

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Herrn Prof. Dr. med. Karl Broich
Kurt- Georg- Kiesinger- Allee 3
53175 Bonn

Sprecher:
Dr. med. Christian Kieser
Klinik für Psychiatrie,
Psychotherapie
und Psychosomatik
Klinikum Ernst von Bergmann
gGmbH
In der Aue 59
14480 Potsdam

Potsdam, den 30.04.2019

Nachrichtlich an:

Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
Herrn Prof. Dr. med. Wolf- Dieter Ludwig
Postfach 120864
10598 Berlin

Marktrücknahme von Psychopharmaka – vier Fallberichte

Sehr geehrter Herr Präsident,
sehr geehrter Herr Vorsitzender,

im Arbeitskreis der Chefärztinnen und Chefärzte der Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern (ACKPA) gibt es eine Arbeitsgruppe „Sektorisierte Versorgungsverpflichtung“ (noch immer „Kommende- Kreis“ genannt nach dem Ort der früheren Zusammentreffen, die von 1985 bis 2001 in der ehemaligen Deutschordens- Kommende in Dortmund- Brakel stattgefunden haben), der sich in erster Linie mit der Frage beschäftigt „Was braucht der Sektor?“ – also welche Angebote müssen in der Versorgungsregion verfügbar sein, damit eine psychiatrische Abteilung am Allgemeinkrankenhaus ihrer Versorgungsverpflichtung nachkommen kann. Wir hätten uns früher nicht vorstellen können, dass wir eines Tages darauf hinweisen müssen, dass dazu selbstverständlich auch eine verlässliche Verfügbarkeit der gebräuchlichen Psychopharmaka gehört. Die folgenden vier Fallberichte sollen belegen, dass das Verschwinden „alter“ Psychopharmaka vom Markt die Patientensicherheit gefährden kann. Auf der ACKPA- Jahrestagung in Emden hat PD Dr. med. Felix M. Böcker, Chefarzt der Klinik für psychische Erkrankungen (Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik) am Klinikum Burgenlandkreis in Naumburg am 09.03.2019 über vier Patienten berichtet, die im Zusammenhang mit der

Marktrücknahme von gängigen Psychopharmaka zu Schaden gekommen waren¹. Der ACKPA-Vorstand hat beschlossen, Ihnen diese Fallberichte vorzulegen, und macht sich die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen zu Eigen.

Fall 1: Marktrücknahme von Lithium Apogepha im Sommer 2018

Eine 75jährige Rentnerin, früher Krankenschwester und Fürsorgerin, verheiratet mit einem Allgemeinarzt, Mutter von zwei erwachsenen Kindern, steht seit dem 01.04.1999 in kontinuierlicher ambulanter cheftätlicher Behandlung wegen einer wiederkehrenden depressiven Störung mit ausgeprägten somatischen (gastrointestinalen) Beschwerden und deutlicher saisonaler Komponente, weshalb sie zu Hause Lichttherapie anwendet und den Winterurlaub regelmäßig auf den kanarischen Inseln verbringt. Sie hat von April 1999 an Citalopram und vorübergehend Melperon, ab Mai 2004 Escitalopram und seit Oktober 2004 Venlafaxin retard erhalten und wird seit April 2009 zusätzlich mit Lithium behandelt. Unter einer Dosis von 1 – 0 – ½ Quilonum retard (≈ 675 mg Lithium- Karbonat) ab Juli 2009 lag der Lithium- Spiegel etwas zu hoch, unter ½ - 0 – ½ (≈ 450 mg Lithium- Karbonat) ab März 2010 etwas zu niedrig, weshalb im Juli 2010 eine Umstellung auf 1 – 0 – 1 Lithium- Apogepha (≈ 590 mg Lithium- Karbonat) vorgenommen wurde. Wegen einer nachlassenden Nierenfunktion wurde die Tagesdosis ab Juli 2015 auf 1 – 0 – ½ ($\approx 442,5$ mg Lithium- Karbonat) reduziert. Nach ausgiebiger Beratung hat die Patientin im Zeitraum von Oktober 2017 bis Februar 2018 mit dem Ehemann an einer Kreuzfahrt von Südamerika über Südostasien nach Europa teilgenommen, von der sie wohlbehalten zurückgekehrt ist.

