

# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

<b>Konsortialführung:</b>	Vitos Hochtaunus gGmbH
<b>Förderkennzeichen:</b>	01VSF16009
<b>Akronym:</b>	OSA-PSY
<b>Projekttitel:</b>	OSA-PSY – Optimierung der stationären Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen
<b>Autoren:</b>	Prof. Dr. Ansgar Klimke, Dr. Jan Wolff
<b>Förderzeitraum:</b>	1. April 2017 – 31. März 2020

1. Zusammenfassung.....	2
2. Beteiligte Projektpartner .....	3
3. Einleitung .....	3
4. Projektdurchführung .....	6
5. Methodik .....	14
6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen.....	17
6.1 Primäre Arbeitshypothesen.....	17
6.2 Sekundäre Arbeitshypothesen .....	28
6.3 Schlussfolgerungen und kritische Diskussion .....	30
7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung.....	32
8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen.....	34
9. Anlagen.....	36

## 1. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Psychopharmaka werden bei der stationären Akutbehandlung psychiatrischer Patienten bei mehr als 90 % der Behandlungsfälle eingesetzt. Die unzureichende Einhaltung von pharmakologischen Empfehlungen und Leitlinienvorgaben kann zu vermeidbaren, potentiell schwerwiegenden Begleitwirkungen führen. Die Studie hatte das Ziel, an einer großen Stichprobe Art und Häufigkeit solcher Arzneimittelverordnungen in der Psychiatrie zu erheben und Möglichkeiten der Einflussnahme durch ein IT-gestütztes Tool zu untersuchen.

**Methodik:** Auf Grundlage einer Pilotstudie in zwei psychiatrischen Fachkliniken (n=2.400 stationäre Behandlungen) und Empfehlung des externen Expertengremiums erfolgte in der ersten Studienperiode die Analyse aller stationären und teilstationären Behandlungsfälle in den zehn beteiligten vitos Fachkliniken (n=29.563). Es sollte untersucht werden, ob durch ein auf dieser Grundlage entwickeltes IT-gestütztes Tool zur Identifikation problematischer Verordnungen sowie durch die Schulung von Verordnern, in der zweiten einjährigen Studienperiode (n=29.656) eine signifikante Reduktion dieser Verordnungen erreicht wird.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden vier wesentliche Problembereiche identifiziert. Problematisch ist die Verordnung von Substanzen, die sich gegenseitig in ihrem Abbau beeinflussen, die Kombination von Präparaten mit anticholinerg oder QT-Zeit verlängernder Wirkung und die Gabe potentiell inadäquater Medikation bei älteren Patienten ab 65 Jahren (Priscus-Liste). Durch Ersatz von nur 6 Wirkstoffen durch medikamentöse Alternativen ließe sich eine Reduktion der problematischen Verordnungen um mehr als 85% erreichen. Etwa ein Drittel der Patienten erhielt während des Aufenthaltes mindestens fünf Arzneimittel je Behandlungstag (Polypharmazie). Das Risiko mindestens einer problematischen Verordnung war in multivariat kontrollierten Modellen bei Polypharmazie etwa fünffach (Odds Ratio 5,17; 95% KI 4,90-5,44) bzw. für die Gabe von potentiell inadäquater Medikation dreifach erhöht (Odds Ratio 3,10; 95% KI 11.03.2021 09:31:002,57-3,63). Das Krankenhausinformationssystem-integrierte, neu entwickelte IT-gestützte Tool und gezielte Schulungen hatten im Studienverlauf allerdings bisher nur geringe bzw. lokale Effekte auf das Ordnungsverhalten. Durch maschinelle Lernverfahren war es aber möglich, bei Aufnahme der Patienten das Risiko der problematischen Verordnungen (ROC 0,72, 95% KI 0,72–0,73) und der Wahrscheinlichkeit der Polypharmazie (0,83, 95% KI 0,82–0,83) mit einer relativ hohen Vorhersagegüte zu präzisieren.

**Diskussion:** Algorithmentwicklung, Extraktion und Standardisierung medikamentöser Ordnungsdaten durch das Projekt schaffen wesentliche Voraussetzungen für eine nachhaltige Optimierung der Pharmakotherapie. Die Umsetzung in die Versorgung erfolgt durch die kontinuierliche Weiterführung der klinischen Medikationsdatenauswertung verbunden mit der Einstellung klinischer Pharmazeuten zur Beratung der klinischen Ordner

## 2. Beteiligte Projektpartner

<b>Projektleitung und fachlicher Ansprechpartner</b>	Prof. Dr. med. Ansgar Klimke, VITOS Klinikum Hochtaunus, Ärztlicher Direktor; apl. Prof., Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Emil-Sioli-Weg 1-3, 61381 Friedrichsdorf, Tel. 06175-791-200, ansgar.klimke@vitos-hochtaunus.de
<b>Beteiligte Einrichtungen/ Kooperationspartner</b>	Vitos Klinikum Rheingau, Prof. Dr. Sibylle Roll (Stellvertretung Projektleitung), Vitos gGmbH Kassel, Reinhard Belling (Konzerngeschäftsführer), Ansprechpartner: Hr. Jung (Leitung IT / Krankenhausinformationssystem) Vitos Kliniken für Psychiatrie und Psychotherapie in Kassel, Hadamar, Herborn, Gießen, Marburg, Friedrichsdorf-Köppern, Weilmünster, Eltville (Rheingau), Heppenheim und Riedstadt Universitätsklinikum Freiburg / IMBI, Dr. J. Wolff / Dr. K. Kaier (Biometrie) AOK Hessen (Teilprojekt Verordnungskontinuität)
<b>Externes Expertenpanel (Beirat)</b>	Prof. Dr. Christoph Hiemke, Universitätsmedizin Mainz (Leitung); Dr. S. Toto, Prof. Dr. T. Messe, Pfaffenhofen; Dr. G. Eckermann, Kaufbeuren.; Prof. Dr. J. Cordes (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf)
<b>Internes Expertengremium</b>	Prof. Dr. Martina Hahn (Arbeitsgruppe Klinische Psychopharmakologie, Amelung-Klinik Königstein), Dr. Gudrun Hefner (vitos Rheingau, Abteilung für forensische Psychiatrie)

## 3. Einleitung

### Ausgangslage:

Das Thema Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie beschäftigt die Fachgesellschaften in Deutschland schon seit vielen Jahren.

Die seit 1979 bis 1990 durchgeführte AMÜP-Studie (Arzneimittelüberwachung in der Psychiatrie) wurde 10 Jahre vom Bundesgesundheitsamt finanziert und war die erste umfassende Studie zur systematischen Erfassung der UAW von Psychopharmaka in der Psychiatrie unter klinischen Alltagsbedingungen. Damit wurden erstmals an großen Patientenkollektiven gewonnene Häufigkeitsangaben zu den UAW der unterschiedlichen Psychopharmaka gemacht und der Stellenwert dieser UAW hinsichtlich der Auswirkungen auf die Therapie geklärt. Die Ergebnisse an über 15.000 Patienten allein in der FU Berlin und der Universitätsklinik München haben gezeigt, dass unerwünschte Wirkungen unter Psychopharmaka häufig sind und in besonderem Maße der Erkennung und entsprechenden Anpassung der Medikation bedürfen (vgl. Grohmann et al., 1990).

Das Nachfolgeprojekt AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) sowie das an der Medizinischen Hochschule Hannover entstandene AMSP-Institut haben das Ziel der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei der Behandlung psychiatrischer Patienten. In Projektkliniken, zu denen u.a. auch das Vitos Klinikum Rheingau gehört, werden fortlaufend

vor allem im stationären Bereich die schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) unter Psychopharmaka erfasst, derzeit vor allem im stationären Bereich. Durch sorgfältige Dokumentation und Diskussion der erfassten UAW-Fälle in Fallkonferenzen unter besonderer Berücksichtigung möglicher Risikofaktoren soll dadurch das Wissen um unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei den behandelnden Ärzten verbessert werden. So sollen auch in einer vom Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit an 4.000 gerontopsychiatrischen Patienten (GAP-Studie, <http://amsp.de/amsp-projekt/aktuelle-projekte/>) über 3 Jahre geförderten Studie Ausprägung, Häufigkeit und Risikofaktoren von UAW im Alter untersuchen, um Risikokonstellationen für einzelne Patientengruppen und Präparate zu eruieren.

Internationale Studien zur Erfassung von „adverse events“ zeigen zudem, dass der Einsatz IT-gestützter Instrumente zu einer Verbesserung der Erkennung von UAWs führen können (Jha et al., 2008). Auch hier besteht weiterer Forschungsbedarf, inwieweit durch solche weitgehend auf operationalisierte Algorithmen gestützte Verfahren zu einer Reduktion der Art und Schwere von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen beitragen können.

Ziele und Fragestellungen / Hypothesen: Hauptziel dieser Studie war die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei der Therapie stationärer psychiatrischer Patienten einschließlich Indikationsstellung unter Berücksichtigung besonderer Risikofaktoren durch ein Expertenpanel vordefinierter Risikogruppen und die Überführung dieser Erkenntnisse mittels eines IT-gestützten Instruments in eine dauerhafte klinische Anwendung.

An zwei großen Patientenstichproben von jeweils ca. 30.000 stationären psychiatrischen Patienten (einschließlich der Tageskliniken) pro Jahr in den 10 VITOS-Kliniken in Hessen sollte die Frage beantwortet werden, ob und welchem Umfang auf Grundlage der gestellten Diagnosen (z.B. Psychose, Belastungsreaktion, Persönlichkeitsstörung, Demenz und Delir) und unter Berücksichtigung der klinischen Befunde (z.B. Blutzucker, Alter, Fettstoffwechsel, Leberwerte, EKG) 1) die Arzneimittelverordnung innerhalb des zugelassenen Indikationsbereich erfolgt, 2) problematische Kombinationstherapien eingesetzt werden, und 3) ob besondere Risikogruppen (z.B. multimorbide alte Menschen) leitlinien- und indikationsgerecht hinsichtlich Präparatewahl, Dosierung und Interaktionspotential berücksichtigt werden.

Die *primäre Arbeitshypothese* in der ersten Projektphase war, dass sich bei einer systematischen Analyse diagnose- und risikogruppenabhängige Arzneimittelverordnungen finden lassen, die a) aus klinisch-pharmazeutischer Sicht problematisch sind, vermehrt mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen assoziiert sind, und deren Häufigkeit in der 2. Projektphase zurückgeht, b) nicht den Leitlinienempfehlungen entsprechen, c) „off label“ außerhalb der Zulassung verordnet werden bzw. d) die in den Leitlinien empfohlenen Kontrolluntersuchungen (z.B. Glukose- und Fettstoffwechselfparameter bei Adipositas,

Leberwerterhöhung, Plasmaspiegel bei Therapieresistenz, EKG) nur unzureichend durchgeführt werden.

In der zweiten Projektphase sollte dann geprüft werden, ob und in welchem Umfang durch die Einführung eines zu entwickelnden, IT- gestützten Instruments in den klinischen Alltag der die Medikation verordnenden Behandler eine signifikante Reduktion unerwünschter oder nicht leitliniengerechter Arzneimittelverordnungen bzw. Laborkontrollen im Sinne von a) -d) erreicht werden kann. Aufgrund der in der ersten Projektphase in 2 Pilotkliniken erhobenen Daten sollte hierzu in Zusammenarbeit mit einem Expertenpanel ein Analysealgorithmus in Verzahnung mit dem Krankenhausinformationssystem entwickelt werden, der den Kliniker auf unerwünschte Verordnungen und Therapieoptionen hinweist. Die Hypothese war, dass dieses zu entwickelnde Analyseinstrument die Zahl solcher Verordnungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen signifikant reduziert kann.

*Sekundäre Arbeitshypothesen* beziehen sich auf die aus der Zusammenführung von klinisch im VITOS-Konzern bei Aufnahme und Entlassung etablierten Qualitätsindikatoren zum klinischen Zustandsbild (Clinical Global Impression, GAF, PANSS-8 bei schizophrenen Psychosen, BDI bei Depression) mit den Verordnungsdaten. Hier war die Hypothese, dass sich a) das Ansprechen der verschiedenen Diagnose- bzw. Risikogruppen hinsichtlich der Besserung bei dem gleichen Arzneimittel im Vergleich des Aufnahme- bzw. Entlassungsbefundes signifikant unterscheidet.

Weiterhin wurde hypothetisiert, dass b) die Art und Dosis der gewählten Präparate zwischen den verschiedenen Patientengruppen auch nach klinischen Schweregrad (z.B. schizophrene Patienten mit niedrigem bzw. hohem GAF-Wert) unterschiedlich sind, sich aber darüber hinaus c) teilweise auch zwischen den 10 verschiedenen VITOS Kliniken bei gleicher klinischer Konstellation signifikant unterscheiden.

In der zweiten Projektphase sollte dann untersucht werden, ob dieser Anteil durch die Integration von entsprechenden Hinweisen in das IT-gestützte Instrument reduziert und damit die medikamentöse Therapiekontinuität nach Entlassung verbessert werden kann.

In dem geplanten Kooperationsprojekt mit der AOK Hessen (ohne Förderung) sollte schließlich die Hypothese geprüft werden, wonach bei einem nicht unbedeutenden Anteil der stationären Patienten nach der Entlassung aus der Klinik eine Umstellung der vorher eingestellten Medikation im ambulanten Bereich erfolgt, was sowohl patienten- als auch therapeutenseitige Gründe haben kann.

#### 4. Projektdurchführung

##### 4.1 Beschreibung des Versorgungsforschungsprojekts

Hauptziel der Studie war die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit bei der Therapie stationärer und teilstationärer (tagesklinischer) psychiatrischer Patienten einschließlich der Optimierung der Indikationsstellung unter Berücksichtigung geltender Leitlinien für die Psychopharmakotherapie insbesondere durch die Einführung eines IT-gestützten Instruments, das auf von einem Expertenpanel vordefinierten Prüfkriterien sowie Risikogruppen beruht. Hierzu sollten zwei Ein-Jahres-Zeiträume vor und nach Einführung des IT-gestützten Instruments hinsichtlich der Häufigkeit von Leitlinienabweichungen verglichen werden.

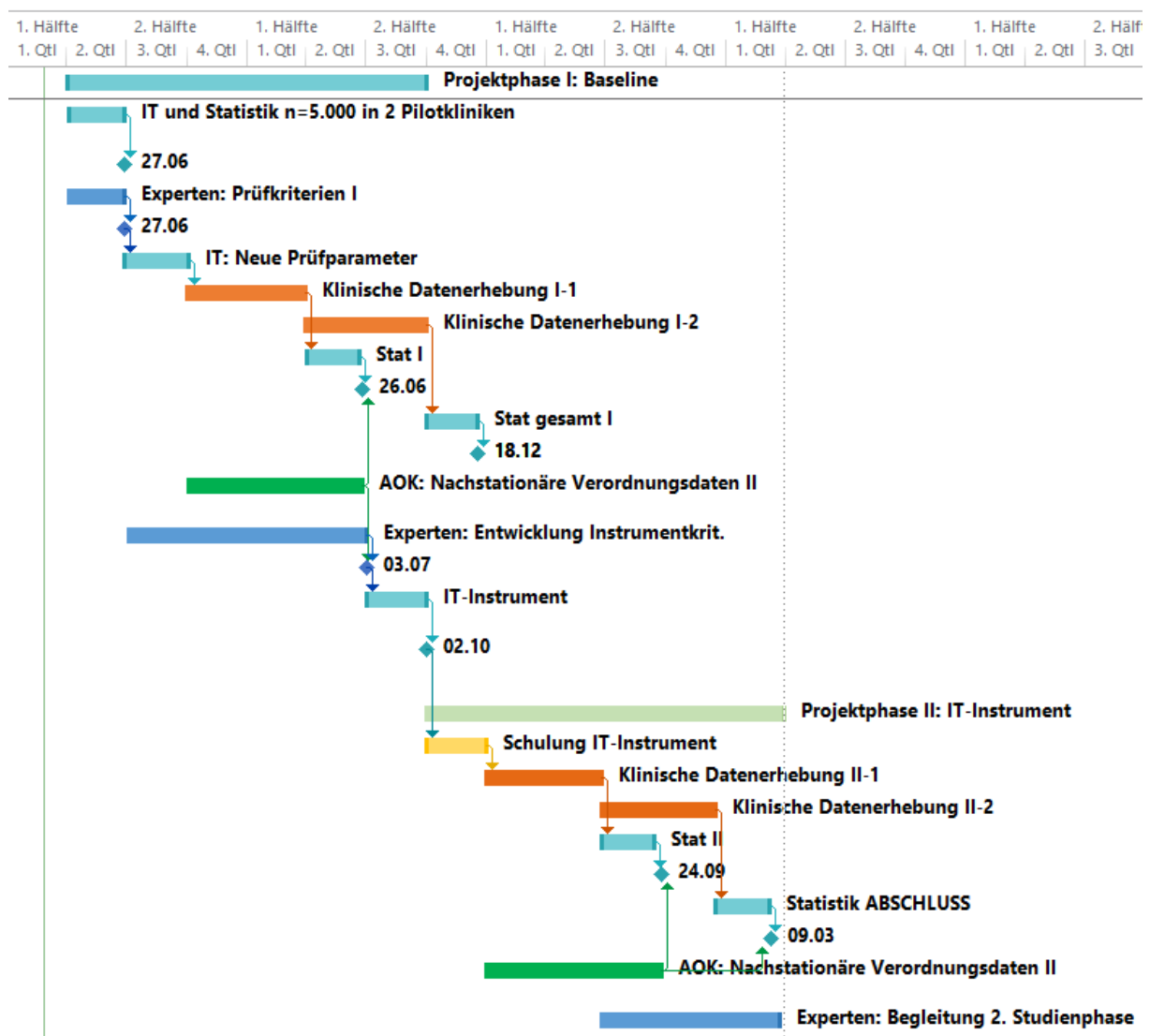


Abbildung 1: Die Zeitplanung des Projekts im Gantt-Chart

Die dreijährige Studienperiode (Planung 01.04.2017 – 31.03.2020, Abb. 1) teilte sich nach einer 6monatigen Vorbereitungsphase in die Projektphasen I bzw. II (hellgrün) auf. In jeder Projektphase fand eine einjährige Datenerhebungsphase (orange) statt, die nach 6 Monaten einer statistischen Zwischenauswertung und nach einem Jahr der Abschlussauswertung (hellblau) zugeführt wurden.

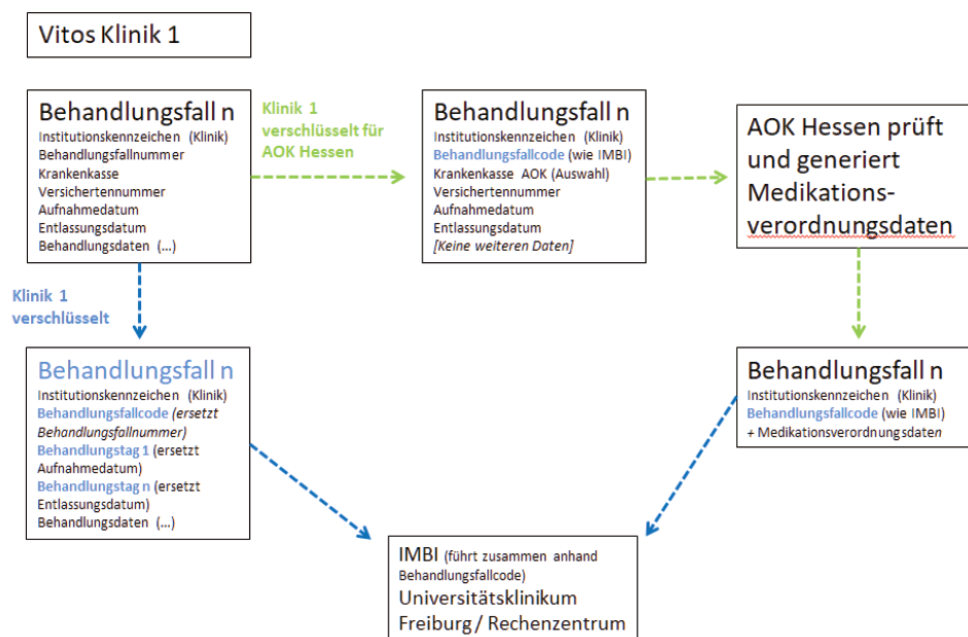
Die Entlassungsmedikationsdaten der ersten 12 Monate der Datenerhebungsphasen sollten im Rahmen einer Kooperation mit der AOK Hessen (grün) in der Substichprobe (ca. 35 %) mit den ambulanten Verordnungsdaten in den 3 Monaten nach Entlassung abgeglichen und Unterschiede ausgewertet werden.

Die Studie wurde fachlich durch ein Expertenpanel begleitet (blau), das u.a. Empfehlungen für das bis zur Projektphase II zu entwickelnde IT-gestützte Instrument gab und die statistischen Auswertungen bewertet. Meilensteine sind als Rauten dargestellt.

### *Datenschutz und Ethik-Antrag*

Aufgrund der Komplexität des Studiendesigns wurde zunächst mit der für den Antragsteller zuständigen Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen im Rahmen einer Vorabfrage das Studiendesign abgestimmt. Es konnte Übereinstimmung darüber erzielt werden, dass es sich nicht um eine prospektive Datenerhebung mit der Notwendigkeit der Einholung einer individuellen Einwilligung jedes Patienten handelte. Sondern die Studie wurde grundsätzlich als sog. Kohortenstudie in dem Sinn durchgeführt, dass jeweils halbjährlich die bis dahin vorliegenden Routinedaten retrospektiv ausgewertet werden konnten, und damit die gesonderte Aufklärung und Einholung einer Einwilligung durch einzelne Patienten nicht erforderlich war. Hierzu wurde das seitens der Ethik angeforderte und vom hessischen Datenschutzbeauftragten genehmigte Datenschutzkonzept erarbeitet und vorgelegt (Abbildung 2).

Nach Vorlage dieses Konzepts erfolgte das zustimmende Ethik-Votum durch die Ethik-Kommission der Landesärztekammer Hessen am 20.11.2017, ergänzt durch die abschließende positive Stellungnahme vom 31.01.2018. Zusätzlich (ohne Förderung) wurde mit der AOK Hessen eine Kooperationsvereinbarung geschlossen, bei der zu den im Rahmen des OSA-PSY-Projekts erfassten stationären Behandlungsfällen, die bei der AOK Hessen versichert sind (ca. 40 %) deren ambulante Rezeptverordnungsdaten im Zeitraum eines Jahres nach der Entlassung (für die Zeiträume 01.10.2017-30.09.2019 bzw. 01.01.2019-31.12.2020) anonymisiert (über die bei der Datenlieferung generierte Projekt-Fallnummer) hinzugefügt werden, um die medikamentöse Therapiekontinuität nach Entlassung aus der Klinik zu analysieren.



**Abbildung 1:** Pseudonymisierungsverfahren für den Datentransfer zwischen den teilnehmenden vitos-Kliniken und dem Rechenzentrum in Freiburg (IMBI), sowie für das spätere AOK-Teilprojekt nach Entlassung (anonymisierte Rezeptverordnungsdaten; ohne Förderung)

### Standardisierung der Datensätze

Um die im Rahmen dieses Arzneimittelprojekts vorgesehenen Analysen durchführen zu können, war zunächst einmal eine Standardisierung der in den zehn teilnehmenden Kliniken im Rahmen des Krankenhausinformationssystems elektronisch abgebildeten Parameter erforderlich (Anlage 1). Dabei ging es sowohl um die Arzneimitteldaten, also die von den Ärzten angeordneten, von der Pflege gestellten und schließlich an die Patienten verabreichten Medikamente, aber auch um die ihm vitos-Konzern seit mehreren Jahren zuvor bereits etablierten Qualitätsindikatoren zur Befindlichkeit des Patienten bei der Aufnahme und der Entlassung, sowie um die Festlegung der gleichfalls elektronisch vorhandenen Laborparameter sowie weiterer Befunde (zum Beispiel EKG). Hierbei handelt es sich um eine IT-technische Fragestellung, die wesentlich im Rahmen des Anwendungsmanagements des vitos-Konzerns bearbeitet und gelöst wurde. Bei einfacher Zusammenführung der Datensätze zur Weitergabe und weiteren statistischen Analyse an das auswertende Institut der Universität Freiburg ergaben sich aufgrund der Größe der Datensätze Datenbankgrößen von bis zu 100 GB pro sechsmonatigem Zeitraum, die auch moderne Softwaresysteme vor besondere Herausforderungen gestellt hätten. Dieses Problem konnte allerdings durch einfache Maßnahmen gelöst werden, da die Detailanalyse ergab, dass eine Vielzahl von Einzelparametern unabhängig von deren Größe standardmäßig in Datenfeldern mit einer



Größe von 100 Bytes (also mit bis zu 100fachem Speicherbedarf) im Krankenhaus-Informationssystem abgebildet wurden.

Weiterhin waren umfängliche inhaltliche Festlegungen und Definitionen erforderlich, um innerhalb eines Verordnungstages mehrfach abgebildete Informationen (zum Beispiel bei mehrfacher Verabreichung desselben Medikaments dessen Handelsname, Wirkstoffgehalt und Zusammensetzung) sinnvoll zusammenzuführen. Schließlich mussten für jeden einzelnen der zur weiteren Auswertung festgelegten Medikationsparameter weitere Festlegung getroffen werden, um eine durchgängige Standardisierung zu ermöglichen. Dies war insbesondere im Bereich der Verabreichungsformen der Medikamente notwendig, da in den verschiedenen Ausgestaltungen des Informationssystems der verschiedenen Gesellschaften (Kliniken) sowohl die Einheiten als auch Abkürzungen für die Verabreichungsform (z.B. Tabletten Anzahl, Milligramm-Angaben bis hin zu Kürzeln für die Verabreichungsform) variierten.

#### *Expertenpanel und Festlegung der benötigten Studienparameter*

Unter Leitung von Prof. Dr. C. Hiemke (Universitätsmedizin Mainz) erfolgte die Konstituierung des Expertenpanels (Ablaufdiagramm Expertengremium Anlage 4a).

Das Expertenpanel bestand aus mehreren auf dem Fachgebiet der Psychopharmakotherapie ausgewiesenen Experten. Prof. Hiemke (Mainz) ist Erstautor der Konsensus-Leitlinien für Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie. Prof. Messer (Pfaffenhofen) ist u.a. Autor zahlreicher Fachbücher und Publikationen zum Thema Psychopharmakotherapie, Frau Dr. Toto (Hannover) ist Mitglied des Vorstands des AMSP-Projekt (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie). Herr Prof. Cordes (Düsseldorf) hat eine Vielzahl multizentrischer Studien zu psychopharmakologischen Fragestellungen geleitet und gleichfalls über viele Jahre beim AMSP-Projekt mitgearbeitet. Die Studienleitung unter Leitung von Prof. Klimke und Frau Prof. Hahn sowie Frau Dr. Hefner bereiteten zusammen mit dem OSA-PSY Studienteam bereiteten vor Beginn eines Panels entsprechende Präsentationen vor (z.B. Ergebnisse der Präanalyse bzw. Pilotstudie, Priscus-Liste/S3 Leitlinien in der Psychiatrie, Zusammenfassung optimierungsbedürftige Parameter, Status quo des ITAT-Instruments, Homepage OSA-PSY), die dann im Expertenpanel als Grundlage für die Diskussion und weiteren Entscheidungen dienten. Beschlüsse und Besprechungsergebnisse wurden protokolliert. Dem Expertenpanel wurden die wesentlichen Fragestellungen der Studie zur Beratung vorgelegt. Alle Entscheidungen und Empfehlungen wurden nach Beratung einstimmig gefasst.

Im ersten Arbeitsschritt erfolgte die Auswahl der wesentlichen Quellen, bei denen es sich insbesondere um die relevanten S3-Leitlinien für die psychischen Erkrankungen unipolare Depression, alkoholbezogene Störungen, Schizophrenie und Demenzen, weiterhin um die

Konsensus-Leitlinie für das therapeutische Drug-Monitoring, um die von den Fachgesellschaften bzw. Lehrbüchern herausgegebenen Empfehlungen zur Pharmakokinetik, um die Empfehlungen zur Psychopharmakotherapie während der Schwangerschaft, zum Einsatz von Psychopharmaka im höheren Lebensalter, um die gültigen Rote-Hand-Briefe zu Psychopharmaka und um die Arzneimittel-Fachinformationen für psychopharmakologische Wirkstoffe handelte (Anlage 4b, Anhang A).

### *Präanalyse*

Zusätzlich wurden an einer kleineren Fallzahl zunächst eine Präanalyse in zwei Kliniken (vitos Rheingau bzw. vitos Hochtaunus) durchgeführt, und das Ergebnis der Präanalyse sowie der Auswertung der wesentlichen Quellen im Expertengremium diskutiert (Anlage 4b, Anhang B). Auf diese Grundlage wurden 96 mögliche Parameter identifiziert und festgelegt, welche zukünftig bezüglich einer optimal effektiven und verträglichen Psychopharmakotherapie optimiert werden könnten (Anlage 4 - ITAT). In jeweils 3 Sitzungen des externen (Leitung: Prof. Dr. C. Hiemke, Universitätsmedizin Mainz) bzw. internen Expertengremiums (Teilnehmer waren leitende Ärzte der teilnehmenden vitos-Kliniken) wurden final diverse Parameter zur Optimierung der medikamentösen Therapie zur weiteren Prüfung vorgeschlagen, u.a.

- die Vermeidung von pharmakokinetisch relevanten Arzneimittel-Interaktionen insbesondere aufgrund der Induktion oder Inhibition von Cytochromen,
- die Vermeidung von anticholinergen, serotonergen und kardialen unerwünschten Arzneimittelwirkungen,
- die Vermeidung von potentiell inadäquater Medikation für Alterspatienten und die Etablierung von therapeutischem Drug-Monitoring im klinischen Alltag.
- auch die Patientenaufklärung bzgl. der medikamentösen Therapie soll verbessert werden.

