behandelten Patienten auftraten. Der UAW-Ausprägungsgrad ist nicht nachvollziehbar dargestellt, sondern begrenzt sich auf einen Hinweis im Text, wonach der Großteil der UAWen mild verlaufen sei. Zudem traten keine klinisch relevanten Unterschiede zur Ausgangssituation bei Laborparametern; Vitalzeichen (RR; HF); EKG; Gewicht auf.
Colonna et al. 2005	24	C: 20 EC: 10	C: 182 EC: 175	18-65 Ø 46	nicht direkt berichtet als Ursachen eines Therapieabbruchs wurden folgende schwere UAWen benannt: C : 3x Suizidalität; 2x Sexualstörungen; 1x Leberwerterhöhung EC: 3x Suizidalität; 1x aggregative Hypertension; 1x Tachykardie	Berichtet wird eine Liste der UAWen, die zum Therapieabbruch führten. Zudem werden alle UAWen, die bei mindestens 10% der behandelten Patienten auftraten, benannt. Es finden sich keine direkten Hinweise auf den Ausprägungsgrad der beobachteten UAWen. Zudem traten keine klinisch relevanten Unterschiede zur Ausgangssituation bei Laborparametern; Vitalzeichen (RR; HF); EKG; Gewicht auf.
Lepola et al. 2003	8	C: 20-40 EC: 10-20	P: 154 C: 160 EC: 155	18-65 Ø 44	nicht berichtet	Berichtet wird eine Liste der UAWen, die in mindestens 5% der Fälle und häufiger bei Citalopram- als in der Plazebogruppe auftraten. Der UAW-Ausprägungsgrad ist nicht nachvollziehbar dargestellt, sondern begrenzt sich auf einen Hinweis im Text, wonach der Großteil der UAWen mild oder moderat verlaufen sei und laut Untersuchern nicht von der Studientherapie verursacht wurde. Zudem traten keine klinisch relevanten Unterschiede zur Ausgangssituation bei Laborparametern; Vitalzeichen (RR; HF); EKG; Gewicht auf.
Moore et al. 2005	8	C: 40 EC: 20	152 142	18-65 Ø 45,1	C : 1x Suizid	Berichtet wird eine vollständige Liste der aufgetretenen UAWen, ohne Bewertung des Ausprägungsgrades.
Yevtushenko et al. 2007	6	C: 10 C: 20 EC: 10	C:106 C:108 EC:108	25-45 Ø 35	Es traten keine schweren UAWen auf.	Berichtet wird eine vollständige Liste der aufgetretenen UAWen, ohne Bewertung des Ausprägungsgrades.

C = Citalopram; EC = Escitalopram

RR = Blutdruck; HF = Herzfrequenz; EKG = Elektrokardiogramm

1.3.2 Informationen der Fachinformation zum UAW-Profil von Citalopram

Eine weitere Quelle des etablierten Wissens über UAWen stellt die Medikamentenbeschreibung im Rahmen der Fachinformation dar. Pharmazeutische Unternehmer sind gesetzlich verpflichtet, ärztlichem Fachpersonal eine detaillierte Beschreibung des verschreibungspflichtigen Arzneimittels zur Verfügung zu stellen (§ 11a, Abs. 1, Satz 1 AMG). Darüber hinaus ist gesetzlich festgelegt, welche Informationen eine Fachinformation enthalten muss (§ 11a, Abs. 1, Satz 1 AMG). Eine der Fachinformation Cipramil® 2008 entnommene Übersicht zu Nebenwirkungen von Citalopram und seinen Inzidenzen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fachinformation Cipramil® 2008

Häufigkeit	UAW
Sehr häufig ($\geq 1/10$)	Asthenie, Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Obstipation, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Übelkeit, vermehrtes Schwitzen
Häufig ($< 1/10, \geq 1/100$)	Abdominalschmerzen, Agitiertheit, Ängstlichkeit, Anormale Träume, Apathie, Arthralgie, ausbleibende Ejakulation, Diarrhö, Ejakulationsstörungen, Erbrechen, extrapyramidal motorische Störungen, Flatulenz, Gähnen, gestörtes Allgemeinbefinden, Geschmacksstörungen, Gewichtsabnahme, Gewichtszunahme, Harnretention, Hautausschlag, Herzklopfen, Impotenz, Juckreiz, Konzentrationsstörungen, lageabhängige Hypotonie, Müdigkeit, Myalgie, Nervosität, Parästhesie, Rhinitis, Sehstörungen, Schwindel, Tinnitus, Tachykardie, Verdauungsstörungen, vermehrter Speichelfluss, verminderter Appetit, verringerte Libido, Verwirrtheit, weibliche Orgasmusstörungen
Gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1000$)	Aggression, Allergische Reaktion, Atemnot, Bradykardie, Depersonalisation, Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal, Euphorie, Frauen: Menorrhagie, Gesteigerter Appetit, Haarausfall, Halluzinationen, Husten, Krampfanfälle, Manie, Mydriasis, Ödeme, Purpura, Photosensibilität, Urtikaria, Synkope
Selten ($< 1/1000 \geq 1/10000$)	Akathisie/Psychomotorische Unruhe, Dyskinesien, Ekchymosen, Endokrine Erkrankungen, Grand-mal-Krampfanfall, Hepatitis, Hyponatriämie, Serotonin-Syndrom, suizidale Gedanken, suizidales Verhalten
Sehr selten ($< 0,01\%$ oder unbekannt)	Anaphylaktische Reaktion, Angioödem, Bewegungsstörungen, (einschließlich rektale Blutungen), Erhöhung des Prolaktinspiegels, Frauen: Metrorrhagie, Galaktorrhö, gastrointestinale Blutungen, Männer: Priapismus, Nasenbluten, nächtliches Zähneknirschen, Pankreatitis, Panikattacken, Ruhelosigkeit, Thrombozytopenie

Quelle: Modifiziert nach Fachinformation Cipramil® 2008

Die Pharmakokinetik eines Arzneistoffs, das heißt die Konzentrationsveränderungen des Arzneistoffes im Organismus in Abhängigkeit von der Zeit, kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden (Mutschler 2001). Berücksichtigt werden müssen hierbei neben dem metabolischen Abbau durch das Cytochrom-P450-System (CYP-P450-System) auch patientenbezogene Eigenschaften wie Altersprozesse, Krankheiten oder genetischer Polymorphismus (Paneitz et al. 2000). Bei Citalopram ergeben sich pharmakokinetisch begründete therapeutische Konsequenzen im Sinne einer erniedrigten maximalen Behandlungsdosis für folgende Patientengruppen: Patienten über 65 Jahre, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und Patienten mit eingeschränkter CYP2C19-Funktion. Cimetidin ist ein potenter Inhibitor der Isoenzyme CYP2D6, CYP-3A4, CYP1A2, was einen moderaten Anstieg der durchschnittlichen Steady-State-Plasmaspiegel von

Citalopram verursacht. Bei hoher Dosierung beider Substanzen ist daher Vorsicht geboten (Fachinformation Cipramil® 2008).

Pharmakodynamische Interaktionen entstehen, wenn verschiedene Wirkstoffe an einem Rezeptor, Erfolgsorgan, Regelkreis oder an den gleichen Zielzellen synergetisch oder antagonistisch angreifen, das heißt sich in ihrer Wirkungsweise am Wirkungsort (Pharmakodynamik) beeinflussen (Mutschler 2001, Paneitz et al. 2000).

Im Zusammenhang mit Citalopram sind verschiedene pharmakodynamische Interaktionen bekannt. So bestehen pharmakodynamisch begründete Kontraindikationen für die gleichzeitige Einnahme von Citalopram und MAO-Hemmern wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms und für eine Kombinationstherapie mit Pimozid wegen der Gefahr von Herz-Rhythmus-Störungen.

Besondere Vorsicht wird empfohlen bei der Kombination von Citalopram mit serotonergen Wirkstoffen (z.B. Tramadol, Sumatriptan, Tryptophan) wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms; mit Arzneimitteln mit Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (z.B. nichtsteroidale Antiphlogistika, Dipyridamol, Ticlopidin, Phenothiazine, atypische Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva) wegen der Gefahr von Hämorrhagien; mit Johanniskrautpräparaten wegen der erhöhten Gefahr von Nebenwirkungen.

Ohne direkte Zuordnung zur Gruppe der pharmakodynamischen oder pharmakokinetischen Wechselwirkungen wird der Zusammenhang zwischen Citalopram-Einnahme und dem Auftreten von Hyponatriämien, Krampfanfällen und Diabetes mellitus in der Fachinformation Cipramil® 2008 wie folgt erläutert:

- Hyponatriämien: „Während der Behandlung mit Cipramil wurden selten Fälle von Hyponatriämie berichtet (...), die in der Regel nach Absetzen der Behandlung reversibel waren. Die meisten Berichte betrafen ältere Patienten, Patienten, die Diuretika einnahmen, oder Patienten, die aus anderen Gründen einen Volumenmangel hatten.“
- Krampfanfälle: „Cipramil sollte bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese nur mit Vorsicht angewendet werden.“
- Diabetes mellitus: „So wie für andere Serotoninwiederaufnahmehemmer beschrieben, könnte auch Cipramil den Insulin- und Glucosstoffwechsel beeinflussen und bei diabetischen Patienten eine Anpassung der antidiabetischen Therapie erforderlich machen.“

1.3.3 Informationen der Fachinformation zum UAW-Profil von Escitalopram

Wie bereits unter Abschnitt 1.3.2, S. 12 ausführlich erläutert, ist die Fachinformation eine wertvolle Quelle, über den etablierten Wissensstand zum Wirkungsprofil eines

Medikamentes Auskunft zu geben. Tabelle 3 ist eine der Fachinformation Cipralex® 2007 entnommene Übersicht zu den bekannten Nebenwirkungen von Escitalopram und ihren Inzidenzen.

Tabelle 3: Fachinformation Cipralex® 2007

Häufigkeit	UAW
Sehr häufig (> 1/10)	Übelkeit
Häufig (< 1/10, >1/100)	Arthralgie, Ängstlichkeit, anormale Träume, Diarrhoe, Erbrechen, Fieber, Frauen: Anorgasmie, Frauen und Männer: verringerte Libido, Gähnen, gesteigerter Appetit, Gewichtszunahme, Impotenz, Männer: Ejakulationsstörungen, Mundtrockenheit, Müdigkeit, Myalgie, Obstipation, Parästhesie, Ruhelosigkeit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Schwindel, Sinusitis, Tremor, vermehrtes Schwitzen, verminderter Appetit
Gelegentlich (< 1/100, > 1/1000)	Agitiertheit, Ausschlag, gastrointestinale Blutungen (einschließlich rektale Blutungen) Gewichtsabnahme, Geschmacksstörungen, Frauen: Metrorrhagie, Haarausfall, Juckreiz, Menorrhagie, Mydriasis, Nasenbluten, Nervosität, nächtliches Zähneknirschen, Ödeme, Panikattacken, Schlafstörungen, Sehstörungen, Synkope, Tachykardie, Tinnitus, Urtikaria, Verwirrtheit
Selten (< 1/1000 > 1/10000)	Aggression, Anaphylaktische Reaktion, Bradykardie, Depersonalisation, Halluzinationen, Serotonin-Syndrom, suizidbezogene Ereignisse
Sehr selten (< 0,01% oder unbekannt)	Angioödem, Bewegungsstörungen, Dyskinesien, Ekchymosen, Ergebnisse von Leberfunktionstests anormal, Galaktorrhö, Harnretention, Hepatitis, Hyponatriämie, inadäquate Sekretion des antidiuretischen Hormons, Krämpfe, Manie, Männer: Priapismus, orthostatische Hypotension, Thrombozytopenie

Quelle: Modifiziert nach Fachinformation Cipralex® 2007

Pharmakokinetisch begründete therapeutische Konsequenzen, im Sinne einer vorsichtigen Titration und einer insgesamt erniedrigten Höchstdosis bei der Behandlung, werden für folgende Patientengruppen empfohlen: Patienten über 65 Jahren, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und Patienten mit eingeschränkter CYP 2C19-Funktion. Des Weiteren sei Vorsicht geboten bei der gleichzeitigen Einnahme von Escitalopram und CYP2C19-Inhibitoren (z.B. Omeprazol, Esomeprazol, Fluvoxamin, Lansoprazol, Ticlopidin), Cimetidin (einem potenten Isoenzym-Inhibitor) und der Therapie von Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Fachinformation Cipralex® 2007).

Escitalopram ist selbst ein Inhibitor des Enzyms CYP2D6. Daher sollte die gemeinsame Therapie von Escitalopram mit Arzneimitteln, die hauptsächlich durch dieses Enzym metabolisiert werden, mit besonderer Vorsicht geschehen. Zu diesen Substanzen zählen unter anderem: Flecainid, Propafenon und Metoprolol, Desipramin, Clomipramin, Nortriptylin, Risperidon, Thioridazin und Haloperidol.

Aufgrund von pharmakodynamischen Interaktionen ist die gleichzeitige Gabe von Escitalopram und MAO-Hemmern kontraindiziert.

Darüber hinaus wird für folgende Kombinationen mit Escitalopram besondere Vorsicht empfohlen: serotonergen Arzneimitteln (z.B. Tramadol, Sumatriptan und andere Triptane) wegen der Gefahr eines Serotonin-Syndroms; Arzneimittel, die die Schwelle für Krampfanfälle herabsetzen (z.B. Trizyklika, SSRIs, Phenothiazine, Thioxanthene, Butyrophenone, Mefloquin, Bupropion, Tramadol); Antikoagulantien wegen der Gefahr von Hämorrhagie; Johanniskraut wegen einer Verstärkung der Nebenwirkungen; Lithium und Tryptophan wegen einer allgemeinen Wirkungsverstärkung dieser Medikamente.

Das Auftreten von Hyponatriämien und die Beeinflussung von Diabetes mellitus während einer Escitalopram-Therapie werden weder pharmakodynamischen noch pharmakokinetischen Wechselwirkungen direkt zugeordnet. In der Fachinformation Cipralex® 2007 werden sie jedoch wie folgt erläutert:

- Hyponatriämie: „Hyponatriämie (...) ist unter der Therapie mit SSRIs selten beschrieben worden und ist im Allgemeinen nach Absetzen der Therapie reversibel. Bei Risikopatienten, wie älteren Patienten, Zirrhose-Patienten oder Patienten, die gleichzeitig mit Arzneimitteln behandelt werden, die eine Hyponatriämie verursachen können, ist Vorsicht geboten.“
- Diabetes mellitus: „Bei Diabetikern kann die Behandlung mit SSRIs die Zuckerwerte verändern (Hypoglykämie oder Hyperglykämie). Es ist möglich, dass die Insulindosis und/oder die Dosis oraler Antidiabetika angepasst werden muss.“

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist ein strukturierter Vergleich der schweren UAWen von Citalopram und Escitalopram. Ausgangspunkt hierfür ist die klinisch relevante Fragestellung, welche Unterschiede bezüglich der Arzneimittelsicherheit zwischen der Therapie mit dem enantioselektiven Wirkstoff Escitalopram im Vergleich zum razematischen Arzneistoff Citalopram unter klinischen Alltagsbedingungen existieren.

Ergebnisse randomisierter klinischer Studien zeigten bisher keine therapeutisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Substanzen. Diese Studien haben aber aufgrund ihrer geringen Patientenzahlen und der restriktiven Einschlusskriterien nur eine begrenzte Evidenz im Bereich der Arzneimittelsicherheit. Auch das bisher vorhandene Wissen über die pharmakologische Wirkungsweise des R-Enantiomers, das sich in seinem Wirkungsprofil nicht von Escitalopram unterscheidet, jedoch aufgrund seiner geringen Potenz keinen oder allenfalls einen sehr geringen pharmakologischen Effekt besitzt, und der enantiomer-unabhängige Abbau über das CYP-System, geben weder pharmakokinetisch noch pharmakodynamisch begründbare Hinweise auf UAWen, die in erster Linie durch R-Citalopram verursacht werden (Hyttel et al. 1992; Baumann 1992;

Baumann und Rochat 1995). Anhand dieser Evidenzen und Überlegungen kann die Beteiligung von R-Citalopram an schweren UAWen jedoch nicht ausgeschlossen werden. Ein UAW-Profil-Vergleich basierend auf den Informationen der Fachinformation ist nicht möglich, da Inzidenzangaben ohne Bezugsgrößen wie Populationsgröße oder Populationsstruktur dargestellt sind.

Die hier vorliegende Arbeit basiert auf Daten, die im Rahmen der Multicentre-Studie „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) zwischen 1993 und 2006 erhoben wurden. AMSP ist ein unabhängiges, internationales Pharmakovigilanz-Programm zur Erfassung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWen) bei Psychopharmaka-Therapie im stationären Bereich. Konzeptioneller Ansatz und Herzstück dieses Projektes ist die Definition von Befunden und Ereignissen, die als schwere UAWen routinemäßig erfasst und in ausführlichen Falldokumentationen der AMSP-Zentrale gemeldet werden, sofern sie im stationären Alltag beobachtet wurden. Darüber hinaus werden Querschnittsdaten der insgesamt überwachten Population stationärer Patienten auf der Basis von Kompletterhebungen an definierten Referenztagen berechnet. Durch das Zusammenführen der ausführlichen Fall-Daten einerseits und der Querschnittsdaten andererseits können gruppenspezifische Inzidenz-Risikos berechnet werden. Dieses Studiendesign erlaubt einen strukturierten Inzidenz- und UAW-Profil-Vergleich beider Substanzen und ermöglicht damit eine empirische Prüfung der Annahme, dass das bisher als weitgehend wirkungslos geltende R-Citalopram tatsächlich keinen therapeutisch relevanten Effekt im Bereich der Arzneimittelsicherheit besitzt.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Die Studie zur „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP)

Das Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“, kurz AMSP, ist ein unabhängiges, internationales Pharmakovigilanz-Programm zur Erfassung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWen) unter Psychopharmaka-Therapie im stationären Bereich. Ziel ist es, Informationen über die Art und die Häufigkeit schwerer UAWen zu sammeln und beeinflussende Faktoren, wie Behandlungsbedingungen (Allein- oder Kombinationsanschuldigung) oder Patientencharakteristika (Alter, Geschlecht etc.), zu identifizieren.

Das Konzept von AMSP wird beschrieben als prospektive Kohortenstudie mit dynamischer Kohorte (Zullino et al. 2002). Anders als bei einer klassischen Kohortenstudie werden hierbei jedoch nicht die Teilnehmer einer bestimmten Gruppe im Zeitverlauf beobachtet, sondern nur die Ereignisse und Beobachtungen, die während des stationären Aufenthalts auftraten, beschrieben und dokumentiert. Dies bedeutet, dass alle Befunde und Ereignisse, die nach AMSP-Definition als schwere UAW zu werten sind, anhand feststehender Protokolle routinemäßig erfasst und in standardisierten Falldokumentationen der AMSP-Zentrale gemeldet werden. Der kausale Zusammenhang zwischen medikamentöser Therapie und dokumentiertem Ereignis wird bei den regelmäßig stattfindenden AMSP-Expertenrunden diskutiert und ebenfalls anhand feststehender Definitionen bewertet.

Die Gesamtheit der stationär behandelten Patienten dient dabei als Referenz- oder Kontrollgruppe. Für die Beschreibung der Gesamtpopulation werden die Querschnittsdaten der insgesamt überwachten stationären Patienten auf der Basis von Kompletterhebungen an definierten Referenztagen geschätzt (siehe hierzu Kapitel 2.8, S. 29 f.).

Ziel des dargestellten Studiendesigns ist das Berechnen von Inzidenz-Schätzern seltener, schwerer UAWen bei Psychopharmaka bezogen auf den stationären Bereich. Durch das Zusammenführen der standardisierten Fall-Daten einerseits und der geschätzten Querschnittsdaten andererseits können gruppenspezifische Inzidenz-Risiken berechnet werden. Die ausführliche Falldokumentation erlaubt des Weiteren eine Auswertung der erhobenen Daten zur Erstellung spezifischer Verträglichkeits-Profile einzelner Substanzen.

2.2 AMSP: Definition der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW)

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWen) sind Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie, die während einer therapeutischen oder prophylaktischen

Behandlung auftreten. Ausgeschlossen sind Reaktionen oder Effekte, die im Zusammenhang mit Überdosierungen zu beobachten sind oder die durch Ineffizienz der medikamentösen Behandlung hervorgerufen werden (Grohmann et al. 2004). Die AMSP-Definition einer schweren UAW ist in Tabelle 4 nachzulesen.

Tabelle 4: Definition einer schweren UAW beim AMSP-Programm

Allgemeine Definition der UAW: Generell wird ein Ereignis als unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) erfasst, wenn es unerwünscht ist und unter medikamentöser Behandlung in zu Therapie oder Prophylaxe geeigneter Dosis auftritt (also keine Intoxikation, keine Kunstfehler). Unwirksamkeit einer Medikation gilt nicht als UAW. Auch Symptome, die auf das Absetzen eines Medikamentes zurückzuführen sind, werden nicht als UAW erfasst. Im AMSP-Projekt werden nur solche UAWen erfasst, bei denen ein Psychopharmakon (mit)beteiligt ist.

Die Entscheidung darüber, wann eine UAW als "schwer" zu beurteilen ist, ist sicherlich schwierig, da es keine eindeutig definierbaren Kriterien hierfür gibt, auch wenn im Folgenden versucht wird, Kriterien zu umreißen. "Schwer" sind zunächst selbstverständlich alle UAWen, die eine vitale Gefährdung eines Patienten darstellen oder seine Gesundheit in erheblichem Maße beeinträchtigen; als "schwer" sollen aber auch solche Ereignisse erfasst werden, bei denen eine solche Gefährdung als potentielles Risiko bekannt ist. Daneben gilt für alle nicht quantitativ messbaren UAWen als ein wesentliches Einschlusskriterium die deutliche subjektive Beeinträchtigung des Patienten, die für den Arzt nachvollziehbar ist. Das Verweigern weiterer vom Arzt für notwendig gehaltener Medikation oder Abbruch der Behandlung durch den Patienten wegen einer UAW sind nicht ausreichend, um eine "schwere" UAW zu begründen.

Im Hinblick auf die in Abschnitt 1.2.1, S. 5 f. erläuterte internationale Klassifikation von UAWen werden im Rahmen des AMSP-Programms die Erfassung von UAWen des Typs E und F definitionsbedingt ausgeschlossen. Jedoch deckt sich die Beschreibung dessen, was als „schwere UAWen“ erfasst werden soll, weitgehend mit der Begriffsbestimmung des „serious adverse effect“ (Edwards und Aronso 2000).

Da die allgemeine AMSP-Definition von „schwerer UAW“ keine eindeutige Beurteilung des Einzelfalls ermöglicht, wurden für das AMSP-Programm ergänzende Richtlinien entwickelt, die nach Organsystemen organisiert sind. Eine Übersicht der zu dokumentierenden Krankheitsbilder und Symptome ist in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Übersicht der AMSP-Richtlinien zur Definition schwerer UAWen

Art der UAW	Definition
Psychisch:	<p>In jedem Fall erfasst werden das <i>Delir, paranoides/halluzinatorisches oder katatonies Syndrom, Depression und Manie</i>.</p> <p>Ebenfalls erfasst werden quantitative Bewusstseinsstörungen wie <i>Koma, Sopor, Somnolenz</i> und Verhaltensauffälligkeiten wie <i>Aggressivität, Zwangssymptomatik, Entwicklung einer psychischen oder physischen Abhängigkeit</i>.</p> <p><i>Sedation:</i> wenn sie schwer ist, das heißt, zu einer Behinderung im Alltag (zum Beispiel: schläft im Gespräch ein, schläft tagsüber stundenlang) oder zu internistischen Komplikationen (zum Beispiel: Ateminsuffizienz durch Aspiration) führt.</p> <p><i>Unruhe/Erregung:</i> wenn sie bedrohlich durch Selbst- oder Fremdverletzungsgefahr, wenn Fixierung oder besondere Überwachung erforderlich sind oder wenn sie erheblich beeinträchtigt (zum Beispiel: eine Verbindung von Unruhe mit intensiver Angst/ Panik oder wenn der Patient nicht in der Lage ist, wegen der Unruhe bestimmte alltagsrelevante Handlungen durchzuführen oder ein Gespräch zu führen).</p>

Art der UAW	Definition
	<p><i>Innere Unruhe und Angstzustände</i>: wenn sie subjektiv erheblich beeinträchtigt. Die Beurteilung muss hier auf einer Exploration des subjektiven Erlebens des Patienten beruhen. Entscheidend ist die Nachvollziehbarkeit der erheblichen subjektiven Beeinträchtigung (wie bei Unruhe).</p> <p>Darüber hinaus sind psychische UAWen immer dann "schwer", wenn sie besondere Maßnahmen, wie die Verlegung von einer offenen auf eine geschlossene Station, Intensivüberwachung oder Fixierung nach sich ziehen, wenn sie mit Suizidalität oder gar Suizidversuch einhergehen oder zum Beispiel bei Erregung oder quantitativer Bewusstseinsstörung zu Verletzungen, Aggressivität oder Unfällen führen.</p>
Suizidversuch/ Suizidhandlungen:	<p>Der Zusammenhang zwischen einem verabreichten Medikament und Suizidalität bzw. einer Suizidhandlungen ist oft schwer einzuschätzen.</p> <p>Anhaltspunkt für eine UAW ist dabei eine von außen beobachtete und/oder vom Patienten selbst berichtete Veränderung des Befindens bzw. des psychischen Befundes, die mit der verabreichten Medikation und der Entwicklung von Suizidalität/Suizidhandlung in Zusammenhang gebracht werden kann; z. B. Unruhe oder Antriebssteigerung, die unter einer Medikation neu auftritt oder zunimmt und in deren Rahmen dann die Suizidhandlung auftritt.</p> <p>Suizidalität oder Suizidversuche werden dann erfasst, wenn mindestens der Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen dem Ereignis und der Medikation besteht.</p> <p>Vollendete Suizide sollen in jedem Fall erfasst werden, um gerade bei diesen besonders schwer zu beurteilenden Ereignissen statistische Analysen auch unabhängig vom Anschuldigungsmodus möglich zu machen.</p> <p>Alle Fälle werden auf den Regionalkonferenzen jeweils diskutiert. Wenn dort ein möglicher Zusammenhang nicht ausgeschlossen wird, so werden die Fälle an Firmen und Behörden gemeldet, wenn die Beurteilung auf W=0 oder W=4 (nicht beurteilbar) lautet, so werden die Fälle nicht an die Firmen oder Behörden weitergeleitet, aber in der EDV-Zentrale unter der Rubrik „Suizid unter Psychopharmaka“ erfasst.</p>
Extrapyramidal- motorische Störungen (EPMS):	<p>Erfasst werden schwere und ungewöhnliche oder bisher unbekannte EPMS.</p> <p>In jedem Fall: neu auftretende <i>Spätdyskinesien</i>, <i>malignes neuroleptisches Syndrom</i> und <i>katatoniformes neuroleptisches Syndrom</i> (schweres Parkinsonoid + katatone Symptome, insbesondere Stupor).</p> <p><i>Frühdyskinesien</i>: wenn sie ungewöhnlich lang andauern, zu Komplikationen wie Kieferluxation oder der Beeinträchtigung von Atmung, Schlucken oder Sprechen führen oder das Gesamtbefinden erheblich beeinträchtigen.</p> <p><i>Pisa-Syndrom</i>: wird auch bei sehr frühem Auftreten als Pisa-Syndrom klassifiziert, wenn außer der Rumpfmuskulatur keine anderen Muskelgruppen betroffen sind; sind andere Muskeln mit involviert, handelt es sich um eine Frühdyskinesie.</p> <p><i>Atypische Dyskinesien</i>: Symptome, die wie Frühdyskinesien anmuten jedoch ungewöhnlich spät auftreten, oder Symptome die wie Spätdyskinesien erscheinen und vergleichsweise früh auftreten (< 3 Monate nach Beginn der Antipsychotika-Therapie), oder Dyskinesien, die gänzlich ungewöhnliche Ausprägung aufzeigen, werden hier erfasst.</p> <p><i>Parkinsonoid</i>: nach der Stadieneinteilung von Hoehn und Jahr werden Parkinsonoide ab Stadium 3, das heißt bei Beeinträchtigung der Alltagsfunktionen oder mit Sturzneigung, als „schwere“ UAW erfasst.</p> <p><i>Akathisie</i>: wird ab Grad 4 der Akathisie-Skala nach Barnes, das heißt, Unruhe mit offensichtlicher Gequältheit und Drang auf und ab zu laufen erfasst. Sie wird zudem erfasst, wenn der Patient kann nur wenige Minuten still sitzen oder liegen bleiben, oder wenn die Akathisie durch eine Depression oder gar Suizidalität kompliziert wird.</p> <p>Von der Akathisie ist dabei die oben beschriebene innere Unruhe sorgfältig abzugrenzen.</p>
Nicht extrapyramidale neurologische UAW:	<p>In jedem Fall sind <i>zerebrale Krampfanfälle</i>, <i>Serotonin-Syndrom</i> (mindestens 3 Symptome nach Sternbach), <i>Schluckstörung</i>, <i>Bruxismus</i>, <i>Glaukom</i> zu erfassen.</p> <p><i>Serotonerge UAWen</i>: das heißt Symptomkonstellationen, die auf eine serotonerge Wirkung zurückzuführen sind, aber nicht die Sternbach-Kriterien erfüllen, werden erfasst, wenn eine klinisch schwer ausgeprägte Symptomatik vorliegt.</p> <p><i>Ataxie</i>: wird bei Fallneigung erfasst.</p> <p><i>Ausgeprägte Myoklonien</i>: werden nur erfasst, wenn sie eine deutlich und nachvollziehbar subjektiv beeinträchtigend sind oder den Patientem im Alltag stark behindern (zum Beispiel: Tremor, Sprechstörung).</p> <p>Andere neurologische Symptome wie zum Beispiel Akkommodationsstörung, Doppelbilder, Tinnitus, Parästhesien, restless legs werden ebenfalls als schwere UAW erfasst.</p>

Art der UAW	Definition
Herz-Kreislauf-UAW:	<p>In jedem Fall zu erfassen sind das Auftreten von <i>Kollaps</i>, <i>Herzinsuffizienz</i>, <i>Herzstillstand</i>, <i>Herzinfarkt</i>, <i>Myokarditis</i>, <i>tiefe Thrombose</i> und <i>Embolie</i>, <i>zerebrale Durchblutungsstörung</i>.</p> <p><i>Hypertonie</i>: bei Blutdruckwerten von >200/120 mmHg.</p> <p><i>Hypotonie</i>: bei systolischem Blutdruck von <90mmHg und klinischen Beschwerden.</p> <p>Rhythmus- und Reizleitungsstörungen: <i>Bradykardie</i> bei HF <40/min, <i>Tachykardie</i> ab HF >120/min, <i>Vorhofflimmern</i>, <i>AV-Block</i> II. und III. Grades, <i>QT-Verlängerung</i> ab 500 ms oder Zunahme um >25%, <i>'torsade de pointes'</i>, <i>ventrikuläre Rhythmusstörung</i> ab Lown III.</p> <p>Dagegen werden AV-Block ersten Grades, vereinzelte Extrasystolen und inkomplette Schenkelblockbilder nicht als schwere UAW erfasst.</p> <p>Selbstverständlich sind alle kardialen UAWen, die zu einer Verlegung des Patienten in eine interne Abteilung führen, als schwere UAW zu erfassen.</p>
Leberwert-erhöhungen:	<p>Leberwerterhöhungen werden als UAW erfasst, wenn die Laborwerte (GOT/AST, GPT/ALT, Y-GT oder AP) auf mehr als das fünffache der Norm der jeweiligen Klinik ansteigen.</p> <p>Sie werden auch erfasst, wenn die Leberwerterhöhungen mit einer ausgeprägten Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes des Patienten einhergehen, oder wenn eine ausgeprägte Cholestase vorliegt.</p>
Gastrointestinale UAW:	<p>In jedem Fall werden gastrointestinale Befunde wie <i>Subileus</i> und <i>Ileus</i>, <i>Oesophagitis</i> und klinisch symptomatische <i>Pankreatitis</i> als UAW erfasst.</p> <p><i>Erbrechen</i>: das mehrfach auftritt, oder das sofortiges Handeln erfordert wird erfasst .</p> <p><i>Übelkeit</i>: die sie massiv auftritt, oder die länger als eine Woche andauert wird erfasst.</p> <p><i>Durchfälle</i>: die schwer und anhaltend sind werden erfasst.</p> <p><i>Obstipation</i>: die schwer und anhaltend ist wird erfasst.</p> <p><i>Hypersalivation</i>: die massiv und beeinträchtigend ist wird erfasst (zum Beispiel: muss der Patient dauernd ein Tuch vor den Mund halten, oder er das durchnässt nachts Kissen).</p> <p><i>Pankreasenzymerrhöhung</i>: wird ab einer dreifachen Erhöhung der Werte über die Norm der Klinik erfasst. Die Lipase ist aussagekräftiger als die Amylase und bevorzugt zu beachten.</p>
Haut-veränderungen :	<p>In jedem Fall werden <i>Neumanifestation</i> bzw. <i>Exazerbation einer Psoriasis</i>, <i>Akne</i> und starkem <i>Haarausfall</i> sowie das Auftreten eines <i>allergischen Quincke-Ödems</i> oder einer <i>allergischen Vaskulitis</i> erfasst.</p> <p><i>Allergische Haut-Reaktionen</i>: werden bei ausgeprägten Exanthenen (am ganzen Körper, an mehreren Körperteilen, das heißt auch zum Beispiel Brust und Schultern, Brust und Bauch) erfasst, oder wenn die allergische Reaktion mit einer Beeinträchtigungen des Allgemeinzustandes einhergeht. Ebenfalls erfasst werden Hautreaktionen, die eine intensive, nicht nur lokale Behandlung erforderten.</p> <p><i>Ödeme</i>: werden erfasst, wenn sie länger als eine Woche andauern. Dabei müssen entweder die Beine oder mehrere Körperteile oder das Gesicht oder Ober- und Unterlider betroffen sein. Reine Knöchel- oder Fußrückenödeme werden nicht erfasst, wenn Diuretika deren Behandlung eingesetzt werden.</p>
Hämatologische UAW:	<p><i>Neutropenie</i>: mit <1500 Neutrophilen/mm³ = <1,5 /nl.</p> <p><i>Agranulozytose</i>: <500 Neutrophile/mm³ = <0,5 /nl.</p> <p><i>Anämien</i>: ab Hb <8 mg/dl.</p> <p><i>Thrombopenien</i>: bei <100.000 /mm³ = <100 /nl.</p> <p><i>Eosinophilien</i>: mit >1500 /mm³ = >1,5 /nl absolut.</p> <p>Alle Fälle von <i>Panzytopenie</i> und <i>Gerinnungsstörungen</i> werden erfasst.</p> <p>Ein Leukozytenabfall auf Werte unter 3000 /mm³ bei einer normalen Neutrophilen (>1,5 /nl) gilt nicht als UAW, auch wenn ein Medikament deshalb abgesetzt wird.</p>
Nieren- und Blasenstörungen:	<p><i>Nierenfunktionsstörungen</i> werden in jedem Fall erfasst.</p> <p><i>Blasenentleerungsstörung</i>: werden erfasst, wenn sie das Anlegen einer Blasenfunktionsfistel oder eines Dauerkatheters erforderlich machen, oder zu einer Infektion führt.</p> <p>Auch schwere Fälle von <i>Inkontinenz</i> und <i>Pollakisurie</i> sollen erfasst werden.</p>
Sexualstörungen:	<p>Hier sollen alle mehr als 4 Wochen andauernden oder deutlich beeinträchtigenden Störungen der Sexualfunktion erfasst werden.</p>
Endokrine - und Stoffwechselstörungen:	<p><i>Galaktorrhoe</i>: die sie deutlich ausgeprägt auftritt ist (zum Beispiel: werden Vorlagen benötigt oder die Kleidung wird durchnässt) oder mit Beschwerden wie Spannungsgefühl, Schmerzen, Brustzunahme einhergeht, wird erfasst.</p> <p><i>Amenorrhoe</i>: die seit mindestens ½ Jahr</p>

Art der UAW	Definition
	<p><i>Prolaktinerhöhung</i>: die sie symptomatisch ist, wird erfasst</p> <p><i>Hypothyreose</i>: die sie symptomatisch ist, wird erfasst</p> <p><i>Hyponatriämie</i>: ab <130 mmol/l.</p> <p><i>Diabetes</i>: Neumanifestation (Nüchtern-Blutzucker >126 mg/dl oder im oralen Glukosebelastungstest 2-Stunden Wert >140 mg/dl) oder die Verschlechterung eines vorbestehenden Diabetes, die eine Änderung der Antidiabetika-Therapie notwendig macht, werden erfasst.</p> <p><i>Hyperlipidämie</i>: die nach internistischem Urteil behandlungsbedürftig ist, wird erfasst.</p>
Atemstörung:	Alle Fälle einer Verschlechterung der Atemfunktion werden erfasst.
Sonstige UAW:	<p><i>Gewichtszunahme</i>: die zur Zunahme um mindestens 10% des Ausgangskörpergewichtes (dabei ist eine eventuelle Normalisierung eines zuvor krankheitsbedingten Gewichtsverlustes zu berücksichtigen) führte, werden erfasst. Zudem werden Fälle erfasst bei denen die Gewichtszunahme zu einem Anstieg der Blutfette oder des Blutzuckers führte. Wenn dabei nicht mehr als 10% des Ausgangsgewicht zugenommen wurden, soll dies durch das Item „Gewichtszunahme mit Blutfettanstieg/ Blutzuckeranstieg“ gekennzeichnet werden</p> <p><i>Heißhungerattacken</i>: die sie ausgeprägt sind, werden erfasst.</p> <p><i>Kopfschmerzen</i>: die sie intensiv und andauernd sind, werden erfasst.</p> <p><i>Fieber</i>: >39°C (das typische Clozapin-Fieber ist nur bei einem besonders komplizierten Verlauf zu erfassen).</p>
Todesfälle.	Todesfälle sind immer zu erfassen, wenn ein Psychopharmakon gegeben wurde. In der Regionalkonferenz wird wie bei den Suiziden entschieden, ob es sich mindestens um einen WGrad=1 Fall handelt, der an Firmen und Behörden zu melden ist. Fälle mit WGrad=4/ WGrad=0 werden nicht an Firmen und Behörden gemeldet, aber in der Zentrale als „Todesfall unter Psychopharmaka“ erfasst.