Am 05.03.2018, 07.05.2018 und 10.07.2018 wurden der Patientin auf Anforderung Rezepte über Lithium- Apogepha N3 übersandt. Am 10.07.2018 wurde der Berichterstatte von der Apotheke der Patientin angerufen: Lithium- Apogepha seit außer Handel. Mit dem Telefonhörer in der Hand musste ad hoc der Wirkstoffgehalt von Hypnorex und Quilonum retard nachgeschlagen, die neue Tagesdosis von Quilonum retard mit ½ - 0 – ½ (≈ 450 mg Lithium- Karbonat) festgelegt und ein neues Rezept geschrieben und per Fax an die Apotheke versandt werden.

„Schachstellenanalyse“: Die Leiterin der Arzneimittelsicherheit von Apogepha gab an, das Sortiment sei im Zuge der Neuausrichtung der Firma als Hersteller urologischer Präparate bereinigt worden. Im März 2018 seien alle niedergelassenen Fachärzte für Neurologie (N= 905) und Psychiatrie (N= 159) in den neuen Bundesländern schriftlich informiert worden. Die Freigabe des Schreibens, mit dem der Vertriebsstopp für das zweite Quartal 2018 angekündigt wurde, ist durch die Firma allerdings erst am 03.04.2018 erfolgt. Damit war die Vorlaufzeit für Patienten in Dauerbehandlung deutlich zu kurz. Dass es Patienten gibt, die in Krankenhäusern oder (zum Beispiel als Selbstzahler) außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung behandelt werden, war offensichtlich nicht bedacht worden. Weder hatte die Apotheke ihre langjährige Kundin auf die bevorstehende Marktrücknahme von Lithium Apogepha hingewiesen, noch hatte dem Berichterstatte dazu eine Information vorgelegen.

Fall 2: Marktrücknahme von Nortriptylin (Nortrilen®) im Sommer 2017:

Eine 64jährige Rentnerin, früher Ingenieur für Kunststoffverarbeitung, verheiratet und Mutter von zwei Kindern, litt seit einer Zahnwurzelresektion 1996 unter einem anhaltenden Gesichtsschmerz. 1997 wurde sie wegen einer Carbamazepin- Überdosierung im Rahmen der Schmerztherapie kurzzeitig stationär behandelt und hat damals eine stationäre psychiatrische Behandlung abgelehnt. Seit 2000 litt sie unter wiederkehrenden depressiven Episoden, nach Angaben der

¹ Der Berichterstatte dankt Herrn Dr. rer. nat. Andreas Hünerbein, Apotheker in Naumburg, für wertvolle Hinweise.

Angehörigen auch mit hypomanischen Phasen. 2000 wurde sie andernorts stationär psychiatrisch behandelt. 2003 hat sie ihren Arbeitsplatz verloren; seit 2005 stand sie in ambulanter Psychotherapie, und 2006 erfolgte die Frühberentung. Im März 2007 kam es bei Partnerkonflikt zu einer Suiziddrohung mit ambulanter Krisenintervention, im Dezember 2007 zu einem Suizidversuch mit Metoprolol, Zolpidem, Mirtazapin und Citalopram und stationärer psychiatrischer Behandlung andernorts. 2010 und 2011 wurde die Patientin erneut auswärts stationär psychiatrisch behandelt. 2012 war sie zwei Wochen in der Klinik des Berichterstatters; diagnostiziert wurde eine bipolare affektive Störung und eine Opiat- und Benzodiazepin- Gewöhnung, begonnen eine Lithium-Behandlung. Im März 2013 hat die Patientin einen erneuten stationären Aufenthalt nach drei Tagen beendet; zu diesem Zeitpunkt nahm sie kein Lithium mehr. Am Folgetag hat sie einen Suizidversuch mit Metoprolol, Metformin und Procorolan unternommen, wurde vier Tage intensivmedizinisch behandelt und anschließend für sechs Wochen in der Klinik des Berichterstatters mit fraktioniertem Entzug von Lorazepam. Im Juli 2013 hat sie ihre Mutter durch Tod verloren; im Dezember 2013 wurde sie wegen Suizidgedanken drei Wochen lang stationär behandelt.