Auf Empfehlung des externen Expertengremiums wurden weiterhin folgende Parameter als Routineparameter in das Krankenhaus-Informationssystem der 10 beteiligten Kliniken (NEXUS-KIS) implementiert bzw. in Arbeitslisten aufgenommen:

- Raucherstatus (nein/weniger/mehr als 10 Zigarettenäquivalente)
- EKG einschließlich QT-Zeit
- Körpergewicht und Größe auch bei Entlassung
- Plasmaspiegel

### *Pilotstudie*

Zur weiteren Prüfung der Eignung der Parameter und der konkreten Umsetzbarkeit der Parameterextraktion wurde dann die im Antrag bereits geplante Pilotstudie durchgeführt, die

der Funktionsfähigkeit der programmierten Datenausleitung und –Auswertung in zwei Kliniken diente, wo auch der Zugriff auf die Originaldaten möglich war. Die dabei geprüfte Fallzahl von  $n=2.400$  Fällen war für diesen Zweck ausreichend. Es wurde auch getestet, ob die Datenextraktion zu grundsätzlich verwertbaren Ergebnissen führt und in welchem Umfang mit nicht elektronisch erfassten Daten bzw. *missing values* zu rechnen sein wird. Die Präanalyse wurde dafür in den beiden bereits untersuchten Kliniken auf den vorausgehenden 6monatigen Zeitraum erweitert. Diese Kliniken wurden ausgewählt, weil aufgrund von Datenschutzauflagen nur dort (Studienleitung bzw. Stellvertretung) nach der Ausleitung der Daten auch der Zugriff auf die Original-Krankengeschichten zum weiteren Abgleich zulässig war.

Die Ergebnisse der Pilotstudie und Zwischenauswertung dieser Daten wurden im Jahr 2018 auf mehreren nationalen und internationalen Kongressveranstaltungen präsentiert (Anlage 2). Aufgrund der Ergebnisse der Pilotstudie erfolgte dann die abschließende Festlegung der 4 Hauptzielparameter, so dass weitere 92 Parameter nicht primär für die statistische Auswertung, wohl aber für die Entwicklung des IT-gestützten Instruments (ITAT) definiert wurden (siehe dort für weitere Details).

#### *Erste Studienperiode (01.10.2017-30.09.2018)*

Die Auswertung der ersten Studienperiode ergab klare Ansatzpunkte, die wesentlich zu einer Optimierung der Pharmakotherapie bei psychiatrischen stationären Patienten beitragen können. Es konnte nachgewiesen werden, dass bereits durch den Austausch von sechs Medikamentenwirkstoffen mehr als 74 % der unerwünschten Kombinationen bzw. der daraus resultierenden Risiken verhindert werden könnten.

Diese Ergebnisse wurden in Form eines Flyers zusammengefasst, der in den behandelnden Kliniken distribuiert und mit zunehmendem Erkenntnisgewinn mehrfach aktualisiert wurde (Anlage 3).

Darüber hinaus geben die Studiendaten der ersten Studienperiode unabhängig von den Studienzielen dieses Projekts auch in Zusammenführung mit den Daten der zweiten Studienperiode eine Vielzahl von Ansatzpunkten, die über den Vergleich der beiden Studienperiode hinaus wichtige Erkenntnisse über die Art und Umfang der klinischen Dosis- und Präparatewahl bei der Behandlung wichtiger psychiatrischer Krankheitsbilder, insbesondere depressiver Störungen, Psychosen aus dem schizophrenen Formenkreis und bei organischen Erkrankungen erbringen können. Die systematische Auswertung dieser Daten ist nicht primärer Gegenstand der Förderung dieses Projekts und zum Zeitpunkt der Erstellung des Abschlussberichts noch nicht fertiggestellt. Sie werden schrittweise auch nach Vorliegen in Kooperation mit der AOK Hessen zusammengeführten, nach Entlassung aus der Klinik über

ein Jahr erhobenen Rezeptverordnungsdaten bei ca. 35 % der untersuchten Behandlungsfälle (Zusatzprojekt ohne Förderung) ausgewertet und publiziert werden.

### *Entwicklung des IT-gestützten Tools zur Optimierung der Arzneimitteltherapie (ITAT)*

Mit Hilfe der in Zusammenarbeit mit dem Expertenpanel entwickelten Kriterien ergaben sich insgesamt 96 kritische Verordnungssituationen. Diese sind tabellarisch zusammen mit einer technischen Beschreibung des Instruments im Anhang (Anlage 4) beigefügt. Dabei handelt es sich einerseits um Einzelsubstanzen, andererseits um Substanzgruppen (z.B. Antidepressiva bzw. Psychopharmaka), bei denen eine bzw. zwei zusätzliche Bedingungen erfüllt sein müssen, damit im ITAT ein entsprechender (Warn-)Hinweis erfolgt.

Vier der im ITAT-erfassten Kriterien wurden nach Beratung im Expertenpanel in der halbjährigen Ausleitung der Gesamtdatensätze zur spezifischen statistischen Prüfung als Hauptzielgrößen ausgewählt, nämlich bezüglich (1) Arzneimittelinteraktion, (2) Kombination von Medikamenten mit anticholinergischer Wirkung bzw. (3) potentieller Wirkung auf das sogenannte QT-Intervall im EKG (mit dem Risiko plötzlicher Todesfälle aufgrund von Herzrhythmusstörungen vom Typ Torsades de pointes) sowie (4) Empfehlungen zur Vermeidung der Verordnung ab dem Alter von 65 Jahren (Priscus-Liste).

Das ITAT ist sowohl für einzelne Patienten abrufbar, als auch für die Patienten einer gesamten Station, wodurch – z.B. in Vorbereitung der Oberarztvisite – die problematischen Verordnungen identifiziert und ggf. therapeutische Änderungen angeordnet werden können.

Das Instrument ist einfach anzuwenden, indem per Mausclick im Auswahlmenübaum das Item *ITAT* für die Station bzw. bei Aufruf eines einzelnen Patienten das *ITAT Patient* ausgewählt wird. In einem eigenen Fenster wird dann im Krankenhausinformationssystem das Ergebnis der Arzneimittelbewertung angezeigt und ggf. Hinweise für alternative Verordnungen gegeben. Über das ITAT Station ist darüber hinaus möglich, z.B. in einer Oberarztvisite alle Patienten einer Station auszuwerten, und ggf. bei der Änderung von Anordnungen direkt in der Visite mit zu berücksichtigen.

Die Einweisung in die Nutzung des ITAT erfolgte durch das lokale Medizincontrolling in allen beteiligten Kliniken. Geschult bzw. in das Instrument eingewiesen wurden alle an der Verordnung von Arzneimitteln beteiligten Ärzte, die in der stationären oder tagesklinischen Behandlung tätig waren. Die Schulung wurde als erfolgreich bewertet, wenn der geschulte Verordner die mit dem Tool zur Verfügung gestellten Informationen abrufen und bewerten konnte, sowie die im Schulungsmanual enthaltenen Funktionen abrufen konnte. Weiterhin wurden im Rahmen der Schulung in den Ärztekonzferenzen die gleichfalls im Anhang zur Verfügung gestellten Präsentationen zur Verfügung gestellt. Diese Zwischenergebnisse der

OSA-PSY-Studie wurden auch in den mehrmals pro Jahr stattfindenden Besprechungen der Ärztlichen Direktoren (vitos Beiräte) präsentiert und diskutiert. Das Manual zum ITAT und die Schulungsunterlagen sind in der Anlage (Anlage 4b) beigefügt.

Aufgrund der vom Datenschutz und der Ethik vorgegebenen strikten Anonymisierung der Datensätze und der halbjährlichen Ausleitung bereits abgeschlossener Behandlungsfälle zur externen Datenverarbeitung war eine unmittelbare Kommunikation mit den Verordnern in den einzelnen Kliniken während der aktuellen Behandlung nicht möglich und nicht vorgesehen. Eine Durchführung dieser Studie unter vollständigem Einschluss aller medikamentös behandelten Fälle war von der Ethik-Kommission nur in retrospektiver Form zugelassen worden. Eine Ausleitung von Daten und der unmittelbare Bezug auf die noch laufende Behandlung hätte in jedem Einzelfall die Einholung einer Einverständniserklärung der Patienten (und der Behandler) erfordert. Hierdurch wäre voraussehbar die Auswertung auf einen Bruchteil der vorhandenen Behandlungsfälle reduziert worden und das zentrale Ziel einer Gesamtauswertung der Arzneimittelverordnungsdaten nicht erreichbar gewesen.

#### *Zweite Studienperiode (01.01.2019-31.12.2019)*

In der zweiten Studienperiode erfolgte die erneute Auswahl und Rekrutierung von Patienten und Ausleitung der bereits in der ersten Studienperiode definierten Prüfparameter aus den elektronischen Krankenakten, die Zusammenführung der Daten, der Transfer zum Universitätsklinikum Freiburg und der dortigen statistischen Auswertung.

Weiterhin wurden Schulungen zur Vermittlung der aus der ersten Studienperiode bezogenen Erkenntnisse an die behandelnden Oberärzte und Ärzte der zehn vitos Kliniken durchgeführt, weiterhin die Konsentierung innerhalb des internen Expertengremiums leitender Ärzte der beteiligten Kliniken und schließlich die Erstellung des Flyers für die Kitteltasche mit einer Übersicht über die problematischen Medikationen und Empfehlung für therapeutische Alternativen.

Für die Implementierung und Sicherstellung der Nutzung des ITAT wurden einerseits die lokalen IT-Anwendungsmanager geschult, das Tool in die vorhandene klinikspezifische NEXUS-KIS-Version zu implementieren. Dies geschah im Rahmen der regelmäßigen Software-Aktualisierung im Zeitraum von Oktober-Dezember 2018, so dass das ITAT allen beteiligten Kliniken und deren Verordnern ab dem 01.01.2019 zur Verfügung stand.

Die Ergebnisse der Zwischenauswertung der ersten Studienperiode wurden auf dem psychiatrischen Fachkongress der DGPPN im November 2019 in Berlin präsentiert.

Die von den teilnehmenden Kliniken während der Studie monatlich gemeldeten Behandlungsfälle (aktuelle Behandlungsfälle auf Grundlage der Aufnahmezahlen zum

Zeitpunkt der Abfrage) finden sich in Anlage 5. Die tatsächlich an das IMBI in Freiburg übermittelten Fallzahlen über die Anzahl der abgeschlossenen und damit auswertbaren Behandlungsfälle sind der Tabelle im Abschnitt 6. zu entnehmen. In der ersten Studienperiode ergibt sich die Differenz dadurch, dass in einer der teilnehmenden Kliniken (vitos Herborn) das digitale Arzneimittelverordnungsmodul erst währenddessen flächendeckend eingeführt wurde.

## **5. Methodik**

### Ein- und Ausschlusskriterien

In den zwei Studienperioden vom 01.10.2017-30.09.2018 bzw. 01.01.2019-31.12.2019 wurden alle Patienten der 10 teilnehmenden vitos-Kliniken eingeschlossen, die in diesem Zeitraum stationär oder tagesklinisch behandelt und deren Aufnahme- und Entlassungsdatum in dem jeweiligen Zeitraum enthalten waren, so dass immer vollständige Behandlungsverläufe abgebildet wurden.

### Fallzahlberechnung und Drop-Out-Quote

Eine spezifische Fallzahlberechnung wurde nicht durchgeführt. Bei Planung der Studie war davon ausgegangen worden, dass bei wegen einer Drop-Out-Quote wegen mangelhafter Datensätze zu erwartende Fallzahl ca. 10% niedriger als die sich rein aus den Belegungszahlen ergebende Behandlungsfallzahl sein würde. In der Praxis zeigte sich, dass insbesondere aufgrund der den einzelnen Kliniken zugeordneten Dokumentationsassistenten die große Mehrzahl der zunächst aufgrund widersprüchlicher Daten auszuschließenden Fälle (z.B. falsche Angaben zur Verordnungseinheit bei Verwechslung von Milligramm-Angaben mit Tabletten, Zahlendreher in Anordnungsdaten etc.) in der Gesamtauswertung verbleiben konnten.

Im Ergebnis lag die aufgrund mangelhafter Datensätze resultierende Drop Out-Quote der an das IMBI übermittelten Datensätze unter 1 %.

### Rekrutierung, Randomisierung und Verblindung:

Die Erfassung der benötigten Daten erfolgte in den an der Studie teilnehmenden Vitos Kliniken durch Extraktion aus dem KIS in eine mit einem Passwort verschlüsselte Excel-Tabelle. Bei den Klinikmitarbeitern, die eine jeweilige Extraktion der Daten vornehmen sollen, handelte es sich um Mitarbeiter aus dem Medizincontrolling handeln. Die Routinedaten wurden auf Vollständigkeit und Plausibilität geprüft, Fehleinträge (z.B. Zahlendreher im Anordnungsdatum, missverständliche Dosis- und Mengenangaben z.B. statt Tabletten mg-Angaben) entfernt, durch projektgeförderte Dokumentationsassistenten unterstützt.

Die Daten wurden bis zur Pseudonymisierung ausschließlich intern verarbeitet. Nach der Extraktion und Überprüfung und Anpassung der Datensätze erfolgte krankenseitig

ebenfalls nur durch dazu berechnigte Mitarbeite mittels automatisierter Makrofunktionen die Pseudonymisierung des krankenhausinternen Fallkennzeichens und der Krankenversicherungsnummer. Die Tabellen wurden nach dem Pseudonymisierungsvorgang von jeder Klinik an das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBI) der Universitätsklinik Freiburg mittels händisch übergebenem USB-Stick übermittelt. Hier fand die statistische Auswertung der Daten (Erstellung von Tabellen, Grafiken ohne Einzelfallbezug oder Klinikbezug) erfolgen. Die Auswertung wurde sowohl den teilnehmenden Vitos Kliniken als auch einem internen Vitos Expertengremium und auch einem externen Expertengremium (Leitung Prof. Dr. Hiemke, Universitätsmedizin Mainz) zur Verfügung gestellt. Eine Weitergabe der pseudonymisierten Daten an andere Stellen oder Dritte außerhalb der Studie (z.B. pharmazeutische Industrie) erfolgt nicht. Die in den Kliniken erstellten Datensätze werden nach Weitergabe an das IMBI in Freiburg gelöscht. Das IMBI archiviert die pseudonymisierten Rohdaten am Ende der 3jährigen Studienperiode für einen Zeitraum von 5 Jahren.

#### Datenerhebung und die dafür eingesetzten Instrumente

Die im Rahmen dieses Projekts aus den digitalen Dokumentationen abgeleiteten Parameter sind tabellarisch im Anlage 4 dargestellt. Die erhobenen pharmakologischen Verordnungsdaten wurden anhand vordefinierter Kriterien auf Plausibilität geprüft und im Einzelfall durch die Zuordnung von Dokumentationsassistenten vor Ort wöchentlich ggf. korrigiert (z.B. Vertauschen von Verordnungsformen (z.B. Tabletten) und Dosierungseinheit (z.B. Milligramm). Im Ergebnis handelte es sich nur um wenige Wirkstoffe bzw. Medikamente, bei denen in der digitalen Anordnung überhaupt solche Fehler gemacht werden konnten und um systematische Irrtümer, die durch Korrektur in allen beteiligten Kliniken und Stationen dauerhaft beseitigt werden konnten.

Zusätzlich zu den Medikationsdaten wurden die in Tabelle 1 dargestellten soziodemographische und psychometrischen Merkmale erhoben und in den Analysen verwendet:

**Tabelle 1: Liste der zusätzlichen Merkmale und Instrumente**

<b>Merkmal / Instrument</b>	<b>Beschreibung</b>
Behandlungsart	Vollstationär / Teilstationär
Verweildauer	Anzahl Tage zwischen Aufnahme und Entlassung
Geschlecht	Weiblich / Männlich
Aufnahmealter	in Jahren bei Aufnahme des Patienten
Hauptdiagnose	Nach ICD-10-GM und den Deutschen Kodierrichtlinien
Nebendiagnosen	Nach ICD-10-GM und den Deutschen Kodierrichtlinien
Behandlungsbereiche	Nach § 4 Psychiatrie-Personalverordnung (Psych-PV)
Anzahl Intensivmerkmale	Nach 9-61* OPS und den Deutschen Kodierrichtlinien
Clinical Global Impression (CGI)	Fremdeinschätzung durch Behandler bei Aufnahme und Entlassung
Global Assessment of Functioning (GAF)	Fremdeinschätzung durch Behandler bei Aufnahme und Entlassung
Beck-Depressions-Inventar (BDI-II)	Selbsteinschätzung durch Patient bei Aufnahme und Entlassung
Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS-8)	Fremdeinschätzung durch Behandler bei Aufnahme und Entlassung

Das Studiendesign sah keine Randomisierung vor. Stattdessen wurden zwei Einjahres-Zeiträume vor und nach Einführung des IT-gestützten Instruments hinsichtlich der Häufigkeit von Leitlinienabweichungen verglichen. Es handelte sich in Bezug auf die Analyse der leitliniengerechten medikamentösen Therapie der Patienten um einen quantitativen, jedoch nicht-interventionellen Ansatz, da die Therapiefreiheit zu jedem Zeitpunkt allein in der Hand des behandelnden Facharztes verblieb.

Am Ende der Studienphase II stand ein Vorher/Nachher-Vergleich von Abweichungen von den Prüfkriterien mit der Hypothese, dass es durch Einsatz des Instruments zu einer statistisch signifikanten Reduktion solcher Abweichungen kommt. Das quasi-experimentelle Studiendesign nutzte hierarchische, gemischte, multivariable Regressionsmodelle, um der multizentrischen, zeitversetzten Paneldatenstruktur gerecht zu werden und die Gefährdung der internen Validität so weit wie in diesem Studiendesign möglich zu adressieren. Durch den multizentrischen Ansatz der Einführung des IT-gestützten Instruments in mehreren Kliniken und die zentrumsspezifische Nachverfolgung der Entwicklung der untersuchten Endpunkte konnte jedoch eine vergleichsweise gute Sicherstellung der internen Validität der Ergebnisse erreicht werden.

Die mittlere Anzahl der gegebenen Arzneimittel je Behandlungstag wurde berechnet, indem die Anzahl der verschiedenen Medikamente je Behandlungstag über den gesamten Krankenhausaufenthalt summiert und durch die Verweildauer geteilt wurde. Arzneimittel der Gruppen N05 Psycholeptika und N06 Psychoanaleptika der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation wurden als Psychopharmaka berücksichtigt. Homöopathika und Anthroposophika, Diätetika und Nahrungsergänzungsmittel und ausschließlich lokal angewandte Wirkstoffe wurden ausgeschlossen.

Die statistischen Analysen wurden endpunktbezogen und auf die jeweiligen Fragestellungen und die zugrundeliegenden Daten spezifisch ausgerichtet durchgeführt.



Endpunkte waren, soweit nicht anders angegeben, bei den Verordnungen die prozentualen Anteile der problematischen Verordnungen bzw. deren Veränderungen an den Gesamtverordnungen bzw. der in der betreffenden Gruppe, wobei dies sowohl für die Anzahl der Behandlungstage mit der problematischen Verordnung bzw. Kombination zur Gesamtzahl der Behandlungstage eines Falles einzeln berechnet und dann gemittelt wurde, als auch für die Anzahl der Patienten (ggf. mit einer bestimmten Diagnose) zur Gesamtanzahl der dieser Gruppe zugehörigen Patienten.

Im Untersuchungsverlauf wurden ab Q5 der ersten Projektphase in halbjährlichen Abständen (also im PP-1 Q5 für den Erfassungszeitraum Q3-Q4, im PP-2 Q1 für das vorausgegangene Jahr Q3-Q6) standardisierte Analysen der Medikationsdaten erstellt.

Arithmetische Mittel und Standardabweichungen wurden als Maße der zentralen Tendenz bzw. Streuung berechnet. Für Merkmale mit schiefen Verteilungen bzw. einer relevanten Zahl von Ausreißern wurden Mediane und Interquartilsabstände berechnet. Unterschiede zwischen den Maßen der zentralen Tendenz wurden anhand des Welch Test für ungleiche Varianzen bzw. des Kruskal-Wallis Tests auf ihre statistische Signifikanz geprüft. Zur Erklärung der multivariaten Zusammenhänge zwischen patientenspezifischen Eigenschaften und der jeweiligen Endpunkte wurden negativ-binomiale, gamma-verteilte und gauss-verteilte, gemischte Mehrebenenmodelle mit zufälligen Effekten der Gruppierung auf Ebene der Studienzentren berechnet. Prädiktive Analysen wurden anhand von maschinellen Lernverfahren und einem sequentiellen und Studienzentren basierten Training, Validierung und Testalgorithmus durchgeführt. Vohersagegüten wurden anhand von Receiver-Operating-Characteristic-Kurves und Precision-and-Recall-Plots dargestellt. Die Sicherstellung einer guten Datenqualität mit hohen Erfüllungsquoten in der ärztlichen Dokumentation erfolgte durch eine Vor-Ort-Betreuung durch Dokumentationsassistenz (pro Klinik 0,2 VK) während der zwei einjährigen Erfassungsperioden.

## **6. Projektergebnisse und Schlussfolgerungen**

### **6.1 Primäre Arbeitshypothesen**

Zur Arbeitshypothese a) wurden anhand der Fachinformationen und der dort enthaltenen Warnhinweise und Kontraindikationen entsprechende ICD-10-Diagnosegruppen zugeordnet und nach Beratung durch den Expertenbeirat ausgewählt. Nicht leitliniengerechte Verordnungen im Sinne der Arbeitshypothese b) waren pharmakodynamisch bzw. pharmakokinetisch problematische Verordnungen. Entsprechend der Hypothese c) wurden psychiatrische Offlabel-Medikationen untersucht und schließlich wiederum d) anhand von vier ausgewählten Wirkstoffen die Durchführung von vorgeschriebenen Kontrolluntersuchungen geprüft.

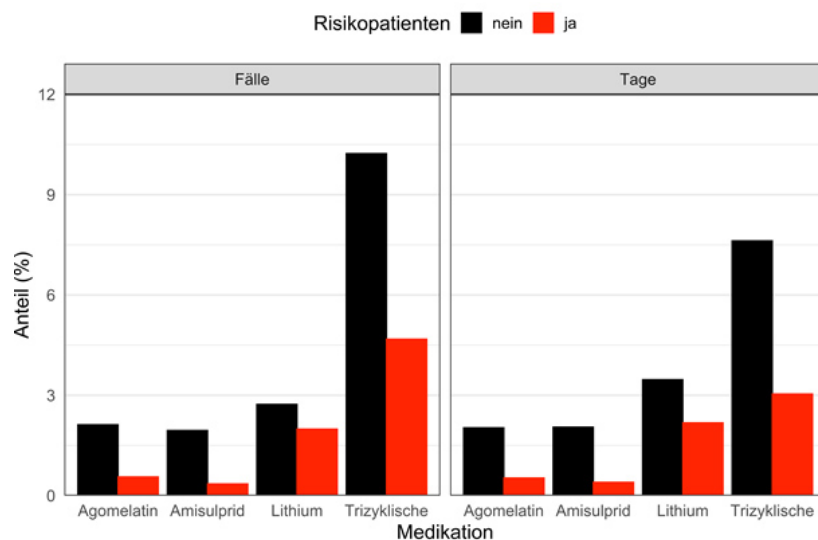
### 6.1.1 Diagnose- und risikogruppenbezogen problematische Arzneimittelverordnungen

Aufgrund ihrer Diagnose bzw. ihrer besonderen Risiken für bestimmte Wirkstoffgruppen wurden drei Risikogruppen für die statistische Analyse untersucht, nämlich

(1) Patienten mit **Leberfunktionsstörungen** (ICD-10 K72 Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert), K70 Alkoholische Leberkrankheit, K71 Toxische Leberkrankheit, K74 Fibrose und Zirrhose der Leber, R74 Abnorme Serumenzymwerte, R94 Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen) mit dem Beispielstoff *Agomelatin*,

(2) Patienten mit **Nierenfunktionsstörungen** (ICD-10 N17 Akutes Nierenversagen), N19 Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz, N05 Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom, N16 Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten Krankheiten, Z49 Dialysebehandlung, N28 Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters, anderenorts nicht klassifiziert, N25 Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion, N23 Nicht näher bezeichnete Nierenkolik, R94 Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen, N18 Chronische Nierenkrankheit, P96.0 Angeborene Niereninsuffizienz, N99 Krankheiten des Urogenitalsystems nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert mit den Beispielarzneistoffen *Lithium* und *Amisulprid*

(3) Patienten mit **Demenzerkrankung** (F0 Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen, G31 Sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems, anderenorts nicht klassifiziert, G30 Alzheimer-Krankheit) mit den Beispielarzneistoffen der trizyklischen Antidepressiva *Amitriptylin*, *Nortriptylin*, *Imipramin*, *Trimipramin*, *Clomipramin*, sowie *Doxepin*.



**Abbildung 2:** Vergleich des Anteils der Behandlungsfälle mit mindestens einer Gabe der jeweiligen Wirkstoffe zwischen Risikopatienten und nicht-Risikopatienten

Abb. 3 zeigt die Häufigkeit der Gabe der definierten Wirkstoffe an Risikogruppen im Vergleich zu Patienten, die den zugeordneten Risikogruppen nicht angehören. Zwar ist der Anteil der Verordnungen bei Risikopatienten deutlich geringer. Allerdings erhalten relativ viele

Risikopatienten insbesondere *Lithiumpräparate* (CAVE: enge therapeutische Breite) bzw. *trizyklische Antidepressiva*. Mögliche Folgen können u.a. eine Lithiumintoxikation (insbesondere bei Nierenerkrankungen) bzw. eine deutliche kognitive Verschlechterung bis hin zum Delirium bei Demenzpatienten sein. Diese Arzneistoffe sollten daher bei diesen Risikogruppen möglichst vermieden werden, um Unverträglichkeiten und schwerwiegende unerwünschte Begleitwirkungen zu vermeiden.

### **6.1.2 Nicht leitliniengerechte Verordnungen**

#### ***Prävalenz und Art pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen***

Im Rahmen der Studie wurde die Prävalenz für klinisch relevante, CYP-basierte Arzneimittelwechselwirkungen bei psychiatrischen Patienten ermittelt. Psychiatrische Patienten werden häufig mit zahlreichen Medikamenten behandelt. Das daraus resultierende Potential für Arzneimittelinteraktionen steigt exponentiell mit zunehmender Anzahl an Arzneistoffen. Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen können zu einer Wirkverstärkung oder Wirkabschwächung von Arzneistoffen führen. Auf pharmakokinetischer Ebene sollten dabei vor allem CYP-Substrat-, Inhibitor- und Induktor-Eigenschaften der kombinierten Arzneistoffe beachtet werden.

Unsere Erwartung wurde bestätigt, dass die Prävalenzrate an CYP-Inhibitor oder Induktor Verschreibungen bei psychiatrischen Patienten hoch ist (14,4%). Bei 43,6% dieser Patienten, bei denen CYP-Inhibitoren oder -Induktoren verschrieben wurden, bestand das Risiko einer klinisch relevanten pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktion. Diese hohe Prävalenzrate könnte u.a. dadurch erklärt werden, dass die meisten Psychopharmaka über CYP-Enzyme verstoffwechselt werden und einige Psychopharmaka, u.a. der relativ häufig verordnete Wirkstoff Melperon, zusätzlich Inhibitoren oder Induktoren von CYP-Enzymen sind.

In Übereinstimmung mit früheren Studien nahmen Patienten mit dem Risiko einer Arzneimittelinteraktion signifikant mehr Arzneimittel ein. Um mögliche Intoxikationen oder subtherapeutische Serumspiegel von CYP-Substraten aufgrund einer CYP-Inhibition oder Induktion zu vermeiden, sollte der verordnende Arzt vor jeder neuen Verschreibung CYP-Substrat, Inhibitor- bzw. Induktor-Eigenschaften der gesamten Medikation prüfen. Durch Beachtung dieses Grundsatzes kann die Effektivität und Verträglichkeit der Psychopharmakotherapie, insbesondere bei psychiatrischen, polypharmazierten Patienten, verbessert werden.

#### ***Prävalenz und Art pharmakodynamischer Arzneimittelinteraktionen***

##### ***a) Anticholinerge Arzneimittelinteraktionen***

Im Rahmen der Studie wurde die Prävalenz für klinisch relevante, anticholinerge Arzneimittelwechselwirkungen bei psychiatrischen Patienten ermittelt.

Viele Arzneistoffe besitzen ein konzentrationsabhängiges anticholinerges Wirkpotential. Die Blockade von Muskarinrezeptoren kann zu zentralen und peripheren unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen, z.B. Tachykardie, Obstipation und kognitive Einschränkungen bis hin zum anticholinergen Delir. Substanzen mit einem starken anticholinergen Potential sollten insbesondere bei prädisponierten Patienten für die Entwicklung eines Delirs vermieden werden, z.B. bei Patienten mit höherem Lebensalter oder vorbestehender kognitiver Einschränkung. Häufig treten anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen auch schon in therapeutischen Konzentrationen auf, u.a. aufgrund eines kumulativen pharmakodynamischen Effektes, wenn die Zielstruktur im Gehirn oder peripheren Nervensystem von mehr als einer Substanz beeinflusst wird. Die Hypothese, dass die Prävalenzrate der anticholinergen Arzneistoff-Verschreibungen bei stationären psychiatrischen Patienten hoch ist (35,4%), wurde bestätigt. Darüber hinaus lag die Prävalenzrate der anticholinergen Risikokombinationen bei 6,3%. Das Ersetzen von *trizyklischen Antidepressiva* und *Antihistaminika* der 1. Generation durch nicht-anticholinerge Alternativen würde den Anteil an anticholinergem Medikation bei psychiatrischen Patienten um 59,3% reduzieren. Der behandelnde Arzt sollte sich daher über die verschiedenen anticholinergen Wirkpotentiale der verschriebenen Arzneistoffe bewusst sein. Die Verschreibung von diesen Arzneistoffen sollte in der Psychiatrie reduziert werden, zumal häufig verträglichere Arzneistoffe verfügbar sind.