2.3 AMSP: Umfang erfasster UAWen

Die soeben definierten „schweren“ UAWen bei stationären Patienten stellen den Kernbereich der UAW-Erfassung im AMSP-Projekt dar und werden deshalb auch von allen beteiligten Kliniken dokumentiert. Neben den „schweren“ werden auch neue UAWen, Todesfälle und Suizide obligatorisch im Rahmen des Programms erfasst.

Die ausführliche Dokumentation aller neuen oder ungewöhnlichen Ereignisse ist für die Arzneimittelsicherheit als **Frühwarnsystem** besonders bedeutsam. Zu erfassen sind hierbei alle neuen oder ungewöhnlichen Ereignisse, bei denen ein Zusammenhang mit der verabreichten Medikation zumindest nicht ausgeschlossen werden kann und somit der Verdacht auf eine unerwünschte Arzneimittelwirkung besteht, auch wenn sie nicht notwendigerweise "schwer" sind.

Todesfälle unter Psychopharmaka/Suizide unter Psychopharmaka. Es sollen alle diese Ereignisse erfasst werden, bei denen zunächst kein Zusammenhang mit den Psychopharmaka angenommen wird. Bei Todesfällen/Suiziden ist einerseits die Zusammenhangsbeurteilung besonders schwierig, andererseits haben diese Ereignisse als schwerste mögliche UAW besondere Bedeutung. Daher ist die Beteiligung aller Kliniken auch hier obligatorisch.

Folgendes Vorgehen ist hierfür vereinbart: Alle Suizide, alle Todesfälle bei Patienten unter 65 Jahren sowie unerwartete Todesfälle bei gerontopsychiatrischen Patienten werden auf dem üblichen Erfassungsbogen dokumentiert und in den Fallkonferenzen diskutiert. Wenn dort die Möglichkeit eines Zusammenhangs mit Psychopharmaka gesehen wird, soll der Fall als „schwere UAW“ eingeordnet. Die übrigen Fälle werden als „Todesfall beziehungsweise Suizid unter Psychopharmaka“ erfasst. Darüber hinaus sind jeweils am Anfang eines Jahres für das Vorjahr alle Suizide und Todesfälle, aus den Klinik-Archiven zu erfragen und anhand der Krankengeschichten, ergänzend zu dokumentieren. Dies ermöglicht eine anschuldigungsunabhängige statistische Analyse der Todesfälle und Suizide, die ebenfalls dazu dient, auf neue Zusammenhänge über Veränderungen der Häufigkeit dieser Ereignisse und über Veränderungen der Verordnung von Psychopharmaka im Zeitverlauf aufmerksam zu werden.

Fakultativ erfasst werden:

- 1) Absetz-UAWen bei stationären Patienten, das heißt UAWen, die zum Absetzen eines Medikaments führten, können fakultativ erfasst werden.
- 2) Die UAW-Erfassung in den Klinikambulanzen ist eine reine Spontanerfassung, da hier keine Medikationsdaten zu erhalten sind. Fälle aus den Ambulanzen sollten deshalb nur dann erfasst werden, wenn sie aufgrund der Besonderheit des Falles wichtig erscheinen, das heißt vor allem „neue und ungewöhnliche UAWen“.
- 3) UAWen, die zur stationären Aufnahme führen, sind zwar aufgrund der allein dadurch bedingten Schwere bedeutsam, stellen aber keinen Schwerpunkt des AMSP-Projekts dar. Ihre Erfassung dient vor allem der Dokumentation von neuen oder ungewöhnlichen UAWen.
- 4) Pharmakokinetische Interaktionen können darüber hinaus als Ereignisse von kasuistischem Interesse auch dokumentiert werden, wenn sie zu keiner schweren UAW führten.
- 5) Sonderfälle: Es werden alle besonderen Fälle, vor allem Fälle von schwerer Gewichtszunahme, die sich unter ambulanter Behandlung entwickeln und bei einer (Wieder-)Aufnahme festgestellt werden, erfasst, da Langzeiteffekte wie Gewichtszunahme im Rahmen der immer kürzeren stationären Aufenthalte in ihrem ganzen Ausmaß oft nicht ausreichend erfasst werden können.

2.4 AMSP: Dokumentation schwerer UAWen

Prinzipiell steht die Mitarbeit im AMSP-Programm allen Krankenhäusern offen. Seit seinem Beginn, in München 1993, bis zum Ende des Jahrs 2006 waren insgesamt 83 Kliniken an der Studie beteiligt, diese sind im Anhang in Tabelle 46 aufgeführt.

In allen teilnehmenden Krankenhäusern fungieren Ärzte als "Drug Monitore". Es sollen möglichst Teams von jeweils 2-3 Drug Monitoren mit einem Hauptverantwortlichen gebildet werden, um die Arbeitsbelastung zu verteilen und das Entstehen von „Erfassungslücken“ bei Ausfall eines Drug Monitors zu vermeiden. Auf den zu überwachenden Stationen fragen die Drug Monitore in regelmäßigen maximal 2-wöchigen Abständen die Stationsärzte und gegebenenfalls auch Schwestern und Pfleger nach zwischenzeitlich aufgetretenen, zu erfassenden UAWen. Alle Ärzte der Stationen sind mit einer Liste der häufigsten schwere UAWen ausgerüstet und werden anhand dieser Liste vom Drug Monitor befragt. Ist ein ungewöhnliches Ereignis aufgetreten und erfüllt es die oben genannten Kriterien, wird der Fall durch eine eingehende Befragung des betreuenden Arztes dokumentiert. Die Patienten selbst werden nicht interviewt. Alter, Geschlecht, psychiatrische und somatische Diagnosen werden gemeinsam mit einer detaillierten Beschreibung der UAW erfasst. Des Weiteren werden vorausgegangene Expositionen mit dem fraglichen Wirkstoff, relevante Laborwerte, die medikamentöse Behandlung vor und nach dem Auftreten der UAW, die Dauer der Behandlung und eventuell vorgenommene Veränderungen der Dosierung einzelner Medikamente festgehalten, was sowohl Psychopharmaka als auch die Medikation somatischer Erkrankungen einschließt. Darüber hinaus müssen auch mögliche alternative Ursachen beschrieben werden (Grohmann et al. 2004).

Der weitere Ablauf der UAW-Erfassung ist zum einen in Tabelle 6 schematisch dargestellt, wird aber auch im folgenden Kapitel 2.5 nochmals erläutert.

Tabelle 6: Ablauf der UAW-Erfassung – Schema

Durchgeführte Aktion	Ort
Beobachtung einer UAW und Meldung an Drug Monitor	Station
Erfassung auf dem UAW-Bogen; klinikinterne Fallbesprechung Meldung an das regionale Zentrum	Klinik
Österreich/Schweiz → Meldung an nationale Behörden und Hersteller Regionale Fallkonferenz → Meldung an die Projektzentrale (Drug Monitore / Regionalleiter)	Regional- /Landesgruppe
Zentrale AMSP-Versammlung → Meldung an Hersteller und Behörden (Drug Monitore, BfArM, AkdÄ, Firmenvertreter, Spezialisten) EDV-Erfassung und Auswertung	Zentrale

2.5 AMSP: Bewertung des kausalen Zusammenhangs zwischen medikamentöser Therapie und beobachtetem Ereignis

Die Fallberichte werden in den Treffen der regionalen Gruppen, die alle zwei bis drei Monate stattfinden, vorgestellt und diskutiert. Anhand feststehender Protokolle wird die Kausalität zwischen medikamentöser Therapie und aufgetretener schwerer UAW beurteilt. Dem oder den infrage kommenden Medikamente(n) wird ein entsprechender Wahrscheinlichkeitsgrad (WGrad) zugeteilt, der festhält, wie sicher das Medikament als

Ursache der aufgetretenen UAW angeschuldigt werden kann. Das dabei angewandte Prozedere wird in Tabelle 7 beschrieben.

Die beurteilten Fälle werden in München gesammelt und nochmals geprüft. Interessante Fälle werden in der zentralen AMSP-Versammlung, die alle vier Monate stattfindet, erneut vorgestellt und diskutiert. An dieser zentralen Versammlung nehmen neben den AMSP-Vertretern aller Kliniken, die Beauftragten für Medikamentensicherheit verschiedener Pharmaunternehmen sowie Vertreter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfAM) und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) teil.

Tabelle 7: Prozedere der Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrads (WGrad)

Wahrscheinlichkeitsgrad	Definition
WGrad 0 = kein kausaler Zusammenhang	Die Einnahme dieses Medikamentes steht in keinem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten des beobachteten Ereignisses.
WGrad 1 = möglich	Für das in Frage kommende Medikament ist dies eine ungewöhnliche UAW oder ein ungewöhnliches Dosisverhältnis oder ein ungewöhnlicher Zeitverlauf, sodass die Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache der UAW bei mehr als 50% liegt.
WGrad 2 = wahrscheinlich	Für das betreffende Medikament ist dies eine bekannte UAW. Sie weist einen mit den bisherigen Erfahrungen übereinstimmenden Zeitverlauf auf, sodass die Wahrscheinlichkeit einer anderen Ursache für diese UAW bei weniger als 50% liegt.
WGrad 3 = sicher	Zusätzlich zu den Kriterien, die für einen wahrscheinlichen Zusammenhang notwendig sind, wurde auch ein erneutes Auftreten der UAW bei Reexposition mit dem in Frage kommenden Medikament beobachtet.
WGrad 4 = nicht beurteilbar, unwahrscheinlich	Es handelt sich um Ereignisse, bei denen der Zusammenhang unklar oder aufgrund der zugänglichen Informationen nicht beurteilbar ist, die aber klinisch so wichtig sind, dass sie dennoch erfasst werden sollen (zum Beispiel: Todesfälle).
WGrad 5 = mögliche Interaktion	Dies kommt in Betracht, wenn eine pharmakokinetische Interaktion, das heißt eine Blutspiegelerhöhung eines anderen angeschuldigten Medikaments durch das betreffende Medikament vermutet wird, aber keine Blutspiegeldaten vorliegen, die das belegen könnten.
WGrad 6 = Interaktion	Dies trifft zu, wenn eine pharmakokinetische Interaktion mit Spiegelerhöhung einer anderen Substanz durch das betreffende Medikament mittels entsprechender Spiegelverläufe dokumentiert ist.

Doch auch dieses allgemeine Prozedere ist nicht in allen Fällen eindeutig handlungsweisend. Die Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades beinhaltet vielmehr auch die Berücksichtigung der bisher bekannten Nebenwirkungsprofile einzelner Medikamente oder Medikamentengruppen. Auch hierzu existiert bereits ein ausgefeiltes Manual, das die Beurteilung einzelner UAWen mit der Einnahme bestimmter Medikamente verknüpft. Die Übersicht dieser Zusammenhangsbeurteilungen findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht der Zusammenhangsbeurteilung

Art der UWA	Zusammenhangsbeurteilung
Generell:	Wenn ein Medikament abgesetzt wird und sich an der UAW nichts ändert, bekommt es den WGrad 0. Bei vor UAW-Beginn abgesetzten Medikamenten mit längerer Halbwertszeit (HWZ) erfolgt eine individuelle Beurteilung nach Verabreichungsdauer, -dosis und UAW-Art.

Art der UWA	Zusammenhangsbeurteilung
	Venlafaxin und Duloxetin werden bei UAWen, bei denen SSRIs angeschuldigt werden, wie SSRIs behandelt. Dies gilt nicht für Mirtazapin.
Psychisch:	<p><i>Delir/Verwirrtheit:</i> Bei Kombinationstherapien wird hier von einem additiven Effekt ausgegangen; alle potentiell delirogenen Medikamente werden in Kombination mit dem gleichen WGrad angeschuldigt, unabhängig von Dosis oder bisheriger Verabreichungsdauer.</p> <p>Bei Lithium-Therapie wird dieses bei alle UAWen die sich auf das zentrale Nervensystem beziehen mit WGrad 2 angeschuldigt; Valproinsäure und Carbamazepin werden bei einem Delir und Verwirrtheit immer mitangeschuldigt, ebenso SSRIs. Zuclopentixol wird in der Regel mitangeschuldigt; bei Flupentixol wird von Fall zu Fall entschieden.</p> <p>Benzodiazepin-Agonisten: delirant anmutende Symptome sind möglicherweise eher Ausdruck einer dissoziativen Schlafstörung, dennoch werden sie deskriptiv als Delir/ Verwirrtheit kodiert. Weitere delirogene Medikamente werden wie üblich mit dem Benzodiazepin-Agonisten in Kombination angeschuldigt.</p> <p>Internistische Medikamente wurden bisher nicht mitangeschuldigt, wenn sie schon länger in stabiler Dosis gegeben wurden.</p> <p>Wenn die Dosis eines potentiell delirogenen Medikamentes nach dem Delir wesentlich erhöht wird und kein Delir mehr auftritt, wird das Medikament nicht mitangeschuldigt (hier ist die „delirogene Dosis-Summe“ vor und nach dem Delir abzuschätzen).</p> <p><i>Manie unter Antidepressivum:</i> Hier wird das bisher sehr strenge Kriterium des Auftretens nach spätestens sieben Tagen nach Beginn der Antidepressiva-Gabe derzeit überprüft.</p> <p>Bei sonstigen psychischen UAWen ist die Mitanschuldigung von Lithium von Fall zu Fall zu prüfen.</p>
EPMS:	<p>Generell: Lithium ist immer mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p>SSRIs sind bei klassischen EPMS (Frühdyskinesie, tardive Dyskinesie, Parkinsonoid, malignes neuroleptisches Syndrom) neben Neuroleptika immer mit WGrad 1 anzuschuldigen. WGrad 2 ist zu wählen, wenn ein erkennbarer Einfluss des SSRIs auf die UAW vorliegt.</p> <p>Clozapin ist bei EPMS, außer beim Pisa-Syndrom, in der Regel nicht mitanzuschuldigen.</p> <p><i>Malignes neuroleptisches Syndrom:</i> alle, auch typische hypnosedierende (niederpotente), Neuroleptika sind mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p><i>Frühdyskinesie:</i> das zuletzt gegebene Neuroleptikum ist mit WGrad 2 anzuschuldigen. Schon länger gegebene Neuroleptika sind mit WGrad 1 anzuschuldigen. Typische hypnosedative Neuroleptika werden in der Regel nicht angeschuldigt. Wenn zwei oder mehr Neuroleptika in kurzer Abfolge eingesetzt wurden oder die Dosis erhöht wurde, werden alle mit WGrad 2 angeschuldigt.</p> <p><i>Parkinsonoid:</i> typische hypnosedierende (niederpotente) Neuroleptika sind nur mit WGrad 1 anzuschuldigen. Buyrophenone werden je nach Sachlage/ Dosis mit WGrad 2 angeschuldigt.</p> <p><i>Pisa-Syndrom:</i> alle Neuroleptika (typisch-antipsychotisch, typische hypnosedierend (niederpotent), atypisch) werden immer mit WGrad 2 angeschuldigt. Antidementiva, Clozapin und SSRIs werden mit WGrad 1 angeschuldigt.</p> <p><i>Atypische Dyskinesie:</i> SSRIs besitzen einen ähnlich zu gewichtenden Effekt wie atypischen Neuroleptika, weswegen sie auch mit WGrad 2 anzuschuldigen sind.</p> <p><i>Akathisie:</i> Typisch-antipsychotische und atypische Neuroleptika sind mit WGrad 2 anzuschuldigen. Typische hypnosedierende (niederpotente) Neuroleptika werden nicht mitangeschuldigt. SSRIs werden mit WGrad 1 angeschuldigt, jedoch kann bei einem konkreten Anhalt auch WGrad 2 gewählt werden.</p>
Nicht extrapyramidale neurologische UAW	<p>Generell: Lithium ist immer mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p><i>Grand-mal-Anfall:</i> Bei Kombinationstherapie ist bei der Anschuldigung wie beim Delir vorzugehen. Im Falle einer Reexposition, bei der nicht alle angeschuldigten Medikamente erneut gegeben wurden, werden die nicht wieder gegebenen Medikamente mit WGrad 1 angeschuldigt. Gastrozepin wird wegen seiner anticholinergen Wirksamkeit mit WGrad 2 angeschuldigt.</p> <p><i>Tremor:</i> Bei Kombinationsgabe von Neuroleptikum und Valproat werden beide unter Berücksichtigung der Dosisverhältnisse angeschuldigt.</p> <p>Serotonin-Syndrom: Neben SSRIs und neuen dualen Antidepressiva werden auch Trizyklika mit WGrad 2 angeschuldigt.</p> <p><i>Stottern:</i> ist unter SSRI, Trizyklika, Maprotilin, Phenothiazinen und Olanzapin bekannt.</p>

Art der UWA	Zusammenhangsbeurteilung
	Diese werden daher mit WGrad 2 angeschuldigt. Additive Effekte sind anzunehmen. <i>Myoklonien</i> : Ein additiver Effekt wird angenommen.
Herz-Kreislauf-UAW:	<p><i>Kollaps/Hypotonie</i>: Benzodiazepine sind mit WGrad 1 anzuschuldigen. Bei der Kombination mit anderen kollaps-induzierenden Medikamenten oder bei einer hohen Dosis sind sie mit WGrad 2 anzuschuldigen. Haloperidol und andere hochpotente Neuroleptika sind mit WGrad 1 anzuschuldigen. Antihypertensiva/ Diuretika werden wegen der Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung mit WGrad 2 angeschuldigt, auch wenn sie schon länger gegeben wurden.</p> <p><i>Sinustachykardie</i>: Neuroleptika sind hierfür generell mit WGrad 2 anzuschuldigen. Wenn das Neuroleptikum schon länger gegeben wurde, wird es mit WGrad 1 angeschuldigt.</p> <p><i>Bradykardie</i>: Diese UAW ist für Biperiden, SSRIs und Lithium bekannt. Alle sind mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p><i>QT-Verlängerung</i>: Neuroleptika und Trizyklika werden mit WGrad 2 angeschuldigt, da diese UAW für alle bekannt ist.</p> <p><i>Thrombose/Embolie</i>: Da es Hinweise auf ein erhöhtes Risiko unter typischen wie atypischen Neuroleptika gibt, sind Thrombose- oder Embolie-Fälle unter Neuroleptika- und Carbamazepin-Therapie in jedem Fall mit WGrad 1 zu bewerten. Diuretika sind mitanzuschuldigen. Sie erhalten WGrad 1, wenn sie schon länger gegeben wurden und WGrad 2, wenn ein eindeutiger Zusammenhang zur UAW besteht oder die UAW unter Reexposition erneut auftrat.</p> <p>Wenn in der UAW-Beschreibung berichtet wird, dass Patient vor der Thrombose als Folge der Medikation deutlich sediert waren, ist das Item „Sedation, nachfolgend Thrombose/ Embolie“ zu verwenden. Bei einem klaren Zusammenhang zwischen Sedation und Medikament ist dieses mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p>
Leberwert-erhöhungen:	<p>Nicht abgesetzte Medikamente, bei denen die UAW einer Leberwerterhöhung bekannt ist, werden wegen eines möglichen additiven Effekts mit WGrad 1 angeschuldigt.</p> <p>Berücksichtigt werden nur bei UAW-Beginn gegebene Medikamente. Bei klinisch plausiblen Fällen werden Medikamente, die bis zu fünf Tagen vor UAW-Beginn abgesetzt worden waren, mit berücksichtigt.</p> <p>Die Geschwindigkeit der Normalisierung von Leberwerten nach Absetzen/ Reduktion eines angeschuldigten Medikaments kann für die Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades mit herangezogen werden. Wenn die Rückbildung sehr langsam verläuft, sind weitergegebene Medikamente mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p>Über lange Zeit gegebene Medikamente sind nicht anzuschuldigen, wenn trotz ihrer Weitergabe die UAW abklingt.</p>
Gastrointestinale UAW:	<p><i>Ileus/Suileus</i>: Hier ist bei Kombinationes-Therapien, aufgrund des zu unterstellenden additiven Effektes wie bei einem Delir vorzugehen.</p> <p><i>Übelkeit / Erbrechen</i>: Ein additiver Effekt ist nicht anzunehmen.</p>
Haut-veränderungen :	<p><i>Allergisches Exanthem</i>: Wenn mehrere Medikamente in Betracht kommen und der Zeitverlauf keine Differenzierung erlaubt (also alle Medikamente ungefähr gleichlang gegeben und etwa gleichzeitig abgesetzt wurden), sind alle Medikamente mit WGrad 1 anzuschuldigen, da bei allergischen Geschehen die Medikamente tatsächlich Alternativen zueinander darstellen und es nicht um einen additiven Effekt geht.</p> <p>Das bisheriger Wissen zum „üblichen“ Zeitdauer bis zum Auftreten der UAW und ihrer allgemeinen Häufigkeit werden zur Differenzierung der Wahrseinklichkeitsbewertung des Einzelfalls herangezogen.</p>
Hämatologische UAW:	<p><i>Neutropenie/Thrombopenie</i>: Bei Kombinatiostherapien können im Zusammenhang mit hämatotoxische Reaktionen additive Effekte angenommen werden. Bei immunallergischen Reaktionen sind additive Effekte unwahrscheinlich.</p> <p>Zur Differenzierung des WGrads bei Kombinationstherapien ist es wichtig zu wissen, ob ein Medikament schon lange ohne Blutbild-Schädigung gegeben wurde und wie häufig Blutbild-Reaktionen bei den in Frage kommenden Medikamenten bekannt sind.</p> <p>Es ist wichtig, auf die Plausibilität hinsichtlich Anwendungsdauer zu achten und die Dauer der Blutbild-Veränderung zu berücksichtigen (Cave: Laborfehler).</p>
Nieren- und Blasenstörungen:	<p><i>Blasenentleerungsstörung</i>: Bei Kombinationstherapie sind hier wie beim Delir additive Effekte anzunehmen. Haloperidol ist mit WGrad 2 anzuschuldigen.</p> <p>Benzodiazepine sind je nach Dosis und Verlauf mitanzuschuldigen. Besonders unter Diazepam sind Blasenentleerungsstörungen aus der Literatur bekannt (WGrad 2).</p> <p><i>Inkontinenz</i>: Wo ein Sedierungseffekt als Ursache angesehen wird, sind Neuroleptika und</p>

Art der UWA	Zusammenhangsbeurteilung
	Benzodiazepin mitanzuschuldigen.
Sexualstörungen:	Lange ohne UAW gegebene Medikamente werden nicht mitangeschuldigt.
Endokrine und Stoffwechselstörungen:	<p><i>Hyponatriämie:</i> Hier sind neben den relevanten Psychopharmaka auch einschlägige Internistika (zum Beispiel: Diuretika und Omeprazol/ Esomeprazol/ Pantoprazol) zu berücksichtigen.</p> <p>Auch lange schon ohne UAW gegebene Medikamente werden wegen des additiven Effekts mit WGrad 2 angeschuldigt. Benzodiazepine sind ebenso wenig wie Lamotrigin anzuschuldigen.</p> <p><i>Gewichtszunahme:</i> Hier gibt es bei Kombinationstherapien additive Effekte, die in Abhängigkeit von der Häufigkeit der UAW zu berücksichtigen sind. SSRIs sind mit WGrad 1 anzuschuldigen. WGrad 2 erhalten sie nur, wenn keine wahrscheinlichere Alternative vorhanden ist.</p> <p>Trizyklika werden mit WGrad 2 angeschuldigt. Benzodiazepine werden mit WGrad 0 angeschuldigt.</p> <p>Wenn ein Medikament, das potentiell eine Gewichtszunahme verursachen kann, schon lange ohne solche Gewichtszunahme gegeben wurde, dann wird es mit WGrad 0 bewertet.</p> <p>Carbamazepin ist bei Kombinationstherapien mit WGrad 1 anzuschuldigen, da bisher keine sicheren Erkenntnisse über Gewichtszunahme unter Monotherapie vorhanden sind.</p> <p>Wenn eine kontinuierliche Gewichtszunahme unter der Gabe nacheinander wechselnder Medikamenten stattfindet, ist zu prüfen, unter welchen Medikamenten das Kriterium +10% des Ausgangsgewichtes (gemeint ist das Gewicht bei Beginn des betreffenden Medikaments) erfüllt ist. Diesem Medikament wird die „schwere UAW“ zugeordnet. Wenn vorher schon eine Gewichtszunahme unter einem anderen Medikament um weniger als 10% auftrat, wird das zweite Medikament angeschuldigt die schwere UAW bewirkte zu haben. Hierbei ist das Item „UAW-Beginn unter anderer Medikation“ zu verwenden. Wenn mehrere Medikamente nacheinander jeweils Gewichtszunahmen um mehr als 10% des Ausgangsgewichtes verursacht haben, werden daraus verschiedene Fälle.</p> <p><i>Prolaktinabhängige UAW:</i> Hier werden additive Effekte angenommen. Es muss jedoch nach der Häufigkeit differenziert werden. SSRIs und Trizyklika werden neben Neuroleptika immer mitangeschuldigt. Sie werden mit WGrad 1 bewerten, wenn sie weitergegeben wurden. Sie werden mit WGrad 2 bewertet, wenn ein erkennbarer Einfluss auf die UAW vorliegt.</p> <p>Quetiapin wird immer mitangeschuldigt. Es ist mit WGrad 1 zu beurteilen, wenn kein klarer Zusammenhang nachzuweisen ist.</p> <p>Auch Clozapin kann Hyperprolaktinämie verursachen, besonders bei Einstellungsphase.</p>

2.6 AMSP: Allein- und Kombinationsanschuldigungen

Indem die beobachteten UAWen von AMSP-Experten im Rahmen der Fallkonferenzen bezüglich der kausalen Zusammenhänge zwischen Medikamenteneinnahme und Auftreten der UAW beurteilt werden, gewinnen die beurteilten Fälle an zusätzlicher Qualität. Dieses Vorgehen muss bei der Auswertung und Interpretation der erhobenen Daten immer berücksichtigt werden. Es wird auch sprachlich festgehalten, indem im Folgenden von **Alleinanschuldigung** oder **Kombinationsanschuldigung** gesprochen wird, wenn eine Auswertung sich auf die Wahrscheinlichkeitsgrad-Beurteilung der Expertenrunde bezieht. Das hierbei angewandte Prozedere für die Zuordnung der Fälle zur Kategorie Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung findet sich in Tabelle 6.

Die Kategorie „Alleinanschuldigung“ ist jedoch nicht unmittelbar gleichzusetzen mit der Kategorie „Monotherapie“. So gilt beispielsweise jeder Fall als Alleinanschuldigung, in dem nur ein Medikament in einem kausalen Zusammenhang mit der aufgetretenen UAW

gesehen wurde; unabhängig davon, ob auch andere Medikamente zur gleichen Zeit eingenommen wurden. Parallel hierzu ist die Kategorie „Kombinationsanschuldigung“ nicht gleichzusetzen mit dem Begriff „Kombinationstherapie“, da durchaus mehr Medikamente vom Patienten eingenommen worden sein können, als in einem kausalen Zusammenhang mit dem Auftreten der schweren UAWen gesehen wurden.

Tabelle 9: Definition von Allein- und Kombinationsanschuldigung

Kategorie	Definition
Alleinanschuldigung (WGrad 1)	Wenn maximal ein Medikament mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 1 angeschuldigt wurde und andere Medikamente in keinem kausalen Zusammenhang mit der aufgetreten UAW gesehen werden (WGrad 0).
Alleinanschuldigung (WGrad 2)	Wenn maximal ein Medikament mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 2 angeschuldigt wurde und andere Medikamente als weniger wahrscheinliche Ursache der aufgetreten UAW beurteilt wurden (WGrad 1 oder 0)
Alleinanschuldigung (WGrad 3)	Wenn maximal ein Medikament mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 3 angeschuldigt wurde und andere Medikamente als weniger wahrscheinliche Ursache der aufgetreten UAW beurteilt wurden (WGrad 1 oder 0)
Kombinationsanschuldigung (WGrad 1)	Wenn mindestens zwei Medikamente mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 1 angeschuldigt wurden und keine Medikamente mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 2 oder 3 angeschuldigt wurde (hierzu zählen auch Fälle, in denen anderer Medikamente zwar eingenommen, aber nicht als Ursache der aufgetretenen UAW beurteilt wurden (WGrad 0)).
Kombinationsanschuldigung (WGrad 2)	Wenn mindestens zwei Medikamente mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 2 angeschuldigt wurden (hierzu zählen auch Fälle, in denen andere Medikamente zwar eingenommen, aber als weniger wahrscheinliche Ursache der aufgetreten UAW beurteilt wurden (WGrad 1 oder 0).
Kombinationsanschuldigung (WGrad 3)	Wenn mindestens zwei Medikamente mit dem Wahrscheinlichkeitsgrad 3 angeschuldigt wurden (hierzu zählen auch Fälle, in denen andere Medikamente zwar eingenommen, aber als weniger wahrscheinliche Ursache der aufgetreten UAW beurteilt wurden (WGrad 1 oder 0).