Im März 2017 hat die Patientin einen Suizidversuch mit Lorazepam unternommen. Während der anschließenden stationären Behandlung hat sie nach drei Wochen im Wochenendurlaub einen Suizidversuch mit Procorolan unternommen. Sie wurde nach systematischer Durchsicht früherer Behandlungserfahrungen auf 150 mg Nortriptylin und 100 mg Quetiapin eingestellt und nach Remission der depressiven Symptomatik am 18.05.2017 aus der stationären Behandlung entlassen.

Am 22.05.2017 erhielt der Oberarzt der Station einen vorwurfsvollen Anruf der Patientin: Das Antidepressivum, auf das sie in der Klinik eingestellt wurde, sei nicht mehr im Handel. In einer auswärtigen Apotheke habe sie noch eine letzte Packung bekommen. Vereinbart wurde eine erneute stationäre Aufnahme zur Umstellung, auf Wunsch der Patientin aber erst für den 13.06.2017. Sie erhielt eine schriftliche Anmeldebestätigung mit der Empfehlung, bis zum Aufnahmeterrn 100 mg Nortrilen® täglich zu nehmen, damit die Packung bis zum gewünschten Termin reicht. Am 12.06.2017 wurde der Aufnahmeterrn von der Patientin abgesagt; ersatzweise wurde (mit Zustimmung der ambulant behandelnden Fachärztin) eine Vorstellung in der Außenstelle der Institutsambulanz am Wohnort der Patientin vereinbart. Zur Vorstellung dort ist es dann nicht mehr gekommen, weil sie den fünften Suizidversuch nicht überlebt hat.

Schwachstellenanalyse: Die Indikation für die Auswahl von Nortriptylin (aktiver Metabolit von Amitriptylin) ergab sich aus der Überlegung, nach erfolgloser Gabe zahlreicher neuer Antidepressiva ein wenig sedierendes trizyklisches Antidepressivum einsetzen. Die Therapieentscheidung hat sich klinisch als richtig erwiesen, denn sie hat zu einer Remission der depressiven Symptomatik geführt. In der Klinik war nicht bekannt, dass Nortriptylin (Nortrilen®) in der ambulanten Versorgung nicht mehr verfügbar war; andernfalls hätte die Möglichkeit bestanden, ein anderes trizyklisches Antidepressivum auszuwählen. In dem Arzneimittelverzeichnis, das an den Arbeitsplätzen der Mitarbeiter in der Klinik des Berichterstatters elektronisch zur Verfügung steht („mmi Pharmindex“), ist Nortrilen® in der Dosierung 10mg und 25mg noch immer mit einer Pharma- Zentralnummer gelistet. Grundsätzlich hätte die ambulante Versorgung der Versicherten mit einer medizinischen Begründung auch über die Internationale Apotheke erfolgen können; dazu hätte es einer besseren Zusammenarbeit zwischen ihrer Apotheke, ihrer ambulant behandelnden Fachärztin und der Klinik bedurft.

Wir können keinen kausalen Zusammenhang zwischen der Marktrücknahme von Nortrilen® und dem Suizid der Patientin herstellen, müssen aber davon ausgehen, dass die Verordnung eines ambulant nicht mehr verfügbaren Arzneimittels ihr Vertrauen in die Behandler nicht gefördert hat. – In der Klinik des Berichterstatters gibt es einen weiteren Patienten mit schwergradig ausgeprägten

Episoden einer wiederkehrenden Depression, der 2015/2016 über 285 Tage und zuletzt mit Nortriptylin erfolgreich behandelt worden war, das Medikament nach der Marktrücknahme in Absprache mit dem ambulant behandelnden Facharzt für Psychiatrie ausschleichend abgesetzt hat und ein Jahr nach Entlassung mit einem schweren Rezidiv der Depression wiederaufgenommen wurde, das sich wiederum als therapieresistent erwiesen hat mit einer erneuten stationären Behandlung über mehr als 200 Tage.