#### b) QT-Zeit verlängernde Arzneimittelinteraktionen

Im Rahmen dieser Studie wurde die Prävalenz für klinisch relevante, QT-Zeit verlängernde Arzneimittelwechselwirkungen bei psychiatrischen Patienten ermittelt.

Eine medikamenteninduzierte QT-Zeit-Verlängerung wird typischerweise durch einen Arzneistoff verursacht, welcher den kardialen Kalium-Kanal blockiert (IKr). Eine QT-Zeit-Verlängerung kann eine lebensbedrohliche Spitzenumkehrtachykardie (Torsade de pointes, TdP) induzieren, die zum plötzlichen Herzstillstand führen kann. Antipsychotika und Antidepressiva gehören zu den Hauptarzneistoffklassen mit QT-Zeit verlängernden Eigenschaften, insbesondere die *trizyklischen Antidepressiva* und *Phenothiazine*. Die Blockade von kardialen Kaliumkanälen ist abhängig von dem Wirkstoff und der Arzneistoff-Konzentration im Blut. Sie kann auch in therapeutischen Konzentrationen auftreten, insbesondere aufgrund eines kumulativen pharmakodynamischen Effektes, wenn der kardiale Kalium-Kanal von mehr als einer Substanz blockiert wird.

Unsere Erwartung, dass die Prävalenzrate an QT-Zeit verlängernden Arzneistoff Verschreibungen bei psychiatrischen Patienten hoch ist (83,2%), konnte in der Studie bestätigt werden. Die Prävalenzrate an QT-Zeit verlängernden Risikokombinationen lag bei 49,9%. Der behandelnde Arzt sollte sich über die verschiedenen kardialen Risikopotentiale der

verschriebenen Arzneistoffe bewusst sein. Die Verschreibung von diesen Arzneistoffen sollte in der Psychiatrie reduziert werden, häufig sind verträglichere Arzneistoffe verfügbar.

*c) Potentiell inadäquate Arzneistoffe für Alterspatienten > 65 Jahre*

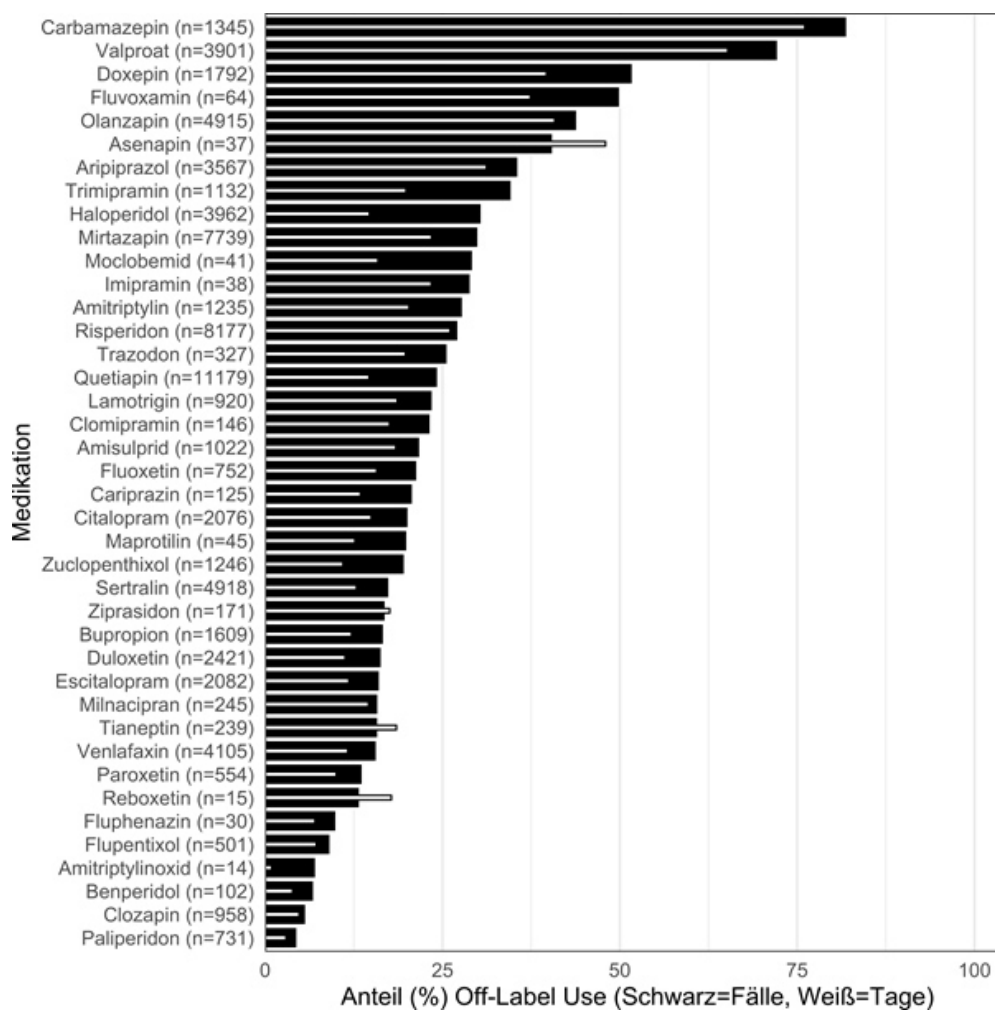
Für Alterspatienten > 65 Jahre wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Expertenteams Listen von potentiell inadäquaten Arzneistoffen (PIM) entwickelt. Im Jahre 2010 wurde die sogenannte PRISCUS-Liste veröffentlicht, welche an den deutschen pharmazeutischen Markt angepasst ist. Die PRISCUS-Liste enthält auch zahlreiche Psychopharmaka.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Prävalenzrate der Einnahme von PRISCUS-PIMs bei hospitalisierten Alterspatienten im psychiatrischen Setting analysiert. Dabei wurde eine hohe Prävalenzrate (33,9%) an PRISCUS-PIM Verschreibungen festgestellt. Das Ersetzen von *trizyklischen Antidepressiva*, *Antihistaminika* der 1. Generation, *Benzodiazepinen* und *Z-Substanzen*, *Clonidin* und *Haloperidol* > 2 mg durch verträglichere Alternativen würde nach unseren Daten den Anteil an PRISCUS-PIMs bei psychiatrischen Alterspatienten um 69,9% reduzieren. Somit könnte durch den Austausch von nur wenigen Arzneistoffen die Verträglichkeit einer Psychopharmakotherapie bei Alterspatienten deutlich gesteigert werden.

### **6.1.3 Off-Label Verordnungen**

Die Differenzierung zwischen in-label (Verordnung innerhalb der zugelassenen Indikation) und off-label (Verordnung außerhalb der zugelassenen Indikation) Verordnung erfolgte anhand einer Untersuchung der aktuellen Fachinformation (12/2020) des Arzneistoffes.

Die Prävalenzrate der off-label-Verschreibungen innerhalb der stationären psychiatrischen Behandlungen war hoch, insbesondere bei den Antikonvulsiva, welche u.a. zur Stimmungsstabilisierung bei multiplen psychiatrischen Erkrankungen gegeben werden.



**Abbildung 3:** Anteil Behandlungsfälle und -tage sowie Wirkstoffe mit Off-Label Verordnungen außerhalb der Zulassung

Atypische Antipsychotika wurden häufig off-label u.a. zur Behandlung einer Manie verschrieben, trizyklische Antidepressiva u.a. zur Schlafinduktion. Die off-label Gabe erscheint hier zumeist sinnvoll und verdeutlicht, dass innerhalb der Psychiatrie das pharmakodynamische Wirkprofil der Arzneistoffe, und nicht die zugelassenen Indikationen betrachtet werden, was aus klinischer Sicht nachvollziehbar sein kann. Bei primären Persönlichkeitsstörungen sollte allerdings kritisch geprüft werden, ob stärker psychotherapeutische Interventionen gegenüber der Behandlung mit Psychopharmaka in den Vordergrund zu stellen sind.

#### 6.1.4 Dosierungen

Die Dosis-Höchstgrenzen der Psychopharmaka wurden anhand einer Untersuchung der aktuellen Fachinformation (12/2020) des Arzneistoffes ermittelt. Die in erhöhter Dosierung verordneten Wirkstoffe Olanzapin bzw. Duloxetin sind CYP1A2-Substrate. Sie werden durch Inhaltsstoffe im Zigarettenrauch beschleunigt abgebaut und hier kann eine off-label Dosiserhöhung bei Rauchern sinnvoll sein. Bei anderen Arzneistoffen, z.B. Haloperidol, ist

eine höhere (off-label) Dosierung nicht indiziert und erhöht das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, z.B. für extrapyramidal motorische Störungen. Medikamentöse off-label Hochdosistherapien sind in der Regel grundsätzlich nicht indiziert und sollten zukünftig zur Steigerung der Verträglichkeit der Medikation vermieden werden.

**Tabelle 2:** TOP 8-Arzneistoffe nach Anzahl der Fälle mit Dosierung oberhalb der Tageshöchstdosis

Wirkstoff	Tageshöchst-dosis (mg)	Anzahl Fälle gesamt	Anzahl Fälle oberhalb der Tageshöchstdosis
Olanzapin	20	4822	554
Zuclopenthixol	75	1154	134
Quetiapin	800	11131	117
Valproat	2500	3864	70
Haloperidol	20	3221	69
Escitalopram	20	2062	59
Mirtazapin	45	7678	57
Duloxetin	120	2414	47



**Abbildung 4:** Mittlere Tagesdosierungen je Wirkstoff in mg und die jeweiligen zugelassenen Obergrenzen

### **6.1.5 Kontrolluntersuchungen (Laborwerte)**

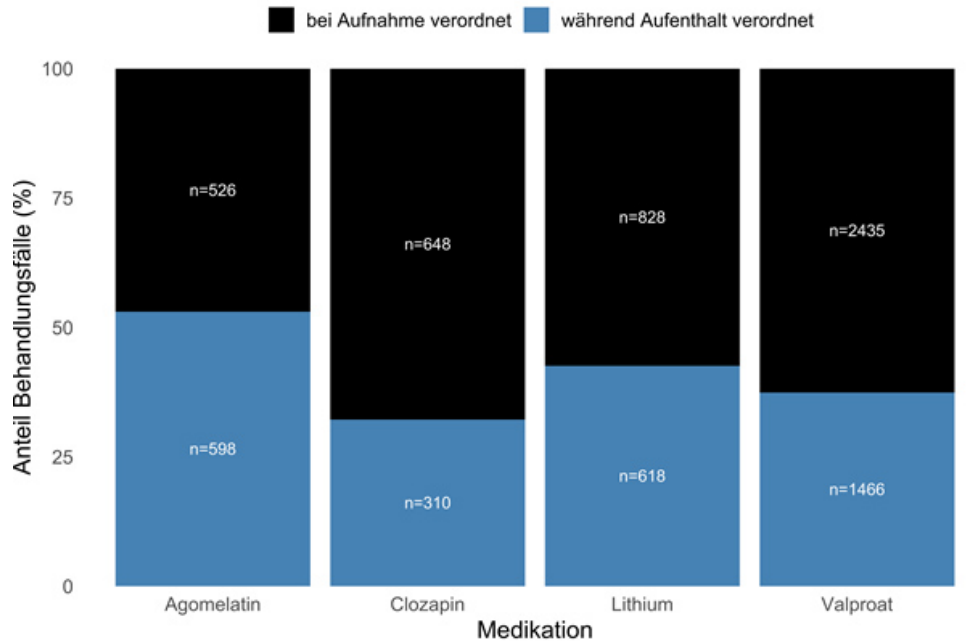
Die Einhaltung von Kontrolluntersuchungen von Laborwerten, welche vor der ersten Eindosierung eines neu verordneten Arzneistoffes geprüft werden sollen, wurde anhand von vier Beispielarzneistoffen untersucht, nämlich anhand von

- (1) *Agomelatin*: Transaminasen (AST, ALT, GGT)
- (2) *Clozapin*: Leukozyten (stellvertretend für ein Blutbild vor der Behandlung)
- (3) *Lithium*: Kreatinin, TSH
- (4) *Valproat*: Lipase

Die empfohlenen Parameter wurden den S3-Leitlinien Schizophrenie, unipolare Depression bzw. bipolare Störung entnommen. Insbesondere bei dem Mood-Stabilizer Valproat wurden die Kontrolluntersuchungen unzureichend durchgeführt, jedoch ist auch bei den anderen Arzneistoffen die Kontrolluntersuchung nur unzureichend durchgeführt worden. Insbesondere bei Clozapin und Lithium kann eine fehlende Kontrolle vor Eindosierung zu erheblichen Begleitwirkungen führen, insbesondere dann, wenn im Fall relevanter Laborauffälligkeiten nicht unverzüglich reagiert wird. Die Empfehlungen der Leitlinien sind zukünftig dringend zu beachten.

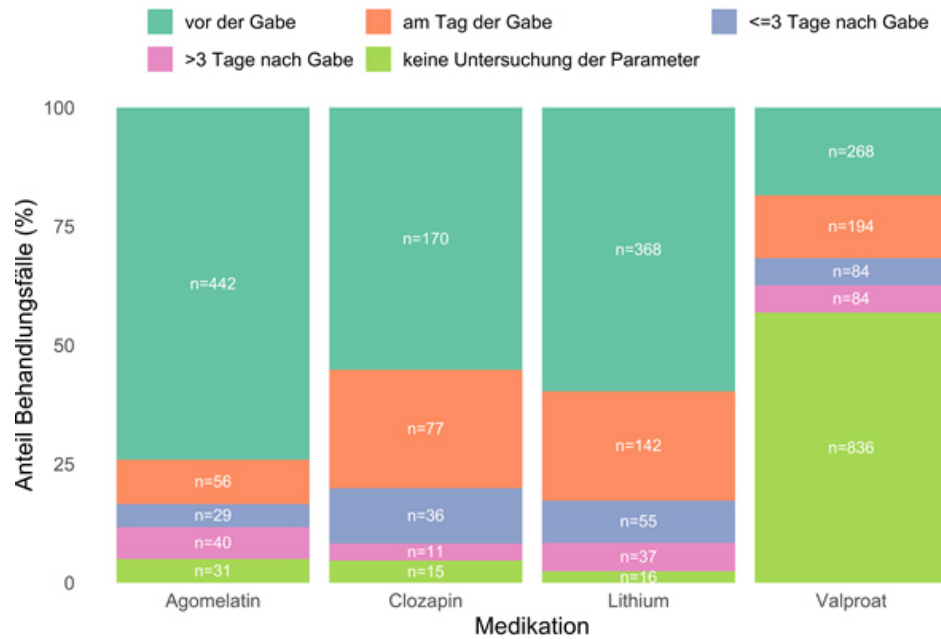
Abb. 6 zeigt die Anteile von Behandlungsfällen, bei denen die untersuchten vier Wirkstoffe bereits zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme angesetzt waren, also möglicherweise auch schon vor der stationären Aufnahme gegeben wurden, im Vergleich zu dem Anteil der Behandlungsfälle, für die diese Anordnung erst während der stationären Behandlung stattfand (blau). Für die weitergehende Auswertung, ob die notwendigen Kontrolluntersuchungen vor Behandlungsbeginn durchgeführt worden waren, wurden dann nur die Behandlungsfälle analysiert, die erst während des Aufenthaltes auf den jeweiligen Wirkstoff eingestellt wurden.





**Abbildung 5:** Anteil der Behandlungsfälle, für die die untersuchten Wirkstoffe bereits zum Aufnahmezeitpunkt Aufnahme eingenommen wurden.

Abb. 7 zeigt die Zeitpunkte, zu denen die definierten Kontrolluntersuchungen je Behandlungsfall durchgeführt wurden bzw. den Anteil der Behandlungsfälle, für die keine Kontrolluntersuchungen durchgeführt wurden. Bei allen vier untersuchten Substanzen gab es Patienten, bei denen während der gesamten Behandlung keine oder später als 3 Tage nach Verordnung erstmals die vorgeschriebenen Kontrolluntersuchungen erfolgten, wobei der Anteil bei *Agomelatin*, *Clozapin* bzw. *Lithium* klein war. Auffällig war jedoch, dass in der Fachinformation als zur Erkennung einer Pankreatitis indizierte Kontrolluntersuchungen (u.a. *Lipase*) im Fall des Phasenprophylaktikums *Valproat* bei mehr als der Hälfte der Fälle zu keinem Zeitpunkt durchgeführt wurden, was darauf hindeutet, dass der Mehrzahl der Behandler diese Notwendigkeit bisher nicht bekannt ist. Es ist davon auszugehen, dass nicht nur für das *Valproat*, sondern generell eine Handlungsnotwendigkeit besteht, insbesondere durch eine automatisierte Hinweisfunktion im Krankenhausinformationssystem bei der Verordnung zu definierender Arzneimittel auf die Notwendigkeit bzw. das Fehlen solcher Kontrolluntersuchungen, um damit die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen.



**Abbildung 6: Anteil der Behandlungsfälle und mit Kontrolluntersuchungen je Wirkstoff**

### 6.1.6 Statistischer Datenvergleich zwischen der ersten und zweiten Projektphase

Tabelle 3 zeigt den Vergleich zwischen den Behandlungsfällen aus der ersten und der zweiten Studienphase. Für den Vergleich standen in den beiden Studienphasen sowohl in Anzahl auch in den Eigenschaften sehr ähnliche Behandlungsfälle zur Verfügung. Aufgrund der Anonymisierung der Datensätze war kein direkter Vergleich möglich, in welchem Umfang es sich in den verschiedenen Kliniken um stationäre Wiederaufnahmen handelte, die bereits schon ein- oder mehrfach im ersten Studienjahr erfasst worden waren. Grundsätzlich liegen die jährlichen Wiederaufnahmeraten in den psychiatrischen Kliniken bei etwa 15%.

Tabelle 4 zeigt die Entwicklung der vier Felder problematischer Verschreibungen zwischen den Studienphasen. Die prozentualen Werte in Jahr 1 und Jahr 2 zeigen den Anteil der Behandlungsfälle, die mindestens eine Arzneimittelgabe des jeweiligen Bereichs während ihres Aufenthaltes erhielten, an der gesamten Fallzahl. Insgesamt wurden nur sehr geringe Veränderungen in den jeweiligen Verschreibungsfeldern gezeigt.

**Tabelle 3:** Vergleich der Behandlungsfälle der Studienphase 1 bzw. 2

Patientencharakteristika		1. Studienphase		2. Studienphase		P-Wert
Behandlungsfälle		29.563		29.656		
Geschlecht (n, %)	Männlich	16.106	55	16.111	54	0,382
	Weiblich	13.456	46	13.541	46	
	Andere	1	0	4	0	
Aufnahmealter in Jahren (Mittelwert und Standardabw.)		47	18	47	18	0,075
Behandlungsart (n, %)	Vollstat.	25.902	88	26.046	88	0,442
	Teilstat.	3.661	12	3.610	12	
Verweildauer (Tage, Median und IQR)		17	8-34	17	8-34	0,033
Hauptdiagnose (ICD-10-GM, %)	F0	2.157	7	2.095	7	<0,001
	F1	9.802	33	9.664	33	
	F2	4.386	15	4.418	15	
	F3	9.001	30	9.048	31	
	F4	1.935	7	1.902	6	
	F5	48	0	33	0	
	F6	1.330	5	1.442	5	
	F7	195	1	282	1	
	F8	29	0	36	0	
	F9	50	0	48	0	
	G3	542	2	562	2	
	Sonstige	88	0	122	0	
	NA	0	0	4	0	

**Tabelle 4:** Entwicklung bei den vier untersuchten problematischen Verordnungen

	1. Studienphase	2. Studienphase	Differenz	95% KI der Differenz		P-Wert
Verordnungen aus der Priscus-Liste bei Alterspatienten	32%	33%	0%	-2%	2%	0,797649
Kombination von mindestens zwei anticholinerg wirksamen Substanzen	6%	6%	0%	0%	1%	0,06208
Kombination von mindestens 2 die QT-Zeit verlängernden Substanzen	46%	47%	1%	0%	2%	0,02871
Cytochrom-assoziierte Arzneimittelinteraktionen	13%	12%	-1%	-2%	-1%	0,000093

Die Prozentwerte geben den Anteil der Behandlungsfälle wieder, die mindestens eine problematische Verordnung bzw. Kombination aus dem genannten Bereich erhielten.

KI: Konfidenzintervall. CYP-450-Interaktion: Interaktion durch Verstoffwechslung in der Enzymgruppe Cytochrome P450. QT-Kombi.: Die gleichzeitige Gabe von mehr als einem QT-Zeit verlängernden Arzneimittel. Antichol.-Kombi.: Die gleichzeitige Gabe von mehr als einem Anticholinergikum. Priscus: Die Gabe von potentiell inadäquaten Arzneimitteln für ältere Patienten an Behandlungsfälle > 64 Jahre.

Tabelle 5 zeigt die Veränderung weiterer Untersuchungsgegenstände der Arzneimittelsicherheit zwischen den Studienphasen. Die prozentualen Werte in Jahr 1 und Jahr 2 zeigen den Anteil der Behandlungsfälle, die mindestens eine Arzneimittelgabe des jeweiligen Bereichs während ihres Aufenthaltes erhielten. Die Analyse der Risikofälle zeigt den Anteil der Patienten, bei denen ein grundsätzliches Risiko für diese Arzneimittel bestand, die es aber trotzdem bekommen haben. Weiterhin erfasst wurde der Anteil der Offlabel-Verordnungen (außerhalb der zugelassenen Indikation auf Basis der in der Krankengeschichte gestellten ICD-10 Diagnosen). Schließlich wurde bei den Patienten, bei denen eines der vier beispielhaft ausgewählten Arzneimittel (Agomelatin, Clozapin, Lithium bzw. Valproat) erstmalig in der Klinik angesetzt worden war, geprüft, ob die dafür vorgeschriebene Laboruntersuchungen vor oder spätestens am ersten Tag der Gabe durchgeführt worden war.

Es konnten auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede in den hier untersuchten Prüfgrößen der Arzneimittelsicherheit zwischen den beiden Studienphasen gefunden werden, wobei diese Fragestellungen allerdings auch nicht geschult worden waren.

**Tabelle 5:** Entwicklung weiterer Zielgrößen der Arzneimittelsicherheit

	Prozentsatz Fälle		Differenz	95% KI des Unterschiedes		P-Wert
	1. Studienphase	2. Studienphase				
<b>Überschreitung max. Tagesdosis</b>	2,17	2,12	-0,05	-0,30	0,19	0,682
<b>Risikofälle für spezifische Wirkstoffe</b>						
<i>Agomelatin</i>	0,32	0,80	0,48	-0,51	1,47	0,452
<i>Amisulprid</i>	0,31	0,40	0,09	-0,57	0,75	1
<i>Trizyklische</i>	4,88	4,49	-0,39	-1,49	0,71	0,511
<i>Lithium</i>	1,61	2,42	0,81	-0,23	1,85	0,132
<b>Off-Label Use</b>	31,19	32,24	1,06	0,27	1,84	0,009
<b>Fälle mit relev. Laborunter. vor oder am Tag erster Gabe</b>						
<i>Agomelatin</i>	83,4	83,2	-0,22	-6,43	5,98	1
<i>Clozapin</i>	77,0	83,1	6,09	-3,43	15,61	0,233
<i>Lithium</i>	85,2	80,1	-5,12	-11,40	1,15	0,117
<i>Valproat</i>	31,7	31,3	-0,43	-5,32	4,47	0,905

## 6.2 Sekundäre Arbeitshypothesen

Die Auswertung der Qualitätsindikator-Daten ergab in einer ersten explorativen Analyse keine richtungweisenden Befunde in Bezug auf mögliche Unterschiede der zunächst untersuchten Parameter (Abschnitt 6.1) zwischen den verschiedenen beteiligten Kliniken (mit Ausnahme der durch die fest angestellte Pharmazeutin beratenen Klinik vitos Rheingau).

Wir entschieden uns daher, die Analyse der Besserung während der Behandlung und einen möglichen Zusammenhang zu den Verordnungsdaten auf die Veränderung des Schweregrads in der GAF-Skala zwischen Aufnahme und Entlassung zu beschränken, und nur die vitos Klinik Rheingau („Eichberger Modell“) als zusätzlichen Faktor in die Analysen mit aufzunehmen.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse eines gemischten Regressionsmodells mit zufälligen Effekten auf der Ebene des Studienzentrums, um die zentrumsspezifische Heterogenität zu berücksichtigen. Der Koeffizient zeigt den Effekt auf die Veränderung des GAF-Wertes zwischen Aufnahme und Entlassung des Behandlungsfalles auf seiner natürlichen Skala, das heißt, dass zum Beispiel teilstationäre Behandlungsfälle insgesamt etwa -4,7 Punkte weniger Veränderung auf der GAF-Skala erreichten als vollstationäre. Die Tabelle zeigt, dass das Vorliegen mindestens einer Verordnung aus den Bereichen Antichol. Kombi., CYP-450 Interakt., QT-Kombi oder Priscus für Patienten mit dem Alter > 64 Jahre nicht zu einer Verschlechterung der Behandlungsergebnisse gemessen an der Veränderung der GAF-Skala geführt hatte.

**Tabelle 6:** Mehrebenenmodell zur therapeutischen Besserung (Veränderung der GAF-Skala von Aufnahme bis zur Entlassung)

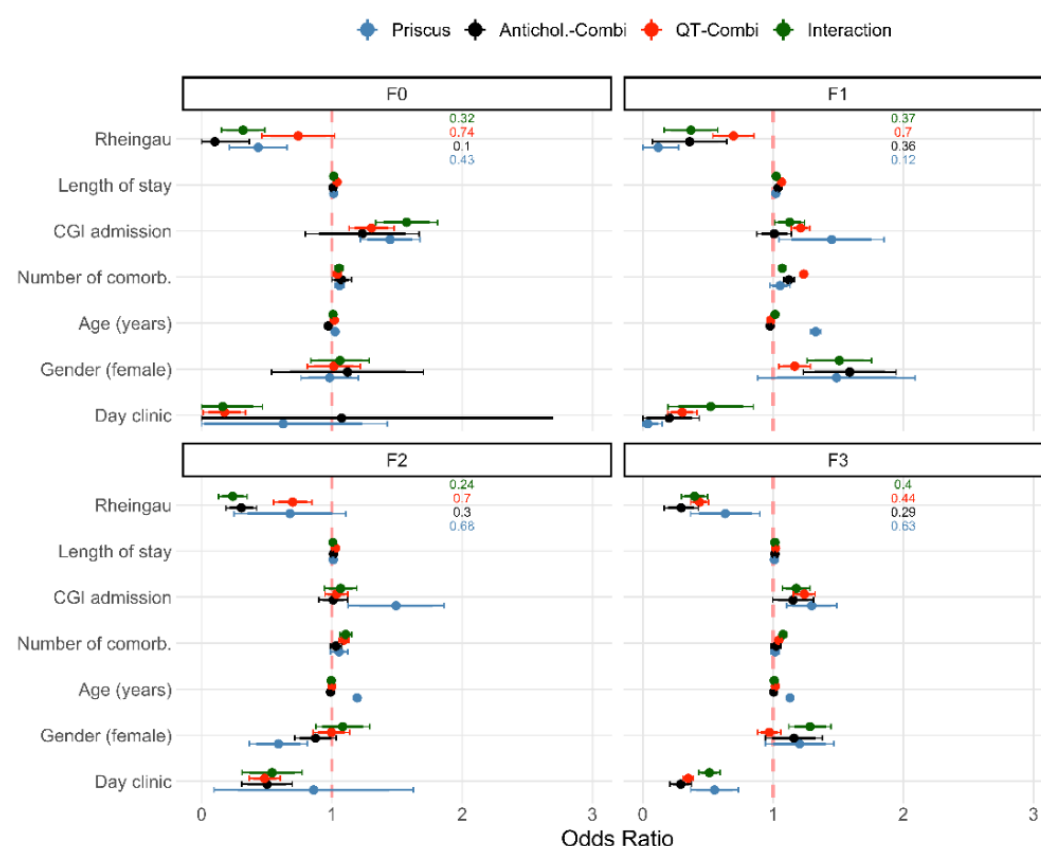
	Koeffizient	95% KI des Koeffizienten	SE	t-Wert	
Konstante	29,69	32,52	26,86	1,44	20,55
Teilstationär	-4,74	-4,34	-5,15	0,2	-23,22
Geschlecht (weiblich)	-0,07	0,18	-0,32	0,13	-0,56
Aufnahmealter	0,01	0,02	0	0	1,8
HD F1	8,34	8,88	7,81	0,27	30,5
HD F2	6,36	6,95	5,76	0,3	20,95
HD F3	9,18	9,72	8,64	0,27	33,5
HD F4	8,8	9,51	8,09	0,36	24,21
HD F6	6,41	7,22	5,6	0,41	15,46
HD F7	2,05	3,38	0,73	0,68	3,03
HD Sonstige	2,02	3,5	0,54	0,75	2,68
Anzahl Nebendiagnosen	-0,45	-0,4	-0,5	0,03	-17,62
CGI Aufnahme	-0,99	-0,81	-1,18	0,09	-10,49
Verweildauer	0,08	0,09	0,08	0	28,08
GAF Aufnahme	-0,48	-0,47	-0,5	0,01	-77,51
Antichol. Kombi	0,28	0,78	-0,22	0,26	1,1
CYP-450 Interakt.	-0,06	0,32	-0,43	0,19	-0,29
QT-Kombi	0,23	0,49	-0,03	0,13	1,76
Priscus	0,45	1,01	-0,12	0,29	1,55

Untersucht wurde die Veränderung des GAF-Wertes zwischen Aufnahme und Entlassung mit zufälligen Effekten auf der Ebene des Studienzentrums unter Einbezug des Vorliegens der 4 Felder problematischer Verschreibungen.