Anmerkung: Medikamenteninteraktionen (WGrad 5-6) werden hiervon gesondert untersucht und sind daher in diesem Zusammenhang nicht dargestellt.

2.7 Erfassung der Falldokumentationen in der AMSP-Datenbank

Sowohl die Daten der Stichtagauswertung als auch alle vollständig dokumentierten Fälle, die auch im Hinblick auf ihre kausalen Zusammenhänge beurteilt wurden, werden in der von München betreuten AMSP-Datenbank erfasst. Ein erfasster Fall entspricht dabei einer aufgetretenen UAW. Sollte derselbe Patient zwei unterschiedliche UAWen erleiden, so werden zwei unterschiedliche Fälle in der Datenbank angelegt.

Diese Datenbank ermöglicht sowohl die Einsicht in einzelne Fallprotokolle (siehe Anhang: Tabelle 47, S. 85: Erfassungsbogen der Patientendaten und Tabelle 48, S. 87: EDV-Erfassung von Medikation und Fallbeurteilung), als auch eine gezielte Abfrage von Einzelinformationen für die detaillierte Beschreibung substanzspezifischer Verträglichkeitsprofile.

Darüber hinaus sind auch Informationen zur Anzahl aufgetretener UAWen beispielsweise in Bezug auf den Wahrscheinlichkeitsgrad, Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung,

Geschlecht, Altersgruppe oder Diagnosegruppe verfügbar. Diese Daten dienen als Grundlage für die Berechnung der Inzidenz.

2.8 AMSP: Erhebung und Berechnung der Stammdaten der insgesamt überwachten Population

Alle Daten der insgesamt überwachten Population, das heißt die Anzahl der Patienten nach Geschlechterverteilung, Altergruppen und Diagnosegruppen sowie die durchschnittlich eingenommene Dosis werden nicht kontinuierlich erhoben, sondern anhand der Zählungen an zwei Referenztagen pro Jahr errechnet. Darüber hinaus dokumentieren alle teilnehmenden Krankenhäuser die Anzahl ihrer stationär aufgenommen Patienten während des Jahres (Grohmann et al. 2004).

Die geschätzte Gesamtzahl der mit einem bestimmten Arzneistoff behandelten Patienten ergibt sich aus dem prozentualen Anteil der mit diesem Arzneistoff an den Referenztagen behandelten Patienten und der Gesamtzahl der stationär aufgenommen Patienten pro Jahr (Grohmann et al. 2004). Berechnet wird sie mit Hilfe folgender Formel:

$$\begin{array}{l} \text{Geschätzte} \\ \text{Gesamtzahl der} \\ \text{Patienten mit} \\ \text{Medikament A} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Anzahl der} \\ \text{Patienten mit} \\ \text{Medikament} \\ \text{A am Stichtag} \end{array} * \frac{\text{Gesamtzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie}}{\text{Anzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie am Stichtag}}$$

Beispiel: Welche Gesamtzahl der Patienten mit Citalopramtherapie zwischen 1993 und 2006 lässt sich anhand der Stammdaten berechnen?

Erhobene Daten aus Zählungen an Referenztagen:

Gesamtzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie (Summe 1993-2006): 234534
 Anzahl der Patienten mit Psychopharmakotherapie am Stichtag (Summe 1993-2006): 42597
 Anzahl der Patienten mit Citalopram am Stichtag (Summe 1993-2006): 2350

Errechnete Gesamtzahlen:

geschätzte Gesamtzahl der Patienten mit Citalopram (1993-2006) = $2350 * \frac{234534}{42597} = 12939$

Für die Kalkulation der Inzidenz einer UAW werden nur die Daten von Krankenhäusern mit einem Mindestrisiko von 0,5% UAWen berücksichtigt, da eine Unterschreitung dieses Mindestrisiko für eine unvollständige Erfassung der aufgetreten UAWen spricht (Grohmann et al. 2004).

Da die Querschnittdaten der Gesamtpopulation auf der Basis von Stichtagauswertungen geschätzt werden, können hier keine Aussagen über das Auftreten bestimmter Kombinationen von Medikamenten innerhalb der Population getroffen werden. Informationen zu potentiell

problematischen Kombinationstherapien stehen demnach nur in der Falldatenbank zur Verfügung. Eine Auswertung der Einzelfälle im Hinblick auf die Frage, welche Kombinationstherapien ein erhöhtes Risiko besitzen, schwere UAWen zu verursachen, ist jedoch ohne die Informationen der allgemeinen Anwendung der Kombinationstherapien nicht möglich. Allerdings kann eine detaillierte Beschreibung der beobachteten UAWen Hinweise auf potentiell problematische Kombinationseinnahmen geben.

2.9 AMSP: Berechnung des Inzidenzrisikos (kurz: Risiko)

Die Inzidenz beschreibt die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb einer bestimmten Population in Bezug auf einen bestimmten Zeitraum. Die Inzidenz kann dabei als Risiko oder als Rate angegeben werden. Das Risiko berechnet sich aus [(der Anzahl der neu aufgetretenen Fälle im definierten Zeitraum) / (Anzahl aller, bei denen im Zeitraum die Erkrankung auftreten hätte können)]. Für eine exakte Berechnung des Risikos müssten alle therapierten Patienten über den gesamten betrachteten Zeitraum beobachtet werden. Die Berechnung der Inzidenzrate berücksichtigt, dass Beobachtungszeiträume unterschiedlich lang sein können. Dennoch müssen auch hier alle Patienten, bei denen eine Therapie begonnen wurde, konsequent weiter beobachtet werden. Variabel ist demnach nur der Anfangszeitpunkt der Beobachtung (Müllner 2005).

Die AMSP-Daten ermöglichen weder eine exakte Berechnung der Inzidenz als Risiko noch als Rate. Dennoch ist eine Schätzung der Inzidenz möglich, die der Risikobemessung im Rahmen des Falldokumentationssystems vergleichbar ist (siehe Kapitel 1.2.4, S.9). Die Inzidenz von UAWen wird bei der AMSP-Studie anhand der folgenden Formel berechnet:

$$\text{Geschätzte Inzidenz} = \frac{\text{Anzahl der berichteten UAW-Fälle bei Therapie mit Medikament A}}{\text{Geschätzte Gesamtzahl der Patienten mit Medikament A}}$$

Beispiel: Welche geschätzte UAW-Inzidenz lässt sich anhand der AMSP-Daten für eine Therapie mit dem Medikament Citalopram berechnen (1993-2006)?

Erhobene Daten (1993-2006):

Anzahl der berichteten UAW-Fälle bei Therapie mit Citalopram (WGrad 1-3) = 145
geschätzte Gesamtzahl der Patienten mit Citalopram = 12939

geschätzte Inzidenz = $145 : 12939 = 0.011 = 1,1\%$

2.10 AMSP: Statistische Auswertung der erfassten Daten

Die statistische Auswertung der Rohdaten erfolgte mit dem Softwarepaket STATISTICA Version 8 von StatSoft. Die zugrunde liegenden numerischen Daten werden als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichungen (\pm SD) dargestellt.

Fragestellungen, die sich auf den Vergleich der absoluten Häufigkeiten beziehen, werden mit dem *Chi-Unabhängigkeits-Test* geprüft. Voraussetzung hierfür ist, dass die Untersuchungsobjekte eine Zufallsstichprobe bilden. Des Weiteren müssen die beobachteten Ereignisse zum einen unabhängig voneinander auftreten und zum anderen eindeutig einer Klasse zugeordnet werden können. Wichtig ist hierbei, dass die zu beurteilenden absoluten Häufigkeiten (jedes Feld der Kontingenztabelle) nicht zu klein sein dürfen (Büning und Trenkler 1994). Das Problem kleiner Gruppennzahlen bei der Anwendung des Chi-Quadrat-Tests wird im folgenden Abschnitt 2.10.1 noch einmal vertieft.

Tabelle 10: Kontingenztabelle für Chi-Quadrat-Test (allgemein)

	Charakteristik 1	Charakteristik 2	Gesamt
Stichprobe A	a	b	a+b
Stichprobe B	c	d	c+d
Gesamt	a+c	b+d	n = a+b+ c+d

Quelle: Modifiziert nach Sachs 1999

Der Chi-Quadrat-Wert lässt sich nach der folgenden Formel berechnen (Bortz 1998):

$$\chi^2 = \frac{n(ad - cb)^2}{(a + c)(b + d)(a + b)(c + d)}$$

Dem errechneten Chi-Quadrat-Wert kann eine entsprechende Irrtumswahrscheinlichkeit α zugeordnet werden. Im nächsten Schritt muss entschieden werden, ob die betrachteten Stichproben einer homogenen Grundgesamtheit entstammen (Nullhypothese), oder ob die Stichproben verschiedenen Grundgesamtheiten entnommen ist (Alternativhypothese). Es wurde folgendes Signifikanzniveau festgesetzt: Die Nullhypothese ist zu verwerfen und Inzidenzunterschiede sind als signifikant zu akzeptieren, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit p-Wert < 0,05 beträgt. Hochsignifikante Ergebnisse liegen vor bei p-Wert < 0,01, höchstsignifikante bei p-Wert < 0,001.

Alle statistischen Tests werden grundsätzlich zweiseitig durchgeführt. Dies bedeutet, dass mit der Feststellung eines signifikanten Unterschieds keine Aussage über die Richtung des Zusammenhangs zwischen den Variablen getroffen wird (Bortz 1998; siehe auch Sachs 1999; Adam 1992; Greenhalgh 2000).

2.10.1 Gruppentestung und Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit

Mit Hilfe des Chi-Unabhängigkeits-Tests ist nicht nur der direkte Vergleich von zwei Stichproben möglich. Er ist darüber hinaus auch für die Prüfung von mehr als zwei

Stichproben als Gruppentest anwendbar. Bei Ablehnung der Nullhypothese (p -Wert $< 0,05$) werden für alle Stichproben Paarvergleiche (jeder gegen jeden) durchgeführt.

Die Begriffe globales und multiples Niveau bilden dabei die Grundlage für eine Bewertung der Irrtumswahrscheinlichkeit bei multiplen Fragestellungen. Das globale Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ist die Grenze für die Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine dieser Nullhypothesen abzulehnen ist, obwohl alle gültig sind. Das multiple Niveau der Irrtumswahrscheinlichkeit ist die Grenze der Wahrscheinlichkeit, dass mindestens eine Nullhypothese aus einer beliebigen Teilmenge gültiger Nullhypothesen abzulehnen ist (Schumacher und Schulgen 2002).

Wenn es die Ablehnung der Nullhypothese bei einer Gruppentestung (globales Niveau) es erforderlich macht, alle Stichproben nochmals gegeneinander zu testen, ergibt sich dabei das Problem der kumulierten Irrtumswahrscheinlichkeit α . Man versteht darunter die globale Erhöhung der Irrtumswahrscheinlichkeit α durch multiples Testen in derselben Grundgesamtheit. Um diesem Problem entgegenzuwirken, werden die einzelnen Irrtumswahrscheinlichkeiten adjustiert. Das bedeutet, dass das Signifikanzniveau für jeden einzelnen Test so verschärft wird, dass die Summe der Irrtumswahrscheinlichkeiten höchstens der globalen Irrtumswahrscheinlichkeit entspricht (Schumacher und Schulgen 2002).

Es existieren verschiedene Verfahren, um eine Adjustierung vorzunehmen. Das bekannteste ist die Bonferroni-Korrektur. Hierbei wird das globale Niveau zu gleichen Teilen auf die Einzeltests verteilt. Die Formel für das adjustierte multiple Niveau lautet wie folgt (Schumacher und Schulgen 2002):

$$\text{Bonferroni-Korrektur: } \alpha_{adj} = \frac{\alpha}{\text{Anzahl der insgesamt durchgeführten Tests}}$$

Falls Sie beispielsweise fünf Tests für einzelne Korrelationen aus der gleichen Korrelationsmatrix durchführen, wäre das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau für eine Korrelation $0,05 / 5 = 0,01$.

Jeder Test, der einen p -Wert kleiner als 0,01 ergibt, gilt dann als statistisch signifikant. Korrelationen mit einem Wahrscheinlichkeitswert größer als 0,01 (einschließlich der p -Werte zwischen 0,01 und 0,05) gelten als nicht-signifikant. Im Rahmen dieser Arbeit werden nicht jedoch nicht die p -Werte korrigiert, sondern bei p -Werten $< 0,05$ wird ein korrigiert Signifikanzniveau angegeben.

Darüber hinaus gilt es bei den im Folgenden durchgeführten Gruppentests zu berücksichtigen, dass zum Teil auch Untergruppen mit sehr geringer Fallzahl auftreten können. Wie bereits erwähnt, ist eine Voraussetzung für die Anwendung des Chi-Quadrat-Tests, dass die erwarteten absoluten Häufigkeiten nicht zu klein sein dürfen, da

ansonsten die Wahrscheinlichkeiten der Einzelergebnisse nicht mehr hinreichend genau geschätzt werden können. Aus diesem Grund wird für die Anwendung des Testverfahren im Zusammenhang mit mehreren unabhängigen Variablen empfohlen (Büning und Trenkler 1994):

- dass die erwartete absolute Häufigkeit in jedem Feld der Kontingenztabelle nicht kleiner als 1 sein darf
- und dass höchstens 20% der Felder der Werte aufweisen sollten, die kleiner als 5 sind.

2.10.2 Konfidenzintervalle

Mithilfe eines Konfidenzintervalls bestimmt man den Unsicherheitsbereich des Schätzers eines Parameters wie zum Beispiel Mittelwert, Median, Differenz zweier Mittelwerte aus einer Stichprobe. Das Ergebnis des Schätzers ist abhängig von der gezogenen Stichprobe und weist damit eine Zufallschwankung auf. Zur Berechnung eines Konfidenzintervalls muss die gewünschte Überdeckungswahrscheinlichkeit spezifiziert werden. Beispielsweise ist ein 95%-Konfidenzintervall ein Bereich, der den theoretischen Wert des interessierenden Parameters mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% beinhaltet (Bender und Lange 2007).

Folgende Formel wird zur Errechnung des Konfidenzintervalls (KI) angewandt (Kirkwood und Sterne 2003):

$$95\text{-Konfidenzintervall} = \text{Mittelwert} \pm 1,96 * \text{Standardfehler}$$

$$\text{Standardfehler} = \frac{\text{Inzidenzrate}}{\sqrt{\text{Anzahl_der_Fälle}}}$$

Sollte bei der Berechnung des KIs ein negativer unterer Wert auftreten, wird dieser Bereich mit Null dargestellt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Fragestellung 1: Welche Trendentwicklung für die Anwendung von Citalopram bzw. Escitalopram zeigt sich a) in Relation zur allgemeinen Anwendung von Antidepressiva und b) beim direkten Vergleich beider Medikamente im stationären Bereich?

3.1.1 Anwendungshäufigkeit von Citalopram bzw. Escitalopram in Relation zur allgemeinen Anwendung von Antidepressiva

Zur Interpretation der Anwendungshäufigkeit von Citalopram und Escitalopram im stationären Bereich muss zunächst der Bezugsrahmen ihrer Anwendung in diesem Bereich näher bestimmt werden. Von Interesse ist daher die Frage, wie sich der Anteil von Citalopram und Escitalopram im Verhältnis zu der Gesamtmenge der angewandten Antidepressiva entwickelt hat? Hier zeigt sich, dass seit der Markteinführung von Citalopram bzw. Escitalopram ihr gemeinsamer Anteil an den insgesamt stationär mit Antidepressiva behandelten Patienten kontinuierlich von 3% auf bis zu 30% (Abbildung 2) gestiegen ist. Dieses Niveau von durchschnittlich $28\% \pm 1,7\%$ ist seit 2004 stabil. Eine differenzierte Betrachtung der jeweiligen Anteile von Citalopram beziehungsweise Escitalopram, die auch in Abbildung 2 dargestellt sind zeigt, dass sich der verabreichte Anteil von Citalopram seit 2002 zu Gunsten des absoluten Anteils von Escitalopram kontinuierlich verringert hat. Seit 2004 werden im stationären Bereich der beteiligten Kliniken verhältnismäßig mehr Patienten mit Escitalopram als Citalopram therapiert. Der deutlichste Unterschied ist dabei im Jahr 2006 zu verzeichnen. Hier erhielten 20% der mit Antidepressiva behandelten Patienten Escitalopram, wohingegen nur zehn Prozent das Medikament Citalopram bekamen. Dies entspricht einem Verhältnis von 2:1 der mit Escitalopram im Vergleich zu Citalopram behandelten Patienten.

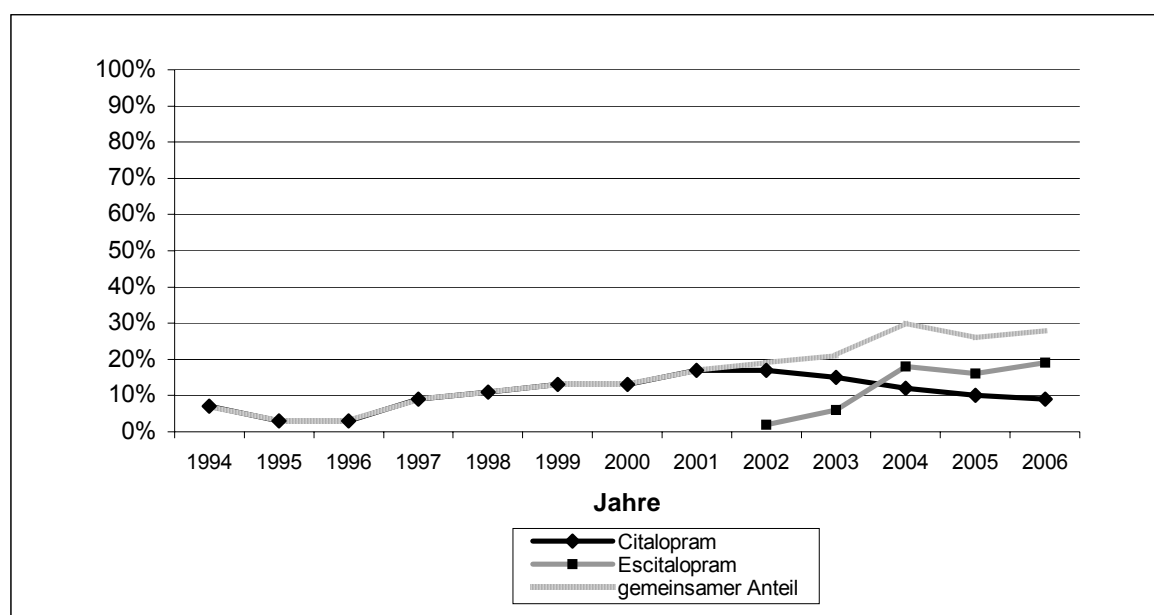


Abbildung 2: Prozentualer Anteil von Citalopram- bzw. Escitalopram-Verschreibungen an stationär mit Antidepressiva behandelten Patienten im AMSP-Programm (1994 bis 2006)

3.1.2 Anwendungshäufigkeit von Citalopram und Escitalopram im stationären Bereich

Für die Analyse der vorhandenen Daten auf die Häufigkeiten von schweren UAWen hin ist es notwendig, die tatsächlich beobachteten Patientenzahlen zu betrachten. In Tabelle 11 findet sich ein Überblick zu den Jahren 1993 bis 2006, der die jährliche Anzahl der Patienten mit Psychopharmakatherapie, Citalopram- und Escitaloprameinnahme wiedergibt. Die errechnete Gesamtzahl der insgesamt zwischen 1993 und 2006 im Rahmen des AMSP-Programms stationär mit Psychopharmaka behandelten Patienten beträgt 234.534. In diesen 13 Jahren erhielten 12.939 Patienten das Medikament Citalopram. Dabei nimmt die Anzahl der mit Citalopram therapierten Patienten bis 1998 kontinuierlich zu und stagniert seit diesem Jahr auf einem nahezu gleichbleibenden Niveau zwischen 1.500 und 2.000 stationär behandelten Patienten pro Jahr.

Escitalopram wurde später als Citalopram als Medikament auf dem Markt eingeführt. Um die statistische Vergleichbarkeit beider Medikamente zu ermöglichen, ist auch der Zeitraum zwischen 2002 und 2006 qualitativ zu untersuchen. Innerhalb dieser vier Jahre wurden insgesamt 102.042 Patienten stationär mit Psychopharmaka behandelt. Davon erhielten 6.649 Patienten Citalopram und 6.447 Patienten das Medikament Escitalopram. Die Häufigkeit der Anwendung von Citalopram wies in diesen Jahren keine großen Schwankungen auf. Dagegen erhöhte sich die Anzahl der mit Escitalopram therapierten Patienten um mehr als das dreifache, seit dieses Medikament im Jahr 2003 in Deutschland zugelassen wurde.

Tabelle 11: Darstellung absoluter und berechneter Patientenzahlen von Citalopram bzw. Escitalopram zwischen 1993 und 2006

	Psychopharmaka- therapie n insgesamt	Psychopharmaka- therapie n Stichtag	Citalopram n Stichtag	Escitalopram n Stichtag
1993 u 1994	9582	1326	35	
1995	11886	1897	23	
1996	12696	2397	32	
1997	19567	3580	127	
1998	25748	4091	199	
1999	23405	4207	246	
2000	19678	3981	252	
2001	9930	1965	188	
2002	13010	3813	345	33
2003	21031	3410	286	118
2004	18244	3389	170	249
2005	23624	4056	230	354
2006	26133	4485	217	456
Summe 2002-2006	102042	19153	1248	1210
Summe 1993-2006	234534	42597	2350	
Berechnete Gesamtzahl 2002-2006			6649	6447
Berechnete Gesamtzahl 1993-2006			12939	

n = Anzahl der Patienten;

Zur Berechnung der Gesamtzahl der Patienten siehe auch Abschnitt 2.3.6

3.2 Fragestellung 2: Wie viele Fälle (WGrad 0-3) schwerer UAWen wurden insgesamt für a) Citalopram; b) Escitalopram berichtet, und inwiefern handelte es sich dabei um Mono- bzw. Kombinationstherapien?

3.2.1 Citalopram

Im Rahmen der geschätzten 12.939 stationär beobachteten Patienten, die zwischen 1993-2006 Citalopram einnahmen, wurden insgesamt 197 schwere UAWen unter Citalopramgabe berichtet. Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, wurden in sieben Fällen UAWen unter eine Monotherapie mit Citalopram beobachtet. Bei den übrigen 190 beobachteten schweren UAWen wurde neben Citalopram mindestens ein weiteres Medikament zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW eingenommen. Tabelle 12 ist ebenfalls zu entnehmen, wie der kausale Zusammenhang zwischen Citaloprameinnahme und dem Auftreten der schweren UAW beurteilt wurde.

Tabelle 12 Anzahl der Fälle in denen eine UAW unter Beteiligung einer Citalopramgabe auftrat, aufgeschlüsselt nach Mono- bzw. Kombinationstherapie und Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung

alle Fälle	Monotherapie	Kombinationstherapie	Alleinanschuldigung	Kombinationsanschuldigung
WGrad 0	0	52	--	--
WGrad 1	2	71	70	33
WGrad 2-3	5	67	33	39
WGrad 1-3 (n=145)	7	138	73	72

Monotherapie: Citalopram wurde als einziges Medikament eingenommen

Kombinationstherapie: Neben Citalopram wurde mindestens ein weiteres Medikament eingenommen

3.2.2 Escitalopram

Im Rahmen der geschätzten 6.447 stationär beobachteten Patienten, die zwischen 2002-2006 Escitalopram einnahmen, wurden insgesamt 102 schwere UAWen unter Escitalopramgabe berichtet. Dabei wurden zwei Fälle unter Monotherapie mit Escitalopram beobachtet (siehe Tabelle 13). In den verbleibenden 100 dokumentierten schweren UAWen wurde neben Escitalopram mindestens ein weiteres Medikament zum Zeitpunkt des Auftretens der UAW eingenommen. Tabelle 13 zeigt ebenfalls, wie der kausale Zusammenhang zwischen Escitaloprameinnahme und dem Auftreten der schweren UAWen beurteilt wurde.

Tabelle 13: Anzahl der Fälle in denen eine UAW unter Beteiligung einer Escitalopramgabe auftrat, aufgeschlüsselt nach Mono- bzw. Kombinationstherapie und Allein- bzw. Kombinationsanschuldigung

alle Fälle	Monotherapie	Kombinationstherapie	Alleinanschuldigung	Kombinationsanschuldigung
WGrad 0	0	31	--	--
WGrad 1	1	35	17	19
WGrad 2-3	1	34	17	18
WGrad 1-3 (n=71)	2	69	34	37

Monotherapie: Escitalopram wurde als einziges Medikament eingenommen

Kombinationstherapie: Neben Escitalopram wurde mindestens ein weiteres Medikament eingenommen

3.3 Fragestellung 3: Bestehen Unterschiede in der Inzidenz aufgetretener schwerer UAWen bei Citalopram zwischen den im Folgenden näher zu analysierenden Beobachtungszeiträumen 2002-2006 und 1993-2006?

Um einen aussagekräftigen Vergleich zwischen Citalopram und Escitalopram statistisch rechtfertigen zu können, soll zunächst sichergestellt werden, dass die Einschränkung des Betrachtungszeitraums von 13 auf vier Jahre bei Citalopram nicht mit einem signifikanten Unterschied der dokumentierten Häufigkeit von Fällen mit schweren UAWen verbunden ist. Zu diesem Zweck werden die Inzidenzen aufgetretener schwerer UAWen bei Citalopramtherapie beider Zeiträume statistisch miteinander verglichen und beurteilt (Überblick siehe Tabelle 14 und Tabelle 15).

Eine vergleichende Analyse der Anzahl dokumentierter Fälle unter Berücksichtigung der insgesamt mit Citalopram therapierten und beobachteten Patienten ergibt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Häufigkeiten aufgetretener schwerer UAWen bei den zum Vergleich gewählten Beobachtungszeiträumen 1993-2002 und 2002-2006.

Tabelle 14: Anzahl schwerer UAWen (WGrad 0-3) von Citalopram im Zeitraum von 1993-2006 bzw. 2002-2006 und Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach den Wahrscheinlichkeitsgraden „kein kausaler Zusammenhang“ (WGrad 0), „möglicher Zusammenhang“ (WGrad 1), „wahrscheinlicher“ oder „sicherer Zusammenhang“ (WGrad 2-3)

	GZ	alle Fälle WGrad 0-3		alle Fälle WGrad 0		alle Fälle WGrad 1		alle Fälle WGrad 2-3	
	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Citalopram (1993-2006)	12939	197	1,52	52	0,40	73	0,56	72	0,56
Citalopram (2002-2006)	6649	97	1,46	25	0,38	37	0,56	35	0,53
Pearson's Chi Quadrat p Wert		0,93		0,78		0,41		0,78	

(*) $p < 0,05$ signifikanter Unterschied, (**) $p < 0,01$ hochsignifikanter Unterschied, $p > 0,5$ kein signifikanter Unterschied

GZ = Gesamtzahl der behandelten Patienten; Med. = Medikament; n = Anzahl der aufgetretenen Fälle; % = Inzidenz

Tabelle 15: Anzahl aller wahrscheinlichen und sicheren schweren UAWen (WGrad 2-3) von Citalopram im Zeitraum von 2002-2006 bzw. 1993-2006 und Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach Allein- und Kombinationsanschuldigung

	GZ	alle Fälle WGrad 2-3		Med. allein angeschuldigt (WGrad 2-3)		Med., in Kombination angeschuldigt (WGrad 2-3)	
	n	n	%	N	%	n	%
Citalopram (1993-2002)	12939	72	0,56	33	0,26	39	0,30
Citalopram (2002-2006)	6649	35	0,53	13	0,20	22	0,33
Pearson's Chi Quadrat p Wert		0,78		0,42		0,73	

(*) $p < 0,05$ signifikanter Unterschied, (**) $p < 0,01$ hochsignifikanter Unterschied, $p > 0,5$ kein signifikanter Unterschied

GZ = Gesamtzahl der behandelten Patienten; Med. = Medikament; n = Anzahl der aufgetretenen Fälle; % = Inzidenz

3.4 Fragestellung 4: Existieren Unterschiede bezüglich der Inzidenz schwerer UAWen zwischen einer medikamentösen Therapie mit Citalopram im Vergleich zu einer Escitalopram-Therapie?

Ein aussagekräftiger Vergleich beider Inzidenzraten ist nur möglich, wenn sich dieser auf den gleichen Beobachtungszeitraum bezieht. Die folgende Analyse beschränkt sich daher auf den Zeitraum zwischen 2002 und 2006. Ihre Ergebnisse sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

Statistisch ergeben sich dabei weder für die Gesamtheit aller „möglichen“ bis „sicheren“ Fälle (WGrad 1-3) noch für die Auswahl der „wahrscheinlichen“ und „sicheren“ Falldokumentationen (WGrad 2-3) signifikante Unterschiede bei den Inzidenzraten schwerer UAWen. Diese Feststellung gilt sowohl für die Einzel- als auch für Kombinationsanschuldigungen.

Tabelle 16: Anzahl der schweren UAWen (WGrad 1-3 und WGrad 2-3) bei Citalopram- und Escitaloprameinnahme im Zeitraum von 2002-2006, Inzidenz der UAWen in Prozent, aufgeschlüsselt nach Allein-bzw. Kombinationsanschuldigung

	UAW (WGrad 1-3)		UAW nur wahrscheinliche und sichere Fälle (WGrad 2-3)					
	alle Fälle		alle Fälle		Med. allein angeschuldigt		Med. in Kombination angeschuldigt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Citalopram (GZ=6649)	72	1,08	35	0,53	13	0,20	22	0,33
KI		[0,83; 1,33]		[0,35; 0,71]		[0,09; 0,31]		[0,19; 0,47]
Escitalopram (GZ=6447)	71	1,10	35	0,54	17	0,26	18	0,28
KI		[0,84; 1,36]		[0,36; 0,72]		[0,14; 0,38]		[0,15; 0,41]

GZ = Gesamtzahl der behandelten Patienten; Med. = Medikament; n = Anzahl der aufgetretenen Fälle; % = Inzidenz; KI = Konfidenzintervall (Berechnung siehe: Abschnitt 2.10.2, S. 33)

3.5 Fragestellung 5: Gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der durchschnittlich eingenommenen Dosismenge und dem Auftreten seltener schwerer UAWen bei Citalopram oder Escitalopram?

Die durchschnittliche Tagesdosis der Patienten, die eine schwere UAW entwickelten, war sowohl bei Citalopram als auch bei Escitalopram geringer als die durchschnittliche Tagesdosis aller therapierten Patienten. Die eingenommene Dosismenge ist daher kein Risikofaktor für das Auftreten einer schweren UWA. In Tabelle 17 findet sich ein Überblick der durchschnittlich eingenommenen Dosen beider Arzneimittel.

Tabelle 17: Vergleich zwischen der durchschnittlich eingenommenen Dosismenge, die von der Gesamtheit aller Patienten mit Citalopram/Escitalopram-Therapie eingenommen wurde, und der durchschnittlichen Dosis der Patienten, die eine schwere UAW entwickelt haben.

		Mittelwert	Standardabweichung
Citalopram (1993-2006)	Insgesamt (n=12939)	32.43	18.94
	bei UAW WGrad 1-3 (n =145)	30.93	14.24
	bei UAW WGrad 2-3 (n=72)	30.42	13.79
Escitalopram (2002-2006)	Insgesamt (n=6447)	15.53	8.07
	bei UAW WGrad 1-3 (n=71)	13.66	8.09
	bei UAW WGrad 2-3 (n=35)	13.86	7.08

3.6 Fragestellung 6: Gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen individuellen Eigenschaften bei 1) Geschlecht, 2) Alter oder 3) Diagnosegruppe und dem Auftreten seltener schwerer UAWen bei Citalopram beziehungsweise Escitalopram?

3.6.1 Geschlecht

Zwischen 1993-2006 wurden insgesamt 4.735 Männer und 8.204 Frauen mit Citalopram therapiert, 2.531 Männer und 3.916 Frauen erhielten in den Jahren 2002 bis 2006 eine Escitalopramtherapie. Die durchgeführten statistischen Tests zeigen, dass sich weder bei Citalopram noch bei Escitalopram signifikante Unterschiede für die Häufigkeit aufgetretener schwerer UAWen bei Männern und Frauen nachweisen lassen. Das Geschlecht der therapierten Person ist daher kein Risikofaktor für das Auftreten einer schweren UWA. Tabelle 18 fasst die Ergebnisse zur geschlechtsspezifischen Therapie mit Citalopram bzw. Escitalopram insgesamt und die Inzidenz aufgetretener UAWen bei Männern und Frauen nochmals zusammen.