Fälle 3 und 4: Marktrücknahme von oralem Fluphenazin im Sommer 2017:

Ein 49-jähriger Rentner, gelernter Elektriker, ledig und kinderlos, wird seit Anfang Oktober 2017 bis heute (Ende März 2019) in der Klinik des Berichterstatters stationär behandelt. 1993 war in einem auswärtigen Krankenhaus die erste und 1997 in einer anderen Klinik die zweite stationäre Behandlung einer paranoid-halluzinatorischen Schizophrenie und anschließend die Berentung erfolgt. 2003 führte ein Umschulungsversuch zum Industriekaufmann in einem Berufsförderungswerk zu einem Rezidiv der Erkrankung und zur dritten stationären Behandlung in einer weiteren Klinik mit Umstellung von Quetiapin auf Amisulprid und Zotepin. Im Rahmen der vierten stationären Behandlung in der regional zuständigen Klinik wurden Therapieversuche mit Haldol und Flupentixol und zuletzt eine Umstellung auf Fluphenazin vorgenommen. Entlassen wurde der Patient 2004 mit 24 mg Fluphenazin oral, 300 mg Quetiapin, 4 mg Lorazepam und 12 mg Biperiden.

Von 2004 bis 2017 war der Patient unter ambulanter fachärztlicher Betreuung mit Fluphenazin oral stabil. Eine Depotmedikation wurde aus „Angst vor Spritzen“ abgelehnt. Im August 2017 wurde durch die Kollegin eine überlappende Umstellung von Fluphenazin auf Risperidon vorgenommen, da Fluphenazin oral nicht mehr verfügbar war. Es kam zu einer raschen schizomanischen Dekompensation, einem exzessiven Tabak- und Alkoholkonsum und einer stationären Aufnahme als Notfall erstmals in der Klinik des Berichterstatters am 03.10.2017. Erforderlich wurde eine Unterbringung zunächst nach PsychKG LSA, dann nach § 1906 BGB, die nach mehrfacher externer Begutachtung verlängert wurde bis zum 15.08.2018. Es kam zu mehreren Aggressionshandlungen und Entweichungen. Therapieversuche mit Lorazepam, Aripiprazol, Zuclopentixol, Olanzapin, Quetiapin und Flupentixol blieben ohne Erfolg; die geplante Umstellung auf Clozapin wurde vom Patienten abgelehnt. Daraufhin erfolgte die Einstellung auf Fluphenazin-Depot, ergänzt mit oralem Fluphenazin, bezogen über die Internationale Apotheke. Anfang Mai 2018 wurde eine Zwangs-EKT richterlich genehmigt, die nach 20 Durchführungen zu einer Besserung und nach 24 Durchführungen zu einer Remission der zuvor bestehenden produktiv-psychotischen Symptomatik geführt hat. Der Versuch einer stationsintegrierten teilstationären tagesklinischen Behandlung im September 2018 ist allerdings gescheitert; der Patient musste nach wenigen Tagen wieder stationär aufgenommen werden. Bei ihm besteht neben einem ausgeprägten Residualsyndrom eine schwere anhaltende depressive Symptomatik, ein orthostatischer Tremor und ein zunehmendes pharmakogenes Parkinson-Syndrom, weshalb Fluphenazin bereits wieder deutlich reduziert wurde.