HD F1 Substanzbezogen, HD F2 Schizophrenie (wahnhaft), HD F3 Affektiv, HD F4 Neurot. Belast., HD F6 Persönlichkeitsstörungen, HD F7 Intelligenzminderung, KI: Konfidenzintervall, SE= Standardfehler, CYP-450-Interaktion: Interaktion durch Verstoffwechslung in der Enzymgruppe Cytochrome P450. QT-Kombi.: Die gleichzeitige Gabe von mehr als einem QT-Zeit verlängernden Arzneimittel. Antichol.-Kombi.: Die gleichzeitige Gabe von mehr als einem Anticholinergikum. Priscus: Die Gabe von potentiell inadäquaten Arzneimitteln für ältere Patienten an Behandlungsfälle > 64 Jahre.

Abbildung 8 zeigt die aus den Modellkoeffizienten errechneten Odds-Ratios der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens mindestens einer Medikamentengabe bzw. Wirkstoffkombination aus den untersuchten Bereichen Anticholinergika-Kombination, CYP-450-Interaktion, QT-Zeit-verlängernde Kombinationen oder Priscus-Listenverordnung bei Patienten > 64 Jahren.

Die Darstellung der Effekte als Odds-Ratio bedeutet in ihrer Interpretation, dass zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer gleichzeitigen Verordnung mehrerer QT-Zeit verlängernden Arzneimittel im Studienzentrum Rheingau für die Diagnosegruppe F0 um etwa ein Viertel verringert war im Vergleich zu den anderen Studienzentren (Odds-Ratio = 0.74).



**Abbildung 7:** Gemischten, logistisches Regressionsmodells mit zufälligen Effekten auf der Ebene des Studienzentrums

Rheingau: vitos Klinikum Rheingau („Eichberger Modell“ mit fest angestellter Pharmazeutin;  
 Length of stay: Behandlungsdauer in Tagen; CGI admission: CGI-Schweregrad bei der stationären Aufnahme; Number of comorb.: Anzahl der Nebendiagnosen; Age (years): Alter in Jahren; Gender (female): weibliches Geschlecht; Day clinic: Tagesklinische Behandlung

### 6.3 Schlussfolgerungen und kritische Diskussion

Die zentrale Hypothese dieser Studie war, dass es möglich ist, aufgrund der Identifizierung von Leitlinien- und Empfehlungsabweichungen ein IT-gestütztes Instrument zu entwickeln, das

in Verbindung mit der Präsentation der Befunde aus der ersten Studienperiode bei den Arzneimittelverordnern in den 10 beteiligten Kliniken zu einer signifikanten Änderung des ärztlichen Ordnungsverhaltens in Bezug auf problematische Arzneimittelverordnungen führt. Diese Hypothese konnte weder in Bezug auf die ausgewählten Prüfkriterien, noch in Bezug auf sekundäre Kenngrößen bestätigt werden.

Dieses Ergebnis kann unterschiedliche Gründe haben. Aus unserer Sicht wurde mit hohem organisatorischen und programmiertechnischem Aufwand ein dafür angepasstes IT-gestütztes Tool so in das bestehende Krankenhausinformationssystem integriert, dass der Anwender bereits an einer Umfärbung des im Patientenadressfeld befindlichen Wortes ITAT erkennen konnte, dass Hinweise auf eine möglicherweise problematische Verordnung vorliegen. Aufgabe des Behandlers wäre dann gewesen, das ITA-Instrument durch einen einfachen Mausklick aufzurufen, die dort befindlichen Hinweise und im Regelfall schon gegebenen Empfehlungen für eine Alternativmedikation zu prüfen und ggf. umzusetzen. Eine weitere Möglichkeit bestand z.B. für den Oberarzt, der den Medikationsprozess supervidiert, für eine ganze Station die Hinweise des ITAT aufzurufen und ggf. auszudrucken, um in der Visite dann die entsprechenden Warnhinweise zu bearbeiten. Auch für die Schulung wurden umfangreiche Unterlagen generiert. Diese geben über die einfache Nutzung des ITAT durch einen Mausklick hinaus in Form eines Flyers im Kitteltaschenformat die Möglichkeit, wesentliche Problemverordnungen mit dem eigenen Ordnungsverhalten kritisch abzugleichen. Schließlich wurden die Ergebnisse der Auswertung der ersten Studienperiode in den vitos-Beiräten den ärztlichen Direktoren bzw. Klinikdirektoren aller Klinikstandorte präsentiert und mit ihnen diskutiert.

Offensichtlich haben alle diese Maßnahmen zu keiner statistisch nachweisbaren Änderung des Ordnungsverhaltens geführt. Man kann diskutieren, ob Art und Umfang der durchgeführten Schulungen ausreichend gewesen sind. Die Anwendung des Tools ist allerdings sehr einfach und die gegebenen Therapieempfehlungen oder Änderungsvorschläge leicht verständlich. Durch die bestehenden Datenschutzauflagen (vollständige Anonymisierung der Datensätze durch Ersatz der Behandlungsfallnummer durch eine Codenummer, Ersatz des Behandlungsdatums durch den numerischen Behandlungstag beginnend mit der Aufnahme an Tag 1 usw.) und die Auflage der Ethik-Kommission, ausschließlich retrospektive Analysen bereits abgeschlossener klinischer Fälle vornehmen zu dürfen, wenn auf die Einholung einer persönlichen Einverständniserklärung verzichtet werden soll, war es weder möglich, die tatsächliche Nutzung des ITAT zu erfassen und zu quantifizieren, noch Rückschlüsse auf die einzelnen Behandler zu ziehen, um ggf. mit ihnen persönlich Kontakt aufzunehmen und Verbesserungen ihres Ordnungsverhaltens zu diskutieren.

Trotz dieser Kritik sind die erzielten Ergebnisse für die Weiterentwicklung von großem Nutzen. Sie liefern eine gute Grundlage für die qualifizierte Umsetzung der im Krankenhauszukunftsgesetz beschriebenen Fördertatbestände 4. und 5. zur Einführung von teilautomatisierten Expertensystemen sowie zur Verbesserung des Arzneimittelverordnungs- und -vergabesystems in den psychiatrischen Kliniken. Aufgrund der dort vorgegebenen Auflagen, insbesondere der Notwendigkeit, den ärztlichen Entscheidungsprozess nach Ausgabe von Warnmeldungen u.a. für Kontraindikationen bzw. Wechselwirkungen von Arzneimitteln einschließlich der Entscheidung für oder gegen eine solche automatisiert gegebene Empfehlung gerichtsfest und nachvollziehbar zu dokumentieren, ist zukünftig davon auszugehen, dass solche Expertensysteme spätestens bis zum Jahr 2025 wesentlich höheres Gewicht dadurch bekommen, dass eine Prüfung der problematisierten Verordnungen zur Auflage gemacht werden wird.

Schließlich ist darauf hinzuweisen, dass mit Arzneimittelinteraktionen verbundene patientenrelevante Endpunkte wie z.B. unerwünschte Ereignisse nicht erfasst werden konnten, da die Studie sich allein auf vorhandene Routinedaten stützen musste. Es wäre wünschenswert, dass solche Ereignisse zum Bestandteil der digitalen Standarddokumentation würden, um sie einer kontinuierlichen Auswertung und Qualitätssicherung zugänglich zu machen.

## **7. Beitrag für die Weiterentwicklung der GKV-Versorgung und Fortführung nach Ende der Förderung**

Im Rahmen dieser Studie konnte gezeigt werden, dass zumindest innerhalb eines Krankenhauskonzerns eine zentrale Zusammenführung und Auswertung pharmakologischer Behandlungsdaten nicht nur durch geeignete Datenzusammenführung möglich ist, sondern dass auch unmittelbar für die klinische Praxis brauchbare Handlungsanweisungen abgeleitet werden können. Sie sind geeignet, das Risiko potentieller Nebenwirkungen deutlich zu reduzieren und werden zur frühzeitigen Erkennung von ungünstigen Kombinationsbehandlungen beitragen.

Die in den teilnehmenden Kliniken erzielten Ergebnisse sind geeignet, um sie in die Versorgung zu überführen. Auf Grundlage der erarbeiteten Datenbank und der dazugehörigen Algorithmen können Abweichungen von medikamentösen Verordnungsleitlinien und ungünstige medikamentöse Kombinationen zukünftig nicht nur nach halbjähriger Ausleitung von Daten, sondern grundsätzlich auch in Echtzeit (beispielsweise wöchentlich) identifiziert und damit einer unmittelbaren pharmazeutischen Beratung zugänglich gemacht werden.

Durch Publikationen und auf der dafür geschaffenen Homepage (<https://osa-psy.de>) werden diese Ergebnisse öffentlich gemacht werden und damit anderen psychiatrischen Kliniken



grundsätzlich zur Nutzung zur Verfügung stehen. Für die mehr als 80 psychiatrischen Krankenhäuser bzw. Fachabteilungen mit gleichem Krankenhausinformationssystem (Nexus KIS) können die definierten Datenbankabfragen und das programmierte IT-Tool dort relativ einfach implementiert und verwendet werden.

Seitens des Krankenhauskonzerns (vitos gGmbH Kassel) wurde die Fortführung des Projekts über den Förderzentrum hinaus beschlossen und im Jahr 2020 zum dauerhaften Konzern-Projekt erklärt. Dies soll im Jahr 2020 beginnend schrittweise und dauerhaft für die zehn beteiligten Kliniken etabliert werden. Hierzu erfolgt in diesem Jahr zusätzlich zur Regelversorgung die unbefristete Einstellung eines beratenden Pharmazeuten (1 VK-Stelle), der auf Grundlage der Auswertungsalgorithmen des OSA-PSY-Projekts und unter Nutzung des IT-gestützten Arzneimittelverordnungstools (ITAT) zunächst die beiden Kliniken vitos Hochtaunus und vitos Rheingau wöchentlich und einzelfallbezogen beraten wird, sowie in den verbleibenden 8 vitos-Kliniken in vierteljährlichen Abständen die zur Verfügung stehenden Befunde präsentieren und therapeutische Optionen aufzeigen wird. Nach Ermittlung des Personalbedarfs ist dann die schrittweise Einstellung weiterer klinischer Pharmazeuten in dem dafür benötigten Umfang geplant.

Im Rahmen der mit der AOK Hessen außerhalb der Förderung durch das OSA-PSY-Projekt geplanten Analyse der Rezeptverordnungsdaten für die einjährigen ambulanten Nachbeobachtungsphasen nach den OSA-PSY-Studienperioden werden nach Vorliegen der Genehmigung durch die Aufsichtsbehörde aus den einjährigen ambulanten Rezeptverordnungsdaten (Erhebungsende 31.12.2021) Erkenntnisse über die Kontinuität der medikamentösen Behandlung nach der stationären Behandlung sowie über Art der Präparate- und Dosiswahl im ambulanten Bereich erwartet.

Die im Rahmen der stationären und tagesklinischen psychiatrischen Behandlung erhobenen Befunde und entwickelten Auswertungsstrategien sind grundsätzlich auch auf den ambulanten psychiatrischen Bereich übertragbar. Insbesondere für die Gruppe der älteren, oftmals multimorbiden Patienten besteht hier bei Polymedikation durch verschiedene an der Behandlung beteiligte Fachdisziplinen und insbesondere auch in Altersheimen ein noch höherer Handlungsbedarf als im stationären psychiatrischen Bereich. Es ist geplant, hierfür eine entsprechend geeignete Projektförderung zu beantragen.

## 8. Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

### Erfolgte Publikationen (Full Paper, Abstracts bzw. Publikationen in Anlage 6)

Hefner G, Wolf J, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Roll SC, Messer T, Klimke A (2020) Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. *J Neural Transmission* 127:1185-1198. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02214-x>

Wolff J, Gary A, Jung D, Normann C, Kaier K, Binder H, Domschke K, Klimke A, Franz M (2020) Predicting patient outcome in psychiatric hospitals with routine data: a machine learning approach. *BMC Medical Informatics and Decision Making (Open Access)*. Published online 06 February 2020. <https://doi.org/10.1186/s12911-020-1042-2>

Hefner G, Hahn M, Hiemke C, Toto S, Wolff J, Roll SC, Klimke A (2021) Pharmacodynamic Drug-Drug interactions of QT-prolonging drugs in hospitalized psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*, published online 08 January 2021. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02291-y>

Hefner G, Hahn M, Toto S, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, Klimke A (2020) Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Published online 08 October 2020. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03012-w>

Toto S, Hefner G, Hahn M, Hiemke C, Roll SC, Wolff J, Klimke A (2021) Current use of anticholinergic medications in a large naturalistic sample of psychiatric patients. *Journal of Neural Transmission*, published online 13 January 2021. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02298-5>

### Geplant:

- Roll SC, Hahn M, Hefner G, Wolff J, Klimke A et al. (in preparation) Prescription preferences and pharmaceutical guidance predict prevalence and type of potential drug-drug interactions in 10 psychiatric hospitals.
- Klimke A, Hefner G, Hahn M, Roll SC, Wolff J (in preparation) Prescription preferences of antipsychotic drugs in acute schizophrenia: Comparison of clinical therapy standards in 10 psychiatric hospitals
- Klimke A, Hefner G, Hahn M, Roll SC, Wolff J (in preparation) Improvement of major depression during drug treatment with antidepressants: Comparison of treatment strategies and clinical outcome in 10 psychiatric hospitals

### Veröffentlichung der Projektergebnisse und Therapieempfehlungen für die Allgemeinheit

Homepage des Projekts: <https://osa-psy.de>

## 9. Anlagen

**Anlage 1:** Digitalisierter Datensatz der teilnehmenden Kliniken

**Anlage 2:** Nationale und internationale Präsentationen der Konzeption des OSA-PSY-Projekts und der ersten Ergebnisse der Pilotstudie (2018)

**Anlage 3:** Flyer für den klinischen Gebrauch (Kitteltaschenformat) in der letzten (aktualisierten) Fassung vom 11.02.2020

**Anlage 4:** ITAT und Erläuterungen zu Anlage 4

**Anlage 4a:** Ablaufdiagramm Externes Expertengremium und Erläuterungen zu Anlage 4a

**Anlage 4b:** Schulung und Erläuterungen zu Anlage 4b

**Anlage 5:** Fallzahlplan – Geplante und erreichte Behandlungsfälle, die insgesamt in der ersten bzw, zweiten Studienphase eingeschlossen werden konnten

**Anlage 6:** Publikationen

### Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Die Zeitplanung des Projekts im Gantt-Chart .....	6
<b>Abbildung 2:</b> Pseudonymisierungsverfahren für den Datentransfer zwischen den teilnehmenden vitos-Kliniken und dem Rechenzentrum in Freiburg (IMBI), sowie für das spätere AOK-Teilprojekt nach Entlassung (anonymisierte Rezeptverordnungsdaten; ohne Förderung) .....	8
<b>Abbildung 3:</b> Vergleich des Anteils der Behandlungsfälle mit mindestens einer Gabe der jeweiligen Wirkstoffe zwischen Risikopatienten und nicht-Risikopatienten.....	18
<b>Abbildung 4:</b> Anteil Behandlungsfälle und -tage sowie Wirkstoffe mit Off-Label Verordnungen außerhalb der Zulassung .....	22
<b>Abbildung 5:</b> Mittlere Tagesdosierungen je Wirkstoff in mg und die jeweiligen zugelassenen Obergrenzen .....	23
<b>Abbildung 6:</b> Anteil der Behandlungsfälle, für die die untersuchten Wirkstoffe bereits zum Aufnahmezeitpunkt Aufnahme eingenommen wurden.....	25
<b>Abbildung 7:</b> Anteil der Behandlungsfälle und mit Kontrolluntersuchungen je Wirkstoff .....	26
<b>Abbildung 8:</b> Gemischtes, logistisches Regressionsmodells mit zufälligen Effekten auf der Ebene des Studienzentrums.....	30

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Liste der zusätzlichen Merkmale und Instrumente.....	16
<b>Tabelle 2:</b> TOP 8-Arzneistoffe nach Anzahl der Fälle mit Dosierung oberhalb der Tageshöchstdosis .....	23
<b>Tabelle 3:</b> Vergleich der Behandlungsfälle der Studienphase 1 bzw. 2 .....	27
<b>Tabelle 4:</b> Entwicklung bei den vier untersuchten problematischen Verordnungen .....	27
<b>Tabelle 5:</b> Entwicklung weiter Zielgrößen der Arzneimittelsicherheit.....	28
<b>Tabelle 6:</b> Mehrebenenmodell zur therapeutischen Besserung.....	29

# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

## Anlage 1: Digitalisierter Datensatz der teilnehmenden Kliniken

### I. §21 KHEntg-Datensatz (Auswahl für die retrospektive Datenanalyse)

1. Entlassender Standort: VITOS Klinik 1-10.
2. Entgeltbereich: Nur PSY stationär / teilstationär
3. KH-internes Kennzeichen des Behandlungsfalls M an..15: **Pseudonymisiert**
4. Krankenversichertennummer (Versicherten-ID) : **Pseudonymisiert**
5. Institutionskennzeichen KK Angabe bei GKV-Patienten: NUR AOK ja/nein
6. Geschlecht M a1
7. Aufnahme datum M an12 JJJJMMTTHHMM
8. Entlassungs-/Verlegungsdatum M an12 JJJJMMTTHHMM
9. Entlassungs-/Verlegungsgrund M an3
10. Alter in Jahren am Aufnahmetag K n..3
11. Anzahl interkurrenter Dialysen K n..3
12. Belegungstage in einem anderen Entgeltbereich K n..3
13. Beurlaubungstage im BpflV-Entgeltbereich K n..3
14. Kennung Besonderer Fall Modellvorhaben K n..1 0 oder 1, wenn Kennung gesetzt ist
15. Fachabteilung M an6
16. Datum der Aufnahme in die Fachabteilung M an12 JJJJMMTTHHMM
17. Datum der Verlegung-/Entlassung aus der Fachabteilung M an12 JJJJMMTTHHMM  
Diagnosenangaben (wiederholbar max. 50) fallbezogen
18. Diagnoseart M an..3 HD|ND
19. ICD-Version M an..6
20. Diagnoseschlüssel (ICD-Kode) M an..9  
Prozedurenangaben (wiederholbar max. 999) fallbezogen siehe Hinweise zu teilstationären Fällen!
21. OPS-Version M an..6
22. Prozedurenschlüssel (OPS-Kode) M an..11
23. OPS-Datum M an12 JJJJMMTTHHMM  
Modellvorhaben (§ 64b SGB V) (wiederholbar) fallbezogen
24. Vertragskennzeichen § 64b-Modellvorhaben M an..20
25. MOD-Leistungsschlüssel M an..20
26. MOD-Leistungsdatum M an12 JJJJMMTTHHMM  
Entgeltangaben des Behandlungsfalls (wiederholbar, max. 98)
27. Entlassender Standort K n2 leer|'01' ff.
28. Entgeltbereich M an3 'DRG'|'PSY'|'PIA' (siehe Hinweise): NUR PSY
29. Entgeltanzahl M n..3 999
30. Tage ohne Berechnung/Behandlung K n..3 999

### II. Vitos-interne Qualitätsindikatoren

#### Bei Behandlungsbeginn

1. GAF
2. CGI
3. PANSS-8: Nur bei Patienten mit Psychose
4. BDI: Optional bei affektiver Störung

#### Bei Entlassung

5. GAF
6. CGI
7. PANSS-8: Nur bei Patienten mit Psychose
8. BDI: Optional bei affektiver Störung

Akronym: OSA-PSY

Förderkennzeichen: 01 VSF16009

### **Im Behandlungsverlauf**

9. *Datum Zwangsmaßnahmen (wiederholbar)*
10. *Art der Maßnahme,*
11. *Dauer (Ist)*

### **III. Arzneimittelverordnungsdaten OSA-PSY (wiederholbar)**

12. *Datum der Verordnung*
13. *Art der Änderung (Ansetzen, Absetzen, Dosisänderung)*
14. *Handelspräparatname*
15. *Wirkstoffname*
16. *Internationaler Code*
17. *Applikationsform (z.B. Tabletten, i. m., s. c., i. v.)*
18. *Dosis Menge (morgens-mittags-abends-zur Nacht)*
19. *Dosierungseinheit (z.B. mg, ml)*
20. *Bedarfsmedikation J/N*

### **IV. Arzneimittel-Aufklärung (wiederholbar)**

21. *Datum Aufklärung*
22. *Art der Aufklärung (z.B. Allgemeine Aufklärung Antipsychotika, Spezialaufklärung Hypericum)*
23. *Sprachverständigung erschwert (Kennziffer, z.B. fehlende Deutschkenntnisse, Auffassungsstörung bei Demenz)*

### **V. Klinische Daten**

24. *Gewicht (wiederholbar): Datum*
25. *Gewicht Angabe in kg*
26. *Körpergröße: cm*
27. *Raucherstatus (Nichtraucher, < 10 bzw. > 10 Zigaretten)*
28. *Unterbringungsstatus: Datum Änderung*
29. *Unterbringungsstatus: Art der Änderung*

### **VI. Apparative Daten**

30. *EKG: Datum, HF, QT-Zeit*

### **VII. Laborwerte (wiederholbar)**

31. *Datum der Abnahme*
32. *Parameter (z.B. Plasmaspiegel Clozapin)*
33. *Herkunft der Probe (z.B. Serum, Urin)*
34. *Laborkennzeichen (z.B. synlab)*
35. *Ergebnis*
36. *Einheit (z.B. ng/ml, IU/l)*

# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

## Anlage 2: Nationale und internationale Präsentationen der Konzeption des OSA-PSY-Projekts und der ersten Ergebnisse der Pilotstudie (2018)

- AG TDM AGNP Treffen, Universität Würzburg, 15.01.2018 – Vorstellung des Forschungsprojektes OSA-PSY in Verbindung mit dem Thema „Therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) in der Psychiatrie“
- Deutsche Gesellschaft für Biologische Psychiatrie (DGBP) 2018, Heidelberg, 14.-16.03.2018 – Vorstellung des Forschungsprojektes OSA-PSY innerhalb des Vortrages „Pharmakokinetische Aspekte in der Psychopharmakotherapie beim älteren Menschen“, s. Poster/ Abstracts: 1. Optimization of pharmacological treatment in hospitalized psychiatric patients (OSA-PSY), 2. Pharmakokinetische Aspekte in der Psychopharmakotherapie beim älteren Menschen

### Abstract:

**Methods:** *In a retrospective, cross-sectional pre-analysis, psychopharmacological treatment of 84 hospitalized patients were analyzed. Different patient variables were assessed to get an overview of current medical treatment. Based on the results, recommendations in collaboration with an extern expert panel will be presented to optimize the psychopharmacological therapy.*

**Results:** *In total, medication data of 84 hospitalized patients with a mean age (Mean  $\pm$  SD) of  $49.5 \pm 18.5$  years (21.4%  $\geq 65$  years) were analyzed. Several medical discrepancies between clinical treatment and evidence-based recommendations were detected. TDM was performed in only 18.4% of the patients who had at least one psychotropic drug with TDM level of recommendation 1 (strongly recommended, according to TDM consensus guidelines). Cardiac, anticholinergic and serotonergic high-risk drug combinations were given in 25.0%, 14.3% and 21.4% of the patients, respectively. Pharmacokinetic drug-drug interactions were detected in 26.2% of all patients, potentially inappropriate medication in 55.6% of patients aged  $\geq 65$  years. Lastly, 31.0% of the patients received at least 4 psychotropic drugs.*

**Conclusions:** *Medication management of psychiatric patients is highly complex and needs substantial improvement. Successful optimization requires an individual evidence-based monitoring, considering various parameters. In the future, the research project OSA-PSY will present an innovative new effective tool to optimize efficacy and safety of psychopharmacotherapy in hospitalized patients.*

- 13. Symposium Therapeutisches Drug Monitoring in der Psychiatrie, Alpbach, Österreich, 13.-15.06.2018 – Vortrag zum Thema „Arzneimittel-Interaktionsdatenbanken“, inklusive Vorstellung des Forschungsprojektes OSA-PSY

- World Congress of Psychiatry (WCP) 2018, Mexico City, 27-30.09.2018 - Vorstellung des Forschungsprojektes OSA-PSY (Posterbeiträge):
  - OSA-PSY: Optimization of pharmacological treatment in 10 psychiatric hospitals
  - Pre-analysis to detect first improvable parameter to optimize the pharmacological treatment in hospitalized psychiatric patients (OSA-PSY study)

Abstract:

**Materials and methods:** *In a retrospective pre-analysis, psychopharmacological treatment of 2791 psychiatric patients, hospitalized between 05/2016-05/2017, has been analyzed. Different patient variables have been assessed to get an overview of current medical treatment.*

**Results:** *Overall, 767 patients (27.5%) took psychotropic drugs with TDM level of recommendation 1 (strongly recommended, according to TDM consensus guidelines), but TDM was conducted scarcely. At day 10 of hospitalization, cardiac, anticholinergic and serotonergic high-risk drug combinations were given in 16.5%, 4.6% and 8.5% of the patients, respectively, according to guidelines. Moreover, pharmacokinetic drug-drug interactions could be detected in 17.6% of all patients. Overall, 330 patients (11.8%) were  $\geq 65$  years of which 145 patients (43.9%) received at least one potentially inappropriate drug for elderly patients during hospital stay, according to german Priscus-list. Lastly, 13.3% of the patients were polymedicated and received at least five psychotropic drugs.*

**Conclusions:** *Several medical discrepancies between clinical treatment and evidence-based recommendations and guidelines could be detected. In the future, an expert panel will decide which parameters should be finally considered for optimization of psychopharmacotherapy, and which methods should be used to reach this aim.*



# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

## Anlage 3: Flyer für den klinischen Gebrauch (Kitteltaschenformat) in der letzten (aktualisierten) Fassung vom 11.02.2020

### Vermeldung pharmakokinetischer Interaktionen

Wirkstoff	Möglicher Ersatz
Omeprazol und Esomeprazol	Pantoprazol
Melperon	Pipamperon oder Quetiapin
Levonprometazin	Anderer Antipsychotika, z.B. Quetiapin, Pipamperon
Carbamazepin	Antipsychotika, Lithium, Lamotrigin oder Antiepileptika: Levetiracetam, Valproat, Gabapentin
Ciprofloxacin, Erythromycin und Clarithromycin	Levofloxacin, Azithromycin oder Roxithromycin
Bupropion	Kein Ersatzarzneistoff vorhanden
Duloxetin	Venlafaxin

**Klinische Vorteile:**  
Vermeldung von 75,3 % pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (Datenbasis: vitos Kliniken 2017-2018)

**Weitere häufige Opfersubstrate (victim drugs), welche möglichst substituiert werden sollten:**

Wirkstoff	Möglicher Ersatz
Tizanidin	Tifenin
Meloprolool, Propranolol, Nebivolol	Bisoprolol
Promethazin	Sedierende Antipsychotika (z.B. Pipamperon), sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin), Meloclopramid, Domperidon, Cetirizin, Loratadin (nach Indikation)
Simvastatin	Pravastatin
Tamoxifen	Rucksprache mit Facharzt → keine Kombination mit CYP2D6 Inhibitoren (z.B. Duloxetin, Bupropion, Melperon, Paroxetin, Fluoxetin, Levomepromazin)

- Bei Verdacht auf pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen: Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) der Arzneistoffe durchführen. Eine Dosisanpassung kann notwendig sein.

### Vermeldung anticholinergischer Interaktionen

Wirkstoff	Möglicher Ersatz
Trizyklika: Amitriptylin (stark), Clomipramin (stark), Doxepin (stark), Nortriptylin (moderat), Trimipramin (stark), Biperiden (stark)	SSRI/SSNRI, sedierende Antipsychotika (z.B. Pipamperon)
Anticholinergika der ersten Generation: Promethazin (stark), Dimenhydrinat (stark), Diphenhydramin (moderat), Hydroxyzin (stark)	Bei Antipsychotika-induzierten EPS und dem Einsatz von Biperiden ggf. nach Serumspiegelbestimmung Dosisreduktion oder Umstellung des ausweisenden Antipsychotikums
Clozapin (stark), Olanzapin (moderat)	Sedierende Antipsychotika (z.B. Pipamperon), spätlerende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin) Meloclopramid, Domperidon, Cetirizin, Loratadin (nach Indikation)
	Kein Ersatzarzneistoff vorhanden
	Anderer Antipsychotika, z.B. Quetiapin, Risperidon

**Klinische Vorteile:**  
Vermeldung von 84,2 % anticholinergischer Wirkstoffe (Datenbasis: vitos Kliniken 2017-2018)

- Anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind abhängig von der Arzneistoffkonzentration im Blut.

- Bei Auftreten von UAW therapeutisches Drug Monitoring des anticholinergen Arzneistoffes und auf die minimale effektive Dosis einstellen.

#### OSA-PSY Study Group

Prof. Dr. Ansgar Klimke  
Prof. Dr. Silbylle Roll  
Prof. Dr. Martina Hahn  
Dr. Gudrun Hefner  
Dr. Serrin Toto  
Prof. Dr. Thomas Messer  
Prof. Dr. C. Hienke

## Optimierung der stationären Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen

OSA-PSY

02/2020

Empfehlungen aus der ersten Studienperiode (10/2017-09/2018)

### Leitlinien

Höheres Lebensalter

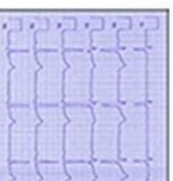
### Priscus-Liste

### Polypharmakotherapie

Pharmakogenetik  
rapid metabolizer

### Interaktionen

QT-Verlängerung



## Optimierte Pharmakotherapie auf Basis klinischer Daten (OSA-PSY I)

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Arzneimitteltherapiesicherheit ist ein immer wichtiger werdendes Thema in der Psychiatrie auch in einer alternden Gesellschaft. In der europäischen Union (EU) leidet über ein Drittel der Bevölkerung an einer psychischen Erkrankung. Eine wesentliche Behandlungsoption ist die Behandlung mit Psychopharmaka.