Tabelle 18: Geschätzte Inzidenz aufgetretener schwerer UAW bei Männern und Frauen im Zusammenhang mit Citalopram- Therapie bei „wahrscheinlichen und sicheren“ Fälle (WGrad 2-3)

			Gesamtzahl der behandelten Patienten		Inzidenz der UAW			
					Nur wahrscheinliche und sichere Fälle (WGrad 2-3)			
					Med. allein angeschuldigt		Med. in Kombination angeschuldigt	
			n	%	n	%	n	%
Citalopram (n=12939) 1993 -2006	Geschlecht	Männer	4735	36,6	12	0,25	10	0,21
		Frauen	8204	63,4	21	0,26	29	0,35
	Pearsons Chi Quadrat p Wert				p=0,97		p=0,15	
Escitalopram (n=6447) 2002 -2006	Geschlecht	Männer	2531	39,3	9	0,36	4	0,16
		Frauen	3916	60,7	8	0,20	14	0,36
	Pearsons Chi Quadrat p Wert				p=0,25		p=0,14	

Med. = Medikament; n = absolute Anzahl von Patienten/Fälle; % = prozentualer Anteil

3.6.2 Alter

Im Rahmen des AMSP-Programms werden vier verschiedene Altersgruppen unterschieden: a) 1 - 30 Jahre, b) 31 - 60 Jahre, c) 61 - 90 Jahre und d) mehr als 91 Jahre. Tabelle 19 gibt einen Überblick zur UAW-Inzidenz der vier Altersgruppen.

Tabelle 19: Inzidenz schwerer UAWen bei Citalopram und Escitalopram innerhalb der Altersgruppen: 1-30 Jahre, 31-61 Jahre, 61-91 Jahre und mehr als 91 Jahre

			Gesamtzahl der behandelten Patienten		Inzidenz der UAW			
					Nur wahrscheinliche und sichere Fälle (WGrad 2-3)			
					Med. allein angeschuldigt		Med. in Kombination angeschuldigt	
			n	%	n	%	n	%
Citalopram (n=12939) 1993 -2006	Alter	1- 30 Jahre	2175	16,8	9	0,41	4	0,18
		31- 60 Jahre	6959	53,8	16	0,23	15	0,22
		61- 90 Jahre	3772	29,2	8	0,21	20	0,53
		Mehr als 91 Jahre	28	0,2	0	0	0	0
		keine Angabe (nicht ausgewertet)	5		0	0	0	0
	Pearsons Chi Quadrat p Wert				p=0,45		p=0,025	
	Freiheitsgrad				FG=3		FG=3	
Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau						(*) p < 0,0028 (**) p < 0,0005		
Escitalopram (n=6447) 2002 -2006	Alter	1- 30 Jahre	1151	17,8	4	0,35	3	0,26
		31- 60 Jahre ²	3442	53,4	5	0,15	4	0,12
		61- 90 Jahre ²	1795	27,8	8	0,45	11	0,61
		Mehr als 91 Jahre	59	0,9	0	0	0	0
	Pearsons Chi Quadrat p Wert				p=0,20		p=0,014	
	Freiheitsgrad				FG=3		FG=3	
	Bonferroni-korrigiertes Signifikanzniveau						(*) p < 0,0028 (**) p < 0,0005	

(*) signifikanter Unterschied, (**) hochsignifikanter Unterschied mit Bezug auf das Bonferroni-korrigierte Signifikanzniveau; () kein signifikanter Unterschied

Med. = Medikament; n = absolute Anzahl von Personen/Fälle; % = prozentualer Anteil

Die durchgeführten statistischen Tests zeigen, dass sich bei Alleinanschuldigungen weder für Citalopram noch für Escitalopram signifikante Unterschiede bei der Inzidenz aufgetretener schwerer UAWen nachweisen lassen.

3.6.3 Diagnosegruppe

Beim AMSP-Programm werden im Zusammenhang mit Citalopram und Escitalopram sieben verschiedene Diagnosegruppen unterschieden: Depressionen, Schizophrenien, Neurosen bzw. Persönlichkeitsstörungen, organische Psychosen, Sucht, Manie und sonstige psychiatrische Diagnosen.

Tabelle 20 zeigt einen Überblick der Inzidenz von schweren UAWen innerhalb der sieben Diagnosegruppen. Eine statistische Auswertung konnte aufgrund der zu kleinen Einzelgruppen nicht vorgenommen werden (siehe hierzu Kapitel 2.10, S. 31 f.).

Tabelle 20: Inzidenz von schweren UAWen von Citalopram innerhalb der Diagnosegruppen: Depression, Schizophrenie, Neurose/Persönlichkeitsstörungen, organische Psychosen, Sucht, Manie, sonstige psychiatrische Diagnosen

			Gesamtzahl der behandelten Patienten		Inzidenz der UAW			
					Nur wahrscheinliche und sichere Fälle (WGrad 2-3)			
					Med. allein angeschuldigt		Med. in Kombination angeschuldigt	
		n	%	n	%	n	%	
Citalopram (n=12939) 1993 -2006	Diagnose- gruppe	Depressionen	6150	47,5	24	0,39	26	0,42
		Schizophrenien	2516	19,4	2	0,08	4	0,16
		Neurosen/Persönlich- keitsstörungen	2340	18,1	6	0,26	5	0,21
		organische Psychosen	1222	9,4	1	0,08	3	0,25
		Sucht	402	3,1	0	0	1	0,25
		Manie	94	0,7	0	0	0	0
		sonstige psychiatrische Diagnosen	50	0,4	0	0	0	0
		keine Angabe	165	1,3				
Escitalopram (n=6447) 2002 -2006	Diagnose- gruppe	Depressionen	3239	50,2	4	0,12	12	0,37
		Schizophrenien	1199	18,6	6	0,50	2	0,17
		Neurosen/Persönlich- keitsstörungen	980	15,2	4	0,40	1	0,10
		organische Psychosen	586	9,1	1	0,17	2	0,34
		Sucht	245	3,8	1	0,40	1	0,40
		Manie	80	1,2	0	0	0	0
		sonstige psychiatrische Diagnosen	43	0,6	1	2,32	0	0
		keine Angabe	75	1,1				

Med. = Medikament; n = absolute Anzahl von Personen/Fälle; % = prozentualer Anteil

3.7 Fragestellung 7: Gibt es Hinweise auf einzelne Arzneimittel, die in Kombinationen mit Citalopram beziehungsweise Escitalopram gehäuft zu schweren UAWen (WGrad 2-3) führten?

3.7.1 Citalopram

Die Untersuchung dieses Aspektes von Kombinationsanschuldigungen stellt aufgrund der heterogenen Gruppe, die bisher allein unter der Bezeichnung

Kombinationsanschuldigungen betrachtet wurde, eine besondere Herausforderung dar. Es treten neben Zweierkombinationen auch weitere Mehrfachkombinationen auf. Die inhaltliche Analyse legt ihren Schwerpunkt daher zum einen auf die Darstellung der häufigsten Zweierkombinationen und zum anderen auf einer Beschreibung der Medikamentenkombinationen, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAWen führten.

Die Darstellung aller Zweierkombinationsanschuldigungen mit Citalopram und den von ihnen verursachten schweren UAWen findet sich in Tabelle 21. Am häufigsten führte hier die die Kombination mit Olanzapin zu einer schweren UAW. Weder bei Olanzapin noch bei den anderen mehrfach angeschuldigten Zweierkombinationen verursachte die gleiche Kombination erneut dieselbe schwere UAW.

Tabelle 21: Angeschuldigte Zweierkombination aus Citalopram und anderem (Psycho-) Pharmakon (WGrad 2-3)

Anzahl	Kombinationspartner	UAW
3	Olanzapin	Delir
	Olanzapin	Dyskinesien atypisch
	Olanzapin	Stottern
2	Amisulprid	Akathisie
	Amisulprid	Parkinsonoid
2	Lithiumcarbonat	Sinusbradykardie
	Lithiumcarbonat	Unruhe/Erregungszustand
2	Mirtazapin	Kollaps
	Mirtazapin	Unruhe/Erregungszustand
2	Risperidon	Dyskinesien atypisch
	Risperidon	Parkinsonoid
2	Zotepin	Parkinson-Syndrom, schwer
	Zotepin	Sehstörung, sonstige
1	Cetirizin	Delir
1	Valproinsäure	Delir
1	Biperiden	Sinusbradykardie
1	Melperon	Frühdyskinesie
1	Metoclopramid	Sprechstörung
1	Perazin	Mundtrockenheit
1	Reboxetin	Leberwerterhöhung

Neben der Darstellung der häufigsten Zweierkombinationen soll im zweiten Schritt das Augenmerk der inhaltlichen Analyse auf den Medikamentenkombinationen liegen, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAWen führten (siehe Tabelle 22). Besonders auffällig war hierbei, dass an jeder Kombinationsanschuldigung bei Hyponatriämie neben Citalopram entweder Enalapril oder Hydrochlorothiazid oder beide gemeinsam beteiligt waren.

Tabelle 22: Medikamentenkombinationen mit Citalopram, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAWen (WGrad 2-3) führten

UAW	Medikament	Medikament	Medikament
Delir	Valproinsäure		
Delir	Valproinsäure	Clozapin	
Delir	Levodopa	Amatadin	
Delir	Levodopa	Imipramin	Tramadol
Grand-mal-Anfall	Haloperidol	Biperiden	Malprotilin
Grand-mal-Anfall	Haloperidol	Biperiden	Clozapin
Grand-mal-Anfall	Amisulprid	Pipamperon	Clozapin
Hyponatriämie	Enalapril	Atenolol + Chlorthalidon (Tenoretic® mite)	
Hyponatriämie	Hydrochlorothiazid	Olanzapin	
Hyponatriämie	Enalapril	Hydrochlorothiazid	Carbamazepin
Hyponatriämie	Enalapril	Hydrochlorothiazid	Ramipril
Hyponatriämie	Enalapril	Hydrochlorothiazid	
Kollaps	Lorazepam	Ziprasidon	
Kollaps	Lorazepam	Haloperidol	

3.7.2 Escitalopram

Die Darstellung aller Zweierkombinationsanschuldigungen mit Escitalopram und den von ihnen verursachten schweren UAWen findet sich in Tabelle 23. Wiederholt führte dabei nur die Kombination mit Venlafaxin zu einer schweren UAW (Serotonin-Syndrom (n=1) und Serotonergen UAW (n=1)).

Tabelle 23: Angeschuldigte Zweierkombination aus Escitalopram und anderem (Psycho-) Pharmakon (WGrad 2-3)

Anzahl	Kombinationspartner	UAW
2	Venlafaxin	Serotonerge UAW
	Venlafaxin	Serotonin-Syndrom
1	Amisulprid	Galaktorrhoe
1	Cilazapril	Hyponatriämie
1	Carbamazepin	Hyponatriämie
1	Esomeprazol	Hyponatriämie
1	Enalapril	Hyponatriämie
1	Phenprocoumon	Blutung, abnorm
1	Quetiapin	Dyskinesien atypisch
1	Olanzapin	Akathisie
1	Aripiprazol	Unruhe/Erregungszustand

In Ergänzung der bereits erwähnten serotonergen UWA bzw. dem Serotonin-Syndrom bei gleichzeitiger Einnahme von Escitalopram und Venlafaxin ergab die Analyse wiederholt auftretender Medikamentenkombinationen mit gleicher UAW, dass im Zusammenhang mit Hyponatriämien die kombinierte Gabe von Escitalopram und Oxcarbazepin plus einem jeweils weiteren Kombinationspartner in zwei Fällen als Ursache der aufgetretenen UAW angeschuldigt wurde (siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Medikamentenkombinationen mit Escitalopram, die mehrfach zum Auftreten einer bestimmten schweren UAWen (WGrad 2-3) führten

UAW	Medikament	Medikament
Hyponatriämie	Oxcarbazepin	Enalapril
Hyponatriämie	Oxcarbazepin	Venlafaxin
Serotonerge UAW	Venlafaxin	
Serotonin-Syndrom	Venlafaxin	

3.8 Fragestellung 8: Welche konkreten UAW-Profile besitzen Citalopram beziehungsweise Escitalopram (WGrad 2-3)?

3.8.1 Citalopram

Im untersuchten Zeitraum zwischen 1993 und 2006 wurden für Citalopram insgesamt 72 Fällen schwerer UAWen berichtet. Am häufigsten traten dabei nicht extrapyramidale neurologische UAWen (n=15), psychische UAWen (n=14), endokrine Stoffwechselstörungen (n=9) und EPMS (n=7) auf. Des Weiteren wurden die aufgetretenen schweren UAWen anhand der beiden Kriterien Häufigkeit der beobachteten schweren UAW und Auftreten bei Einzel- bzw. Kombinationsanschuldigung untersucht. Bei insgesamt 33 Fällen, in denen Citalopram allein angeschuldigt wurde, traten im Ganzen nur 13 unterschiedliche schwere UAWen ausschließlich bei Alleinanschuldigung auf (siehe Tabelle 25). Die drei häufigsten schweren UAWen, die ausschließlich bei Alleinanschuldigung auftraten, waren: allergische Hautreaktion/Exanthem (n=5), Serotonin-Syndrom (n=4) und Erektionsstörungen (n=3). Von den elf verschiedene schweren UAWen, die ausschließlich im Zusammenhang mit einer Kombinationsanschuldigung berichtete wurden, traten die folgenden drei am häufigsten auf: Delir (n=7), Grand-mal-Anfall (n=5) und Kollaps (n=3).

Tabelle 25: Qualitative Beschreibung schwerer UAWen bei Citaloprimeinnahme (WGrad 2-3)

Art der UAW	Schwere UAW trat ausschließlich auf, wenn Citalopram allein angeschuldigt war (WGrad 2-3)		Schwere UAW trat ausschließlich auf, als Citalopram in Kombination angeschuldigt war (WGrad 2-3)	
	UAW	Anzahl	UAW	Anzahl
Psychisch	Wahn/ Halluzinationen	1	Delir	7
	Zwangssymptomatik	1		
	Aggressivität	1		
	Sedation	1		
	Unruhe/ Erregungs-zustand	1	Unruhe/ Erregungs-zustand	2
Suizidversuch/ Suizidhandlungen	Suizidalität bei Unruhezustand	1		
Extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS)			Dyskinesien atypisch	2
			Parkinsonoid	2
			Akathisie	1
			Frühdyskinesie	1
Nicht extrapyramidale			Parkinson-Syndrom, schwer	1
	Serotonin-Syndrom	4	Grand-mal Anfall	5

Art der UAW	Schwere UAW trat ausschließlich auf, wenn Citalopram allein angeschuldigt war (WGrad 2-3)		Schwere UAW trat ausschließlich auf, als Citalopram in Kombination angeschuldigt war (WGrad 2-3)	
	UAW	Anzahl	UAW	Anzahl
neurologische UAW	Serotonerge UAW	1	zerebraler Krampfanfall, nicht GM	1
	Tremor	1	Sprechstörung	1
			Sehstörung, sonstige	1
			Stottern	1
Herz-Kreislauf-UAW	Sinusbradykardie	1	Sinusbradykardie	2
			Kollaps	3
Leberwerterhöhungen	Leberwerterhöhungen	1	Leberwerterhöhungen	2
Gastrointestinale UAW	gastrointestinale Beschwerden	1		
	Übelkeit	1	Mundtrockenheit	1
Hautveränderungen	allergische Hautreaktion/ Exanthem	5		
	Schwitzen	1		
Hämatologische UAW:	Blutung, abnorm	1		
Nieren- und Blasenstörungen:			Harnverhalt	1
Sexualstörungen:	Erektionsstörung	3		
	Impotenz	2		
Endokrine- und Stoffwechselstörungen:	Hyponatriämie	4	Hyponatriämie	5
Sonstige UAW:	Gewichtszunahme	1		

Anmerkung: Citalopram allein angeschuldigt (n=33); Citalopram in Kombination angeschuldigt (n=39)

3.8.2 Escitalopram

Zwischen 2002 und 2006 wurden insgesamt 35 Fälle schwerer UAWen (WGrad 2-3) beobachtet. Am häufigsten traten hier endokrine Stoffwechselstörungen (n=8), Hautveränderungen (n=7) und psychische UAWen (n=5) auf.

Auch die aufgetretenen schweren UAWen bei der Einnahme von Escitalopram sollen anhand ihrer Häufigkeit und ihres Auftretens bei Einzel- bzw. Kombinationsanschuldigungen diskutiert werden. Grundlage hierfür war der Beobachtungszeitraum zwischen 2002 und 2006 (siehe Tabelle 26).

Bei insgesamt 17 dokumentierten Fällen war Escitalopram allein angeschuldigt. Allergische Hautreaktion/ Exanthem (n=7) und Erektionsstörung (n=2) waren hier die beiden häufigsten UAWen.

Von den 18 Fällen, in denen Kombinationen angeschuldigt wurden, traten insgesamt zwölf verschiedene schweren UAWen auf. Hyponatriämie war dabei die häufigste (n=6). Für alle anderen wurde jeweils und ein Fall dokumentiert.

Tabelle 26 : Qualitative Beschreibung schwerer UAWen bei Escitaloprameinnahme (WGrad 2-3)

Art der UAW	Schwere UAW trat ausschließlich auf, wenn Escitalopram allein angeschuldigt war (WGrad 2-3)		Schwere UAW trat ausschließlich auf, als Escitalopram in Kombination angeschuldigt war (WGrad 2-3)	
	UAW	Anzahl	UAW	Anzahl
Psychisch	quantitative Bewusstseinsstörung	1	Delir	1
	Unruhe/ Erregungszustand	2	Unruhe/ Erregungszustand	1
Extrapyramidal-motorische Störungen (EPMS)	Parkinsonoid	1	Dyskinesien atypisch	1
	Pisa-Syndrom	1	Akathisie	1
Nicht extrapyramidale neurologische UAW	Tremor	1	Grand-mal-Anfall	1
			Serotonin-Syndrom	1
			Serotonerge UAW	1
Leberwerterhöhungen			Leberwerterhöhungen	1
Hautveränderungen	Allergische Hautreaktion/ Exanthem	7		
Hämatologische UAW:			Blutung, abnorm	1
Nieren- und Blasenstörungen:			Harnverhalt	1
Sexualstörungen:	Erektionsstörung	2		
Endokrine und Stoffwechselstörungen:			Galaktorrhoe	1
	Hyponatriämie	1	Hyponatriämie	6
Sonstige UAW:	Schwindel	1	Sturz unklarer Genese	1

Escitalopram allein angeschuldigt (n=17); Escitalopram in Kombination angeschuldigt (n=18)

3.8.3 Existieren Hinweise auf Unterschiede zwischen beiden UAW-Profilen (WGrad 2-3)?

Aufgrund der geringen Fallzahlen war ein statistisches Auswerten zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, dennoch zeigte der Vergleich der Inzidenz einzelner UAW-Kategorien Hinweise auf mögliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede auf (siehe Abbildung 3). Klare Gemeinsamkeiten von beiden UAW-Profilen zeichneten sich im Hinblick auf psychische UAWen bei Alleinanschuldigung, neurologische UAWen bei Kombinationsanschuldigungen und bei Sexualstörungen (die jeweils nur im Zusammenhang mit Alleinanschuldigungen dokumentiert wurden), ab. Deutliche Unterschiede zeigten sich im Zusammenhang mit EPMS-UAWen bei Alleinanschuldigung, welche nur für Escitalopram berichtet wurden. Des Weiteren hatte Escitalopram im Vergleich zu Citalopram auch eine höhere Inzidenz von dermatologischen UAW bei Alleinanschuldigung und endokrinen UAWen bei Kombinationsanschuldigungen. Dagegen traten bei Citalopram neurologische UAWen bei Alleinanschuldigung vergleichsweise öfter auf als bei Escitalopram.

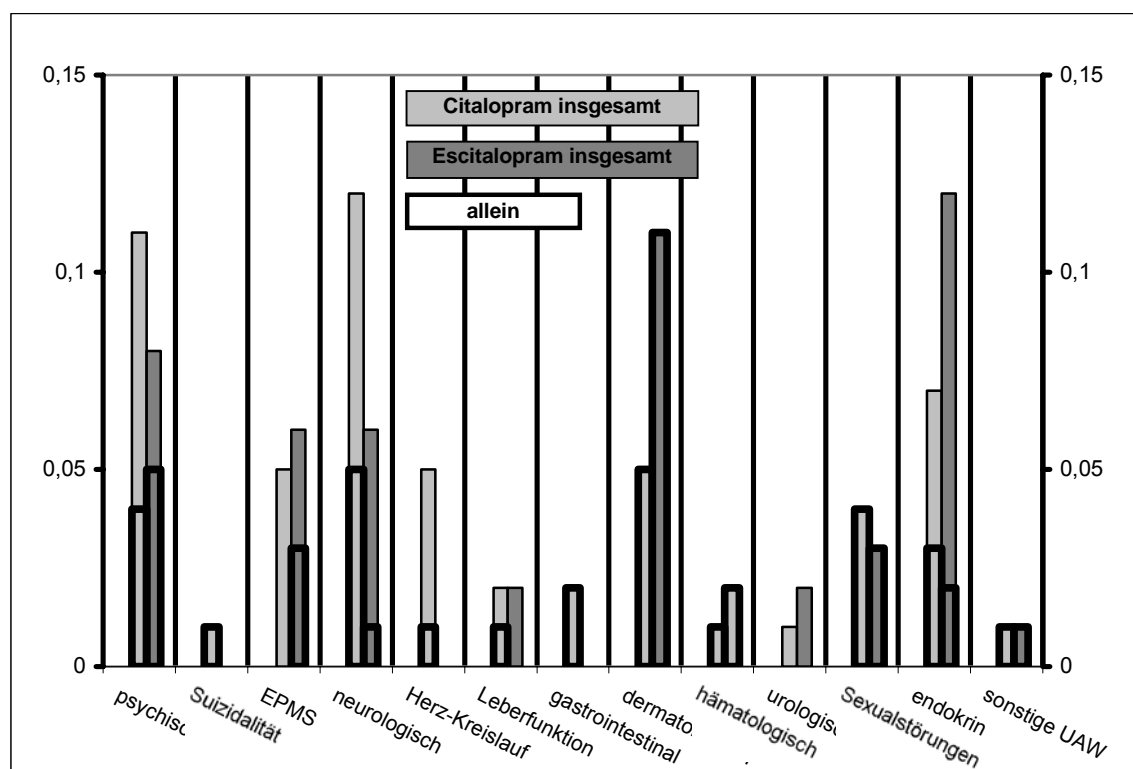


Abbildung 3: Inzidenz aller schweren UAWen (WGrad 2-3) von Citalopram und Escitalopram zwischen 1993-2006, zusammengefasst in UAW-Kategorien (Angabe in %)

Anmerkung: Dargestellt sind gestapelte Säulen; der Prozentsatz für Kombinationsanschuldigungen z. B. von Citalopram ergibt sich daher aus folgender Gleichung: Kombination Citalopram = Citalopram insgesamt – Citalopram allein

3.9 Fragestellung 9: Welche Risikofaktoren lassen sich anhand von Kasuistiken der am häufigsten berichteten schweren UAWen bei Citalopram und Escitalopram identifizieren?

Im Folgenden werden alle dokumentierten Fälle schwere UAWen dargestellt, zu denen mindesten vier Fälle dokumentiert sind. Hierzu zählen: Allergische Hautreaktionen (Abschnitt 3.9.1), Delir (Abschnitt 3.9.2), Grand-mal-Anfall (Abschnitt 3.9.3), Hypo-natriämie (Abschnitt 3.9.4) und Serotonin-Syndrom/serotonerge UAW (Abschnitt 3.9.5).

3.9.1 Allergische Hautreaktion

Tabelle 27: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von allergischer Hautreaktion (n=5) (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (Exanthem im Gesichts- und Brustbereich nach Dosissteigerung von 20 auf 40 mg) Patientendaten: 20-jährige Frau Dauer: 2 Tage Dosis: 40 mg Citalopram Risikofaktoren: keine	Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Begründung des WGrades: Die UAW selbst und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (münzgroße juckende Quaddeln an Extremitäten und Rumpf mit rotem Rand; 6 Tage nach Beginn mit Cipramil-Therapie) Patientendaten: 40-jährige Frau Dauer: 6 Tage Dosis: 20 mg Citalopram Risikofaktoren: Ja – Allergie (Asthma bronchiale und bekannte Allergie auf Citalopram)	Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Fenistil-Gel behandelt. Begründung des WGrades: Die Patientin erinnerte sich im Nachhinein, unter Cipramil (wahrscheinlich ebenfalls 20mg) vier Jahre zuvor bereits einmal Hauterscheinungen gehabt zu haben. Damals habe es sich um "geschwollene Hände" gehandelt. Aufgrund der früheren Exposition, bei der ebenfalls allergische Hautreaktionen auftraten, wird der Kausalzusammenhang mit „sicher“ (WGrad 3) beurteilt. Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (zunächst Papeln an Armen und Kopf; später Vesikel und Juckreiz; Beginn: 2 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 47-jähriger Mann Dauer: 7 Tage Dosis: 20 mg Citalopram Risikofaktoren: Ja – Anamnestic bekannter genetisch bedingter Melaninmangel bei leiblichen Angehörigen.	Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Fenistil-Gel behandelt, was zunächst erfolglos war. Bei einem dermatologischen Konsil wurde eine Lichtdermatose diagnostiziert, die eine Behandlung mit Antibiotika und regenerationsfördernde Salben erforderte. Zudem vermied der Patient direktes Sonnenlicht. Begründung des WGrades: Von dermatologischer Seite wurde eine Lichtdermatose diagnostiziert. Das Auftreten dieser UAW unter Citalopram-Therapie ist bereits beschrieben. Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (kleinfleckiges, makulopapulöses Exanthem im Halsbereich; 20 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 29-jährige Frau Dauer: 6 Tage Dosis: 40 mg Citalopram Risikofaktoren: keine	Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Begründung des WGrades: Die UAW selbst und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (Exanthem im Dekolleté-Bereich und Oberarmen; 18 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 52-jährige Frau Dauer: Tage Dosis: 60 mg Citalopram Risikofaktoren: keine	Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Tavegil wurde einmalig eingenommen. Begründung des WGrades: Die UAW selbst und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Diazepam wurde zwar aufgrund der allergischen Reaktion ebenfalls reduziert und abgesetzt, es wurde aber als Ursache der UAW als weniger wahrscheinlich beurteilt, da Allergien unter Diazepam seltener auftreten als bei Citalopram. Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

Tabelle 28: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von allergischen Hautreaktion (n=7) (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (Exanthem am gesamten Körperstamm; 1 Tag nach Therapiebeginn) Patientendaten: 17-jährige Frau <i>Dauer:</i> 4 Tage Dosis: 10 mg Escitalopram Risikofaktoren: keine	<i>Intervention:</i> CipraleX wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Ultrabas-Salbe über 5 Tage lokal behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, der Zeitverlauf und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (papulöses Exanthem am gesamten Körperstamm; 3 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 59-jährige Frau <i>Dauer:</i> 4 Tage Dosis: 10 mg Escitalopram Risikofaktoren: keine	<i>Intervention:</i> CipraleX wurde abgesetzt. Ein dermatologisches Konsil wurde veranlasst. Die Symptome wurden mit Xusal 1Tablette/Tag über 8 Tage und Fluistil 3 Tablette/Tag über 6 Tage behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, der Zeitverlauf und die Dosisverhältnisse sind bekannt.. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (stammbetontes makulopapulöses Exanthem; 5 Wochen nach Therapiebeginn) Patientendaten: 67-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 9 Tage Dosis: 20 mg Escitalopram Risikofaktoren: keine	<i>Intervention:</i> CipraleX wurde abgesetzt. Ein dermatologisches Konsil wurde veranlasst. Die Symptome wurden mit Fenistil 3x30 g täglich und Decortin 50mg (in absteigender Dosis) behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Nach Absetzen von CipraleX kam es zu einer Rückbildung der Symptome unter Decortin. Auch nach dessen Absetzen kam es nicht zu einem erneuten Aufflammen des Exanthems. Alternative Ursachen (z. B, Virusexanthem) waren weniger wahrscheinlich. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (Exazerbation der vorbestehenden Stauungsdermatitis im Gesicht; 21 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 78-jährige Frau <i>Dauer:</i> 3 Tage Dosis: 10 mg Escitalopram Risikofaktoren: Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs im Sinne einer Stauungsdermatitis mit vorbestehendem seborrhoischem Exanthem	<i>Intervention:</i> CipraleX absetzen <i>Begründung des WGrades:</i> Die Beurteilung wird dadurch erschwert, dass beim Patienten die Hautanamnese belastet war. Die auffälligste Veränderung war die Gesichtsrötung. Aufgrund des zeitlichen Verlaufs erachten wir einen kausalen Zusammenhang mit CipraleX möglich, wobei CipraleX schon lange gegeben wurde für UAW (ist aber vereinbar). Im Labor fällt eine Eosinophilie von 20% auf. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (Zungen- und Schleimhautschwellung im Mundbereich; wenige Stunden nach der Ersteinahme von CipraleX) Patientendaten: 72-jährige Frau <i>Dauer:</i> 2 Tage Dosis: 5 mg Escitalopram Risikofaktoren: Ja, fragliche allergische Disposition	<i>Intervention:</i> CipraleX und Oxazepan wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mit einer Prednisolon-Stoßtherapie behandelt. Es erfolgte eine engmaschige pflegerische Überwachung. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, der Zeitverlauf und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: allergische Hautreaktion (stammbetontes makulo-urtikarielles Exanthem; 14 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 68-jährige Frau <i>Dauer:</i> 5 Tage Dosis: 20 mg Escitalopram Risikofaktoren: Ja, Asthma bronchiale	<i>Intervention:</i> CipraleX wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit täglich Decortin H-Gabe 100 mg behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, der Zeitverlauf und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen waren unwahrscheinlicher. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

<p>¹⁾UAW: allergische Hautreaktion (stammbetontes makulopapulöses Exanthem und Juckreiz; 21 Tage nach Therapiebeginn) Patientendaten: 44-jährige Frau <i>Dauer:</i> 6 Tage Dosis: 20 mg Escitalopram Risikofaktoren: keine</p>	<p><i>Intervention:</i> Cipralelex wurde abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, der Zeitverlauf und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p>Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung</p>	

3.9.2 Delir

Tabelle 29: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Delir (n=7) (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<p>²⁾UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 88-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 10 mg Olanzapin <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – im Sinne einer Demenz; bekannte Hyperthyreose; Vitamin B12-Mangel.</p>	<p><i>Intervention:</i> Olanzapin wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Distraneurin behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen waren nicht vorhanden. Da Cipramil 5 Tage vor dem UAW-Beginn in seiner Dosis erhöht wurde, ist eine Mitbeteiligung anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p>²⁾UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 78-jährige Frau <i>Dauer:</i> 2 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 1 mg Cetirizin <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – deutliche demente Entwicklung, laut psychologischer Testung mittelschwerer Abbau.</p>	<p><i>Intervention:</i> Citalopram und Cetirizin wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mit Distraneurin behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und der Zeitverlauf sind bekannt. Die Dosisverhältnisse waren zwar ungewöhnlich, aber andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p>²⁾UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 44-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 2 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 750 mg Valproinsäure <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – anamnestisch frühkindlicher Hirnschaden. Vorbestehende Thrombozytopenie (Werte stets 80 000-100 000 / µl).</p>	<p><i>Intervention:</i> Valproinsäure wurde für einen Tag abgesetzt. Die Symptome wurden mit Diazepam und Haloperidol behandelt <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen waren nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Valproinsäure und Citalopram ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p>²⁾UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 62-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 20 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 300 mg Clozapin; 2000 mg Valproinsäure <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – neu beginnende Demenz Typ Alzheimer diagnostiziert; Niereninsuffizienz</p>	<p><i>Intervention:</i> Reduktion von Clozapin und medikamentöse Therapie der Symptome mit Lorazepam <i>Begründung des WGrades:</i> UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen nicht vorhanden, der Zeitverlauf ist jedoch ungewöhnlich. Additiver Effekt von Citalopram, Valproinsäure und Clozapin. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p>²⁾UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 78-jährige Frau <i>Dauer:</i> 3 Tage <i>Dosis:</i> 10 mg Citalopram; 125 mg Levodopa; 150 mg Amantadin <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – Morbus Parkinson, arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit</p>	<p><i>Intervention:</i> Citalopram, Levodopa und Amantadin wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mit Clomethiazol behandelt <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen waren nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Levodopa und Amantadin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 80-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 30 mg Citalopram; 50 mg Imipramin; 63 mg Levodopa; 60 Tropfen Tramadol <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – cerebral-vaskuläre Insuffizienz	<i>Intervention:</i> Imipramin und Tramadol wurden abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen waren nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Imipramin, Levodopa und Tramadol ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 46-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 50 mg Amitriptylin; 400 mg Carbamazepin; 5 mg Biperiden <i>Risikofaktoren:</i> Ja - seit 20 Jahren Polytoxikomanie	<i>Intervention:</i> Citalopram, Carbamazepin, Amitriptylin und Biperiden wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mit Clomethiazol behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich. Ein additiver Effekt von Citalopram, Carbamazepin, Amitriptylin und Biperiden ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

Tabelle 30: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Delir (n=1) (WGrad 2-3)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: Delir <i>Patientendaten:</i> 30-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 2 Tage <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram; 3000 mg Amoxicillin; 500 mg Clozapin <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs im Sinne einer Hirnquetschung mit supratentzieller Hirnschwellung bei Polytrauma. Zudem hatte der Patient im Rahmen seiner Genesung nach dem Unfall sein Rauchverhalten verändert. Dabei reduzierte er seinen täglichen Konsum von vormals 20 Zigaretten/Tag auf 10 Zigaretten/Tag.	<i>Intervention:</i> Die Symptome wurden mit Prothipendyl behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> UAW selbst ist bekannt. Am Wahrscheinlichsten war ein additiver Effekt von Citalopram, Amoxicillin und Clozapin für das Auftreten der UAW verantwortlich. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

3.9.3 Grand-mal-Anfall

Tabelle 31: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Grand-mal-Anfall (n=5) (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 23-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 3 mg Risperidon; 600 mg Theophyllin <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – Verdacht auf "minimal brain damage" mit Lernbehinderung; zeitgleich wurde Theophyllin leicht überdosiert	<i>Intervention:</i> Cipramil wurde abgesetzt. Theophyllin und Risperidon wurden in ihrer Dosis reduziert. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Der Zeitverlauf war ungewöhnlich, aber andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich. Ein additiver Effekt von Citalopram, Theophyllin und Risperidon ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 33-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 30 mg Citalopram; 5 mg Olanzapin; 100 mg Doxepin <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Doxepin wurde abgesetzt. Es erfolgte eine Weiterbehandlung mit Citalopram. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt. Die Dosisverhältnisse waren zwar ungewöhnlich, aber andere Ursachen waren nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Olanzapin und Doxepin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 57-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 60 mg Citalopram; 125 mg Clozapin; 60 mg Pipamperon; 800 mg Amisulprid <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs – leichte geistige Behinderung ohne Epilepsie	<i>Intervention:</i> Clozapin wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Diazepam behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist für alle vier Medikamente bekannt. Ein additiver Effekt von Citalopram, Pipamperon, Amisulprid und Clozapin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen. Im Rahmen der fortgeführten Gabe von Citalopram, Amisulprid und Clozapin trat erneut ein Grand-mal-Anfall auf.
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 46-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 400 mg Clozapin; 50 mg Haloperidol; 4 mg Biperiden <i>Risikofaktoren:</i> Ja – hohe Dosis von Neuroleptika und Reduktion von Diazepam	<i>Intervention:</i> Die Symptome wurden mit Natriumvalproat behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Haloperidol (hohe Dosis von 50 mg), Clozapin und Biperiden ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 30-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 3 mg Haloperidol; 225 mg Maprotilin; 4 mg Biperiden <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Maprotilin wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Diazepam behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Haloperidol, Maprotilin und Biperiden ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

Tabelle 32: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe (n=1) eines aufgetretenen Grand-mal-Anfalls (WGrad 2-3)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: Grand-mal-Anfall <i>Patientendaten:</i> 38-jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram, 500 mg Clozapin; 20 mg Haloperidol; 4 mg Biperiden <i>Risikofaktoren:</i> Ja - Patientin litt 2-3 Tage vor der UAW unter starker Diarrhoe.	<i>Intervention:</i> Clozapin wurde von 500 mg auf 300 mg täglich reduziert. Die Symptome wurden mit 20 mg Diazepam, 1000 ml Ringerlösung intravenös und 500 mg Valproinsäure am Tag des Anfalls behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt. Die zuvor aufgetretene Diarrhoe kann als prädisponierender Aspekt und damit als Risikofaktor berücksichtigt werden. Es handelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um einen additiven Effekt der angeschuldigten Kombination von Escitalopram, Clozapin, Haloperidol und Biperiden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

3.9.4 Hyponatriämie

Tabelle 33: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle (n=9) von Hyponatriämie (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
¹⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 125 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 80-jährige Frau <i>Dauer:</i> 15 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Komorbidität - im Sinne von Multiinfarktdeemenz; Hypothyreose; chronische Herzinsuffizienz	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 119 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 59-jährige Frau <i>Dauer:</i> 13 Tage	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit einer Natrium-Substitution behandelt.