Eine 79-jährige, verheiratete Mutter von zwei Töchtern war Anfang der achtziger Jahre an einer Schizophrenie erkrankt und unter ambulanter fachärztlicher Behandlung mit 12,5 mg Fluphenazin Depot stabil; allerdings hat sie über Jahre mehrere Tabletten Nitrazepam (Radedorm®) täglich eingenommen. 2012 erfolgte eine Umstellung von Nitrazepam auf Zopiclon und im Mai 2012 eine stationäre internistische Behandlung wegen einer Tachykardie mit Übernahme in die Klinik des Berichterstatters wegen einer katatonen Symptomatik mit Remission nach Umstellung auf Risperidon. Nach sechs Wochen konnte die Patientin mit 4mg Risperidon und 4mg Akineton entlassen werden. Im Herbst 2012 wurde sie erneut wegen einer kataton-mutistischen

Symptomatik stationär aufgenommen, die nach Gabe von Lorazepam und Umstellung auf Quetiapin remittierte; nach vier Wochen wurde sie entlassen mit 600mg Quetiapin. Von Mai bis November 2013 wurde sie erneut stationär behandelt wegen einer paranoiden und katatonen Symptomatik mit wiederholter Verschlechterung nach Ausschleichen von Lorazepam. Nach Reevaluation des langjährigen Verlaufs erfolgte die erneute Einstellung auf Fluphenazin; entlassen wurde sie mit 4mg Lyogen® und 8mg Akineton® retard.

Nach Auskunft des behandelnden Facharztes war ihr Zustand in den folgenden Jahren stabil. Im November 2017 wurde ambulant die Umstellung auf Quetiapin vorgenommen, da Fluphenazin oral nicht mehr verfügbar war. Seit Anfang 2018 gab es Hinweise auf paranoides Erleben mit Ablehnung der Medikamenten- Einnahme vom 16.04.2018 an und stationärer Aufnahme mit katatoner Symptomatik am 24.04.2018. Auch mit Hilfe der Angehörigen konnte eine orale Medikamenten-Einnahme nicht erreicht werden. Die Patientin wurde nach § 1906 BGB untergebracht und erhielt mit richterlicher Genehmigung einen zentralen Venenkatheter zur parenteralen Ernährung (zu dessen Sicherung sie für 16 Tage mit Sitzwache fixiert werden musste), eine Zwangsbehandlung mit Fluphenazin i.m. und vom 10.05.2018 an eine Zwangs- EKT, die nach Befundbesserung auf freiwilliger Basis fortgeführt werden konnte; die Dosis von Fluphenazin wurde im Verlauf reduziert. Wegen einer erneuten Befundverschlechterung beim Versuch, die EKT auszuschleichen, fiel die Entscheidung für eine Erhaltungs- EKT. Nach 16 EKT konnte sie am 05.07.2018 mit 50mg Fluphenazin Depot alle drei Wochen und 500 mg Quetiapin entlassen werden. Die Erhaltungs- EKT wurde Ende Februar nach zehn weiteren Durchführungen (mit stationärer Aufnahme jeweils für eine Nacht) abgeschlossen. Die Patientin klagte zuletzt über Antriebsmangel, Tagesmüdigkeit, Vergesslichkeit und Zittern; Hinweise auf erneute paranoide oder katatone Symptome bestanden nicht.

Schwachstellenanalyse: In beiden Fällen kam es zu einem schweren anhaltenden Rezidiv bei stabil eingestellten Patienten aufgrund der Marktrücknahme eines seit Jahrzehnten verfügbaren Neuroleptikums trotz rechtzeitiger Umstellung unter fachärztlicher Kontrolle. Im mmi Pharmindex ist orales Fluphenazin (als Lyogen® 4mg) noch immer mit einer Pharma- Zentralnummer gelistet.

Informationen über Änderungen auf dem Arzneimittelmarkt erhält ein klinisch tätiger Psychiater wie der Berichterstatter im Rahmen von Vertreterbesuchen nur noch bei den seltenen gewordenen Neuzulassungen, in Rote- Hand- Briefen der Hersteller anlassbezogen bei gravierenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Einschränkungen der Indikation, im monatlichen Newsletter seiner Lieferapotheke, in der wöchentlichen „Out- of- stock“- Liste der Lieferapotheke und im integrierten elektronischen Arzneimittelverzeichnis des jeweiligen KIS. Lieferengpässe sind alltäglich geworden² und können zur vorübergehenden Substitution eines aktuell nicht lieferbaren Generikums eines Herstellers durch den gleichen Wirkstoff von einem anderen Hersteller³, durch ein Präparat mit einer anderen Galenik⁴ oder eines Wirkstoffs durch einen anderen⁵ führen. Auch die Marktrücknahme von Substanzen ist kein seltenes Ereignis; nach den Recherchen des Berichterstatters sind mindestens 51 von 162 seit 1950 eingeführten Substanzen (und acht Kombinationspräparate) auf dem deutschen Markt überhaupt nicht mehr verfügbar, darunter 17 von 47 Neuroleptika, zehn von elf Sedativa/Hypnotika, sechs von 16 trizyklischen Antidepressiva, fünf von 23 Benzodiazepin- Tranquilizern, sechs von 21 modernen Antidepressiva, vier von neun