Viele Psychopharmaka besitzen dosisabhängig **anti-cholinerge** und **QT-Zeit-verlängernde** Eigenschaften. Zu hohe Konzentrationen oder additive Effekte bei Kombination mehrerer solcher Arzneistoffe können auch innerhalb der therapeutischen Referenzbereiche zu Unverträglichkeiten führen. Todesfälle aufgrund einer QT-Zeit-Verlängerung durch eine Spitzenumkehrtachykardie (Torsade de pointes) wurden bei Psychopharmaka als Einzelsubstanz und in Kombination beschrieben. Schwerwiegende, lebensbedrohliche anticholinerge unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden zumeist bei **Alterspatienten** und in höherer Serumkonzentration auch bei jüngeren Patienten beschrieben (z.B. Darmatonie und anticholinerges Delir). **Polypharmazie** bei psychiatrischen Patienten erhöht das Risiko für Arzneimittelinteraktionen, von denen die meisten vermeidbar wären. Neben der sorgfältigen klinischen Nebenwirkungserfassung kann therapeutisches Drug Monitoring bei **pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen** helfen.

Ergebnisse des vom Innovationsfonds über 3 Jahre geförderten Projekts zur Optimierung der stationären Arzneimitteltherapie bei psychischen Erkrankungen (OSA-PSY) über die erste einjährige Datenerhebungsphase (Ende 30.09.2018) mit insgesamt 27.396 Behandlungsfällen liegen nunmehr vor.

Die auf den Auswertungen beruhenden Empfehlungen der OSA-PSY-Expertenrunde verstehen sich nicht als Weisung oder Eingriff in die ärztliche Therapiefreiheit, sondern als Anregung zur erfolgreichen Optimierung der Pharmakotherapie in mehr als 3/4 der Behandlungsfälle.

Friedrichsdorf, und Eitville, 11.02.2020

Prof. Dr. A. Klimke

Prof. Dr. S. Röll

## Vermeldung von Medikamenten der Priscus-Liste im Alter (ab 65 Jahre)

Wirkstoff	Möglicher Ersatz
Benzodiazepine und Z-Substanzen: Alprazolam, Bromazepam, Brotizolam > 0,125 mg/d, Diazepam, Flunitrazepam, Flurazepam, Lorazepam > 2 mg/d, Lormetazepam > 0,5 mg/d, Nitrazepam, Oxazepam, Temazepam, Triazolam, Zolpidem > 5 mg/d, Zopiclon > 3,75 mg/d	Insolent Benzodiazepine bzw. Z-Substanzen unvermeidbar sind: Lorazepam ≤ 2 mg/d, Lormetazepam ≤ 0,5 mg/d, Brotizolam ≤ 0,125 mg/d, Zolpidem ≤ 5 mg/d, Zopiclon ≤ 3,75 mg/d
Haloperidol > 2 mg/d	Haloperidol ≤ 2 mg/d
Trizyklika Amitriptylin, Clomipramin, Doxepin, Imipramin, Nortriptylin, Trimipramin	Verschiedene Antidepressiva, z.B. Sertralin
Anthistaminika der ersten Generation: Dimenhhydrinat, Diphenhydramin, Dimethindol, Hydroxyzin, Doxylamin	Sedierende, niederdosierte Antipsychotika (z.B. Pipamperon), sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin), je nach Indikation: Meloclopramid, Domperidon, Cetirizin, Loratadin
<b>Clonidin</b>	ACE-Inhibitoren (z.B. Ramipril), AT1-Blocker (z.B. Valsartan), Beta-Blocker (z.B. Bisoprolol)
<b>Clozapin</b>	Kein Ersatzarzneistoff vorhanden, niedrig dosieren, Plasmaspiegelkontrollen
<b>Olanzapin &gt; 10 mg</b>	Olanzapin ≤ 10 mg, andere Antipsychotika (z.B. Risperidon, Quetiapin)

### Klinische Vorteile:

Verminderung von 81,6% potentiell inadäquater

Arzneistoffe für Alterspatienten

(Datenbasis: vitos Kliniken 2017-2018)

Weitere Infos unter: [www.priscus.de](http://www.priscus.de)

## Vermeldung von Medikamenten mit QT-Zeit-verlängernder Wirkung

Wirkstoff	Ersatzarzneistoff
Trizyklika: Amitriptylin (stark), Clomipramin (moderat), Doxepin (stark), Imipramin (moderat), Nortriptylin (moderat), Trimipramin (moderat)	Verschiedene Antidepressiva (z.B. Sertralin)
Levomopromazin (stark), Melperon (moderat)	Andere Antipsychotika (z.B. Quetiapin, Pipamperon) insbesondere zur Verminderung von Arzneimittelinteraktionen
Promethazin (moderat)	Sedierende Antipsychotika (z.B. Pipamperon), sedierende Antidepressiva (z.B. Mirtazapin), je nach Indikation: Cetirizin, Loratadin

*Klinische Vorteile: Verminderung von 10,8% von QT-Zeit verlängernden Arzneistoffen. Darüberhinaus wird die Verträglichkeit gesteigert, indem Levomopromazin (stark) und Melperon (moderat) durch Pipamperon oder Quetiapin (moderat) ersetzt wird, da die Wahrscheinlichkeit für Arzneimittelinteraktionen sinkt.* (Datenbasis: vitos Kliniken 2017-2018)

- Das QT-Zeit-Verlängerung / das Torsade de pointes-Risiko ist abhängig von der Arzneistoffkonzentration im Blut
- Bei Auftreten von UAWs therapeutisches Drug Monitoring des kardialen Risikoarzneistoffes durchführen, und auf die minimale, effektive Dosis einstellen
- Regelmäßige Elektrolytkontrolle: Hypokaliämie ist ein wichtiger Risikofaktor für QT-Zeit-Verlängerung
- Zur Reduktion der additiven QT-Zeit-Verlängerung sollte möglichst keine Kombination von Escitalopram, Citalopram, Haloperidol, Pimozid und Thioridazin mit weiteren QT-Zeit verlängernden Substanzen erfolgen (Kontraindikation gemäß Hersteller)
- Eine QT-Zeit über 500 ms ist erst ab einem Citalopram Serumkonzentration deutlich über dem therapeutischen Referenzbereich (50-110 ng/ml)

## **Anlage 4: ITAT**

### Erläuterungen zu Anlage 4:

1. Eine technische Beschreibung des ITAT (OSA-PSY) im Krankenhausinformationssystem Nexus/KIS einschließlich einer beispielhaften Datenbankabfrage (Pseudocode-Fragmente) für das Modul ITAT Patient.
2. Den Programmalgorithmus (Flußdiagramm) Teil I für die Einzelsubstanzen (Item 1-69) sowie Teil II Allgemeine Wirkstoffgruppen (Item 70-96)
3. Die dem Programmalgorithmus zugrundeliegenden Prüfkriterien (Version 1.0, 30.09.2018)
4. Eine Risikogruppenaufstellung in Form von ICD-10-Codes
5. Eine Referenzliste der Wirkstoffe mit Klassifikation nach anticholinergem Wirkung, Einfluss auf die QTc-Zeit im EKG, serotonerge Wirksamkeit, Priscus-Listenzugehörigkeit, Dosierungen einschließlich Obergrenzen (nach Leitlinie), Serumspiegelobergrenzen und Empfehlung zum therapeutischen Drug-Monitoring (TDM, Leitlinienempfehlung), sowie Beeinflussbarkeit durch den Raucherstatus
6. Eine Interaktionstabelle nach Wirkstoffen auf die Verstoffwechslung durch Cytochrom P450
7. Eine Kurzfassung der Priscus-Liste (AOK)
8. Eine Indikationstabelle mit den zugelassenen Diagnosen nach ICD-10 (Offlabel-Tabelle)

### Beschreibung: Umsetzung des ITAT (OSA-PSY) im Nexus/KIS

Im Rahmen des OSA-PSY-Projekts wurde im KIS des Vitos Konzerns („Nexus/KIS“) ein Interaktives Tool zur Optimierung der stationären Arzneimitteltherapie (ITAT) entwickelt und eingebunden. Das ITAT besteht hierbei aus zwei KIS-Modulen:

1. Eine patientenzentrierte Übersichtsseite, die ausgehend von der Medikation des Patienten Handlungsempfehlungen anzeigt („ITAT Patient“).
2. Eine Stationsbezogene Übersicht, die eine Auflistung aller auf der Station verordneten Medikamente mit Handlungsempfehlungen anzeigt („ITAT Station“).

Inhaltliche Basis für das ITAT stellten 96 Arzneistoffe dar, zu denen Informationen zu folgenden Kriterien hinterlegt wurden:

- die Kombination von anticholinerg wirksamen Substanzen
- die Kombination von Substanzen mit QT-Zeit verlängernder Wirkung
- Medikamente, die auf der sog. Priscus-Liste aufgelistet sind und daher möglichst bei Patienten ab 65 Jahre nicht verordnet werden sollten
- Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen, welche die Blutspiegel von Psychopharmaka klinisch relevant beeinflussen
- Polypharmazie mit mehr als 5 Psychopharmaka (Kombination von mind. 5 Medikamenten mit ATC-Code N03 – N06)
- Neuropsychopharmaka, bei denen ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) dringend empfohlen wird (Empfehlungsgrad 1).

Die Beziehungen zwischen den 96 Wirkstoffen und Kriterien wurde in angehängtem Algorithmus definiert.

Anhand dieser Kriterien wurden 96 Datenbank-Abfragen definiert, die auf die Verordnungsdaten der KIS-Datenbank zugreifen und in die beiden ITAT-Module eingebunden wurden. In den Abfragen wird dabei auf verschiedene Tabellen des KIS zugegriffen, insbesondere:

- stationäre Medikamenten Verordnung
- Patientenstammdaten
- Episoden und Patientenaufenthalte
- Laborbefunde
- Tabelle für die medizinische Dokumentation (Diagnosen- und Maßnahmen)
- Tabelle für die Dokumentation der Arzneimittelverabreichung durch die Pflege

#### ITAT-Module:

##### 1. ITAT Patient

In diesem Modul werden alle zutreffenden Handlungshinweise zur aktuellen Medikation eines ausgewählten Patienten angezeigt.

Die o.g. 96 Datenbankabfragen wurden dafür jeweils in sog. Dateninseln in selbst zu definierende HTML-Formulare des KIS eingebunden. Die Datenbankabfragen wurden so umgesetzt, dass Sie nur bei Vorhandensein der relevanten Arzneistoffe und Zutreffen der o.g. Kriterien einen entsprechenden Hinweistext ausgeben. Auf diesem Wege entsteht die in Abb. 1.1 und Abb. 1.2 dargestellte ITAT-Seite.

Eine beispielhafte Datenbankabfrage ist in Codefragment 1.1 dargestellt.

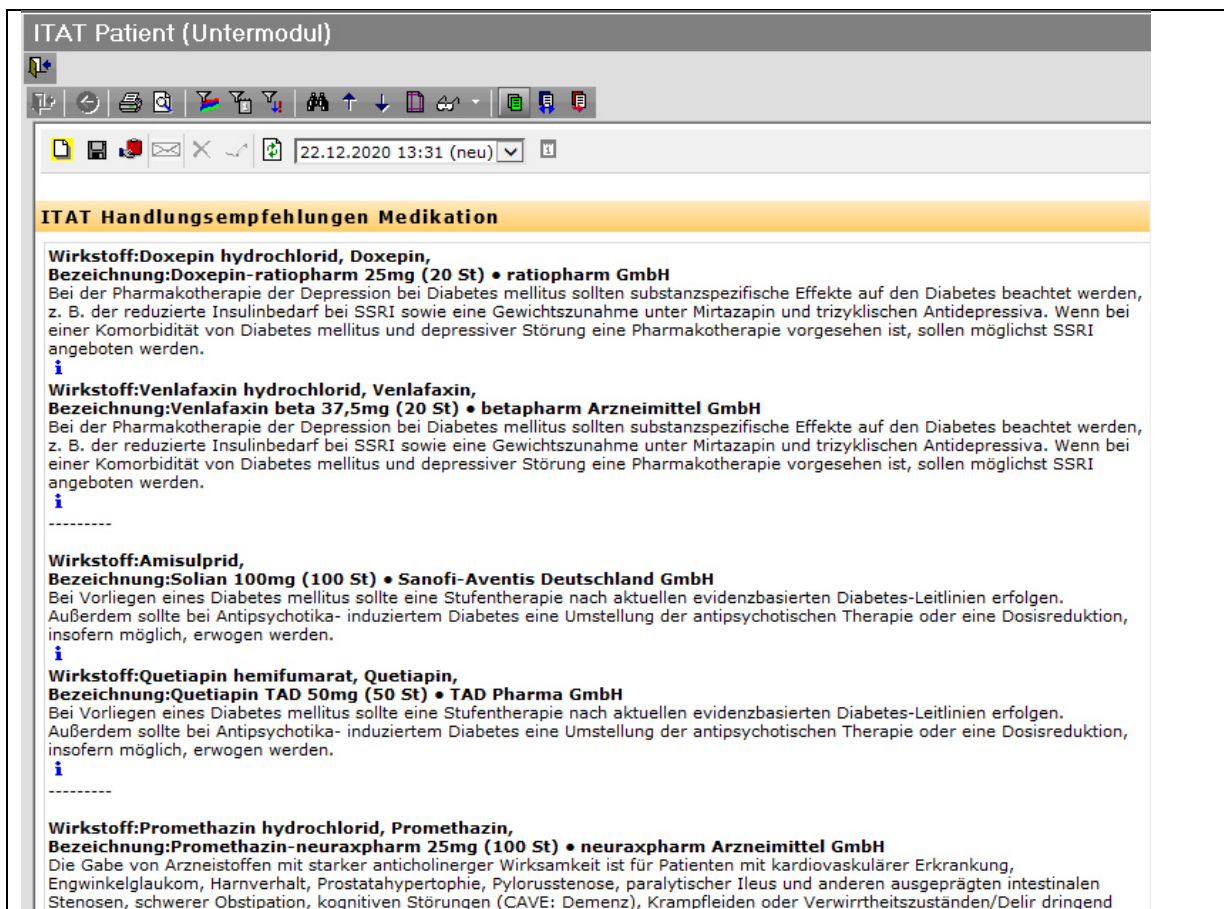


Abb. 1.1.: Modul „ITAT Patient“.  
Anzeige der ITAT Hinweise für einen Patienten in einer HTML Seite im KIS.

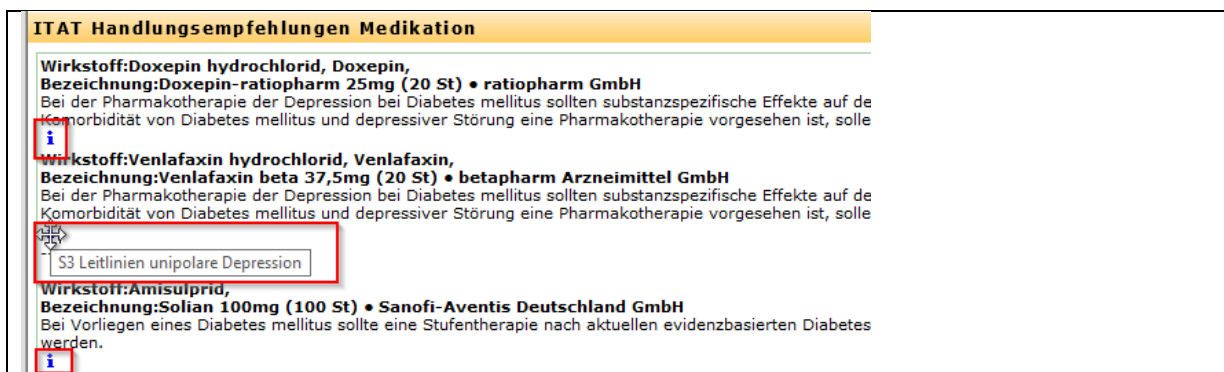


Abb. 1.2.: Modul „ITAT Patient“.  
Zusatzinformationen zur Quelle der Handlungsempfehlung werden durch einen Tooltip im blauen Info-Icon („i“) angezeigt (Anzeige durch „Überfahren“ des Icons mit dem Mauszeiger).

```
select distinct Wirkstoff,
    Bezeichnung,
    'Eine Kontrolle der Transaminasen sollte zu Beginn der Behandlung, nach ca. 3, 6, 12
    und 24 Wochen sowie bei klinischer Indikation erfolgen. Bei Anstieg der Transamina
    senwerte über das 3-Fache des oberen Normbereichs sollte die Gabe von Agomelatin
    beendet werden. (Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie) as ITAT
from <Tabelle medizinische Verordnung>,
    <Tabelle Behandlungsepisoden KIS>,
    <Tabelle Pat.-Aufenthalte KIS>,
    <Tabelle Diagnosen>,
    <Tabelle Patienten Stammdaten>
where MANDANT = <aktueller KIS-Mandant>
    and <Verknüpfung der selektierten Tabellen (JOINS)>
    and KIS-Aufnahmenummer = <aktuelle Patientenummer>
    and atc_code like 'N06AX22%'
```

Codefragment 1.1.: Beispielhafte Datenbankabfrage\* für das Modul „ITAT Patient“.  
Über die Abfrage werden alle Arzneimittel des aktuellen Patienten angezeigt, die den ATC-Code „N06AX22“ besitzen (Wirkstoff: Agomelatin) und als Handlungsempfehlung eine Kontrolle der Transaminasen [...] vorge-schlagen.

\*)Die Abfrage ist im Pseudocode dargestellt, da die Datenbankstruktur des KIS-Herstellers nicht veröffentlicht werden darf.

2. ITAT Station

In diesem Modul wird eine Übersicht der zutreffenden Handlungshinweise aller Patienten einer ausgewählten Station angezeigt. Für eine bessere Übersicht wurde hierfür keine HTML-Seite zur Anzeige gewählt, sondern eine Übersichtsliste des sog. „Listmanager“ im KIS. Grundlage für diese Übersichtsliste sind die 96 Datenbankabfragen, die über UNION-Joins mitei- nander verknüpft und auf alle Patienten der ausgewählten Station angewendet werden. Es entsteht die Übersicht, die in Abb. 2.1 dargestellt ist. Die Übersichtsliste lässt sich nach Spalten sortieren und filtern. Zudem ist ein Export in ein Microsoft Excel-Format möglich, wo eine individu- elle Nutzung und Weiterverarbeitung der Liste möglich ist. Ein beispielhafter Auszug der Datenbankabfrage ist in Codefragment 2.1 dargestellt.

PATNR /	VORNAME	NACHNAME	Präparat1	WIRKSTOFFE1	PRÄPARAT2	WIRKSTOFFE2	HANDLUN
			Solan 100mg (100 St)   Sanofi-Aventis Deutschland...	Amisulprid	Solan 100mg (10...	Amisulprid	Ein TDM d
			Solan 100mg (100 St)   Sanofi-Aventis Deutschland...	Amisulprid	Tavor 1,0mg (50 ...	Lorazepam	Ein TDM d
			Solan 100mg (100 St)   Sanofi-Aventis Deutschland...	Amisulprid	Verlafaxin beta 3...	Verlafaxin hydroc...	Ein TDM d
			Solan 100mg (100 St)   Sanofi-Aventis Deutschland...	Amisulprid	Voltaren Emulgel (...	Diclofenac diethyl...	Ein TDM d
			Solan 100mg (100 St)   Sanofi-Aventis Deutschland...	Amisulprid	Zolpidem STADA...	Zolpidem hemitr...	Ein TDM d
			Zopiclon STADA 7,5mg (20 St)   STADAPHARM Gm...	Zopiclon			Potentiell ir
			Zopiclon STADA 7,5mg (20 St)   STADAPHARM Gm...	Zopiclon	Tavor 2,5mg Expi...	Lorazepam	Die Kombir
			Zopiclon STADA 7,5mg (20 St)   STADAPHARM Gm...	Zopiclon	Tavor 1,0mg Expi...	Lorazepam	Die Kombir
			Tavor 2,5mg Expidet (50 St)   Pfizer Pharma PFE Gm...	Lorazepam			Potentiell ir
			Tavor 2,5mg Expidet (50 St)   Pfizer Pharma PFE Gm...	Lorazepam	Zopiclon STADA...	Zopiclon	Die Kombir

Abb. 2.1: Modul „ITAT Station“:  
Listmanagerabfrage auf eine auszuwählende Station

```
[...] union
select distinct PatNr,
    Vorname,
    Nachname,
    Präparat1,
    Wirkstoffe1,
    Präparat2,
    Wirkstoffe2,
    'Eine Kontrolle der Transaminasen sollte zu Beginn der Behandlung, nach ca. 3, 6, 12
    und 24 Wochen sowie bei klinischer Indikation erfolgen. Bei Anstieg der Transamina
```

```

senwerte über das 3-Fache des oberen Normbereichs sollte die Gabe von Agomelatin be
endet werden.' as Handlungsempfehlung
from <Tabelle medizinische Verordnung>,
<Tabelle Behandlungsepisoden KIS>,
<Tabelle Pat.-Aufenthalte KIS>,
<Tabelle Diagnosen>,
<Tabelle Patienten Stammdaten>
where MANDANT = <aktueller KIS-Mandant>
and <Verknüpfung der selektierten Tabellen (JOINS)>
and KIS-Aufnahmenummer = <aktuelle Patientennummer>
and atc_code like 'N06AX22%'
and Station = <aktuelle_Station_im_KIS>
union
select distinct PatNr,
Vorname,
Nachname,
Präparat1,
Wirkstoffel,
Präparat2,
Wirkstoffe2,
'Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bitte TDM von Amisulprid durchführen.
In der Regel bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min Dosis halbieren;
bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min Dosis auf 1/3 reduzieren.
Amisulprid ist kontraindiziert bei Nierenerkrankungen mit einer Kreatinin-Clearance <
10 ml/min.' as Handlungsempfehlung
from <Tabelle medizinische Verordnung>,
<Tabelle Behandlungsepisoden KIS>,
<Tabelle Pat.-Aufenthalte KIS>,
<Tabelle Diagnosen>,
<Tabelle Patienten Stammdaten>
where MANDANT = <aktueller KIS-Mandant>
and <Verknüpfung der selektierten Tabellen (JOINS)>
and KIS-Aufnahmenummer = <aktuelle Patientennummer>
and atc_code like 'N05AL05%'
and (ICD-10-Code like '%N17.*'
or ICD-10-Code like '%O60.*'
or ICD-10-Code like '%N19.*'
or ICD-10-Code like '%N05.*'
or ICD-10-Code like '%N16.*'
or ICD-10-Code like '%Z49.*'
or ICD-10-Code like '%N28.*'
or ICD-10-Code like '%N25.*'
or ICD-10-Code like '%N23.*'
or ICD-10-Code like '%R94.*'
or ICD-10-Code like '%N18.*'
or ICD-10-Code like '%P96.0%'
or ICD-10-Code like '%O0.*'
or ICD-10-Code like '%N99.*'
or ICD-10-Code like '%O90.*'
or (to_char(sysdate, 'YYYYMMDD') - Patient_geb_dat) >= 650000)
and Station = <aktuelle_Station_im_KIS>
union
select [...]

```

Codefragment 2.1: Beispielhafter Ausschnitt der Datenbankabfrage\* des Listmanagermoduls „ITAT Station“. In den abgebildeten Teilabfragen werden

- alle Arzneimittel des aktuellen Patienten angezeigt, die den ATC-Code „N06AX22“ besitzen (Wirkstoff: Agomelatin) und als Handlungsempfehlung eine Kontrolle der Transaminasen [...] vorgeschlagen
- alle Arzneimittel des aktuellen Patienten angezeigt, die den ATC-Code „N05AL05“ besitzen (Wirkstoff: Amisulprid), wenn dieser Patient die Diagnose einer Niereninsuffizienz aufweist (N17.\*, O60.\*, N19.\*, etc.) und älter als 65 Jahre ist. In diesen Fällen wird als Handlungsempfehlung die Durchführung eines TDM von Amisulprid [...] vorgeschlagen.

\*)Die Abfrage ist im Pseudocode dargestellt, da die Datenbankstruktur des KIS-Herstellers nicht veröffentlicht werden darf.

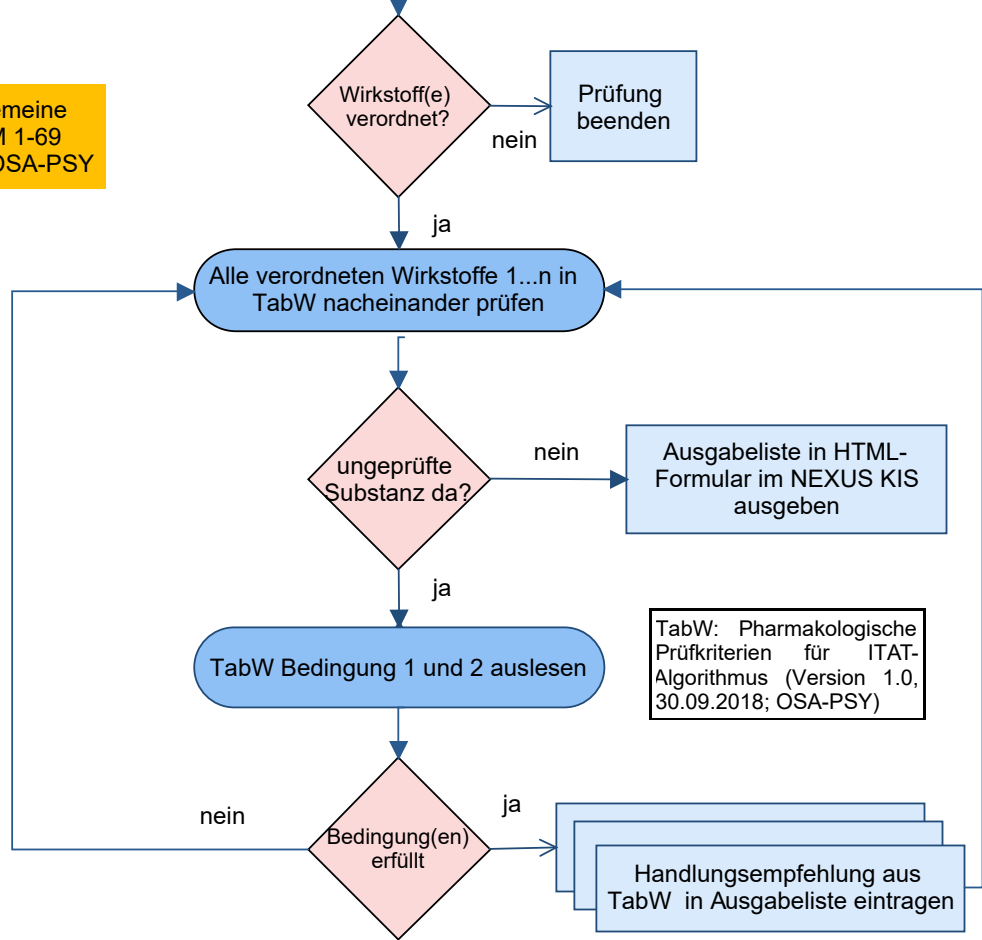
Die beiden ITAT-Module wurden von den KIS-Administratoren in die Modulübersicht der entsprechenden Anwender eingehängt, so dass diese einfach darauf zugreifen können.