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<i>Dosis:</i> 30 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> Ja - Hyponatriämie bereits bei Voraufenthalt	<i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 121 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 45-jährige Frau <i>Dauer:</i> 12 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> Ja - Zustand nach Tuberkulose und Alkoholabusus	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Der Patient wurde zur Natrium-Substitution auf eine Station für Innere Medizin verlegt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 114 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 58-jährige Frau <i>Dauer:</i> 7 Tage <i>Dosis:</i> 30 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine Fall einer LEBENSBEDROHLICHEN UAW (siehe auch 10.f)	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Der Patient wurde zur Natrium-Substitution auf eine Station für Innere Medizin verlegt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Nach der Therapie des diffusen Hirnödems, ist die UAW vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 118 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 72-jährige Frau <i>Dauer:</i> 12 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 5 mg Olanzapin; 25 mg Hydrochlorothiazid <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram, Olanzapin und Hydrochlorothiazid wurden abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Olanzapin und Hydrochlorothiazid ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 106 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 78-jährige Frau <i>Dauer:</i> nicht dokumentiert <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 15 mg Enalapril; 25 mg Hydrochlorothiazid <i>Risikofaktoren:</i> Ja - Hypertonus, leichte Hyponatriämie schon bei Aufnahme, aber unter Hydrochlorothiazid	<i>Intervention:</i> Citalopram und Hydrochlorothiazid wurden abgesetzt. Der Patient wurde zur Natrium-Substitution auf eine Station für Innere Medizin verlegt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram und Hydrochlorothiazid ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 121 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 73-jährige Frau <i>Dauer:</i> nicht dokumentiert <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 5 mg Enalapril; 25 mg Hydrochlorothiazid; 600 mg Carbamazepin <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram und Carbamazepin wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mittels einer Natrium-Substitution behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Enalapril, Hydrochlorothiazid und Carbamazepin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 116 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 73-jährige Frau <i>Dauer:</i> 15 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 15 mg Enalapril; 25 mg Hydrochlorothiazid; 10 mg Ramipril <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mittels einer Natrium-Substitution behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram und Ramipril ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: schwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 104 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 71-jährige Frau <i>Dauer:</i> 15 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 10 mg Enalapril; 13 mg Chlorthalidon	<i>Intervention:</i> Citalopram, Enalapril und Chlorthalidon wurden abgesetzt. Der Patient wurde zur Natrium-Substitution auf eine Station für Innere Medizin verlegt wo er zwei Tage wegen eines Atemstillstands intubiert wurde. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt.

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<i>Risikofaktoren:</i> Ja - langjähriger Hypertonus Fall einer LEBENSBEDROHLICHEN UAW (siehe auch 10.f)	Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Enalapril und Chlorthalidon ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Nach einem diffusen Hirnödem behielt die Patienten einen bleibenden neurologische Symptomatik zurück. Es handelt sich dabei um einen Intentionstremor rechts betont, eine Hemianopsie rechts, eine diskrete Hemiparese rechts und eine Rumpf- und Gangataxie.

Anmerkung 1: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung; Anmerkung 2: Referenzbereich des Natriums 135-145 mmol/l; leichte Hyponatriämie 130 -135 mmol/l; mittelschwere Hyponatriämie 120 – 130 mmol/l; schwere Hyponatriämie < 120 mmol/l

Tabelle 34: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle (n=7) von Hyponatriämie (WGrad 2-3)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren;	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
¹⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 125 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 66-jährige Frau <i>Dauer:</i> nicht dokumentiert <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Escitalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Natrium-Kapseln behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 125 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 68-jährige Frau <i>Dauer:</i> 20 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Escitalopram; 20 mg Esomeprazol <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Escitalopram und Esomeprazol wurden abgesetzt. Die Symptome wurden mit Schwedentabletten behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 123 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 62-jährige Frau <i>Dauer:</i> 5 Tage <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram; 400 mg Carbamazepin <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Carbamazepin wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Flüssigkeitsrestriktion behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und die Zeitverlauf sind für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram und Carbamazepin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 123 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 77-jährige Frau <i>Dauer:</i> nicht dokumentiert <i>Dosis:</i> 5 mg Escitalopram; 10 mg Benalpril <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Escitalopram wurde abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram und Benalpril ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 128 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 69-jährige Frau <i>Dauer:</i> nicht dokumentiert <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram; 2,5 mg Cilazapril <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Escitalopram wurde ununterbrochen weitergegeben. Die Symptome wurden mittels kochsalzreicher Kost behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich. Ein additiver Effekt von Citalopram und Cilazapril ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW war bis zum Ende der Beobachtung nicht abgeklungen (Zustand unverändert).
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 120 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 84-jährige Frau <i>Dauer:</i> 7 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Escitalopram; 150 mg Venlafaxin; 600 mg Oxcarbazepin <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Oxcarbazepin wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Natrium-Infusionen behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Venlafaxin und Oxcarbazepin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren;	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
²⁾ UAW: mittelschwere Hyponatriämie (niedrigster Natrium-Wert: 123 mmol/l) <i>Patientendaten:</i> 56-jährige Frau <i>Dauer:</i> 19 Tage <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram; 20 mg Enalapril; 300 mg Oxcarbazepin <i>Risikofaktoren:</i> Ja - arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie	<i>Intervention:</i> Escitalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit kochsalzreicher Kost behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind für beide Medikamente bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Citalopram, Enalapril und Oxcarbazepin ist anzunehmen. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung 1: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung; Anmerkung 2: Referenzbereich des Natriums 135-145 mmol/l; leichte Hyponatriämie 130 -135 mmol/l; mittelschwere Hyponatriämie 120 – 130 mmol/l; schwere Hyponatriämie < 120 mmol/l

3.9.5 Serotonin-Syndrom und serotonerge UAW

Tabelle 35: Citalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Serotonin-Syndrom (n=4) und serotonerger UAW (n=1) (WGrad 2-3)

UAW; Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
¹⁾ UAW: Serotonin-Syndrom <i>Patientendaten:</i> 74-jährige Frau <i>Dauer:</i> 8 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg intravenös Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde zunächst reduziert und danach abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: Serotonin-Syndrom <i>Patientendaten:</i> 51-jährige Frau <i>Dauer:</i> 7 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen sind weniger als 50% wahrscheinlich. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: Serotonin-Syndrom <i>Patientendaten:</i> 62-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 13 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde zunächst reduziert und danach abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und der Zeitverlauf sind bekannt. Die Dosisverhältnisse waren zwar ungewöhnlich, aber andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: Serotonin-Syndrom <i>Patientendaten:</i> 75-jährige Frau <i>Dauer:</i> 6 Tage <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs - Enzephalopathie	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und der Zeitverlauf sind bekannt. Die Dosisverhältnisse waren zwar ungewöhnlich, aber andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.
¹⁾ UAW: serotonerge UAW <i>Patientendaten:</i> 69-jährige Frau <i>Dauer:</i> 4 Tage <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram <i>Risikofaktoren:</i> keine	<i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Schlafstörungen und inneren Unruhe wurden medikamentös behandelt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst ist bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

Tabelle 36: Escitalopram: Strukturierte Einzelfallwiedergabe aller Fälle von Serotonin-Syndrom (n=1) und seretonerger UAW (n=1) (WGrad 2-3)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Risikofaktoren	Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<p><i>UAW:</i> seretonerge UAW <i>Patientendaten:</i> 81-jähriger Mann <i>Dauer:</i> 4 Tage <i>Dosis:</i> 30 mg Escitalopram; 150 mg Venlafaxin <i>Risikofaktoren:</i> keine</p>	<p><i>Intervention:</i> Escitalopram und Venlafaxin wurden abgesetzt. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>
<p><i>UAW:</i> Serotonin-Syndrom <i>Patientendaten:</i> 69-jährige Frau <i>Dauer:</i> 4 Tage <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram; 375 mg Venlafaxin <i>Risikofaktoren:</i> keine</p>	<p><i>Intervention:</i> Escitalopram und Venlafaxin wurden abgesetzt. Der Patientin wurde auf die Intensivstation verlegt. Dort erfolgte eine symptomatische Therapie mittels Flüssigkeitszufuhr in Kombination mit der Gabe von Enalapril, Olanzapin, Trimethoprim und Sulfamethoxazol. <i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst und die Dosisverhältnisse sind bekannt. Andere Ursachen sind nicht vorhanden. Ein additiver Effekt von Escitalopram und Venlafaxin ist anzunehmen <i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>

Anmerkung: ¹⁾ Alleinanschuldigung, ²⁾ Kombinationsanschuldigung

3.10 Fragestellung 10: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken der Todesfälle und lebensbedrohlicher UAWen bei Citalopram und Escitalopram?

Zwischen 1993 und 2006 wurde ein Todesfall berichtet, der im „möglichen“ Zusammenhang mit der Citaloprामeinnahme steht. Darüber hinaus nahmen insgesamt drei Fälle einen lebensbedrohlichen Verlauf (Alleinanschuldigung (n=1); Kombinationsanschuldigung (n=2)). Diese vier Fälle werden im Folgenden in Form detaillierter Kasuistiken aufgearbeitet (siehe Tabelle 37).

Im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen 2003 und 2006 wurden bei Escitalopramgabe weder Todesfälle berichtet noch lebensbedrohliche Verläufe von UAWen dokumentiert.

Tabelle 37: Detaillierte Kasuistiken des Todesfalls unter Citalopramgabe (WGrad 1)

<p>Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf</p>
<p><i>UAW:</i> Todesfall <i>Patientendaten:</i> 84 jährige Frau <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Kombinationsanschuldigung:</i> Doxepin, Citalopram <i>Dosis:</i> 100 mg Doxepin, 20 mg Citalopram</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 84 jährige Patientin litt unter einer rezidivierenden depressiven Störung und wurde zur Therapie der zweiten stationär behandelten Episode aufgenommen. Anamnestisch war zudem eine arterielle Hypertonie bekannt. Ihre Vormedikation bestand aus einer Kombinationstherapie mit: 100 mg Doxepin, 100 mg Acetylsalicylsäure, Tolterodin, 500 mg Calcium, Colecalciferol 10 µg, 12,5 mg Hydrochlorothiazid, 60 µg Ipratropiumbromid und 150 µg Fenoterol. Im Rahmen der Akutbehandlung wurde diese Therapie mit 20 mg Citalopram pro Tag ergänzt. Die Symptomatik der Patientin stabilisierte sich unter dieser Behandlung deutlich. Drei Wochen nach dem Therapiebeginn mit Citalopram berichtete die Patientin erstmals über seit längerem gelegentlich auftretende synkopale Ereignisse, die bislang weder berichtet noch untersucht wurden waren und nun auch erstmalig während des stationären Aufenthaltes aufgetreten seien. Die Angehörigen bestätigten diese Aussage und berichteten, dass die Patientin wiederholt plötzlich umgefallen sei.</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs im Sinne eines bekannten arteriellen Hypertonus.</p> <p><i>EKG-Befund</i> (zwei Tage vor dem Versterben der Patientin): Verdacht auf linksventrikuläre Hypertrophie bei komplettem Linksschenkelblock, 1 ventrikuläre Extrasystole, QT-Verlängerung, die im Vorbefund es Elektrokardiogramms nicht beschrieben war und bereits eine mögliche UAW der Doxepintherapie war. Eine weiterführende Diagnostik war geplant, konnte aber nicht mehr erfolgen.</p> <p><i>Intervention:</i> Eine Reanimation wurde versucht. Die Todesursache war nach Einschätzung der Anästhesisten eine Lungenembolie (Differentialdiagnose: Myokardinfarkt).</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Die beschriebenen pathologischen Elektrokardiogramm-Befunde mit Linksschenkelblock und QT-Verlängerung können möglicherweise auch eine Folge der Medikation mit Doxepin sein. Die QT-Verlängerung könnte auch von Citalopram verursacht worden sein. Doxepin wurde zwar schon lange gegeben, es ist aber wahrscheinlich erst zuletzt bei erneuten depressiven Symptomen auf 150 mg erhöht worden – die Richtigkeit dieser Annahme konnte leider nicht geklärt werden – zusätzlich wurde erstmals Citalopram verabreicht. Daher sind Reizleitungsstörungen aufgrund der gegebenen medikamentösen Therapie als mögliche Todesursache nicht auszuschließen. Jedoch sind auch patientenbezogene Alternativerklärungen möglich.</p> <p><i>Verlauf:</i> Todesfall</p>

Tabelle 38 Detaillierte Kasuistiken der Fälle mit lebensbedrohlichem Verlauf (n=3) unter Citalopramtherapie (WGrad 2-3)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<p><i>UAW:</i> Suizidalität bei Unruhezustand <i>Patientendaten:</i> 19 jährige Frau <i>Dauer:</i> 36 Tage <i>Alleinanschuldigung</i> <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 19 jährige Patientin wurde zur stationären Behandlung einer Borderline-Störung aufgenommen. Es bestand keine Vormedikation. Sie erhielt eine Akuttherapie von 20 mg Citalopram. Zehn Tage nach dem Therapiebeginn mit Citalopram zeigte die Patientin zunehmende, auch vom Untersucher objektivierbare psychomotorische Unruhe mit aufgeregtem Hin- und Herlaufen sowie feinschlägigem Tremor. In der Annahme einer passageren UAW wurde zunächst abgewartet. Nach weiteren 12 Tagen kamen zur inneren Unruhe, die bis dato von der Patientin als noch "erträglich" eingestuft wurde, Suizidgedanken, die weniger im Zusammenhang mit der Grunderkrankung, sondern mehr als Resultat der inneren Unruhe ("zunehmend unerträglich") gesehen wurden. Nach wiederholter eingehender Exploration der Patientin wurde Citalopram abgesetzt.</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> Ja, Grunderkrankung im Sinne einer Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typ</p> <p><i>Intervention:</i> Citalopram wurde abgesetzt. Die Symptome wurden mit Lorazepam behandelt.</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen waren weniger als 50% wahrscheinlich.</p> <p><i>Verlauf:</i> Vier Tage nach dem Absetzen von Citalopram war keine Suizidalität mehr feststellbar.</p>
<p><i>UAW:</i> Hyponatriämie <i>Patientendaten:</i> 71 jährige Frau <i>Dauer:</i> 15 Tage <i>Kombinationsanschuldigung:</i> Citalopram; Enalapril; Chlorthalidon <i>Dosis:</i> 20 mg Citalopram; 10 mg Enalapril; 13 mg Chlorthalidon</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 71 jährige Patientin wurde zur stationären Behandlung einer endogenen Depression aufgenommen. Anamnestisch war neben einem Leberhämangiom ein arterieller Hypertonus bekannt. Ihre Vormedikation bestand aus einer Kombinationstherapie mit: 10 mg Alprazolam, 10 mg Enalapril, 50 mg Atenolol und 13 mg Chlorthalidon pro Tag. Für die Akutbehandlung der Depression wurde der Patientin bei Aufnahme eine medikamentöse Therapie mit 20 mg Citalopram verordnet. Drei Tage nach Beginn dieser Therapie wurde sie zunächst auffällig wegen zunehmender Müdigkeit auch tagsüber. Am darauffolgenden Tag zeigte sie Symptome eines Delirs mit optischen und akustischen Halluzinationen. Nach einer kurzen Erholungsphase begann die Patientin vermehrt einzutrüben. Die craniale Computertomographie zeigte eine akute diffuse Hirnschwellung mit Papillenödem beidseits bei entrundeten lichtstarrten Pupillen. Die Diagnose: lautete: Hirnödem mit Clivuskantensyndrom.</p> <p><i>Labor:</i> schwere Hyponatriämie mit Na 104 mmol/l (135-145 mmol/l); Kalium 3 mmol/l (3,6-5,0 mmol/l); Chlorid 65 mmol/l (95-110 mmol/l); Leukozyten 13,7 /nl (4-10 /nl); CK 3856 U/l (< 167 U/l)</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> Ja – arterieller Hypertonus</p> <p><i>Intervention:</i> Citalopram, Enalapril und Chlorthalidon wurden abgesetzt. Die Patientin wurde auf eine Station für Innere Medizin verlegt. Dort wurde sie wegen eines Atemstillstandes zwei Tage intubiert.</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Hyponatriämie ist als UAW für Citalopram, Enalapril und Chlorthalidon beschrieben. Andere Ursachen waren nicht vorhanden. Es ist nicht zu klären, welche Substanz verantwortlich war, daher kommt auch eine synergistische Wirkung der angeschuldigten Substanzen in Betracht.</p> <p><i>Verlauf:</i> Die Patientin erlitt trotz Interventionstherapie des diffusen Hirnödems bleibende neurologische Schäden im Sinne von einem Intentionstremor rechts betont, einer Hemianopsie rechts, einer diskreten Hemiparese rechts und einer Rumpf- und Gangataxie.</p>

Patientendaten (Alter und Geschlecht);

Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf

UAW: Hyponatriämie

Patientendaten: 58 jährige Frau

Alleinanschuldigung

Dauer: 7 Tage

Dosis: 30 mg Citalopram

Symptomatik: Die 58 jährige Patientin wurde zur stationären Behandlung einer schweren depressiven Episode mit psychotischen Symptomen bei rezidivierender depressiver Störung aufgenommen. Anamnestisch war bekannt, dass sie eineinhalb Jahre zuvor eine Brustwirbelfraktur erlitten hatte, die operativ versorgt werden musste. Es bestand keine Vormedikation. Sie erhielt eine Akuttherapie von 30 mg Citalopram und 50 mg Chlorprothixen pro Tag. Zehn Tage nach Beginn dieser Therapie erlitt sie initial einen 30-40 Sekunden anhaltenden Grand-mal-Anfall ohne Zungenbiss. Sie war danach jedoch weder ansprechbar noch erweckbar. Die craniale Computertomographie zeigte ein diffuses Hirnödem.

Labor: schwere Hyponatriämie mit Na 114 mmol/l (135-145 mmol/l)

Risikofaktoren: keine

Intervention: Citalopram wurde abgesetzt. Die Patientin wurde auf eine Station für Innere Medizin zur Na-Substitution verlegt.

Begründung des WGrades: Die UAW selbst, die Dosisverhältnisse und der Zeitverlauf sind bekannt. Andere Ursachen waren nicht vorhanden.

Verlauf: Die UAW ist vollständig abgeklungen.

3.11 Fragestellung 11: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken bisher unbekannter schwerer UAWen bei Citalopram und Escitalopram?

Die Gruppe der Fälle, in denen Citalopram bzw. Escitalopram als „mögliche“ Ursachen (WGrad 1) einer aufgetretenen schweren UAW beurteilt wurden, lässt sich weiter aufteilen. Gründe, die zu Anschuldigung mit WGrad 1 führen, lauten wie folgt:

- Eine patientenbezogene oder eine medikamentöse Alternativerklärung hat mit mehr als 50% Wahrscheinlichkeit die schwere UAW verursacht.
- Der zeitliche Rahmen oder die Dosismenge ist ungewöhnlich.
- Die beschriebene schwere UAW ist für das entsprechende Medikament bisher nicht bekannt.

3.11.1 Unbekannte schwere UAW bei Citalopram

Tabelle 39 gibt Aufschluss über die Gesamtzahl der Fälle (n=73), in denen Citalopram als „mögliche“ Ursache an der beobachteten schweren UAW beteiligt war. In 65 Fällen war die aufgetretene schwere UAW für Citalopram zwar bereits beschrieben, dennoch wurde bei 48 Fällen eine patientenbezogene oder medikamentöse Erklärungsalternative als wahrscheinlichere Ursache angenommen. Die Verläufe der 17 verbleibenden Fälle gaben entweder aufgrund des beschriebenen Zeitrahmens oder der eingenommenen

Dosis Anlass zum Zweifel an einem kausalen Zusammenhang zwischen Citaloprameinnahme und aufgetretener schwerer UAW.

Tabelle 39: Auswertung der schweren UAWen, für die Citalopram als mögliche Ursache in Frage kommt. Aufgeschlüsselt nach Gründen für Bewertung mit WGrad 1

UAW gilt als bekannt / unbekannt		patientenbezogene Erklärungsalternative oder /und medikamentöse Erklärungsalternative	Zeitraumen oder Dosis ist ungewöhnlich	keine alternative Erklärung
bekannt	65	48	17	0
unbekannt	8	5	1	2

In acht Fälle wurden schwere UAWen dokumentiert, die bisher noch nicht für Citalopram beschrieben waren. Von diesen acht konnten jedoch sechs beobachtete schwere UAWen entweder auf eine patientenbezogene bzw. medikamentöse Erklärungsalternative zurückgeführt werden oder der Zeitraumen bzw. die eingenommene Dosis wurden als ungewöhnlich und damit die Kausalität des Ereignisses als unwahrscheinlich beurteilt.

Für die zwei verbleibenden Fälle ergaben sich keine alternativen Erklärungen. Es handelt sich dabei um Fälle, in denen Citalopram stets gemeinsam mit anderen (Psycho-) Pharmaka als mögliche Ursache des beobachteten Ereignisses angeschuldigt wurde. Diese Fälle werden im Folgenden in Form detaillierter Kasuistiken dargestellt (siehe Tabelle 40).

Tabelle 40: Detaillierte Kasuistiken (n=2) der bisher unbekannt schweren UAWen bei Citalopram-Therapie (WGrad 1)

<p>Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf</p> <p><i>UAW:</i> Neutro- und Thrombozytopenie <i>Patientendaten:</i> 86 jähriger Mann <i>Dauer:</i> 10 Tage <i>Kombinationsanschuldigung:</i> Citalopram; Pipamperon <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 60 mg Pipamperon</p> <p><i>Labor:</i> Aufnahme: Hb 11,6 g/dl (14-17,5 g/dl); Leukozyten 5,2 /nl (4-10 /nl); Thrombozyten 75 /nl (150 –380 /nl); MCV 111 (80-98); Neutrophile 3,6 /nl (1.83 - 7 /nl) 4 Wochen nach Therapie Beginn mit Citalopram und Pipamperon: Hb 10,7 g/dl (14-17,5 g/dl); Leukozyten 2,4 /nl (4-10 /nl); Thrombozyten 50 /nl (150 –380 /nl); Neutrophile 1,2 /nl (1.83 - 7 /nl)</p> <p><i>Symptomatik:</i> Der 86 jährige Patient wurde zur stationären Behandlung einer Demenz bei Alzheimer-Krankheit aufgenommen. Anamnestisch war ein chronischer Alkoholabusus bekannt. Bereits bei ihrer Aufnahme bestand eine (wahrscheinlich alkoholtoxisch bedingte) makrozytäre Anämie und Thrombozytopenie bei Vitamin B 12- und Folsäuremangel (siehe Labor Aufnahme). Der Patient hatte keine Vormedikation. Er erhielt als Akutbehandlung eine Kombinationstherapie mit 60 mg Pipamperon, 40 mg Citalopram, 300 mg Vitamin B12 und 5 mg Folsäure. Im Verlauf von vier Wochen nach Therapiebeginn mit Citalopram und Pipamperon entwickelte sich eine Panzytopenie mit ausgeprägter Neutropenie (siehe Labor vier Wochen nach Therapiebeginn) ohne klinische Symptome.</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> Ja - Vorschädigung des betroffenen Organs. Bereits bei Aufnahme vorhandene: makrozytäre Anämie und Thrombozytopenie bei Vitamin B 12- und Folsäuremangel (wahrscheinlich alkoholtoxisch)</p>

<p>Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf</p> <p><i>Intervention:</i> Citalopram und Pipamperon wurden sofort abgesetzt. Hierauf normalisierte sich Anzahl der neutrophilen Granulozyten. Auch der Hämoglobinwert und die Anzahl der Thrombozyten stiegen an.</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Eine solche schwere UAW war bisher weder für Citalopram noch für Pipamperon bekannt, weswegen sie jeweils als „mögliche“ Ursache der aufgetretenen UAW eingestuft wurden. Zu berücksichtigen ist, dass die bereits bei stationärer Aufnahme bestandene alkoholtoxische Knochenmarksschädigung nicht als alleinige Ursache für die aufgetretenen schweren UAW angenommen werden kann. Dennoch muss sie bei der Beurteilung dieses Falls als Risikofaktor bewertet werden.</p> <p><i>Verlauf:</i> Bei Beobachtungsende hatte sich die Anzahl der neutrophilen Granulozyten normalisiert. Der Hämoglobinwertes und die Anzahl der Thrombozyten waren angestiegen.</p>
<p><i>UAW:</i> Muskelhypotonie und Tonusverlust <i>Patientendaten:</i> 81 jährige Frau <i>Dauer:</i> 3 Tage <i>Kombinationsanschuldigung:</i> Citalopram; Mirtazapin; Promethazin; Oxazepam; Ziprasidon <i>Dosis:</i> 40 mg Citalopram; 45 mg Mirtazapin; 150 mg Promethazin; 15 mg Oxazepam; 80 mg Ziprasidon</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 81 jährige Patientin erhielt seit Monaten als medikamentöse Therapie ihrer psychiatrischen Erkrankung (schizophrene Störung) täglich 45 mg Mirtazapin und 40 mg Citalopram. Anamnestisch war bekannt, dass sie zudem an Osteoporose, Hypertonie, koronarer Herzkrankheit und allergischer Konjunktivitis litt. Des Weiteren waren in der Vorgeschichte ein erlittener Hinterwandinfarkt und ein Glaukom beschrieben. Ihre Vormedikation bestand neben den bereits genannten Psychopharmaka aus einer Kombinationstherapie mit 40 mg Isosorbidmononitrat, 20 mg Pantoprazol und 8 mg Molsidomin. Nach der stationären Aufnahme wurde ihre Medikation zunächst durch Promethazin ergänzt. Acht Tage nach Beginn der Promethazingabe wurde zusätzlich die Einnahme von 15 mg Oxazepam, 80 mg Ziprasidon und 30 ml Dimeticon angeordnet. Zwei Tage nach der Therapieergänzung durch Oxazepam und Ziprasidon entwickelte die Patientin eine allgemeine Muskelhypotonie mit Tonusverlust, die drei Tage anhielt. Sie benötigte in dieser Zeit Hilfe bei der Lagerung, da sie sich nicht selbständig drehen konnte. Auch das Laufen war nur noch in Begleitung möglich. Darüber hinaus war Hilfe bei der Grundpflege und beim Ankleiden notwendig. Die Patientin konnte sich nicht alleine aufrecht halten und sackte beim Sitzen in einem Stuhl in sich zusammen. Es konnten keine fokalneurologischen Ausfälle festgestellt werden. Auch eine initial auffällige Hypokaliämie von 2,9 mmol/l war zum UAW-Zeitpunkt bereits ausgeglichen. Neben dem schlaffen Muskeltonus zeigte die Patientin folgende weitere Symptome: starre Mimik und Gestik, Tremor, Schwitzen, Anspannung und ein schwankendes Gangbild.</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> keine</p> <p><i>Intervention:</i> Ziprasidon wurde abgesetzt. Die Patientin wurde mit 15 mg Oxazepam, 45 mg Mirtazapin, 40 mg Citalopram und 100 mg Promethazin weiterbehandelt.</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Muskelhypotonie ist für Ziprasidon, Promethazin, Mirtazapin und Citalopram bisher nicht als UAW bekannt. Lediglich im Zusammenhang mit Oxazepam wird Muskelhypotonie als UAW beschrieben. Da es aber auch über die UAW hinaus weitergegeben wurde und diese dennoch vollständig abklang, kann Oxazepam nicht als alleinige Ursache dieses Ereignisses angesehen werden. Darüber hinaus sind Tremor und Schwitzen zwar als Nebenwirkungen der anderen genannten Medikamente bekannt, jedoch nicht für Oxazepam. Der zeitliche Ablauf spricht für eine wesentliche Beteiligung des Ziprasidons. Darüber hinaus ist jedoch auch ein additiver Effekt der anderen Medikamente anzunehmen, weswegen Citalopram ebenfalls als „mögliche“ Ursache der aufgetretenen UAW zu berücksichtigen ist.</p> <p><i>Verlauf:</i> Die UAW ist vollständig abgeklungen.</p>

3.11.2 Unbekannte schwere UAW bei Escitalopram

Escitalopram wurde in insgesamt 36 Fällen als „mögliche“ Ursache einer beobachteten schweren UAW eingestuft. Tabelle 41 gibt hierzu einen detaillierten Überblick.

Tabelle 41: Auswertung der schweren UAWen, für die Escitalopram als mögliche Ursache in Frage kommt. Aufgeschlüsselt nach Gründen für Bewertung mit WGrad 1

WGrad der UAW (beschriebene UAW gilt für das entsprechende Medikament als...)		patientenbezogene Erklärungsalternative oder /und medikamentöse Erklärungsalternative	Zeitraumen oder Dosis ist ungewöhnlich	keine alternative Erklärung
bekannt	28	28	0	0
unbekannt	8	6	0	2

In 28 Fällen war die aufgetretene schwere UAW für Escitalopram zwar bereits beschrieben, dennoch wurde bei diesen Fällen eine patientenbezogene oder medikamentöse Erklärungsalternativen als wahrscheinlichere Ursache angenommen.

In acht Fällen wurden schwere UAWen dokumentiert, die bisher noch nicht für Escitalopram bekannt waren. Sechs dieser acht beobachteten schweren UAWen konnten jedoch auf eine patientenbezogene bzw. medikamentöse Erklärungsalternative zurückgeführt werden. Diese Fälle sind in Tabelle 42 als detaillierte Kasuistiken dargestellt.