² Beispiele aus der Klinik des Berichterstatters aus der vierten Kalenderwoche 2019.

³ Amisulprid 400mg: Hexal → Holsten; Clomipramin retard 75mg: Neuraxpharm → Riemser Pharma; Clozapin 100mg: Hexal → Neuraxpharm; Duloxetine 30mg: Aliud → TAD; Lamotrigin 50 & 100mg: Hexal → Neuraxpharm; Olanzapin 2,5mg: Puren → Hexal; Risperidon 3mg: Hexal → Stada.

⁴ Amitriptylin retard → unretardiertes Amitriptylin

⁵ Erythromycin → Clarithromycin

Stimulantien, zwei von fünf Monoamino- Oxidase- Hemmern, eines von zwölf Depot- Neuroleptika, eine von drei Z- Substanzen und eines von fünf Anticraving- und Entwöhnungsmitteln. Keine Marktrücknahme gab es bei zwei Anticholinergika, sieben Antidementiva (trotz teilweise fehlender Wirksamkeit) und zwei Nicht- Benzodiazepin- Anxiolytika (Tabelle).

Fazit: Die Fallbeispiele belegen die These, dass das Verschwinden „alter“ Psychopharmaka vom Markt die Patientensicherheit gefährden kann, und zwar auch bei rechtzeitiger Information und planmäßiger Umstellung. Kliniker werden über die Verfügbarkeit ihrer „gewohnten“ Verordnungen nicht systematisch informiert, jedenfalls nicht über die genannten in die Routine integrierten Informationskanäle. Den jeweils letzten Anbieter eines Generikums trifft eine besondere Verantwortung; für den Hersteller sollte allerdings anhand der Absatzzahlen nachvollziehbar sein, wie viele Patienten voraussichtlich von einer Marktrücknahme betroffen sein werden. Offensichtlich kann die Verfügbarkeit gebräuchlicher Substanzen in einem so hochgradig regulierten Markt wie dem deutschen Arzneimittelmarkt nicht garantiert werden.

Wie kann eine Lösung aussehen? Wünschenswert erscheint uns, dass nicht nur die Zulassung, sondern auch die Marktrücknahme beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte beantragt und von diesem genehmigt werden muss. Zumindest der jeweils letzte verbliebene Anbieter einer Substanz sollte zur Begründung seines Antrags anhand von konkreten Verschreibungsdaten die Unbedenklichkeit der beantragten Marktrücknahme darlegen müssen. Sofern eine solche Lösung verfassungsrechtlichen Bedenken begegnet, kann hilfsweise vorgeschlagen werden, dass eine beabsichtigte Marktrücknahme allen Apothekern und Ärzten (einschließlich der Krankenhausärzte) mit einer langen Vorlaufzeit (beispielsweise mindestens ein Jahr) und wiederholt bekannt gemacht werden muss, dass die freiwerdende Lizenz zur Übernahme durch einen anderen Anbieter ausgeschrieben werden muss und dass die Weiterversorgung von stabil eingestellten Patienten, die nicht umgestellt werden sollen, über die Internationale Apotheke mit Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung gewährleistet wird.

Die Chefärztinnen und Chefarzte der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie an Allgemeinkrankenhäusern in Deutschland bitten das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, sich des Problems anzunehmen.



Dr. Christian Kieser
Sprecher des Arbeitskreises



Priv. Doz. Dr. med. Felix M. Böcker
Mitglied des Arbeitskreises