Auslesen der individuellen Tagesmedikation (ATC-Codes), Alter, Merkmal Schwangerschaft, ICD-Hauptdiagnose (HD) und Nebendiagnosen (ND)

## TEIL I

ITAT-Algorithmus: Allgemeine Wirkstoffgruppen ITEM 1-69  
Version 1.0, 30.09.2018 OSA-PSY

*Hinweis: Alle Bedingungen müssen für jeden verordneten Wirkstoff geprüft werden*





Auslesen der individuellen Tagesmedikation (ATC-Codes), Alter, Merkmal Schwangerschaft, ICD-Hauptdiagnose (HD) und Nebendiagnosen (ND)

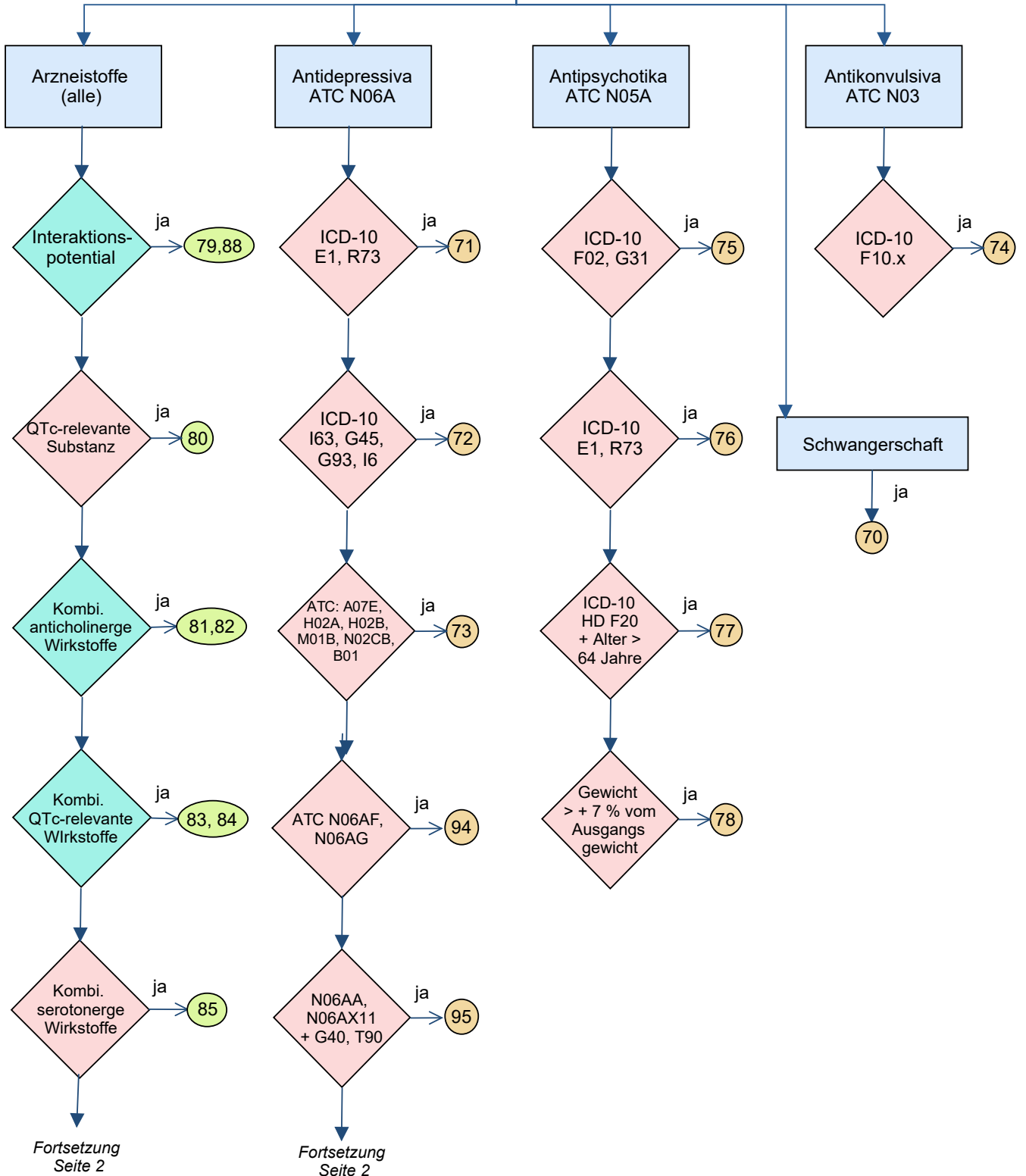
## TEIL II

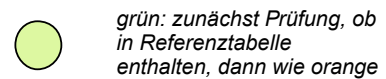
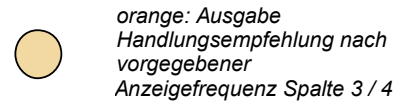
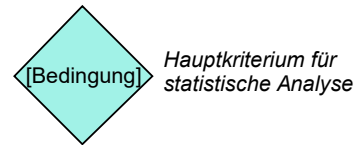
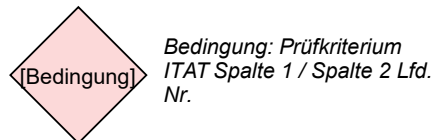
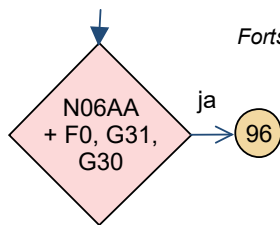
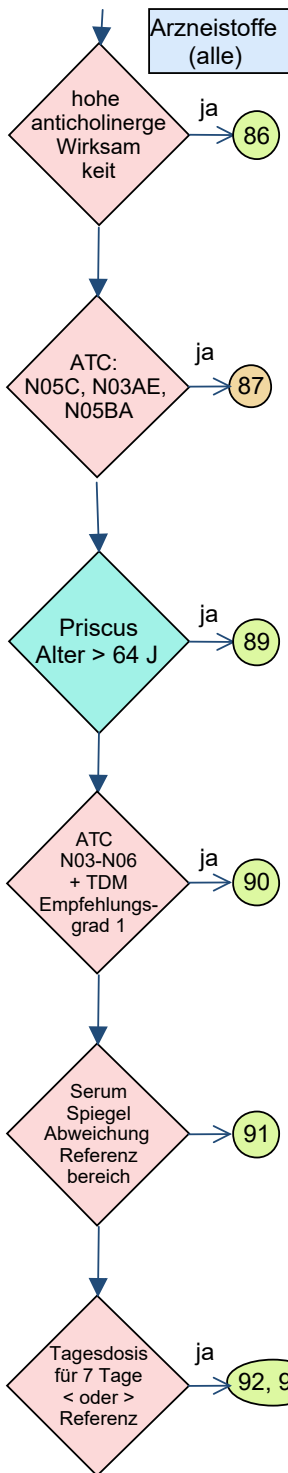
ITAT-Algorithmus: Allgemeine Wirkstoffgruppen ITEM 70-96  
Version 1.0, 30.09.2018 OSA-PSY

*Hinweis: Alle Bedingungen müssen für jeden verordneten Wirkstoff geprüft werden*

Prüfung, ob weitere Arzneistoffe verordnet wie in Teil I beschrieben

Prüfung, ob Wirkstoff aus Arzneistoffliste verordnet wird (Tagesmedikation)





QTc: Frequenzkorrigierte QT-Zeit im EKG  
 ATC: amtliche Klassifikation für pharmakologische Wirkstoffe(BfArM)

Referenztabellen (grüne Referenznummern)  
 2 Tabellen: Kreuztabelle Interaktionen sowie ITAT-Referenzliste Wirkstoffe

79, 88: Kreuztabelle Interaktionen

80, 83, 84: Referenzliste Wirkstoffe QTc (Spalte 3)  
 81, 82, 86: Anticholinergika ATC R03BB, S01FA, N04A sowie Referenzliste Wirkstoffe (Spalte 1)  
 85: Serotonerge Stoffe (Referenzliste Spalte 3)  
 89: Priscus-Liste (Referenzliste Spalte 4)  
 90: TDM Empfehlungsgrad 1 Psychopharmaka Referenzliste Wirkstoffe (Spalte 10)  
 91: Serumspiegel (Referenzliste Spalte 9)  
 92, 93: Tagesdosierungen (Min/Max) (Referenzliste Wirkstoffe Spalten 5-8)

## Pharmakologische Prüfkriterien für ITAT-Algorithmus (Version 1.0, 30.09.2018; OSA-PSY)

Lfd. Nr.	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Anzeigezeitpunkt/-frequenz	Quelle
1	Agomelatin	K72., K70., K71., K74., R74., R94. oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-fache des oberen Normbereichs		Agomelatin ist bei eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert. Medikation bitte umstellen.	Täglich	S3 Leitlinie unipolare Depression, Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
2	Agomelatin	Ersteinstellung		Eine Kontrolle der Transaminasen sollte zu Beginn der Behandlung, nach ca. 3, 6, 12 und 24 Wochen sowie bei klinischer Indikation erfolgen. Bei Anstieg der Transaminasenwerte über das 3-Fache des oberen Normbereichs sollte die Gabe von Agomelatin beendet werden.	Nach Eindosierung und nach Ablauf von 3, 6, 12, 24 Wochen nach Eindosierung (nur dann, wenn zu dem jeweiligen Zeitpunkt keine „frischen“ Transaminasenwerte im System vorliegen)	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
3	Amisulprid	Alter ≥ 65 Jahre, N17., O60., N19., N05., N16., Z49., N28., N25., N23., R94., N18., P96.0, O0., N99., O90.		Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion bitte TDM von Amisulprid durchführen. In der Regel bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 60 ml/min Dosis halbieren; bei einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 30 ml/min Dosis auf 1/3 reduzieren. Amisulprid ist kontraindiziert bei Nierenerkrankungen mit einer Kreatinin-Clearance < 10 ml/min.	Täglich bis Durchführung TDM	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

4	Asenapin	keine		Die Sublingualtabletten sollen unter die Zunge gelegt werden bis zur vollständigen Auflösung (erfolgt innerhalb weniger Sekunden) und dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Der Patient sollte Essen und Trinken innerhalb von 10 min nach Einnahme vermeiden.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
5	Atomoxetin	keine		In einem Rote-Hand-Brief wird über ein signifikant erhöhtes Risiko der Begünstigung oder Auslösung von aggressivem Verhalten, Suizidalität und Suizidhandlungen unter Atomoxetin im Vergleich zu Plazebo bei Kindern informiert. Sorgfältiges Monitoring ist jedoch auch bei Erwachsenen indiziert. Ein weiterer Rote-Hand-Brief weist auf das Risiko eines Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs hin. Eine regelmäßige Kontrolle von Puls und Blutdruck sollte durchgeführt werden sowie ein EKG bei Patienten mit Long-QT-Syndrom oder Familienanamnese für QTc-Zeit-Verlängerung. Ein EEG wird bei Krampfanfällen in der Anamnese empfohlen. CAVE: Vorsichtsmaßnahmen und verpflichtende Aufzeichnungen zur Vermeidung kardiovaskulärer Risiken.	Wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

6	Baclofen	keine		Baclofen sollte aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht für die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden.	Täglich	S3 Leitlinie alkoholbezogene Störungen
7	Biperiden	keine		Bei dem Auftreten eines Parkinsonoids sollte eine Dosisreduktion (ggf. anhand TDM) des Antipsychotikums erfolgen, wenn dies anhand des psychopathologischen Befundes vertretbar ist. Dopaminantagonistische Effekte können sich bei Kombinationstherapien potenzieren und zu einem Parkinsonoid führen, ggf. Reduktion der Dopaminantagonisten.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	S3 Leitlinie Schizophrenie
8	Bromperidol	keine		Die fehlende bessere Verträglichkeit gegenüber Haloperidol und das hohe EPS-Risiko machen das Arzneimittel bei der Vielzahl neuer Antipsychotika in der psychiatrischen Pharmakopsychiatrie in der Regel verzichtbar.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
9	Bupropion	G40., T90.		Bupropion senkt die Krampfschwelle und ist dementsprechend bei erhöhtem Risiko oder bestehenden Krampfanfällen kontraindiziert.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie, S3 Leitlinie unipolare Depression

10	Bupropion	Patienten $\geq 65$ Jahre, I1		Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck möglich, deshalb sind regelmäßige RR-Kontrollen, insbesondere bei vorbestehender Hypertonie, empfohlen.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
11	Carbamazepin	keine		Aufgrund des hohen Interaktionspotentials von Carbamazepin bitte anstatt dessen Lamotrigin oder Valproat als Mood-Stabilizer verschreiben. Bei manischen Syndromen ist die Wirksamkeit von Valproat besser belegt.	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
12	Carbamazepin	keine		Bitte keine Kombination von Carbamazepin mit anderen potenziell knochenmarkstoxischen Substanzen. Eine Aufklärung über Frühsymptome einer Knochenmarkschädigung (Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome) und einer Leberfunktionsstörung (Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Gelbfärbung der Haut) wird dringend empfohlen; bei einer Leukozytenzahl $< 4000/\text{mm}^3$ eine Kontrolle des Differenzialblutbildes (einschließlich Thrombozytenzahl) durchführen. Elektrolyte bitte regelmäßig prüfen (Hyponatriämie!).	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

13	Carbamazepin, Lamotrigin oder Valproat	F20 als Hauptdiagnose		Bei medikamentöser Behandlungsresistenz soll eine augmentative Behandlung mit Carbamazepin, Lamotrigin oder Valproat zur Verbesserung der Allgemeinsymptome, Positivsymptome, Negativsymptome oder Aggressivität nicht als Regelbehandlung angeboten werden.		S3 Leitlinie Schizophrenie
14	Chloralhydrat	keine		Traditionelles Schlafmittel, aber die Verschreibung ist nicht empfehlenswert. Sehr geringe therapeutische Breite (therapeutische Dosis 0,25–1 g/d, letale Dosis bereits ab 5 g/d).	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
15	Chlordiazepoxid	keine		Aufgrund hoher Kumulationsgefahr, des Interaktionsrisikos, vermehrter Nebenwirkungen und besserer Alternativen ist die Verschreibung nicht empfehlenswert.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
16	Clomethiazol	keine		Clomethiazol bitte maximal 14 Tage und nicht ambulant verordnen. Unter Clomethiazol ist zudem auf Atem- und Kreislaufdepression sowie bronchiale Hypersekretion zu achten.	Bei Eindosierung, nach 14 Tagen	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
17	Clozapin	Fluvoxamin		Achtung: Die Kombination mit Fluvoxamin führt bis zu einem 10-fachen Anstieg der Clozapin-Konzentration. Kombination bitte nur unter regelmäßiger Kontrolle der Serumspiegel	Bei Eindosierung, dann wöchentlich bis TDM von Clozapin	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

18	Clozapin	Fluoxetin		Achtung: Die Kombination mit Fluoxetin führt durchschnittlich zu einem 42%igen Anstieg der Clozapin-Konzentration. Kombination bitte nur unter regelmäßiger Kontrolle der Serumspiegel	Bei Eindosierung, dann wöchentlich bis TDM von Clozapin	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
19	Clozapin	Depot-Antipsychotika (s. i.m. Applikation von ATC N05A)		Bitte keine Kombination von Clozapin mit trizyklischen Depot-Antipsychotika. Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, u.a. Agranulozytose, stark erhöht.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
20	Clozapin	Carbamazepin		Carbamazepin sollte nicht mit Clozapin kombiniert werden (erhöhtes Agranulozytoserisiko).	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
21	Clozapin	F20 als Hauptdiagnose		Bei Behandlungsresistenz sollte ein Clozapinspiegel von mindestens 350 ng/ml erreicht werden, sofern es keine Probleme in der Verträglichkeit gibt. Im Falle einer Unverträglichkeit zu Clozapin kann ein Behandlungsversuch mit Olanzapin oder Risperidon* angeboten werden.		S3 Leitlinie Schizophrenie
22	Clozapin, Risperidon	CRP≥25mg/l		Bitte TDM des Psychopharmakons durchführen, ggf. Dosisanpassung aufgrund vorübergehender Hemmung des Arzneistoff-Metabolismus durch Entzündungsmarker notwendig. Intoxikationsgefahr!	Täglich während CRP≥25mg/l bis TDM	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



23	Diazepam	Clozapin		Absolute Kontraindikation. Kombination unbedingt vermeiden.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
24	Doxylamin	keine		Aufgrund einer relativ hohen Nebenwirkungs- und Interaktionsquote und der schlechten Datenlage wird vor Doxylamin dringend abgeraten.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
25	Duloxetin	Raucher		Bei Rauchern (Zigaretten, Zigarren, andere Rauchware) sollte aufgrund einer beschleunigten Clearance eine Tagesdosis von 120 mg/d angestrebt werden. E-Zigaretten beschleunigen nicht die Clearance von Duloxetin.	Bei Eindosierung bis Erreichen von 120mg/d	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
26	Fluoxetin			CAVE: Das Interaktions-Risiko von Fluoxetin hält nach Absetzen von Fluoxetin wegen der langen Halbwertszeit von Norfluoxetin noch 2-8 Wochen an.	Bei Absetzen	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie, Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
27	Fluoxetin	Tamoxifen		Aufgrund der Inhibition von CYP2D6 durch Fluoxetin und der daraus folgenden verminderten Metabolisierung von Tamoxifen (Prodrug) zu seinem aktiven Metaboliten Endoxifen darf Fluoxetin nicht bei Frauen unter Tamoxifen-Behandlung gegeben werden; möglich sind dagegen Escitalopram oder Sertralin.	Täglich	S3-Leitlinie unipolare Depression, Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

28	Flupentixol	keine		Empfehlung des Herstellers: Vor Behandlung Blutbild/Differenzialblutbild und Thrombozytenzahl bestimmen, bei pathologischen Blutwerten darf keine Behandlung erfolgen. Nach Beginn der Behandlung sollten über einen Zeitraum von 4 Monaten wöchentlich Blutbildkontrollen einschließlich des Differenzialblutbilds) vorgenommen werden.	Bei Eindosierung, danach wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
29	Hydroxyzin	keine		Als Anxiolytikum, auch aufgrund der antihistaminergn, anticholinergen und adrenolytischen Wirkung und der Interaktionsrisiken nur Mittel der 2. Wahl.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
30	Johanniskraut	keine		Patienten, die Johanniskraut einnehmen, sollten über die unterschiedliche Wirkstärke der verfügbaren Zubereitungen und die sich daraus ergebenden Unsicherheiten informiert werden. Vorsicht bzgl. schwerer Wechselwirkungen von Johanniskraut mit anderen Medikamenten (einschließlich oraler Kontrazeptiva, Antikoagulantien und Antiepileptika).	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	S3 Leitlinie unipolare Depression

31	Lamotrigin	Clozapin		Unter der Kombination von Lamotrigin und Clozapin kann es zu erhöhten Clozapin-Plasmaspiegeln kommen. Eine Kontrolle der Arzneistoff Serumspiegel wird nach Erreichen des Steady-State (ca. 7 Tage) empfohlen.	Bei Eindosierung, nach 7 Tagen bis TDM	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
32	Lamotrigin	keine		Selten werden schwere, lebensbedrohliche allergische Haut- und Schleimhautreaktionen beobachtet (Quincke-Ödem, Stevens-Johnson-Syndrom, Lyell-Syndrom). Den Hautreaktionen können andere systemische Manifestationen einer Überempfindlichkeitsreaktion (Fieber, Lymphadenopathie) vorausgehen. Der Patient sollte vor Behandlungsbeginn über diese Frühsymptome aufgeklärt werden. Unter sehr langsamer Aufdosierung, besonders zu Beginn, sind die Hautreaktionen sehr selten.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
33	Lamotrigin	Carbamazepin, Ethinylestradiol, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Rifampicin		Kombination bitte unter Kontrolle der Plasmaspiegel anwenden (beschleunigte Metabolisierung von Lamotrigin)	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie

34	Lamotrigin	Lopinavir, Ritonavir, Atazanavir		Die Virustatika induzieren den Abbau von Lamotrigin. Ein TDM von Lamotrigin sollte angewandt werdenvor und zwei Wochen nach dem Start der Kombinationstherapie, ggf. Dosisanpassung von Lamotrigin.	Bei Eindosierung, 2 Wochen nach dem Start der Kombinationstherapie	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
35	Lamotrigin	Valproat		Bei Kombination mit Valproat vorsichtig und unter Kontrolle beider Plasmaspiegel dosieren (vermehrt NW), da Valproat den Abbau von Lamotrigin hemmt. Ggf. Lamotrigin-Dosis um 50% senken. Auch bei Reduktion von Valproat muss der Lamotrigin-Spiegel kontrolliert werden.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
36	Lamotrigin	Sertralin		Sertralin hemmt UGT1A4 und somit den Abbau von Lamotrigin. Bei Kombination ist des Weiteren das Risiko für idiosynkratische Hautreaktionen stark erhöht. Die Kombination sollte vermieden werden.	Bei Eindosierung, wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie

37	Lamotrigin	Ethinylestradiol, Levonorgestrel, sonstige Estrogene und Gestagene		Lamotrigin kann die Wirkung von Hormonen zur Schwangerschaftsvorbeugung einschränken (z.B. Pille, Verhütungspflaster, Hormonring), was zu einer ungeplanten Schwangerschaft führen kann. Es sollten keine Kontrazeptiva eingesetzt werden, die Ethinylestradiol enthalten, da Ethinylestradiol eine Glukuronosyltransferase induziert und damit die Wirkspiegel von Lamotrigin absinken. Nach der Aufdosierung können höhere Erhaltungsdosen (bis zum 2-Fachen) von Lamotrigin erforderlich sein. Während der pillenfreien Woche wurde eine 2-fache Zunahme der Lamotrigin-Spiegel beobachtet. Generell wird Lamotrigin bei Frauen, welche Kontrazeptiva einnehmen müssen, nicht empfohlen.	Bei Eindosierung, wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
38	Lamotrigin	Quetiapin		Bei Kombination von Lamotrigin mit Quetiapin ist im Mittel mit 58% niedrigeren Plasmaspiegeln von Quetiapin zu rechnen, wahrscheinlich durch Induktion der Glukuronidierung; daher nach einer Woche Kontrolle der Plasmaspiegel und ggf. Dosisanpassung, auch nach Absetzen von Quetiapin	Bei Eindosierung, 1 Woche nach Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie

39	Levomepromazin	keine		Der Einsatz von Levomepromazin sollte aufgrund der anticholinergen und QT-Zeit verlängernden Eigenschaften und des hohen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionspotentials möglichst vermieden werden.	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	
40	Lithium	ATC B05BC, C02L, C03, C07C, C07D, C08G, C09B, C09D, C09A, M01A, M01BA, N02AJ		Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika erhöhen den Lithium-Serumspiegel. Die Kombination ist mit dem Risiko einer Verstärkung der kardio- und neurotoxischen Wirkung des Lithiums assoziiert. Wird die Kombination trotzdem angewandt, dann bitte nur unter engmaschiger klinischer Überwachung mit Kontrolle des Lithium-Serumspiegels. Ggf. Dosisreduktion notwendig.	Täglich bis Durchführung TDM	S3 Leitlinie unipolare Depression
41	Lithium	N17., O60., N19., N05., N16., Z49., N28., N25., N23., R94., N18., P96.0, O0., N99., O90., E87., E22.2, I21., I22.		Absolute Kontraindikation bei gegebener Komorbidität.	Täglich	S3 Leitlinie unipolare Depression

42	Lithium			Patientenhinweis: Vorsicht bei der Selbstmedikation, z.B. bei Schmerztabletten aus der Apotheke. Unter anderem können Diclofenac und Ibuprofen den Serumspiegel von Lithium beeinflussen. Dementsprechend sollte sämtliche Medikation immer zuvor mit einem Arzt besprochen werden.	Bei Eindosierung	
43	Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure	F20 als Hauptdiagnose		Lithium, Carbamazepin oder Valproinsäure sollte Menschen mit Schizophrenie zur Therapie depressiver Symptomatik nicht angeboten werden.		
44	MAO-Hemmer			Bitte Karenzzeiten beachten: Sicherheitsabstand von ca. 2 Wochen bei der Umstellung von oder auf andere Antidepressiva einhalten.	Bei Eindosierung/ Absetzen	S3 Leitlinien unipolare Depression, Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
45	Melatonin	F0, G31, G30	F51., G47.,	Melatonin ist in der Behandlung von Schlafstörungen bei Demenz nicht wirksam. Eine Anwendung wird nicht empfohlen.	Täglich	S3 Leitlinien Demenz
46	Melperon	keine		Die Verschreibung von Melperon bitte aufgrund des hohen CYP2D6 inhibitorischen Potentials meiden. Melperon insofern möglich absetzen und durch Pipamperon ersetzen, welches ein sehr ähnliches pharmakodynamisches Profil besitzt.	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	Hefner et al. 2014,2015

47	Memantin	Alter ≥65 Jahre, N17., O60., N19., N05., N16., Z49., N28., N25., N23.,R94., N18., P96.0, O0., N99., O90.		Bei Patienten mit mittelschweren Nierenfunktionsstörungen sollte die Dosis auf 10 mg/d reduziert werden; für schwere Nierenfunktionsstörungen sind keine Angaben verfügbar. Eine Alkalisierung des Urins (z. B. Einnahme größerer Mengen von Antazida, Nahrungsumstellungen) kann die renale Eliminationsrate vermindern. Zur optimalen Dosisanpassung ist ggf. ein TDM empfohlen.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
48	Mianserin	keine		Aufgrund der Ähnlichkeit zu Mirtazapin, aber deutlich stärkerer Nebenwirkungs-Risiken kann auf Mianserin in der psychiatrischen Pharmakotherapie bei depressiven Störungen in der Regel verzichtet werden.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie



49	Naltrexon	keine		<p>Eine erhöhte Intoxikations- und Todesrate wurde bei der Selbstverabreichung relativ niedriger Dosen von Opiaten unmittelbar nach Beendigung einer Naltrexon Therapie mehrfach beschrieben. Sie ist wahrscheinlich auf supersensitive Opiat-rezeptoren zurückzuführen. Eine ähnliche Situation entsteht auch bei passagerem Absetzen von Naltrexon (z. B. durch unregelmäßige Einnahme), sodass der Patient über die veränderte Opiatempfindlichkeit während und insbesondere nach Beendigung der Therapie aufzuklären ist. Dieselbe Informationspflicht besteht auch bei Entlassung aus der Behandlung in einer beschützten Umgebung (Klinik, Gefängnis etc.). Auch für diese Situation ist eine erhöhte Todesrate bekannt.</p>	<p>Bei Beginn einer Dosisreduktion/ bei Absetzen/ bei Entlassung des Patienten</p>	<p>Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie</p>
50	Olanzapin i.m., Clozapin	ATC N03AE, N05BA, N05CD, N05CF		<p>Bitte die Kombination insbesondere mit parenteralen BZD dringend vermeiden. Eine orale BZD-Behandlung sollte vorsichtshalber – zumindest in den ersten Tagen – nur stationär und unter regelmäßiger Kontrolle der Vitalfunktionen in Kombination erfolgen. Es besteht ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Synkopen und/oder Atemstillstand.</p>	<p>Tag 1-7 nach Eindosierung</p>	<p>Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie</p>

51	Omeprazol	keine		Aufgrund des CYP2C19 inhibitorischen Potentials sollte der Einsatz von Omeprazol vermieden werden. Omeprazol bitte absetzen und durch Pantoprazol ersetzen.	Täglich	
52	Opipramol	F4		Relativ viele Routinekontrollen aufgrund des pharmakodynamischen Profils von Opipramol nötig. Bei der Wahl eines Psychopharmakons zur Behandlung der GAS sollte deshalb, insofern möglich, zunächst ein SSRI oder ein SSNRI vorgezogen werden.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
53	Paroxetin	Tamoxifen		Aufgrund der Inhibition von CYP2D6 durch Paroxetin und der daraus folgenden verminderten Metabolisierung von Tamoxifen (Prodrug) zu seinem aktiven Metaboliten Endoxifen darf Paroxetin nicht bei Frauen unter Tamoxifen-Behandlung gegeben werden; möglich sind dagegen Escitalopram oder Sertralin.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
54	Perphenazin	G20, G21		Perphenazin ist bei M. Parkinson kontraindiziert.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
55	Pimozid	keine		Wegen vorhandener risikoärmerer Alternativen ist die Verordnung von Pimozid, insofern möglich, nicht zu empfehlen. Bei Verschreibung bitte engmaschige Kontrollen durchführen.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

56	Promethazin	keine		Promethazin ist wegen einem hohem Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiko und geringer therapeutischer Breite als Schlafmittel nur Mittel der 2. Wahl. Bitte Verschreibung insofern möglich vermeiden. Alternativen stellen, je nach Indikation, z.B. Mirtazapin oder Quetiapin dar.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
57	Rivastigmin	Alter ≥65 Jahre, K72., K70., K71., K74., R74., R94., N17., O60., N19., N05., N16., Z49., N28., N25., N23., N18., P96.0, O0., N99., O90.		Bei Leber- und Nierenfunktionsstörung ggf. Dosisanpassung erforderlich (Clearance von Rivastigmin bei eingeschränkter Leberfunktion um etwa 60%, bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um etwa 50% vermindert). Zur optimalen Dosisanpassung ist ggf. ein TDM empfohlen.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
58	Sertindol	keine		Aufgrund des kardialen Risikos sind regelmäßige EKG-Kontrollen empfohlen. Verträglichere Alternativen vor dem Einsatz von Sertindol bitte bevorzugen.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
59	Sulpirid	F20 als Hauptdiagnose		Primäre Indikation bei Schizophrenie seit Zulassung von Amisulprid fraglich. Insofern möglich Amisulprid aufgrund besserer Verträglichkeit bitte bevorzugen.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
60	Thioridazin	keine		Wegen vorhandener risikoärmerer Alternativen ist ein Einsatz von Thioridazin nicht empfehlenswert.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

61	Tramadol, Codein, Tamoxifen, Clopidogrel			Achtung Prodrug: Inaktiver oder wenig aktiver pharmakologischer Arzneistoff, der erst durch Verstoffwechslung (Metabolisierung) im Organismus in einen aktiven Wirkstoff (Metaboliten) überführt wird (z.B. Codein --> Morphin). Prodrugs, welche von Enzymen wie beispielsweise den CYP450-Isoenzymen aktiviert werden, sind anfällig für Arzneimittel-Wechselwirkungen. Ist das entsprechende Enzym von einem Inhibitor blockiert, kann der aktive Wirkstoff nicht in einem ausreichenden Maße gebildet werden und der gewünschte Effekt tritt nicht ein. Bitte AMTS-Check durchführen.	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	
62	Tranlycypromin	Patienten $\geq 65$ Jahre		Unter ansteigender Dosierung von Tranlycypromin tritt häufig eine orthostatische Hypotonie ein (besonders bei älteren Patienten). Sturzgefahr erhöht! Eine engmaschige Überwachung ist bis zum Erreichen der Zieldosis anzuraten.	Bei Ein- und Aufdosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

63	Tranlycypromin	keine		<p>Patientenhinweis: Einhaltung einer tyraminarmen Diät erforderlich. Zu meiden sind: Käse (besonders reifer, alter Käse; Frischkäse ist erlaubt), Fischhalbkonserven wie z. B. Salzheringe, Hefeextrakte und -hydrolysate, Pilze, Soja und Sojaprodukte, Saubohnen, gealtertes Fleisch oder Fleischextrakte (Frischfleisch ist erlaubt), Sauerkraut, Salami, fermentierte Würste, Geflügelleber, saure Sahne oder Joghurt (große Portionen), verdorbene oder getrocknete Früchte wie verdorbene Bananen, Feigen oder Rosinen, sämtliche nichtfrische bzw. konservierte Lebensmittel; möglichst Alkoholkarenz (trotz geringen Tyramingehalts der meisten Alkoholika); besonders Biere, schwere Rot- und Süßweine.</p>	Bei Eindosierung	S3 Leitlinie unipolare Depression, Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
64	Trazodon	männliches Geschlecht		<p>Priapismus wurde mehrfach beschrieben, daher bitte Aufklärung über diese ernste Komplikation (sofort urologische Intervention; akuter Notfall!).</p>	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
65	Trazodon	keine		<p>Wegen vorhandener risikoärmerer Alternativen ist Trazodon als Antidepressivum in der Regel nicht zu empfehlen, da die Vorteile die Nachteile nicht ausgleichen.</p>	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

66	Valproat	Frauen im gebärfähigen Alter		<p>Vor Verschreibung bitte Schwangerschaftstest durchführen. Aufgrund des hohen Risikos für komplexe Fehlbildungen und neurokognitive Defizite, die im Zusammenhang mit einer intrauterinen Valproat-Exposition auftreten können, sollte auf den Einsatz von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und Kinderwunsch wenn irgend möglich gänzlich verzichtet werden Besser geeignete Alternativen: Epilepsie: Lamotrigin, Levetiracetam.</p> <p>Bipolar affektive Störung: Quetiapin, andere Antipsychotika, Lamotrigin, ggf. auch das schwach teratogene Lithium.</p>	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie, <a href="http://www.embryotox.de">www.embryotox.de</a> (Charite Berlin)
67	Valproat	keine		<p>Bitte Aufklärung über Frühsymptome möglicher Organschädigungen (Knochenmarkschädigung: Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, Hämatome; Hepatitis, Pankreatitis: Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen).</p>	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie

68	Venlafaxin	Serumspiegel < 222 ng/ml		Erst ab Konzentrationen über 222 ng/ml tritt die noradrenerge Wirkung von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten vollständig ein. Bei niedrigeren Konzentrationen wirkt Venlafaxin vorwiegend als SSRI. Insofern der Therapieeffekt nicht ausreicht kann eine Dosissteigerung anhand von TDM dementsprechend sinnvoll sein.	Einmalig nach der ersten Serumspiegelmessung	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
69	Ziprasidon	keine		Aufklärung: Die Einnahme sollte mit einer fettreichen Mahlzeit (Essen/Trinken) von mindestens 500 kcal erfolgen (die Bioverfügbarkeit sinkt deutlich, wenn die Einnahme außerhalb der Mahlzeiten oder mit geringerer Menge erfolgt).	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
70	Alle	Schwangerschaft		Zur Bewertung der verschiedenen Pharmaka im deutschsprachigen Raum kann die Datenbank Embryotox verwendet werden: <a href="https://www.embryotox.de/wirkstoffauswahl.html">https://www.embryotox.de/wirkstoffauswahl.html</a> .		S3 Leitlinie Schizophrenie, unipolare Depression

71	Antidepressiva	E1, R73.		Bei der Pharmakotherapie der Depression bei Diabetes mellitus sollten substanzspezifische Effekte auf den Diabetes beachtet werden, z. B. der reduzierte Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter Mirtazapin und trizyklischen Antidepressiva. Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollen möglichst SSRI angeboten werden.	Bei Eindosierung	S3 Leitlinien unipolare Depression
72	Antidepressiva	I63, G45., G93., I6		Patienten mit einer Depression nach Schlaganfall sollte eine antidepressive Pharmakotherapie durch nicht-anticholinerge Substanzen angeboten werden (empirische Hinweise liegen vor für Fluoxetin und Citalopram).	Täglich	S3 Leitlinien unipolare Depression



73	Antidepressiva mit Hemmung der Serotoninwiederaufnahme	ATC: A07E, H02A, H02B, M01B, N02CB, B01		Risiko insbesondere für gastrointestinale Blutungen erhöht. Liegt ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen vor sollte geprüft werden, ob nicht die Gabe eines Antidepressivums mit geringer(er) oder fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter (z.B. überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin) vorzuziehen ist. Insofern keine Alternative gegeben ist, sollte bei einer gleichzeitigen Einnahme zusätzlich ein Antazidum/ Protonenpumpenhemmer (z.B. Pantoprazol) gegeben werden.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich bis Gabe Antazidum/ Protonenpumpenhemmer	AGNP, 2014; S3 Leitlinien unipolare Depression
74	Antikonvulsiva	F10.		Bei eingeschränkter Leberfunktion können zur Anfallsbehandlung oder Prophylaxe aufgrund der renalen Ausscheidung und fehlenden Hepatotoxizität Gabapentin oder Levetiracetam eingesetzt werden.	Bei Eindosierung	S3 Leitlinie alkoholbezogene Störungen

75	Antipsychotika	F02., G31.		Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Antipsychotika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Antipsychotika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit geringerer Evidenz Quetiapin.	Bei Eindosierung	S3 Leitlinien Demenz
76	Antipsychotika	E1, R73.		Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus sollte eine Stufentherapie nach aktuellen evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien erfolgen. Außerdem sollte bei Antipsychotika-induziertem Diabetes eine Umstellung der antipsychotischen Therapie oder eine Dosisreduktion, insofern möglich, erwogen werden.	Bei Eindosierung eines Antipsychotikums	S3 Leitlinie Schizophrenie

77	Antipsychotika	F20 als Hauptdiagnose und Alter ≥ 65 Jahre		<p>Menschen mit einer Schizophrenie im höheren Lebensalter (&gt; 65 Jahre) sollte zur Behandlung von Positivsymptomen eine antipsychotische Behandlung in Monotherapie mit geringeren Dosierungen als jüngeren Patienten angeboten werden, da diese Personen eine höhere Sensibilität für Nebenwirkungen haben. Vor Eindosierung eines Antipsychotikums sollen das altersspezifisch akzentuierte Nebenwirkungsprofil und mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten überprüft werden. Eine vor Beginn der Behandlung bestehende Polypharmazie soll so weit wie möglich reduziert werden, um das Risiko für medikamentöse Interaktionen zu reduzieren</p>		S3 Leitlinie Schizophrenie
----	----------------	--	--	---	--	----------------------------

78	Antipsychotika	Gewichtszunahme >7% vom Ausgangsgewicht		<p>Zu Beginn der antipsychotischen Behandlung oder spätestens bei dem Auftreten einer antipsychotikainduzierten stärkeren Gewichtszunahme (&gt;7% vom Ausgangsgewicht) sollen psychotherapeutische und psychosoziale Interventionen (Ernährungsberatung, Psychoedukation, Bewegungsprogramme) zur Prävention einer Gewichtszunahme oder zur Gewichtsreduktion angeboten werden. Bei starker Gewichtszunahme und der Notwendigkeit, die bestehende antipsychotische Medikation fortzuführen, soll unter Berücksichtigung der Risiken für eine zusätzliche medikamentöse Behandlung ein Behandlungsversuch mit Metformin (erste Wahl) oder Topiramamat (zweite Wahl) zur Gewichtsreduktion angeboten werden.</p>		S3 Leitlinie Schizophrenie
79	Arzneistoff	Inhibitor/ Induktor		<p>Wirkstoff mit klinisch relevantem Einfluss auf den Metabolismus anderer Substanzen. Insofern eine Umstellung der Medikation nicht möglich ist bitte einen AMTS Interaktionscheck durchführen. Möglicherweise ist eine Dosisanpassung von anderen eingenommenen Arzneistoffen, ggf. anhand von TDM, erforderlich.</p>	Bei Eindosierung und Änderung der Medikation	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie

80	Arzneistoff	QT hoch		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofaktoren (z.B. Alterspatienten) nicht empfohlen. Bitte regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l) bei Beibehaltung der Medikation durchführen. Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (QTc-Zeit Verlängerungen sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
81	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff 2 (anticholinerge Aktivität hoch)		CAVE: Kombination bitte vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation auf anticholinerge Nebenwirkungen achten (u.a. Harnretention, Obstipation, Hyposalivation, kognitive Einschränkung bishin zum Delir). Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (anticholinerge Effekte sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

82	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität moderat)		Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation auf anticholinerge Nebenwirkungen achten (u.a. Harnretention, Obstipation, Hyposalivation, kognitive Einschränkung bishin zum Delir). Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (anticholinerge Effekte sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
83	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT hoch)		CAVE: Kombination bitte vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K <sup>+</sup> hochnormal, >4,5 mmol/l) bei Beibehaltung der Medikation dringend empfohlen. Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (QTc-Zeit Verlängerungen sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Täglich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

84	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT moderat)		Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l) bei Beibehaltung der Medikation dringend empfohlen. Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (QTc-Zeit Verlängerungen sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
85	Arzneistoff (serotonerg)	Arzneistoff 2 (serotonerg)		Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Serotoninsyndroms (z.B. Alterspatienten). Hinweise auf ein Serotoninsyndrom sind u.a. Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis. Die Patienten sollten auf die Möglichkeit solcher Symptome zu Beginn der medikamentösen Behandlung hingewiesen werden und bei deren Auftreten umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen.	Bei Eindosierung	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

86	Arzneistoffe	Anticholinerge Substanzen (hoch)		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker anticholinergischer Wirksamkeit ist für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Harnverhalt, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, paralytischer Ileus und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen (CAVE: Demenz), Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir dringend kontraindiziert. Medikation insofern möglich vermeiden. Insofern die Verschreibung des Arzneistoffes nicht vermieden werden kann bitte auf anticholinerge Nebenwirkungen achten (u.a. Harnretention, Obstipation, Hyposalivation, kognitive Einschränkung bis hin zum Delir). Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (anticholinerge Effekte sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	S3 Leitlinie unipolare Depression, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
87	BZD, Hypnotika	ATC: N05C , N03AE, N05BA		Die Kombination verschiedener Hypnotika und/oder BZD sollte, insofern möglich, vermieden werden.	Bei Eindosierung, dann wöchentlich	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie



88	CYP1A2 Substrate			Bitte Raucherstatus des Patienten ermitteln. Ab 10 Zigaretten oder äquivalent (z.B. Zigarren, andere Rauchware) sollte die Dosis patientenindividuell ggf. mit Hilfe von TDM angepasst werden. Bei Aufgabe des Rauchens (auch bei Fixierung, Erkrankung) ist eine erneute Dosisanpassung ggf. mit Hilfe von TDM aufgrund einer schnellen Deinduktion von CYP1A2 vonnöten. E-Zigaretten beschleunigen nicht den Abbau von CYP1A2-Substraten, deshalb muss bei deren Konsum die Dosis nicht angepasst werden.	Bei Eindosierung, nach Änderung Raucherstatus des Patienten oder Fixierung des Patienten	S3 Leitlinie unipolare Depression
89	Priscus-Arzneistoff	Patienten $\geq 65$ Jahre		Potentiell inadäquater Arzneistoff für Alterspatienten. Insofern möglich Medikation auf verträglichere Alternativen (s. Priscus Liste) umstellen. Die in der Priscus Liste aufgeführten Routinekontrollen sind bei Beibehaltung der Medikation dringend empfohlen.	Bei Eindosierung, danach wöchentlich	Priscus-Liste

90	Psychopharmakon	TDM- Empfehlungsgrad 1		Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1). Die Anwendung und die Häufigkeit des therapeutischen Drug Monitorings sollen sich an den zuletzt 2017 aktualisierten Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) orientieren.	Täglich bis Durchführung TDM - nur bei Dauermedikation	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie, S3 Leitlinie Schizophrenie
91	Psychopharmakon	Serumspiegel unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches		Bei unzureichendem Therapieeffekt oder Unverträglichkeiten ist eine Dosisanpassung anhand eines erneuten TDM anzuraten.	Wöchentlich bei fehlender Dosisänderung	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
92	Psychopharmakon	Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis für mehr als 7 Tage	Einnahmedauer mind. 7 Tage	Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis, ggf. ist eine Dosissteigerung vonnöten. Ein TDM des Psychopharmakons kann prüfen, ob die Serumspiegel innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches liegen. Das Risiko für Non-Response ist stark erhöht.	Täglich bis Durchführung TDM oder Dosissteigerung	S3 Leitlinie unipolare Depression/ Schizophrenie

93	Psychopharmakon	Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis		Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis, ggf. ist eine Dosisenkung vonnöten. Ein TDM des Psychopharmakons kann prüfen, ob die Serumspiegel noch innerhalb des therapeutischen Referenzbereiches liegen. Das Risiko für Unverträglichkeiten ist stark erhöht. Eine Dosisescalation über den Zulassungsbereich sollte bei fehlendem Ansprechen auf die Behandlung mit Antipsychotika nicht erfolgen.	Täglich bis Durchführung TDM oder Dosisenkung	S3 Leitlinie unipolare Depression/ Schizophrenie
94	serotonerge Substanzen	ATC N06AF, N06AG (Tranlycypromiin, Moclobemid)		Absolute Kontraindikation. Keine Kombination mit MAO-Hemmern, Gefahr u.a. von hypertonen Krisen, Hyperpyrexie und Krampfanfällen. Medikation bitte umstellen.	Täglich	S3 Leitlinie unipolare Depression, Kompodium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
95	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	G40., T90.		Vorsicht bei gegebener Komorbidität. Medikation insofern möglich umstellen.	Bei Eindosierung	S3 Leitlinien unipolare Depression
96	Trizyklische Antidepressiva	F0, G31, G30		Bei der Ersteinstellung und Umstellung sollten trizyklische Antidepressiva aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht eingesetzt werden.	Täglich	S3 Leitlinien Demenz

---

## Abkürzungsverzeichnis ICD-10

B05.- Masern

C02. Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge

C03. Bösartige Neubildung des Zahnfleisches

C07. Bösartige Neubildung der Parotis

C08G. Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen

C09. Bösartige Neubildung der Tonsille

E01. Jodmangelbedingte Schilddrüsenkrankheiten und verwandte Zustände

E22.2 Syndrom der inadäquaten Sekretion von Adiuretin

E87. Sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes sowie des Säure-Basen-Gleichgewichts

F00. Demenz bei Alzheimer-Krankheit

F20 als Hauptdiagnose Schizophrenie

G20. Primäres Parkinson-Syndrom

G21. Sekundäres Parkinson-Syndrom

G30. Alzheimer-Krankheit

G31. Sonstige degenerative Krankheiten des Nervensystems, anderenorts nicht klassifiziert

G40. Epilepsie

I01.- Rheumatisches Fieber mit Herzbeteiligung

I21. Akuter Myokardinfarkt

I22. Rezidivierender Myokardinfarkt

K70. Alkoholische Leberkrankheit

K71. Toxische Leberkrankheit

K72. Leberversagen, anderenorts nicht klassifiziert

K74. Fibrose und Zirrhose der Leber

M01. Direkte Gelenkinfektionen bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten

N02. Rezidivierende und persistierende Hämaturie

N05. Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom

N16. Tubulointerstitielle Nierenkrankheiten bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

N17. Akutes Nierenversagen

N18. Chronische Nierenkrankheit

N19. Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz

N23. Nicht näher bezeichnete Nierenkolik  
N25. Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion  
N28. Sonstige Krankheiten der Niere und des Ureters, anderenorts nicht klassifiziert  
N99. Krankheiten des Urogenitalsystems nach medizinischen Maßnahmen, anderenorts nicht klassifiziert  
O00. Extrauterin gravidität  
O60. Vorzeitige Wehen und Entbindung  
O90. Wochenbettkomplikationen, anderenorts nicht klassifiziert  
O90.0 Dehiszenz einer Schnittentbindungswunde  
P96.0 Angeborene Niereninsuffizienz  
R73. Erhöhter Blutglukosewert  
R74. Abnorme Serumenzymwerte  
R94. Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen  
T90. Folgen von Verletzungen des Kopfes  
Z49. Dialysebehandlung

<b>ITAT-Referenzliste</b> Wirkstoffe V 1.0	<b>Anticholinerge Wirkung Grad</b>	<b>Einfluss auf QTc-Zeit Grad</b>	<b>Serotonerge Substanz</b>	<b>Priscus Arzneimittel</b>	<b>Standard Tagesdosis Untergrenze</b>	<b>Standard Tagesdosis Obergrenze</b>	<b>Therapeutischer Referenzbereich Untergrenze ng/ml</b>	<b>Therapeutischer Referenzbereich Obergrenze ng/ml</b>	<b>Serumspiegel /Alert-Level ng/ml</b>	<b>Empfehlungsgrad TDM</b>	<b>Rauchen/ CYP1A2 Substrat</b>
Acamprosat							250	700	1000	3	
Acemetacin				ja							
Acetyldigoxin				ja							
Agomelatin					25	50	7	300	600	4	ja
Alfuzosin		moderat									
Almotriptan			ja								
Alprazolam				ja				50	100	3	
Amantadin	moderat							600	1200	3	
Amiodaron		hoch									
Amisulprid		moderat			100	800	100	320	640	1	
Amitriptylin	hoch	hoch	ja	ja	75	300	80	200	300	1	
Amitriptylinoxid					75	300	80	200	300	1	
Amoxapin			ja								
Amprenavir											
Aprepitant											
Aripiprazol					15	30	150	500	1000	2	
Arsentrioxid		hoch									
Artenimol		moderat									
Asenapin							1	5	10	4	ja
Astemizol		hoch									
Atazanavir		moderat									
Atomoxetin								1000	2000	3	
Atropin	hoch										
Azithromycin		hoch									
Baclofen				ja							
Benperidol							1	10	20	3	
Benzatropin	hoch										
Bepridil		hoch									
Biperiden	hoch							6,5	13	3	
Boceprevir											
Bosentan											
Bretylium		hoch									

Bromazepam				ja				200	300	4	
Bromperidol							12	15	30	2	
Brotizolam								10	20	4	
Brotizolam >0,125mg/d				ja							
Buprenorphin							1	3	10	2	
Bupropion					150	300	850	1500	2000	2	
Buspiron			ja					4	30	3	
Butylscopolaminiumbromid	hoch										
Carbamazepin			ja		600	800	4	10 (µg/ml)	20 (µg/ml)	2	
Carbidopa								200	400	3	
Carbinoxamin	hoch										
Chinidin		hoch		ja							
Chloralhydrat				ja							
Chlordiazepoxid				ja				3000	3500	4	
Chloroquin		hoch									
Chlorphenamin			ja	ja							
Chlorpromazin	moderat							30	300	600	2
Chlorprothixen								20	300	400	3
Cimetidin	moderat										
Ciprofloxacin											
Cisaprid		hoch									
Citalopram		moderat	ja		20	40	50	110	220	1	
Clarithromycin		hoch									
Clemastin				ja							
Clobazam				ja				3000	5000	3	
Clomethiazol								5000	4	4	
Clomipramin	hoch		ja	ja	75	250	230	450	450	1	
Clonazepam								80	100	3	
Clonidin				ja							
Clozapin	hoch	moderat		ja	100	450	350	600	1000	1	ja
Cocain				ja							
Crizotinib											
Cyclobenzaprin	moderat			ja							
Cyproheptadin	moderat										
Dapoxetin				ja							
Darifenacin	hoch										
Desipramin	hoch				75	250	100	300	300	2	
Desvenlafaxin							100	400	800	3	
Dextromethorphan				ja							
Diazepam				ja				2500	3000	4	
Dickflüssiges Paraffin				ja							

Digoxin				ja							
Dihydroergocryptin				ja							
Dihydroergotoxin				ja							
Dikaliumclorazepat				ja							
Diltiazem		hoch									
Dimenhydrinat	hoch			ja							
Dimetinden				ja							
Diphenhydramin	moderat			ja				30	60	4	
Disopyramid		hoch									
Disulfiram								400	500	3	
Dofetilid		hoch									
Dolasetron		moderat									
Domperidon		hoch									
Donepezil					5	10	50	75	75	2	
Dosulepin							45	100	200	2	
Doxazosin				ja							
Doxepin	hoch	hoch	ja	ja	75	300	50	150	300	2	
Doxylamin		moderat		ja				160	320	4	
Dronedaron		moderat									
Droperidol		hoch									
Duloxetin			ja		60	60	30	120	240	2	ja
Efavirenz											
Eletriptan			ja								
Enoxacin											
Entacapon								1,0 (µg/ml)	2 (µg/ml)	3	
Ergotamin				ja							
Eribulin		moderat									
Erythromycin		hoch									
Escitalopram		moderat	ja		10	20	15	80	160	2	
Esomeprazol											
Ethanol											
Etoricoxib				ja							
Famotidin		moderat									
Felbamat		moderat						80 (µg/ml)	100 (µg/ml)	3	
Fentanyl			ja								
Fesoterodin	hoch										
Fingolimod		moderat									
Flavoxat	hoch										
Flecainid		hoch		ja							
Fluconazol											
Flunitrazepam				ja				15	50	4	



Fluoxetin			ja		20	40	120	500	1000	3	
Flupentixol					2	60	0,5	5	15	2	
Fluphenazin			ja		2,4	20	1	10	15	1	
Flurazepam			ja					165	330	4	
Fluvoxamin			ja		100	250	60	230	500	2	
Fosamprenavir											
Foscarnet		moderat									
Frovatriptan			ja								
Gabapentin							2	20 (µg/ml)	25 (µg/ml)	3	
Galantamin					16	24	10	40	90	3	
Gallopamil		hoch									
Gemfibrocil											
Glycopyrronium	hoch										
Granisetron		moderat	ja								
Grapefruitsaft											
Halofantrin		hoch									
Haloperidol					1	15	1	10	15	1	
Haloperidol >2mg			ja								
Haloperidol i.v.		hoch									
Hydroxyzin	hoch		ja								
Hyoscyamin	hoch										
Ibutilid		hoch									
Imipramin			ja		75	300	175	300	300	1	ja
Indapamid		moderat									
Indinavir											
Indometacin			ja								
Ipratropiumbromid	hoch										
Isoniazid											
Isradipin		moderat									
Itraconazol											
Johanniskraut			ja								
Ketoconazol											
Ketoprofen			ja								
Lamotrigin					50	200	1	6 (µg/ml)	20 (µg/ml)	2	
Lapatinib		moderat									
Levetiracetam							20	40 (µg/ml)	50 (µg/ml)	4	
Levodopa								2,0 (µg/ml)	5 (µg/ml)	3	
Levofloxacin		moderat									
Levomepromazin		hoch					30	160	320	3	
Levomethadon		hoch					250	400	400	2	
Levomethorphan			ja								

Levomilnacipran							80	120	200	3	
Levorphanol			ja								
Linezolid			ja								
Lisdexamfetamin											
Lithium		moderat	ja				4	8 (µg/ml)	8 (µg/ml)	1	
Lorazepam								100	300	4	
Lorazepam >2mg/d			ja								
Lormetazepam								10	100	4	
Lormetazepam >0,5mg/d			ja								
Loxapin	moderat						5	10	20	3	
Lurasidon							15	40	120	3	
Maprotilin			ja	75	225		75	130	220	2	
Meclizin	hoch										
Medazepam			ja					2500	3000	4	
Meloxicam			ja								
Melperon		moderat					30	100	200	3	
Memantin: 20 mg, 10 mg bei Kreatininclearance 40–60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>					20/10	20/10	90	150	300	3	
Metamphetamin			ja								
Methadon		hoch	ja				400	600	600	2	
Methyldopa			ja								
Methylenblau			ja								
Methylphenidat								26	50	3	
Metildigoxin			ja								
Mianserin		moderat		60	120		15	70	140	3	
Miconazol											
Midazolam								80	1000	4	
Milnacipran							100	150	300	2	
Mirtazapin			ja	15	45		30	80	160	2	
Moclobemid			ja	300	600		300	1000	2000	3	
Modafinil								1700	3400	3	
Moexipril		moderat									
Molindon	moderat										
Moxifloxacin		hoch									
Naftidrofuryl			ja								
Nalmefen								20	200	4	
Naltrexon							25	100	200	2	
Naratriptan			ja								
Nelfinavir											
Nicardipin		moderat									

Nicergolin				ja							
Nifedipin				ja							
Nitrazepam				ja				100	200	4	
Nitrofurantoin				ja							
Nordazepam								800	1500	4	
Nortriptylin	moderat	moderat	ja		50	200	70	170	300	1	
Ofloxacin		moderat									
Olanzapin	moderat				5	20	20	80	100	1	ja
Olanzapin >10mg				ja							
Omeprazol											
Ondansetron		moderat	ja								
Opipramol								500	1000	3	
Orphenadrin	hoch										
Oxazepam								1500	2000	4	
Oxazepam >60mg/d				ja							
Oxcarbazepin	moderat							35 (µg/ml)	40 (µg/ml)	2	
Oxybutynin	hoch			ja							
Oxycodon	moderat										
Oxytocin		moderat									
Paliperidon		moderat					20	60	120	2	
Paroxetin	moderat		ja		20	40	20	65	120	3	
Pasireotid		moderat									
Pentamidin		hoch									
Pentazocin			ja								
Pentoxifyllin				ja							
Perazin					100	600	100	230	460	1	
Perflutren		moderat									
Perphenazin				ja	6	42	0,6	2,4	5	1	
Pethidin			ja	ja							
Phenelzin			ja								
Phenobarbital				ja				40 (µg/ml)	50 (µg/ml)	1	
Phentermin			ja								
Phenylbutazon				ja							
Phenylpropanolamin											
Phenytoin								20 (µg/ml)	25 (µg/ml)	1	
Pimozid	moderat	hoch			1	12	15	20	20	3	
Pipamperon							100	400	500	3	
Piracetam				ja							
Pirenzepin	hoch										
Piroxicam				ja							
Posaconazol											

Pramipexol							7,2	15	3	
Prasugrel			ja							
Prazepam			ja							
Prazosin			ja							
Pregabalin				150	600	2	5 (µg/ml)	10 (µg/ml)	3	
Primidon							40 (µg/ml)	50 (µg/ml)	2	
Probucol		hoch								
Procain		hoch								
Promethazin	hoch	moderat					18	100	4	
Prothipendyl						30	80	500	4	
Quetiapin		moderat		300	750	100	500	1000	2	
Quinidin										
Ranolazin		moderat								
Rauchen										
Reboxetin						60	350	700	3	
Reserpin			ja							
Rifabutin										
Rifampicin										
Risperidon		moderat		1	10	20	60	120	2	
Ritonavir										
Rivastigmin				6	12	8	20	40	3	
Rizatriptan			ja							
Rasagilin										ja
Ropinirol							6	12	3	ja
Rotigotin							0,7	2	3	
Roxithromycin		moderat								
Saquinavir		moderat								
Scopolamin	hoch									
Selegilin			ja							
Sertindol		hoch				50	100	200	2	
Sertralin			ja	50	100	10	150	300	2	
Sevofluran		hoch								
Sibutramin			ja							
Solifenacin	hoch		ja							
Sotalol		hoch	ja							
Sparfloxacin		hoch								
Sulpirid						200	1000	1000	2	
Sumatriptan			ja							
Sunitinib		moderat								
Tacrolimus		moderat								
Tamoxifen		moderat								

Tapentadol			ja								
Telaprevir											
Telithromycin		moderat									
Temazepam			ja				1100	2000	4		
Terazosin			ja								
Terfenadin		hoch									
Tetrazepam			ja								
Thioridazin	hoch	hoch	ja			100	200	400	1	ja	
Tianeptin					37,5	37,5	30	80	160	3	
Tiaprid		hoch									
Ticlopidin											
Tiotropium	hoch										
Tizanidin		moderat									
Tolcapon								6 (µg/ml)	12 (µg/ml)	3	
Tolterodin	hoch	moderat	ja								
Topiramat								10 (µg/ml)	16 (µg/ml)	3	
Tramadol			ja								
Tranlycypromin			ja		20	40	1	50	100	4	
Trazodon			ja		200	400	700	1000	1200	2	
Triazolam			ja					20	40	4	
Trifluoperazin	hoch										
Trihexyphenidyl	hoch										
Trimipramin	hoch		ja	ja	75	300	150	300	600	2	
Tripolidin			ja								
Trospium	hoch										
Tryptophan			ja								
Valproinsäure			ja		1200	2000	50	100 (µg/ml)	120 (µg/ml)	2	
Vandetanib		hoch									
Vardenafil		moderat									
Vareniclin								5	10	3	
Venlafaxin		moderat	ja		75	225	100	400	800	2	
Verapamil		hoch									
Vernakalant		hoch									
Voriconazol		moderat									
Vortioxetin			ja		5	20	10	40	80	2	
Zaleplon								40	200	4	
Zaleplon >5mg/d			ja								
Zigarettenrauch											
Zileuton											
Ziprasidon		moderat	ja		40	160	50	200	400	2	
Zolmitriptan			ja								

Zolpidem								160	320	4	
Zolpidem >5mg/d			ja								
Zopiclon								85	300	4	
Zopiclon >3,75mg/d			ja								
Zuclopenthixol				2	50	4		50	100	3	

Wirkstoff	Inhibitoren				Induktoren					Substrateigenschaften		
	INHIB1	INHIB2	INHIB3	INHIB4	INDU1	INDU2	INDU3	INDU4	INDU5	SUBSTR1	SUBSTR2	SUBSTR3
Agomelatin										CYP1A2		
Ajmalin										CYP2D6		
Alfentanil										CYP2D6	CYP3A4	
Alosetron										CYP1A2		
Alprazolam										CYP3A4	CYP3A5	
Alprenolol										CYP2D6		
Amantadin										CYP3A4		
Amiodaron	CYP2C9									CYP3A4		
Amitriptylin										CYP2C19	CYP2D6	
Amitriptylinoxid										CYP2C19	CYP2D6	
Amprenavir	CYP3A4											
Andosteron										CYP3A4		
Aprepitant	CYP3A4									CYP3A4		
Aripiprazol										CYP2D6	CYP3A4	
Asenapin										CYP1A2		
Astemizol										CYP3A4		
Atazanavir	CYP3A4											
Atomoxetin										CYP2C19	CYP2D6	
Atorvastatin										CYP3A4		
Avanafil										CYP3A4	CYP3A5	
Benztropin										CYP2D6		
Boceprevir	CYP3A4											
Bosentan					CYP3A4							
Brexpiprazol										CYP3A4,	CYP2D6	
Bromazepam										CYP2C19	CYP3A4	
Bromocriptin										CYP3A4		
Bromperidol										CYP3A4		
Brotizolam										CYP3A4		
Budesonid										CYP3A4		
Buprenorphin										CYP3A4		
Bupropion	CYP2D6									CYP2B6		

Buspiron										CYP3A4		
Cariprazin										CYP3A4		
Chinidin										CYP3A4		
Coffein										CYP1A2	CYP2A6	
Carbamazepin					CYP2B6	CYP3A4				CYP3A4		
Cariprazin										CYP3A4		
Carvedilol										CYP2D6		
Celecoxib										CYP2C9		
Chlordiazepoxid										CYP3A4		
Chloroquin										CYP3A4		
Ciclosporin										CYP3A4		
Ciprofloxacin	CYP3A4	CYP1A2										
Cisaprid										CYP3A4		
Citalopram										CYP2C19		
Clarithromycin	CYP3A4											
Clobazam										CYP3A4		
Clomethiazol	CYP2E1											
Clomipramin										CYP2C19	CYP2D6	
Clozapin										CYP1A2	CYP2C19	
Codein										CYP2D6		
Coffein										CYP1A2		
Colchicin										CYP3A4	CYP3A5	
Conivaptan										CYP3A4	CYP3A5	
Cortison										CYP3A4		
Crizotinib	CYP3A4											
Cyclophosphamid										CYP3A4		
Dapoxetin										CYP2D6		
Dapson										CYP3A4		
Darifenacin										CYP2D6	CYP3A4	
Darunavir										CYP3A4		
Dasatinib										CYP3A4		
Desipramin										CYP2D6		
Desvenlafaxin										CYP2C19		