Tabelle 42: Detaillierte Kasuistik (n=1) einer bisher unbekanntenen schweren UAWen bei Escitalopram-Therapie (WGrad 1)

Patientendaten (Alter und Geschlecht); Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf
<p><i>UAW:</i> Sprechstörung <i>Patientendaten:</i> 50jährige Patientin <i>Dauer:</i> 1 Tag <i>Alleinanschuldigung</i> <i>Dosis:</i> 10 mg Escitalopram</p> <p><i>Labor:</i> Medikamenten-Spiegel am Tag der UAW: Escitalopram 15 nmol/l (Norm 15-80 nmol/l); Quetiapin 1 nmol/l (Norm 70-170 nmol/l)</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 50 jährige Patientin wurde stationär wegen einer Anpassungsstörung als Reaktion auf eine schwere emotionale Belastung aufgenommen. Es bestand keine Vormedikation. Zur Akuttherapie wurde bei der stationären Aufnahme eine medikamentöse Therapie mit 10 mg Escitalopram, 25 mg Quetiapin und 10 mg Zolpidem verordnet. Vier Tage nach Beginn der Therapie entwickelte die Patientin eine massive Dysarthrie, so dass sie nur noch lallen konnte und eine verstehbare Artikulation nicht möglich war. Ein neurologisches Konsil bestätigte die Diagnose Dysarthrie.</p> <p><i>Risikofaktoren:</i> keine</p> <p><i>Intervention:</i> Escitalopram wurde abgesetzt. Die Therapie mit Quetiapin und Zolpidem wurde in der oben genannten Dosis ohne Unterbrechung fortgesetzt.</p> <p><i>Begründung des WGrades:</i> Sprechstörungen sind als schwere UAW bei der Einnahme von Escitalopram bisher nicht bekannt. Der Blutspiegel der eingenommenen Medikamente und der zeitliche Verlauf legen jedoch einen kausalen Zusammenhang zwischen der Escitaloprämeinnahme und der beobachteten UAW nahe.</p> <p><i>Verlauf:</i> Dysarthrie klang im Verlauf des Tages vollständig ab.</p>
<p><i>UAW:</i> Schenkelblock <i>Patientendaten:</i> 75 jährige Patientin <i>Dauer:</i> 4 Tage <i>Kombinationsanschuldigung:</i> Pipamperon; Escitalopram <i>Dosis:</i> 25 mg Pipamperon; 10 mg Escitalopram</p> <p><i>Symptomatik:</i> Die 75 jährige Patientin wurde zur Therapie einer manischen Episode ohne psychotische Symptome bei einer bipolaren Grunderkrankung stationär aufgenommen. Anamnestisch wurden keine</p>

Patientendaten (Alter und Geschlecht);

Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf

Vorerkrankungen berichtet. Es bestand auch keine Vormedikation. Zur Akuttherapie wurde bei der stationären Aufnahme eine medikamentöse Kombinationstherapie mit 750 mg Valproinsäure, 25 mg Pipamperon und 40 mg Pantoprazol verordnet. Eine Woche später wurde diese Therapie durch die Gabe von täglich 10 mg Escitalopram ergänzt. Sieben Tage nach Beginn der Escitalopram-Therapie wurde bei einer Elektrokardiogramm-Kontrolle ein Rechtsschenkel-Block diagnostiziert. Vorangegangene Elektrokardiogramm-Kontrollen (sechs beziehungsweise drei Wochen vor dem Auftreten der UAW) hatten keinen pathologischen Befund gezeigt. Die Diagnose Rechtsschenkel-Block wurde von kardiologischer Seite einen Tag später bestätigt. Darüber hinaus wurde eine farbkodierte Duplexsonographie der Beinvenen durchgeführt. Dabei wurde kein Anhalt für eine Thrombose gefunden. Eine Lungenarterienembolie als Ursache des Elektrokardiogramm-Befundes wurde vor diesem Hintergrund als unwahrscheinlich beurteilt. Die Patientin setzte Escitalopram von sich aus ab und die UAW klang hierauf vollständig ab.

Einen Monat nach dem Auftreten dieser UAW wurde die Patientin erneut wegen eines agitiert-depressiven Zustandbildes stationär aufgenommen. Escitalopram war nach dem initialen Absetzen von Seiten der Patientin nicht wieder in die ambulante Therapie aufgenommen wurden. Hingegen wurde Valproinsäure während des gesamten Zeitraums von ihr eingenommen. Bei der stationären Neuaufnahme wies das Elektrokardiogramm keinen pathologischen Befund auf. Zur Akuttherapie wurde der Patientin erneut Escitalopram verordnet. Nach 5 Tagen Escitalopram-Therapie mit einer täglichen Dosis von 10 mg war das Elektrokardiogramm unverändert ohne pathologischen Befund. Hieraufhin wurde die tägliche Escitalopramdosis auf 20mg erhöht. Zwei Wochen später zeigt sich im Elektrokardiogramm erneut ein Rechtsschenkelblock. Zuvor wurde bereits einmal ein linksanteriorer Hemiblock im Elektrokardiogramm beschrieben.

Risikofaktoren: keine

Intervention: Es wurde farbkodierte Duplexsonographie der Beinvenen zum Ausschluss einer Thrombose (beziehungsweise Lungenarterienembolie) als Ursache des pathologischen Elektrokardiogramm-Befundes durchgeführt. Escitalopram wurde von Seiten der Patientin abgesetzt.

Begründung des WGrades: Eine alternative Ursache für den Rechtsschenkelblock, wie beispielsweise Hinweise für eine Lungenarterienembolie, wurde nicht gefunden. Für die bereits lange als Medikament zugelassene Valproinsäure wurden Rechtsschenkelblock-Bilder bisher ebenfalls nicht beschrieben. Es stellt sich die Frage, ob es sich hierbei eventuell um eine neue UAW von Escitalopram handelt. Die positive Reexposition spricht dafür. Zugleich wird auch der zunächst vermutete Zusammenhang mit der Pipamperoneinnahme entkräftet, da dieses Medikament bei der Escitalopram-Reexposition nicht mehr gegeben wurde. Dem Hersteller waren noch keine Fälle mit dieser UAW bekannt (Stand 2005).

Verlauf: Nach der Unterbrechung der Escitaloprameinnahme klang die UAW vollständig ab (erste Exposition). Bei der Reexposition trat der Rechtsschenkelblock erneut auf und persistiert unter Dauertherapie mit Escitalopram.

3.12 Fragestellung 12: Welche weiterführenden Erkenntnisse ergeben sich aus Kasuistiken von Medikamenteninteraktionen (WGrad 5 / 6) bei Citalopram und Escitalopram?

Das AMSP-Programm dokumentiert auch schwere UAWen, die durch Medikamenteninteraktion entstanden sind. Eine „sichere“ Medikamenteninteraktion liegt vor, wenn die pharmakokinetische Medikamenteninteraktion anhand des Plasmaspiegels belegt werden kann. In einem solchen Fall wird dem Medikament der WGrad 6 zugeordnet. Ist eine pharmakokinetische Medikamenteninteraktion für das in Frage kommende Medikament bekannt, jedoch nicht durch einen Plasmaspiegel objektivierbar, dann wird dieses Medikament mit den WGrad 5, das heißt „mögliche“ Medikamenteninteraktion, beurteilt (siehe hierzu auch Kapitel 2.5, S. 23). Im Zusammen-

hang mit Citalopram wurde im gesamten Beobachtungszeitraum nur ein Fall als Medikamenteninteraktion beurteilt (siehe Tabelle 43).

Im gesamten Beobachtungszeitraum zwischen 2003 und 2006 wurden keine UAWen, bei denen Escitalopram an einer Medikamenteninteraktion beteiligt war, berichtet.

Tabelle 43: Detaillierte Kasuistiken (n=1) von Medikamenteninteraktion unter Citalopram-Gabe (WGrad 5)

Patientendaten (Alter und Geschlecht);

Dauer; Dosis; Symptomatik; Labor; Risikofaktoren; Intervention; Begründung des WGrades und Verlauf

UAW: Quickwertabfall

Patientendaten: 38 jährige Frau

Dauer: 5 Tage

Kombinationsanschuldigung: Citalopram; Phenprocoumon

Dosis: 40 mg Citalopram; 2,4 mg Phenprocoumon

Labor: bei UAW-Beginn Quick von 17% (therapeutischer Bereich bei Phenprocoumon-Gabe: 20 – 30%)

Symptomatik: Die 38 jährige Patientin wurde wegen einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome bei einer rezidivierend auftretenden, depressiven Grunderkrankung stationär aufgenommen. Anamnestisch war bekannt, dass sie zudem unter Arthritis, Refluxösophagitis und Zustand nach Lungenembolie (2001) litt. Als Vormedikation bestand seit Jahren eine tägliche Therapie mit: 50 mg Trimipramin, 40 mg Simvastatin, 100 mg Tramadol, 20 mg Omeprazol, 5 mg Prednisolon, 5 mg Folsäure und 22,5 mg Methotrexat. Nach einer neu begonnen medikamentösen Therapie mit 40 mg Citalopram pro Tag bei einer vorbestehenden Phenprocoumon-Einstellung (Präparat: Falithrom®) kam es nach 12 Tagen Therapie zum Abfall des Quickwertes. Aufgrund einer engmaschigen Quickwert-Kontrolle fiel diese schwere UAW rechtzeitig auf, so dass keine Komplikationen entstanden.

Risikofaktoren: Ja, Vorschädigung des betroffenen Organs im Sinne einer Antikoagulationstherapie bei Zustand nach Lungenembolie 2001.

Intervention: Die Phenprocoumon-Gabe wurde zunächst für drei Tage ausgesetzt und im Verlauf in ihrer Dosis angepasst. Die Therapie mit Citalopram wurde nicht unterbrochen und auch über die UAW hinaus fortgesetzt.

Begründung des WGrades: Aufgrund des beobachteten zeitlichen Zusammenhangs zwischen der medikamentösen Einstellung des Patienten mit Citalopram und dem Auftreten der UAW, wird eine Medikamenteninteraktion zwischen Citalopram und Phenprocoumon vermutet. Die Rückfrage an den Hersteller von Citalopram zu dieser Beobachtung ergab, dass dem Hersteller einige Einzelfälle zu beobachteten Gerinnungsstörungen bei Citalopram vorliegen. Bisher ist eine Erklärung der UAW jedoch nicht möglich (Stand 2003).

Verlauf: Mit dem Aussetzen von Phenprocoumon und der angepassten Dosis klang die UAW nach fünf Tagen vollständig ab.

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurden für das Erstellen einer Übersicht aller schweren UAWen, die bei stationären Patienten mit Citalopram- und Escitalopramtherapie auftraten, und ihren Vergleich, die Daten der prospektiven Beobachtungsstudie „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ im Zeitraum zwischen 1993 und 2006 ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden für Citalopram und Escitalopram einerseits aus den Daten der AMSP-Fall-Datenbank und den geschätzten Querschnittsdaten des beobachteten Gesamtkollektivs Inzidenz-Schätzer zur Gesamtzahl der UAWen und zur Geschlecht-, Alters- und Diagnoseverteilung berechnet. Andererseits wurden für beide Substanzen auf Fall-Ebene klinisch relevante Daten, wie Art der UAW, angeschuldigte Medikamenten-Kombinationen, Verlauf oder Intervention extrahiert.

Die Idee zur Durchführung einer strukturierten Analyse schwerer UAWen beider Substanzen entstand aus der klinisch relevanten Fragestellung, ob und inwiefern die Therapie mit dem enantioselektiven Wirkstoff Escitalopram im Bereich der Arzneimittelsicherheit Unterschiede gegenüber dem racematischen Arzneistoff Citalopram unter klinischen Alltagsbedingungen besitzt. Die Annahme, dass das bisher als weitgehend wirkungslos geltende R-Enantiomer tatsächlich keinen Effekt im Bereich der Arzneimittelsicherheit besitzt, sollte auch empirisch geprüft werden.

Die methodische Stärke des AMSP-Projektes ist eine prospektive Erfassung von UAW-Fällen auf psychiatrischen Stationen im deutschsprachigen Raum. In Verbindung mit den parallel dokumentierten Informationen aus Stichtagserhebungen von Querschnittsdaten der insgesamt stationär behandelten Patienten, ermöglicht dies eine populationsbezogene UAW-Inzidenzschätzung für diese Patientengruppe. Zudem kann ein sogenanntes UAW-Profil eines Psychopharmakons erstellt werden, das Aufschluss auf über den relativen Anteil aller bisher beobachteten schweren UAWen gibt. Die ermittelten UAW-Inzidenzen und UAW-Profile ermöglichen eine vergleichende Risikoabschätzung der verschiedenen Psychopharmaka. Zudem dient die kasuistische Erfassung der UAWen in der AMSP-Datenbank ebenfalls Erkennen bislang unbekannter, schwerer UAWen, im Sinne eines Frühwarnsystems. Dabei helfen die vielfältigen klinischen Informationen um die Art der neuartigen UAWen, z.B. als dynamische oder pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen zu identifizieren (Schmidt und Grohmann 2002).

Dabei erfasst das AMSP-Programm nicht alle aufgetretenen UAWen, sondern beschränkt sich auf die Dokumentation aller Ereignisse, die als **schwere** Beeinträchtigung der Gesundheit einzustufen sind. Die hier vorgestellten Ergebnisse reflektieren daher nicht das gesamte UAW-Spektrum der untersuchten Substanzen,

sondern fokussieren auf die UAW, welche eine vitale Gefährdung darstellen, das Risiko eines potentiell lebensbedrohlich Ereignisses stark erhöhen oder die Gesundheit in erheblichen Maße beeinträchtigen (Gartlehner et al. 2008).

Ein weiteres, wichtiges Instrument, das essenziell für die Bearbeitung des AMSP-Datensatzes ist, sollte bei einer abschließenden Interpretation der Ergebnisse nicht außer Acht gelassen werden: Die Beurteilung des Wahrscheinlichkeitsgrades durch die AMSP-Expertenteams. Hierbei handelt es sich um ein Verfahren, welches auch bei der Meldung von UAWen im Rahmen des Spontanerfassungssystems angewandt wird (Munter 1998; ÄkdÄ 2005). Dabei sind subjektive Irrtümer möglich, die in ihrem Ausmaß statistisch weder abgeschätzt noch korrigiert werden können. Vorteil eines solchen Vorgehens ist jedoch, dass potentiell problematische Zusammenhänge schneller und effektiver erkannt werden können, da krankheits- oder patientenbedingte Ereignisse bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Aufgabe der hier vorliegenden Arbeit war es, die Auswertung der Fälle anhand der Wahrscheinlichkeitsbeurteilung der Expertenteams vorzunehmen. Aus diesem Grund wurden insgesamt 52 für Citalopram und 31 für Escitalopram dokumentierte Fälle, bei denen Citalopram/Escitalopram zwar Teil der Medikation war, jedoch nicht als Ursache des beobachteten Ereignisses beurteilt wurde (WGrad 0) bei der Bearbeitung nicht berücksichtigt (siehe Fragestellung 2, Tabelle 12, S. 36). Des Weiteren traten während des gesamten Beobachtungszeitraums bei Citalopram im Ganzen nur sieben Fälle, bei Escitalopram nur zwei Fälle unter Monotherapie auf. Dennoch wurde Citalopram bei insgesamt 73, Escitalopram in 34 Fällen als alleinige Ursache des beobachteten Ereignisses bewertet und dementsprechend ausgewertet (siehe Fragestellung 2, Tabelle 13, S. 36).

4.1 Vergleich der geschätzten Inzidenzen schwerer UAWen zwischen Citalopram und Escitalopram

Da eine Einschränkung des Betrachtungszeitraums von 13 auf vier Jahre bei Citalopram nicht mit einem signifikanten Unterschied im Hinblick auf die dokumentierte Häufigkeit von Fällen mit schweren UAWen verbunden ist (siehe Fragestellung 3, die Tabelle 14Tabelle 15, S. 37 f.), konnte ein direkter Vergleich der Inzidenzraten von Citalopram und Escitalopram bezogen auf den gleichen Beobachtungszeitraum zwischen 2002 und 2006 durchgeführt werden (siehe Fragestellung 4, Tabelle 16, S. 38).

Bei der detaillierten Betrachtung dieser Daten lässt sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den Inzidenzraten der schweren UAWen beider Substanzen nachweisen. Die geschätzte Inzidenzrate aller möglichen, wahrscheinlichen und sicheren UAWen lag innerhalb dieses Zeitraums bei 1,08% für Citalopram und 1,1% für Escitalopram (WGrad 1-3; Citalopram KI [0,83; 1,33] versus Escitalopram KI [0,84;

1,33]). Betrachtet man nur die wahrscheinlichen und sicheren UAWen reduzieren sich die geschätzten Inzidenzen beider Substanzen im vergleichbaren Maßstab. So liegt die geschätzte Inzidenz schwerer UAWen für Citalopram dann bei 0,53%, für Escitalopram bei 0,54% (WGrad 2-3; Citalopram KI [0,35; 0,71] versus Escitalopram KI [0,36; 0,72]).

Auch für die Aufschlüsselung (WGrad 2-3) nach Allein- und Kombinationsanschuldigungen (Alleinanschuldigung; Citalopram KI [0,09; 0,31] versus Escitalopram KI [0,14; 0,38]) (Kombinationsanschuldigungen; Citalopram KI [0,19; 0,47] . Escitalopram KI [0,15; 0,41] lassen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede nachweisen (siehe Fragestellung 4, Tabelle 16, S. 38).

Inzidenzraten für das Auftreten schwere UAWen im Versorgungsalltag, die im Rahmen Phase IV-Studien beobachtet wurden, konnten für Citalopram identifiziert werden. Für Escitalopram berichten die Autoren der durchgeführten Kohortenstudien Inzidenzraten schwerer UWA von 5,5% (Winkler et al. 2007), 1,2% (Rush und Bose 2005) und 0,59% (Möller et al. 2007). Jedoch wurden in keiner dieser Studien klar definierte, was als schwere UAW zu berichten war. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse dieser Kohortenstudien mit den errechneten Inzidenzraten der hier vorliegenden Arbeit und eine inhaltlich Diskussion dieses Vergleiches ist ohne die Begriffsdefinition für schwere UAW bedauerlicherweise nicht möglich.

4.2 Patientenbezogene Einflussfaktoren für ein erhöhtes UAW-Risiko bei Citalopram und Escitalopram (WGrad 2-3)

Die Wirksamkeit eines Pharmakons ist sowohl vom erreichten Plasmaspiegel als auch von der Sensitivität des Wirkorts abhängig. Dementsprechend können prinzipiell alle Faktoren, die die Pharmakokinetik oder die Pharmakodynamik beeinflussen, auch die Wirkungsweise des Medikaments verstärken bzw. abschwächen. Risikofaktoren, die die Wirksamkeit eines Medikamentes beeinflussen können und damit auch Ursache eines gehäuftem Auftretens von UAW sein können, sind unter anderem patientenbezogene Eigenschaften wie weibliches Geschlecht (Kando et al. 1995), Alterungsprozesse (Gurwitz und Avorn 1991), Krankheiten wie Nieren- und Leberinsuffizienz (Hurwitz 1969) und genetischer Polymorphismus (Meyer 2000). Zudem gilt auch die Einnahme einer hohen Anzahl verschiedener Medikamente als potentieller Risikofaktor (Hurwitz 1969).

Die Untersuchung patientenbezogener Einflussfaktoren bei Citalopram/ Escitalopram hat zwei Hauptziele. Zum einen soll festgestellt werden, ob diese Einflussfaktoren in beiden Patientenkollektiven gleich verteilt sind, um eine Vergleichbarkeit der beobachteten Inzidenzraten zu gewährleisten (ÄkdÄ 2005). Die zweite Ebene der Untersuchung bezieht sich auf Inzidenzunterschiede von UAWen innerhalb der einzelnen Subgruppen, um ein erhöhtes Inzidenzrisiko durch patientenbezogene Charakteristika festzustellen.

Anhand der errechneten Prozentanteile von Männer /Frauen, der einzelnen Alters- und Diagnosegruppen an der Gesamtzahl behandelter Citalopram- bzw. Escitaloprampatienten zeigt sich, dass diese Einflussfaktoren in beiden Kollektiven gleich verteilt sind (siehe Fragestellung 6, S. 39-41). Es bestehen demnach keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden Patientenkollektiven bezüglich dieser Eigenschaften. Signifikante Unterschiede bei den Inzidenzraten einzelner Subgruppen wären daher nicht durch eine grundsätzliche Verschiedenheit der beobachteten Gesamtkollektive zu erklären. Auch die durchschnittlich eingenommene Dosismenge der Patienten.

In Bezug auf die durchschnittlich eingenommene Dosismenge von Patienten mit bzw. ohne UAWen zeigten sich für Citalopram wie auch für Escitalopram, dass die eingenommene Dosismenge innerhalb der Patientengruppe mit UAWen durchschnittlich niedrigeren war als in der Gruppe ohne UAWen (Citalopram (WGrad 2-3): Mittelwert 30,42 mg \pm 13,79 mg mit UAW versus Mittelwert 32,43 mg \pm 18,94 mg ohne UAW; Escitalopram (WGrad 2-3): Mittelwert 13,86 mg \pm 7,09 mg mit UAW versus Mittelwert 15,53 mg \pm 8,07 mg ohne UAW) (Fragestellung 5, Tabelle 17, S. 39). Aus pharmakokinetischen Studien ist für beide Medikamente bekannt, dass kein klarer Zusammenhang zwischen Plasmaspiegel und therapeutischem Effekt oder Nebenwirkungen besteht (Overo 1978; Bjerkenstedt et al. 1985; Fachinformation Cipramil 2008, Sogaard et al. 2005; Fachinformation Cipralextm 2007). Der beschriebene Befund einer durchschnittlich niedrigeren Dosismenge bei Patienten mit UAW ist daher am wahrscheinlichsten mit dem Zeitpunkt des UAW-Eintritts zu erklären. UAWen treten vielfach zu Beginn einer neuen medikamentösen Therapie auf. In dieser Phase wird der Patient jedoch noch nicht mit der Maximaldosis behandelt, sondern mit einer erniedrigten Einstiegsdosis des Medikamentes.

Auf der zweiten Ebene geht es um die Untersuchung der UAW-Inzidenzen innerhalb einzelner Risikogruppen. Wie bereits in den Kapiteln 1.3.2, S. 12 f. und 1.3.3, S. 13 f. für Citalopram beziehungsweise Escitalopram erläutert, ergeben sich für beide Substanzen pharmakokinetisch begründete therapeutische Konsequenzen im Sinne einer erniedrigten maximalen Behandlungsdosis für folgende Patientengruppen: Patienten über 65 Jahre, Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und Patienten mit eingeschränkter CYP 2C19-Funktion (Fachinformation Cipramiltm 2008; Fachinformation Cipralextm 2007). Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede zwischen Männern und Frauen konnten in pharmakokinetischen Studien weder für Citalopram noch für Escitalopram nachgewiesen werden (Overo et al. 1985; Sogaard et al. 2005; Reis et al. 2007). Dementsprechend existieren auch keine geschlechtsadaptierten

Behandlungsempfehlungen in den Fachinformationen für Cipramil® und Cipralex® (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007). Da im Rahmen des AMSP-Programms schwere UAW untersucht werden, die unter therapeutischen Bedingungen auftraten, wird hierbei ein Patientengut betrachtet, bei dem angenommen werden muss, dass die Anwendungsempfehlungen der Fachinformation berücksichtigt wurden. Bei der Interpretation der im AMSP-Programm vorgesehenen Subgruppenbetrachtung nach den potentiellen Einflussfaktoren: Geschlecht, Altersgruppe des Patienten und Diagnosegruppe ist daher zu beachten, dass nur danach gefragt werden kann, ob die vorhandenen Anwendungsempfehlungen diese Subgruppe ausreichend berücksichtigen.

Es ließ sich jedoch weder beim Geschlecht noch bei den Altergruppen ein signifikant erhöhtes Auftreten von schweren UAWen bei einer bestimmten Subgruppe nachweisen (siehe Fragestellungen 6, die Tabelle 18Tabelle 19, S. 40). Der Einflussfaktor Diagnosegruppen konnte aufgrund der geringen Fallzahl einzelner Subgruppen nicht statistisch ausgewertet werden (siehe Fragestellungen 6, Tabelle 20, S. 41).

4.2.1 Medikamentenkombination (WGrad 2-3)

Die Untersuchung und Interpretation von problematischen Kombinationstherapien im Rahmen des AMPS-Programms, die den Einflussfaktor Polymedikation als Ursache eines erhöhten Auftretens von UAW adressiert, muss aus mehreren Gründen abgegrenzt von der allgemeinen Diskussion von Einflussfaktoren erfolgen.

Eine wesentliche Limitierung der Ergebnisse zu diesem Risikofaktor besteht darin, dass nur die Information der Fall-Datenbank ausgewertet werden konnten. Es existieren keine Daten aus der Querschnittserhebung, die Aufschluss über die Häufigkeit einzelner Kombinationsanwendungen in der allgemeinen Patientenpopulation geben. Daher ist auch eine Einordnung der Ergebnisse zu der Häufigkeit von UAWen bei einer bestimmten Kombination und Risikoabschätzungen nicht möglich. Die Darstellung der angeschuldigten Kombination bei UAWen hat daher in erster Linie beschreibenden Charakter. Dennoch zeigte sich im Falle von Hyponatriämie, dass in bemerkenswerter Häufigkeit ACE-Hemmer sowohl in Kombination mit Citalopram als auch mit Escitalopram als Ursache der Hyponatriämie angeschuldigt wurden (Fragestellung 7, Tabelle 22 und Tabelle 24, S. 43 f.).

Für rund ein Drittel, das heißt fünf der insgesamt 16 dokumentierten Hyponatriämien wurden Citalopram/Escitalopram allein angeschuldigt. In den verbleibenden 11 Fällen wurde eine Kombination von Medikamenten angeschuldigt, wobei in sieben Fällen ACE-Hemmer beteiligt waren. Diuretika wurden demgegenüber nur in vier Fällen gemeinsam mit Citalopram/Escitalopram angeschuldigt (in drei Fällen zusätzlich zu einem ACE-Hemmer) (Fragestellung 7, Tabelle 22 und Tabelle 24, S. 43 f.). Als Ergebnis dieser

Auswertung auf eine eventuell problematische Kombination zwischen Citalopram/Escitalopram und ACE-Hemmer wegen der Gefahr einer Hyponatriämie hinzuweisen, scheint besonders wichtig, da dieser Zusammenhang bisher weder in den Anwendungsempfehlungen der Fachinformation für Cipramil® noch für Cipralex® beschrieben ist (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007; siehe auch Kapitel 1.3.2 und 1.3.3, S. 12-15).

4.3 Vergleich der UAW-Profile schwerer UAW bei Citalopram und Escitalopram (WGrad 2-3)

Der Vergleich beider UAW-Profile ist aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von vier Jahren für Escitalopram nur eingeschränkt aussagekräftig. Jedoch zeichnen sich bei dieser vorläufigen Betrachtung keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden UAW-Profilen ab. So wurden alle wichtigen schweren UAW wie Delir, Parkinsonoid und andere extrapyramidalmotorische Störungen, Serotonin-Syndrom, Grand-mal-Anfall, Leberwerterhöhungen, allergische Reaktionen, Blutungen, Sexualstörungen und Hyponatriämien sowohl für Citalopram wie auch für Escitalopram bereits berichtet (siehe Fragestellungen 8, S. 44-47).

Bemerkenswert in diesem Zusammenhang scheinen zwei Ergebnisse der Auswertung zu sein. Zum einen wurden für Citalopram zwischen 1993 und 2006 insgesamt drei Fälle von Sinusbradykardie dokumentiert, während für Escitalopram bisher noch keine Fälle von schweren UAW, die das Herz-Kreislauf-System betreffen, berichtet wurden. Für beide Substanzen sind diese Art von UAWen in den Fachinformationen beschrieben, so dass sich an dieser Stelle nicht beurteilen lässt, ob es sich um einen prinzipiellen Unterschied zwischen Citalopram und Escitalopram handelt, oder ob der Beobachtungszeitraum für Escitalopram bisher zu kurz war (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007).

Das zweite bemerkenswerte Ergebnis ist das Auftreten von extrapyramidalmotorischen Störungen, die bei Citalopram bisher nur im Rahmen von Kombinationsanschuldigungen berichtet wurde, für welche Escitalopram jedoch bereits wiederholt allein angeschuldigt wurde (n=2) (siehe Fragestellungen 8, die Tabelle 25, S. 44 f. und Tabelle 26, S. 46). Speziell das Auftreten eines Parkinsonoids/ Parkinson-Syndrom soll hier erörtert werden. Im Unterschied zu Citalopram, bei dem dieses Syndrom in drei Fällen bei Kombinationsanschuldigungen berichtet wurde, wurde Escitalopram in einem Fall als alleinige Ursache dieser schweren UAW angeschuldigt. Ob es sich hierbei um einen grundsätzlich Unterschied zwischen den beiden Substanzen handelt, ist anhand der geringen Fallzahl bisher nicht zu beurteilen. Dennoch muss auch in Bezug auf das Parkinsonoid/ Parkinson-Syndrom darauf hingewiesen werden, dass es weder in den Fachinformationen von Cipramil® noch von Cipralex® spezielle Erwähnung finden, auch

wenn extrapyramidalmotorische Störungen allgemein als häufige UAWen beschrieben werden (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007).

4.4 Auswertung der Kasuistiken zu Citalopram und Escitalopram

Bei der Betrachtung und Interpretation von Einzelfallbeschreibungen (Case Reports) sollte die begrenzte Validität ihrer Aussagekraft stets berücksichtigt werden. Dennoch sind sie bei der Untersuchung seltener medizinischer Ereignisse häufig die einzige Informationsquelle (Vandenbroucke 2001; Rosselli und Otero 2002). Auch wenn eine vergleichende Untersuchung von Citalopram und Escitalopram auf UAW-Ebene aufgrund der geringen Fallzahlen innerhalb des AMSP-Programms bisher nicht möglich ist, können größere Fallserien im Hinblick auf Risikofaktoren untersucht werden. Hierfür sollen die am häufigsten berichteten schweren UAWen erörtert werden, zu denen insgesamt mindestens vier Fälle vorliegen (siehe Fragestellung 9, die Tabelle 3527-36, S. 48-56: Allergische Hautreaktion (Citalopram n=5; Escitalopram n=7), Delir (Citalopram n=7; Escitalopram n=1), Grand-mal-Anfall (Citalopram n=5; Escitalopram n=1); Hyponatriämie (Citalopram n=9; Escitalopram n=7) und Serotonin-Syndrom/serotonerge UAW (Citalopram n=5; Escitalopram n=2)).

4.4.1 Allergische Hautreaktion

Bei den meisten allergischen oder pseudoallergischen Arzneimittelreaktionen ist die Haut ein wichtiges Signalorgan. Dabei kann zwischen häufigen Hautreaktionen, die in der Regel mild oder moderat verlaufen und typischen lebensbedrohlichen Erkrankungsbildern unterschieden werden. Das Arzneimittlexanthem mit oder ohne Juckreiz und photoallergische Reaktionen gehören zu den häufigen, jedoch in der Regel unproblematisch verlaufenden Manifestationen dieser Art von UAW (Krasowska et al. 2007; Stern und Steinberg 1995; Warnock und Morris 2002; Merk 2000). Arzneimittelreaktionen, die regelmäßig lebensbedrohliche Verläufe aufweisen, sind unter anderem das Stevens-Johnson-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse, das Hypersensitivitätssyndrom, die Serum-Krankheit und die IgE-vermittelte anaphylaktische Sofortreaktionen (Roujeau und Stern 1994; Warnock und Morris 2002).

Für Citalopram ist das Auftreten von Arzneimittlexanthemen, photoallergische Reaktionen und IgE-vermittelte anaphylaktische Sofortreaktionen bekannt (Krasowska et al. 2007; Warnock und Morris 2002). Entitäten wie das Stevens-Johnson-Syndrom, die toxische epidermale Nekrolyse oder die Serum-Krankheit wurden bereits für andere SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertarin) beobachtet (Jan et al. 2000; Bodokh et al. 1992; Wolkenstein et al. 1993; Vincent et al. 1991; Miller et al. 1989). Jedoch traten im Rahmen des AMSP-Programms für Citalopram und Escitalopram keine Fälle allergischer Hautreaktionen mit einem lebensbedrohlichen Verlauf auf. Alle beobachteten

allergischen Hautreaktionen gehörten zur Gruppe der in der Regel milde oder moderat verlaufenden (pseudo)allergischen Arzneimittelreaktionen und sind für Citalopram bereits beschrieben (Fragestellung 9, Tabelle 27, S. 48). Hinweise auf spezielle Risikofaktoren lassen sich hierbei nicht feststellen, auch wenn Patienten, die den Risikofaktor Asthma bronchiale aufwiesen (n=2), eine etwas ausgeprägtere Symptomatik (Quaddeln statt Papeln) zeigten.

4.4.2 Delir

Das Delir ist ein schwerwiegendes, komplexes neuropsychiatrisches Störungsbild, das durch verschiedene Ursachen hervorgerufen werden kann. Zu diesen Ursachen zählen zum einen individuelle Patienteneigenschaften (hohes Alter, vorbestehende kognitive Beeinträchtigung, schwere Komorbidität, Hör- und Sehminderung, früheres Delir), pharmakologische Faktoren (z.B. Polymedikation, Medikamenten- und Alkoholabhängigkeit und die Einnahme spezieller Substanzgruppen wie Benzodiazepine, Narkotika und anticholinerg wirksamen Substanzen wie Antihistaminika, Antiparkinsonmittel, trizyklischer Antidepressiva) und Umwelteinflüsse (z.B. extrem sensorische Erfahrungen wie starke Hitze, Immobilität, soziale Isolation, unbekannte Umgebung, Stress [Meagher 2001; Gray et al. 1999; Pae et al. 2008]). Häufig spielen zwischen zwei und sechs dieser Risikofaktoren beim Auftreten eines Delirs zusammen (Inouye und Charpentier 1996). Modelle, die die Rolle von Risikofaktoren quantifiziert haben, zeigen, dass die kumulative Interaktion der Risikofaktoren mit dem Grundrisiko eines Patienten, welches vor allem durch die individuellen Patienteneigenschaften geprägt wird, besonders wichtig ist. Ist die vorbestehende Vulnerabilität niedrig (maximal ein patientbezogener Risikofaktor), entwickeln Patienten vergleichsweise selten ein Delir, auch wenn sie wichtigen pharmakologischen Risikofaktoren oder problematischen Umwelteinflüssen ausgesetzt werden. Ist die Grundvulnerabilität jedoch hoch, so reicht schon die Exposition gegenüber vergleichsweise schwachen Risikofaktoren, um ein Delir auszulösen (Inouye und Charpentier 1996; Inouye et al. 2007; Meagher 2001). Betrachtet man unter diesen Voraussetzungen die dokumentierten Fälle von Delir bei Citalopram und Escitalopram im Rahmen des AMSP-Programms, so zeigt sich, dass bei allen berichteten Fällen eine Vorschädigung des Gehirns unterschiedlichster Genese (Demenz (n=3), frühkindlicher Hirnschaden (n=1), Morbus Parkinson (n=1), cerebralkardiovaskuläre Insuffizienz (n=1), Politoxikomanie (n=1) und traumatische Hirnverletzung (n=1)) vorlag (Fragestellung 9, Tabelle 29 und Tabelle 30, S. 50 f.). Zudem wurden immer Kombinationsmedikationen anschuldigt, so dass neben Citalopram/Escitalopram stets mindestens ein weiteres psychoaktives Pharmakon an der Entstehung des Delirs beteiligt war. Somit besaßen alle Patienten, bei denen ein Delir auftrat, bereits im Vorfeld ein hohes Risikoprofil für die Entwicklung eines solchen Krankheitsbildes. Auch wenn

aufgrund der Datenerhebung innerhalb des AMSP-Programms nicht ermittelt werden kann, ob und in welchem Umfang eine Citalopram/Escitalopram-Therapie bei Patienten mit einer hohen Vulnerabilität das Risiko eines Delirs erhöht, so kann die Tatsache, dass Citalopram/Escitalopram weder bei Alleinanschuldigung noch bei Patienten mit niedrigem Grundrisiko zu einem Delir geführt hat, als sicherer Hinweis darauf gewertet werden, dass Citalopram/Escitalopram nur einen relativ schwachen Einfluss auf die Ausbildung eines Delirs besitzen.

4.4.3 Grand-mal-Anfall

Aus der Literatur ist bei Citalopramtherapie eine Inzidenz von 0,3% für Grand-mal-Anfälle im Rahmen von randomisierten klinischen Studien bekannt (Alper 2007; Montgomery 2005). Dagegen wurde eine Inzidenz von 0,5 - 0,6% für Grand-mal-Anfälle bei der Placebo-Gruppe festgestellt (Alper 2007; Montgomery 2005, S. 1438). Die Interpretation dieses Befundes wird von den Autoren ausgespart. Montgomery kommentiert ihn allenfalls mit den Worten: „[...] this is difficult to interpret“ (Montgomery 2005, S. 1438). Insgesamt wurden fünf Grand-mal-Anfälle (WGrad 2-3) zwischen 1993 und 2006 für Citalopram im AMSP-Programm dokumentiert, errechnet man hieraus die Inzidenz dieser schweren UAW, so liegt diese bei 0,04%. In keinem dieser Fälle war Citalopram das einzige Medikament, das angeschuldigt wurde, es war stets mindestens ein weiteres Medikament eingenommen worden, von dem bekannt war, dass es die Krampfschwelle senken kann. Darüber hinaus wurden in drei der fünf Fälle patientenbezogene Risikofaktoren beschrieben, die ebenfalls einen prädisponierenden Faktor darstellen ("minimal brain damage" und zeitgleiche leichter Theophyllinüberdosierung (n=1); leichte geistige Behinderung ohne Epilepsie (n=1); hohe Neuroleptika-Dosis und zeitgleiche Diazepamreduktion (n=1); siehe Fragestellung 9, Tabelle 31, S. 51).

Auf der anderen Seite wurden im Rahmen von nicht randomisierten Open-label-Studien bereits wiederholt die antiepileptischen Effekte einer Citalopramtherapie bei depressiven Epilepsiepatienten untersucht und dargestellt (Favale et al. 2003; Specchio et al. 2004). Da nicht randomisierte Studien jedoch keine Beweiskraft als Interventionsstudien besitzen, schließt sich hieran der Wunsch nach entsprechenden randomisierten Kontrollstudien, die die Hypothese einer antiepileptischen Effektivität von Citalopram untermauern könnten. Die Ergebnisse der AMSP-Studie sind im Ganzen ein Hinweis darauf, dass die Citalopramtherapie im klinischen Alltag im Vergleich zu den Ergebnissen der randomisierten Studien eine überraschend niedrige Inzidenz für Grand-mal-Anfälle besitzt, so dass sich auch anhand dieser Ergebnisse die Frage stellt, ob Citalopram tatsächlich einen prädisponierenden oder nicht vielmehr einen prädiagnostischen Effekt in Bezug auf Krampfanfälle besitzt, welche geklärt werden sollte.

Auch für Escitalopram wurde eine Inzidenz für Grand-mal-Anfälle aus klinischen Studien veröffentlicht. Sie liegt bei 0,04% (Montgomery 2005). Bisher wurde im Rahmen des AMSP-Programms nur ein Grand-mal-Anfall im Zusammenhang mit Escitalopram berichtet (Fragestellung 9, Tabelle 32, S. 52). Auch hierbei handelt es sich wie bei Citalopram um eine Kombinationsanschuldigung. Eine Diskussion der schweren UAW „Grand-mal-Anfall bei Escitalopramtherapie“ ist daher zurzeit nicht möglich.

4.4.4 Hyponatriämie

Hyponatriämie ist als UAW bei SSRIs bekannt (Covyeou et al. 2007; Miehle et al. 2005; Jacob und Spinler 2006). Das Risiko einer Hyponatriämie ist demnach dreimal höher bei Patienten mit SSRI-Therapie als bei der Einnahme anderer Antidepressiva (Movig et al. 2002). Des Weiteren wurde gezeigt, dass Frauen ein höheres Risiko besitzen, diese UAW zu erleiden als Männer und dass Patienten über 65 Jahre häufiger betroffen sind als Jüngere. Zudem ist die Einnahme von mehreren Medikamenten, vor allem von Diuretika, mit einem erhöhten Risiko verbunden (Rosner 2004; Kirby et al. 2002; Wilkinson et al. 1999; Fabian et al 2004; siehe auch: Covyeou et al. 2007; Jacob und Spinler 2006; Fisher et al. 2002). Auch bei der Betrachtung der dokumentierten AMSP-Fälle spiegeln sich diese bekannten Risikofaktoren wider. Bei Citalopram (n= 9) wie auch bei Escitalopram (n=7) waren ausschließlich Frauen von dieser UAW betroffen, deren Altersdurchschnitt bei 67,6 Jahren (\pm 11,3 Jahren) für Citalopram und bei 68,9 Jahren (\pm 9,3 Jahre) für Escitalopram lag (Fragestellung 9, die Tabelle 33 und Tabelle 34, S. 52-55). Problematisch scheint zudem die bereits in Abschnitt 4.2.1 benannte Kombinationsgabe von Citalopram mit ACE-Hemmer und/oder Hydrochlorothiazid zu sein. Auch bei Escitalopram waren in drei von sechs Fällen mit Kombinationsanschuldigung Substanzen aus der Klasse der ACE-Hemmer (Benalpril; Cilazapril; Enalapril) beteiligt. Dennoch wurden Hyponatriämien nicht nur für Kombinationsanschuldigungen berichtet, sondern Citalopram wurde in vier von neuen UAW-Fällen und auch Escitalopram wurde in einem von insgesamt sieben dokumentierten AMSP-Fällen allein angeschuldigt.

Die Gefahr, die von einer medikamentös-induzierten Hyponatriämie bei älteren Patientinnen durch eine Citalopram/Escitalopram-Behandlung ausgeht, darf keinesfalls unterschätzt werden. Aufgrund des Fehlens oder einer sehr unspezifischen Primärsymptomatik mit Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Übelkeit werden Frühstadien teilweise nicht erkannt, so dass ausgeprägte Hyponatriämien immer wieder auftreten (Riquelme et al. 1999; Flores et al. 2004; Zullino et al. 2000; Seiderer et al. 2006). Auch im Rahmen des AMSP-Programms wurden zwei lebensbedrohliche Verläufe dieser UAW berichtet. Die schwere Hyponatriämie wurde dabei erst diagnostiziert, als die Patientinnen bereits ein diffuses Hirnödem entwickelt hatten, wobei eine dieser

Patientinnen trotz Interventionstherapie irreversible neurologische Schäden erlitt (siehe Fragestellung 10, Tabelle 37, S. 57 f.). Da bekannt ist, dass ein Großteil (rund 80%) der Hyponatriämien sich in den ersten vier Wochen einer SSRI-Therapie entwickelt (Fisher et al. 2002), wäre zu bedenken, ob ein initiales Monitoring älterer Patientinnen in den ersten Therapiewochen durchgeführt werden sollte, auch wenn diese Empfehlung in den Fachinformationen von Cipramil®/Cipralex® bisher enthalten ist.

4.4.5 Serotonin-Syndrom und serotonerge UAW

Im Sinne einer klassischen Typ-A-Reaktion („augmented“), also als eine zu starke Ausprägung eines bekannten pharmakologischen Effektes der jeweiligen Substanz, ist das Serotonin-Syndrom eine bekannte schwere UAW jedes Medikamentes, das den Serotonin-Spiegel erhöht und dementsprechend auch der SSRIs (Boyer und Shannon 2005; Lane und Baldwin 1997). Die Fachinformationen für Citalopram und Escitalopram erläutern die Gefahr dieser Nebenwirkung ausführlich und warnen vor Kombinationstherapien mit serotonergen Wirkstoffen (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007).

Bei den fünf AMSP-Fällen, in denen ein Serotonin-Syndrom (n=4) bzw. eine serotonerge UAW (n=1) bei Citalopramgabe auftrat, wurde Citalopram als Ursache allein angeschuldigt (Fragestellung 9, Tabelle 35, S. 55). Das Absetzen der Citalopramtherapie als wichtigste und häufig einzige Intervention führte nach durchschnittlich einer Woche in allen Fällen zum vollständigen Abklingen der UAW, ohne dass bleibende Schäden zurückblieben. Darüber hinaus ließen sich keine speziellen Risikofaktoren identifizieren. Im Zusammenhang mit Escitalopram wurden bisher zwei Fälle eines Serotonin-Syndroms dokumentiert (Fragestellung 9, Tabelle 36, S. 56). In beiden Fällen wurde neben Escitalopram auch Venlafaxin eingenommen, ein Medikament, dessen serotonerge Wirksamkeit bekannt ist (Fachinformation Venlafaxin AbZ Hartkapseln® 2008), weswegen diese Kombination als disponierende Risikokombination einzuschätzen ist. Leider kann aufgrund der Datenerhebung innerhalb des AMPS-Programms nicht nachgewiesen werden, dass sie tatsächlich eine höhere Inzidenz für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms besitzt.

4.5 Todesfälle und lebensbedrohliche Verläufe von UAWen

Im Beobachtungszeitraum von Escitalopram zwischen 2003 und 2006 wurden im Zusammenhang mit einer Escitalopramgabe weder Todesfälle noch lebensbedrohliche Verläufe von UAWen dokumentiert. Dagegen wurde im Beobachtungszeitraum von Citalopram (1993 bis 2006) ein Todesfall in einem „möglichen“ Zusammenhang mit einer Citaloprameinnahme gesehen (ausführliche Kasuistik, siehe Tabelle 37, S. 57) und der Verlauf von insgesamt drei Fällen als lebensbedrohlich beurteilt (Alleinanschuldigung

(n=1); Kombinationsanschuldigung (n=2), siehe Tabelle 38, S. 58). Zwei Fälle, die einen lebensbedrohlichen Verlauf nahmen, traten im Rahmen einer Hyponatriämie auf. Beim dritten Fall handelte es sich um eine 19-jährige Patientin, die neben zunehmender innerer Unruhe im Verlauf der Citaloprambehandlung auch Suizidgedanken entwickelte. Da Hyponatriämie als UAW bereits in Abschnitt 4.4.4, S. 74 f. ausführlich diskutiert wurde, soll im Folgenden die Problematik „Suizidalität unter SSRIs“ erörtert werden.

Die Frage eines potentiell erhöhten Suizidrisikos durch die SSRI-Therapie bei depressiven Kindern und Jugendlichen wird seit dem Frühsommer 2003 kontrovers diskutiert (Vitiello und Swedo 2004; Gunnell und Ashby 2004; Hetrick et al. 2007). Ausgangspunkt dieser Debatte war der Bericht über eine potentiell erhöhte Suizidalität bei Kindern und Jugendlichen unter der Behandlung mit Paroxetin, welcher im Mai 2003 sowohl der englischen Zulassungsbehörde Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) sowie der Food and Drug Administration, USA (FDA) vorlag (Fegert und Herpertz-Dahlmann 2004; Khan et al. 2003). In der Folge wurden Informationen zur Wirkungsweise aller Substanzen der SSRI-Gruppe zusammengetragen und analysiert. Unter anderem veröffentlichten Whittington et al. 2004 eine Gegenüberstellung von veröffentlichten und nicht veröffentlichten Daten zur Behandlung von SSRIs bei Kindern. Für SSRIs (Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin und Citalopram) konnte, mit der Ausnahme von Fluoxetin, keine eindeutige antidepressive Effektivität bei Kindern und Jugendlichen nachgewiesen werden, so dass das Wirkungs-Risiko-Verhältnis fraglich oder gar ungünstig beurteilt wurde (Whittington et al. 2004). Nach eingehender Analyse der vorhandenen Daten veranlasste die FDA 2004, dass Warnhinweise für alle SSRIs in den Beipackzetteln als so genannte „*Black-Box Warning*“ aufzunehmen seien (FDA 2004). Die europäische Zulassungsbehörde (EMA) beurteilte die vorhandenen Daten ebenfalls und empfahl, dass SSRIs zur Behandlung von Depressionen und Angstzuständen bei Kindern und Jugendlichen im Allgemeinen nicht angewendet werden sollten, da klinische Studien ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens gezeigt hätten (EMA 2005).

Im Gegensatz dazu ist die sowohl die antidepressive wie auch die rückfallverhütende Wirkung von Citalopram/Escitalopram und der anderen SSRIs bei Erwachsenen klar belegt (Burke et al. 2002; Feighner und Overo 1999; Hochstrasser et al. 2001; Kornstein et al. 2006; Klysner et al. 2002; Lepola et al. 2003; Mendels et al. 1999; Montgomery et al. 1992; Montgomery et al. 1993; Nierenberg et al. 2007; Nyth et al. 1992; Pigott et al. 2007; Rapaport et al. 2004; Robert und Montgomery 1995; Stahl 2000; Wade et al. 2002; siehe auch: Anderson 2000; Bech und Cialdella 1992; Edwards IG und Anderson 1999; Llorca et al. 2005; Kasper et al. 1994; Leonard 1995;). Da 30–87% aller Suizide im

Rahmen einer depressiven Erkrankung erfolgen (Lönngqvist 2000), geht man davon aus, dass die Behandlung der depressiven Symptome parallel auch einen suizidpräventiven Effekt besitzt (Möller 1994). Harte Belege dafür, dass Antidepressiva und damit auch SSRIs Suizide verhindern, fehlen jedoch (Möller 1994; Hegerl 2007). Die Gründe hierfür liegen zum einen darin, dass ethische Überlegungen den Einschluss hochsuizidaler Patienten in plazebokontrollierte Studien verbieten, weil diesen Patienten eine wirksame Behandlung nicht vorenthalten werden soll. Zum anderen sind Suizide sehr seltene Ereignisse, weswegen Effekte statistisch nur bei großen Patientenzahlen nachgewiesen werden könnten (Hegerl 2007). Nichtsdestotrotz entspricht es dem bekannten Lehrbuchwissen, dass aktivierende Antidepressiva so auch SSRIs die Gefahr in sich bergen, dass ein Patient seine suizidalen Impulse umsetzt, bevor sich die übrige depressive Symptomatik zurückgebildet hat (Wolfersdorf et al. 2001; Müller-Oerlinghausen und Berghöfer 1999). Für eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wäre daher wichtig zu wissen, wie das Verhältnis der durch Antidepressiva induzierten im Vergleich zu den verhinderten Suiziden ist. Auf diese und ähnlich gelagerte Fragestellungen gibt es aufgrund bereits genannten Hindernisse jedoch keine gesicherten Antworten (Hegerl 2007).

Ein Vergleich der Inzidenz von Suizidalität bei Citalopram und Escitalopram ist aufgrund der äußerst geringen Fallzahl, mit der diese UAW im Rahmen des AMSP-Programms beobachtet wurde, nicht möglich (Citalopram n=1; Escitalopram n=0). Dennoch bleibt festzuhalten, dass dieses Ergebnis des AMSP-Programms als Indiz für den Seltenheitswert diese UAW bei Erwachsenen unter Citalopramtherapie zu werten ist.

4.6 „Mögliche“ bisher unbekannte UAWen von Citalopram oder Escitalopram

Im Rahmen des AMSP-Programms wurden für Citalopram und Escitalopram jeweils zwei bisher unbekannte UAWen beschrieben, bei denen das Auftreten und der Verlauf der Symptome einen kausalen Zusammenhang zwischen Medikation und UAW nahelegen (siehe Abschnitt 3.11 S. 59-63). Zudem wurde für Citalopram eine bisher unbekannte Medikamentinteraktion dokumentiert (siehe Abschnitt 3.12, S. 63 f.).

Auf das seltene Auftreten von Thrombozytopenie unter Citalopramtherapie wird inzwischen in der Fachinformation von Citalopram hingewiesen (Fachinformation Cipramil® 2008). Alle weiteren bisher unbekannt schweren UAWen, das heißt Muskelhypotonie und Quickwertabfall bei Citalopram, Sprechstörungen und Schenkelblock bei Escitaloprameinnahme wurden an die Herstellerfirmen und an die entsprechenden Bundesbehörden weitergeleitet.

4.7 Methodische Limitationen der Arbeit

Das prospektive Studiendesign des AMSP-Projektes ermöglicht eine routinemäßige Erfassung schwerer UAWen im stationären Alltag. Da diese Erfassung auf dem freiwilligen, unentgeltlichen Engagement der ärztlichen Mitarbeiter (Drug Monitore) vor Ort beruht, kann auch bei diesem Konzept das Problem des „underreporting“ nicht ausgeschlossen werden. Dennoch ist davon auszugehen, dass die Mitarbeit innerhalb des AMSP-Netzwerks den einzelnen Drug Monitor vor Ort für die Wahrnehmung und tatsächliche Dokumentation potentieller UAWen sensibilisiert und motiviert.

Trotz des prospektiven Ansatzes des Projektes ist zu berücksichtigen, dass es sich hierbei nicht um eine klassische Kohortenstudie handelt, da die Patienten nicht kontinuierlich beobachtet werden. Die Inzidenzen einzelner UAWen können daher nicht präzise berechnet, sondern lediglich geschätzt werden. Bei der Konzeption, Inzidenz-Schätzer durch das Zusammenführen von Informationen aus einer ausführlichen Fall-Datenbank einerseits und der geschätzten Querschnittsdaten aus Stichtagzählungen andererseits zu berechnen, wird die Aussagekraft dieser Inzidenz-Schätzer vor allem durch den begrenzten Informationsgehalt der Querschnittsdaten limitiert. Die Querschnittserhebung des insgesamt stationär betreuten Patientenkollektivs erfolgt durch Stichtagerhebungen. Anhand dieser Daten können das Geschlechterverhältnis, die Altersgruppenverteilung, die Diagnosegruppenverteilung und die durchschnittlich verordnete Dosismenge von Medikamenten innerhalb des stationären Patientenkollektivs pro Jahr geschätzt werden. Dieses Vorgehen ermöglicht es, statistisch zu untersuchen, ob sich die Geschlechts-, Alters- oder Diagnoseverteilung des Gesamtkollektivs von der Patientengruppe, die eine UAW erlitt, signifikant unterscheidet. Hierdurch lassen sich auch Hinweise auf potentiell patientenbedingte Risikofaktoren ableiten. Grenzen bei der Interpretation wichtiger Risikofaktoren ergeben sich jedoch bei der Auswertung von Medikamentenkombinationen, da aus dem Gesamtkollektiv keine Informationen über die allgemeine Häufigkeit eingenommener Medikamentenkombinationen vorliegen. Auch eine statistische Prüfung einer nicht zufälligen Häufigkeit einzelner (eventuell bisher unbekannter) UAWen bei bestimmten Medikamentenkombinationen ist daher leider nicht möglich. Als dritter wichtiger Kritikpunkt ist die Begrenzung der Beobachtung auf ausschließlich stationäre Patienten an sich anzuführen, da dieses Patientengut nicht die gesamte Breite des allgemeinen Versorgungsalltags widerspiegelt. Der große Bereich der ambulanten Versorgung bleibt dabei ausgespart. Dennoch ist die alleinige Überwachung stationärer Patienten mit entscheidenden Vorteilen verknüpft. So besteht aufgrund dieses Vorgehens ein erheblich sichereres Wissen über Begleitumstände der UAW wie beispielsweise Dauer und Dosierung der Medikation oder das Vorliegen von Begleiterkrankungen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Ausgangspunkt der hier vorgestellten Arbeit ist die klinisch relevante Fragestellung, welche Unterschiede bezüglich der Arzneimittelsicherheit zwischen der Therapie mit dem enantioselektiven Wirkstoff Escitalopram im Vergleich zum racematischen Arzneistoff Citalopram unter klinischen Alltagsbedingungen existieren. Die Annahme, dass das bisher als weitgehend wirkungslos geltende R-Enantiomer tatsächlich keinen Effekt im Bereich der Arzneimittelsicherheit besitzt, sollte auch empirisch geprüft werden. Als empirische Grundlage zur Beantwortung dieser Frage dienten die Daten der prospektiven Beobachtungsstudie „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP), die zu diesem Zweck für den Zeitraum zwischen 1993 und 2006 ausgewertet wurden. Das AMSP-Projekt ist ein unabhängiges, internationales Pharmakovigilanz-Programm zur Erfassung schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWen) bei Psychopharmakotherapie im stationären Bereich. Dabei werden prospektiv definierte Befunde und Ereignisse als schwere UAWen routinemäßig erfasst und in ausführlichen Falldokumentationen der AMSP-Zentrale gemeldet. Zudem werden Querschnittsdaten der Gesamtpopulation stationärer Patienten auf der Basis von Kompletterhebungen an definierten Referenztagen ermittelt. Das Zusammenführen von Falldokumentationen und Querschnittsdaten ermöglicht sowohl die Berechnung der Inzidenzrate einer speziellen schweren UAW als auch das Erstellen spezifischer UAW-Profile für Arzneistoffe oder Arzneistoffgruppen.

Für den strukturierten Vergleich von Citalopram und Escitalopram wurden zunächst die Inzidenzraten schwerer UAWen berechnet und verglichen. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Substanzen. In der Summe aller möglichen, wahrscheinlichen und sicheren UAWen zwischen 2002 und 2006 wurden bei Citalopram 72 Fälle (Inzidenzrate 1,08 %, 95 % KI [0,83; 1,33]) und Escitalopram 71 Fälle (Inzidenzrate 1,1 %, 95 % KI [0,84; 1,33]) beobachtet. Betrachtet man nur die wahrscheinlichen und sicheren UAWen, reduzieren sich die beobachtete Fallzahl beider Substanzen im vergleichbaren Maßstab. So wurden in diesem Zusammenhang sowohl bei Citalopram 35 Fälle (Inzidenz 0,53 %, 95 % KI [0,35; 0,71]) als auch bei Escitalopram 35 Fälle (Inzidenz 0,54%, 95 % KI [0,36; 0,72]) beobachtet.

Strukturelle Verzerrungen aufgrund von Populationsunterschieden im Hinblick auf applizierte Dosismenge, Geschlechterverhältnis, Altersverteilung oder behandelte Diagnosegruppen konnten ausgeschlossen werden, da keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Citalopram- und Escitaloprapatienten nachzuweisen waren.

Im zweiten Schritt wurden die UAW-Profile beider Substanzen deskriptiv miteinander verglichen. Eine statistische Auswertung war aufgrund der niedrigen Fallzahlen einzelner UAWen nicht möglich. Der Vergleich der UAW-Profile zeigte keine wesentlichen Unterschiede auf. Alle wichtigen schweren UAW wie Delir, Parkinsonoid und andere

extrapyramidalmotorischen Störungen, Serotonin-Syndrom, Grand-mal-Anfall, Leberwerterhöhungen, allergische Reaktionen, Blutungen, Sexualstörungen und Hyponatriämien wurden sowohl für Citalopram als auch für Escitalopram beobachtet. Unterschiede bei der Häufigkeit des Auftretens einzelner UAWen zwischen beiden Substanzen lassen sich aufgrund der sehr geringen Fallzahl nicht bewerten, weswegen die wichtigsten UAWen anhand von strukturierten Fallbeschreibungen in der vorliegenden Arbeit erläutert wurden. Für die Interpretation von Einzelfallbeschreibungen sollte ihre begrenzte Aussagekraft stets berücksichtigt werden. Dennoch sind sie bei der Untersuchung seltener medizinischer Ereignisse häufig die einzige Informationsquelle. Im Zusammenhang mit der Aufarbeitung der Hyponatriämiefälle zeigte sich zum einen, dass die Gefahr einer medikamentös-induzierten Hyponatriämie bei älteren Patientinnen durch eine Citalopram- / Escitalopram-Behandlung keinesfalls unterschätzt werden darf. Zwei der neun Hyponatriämien unter Citalopramtherapie verliefen lebensbedrohlich. Die Hyponatriämie wurde dabei erst diagnostiziert, als die Patientinnen bereits ein diffuses Hirnödem entwickelt hatten, wobei eine dieser Patientinnen trotz Interventionstherapie irreversible neurologische Schäden erlitt. Insgesamt wurden auch sieben Hyponatriämiefälle aufgrund einer Escitaloprambehandlung dokumentiert, bei denen jedoch keiner einen lebensbedrohlichen Verlauf nahm. Citalopram und Escitalopram wurden dabei sowohl allein (Citalopram 4 von 9 Fällen; Escitalopram 1 von 7 Fällen) als auch in Kombination mit anderen Medikamenten angeschuldigt. Dabei wurden Substanzen aus der Klasse der ACE-Hemmer am häufigsten mit angeschuldigt (Citalopram 4 von 5 Fällen; Escitalopram 3 von 6 Fällen). Auf die Gefahr einer möglicherweise problematischen Kombination zwischen Citalopram/Escitalopram und ACE-Hemmer als Ursache von medikamentös-induzierten Hyponatriämien hinzuweisen, scheint besonders wichtig, da dieser Zusammenhang bisher weder in den Anwendungsempfehlungen der Fachinformation für Cipramil® noch für Cipralex® beschrieben ist (Fachinformation Cipramil® 2008; Fachinformation Cipralex® 2007). Ob eine derartige Gefährdung tatsächlich vorliegt, kann anhand der Daten des AMSP-Programms nicht objektiviert werden. Hierfür bedarf es weiterführender Untersuchungen. Zudem ist ebenfalls unklar, welcher pathologische Mechanismus einer solchen Interaktion zugrunde liegt. Auch an diesem Punkt könnte weiterführend angeknüpft werden.

Anhand des durchgeführten Vergleiches der Inzidenzraten und der UAW-Profile beider Substanzen ergeben sich für Patienten im Bereich der Arzneimittelsicherheit keine klinisch relevanten Vor- oder Nachteile aus einer Escitalopramtherapie. Es lassen sich damit auch keine Hinweise auf Effekte des R-Enantiomer im Bereich der Arzneimittelsicherheit identifizieren. Auch wenn die Daten aufgrund der kurzen Beobachtungszeit von vier Jahren

für Escitalopram nur eingeschränkt aussagekräftig sind, zeichnen sich bei dieser vorläufigen Betrachtung keine wesentlichen Unterschiede zwischen beiden UAW-Profilen ab.

Neben der kurzen Beobachtungszeit existieren strukturelle Limitationen des Datensatzes wie seine Beschränkung auf den stationären Bereich und die Tatsache, dass das Gesamtkollektiv anhand von Stichtagerhebung berechnet wird. Die dargestellten Ergebnisse können daher keinesfalls als Kausalzusammenhänge interpretiert werden und sie ermöglichen auch keine Rückschlüsse auf Wirkmechanismen. Sie geben allenfalls Hinweise auf Unterschiede oder Ähnlichkeiten von Substanzen im Bereich Arzneimittelsicherheit.

6 ANHANG: Tabelle 44 - 48

Tabelle 44: Klassifikation Übersicht der sechs UAW-Arten

Type of reaction	Mnemonic	Features	Examples
Type A: Dose-related	Augmented	<ul style="list-style-type: none"> • Common • Related to a pharmacological • Predictable • Low mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • Toxic effects: serotonin syndrome with SSRIs • Side effects: Anticholinergic effects of TCA
Type B: Non-dose-related	Bizarre	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Not related to a pharmacological action of the drug • Unpredictable • High mortality 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunological reactions: Penicillin hypersensitivity • Idiosyncratic reactions: Malignant hyperthermia
Type C: Dose-related and time-related	Chronic	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Related to the cumulative dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression by corticosteroids
Type D: Time-related	Delayed	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Usually dose-related • Occurs or becomes apparent some time after the use of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> • Teratogenesis • Carcinogenesis • Tardive dyskinesia
Type E: Withdrawal	End of use	<ul style="list-style-type: none"> • Uncommon • Occurs soon after withdrawal of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> • Opiate withdrawal syndrome
Type F: Unexpected failure of therapy	Failure	<ul style="list-style-type: none"> • Common • Dose-related • Often caused by drug interactions 	<ul style="list-style-type: none"> • Inadequate dosage of an oral contraceptive, particularly when used with specific enzyme inducers

Quelle: Modifiziert nach Edwards IR und Aronson 2000

Tabelle 45: Anzahl der zu untersuchenden Patienten, um einen Fall einer UAW mit gegebener Häufigkeit zu beobachten.

Häufigkeit der UAW	Wahrscheinlichkeit der Detektion der UAW	
	bei 95%	bei 80%
1:100	300	161
1:1000	3000	1610
1:10000	30000	16095
1:50000	150000	80472

Quelle: Modifiziert nach Keller 2006

Tabelle 46: Adressen beteiligter Kliniken

Bezirkskrankenhaus Augsburg Dr. Mack-Straße 1 86156 Augsburg Ansprechpartner: OA Dr. Messer	Universitätszentrum St. Jozef Leuvensesteenweg 517, 3070 Kortenberg, Belgien Ansprechpartner: Dr. Thys
Psychiatrische Klinik Universität Basel, Wilhelm Klein-Straße 27, 4025 Basel, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Köster	Pfalzlinik Landeck, Weinstraße 100, 76889 Klingenmünster, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Opfer
Psychiatrische Klinik, Campus Charite Mitte, Universität Berlin Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin Ansprechpartner: Dr. Mundt	Psychiatrische Klinik Universität Lausanne Hospital de Cery, 1008 Lausanne, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Zullino
Psychiatrisches Krankenhaus der Freien Universität Berlin, Eschenallee 3, 14050 Berlin, Deutschland Leiterin: Prof. Dr. Schmidt	Psychiatrische Klinik Littenheid, 9573 Littenheid, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Suter
Abteilung für Psychiatrie, Psychotherapie & Psychosomatik, Ev. Krankenhaus Königin Elisabeth Herzberge Herzbergstraße 79, 1036 Berlin, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Burian	Krankenhaus Lübbecke Virchowstraße 65, 31312 Lübbecke, Deutschland Ansprechpartner: Prof. Schneider
Psychiatrische Abteilung Vivantes Klinikum Neukölln Rudowerstraße 48, 12313 Berlin, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Schulz	Psychiatrische Klinik Universität Lübeck, Ratzeburger Allee 10, 23538 Lübeck, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Ehrenthal
Psychiatrische Klinik Universität Bern, Murtenstraße 21, 3010 Bern, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Junghan	Psychiatrische Klinik Universität Mainz, Untere Zahlbacher Straße 8, 55131 Mainz, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Vieth
Psychiatrische Klinik Universität Bonn, Sigmund-Freud-Straße 25, 53127 Bonn, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Kühn	Psychiatrische Klinik Universität München, Nußbaumstraße 7, 80336 München, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Grohmann
Abt. Allgemeine Psychiatrie I, II Rheinische Kliniken Bonn, Kaiser-Karl-Ring 20, 53111 Bonn, Deutschland Ansprechpartner: OÄ Dr. Briel, OÄ Dr. Schormann	Psychiatrische Klinik im Klinikum Rechts der Isar Möhlstraße, 81675 München, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Hamann
Klinikum Bremen-Ost GmbH Züricher Straße 40, 28325 Bremen, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Brand	Westfälische Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie, Weist 45, 34431 Marsberg, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Gärtner
Nationales Institut für Psychiatrie Hüvösvölgyi ut 116, 1021 Budapest, Ungarn Ansprechpartner: Prof. Gaszner	Hospital psychiatrique cantonal de Marsens 1633 Marsens, Schweiz Ansprechpartnerin: Dr. Giacometti
Abteilungen für Psychiatrie und Psychotherapie der Kliniken des Theodor Wenzel Werk Am Waldhaus 1-19, 14129 Berlin, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Witthaus	PKH Merxhausen, Landgraf-Philipp-Straße 9, 34306 Bad Emstal, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Schmid
Psychiatrische Klinik der Universität Düsseldorf, Bergische Landstraße 2, 40629 Düsseldorf, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Cordes	LKH Mühlhausen Pfafferoode 102, 99974 Mühlhausen Ansprechpartner: Dr. Dietrich
Gerontopsychiatrisches Zentrum Hegibach Minervastraße 145, 8029 Zürich, Schweiz Ansprechpartner: OA Dr. Tresch	Sozialpsychiatrische Abteilung Klinik Neunkirchen Preischinger Straße 19, 2620 Neunkirchen, Österreich Ansprechpartner: Dr. Grohall
Landesnervenklinik, Abteilung für Allgemeine Psychiatrie Wagner Jauregg-Platz 1, 8011 Graz, Österreich Ansprechpartner: PD Lehofer	Psychiatrische Klinik Oberwil Widenstraße 55, 6317 Oberwil bei Zug Ansprechpartnerin: Dr. OÄ Dr. Abele
Psychiatrisches Landeskrankenhaus des Landes Tirol Thurnfeldgasse 14, 6060 Hall in Tirol, Österreich Ansprechpartner: Dr. Erler	St. Josef-Hospital, Psychiatrische Abteilung Mühlheimer Straße 83, 46045 Oberhausen, Deutschland Ansprechpartnerin: OÄ Dr. Albers
Klinik für Psychiatrie Klinikum Erfurt, Nordhäuser Straße 74, 99089 Erfurt, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Petereit	La Maison de santé de Préfargier, Hospital Psychiatrie, 2074 Marin, Schweiz Ansprechpartnerin: Dr. Christen
BKH Gabersee Postfach 20, 83512 Wasserburg Ansprechpartner: Dr. Distler	Zentrum für Psychiatrie Postfach 350, 78479 Reichenau, Deutschland Ansprechpartnerin: Fr. Kersting
Ruhrverband: Essen-Mitte, Henricistraße 92, 45136 Essen, Deutschland	Walter-Picard-Klinik Philippshospital 7 64560 Riedstadt

Ansprechpartnerin: OÄ Dr. Kriwet Ruhrverband: Essen-Philippusstift, Hülsmannstraße 17, 45355 Essen, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Nikolakakos	Ansprechpartner: Dr. Hahn-Klimmroth Evangelische Stiftung Tannenhof Postfach 120565, 42875 Remscheid, Deutschland Ansprechpartner: OÄ Dr. Kreger, OA Dr. Bick
Ruhrverband: Essen-Uni Virchostraße 174 , 45355 Essen, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Ugur	Christian Doppler Klinik, Landesklinik für Psychiatrie Ignaz Harrer-Straße 79, 5020 Salzburg, Österreich Ansprechpartner: Dr. Egger
Evangelisches Klinikenhaus Gelsenkirchen Postfach 100543, 45805 Gelsenkirchen, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Breitling	Schlössli Private Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie 8618 Oetwil am See, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Ropohl
Psychiatrische Klinik der Universität Göttingen Von Siebold-Straßen 5, Göttingen, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Degner	Thüringen-Kliniken Georgius Agricola Rainweg 68, 07318 Saalfeld Ansprechpartnerin: OÄ Dr. Wenda
Psychiatrische Klinik der Universität Hamburg Martinstraße 52, 20251 Hamburg, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Braun	Asklepios Fachklinikum Teupitz Buchholzer Straße 21, 15755 Teupitz, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Andreae
Abteilung für Sozialpsychiatrie der Medizinischen Hochschule Hannover Carl Neuberg-Straße 8, 30623 Hannover, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Wildt	Psychiatrische Abteilung des Johanniterkrankenhaus Stüdstraße 20-28, 14929 Treuenbrietzen, Deutschland Ansprechpartnerin: NN
Psychiatrie-Zentrum Hard Römerweg 51, 8424 Embrach, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Aichmüller	Klinik St. Urban 4915 St. Urban, Schweiz Ansprechpartnerin: OA Dr. Schuhmann
Klinik für Psychiatrie am Klinikum Herford Schwarzenmoorstraße 70, 32049 Herford, Deutschland Ansprechpartner: Dr Kornischka	Zentrum für Psychiatrie Weinsberg Am Weißenhof 1, 74189 Weinsberg, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Wecker
Niedersächsisches Landeskrankenhaus Hildesheim, Goslarsche Landstraße 10, 31135 Hildesheim, Deutschland Ansprechpartner: OA Dr. Kapels-Jensch	Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, AHK Wien, Währinger Gürtel, 1090 Wien, Österreich Ansprechpartner: Dr. Konstantinidis
Sächs. KH Hubertusburg Postfach 13, 04779 Wermsdorf, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Blumbach	Psychiatrisches Zentrum Baumgartner Höhe, 2. Abteilung Baumgartner Höhe 1, 1145 Wien, Österreich Ansprechpartner: Dr. Lachmann
Sächs. KH Hochweitzschen 04720 Westewitz Ansprechpartner: Chefarzt Lehle	Psychiatrische Abteilung, Kaiser Franz Josef-Spital Kundratstraße 3, 1100 Wien, Österreich Ansprechpartner: Fr. Primar Butterfield-Meissl
Psychiatrische Klinik Universität Jena, Philosophenweg 3, 07740 Jena, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Huege	Sophien- und Hufeland-Klinik Weimar Henry-v.d. Velde Straße 2, 99425 Weimar, Deutschland Ansprechpartnerin: Dr. Roettig
Jüdisches Krankenhaus Berlin Berlin Ansprechpartnerin: Dr. Köberle	Psychiatrische Klinik Wels Linzer Straße 89, 4600 Wels, Österreich Ansprechpartner: Dr. Windhager
Psychiatrische Klinik Universität Kiel, Niemannsweg 147, 24105 Kiel, Deutschland Ansprechpartner: Dr. Göder	Reinhard-Nieter-Krankenhaus Postfach 2255, 26362 Wilhelmshaven Ansprechpartner: Prof. Folkerts
Sanatorium Kilchberg, Alte Landstraße 70-84, 8200 Kilchberg, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Horvath	Zürich West Lenggstraße 31, 8029 Zürich, Schweiz Ansprechpartnerin: OÄ Dr. Angst
Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Krankenhaus Dresden-Friedrichstadt, Friedrichstraße 41, 01067 Dresden, Deutschland Ansprechpartner: Chefarzt Dr. Sassim	Klinik Burghölzli, Zürich-Ost u.n.sekt.Di Postfach 68, 8029 Zürich, Schweiz Ansprechpartnerin: Dr. Kirsten-Krueger
Psychiatrische Klinik Königsfelden des Kantons Aargau Postfach 298, 5201 Brugg, Schweiz Ansprechpartnerin: Dr. Jaquenoud	Psychiatrische Klinik am Zürichberg 8029 Zürich, Schweiz Ansprechpartner: Dr. Briner

Tabelle 47: Erfassungsbogen der Patientendaten

Erfassungsbogen							
Fall-Nr.	AKH-02-013	Geburtsjahr	1965	Geschlecht	weiblich	Init (N,V)	EK
Aufnahme	13.02.2003	Entlassung	22.05.2003	Nr. Aufenthalt	5	Klinik	AKH
Ersterkrankung	1976	Station	4B	Kliniktyp	Universität	FallKonf:	
Fallart	schwer nach AMSP, stationär		gemeldet an		27.06.2003		
und an Firmen							
Psychiatrische Diagnosen	F20.02						
Somatische Diagnose	401, 427, 2						
Klartext zur somatischen Diagnose	Hypertonie, Tachykardien, Hyperlipidämie, Adipositas						
Art der UAW	Grand Mal-Anfall			Organsystemcode	04		
Dauer der UAW	14.04.2003		14.04.2003				
UAW Symptomatik	Am 14.04. erleidet die Pat. um 14.30Uhr einen Grand Mal-Anfall. Krampfdauer ca. 2-3Min. mit Zungenbiß. Vor der UAW klagte die Pat. über Diarrhoe (Therapie mit Imodium und Tannalbin). EEG am 15.04.03: Abnormes EEG mit Zeichen einer höhergradigen Allgemeinveränderung im Sinne eines Medikationseffekts. Herzzeichen und eindeutig paroxysmale Zeichen kommen nicht zur Darstellung.						
weitere UAW zeitgleich	nein	Lebensbedrohlich	nein, schwer nach GCP: ja, weil Aufenthalt				
Zum UAW-Beginn	nein						
Mögliche Risikofaktoren	ja Pat. litt 2-3 Tage vor der UAW an starker Diarrhoe.						
Alternativerklärungen nicht medikamentös	nein Nur sehr kurz BZD (1,75mg Temesta 09.04.-13.04.03) gegeben, Absetzeffekt unwahrscheinlich.						

Maßnahmen nach UAW	<input type="text"/> Reduktion von Leponex 500mg auf 300mg/d und Verordnung von Depakine 500mg am Tag des Anfalls.; Pat. bekommt als Therapie 20mg Valium+1000ml Ringerlsg. i.v.; EKG am 14.04.03: o.B..
Verlauf	UAW abgeklungen
Exposition - früher	ja, Verlauf unbekannt
Reexposition nach UAW	nein Leponex abgesetzt, stattdessen Beginn einer Therapie mit Solian, Verordnung von Depakine.
Begründung des Wahrscheinlichkeitsgrads	Ein evtl. prädisponierender Aspekt der Diarrhoe ist als Risikofaktor mit ein zu beziehen, wahrscheinlich additiver Effekt der angeschuldigten Kombination.
Medikamente (alte AMÜP)	
Speichern (Strg+S) Abbrechen (Strg+Z) << Erster < Voriger Nächster > Letzter >>	

Tabelle 48: EDV-Erfassung von Medikation und Fallbeurteilung

Medikation (AKH-02-013)

Stoff	Med. Gruppe	von	bis	Dosis	Dauer	W-Grad	W-UAW	W-Dosis	W-Zeit	W_ALT
Clozapin	NL	26.03.2003	14.04.2003	500	20	2	10	10	10	20
Haloperidol	NL	05.03.2003	14.04.2003	20	41	2	10			20
Buspirone	TR	23.03.2003	14.04.2003	60	23	0				

Medikament LEPONEX ... **Tagesdosis** **Zeitraum**

Stoff Clozapin **Nr.** 141

Datum 26.03.2003 - **UAW Beginn** 14.04.2003

UAW - Dosis (mg) 500

Dosiszeitraum (Tage) 1

W-Grad 2 - wahrscheinlich

Wahrscheinlichkeitsgrade für:

UAW bekannt

Dosis bekannt

Zeitverlauf bekannt

Alternative pat-bezogen nein

Alternative med-bezogen nein

pharmakokin. Aktion-zusätzl. nein

Einheit mg p.o.

weitere Einträge

Speichern (Strg+S) Abbrechen (Strg+Z) Einfügen (Strg+Einf) Löschen (Strg+Entf)

<< Erster < Voriger Nächster > Letzter >>

7 LITERATURVERZEICHNIS

Adam J: Einführung in die medizinische Biometrie, 1. Auflage; Fischer, Jena 1992

AkdÄ: AVP-Sonderheft der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Pharmakovigilanz, erschienen in der Reihe: AVP - Arzneiverordnung in der Praxis, Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft [Hg.], Band 32, Sonderheft 1, 1. Auflage, 2005

Verfügbar unter: http://www.akdae.de/en/35/69_Pharmakovigilanz_2005_1Auflage.pdf
[Download vom: 21.03. 2009]

Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A (2007): Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry* 62, 345-354

Amery WK (1999): Why there is a need for pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 8, 61-64

Anderson IM (2000): Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 58, 19-36

Asscher AW, Parr GD, Whitmarsh VB (1995): Towards the safer use of medicines. *BMJ* 311, 1003-1005

Baumann P (1992): Clinical pharmacokinetics of citalopram and other selective serotonergic reuptake inhibitors (SSRI). *Int Clin Psychopharmacol* 6 (Suppl. 5), 13-20

Baumann P, Rochat B (1995): Comparative pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors: a look behind the mirror. *Int Clin Psychopharmacol* 10 (Suppl. 1), 15-22

Bech P, Cialdella P (1992): Citalopram in depression--meta-analysis of intended and unintended effects. *Int Clin Psychopharmacol* 6 (Suppl 5), 45-54

Bender R, Lange S (2007): Was ist ein Konfidenzintervall? Artikel Nr. 8 der Statistik-Serie in der DMW. *Dtsch Med Wochenschr* 132, e17-e18

Benkert O, Hippus H: Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, 5. Auflage; Springer, Heidelberg 2005

Bjerkenstedt L, Flyckt L, Overo KF, Lingjaerde O (1985): Relationship between clinical effects, serum drug concentration and serotonin uptake inhibition in depressed patients treated with citalopram. A double-blind comparison of three dose levels. *Eur J Clin Pharmacol* 28, 553-557

Bodokh I, Lacour JP, Rosenthal E (1992): Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome after fluoxetine. *Terapie* 47, 441

Bonner WA (2000): Parity violation and the evolution of biomolecular homochirality. *Chirality* 12, 114-126

Bortz J: Kurzgefaßte Statistik für die klinische Forschung: ein praktischer Leitfaden für die Analyse kleiner Stichproben, 1. Auflage; Springer, Berlin 1998

Boyer EW, Shannon M (2005): The serotonin syndrome. *N Engl J Med* 352, 1112-1120

Bünig H, Trenkler G: Nichtparametrische statistische Methoden, 2. Auflage, de Gruyter, Berlin 1994

Bunney WE, Davis JM (1965): Norepinephrine in depressiv reactions. *Arch Gen Psychiatry* 13, 483-494

Burke WJ, Gergel I, Bose A (2002): Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 63, 331-336

- Carrasco JL, Sandner C (2005): Clinical effects of pharmacological variations in selective serotonin reuptake inhibitors: an overview. *Int J Clin Pract* 59, 1428-1434
- Chen F, Larsen MB, Sanchez C, Wiborg O (2005): The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. *Eur Neuropsychopharmacol* 15, 193-198
- Colonna L, Andersen HF, Reines EH (2005): A randomized, double-blind, 24-week study of escitalopram (10 mg/day) versus citalopram (20 mg/day) in primary care patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 21, 1659-1668
- Coppen AJ (1967): The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113, 1237-1264
- Coveyou JA, Jackson CW (2007): Hyponatremia associated with escitalopram. *N Engl J Med* 356, 94-95
- Dinan TG (1996): Serotonin: current understanding and the way forward. *Int Clin Psychopharmacol* 11 (Suppl. 1), 19-22
- Edwards IR, Aronson JK (2000): Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 356, 1255-1259
- Edwards JG, Anderson I (1999): Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 57, 507-533
- Egger SS, Schlinger RG, Krähenbühl S (2005): Vorgehen bei unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Schweiz Med Forum* 5, 292-296
- EMA (2005): European Medicines Agency finalises review of antidepressants in children and adolescents, London
Verfügbar unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/12891805en.pdf>
[Download vom: 09.03.2009]
- Engel RR, Grohmann R, Rütger E, Hippus H (2004): Research methods in drug surveillance. *Pharmacopsychiatry* 37 (Suppl. 1), 12-15
- Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Corey SE, Begley AE, Bensasi SG, Weber E, Dew MA, Reynolds CF 3rd, Pollock BG (2004): Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 164, 327-332
- Fachinformation Cipralextm, 2007
Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/00/59/005936.pdf> [Download vom: 28.06.2008]
- Fachinformation Cipramiltm, 2008
Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/pdf/00/21/002148.pdf> [Download vom: 28.06.2008]
- Fachinformation Venlafaxin AbZ Hartkapseln 2008
Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de/data/fi/jsearch?praep> [Download vom: 15.03.2009]
- Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C (2003): The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure* 12, 316-318
- FDA (2004): US Food and Drug Administration statement on recommendations of the Psychopharmacologic Drugs and Paediatric Advisory Committees
Verfügbar unter: <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2004/NEW01116.html>
[Download vom: 09.03.2009]
- Fegert JM, Herpertz-Dahlmann B (2004): Serotoninwiederaufnahmehemmer im Kindes- und Jugendalter: Warnhinweise der Behörden, Analyseergebnisse und Empfehlungen. *Nervenarzt* 75, 908-910

- Feighner JP, Overo K (1999): Multicenter, placebo-controlled, fixed-dose study of citalopram in moderate-to-severe depression. *J Clin Psychiatry* 60, 824-830
- Fisher A, Davis M, Croft-Baker J, Purcell P, McLean A (2002): Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure. Case report with literature and spontaneous reports review. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 21, 179-187
- Flores G, Perez-Patrigeon S, Cobos-Ayala C, Vergara J (2004): Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy--a case report. *BMC Nephrol* 16, 2
- Fricke U und Schwab U: Neue Arzneimittel, In: *Arzneiverordnungs-Report 2004*, Schwab U und Paffrath D (Hg.), Springer-Verlag, Berlin 2004, 37-76
- Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, Lohr KN (2008): Comparative risk for harms of second-generation antidepressants : a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 31, 851-865
- Göthert M, Bönisch H, Schlicker E, Maier W: Psychopharmaka –Pharmakotherapie psychischer Erkrankungen; in: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Forth W (Hrsg.) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*; 9. Auflage, Urban & Fischer, München 2005, 314-346
- Gray SL, Lai KV, Larson EB (1999): Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 21, 101-122
- Greenhalgh T: Einführung in die Evidence-based Medicine. Kritische Beurteilung klinischer Studien als Basis einer rationalen Medizin. Huber, Bern 2000
- Grohmann R, Rüter E, Schmidt LG, Strauß A: Stationäre UAW-Erfassung: Methodik; in: Grohmann R, Rüter E, Schmidt LG (Hrsg.) *Unerwünschte Wirkungen von Psychopharmaka – Ergebnisse der AMÜP-Studie*; Springer Verlag, Berlin 1994, S. 8-38
- Grohmann R, Engel RR, Rüter E, Hippus H (2004): The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 37 (Suppl. 1), 4-11
- Gunnell D, Ashby D (2004): Antidepressants and suicide: what is the balance of benefit and harm. *BMJ* 32, 34–38
- Guwitz JH, Avorn J (1991): The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 114, 956–966
- Hasford J, Goettler M, Munter KH, Muller-Oerlinghausen B (2002): Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions. *J Clin Epidemiol* 55, 945-950
- Hegerl U (2007): Antidepressiva und Suizidalität: Nutzen-Risiko-Abschätzung. *Nervenarzt* 78, 7–14
- Hetrick SE, Merry S, McKenzie J, Sindahl P, Proctor M (2007): Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. CD004851, 1-80
- Hindmarch I (2001): The enantiomer debate: current status and future directions. *Hum Psychopharmacol* 16, 101-104
- Hochstrasser B, Isaksen PM, Koponen H, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wade AG, Andersen M, Pedersen SF, Swart JC, Nil R (2001): Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 178, 304-310
- Hurwitz N (1969): Predisposing factors in adverse reactions to drugs. *BMJ* 1969, 1 536-539
- Hurwitz N, Wade OL (1969): Intensive hospital monitoring of adverse reactions to drugs. *BMJ* 1969, 1 531-536

- Hutt AJ, Tan SC (1996): Drug chirality and clinical significance. *Drugs* 52 (Suppl 5), 1–12
- Hyttel J (1994): Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Int Clin Psychopharmacol* 9 (Suppl. 1), 19-26
- Hyttel J, Bogeso KP, Perregaard J, Sanchez C (1992): The pharmacological effect of citalopram residues in the (S)-(+)-enantiomer. *J Neural Transm Gen Sect.* 88, 157-160
- Inouye SK, Charpentier PA (1996): Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA* 275, 852-857
- Inouye SK, Zhang Y, Jones RN, Kiely DK, Yang F, Marcantonio ER (2007): Risk factors for delirium at discharge: development and validation of a predictive model. *Arch Intern Med* 167, 1406-1413
- Islam MR, Mahdi JG, Bowen ID (1997): Pharmacological importance of stereochemical resolution of enantiomeric drugs. *Drug Saf* 17, 149–165
- Jacob S, Spinler SA (2006): Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 40, 1618-1622
- Jan V, Toledano C, Machet L, Machet MC, Vaillant L, Lorette G (2000): Stevens-Johnson syndrome after sertaline. *Acta Derm Venereol* 42, 287
- Kando JC, Yonkers KA, Cole JO (1995): Gender as a risk factor for adverse events to medications. *Drugs* 50,1–6
- Kasper S, Höflich G, Scholl HP, Möller H (1994): Safety and Antidepressant Efficacy of Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors. *Hum Psychopharmacol* 9, 1-12
- Keller E: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen: Ansätze zur Inzidenzschätzung und Signalgenerierung mit fallbasierten Pharmakovigilanzdaten. *Med. Diss. München* 2006
- Khan A, Khan S, Kolts R, Brown WA (2003): Suicide Rates in Clinical Trials of SSRIs, Other Antidepressants, and Placebo: Analysis of FDA Reports. *Am J Psychiatry* 160, 790–792.
- Kirby D, Harrigan S, Ames D (2002): Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry* 17, 231-237
- Kirkwood BR, Sterne JAC: *Medical Statistics*, second edition, Wiley-Blackwell, Malden 2003
- Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, Lunde M, Pleidrup E, Poulsen DL, Andersen M, Petersen HE (2002): Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry* 181, 29-35
- Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C (2006): Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 67, 1767-1775
- Krasowska D, Szymanek M, Schwartz RA, Myśliński W (2007): Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 56, 848-853
- Lane R, Baldwin D (1997): Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J Clin Psychopharmacol* 17, 208-221
- Leonard BE (1995): SSRI Differentiation: Pharmacology and Pharmacokinetics. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 10 (Suppl. 3), 149-158
- Lepola UM, Loft H, Reines EH (2003): Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 18, 211-217

- Linden M (1997): Phase IV research and drug utilization observation studies. *Pharmacopsychiatry* 30,1-3
- Llorca PM, Azorin JM, Despiegel N, Verpillat P (2005): Efficacy of escitalopram in patients with severe depression: a pooled analysis. *Int J Clin Pract* 59, 268-275
- Lönnqvist J: Psychiatric aspects of suicidal behaviour: depression. In: Hawton K, van Heeringen K (Hg), *The international handbook of suicide and attempted suicide*; Wiley, Chichester 2000, 107– 120
- Mansfield P, Henry D, Tonkin A (2004): Single-enantiomer drugs: elegant science, disappointing effects. *Clin Pharmacokinet* 43, 287-290
- Meagher DJ (2001): Delirium: optimising management. *BMJ* 322, 144-149
- Mendels J, Kiev A, Fabre LF (1999): Double-blind comparison of citalopram and placebo in depressed outpatients with melancholia. *Depress Anxiety* 9, 54-60
- Merk HF (2000): Allergische Krankheitsbilder – Arzneimittelreaktionen. *Dtsch Arztebl* 97, A-3013 / B-2545 / C-2264
- Meyer UA (2000): Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356,1667–1671
- Miehle K, Paschke R, Koch CA (2005): Citalopram therapy as a risk factor for symptomatic hyponatremia caused by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): a case report. *Pharmacopsychiatry* 38,181-182
- Miller LG, Bowman RC, Mann D (1989): A case of fluoxetine-induced serum sickness. *Am J Psychiatry* 146, 1616-1617
- Möller HJ (1994): Einfluss von Antidepressiva auf die Suizidalität depressiver Patienten. *Fortschr Neurol Psychiatr* 62 (Sonderheft 1), 19–23
- Möller HJ, Langer S, Schmauss M (2007): Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in outpatients with depression in a naturalistic setting in Germany. *Pharmacopsychiatry* 40, 53-57
- Montgomery SA, Rasmussen JG, Lyby K, Connor P, Tanghoj P (1992): Dose response relationship of citalopram 20 mg, citalopram 40 mg and placebo in the treatment of moderate and severe depression. *Int Clin Psychopharmacol* 6 (Suppl. 5), 65-70
- Montgomery SA, Rasmussen JG, Tanghoj (1993): A 24-week study of 20 mg citalopram, 40 mg citalopram, and placebo in the prevention of relapse of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 8, 181-188.
- Montgomery SA (2005): Antidepressants and seizures: emphasis on newer agents and clinical implications. *Int J Clin Pract* 59, 1435-1440
- Moore N, Verdoux H, Fantino B. (2005): Prospective, multicentre, randomized, double-blind study of the efficacy of escitalopram versus citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 20, 131-137
- Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiament PP, Goldschmidt HM, Egberts AC (2002): Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 53, 363-369
- Müller-Oerlinghausen B, Berghöfer A (1999): Antidepressants and suicidal risk. *J Clin Psychiatry* 60, (Suppl 2), 94–99
- Müller-Oerlinghausen B, Tieden JD (2002): Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft 50 Jahre im Dienste der Arzneimittelsicherheit in Deutschland. *Internist (Berl)*. 43, 482-492
- Müllner M: Erfolgreich wissenschaftlich arbeiten in der Klinik. Evidence Based Medicine, 2. Auflage; Springer, Wien 2005

- Munter KH (1998): Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen
Regensburger Symposium zur klinischen Pharmakologie am 26. und 27. März 1998
Verfügbar unter: <http://www.akdae.de/50/50/dok/Spontanerfassung.html> [Download vom: 28.06.2008]
- Mutschler E: Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Auflage; Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart 2001
- Nierenberg AA, Greist JH, Mallinckrodt CH, Prakash A, Sambunaris A, Tollefson GD, Wohlreich MM (2007): Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: onset of antidepressant action, a non-inferiority study. *Curr Med Res Opin* 23, 401-416
- Nyth AL, Gottfries CG, Lyby K, Smedegaard-Andersen L, Gylding-Sabroe J, Kristensen M, Refsum HE, Ofsti E, Eriksson S, Syversen S (1992): A controlled multicenter clinical study of citalopram and placebo in elderly depressed patients with and without concomitant dementia. *Acta Psychiatr Scand* 86, 138-145
- Overo KF (1978): Preliminary studies of the kinetics of citalopram in man. *Eur J Clin Pharmacol* 14 , 69-73
- Overo KF, Toft B, Christophersen L, Gylding-Sabroe JP (1985): Kinetics of citalopram in elderly patients. *Psychopharmacology (Berl)* 86, 253-257
- Pae CU, Marks DM, Han C, Patkar AA, Masand P (2008): Delirium: where do we stand? *Curr Psychiatry Rep* 10, 240-248
- Paneitz A, Meissner K, Kroemer HK (2000): Arzneimittelinteraktionen: Neue Mechanismen und klinische Relevanz. *Internist (Berl)* 41, 338-343
- Petersen KU (2000): Händige Pharmaka: Chiral Switch – Auf der Suche nach optischen Isomeren. *Dtsch Arztebl* 97, A-3089 / B-2607 / C-2314
- Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aarzonson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM (2007): Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 23, 1303-1318
- Pineyro G und Blier P (1999): Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug action. *Pharmacol Rev* 51, 533– 591
- Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK (1998): Adverse drug reactions. *BMJ* 316, 1295–1298
- Plenge P, Møllerup ET, Laursen H (1991): Affinity modulation of [³H]imipramine, [³H]paroxetine and [³H]citalopram binding to the 5-HT transporter from brain and platelets. *Eur J Pharmacol* 206, 243–250
- Popa R (1997): A Sequential Scenario for the Origin of Biological Chirality. *J Mol Evol* 44, 121-127
- Rapaport MH, Bose A, Zheng H (2004): Escitalopram continuation treatment prevents relapse of depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 65, 44-49
- Rawlins MD (1995): Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? *J R Coll Physicians Lond* 29, 41-49
- Rawlins MD, Jefferys DB (1991): Study of United Kingdom product licence applications containing new active substances. *BMJ* 302, 322-325
- Reis M, Cherma MD, Carlsson B, Bengtsson F; Task Force for TDM of Escitalopram in Sweden (2007): Therapeutic drug monitoring of escitalopram in an outpatient setting. *Ther Drug Monit* 29, 758-766

Riquelme A, Méndez F, Ortiz AM, Müller H, Campos C, Rocha V, Valdivieso A (1999): Severe and recent hyponatremia and hypokalemia associated to the use of hydrochlorothiazide, enalapril and citalopram. Clinical case. Rev Med Chil 127, 1223-1228

Robert P, Montgomery SA (1995): Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention: a placebo-controlled 6 month study. Int Clin Psychopharmacol 10 (Suppl. 1), 29-35

Rosner MH (2004): Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. Am J Med Sci 327, 109-111

Rosselli D, Otero A (2002): The case report is far from dead. Lancet 359, 84

Rothman RB und Baumann MH (2002): Therapeutic and adverse actions of serotonin transporter substrates. Pharmacol Ther 95, 73-88

Roujeau JC, Stern RS (1994) : Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 331, 1272-1285

Rush AJ, Bose A (2005): Escitalopram in clinical practice: results of an open-label trial in a naturalistic setting. Depress Anxiety 21, 26-32

Sachs L: Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden, 9. Auflage; Springer, Berlin 1999

Sanchez C (2003). R-citalopram attenuates anxiolytic effects of escitalopram in a rat ultrasonic vocalisation model. Eur J Pharmacol 464, 155–158

Sanchez C, Bergqvist PBF, Brennum LT, Gupta S, Hogg S, Larsen A, Wiborg O (2003): Escitalopram, the S-(+)-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. Psychopharmacology 167, 353–362

Schildkraut JJ (1965): The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of supporting evidence. Am J Psychiatry 122, 509-522

Schmidt LG, Grohmann R (2002): AMSP - ein Modell zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit für die Epileptologie? AMSP - A Model for Improved Drug Safety in Epileptology?. Akt Neurol 29, 54-57

Schumacher M, Schulgen G: Methodik klinischer Studien. Methodische Grundlagen der Planung, Durchführung und Auswertung. 2 Auflage, Springer-Verlag Heidelberg 2002

Seiderer J, Rust C, Mentz M, Pusch T, Jung M (2006): A 67-year-old patient with somnolence and severe hyponatraemia. Internist (Berl) 47, 623-624, 626-628

Seidl L, Thornton GF, Smith JW (1966): Studies on the epidemiology of adverse drug reactions. Bull Johns Hopkins Hosp J 119, 299-315

Sogaard B, Mengel H, Rao N, Larsen F (2005): The pharmacokinetics of escitalopram after oral and intravenous administration of single and multiple doses to healthy subjects. J Clin Pharmacol 45, 1400-1406

Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, Rocchi R, Ulivelli M, de Tommaso M, Pizzanelli C, Murri L (2004): Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. Clin Neuropharmacol 27, 133-136

Stahl SM (1998): Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. J Affect Disord 51, 215-235

Stahl SM (2000): Placebo-controlled comparison of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram and sertraline. Biol Psychiatry 48, 894-901

- Stern RS, Steinberg LA (1995): Epidemiology of adverse cutaneous reactions to drugs. *Dermatol Clin* 13, 681-688
- Stephens MDB (1987): The diagnosis of adverse medical events associated with drug treatment. *Adverse Drug React Acute Poisoning Rev* 1, 1-35
- Strong M (1999): FDA policy and regulation of stereoisomers: Paradigm shift and the future of safer, more effective drugs. *Food Drug Law J* 54, 463-487
- Svensson S, Mansfield PR (2004): Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera? *Psychother Psychosom* 73, 10-16
- Testa B (1986). Chiral aspects of drug metabolism. *Trends Pharmacol Sci* 7, 60-64
- Tucker GT (2000): Chiral switches, *Lancet* 355, 1085-1087
- Vandenbroucke JP (2001): In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med* 134, 330-334
- Vaswani M, Linda FK, Ramesh S (2003): Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27, 85-102
- Vincent A, Douville M, Baruch P (1991): Serum sickness induced by fluoxetine. *Am J Psychiatry* 148, 1602-1603
- Vitiello B, Swedo S (2004): Antidepressant medications in children. *N Engl J Med* 350, 1489-1491
- Wade A, Michael Lemming O, Bang Hedegaard K (2002): Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 95-102
- Warnock JK, Morris DW (2002): Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 3, 329-339
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E (2004): Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363, 1341-1345
- WHO: Programme for International Drug Monitoring, Uppsala 2008
Verfügbar unter: [#1](http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=13140&mn=1514)
[Download vom: 17.11.2008]
- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R (1999): Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 47, 211-217
- Wille H, Schönhöfer PS (2002): Arzneimittelsicherheit und Nachmarktkontrolle. Entwicklungen seit der Reform des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1978. *Internist (Berl)* 43, 469-70 und 473-81
- Winkler D, Pjrek E, Moser U, Kasper S (2007): Escitalopram in a working population: results from an observational study of 2378 outpatients in Austria. *Hum Psychopharmacol* 22, 245-51
- Wolfersdorf M, Mauerer C, Franke C: Suizidalität und Antriebssteigerung: Provokation und/oder Prävention von Suizidgefahr durch Psychopharmaka. In: Bronisch T et al. (Hg.) *Neurobiologie suizidalen Verhaltens*; Roderer Verlag, Regensburg 2001, 303-323
- Wolkenstein P, Renuz J, Diehl JL (1993): Toxic epidermal necrolysis after fluvoxamine. *Lancet* 342, 304-305
- Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG, Gusinin SE, Buzik OJ, Agibalova TV (2007): Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6-week, multicenter, prospective, randomized, double-blind, active-controlled study in adult outpatients. *Clin Ther* 29, 2319-2332

Zeeck A, Fischer SC, Grond S, Papastavrou I: Chemie für Mediziner, 4 Auflage; Urban & Fischer, München 2003

Zullino D, Brauchli S, Horvath A, Baumann P (2000): Inappropriate antidiuretic hormone secretion and rhabdomyolysis associated with citalopram. *Therapie* 55, 651-652

Zullino DF, Horvath A, Greil W, Grohmann R, Hippus H, Eich Ph, Angst K, Jaquenoud-Sirot E, Baumann P (2002) : Die Bedeutung der Pharmakovigilanz in der Psychiatrie: das AMSP-Projekt (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie). *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 153, 266-271

INTERESSENKONFLIKT

Zwischen der Autorin dieser Arbeit und Herstellern von Arzneimitteln, die die besprochenen Arzneistoffe enthalten oder die zur gleichen Indikationsgruppe gehören, bestanden oder bestehen keine finanziellen Verbindungen, noch sind solche beabsichtigt.