Flunarizin										CYP2D6		
Fluoxetin	CYP2D6	CYP2C19								CYP2C9	CYP2D6	CYP2C19
Fluoxetin												
Flupentixol										CYP2D6		
Fluphenazin										CYP2D6		
Flutamid										CYP1A2		
Fluticason										CYP3A4		
Fluvoxamin	CYP1A2	CYP2C19								CYP2D6	CYP1A2	
Fosamprenavir	CYP3A4											
Frovatriptan										CYP1A2		
Gemfibrocil	CYP2C8											
Glimepirid										CYP2C9		
Grapefruitsaft	CYP3A4											
Guanfacin										CYP3A4		
Haloperidol										CYP2D6	CYP3A4	
Hydroxyzin										CYP2D6		
Ibrutinib										CYP3A4	CYP3A5	
Iloperidon										CYP2D6		
Imipramin										CYP1A2	CYP2D6	CYP2C19
Indinavir	CYP3A4									CYP3A4		
Indoramin										CYP2D6		
Isoniazid						CYP2E1						
Itraconazol	CYP3A4											
Johanniskraut						CYP3A4						
Ketoconazol	CYP3A4											
Lamotrigin												
Lansoprazol										CYP2C19		
Levomepromazin	CYP2D6									CYP3A4	CYP3A5	
Levomethadon										CYP3A4		
Levomilnacipran										CYP3A4		
Lidocain										CYP3A4		
Lisurid										CYP2D6		
Loratadin										CYP3A4		

Lovastatin										CYP3A4		
Lurasidon										CYP3A4		
Maprotilin										CYP2D6		
Maraviroc										CYP3A4		
Medazepam										CYP2C19	CYP3A4	
Melatonin										CYP1A2		
Melperon	CYP2D6											
Mephenytoin										CYP2C19		
Methadon										CYP2B6,	CYP3A4	
Metoclopramid										CYP2D6		
Metoprolol										CYP2D6		
Mexiletin										CYP2D6		
Mianserin										CYP2D6		
Miconazol	CYP2C9											
Midazolam										CYP3A4		
Moclobemid	CYP2C19	CYP2D6								CYP2C19		
Modafinil						CYP3A4						
Montelukast										CYP2C8		
Morphin												
Nateglinid										CYP3A4		
Nebivolol										CYP2D6		
Nelfinavir	CYP3A4									CYP3A4		
Nifedipin										CYP3A4		
Nikotin										CYP2A6		
Nimodipin										CYP3A4		
Nisoldipin										CYP3A4		
Nitrazepam										CYP3A4		
Nortriptylin										CYP2D6		
Olanzapin										CYP1A2		
Omeprazol	CYP2C19									CYP2C19	CYP3A4	
Ondansetron										CYP2D6		
Opipramol										CYP2D6		
Oxybutynin						CYP3A4						

Pantoprazol										CYP3A4		
Paracetamol										CYP2E1		
Paroxetin	CYP2D6									CYP2D6		
Paroxetin												
Penbutolol										CYP2D6		
Perampanel										CYP3A4		
Perazin	CYP1A2											
Perphenazin										CYP2D6		
Phenobarbital					CYP2B6	CYP3A4						
Phenylpropanolamin	CYP1A2											
Phenytoin					CYP2B6	CYP3A4				CYP2C9		
Pimozid										CYP2D6,	CYP3A4	
Pindolol										CYP2D6		
Pioglitazon										CYP2C8		
Posaconazol	CYP3A4											
Prajmalin										CYP2D6		
Prazepam										CYP2C19	CYP3A4	
Primidon					CYP3A4							
Promethazin										CYP2D6		
Propafenon										CYP2D6,	CYP3A4	
Propranolol										CYP1A2,	CYP2D6	
Quetiapin										CYP3A4		
Quinidin	CYP2D6											
Rabeprazol										CYP2C19		
Ramelteon										CYP1A2		
Ramosetron										CYP1A2		
Rasagilin										CYP1A2		
Rauchen					CYP1A2							
Repaglinid										CYP2C8		
Rifabutin					CYP3A4							
Rifampicin					CYP1A2	CYP2B6	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C19			
Rilpivirin												
Riluzol										CYP1A2		

Risperidon										CYP2D6		
Ritonavir	CYP3A4				CYP2C9					CYP3A4		
Ritonavir												
Rivaroxaban												
Ropinirol										CYP1A2		
Ropivacain										CYP1A2		
Rosiglitazon										CYP2C8		
Rotigotin										CYP2C19		
Saquinavir	CYP3A4									CYP3A4		
Saquinavir												
Selegilin										CYP2B6		
Sertindol										CYP2D6		
Sertralin										CYP2B6	CYP2C19	
Sildenafil										CYP3A4		
Simvastatin										CYP3A4		
Sirolimus										CYP3A4		
S-Mephenytoin										CYP2C19		
Tacrolimus										CYP3A4		
Tadalafil										CYP3A4		
Tamoxifen										CYP2D6	CYP3A4	
Telaprevir	CYP3A4											
Telithromycin	CYP3A4											
Terfenadin										CYP3A4		
Testosteron										CYP3A4		
Tetrahydrocannabinol										CYP2C9		
Theophyllin										CYP1A2		
Thioridazin										CYP1A2	CYP2D6	
Ticagrelor										CYP3A4		
Ticlopidin	CYP2C19											
Timolol										CYP2D6		
Tipranavir										CYP3A4		
Tizanidin										CYP1A2		
Tolbutamid										CYP2C9		

Tolterodin										CYP2D6		
Tolvaptan										CYP3A4		
Tramadol										CYP3A4	CYP2D6	
Tranlycypromin	CYP2A6											
Trazodon										CYP3A4		
Triazolam										CYP3A4		
Trimipramin										CYP2C19	CYP2D6	
Vardenafil										CYP3A4		
Venlafaxin										CYP2C19	CYP2D6	
Verapamil	CYP3A4									CYP3A4		
Vilazodon										CYP3A4		
Voriconazol	CYP2B6	CYP2C19	CYP3A4							CYP2C19		
Vortioxetin										CYP2D6		
Warfarin										CYP2C9		
Zaleplon										CYP3A4		
Zigarettenrauch					CYP1A2							
Zileuton	CYP1A2											
Zolmitriptan										CYP1A2		
Zolpidem										CYP3A4		
Zopiclon										CYP3A4		
Zotepin										CYP3A4		
Zuclopenthixol										CYP2D6		

# Priscus-Liste für den Schreibtisch: Die 83 Wirkstoffe im Überblick!

Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen
<b>Analgetika, Antiphlogistika</b>		
<b>NSAID</b> Indometacin Acemetacin* Ketoprofen* Piroxicam Meloxicam* Phenylbutazon Etoricoxib	<ul style="list-style-type: none"> <li>sehr hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang</li> <li>Indometacin: Zentralnervöse Störungen</li> <li>Phenylbutazon: Blutdyskrasie</li> <li>Etoricoxib: Kardiovaskuläre Kontraindikationen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol</li> <li>(schwach wirksame) Opioide (Tramadol, Codein)</li> <li>ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen)</li> </ul>
<b>Opioid-Analgetika</b> Pethidin	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhtes Risiko für Delir und Stürze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paracetamol</li> <li>andere Opioide (mit geringerem Delirrisiko, z. B. Tilidin/Naloxon, Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon)</li> <li>ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen)</li> </ul>
<b>Antiarrhythmika</b>		
<b>Chinidin*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentralnervöse UAW</li> <li>erhöhte Mortalitätsrate</li> <li>Chinidin plus Verapamil: für Patienten älter als 75 Jahre nicht empfohlen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beta-Blocker</li> <li>Verapamil</li> <li>Diltiazem</li> <li>Amiodaron</li> <li>Defibrillator-Implantation</li> </ul>
<b>Flecainid*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>allgemein höhere Nebenwirkungsrate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beta-Blocker</li> <li>Amiodaron</li> </ul>
<b>Sotalol*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Beta-Blocker mit zusätzlich antiarrhythmischer Wirkung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Kardioselektive Beta-Blocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol)</li> <li>Amiodaron</li> <li>Propafenon (je nach Art der Arrhythmie)</li> </ul>
<b>Digoxin</b> <b>Acetyldigoxin*</b> <b>Metildigoxin*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>erhöhte Glykosid-Empfindlichkeit (Frauen &gt; Männer)</li> <li>erhöhtes Toxizitätsrisiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bei Tachykardie/Vorhofflimmern: Beta-Blocker</li> <li>bei Herzinsuffizienz: Diuretika, ACE-Hemmer etc.</li> <li>Digitoxin besitzt möglicherweise geringere Toxizitätsrate</li> </ul>
<b>Antibiotika</b>		
<b>Nitrofurantoin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, insbesondere bei Langzeitgebrauch (pulmonale UAW, Leberschädigungen etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>andere Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Cotrimoxazol, Trimethoprim - möglichst nach Antibiogramm)</li> <li>nichtmedikamentöse Maßnahmen: vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Inkontinenzhilfen</li> </ul>
<b>Anticholinergika</b>		
<b>Antihistaminika</b> Hydroxyzin Clemastin* Dimetinden* Chlorphenamin Triprolidin	<ul style="list-style-type: none"> <li>anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit)</li> <li>kognitive Leistungsabnahme</li> <li>EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nichtsedierende/nichtanticholinerg wirkende Antihistaminika (z. B. Cetirizin, Loratadin, Desloratadin)</li> </ul>

Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen
<b>Urologische Spasmolytika</b> Oxybutynin (nicht retardiert und retardiert) Tolterodin (nicht retardiert) Solifenacin	<ul style="list-style-type: none"> <li>anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, ZNS)</li> <li>EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trospium</li> <li>nichtmedikamentöse Therapien (Beckenbodengymnastik, Physio und-Verhaltenstherapie)</li> </ul>
<b>Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer</b>		
<b>Ticlopidin</b>	Blutbildveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASS</li> <li>Clopidogrel</li> </ul>
<b>Prasugrel*</b>	ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis insbesondere für Patienten ≥ 75 Jahren	<ul style="list-style-type: none"> <li>ASS</li> <li>Clopidogrel</li> </ul>
<b>Antidepressiva</b>		
<b>Klassische Antidepressiva</b> Amitriptylin Doxepin Imipramin Clomipramin Maprotilin Trimipramin	<ul style="list-style-type: none"> <li>periphere anticholinerge UAW (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien)</li> <li>zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome)</li> <li>kognitive Defizite</li> <li>erhöhtes Sturzrisiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren)</li> <li>Mirtazapin</li> <li>nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>
<b>SSRI</b> Fluoxetin	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit)</li> <li>Hyponatriämie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>andere SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram, max. 20 mg, cave: Natriumspiegel kontrollieren)</li> <li>Trazodon</li> <li>Mirtazapin</li> <li>nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>
<b>MAO-Hemmer</b> Tranylcypromin*	<ul style="list-style-type: none"> <li>irreversibler MAO-Hemmer: Blutdruckkrisen, Hirnblutungen</li> <li>maligne Hyperthermie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>SSRI (außer Fluoxetin)</li> <li>nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)</li> </ul>
<b>Antiemetika</b>		
<b>Dimenhydrinat</b>	anticholinerge UAW	<ul style="list-style-type: none"> <li>Domperidon</li> <li>Metoclopramid (cave: extrapyramidale Symptome)</li> </ul>
<b>Antihypertensiva, kardiovaskuläre Arzneimittel</b>		
<b>Clonidin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hypotension</li> <li>Bradykardie</li> <li>Synkope</li> <li>zentralnervöse UAW: Sedierung, Verschlechterung der Kognition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>andere Antihypertensiva: z. B. ACE-Hemmer, AT<sub>1</sub>-Blocker, (Thiazid-) Diuretika, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten (langwirksame, peripher wirkende)</li> </ul>

# Priscus-Liste für den Schreibtisch: Die 83 Wirkstoffe im Überblick!

Die vollständige  
Liste zum  
Download unter:  
[www.priscus.net](http://www.priscus.net)

Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen
<b>Alpha-Blocker</b> Doxazosin Prazosin Terazosin (als Antihypertensivum)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension (lageabhängig)</li> <li>• Mundtrockenheit</li> <li>• Harninkontinenz/ Miktionsstörung</li> <li>• zentralnervöse UAW (z. B. Schwindel, Benommenheit, Somnolenz)</li> <li>• erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Clonidin</li> </ul>
<b>Methyldopa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension (orthostatisch)</li> <li>• Bradykardie</li> <li>• Sedierung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Clonidin</li> </ul>
<b>Reserpin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension (orthostatisch)</li> <li>• ZNS-Effekte (Sedierung, Depression)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Clonidin</li> </ul>
<b>Calcium-Kanal-Blocker</b> Nifedipin (nichtretardiert)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kurzwirksames Nifedipin: erhöhtes Myokardinfarktrisiko, erhöhte Sterblichkeit bei älteren Patienten</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Clonidin</li> </ul>

## Neuroleptika

<b>Klassische Neuroleptika</b> Thioridazin Fluphenazin Levomepromazin Perphenazin Haloperidol* (> 2 mg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anticholinerge und extrapyramidale UAW (Spätdyskinesien)</li> <li>• Parkinsonismus</li> <li>• Hypotonien</li> <li>• Sedierung</li> <li>• Sturzgefahr</li> <li>• erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Demenz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon) mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil</li> <li>• Melperon</li> <li>• Pipamperon</li> <li>• Haloperidol: bei akuter Psychose ist eine Kurzzeitanwendung (&lt; 3 Tage) in hoher Dosis mitunter nicht zu vermeiden</li> </ul>
<b>Atypische Neuroleptika</b> Olanzapin (> 10 mg) Clozapin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Thioridazin</li> <li>• weniger extrapyramidale UAW</li> <li>• Clozapin: erhöhtes Agranulozytose und Myokarditis-Risiko</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. Thioridazin</li> </ul>

## Ergotamin und -Derivate

<b>Ergotamin</b> <b>Dihydroergocryptin</b> <b>Dihydroergotoxin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergotamin: Indikation Migräne: Triptane (Sumatriptan)</li> <li>• Dihydroergocryptin: andere Parkinson-Medikamente</li> </ul>
--	--	---

## Laxantien

<b>Dickflüssiges Paraffin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Aspiration pulmonale UAW</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• osmotisch wirksame Laxantien: Macrogol, Lactulose</li> </ul>
-------------------------------	--	---

## Muskelrelaxantien

<b>Baclofen</b> <b>Tetrazepam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZNS-Effekte: Amnesie, Verwirrtheit, Sturz</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tolperison</li> <li>• Tizanidin</li> <li>• Physiotherapie</li> <li>• Tetrazepam: kurz/mittellang wirksame Benzodiazepine in niedriger Dosierung</li> </ul>
--------------------------------------	---	---

Arzneimittel	Wesentliche Bedenken (Auswahl)	Therapiealternativen
--------------	--------------------------------	----------------------

## Sedativa, Hypnotika

<b>Langwirksame Benzodiazepine</b> Chlordiazepoxid Diazepam Flurazepam Dikaliumclorazepat Bromazepam Prazepam Clobazam Nitrazepam Flunitrazepam Medazepam*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturzgefahr (muskelrelaxierende Wirkung) mit erhöhtem Hüftfrakturrisiko</li> <li>• verzögertes Reaktionsvermögen</li> <li>• psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose)</li> <li>• kognitive Funktionseinschränkungen</li> <li>• Depression</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kurz/kürzer wirksame Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon in niedriger Dosierung</li> <li>• Opipramol</li> <li>• sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin)</li> <li>• niedrige Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)</li> </ul>
<b>Kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine</b> Alprazolam Temazepam Triazolam Lorazepam (> 2 mg/d) Oxazepam (> 60 mg/d) Lormetazepam (> 0,5 mg/d) Brotizolam* (> 0,125 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. langwirksame Benzodiazepine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baldrian</li> <li>• sedierende Antidepressiva (Trazodon, Mianserin, Mirtazapin)</li> <li>• Zolpidem (≤ 5 mg/d)</li> <li>• Opipramol</li> <li>• niedrige Neuroleptika (Melperon, Pipamperon)</li> <li>• nichtmedikamentöse Therapie der Schlafstörungen (Schlafhygiene)</li> </ul>
<b>Z-Substanzen</b> Zolpidem (> 5 mg/d) Zopiclon (> 3,75 mg/d) Zaleplon* (> 5 mg/d)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sturzgefahr, erhöhtes Hüftfraktur-Risiko</li> <li>• verzögertes Reaktionsvermögen</li> <li>• psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose)</li> <li>• kognitive Funktionseinschränkungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine</li> </ul>
<b>andere Sedativa</b> Doxylamin Diphenhydramin Chloralhydrat	<ul style="list-style-type: none"> <li>• anticholinerge Effekte</li> <li>• Schwindel</li> <li>• EKG-Veränderungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine</li> </ul>
<b>Antidementiva, Vasodilatoren, durchblutungsfördernde Mittel</b>		
<b>Pentoxifyllin</b> <b>Naftidrofuryl</b> <b>Nicergolin</b> <b>Piracetam</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kein sicherer Wirksamkeitsnachweis/ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur medikamentösen Behandlung einer Demenz vom Alzheimer-Typ: Acetylcholinesterase-Hemmer, Memantin</li> </ul>
<b>Antiepileptika</b>		
<b>Phenobarbital*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sedierung</li> <li>• paradoxe Erregungszustände</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• andere Antiepileptika: Lamotrigin, Valproinsäure, Levetiracetam, Gabapentin</li> </ul>

\* Arzneimittel, die von keiner der Vorläuferlisten als PIM benannt wurden; NSAID, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*; PPI, Protonenpumpeninhibitoren; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; ACE, *angiotensin-converting enzyme*; ASS, Acetylsalicylsäure; SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*; MAO, Monoaminoxidase; PIM, potenziell inadäquate Medikation





Benperidol		x	x	x	x														
Cariprazin		x	x	x	x														
Clozapin		x	x	x	x														x
Flupentixol		x	x	x	x														
Fluphenazin		x	x	x	x														
Haloperidol	x	x	x	x	x														
Loxapin		x	x	x	x		x												
Olanzapin		x	x	x	x	x	x												
Paliperidon		x	x	x	x														
Quetiapin		x	x	x	x	x	x	x	x						x	x			
Risperidon	x	x	x	x	x	x	x												
Sertindol		x	x	x	x														
Thioridazin		x	x	x	x														
Ziprasidon		x	x	x	x														
Zuclopenthixol	x	x	x	x	x	x	x												
Carbamazepin						x	x								x				
Lamotrigin							x								x				
Valproat						x	x								x				
Lithium						x	x	x	x										

klinisch gebräuchlich, aber ohne Zulassung

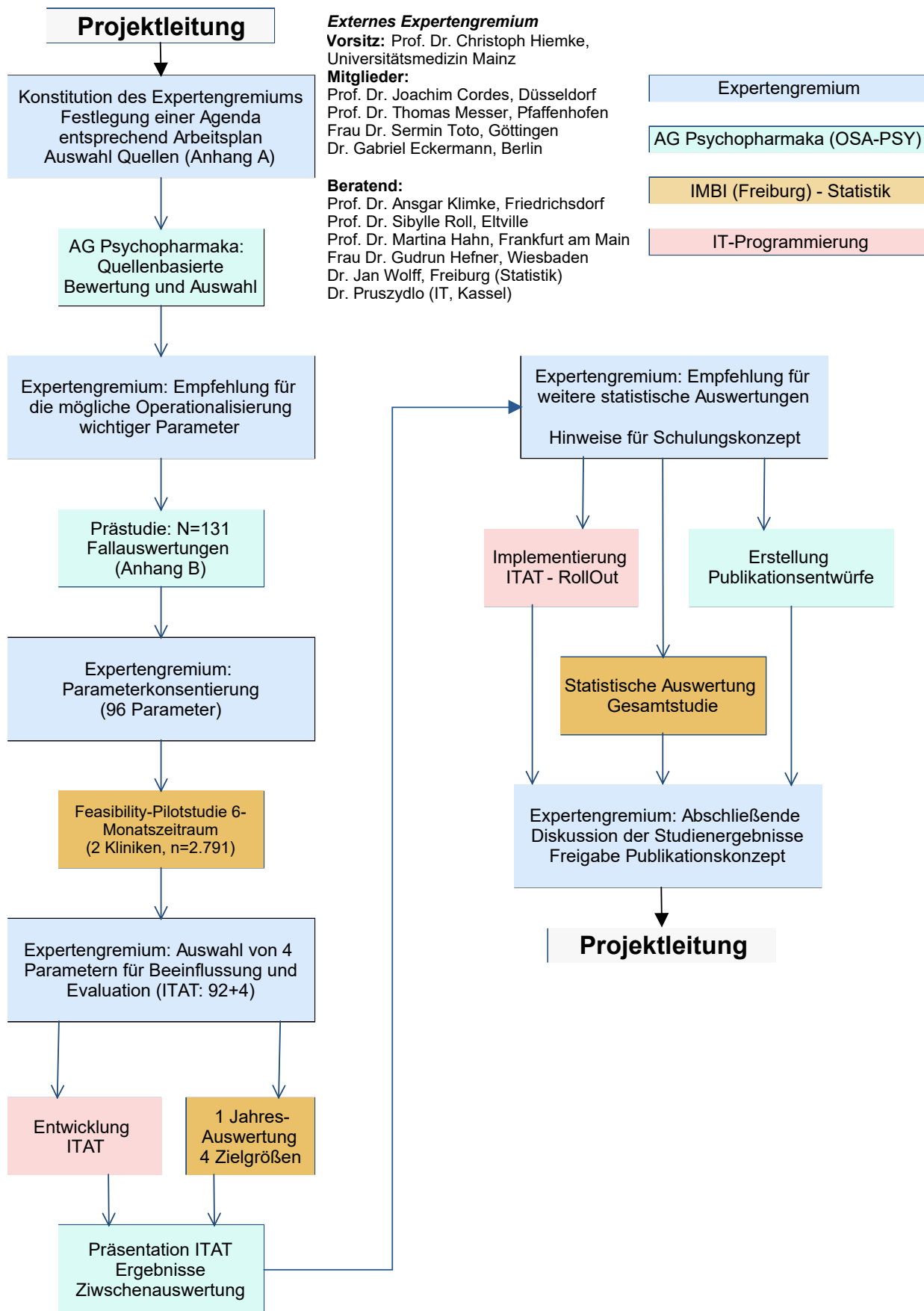
## **Anlage 4a: Ablaufdiagramm Externes Expertengremium**

### Erläuterungen zu Anlage 4a:

1. Ablaufdiagramm Externes Expertengremium
2. Anhang A: Quellenverzeichnis Expertengremium
3. Anhang B: Präsentation 30.06.2017 zum Experten-Gremium Tagung I (Ergebnis Präanalyse)

# Anlage 4a Ablaufdiagramm Externes Expertengremium

## OSA-PSY: Ablaufdiagramm Externes Expertengremium



## **Anhang A: Quellenverzeichnis Expertengremium**

### ***1. S3-Leitlinien AWMF***

#### **S3-Leitlinie unipolare Depression – Nationale Versorgungsleitlinie**

(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-005.html>)

#### **S3-Leitlinie Alkoholbezogene Störungen: Screening, Diagnose und Behandlung**

(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/076-001.html>)

#### **S3-Leitlinie Schizophrenie**

(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>)

#### **S3 Leitlinie Demenzen**

(<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>)

### ***2. Konsensus-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie***

**Hiemke C. et al.** (2018) Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(01/02): 9-62.  
<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-116492.pdf>

#### **Pharmakokinetik**

**Hefner G**, Geschke K, Hiemke C. (2014) Severe adverse drug events under combination of nortriptyline and melperone due to pharmacokinetic interaction. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Jun;34(3):394-6.

**Hefner G**, Unterecker S, Shams ME, Wolf M, Falter T, Haen E, Hiemke C. (2015) Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey. *J Neural Transm.* 2015 Nov;122(11):1609-17.

**Hiemke C**, Benkert O (2019) Pharmakokinetik und Arzneimittelinteraktionen. In: Benkert O, Hippus H (Hrsg.) *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 12. Auflage. Springer, 2019.

**Hiemke C**, Eckermann G (2014) Kombinationstherapie/Polypharmazie. *Arzneimitteltherapie* 32:362-370

### ***3. Psychopharmaka und Schwangerschaft***

<https://embryotox.de> (Charite Berlin)

### ***4. (Psycho-)Pharmaka und höheres Lebensalter***

#### **Priscus-Liste**

[https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/prodialog/2012/priscusliste\\_gpp.pdf](https://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bund/arztundpraxis/prodialog/2012/priscusliste_gpp.pdf)  
<https://media.gelbe-liste.de/documents/priscus-liste.pdf>

### ***5. Rote-Hand-Briefe Psychopharmaka***

#### **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

<https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/index.html>

### ***6. Arzneimittel-Fachinformationen***

OSA-PSY  
Expertengremium  
Anhang B

## **Experten-Gremium I**

**Projekt: Optimierung der  
stationären  
Arzneimitteltherapie bei  
psychischen Erkrankungen /  
OSA-PSY**

**30. Juni 2017  
Vitos Bamberger Hof**

Prof. Dr. M. Hahn  
Dr. G. Hefner

# Präanalyse der Patientendaten – Projekt OSA-PSY

## Studiendesign

- Retrospektive Querschnittsanalyse

Vitos Klinik Rheingau: Medikamentenanamnese von 55 Patienten

- 19 Patienten: Station E13, Vitos-Klinik Rheingau
- 25 Patienten: Station E14 , Vitos-Klinik Rheingau
- 11 Patienten: Station E16a, Vitos-Klinik Rheingau

Vitos Klinik Hochtaunus: Medikamentenanamnese von 55 Patienten

- 23 Patienten: Station 5 (Depression), Vitos-Klinik Hochtaunus
- 21 Patienten: Station 3 (Psychosen, Manien, Oligophrenien), Vitos-Klinik Hochtaunus
- 11 Patienten: Gerontopsychiatrische Tagesklinik, Bad Homburg

- Präanalyse der Psychopharmakotherapie von stationären Patienten der Vitos Kliniken anhand verschiedener Variablen

- ✓ Erste Vorschläge zur Optimierung der Psychopharmakotherapie bei stationären, psychiatrischen Patienten



## Präanalyse der Patientendaten

- Vitos Klinik Rheingau aufgrund „Eichberger Modell“ bezüglich psychopharmakologischer Behandlung/ Arzneimittelsicherheit mit anderen psychiatrischen Kliniken vergleichbar?

### DAS "EICHBERGER MODELL" //

Erstmals deutschlandweit wird in der Klinik Eichberg eine Apothekerin und klinische Pharmazeutin als festangestellte Mitarbeiterin im Klinikteam beschäftigt. Prof. Dr. Martina Hahn arbeitet Hand in Hand mit den Ärzten und Ärztinnen der Klinik als pharmazeutische Beraterin. Sie überprüft die Medikamentenliste aller neu aufgenommenen Patienten, berät die Ärzte in Bezug auf Wechselwirkungen, überprüft die Wirksamkeit (und das Eintreten von Nebenwirkungen) der Medikamente anhand der Serumspiegel im Blut und nimmt an den Visiten teil. Darüber hinaus berät sie die Patienten zu Vor- und Nachteilen einzelner Medikamente, so dass für jeden Patienten das optimale Medikament gefunden werden kann. Neben der Arbeit in der Klinik ist sie auch in den drei Ambulanzen und der Tagesklinik der Vitos Klinik Eichberg tätig. Neben Visiten im Altenheim, Hausbesuchen und Beratung der ärztlichen Kollegen hat sie auch eine Patienten-Sprechstunde. Dort können Patienten ihre Probleme mit der Einnahme, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen besprechen und sich zu alternativen medikamentösen Therapiemöglichkeiten informieren.



Sibylle C. Roll und Martina Hahn

## Patienten – Demographische Daten

	Vitos Rheingau	Vitos Hochtaunus
Geschlecht männlich	22 Patienten (40,0%)	29 Patienten (52,8%)
Geschlecht weiblich	33 Patienten (60,0%)	26 Patienten (47,2%)
Durchschnittliches Alter [MW±SD]	51,7±19,0 Jahre	47,7±14,5 Jahre
Median Alter	51 Jahre	52 Jahre
Ältester Patient (Max)	91 Jahre	76 Jahre
Jüngster Patient (Min)	19 Jahre	19 Jahre
Alter ≥ 65 Jahre	12 Patienten (21,8%)	6 Patienten (10,9%)

## Patienten – Häufigste Diagnosen

### ❖ Vitos Hochtaunus

- F05 Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt: 1 Patient
- F10 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: 3 Patienten
- F12 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: 1 Patient
- F13 Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: 1 Patient
- F20 Schizophrenie: 8 Patienten
- F25 Schizoaffektive Störungen: 1 Patient
- F31 Bipolare affektive Störung: 4 Patienten
- F32 Depressive Episode: 20 Patienten
- F33 Rezidivierende depressive Störung: 17 Patienten
- F34 Anhaltende affektive Störungen: 1 Patient
- F40 Phobische Störungen: 4 Patienten
- F41 Andere Angststörungen: 4 Patienten
- F42 Zwangsstörung: 2 Patienten
- F43 Reaktionen auf schwere Belastungen und Anpassungsstörungen: 1 Patient
- F45 Somatoforme Störungen: 1 Patient
- F50 Essstörungen: 1 Patient
- F60 Spezifische Persönlichkeitsstörungen: 3 Patienten
- F71 Mittelgradige Intelligenzminderung: 1 Patient
- F80 Umschriebene Entwicklungsstörungen des Sprechens und der Sprache: 1 Patient
- F95 Ticstörungen: 1 Patient

### ❖ Vitos Rheingau

- F00 Demenz bei Alzheimer-Krankheit: 5 Patienten
- F01 Major Depression, Single Episode
- **F0: 1 vs. 12 Patienten** Patient
- F06 Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit: 3 Patienten
- F10: 3 Patienten
- **F1: 5 vs. 8 Patienten**
- F19 Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: 1 Patient
- **F2: 9 vs. 20 Patienten**
- F30 Manische Episode: 1 Patient
- F31: 7 Patienten
- **F3: 42 vs. 27 Patienten**
- F33: 17 Patienten
- F40: 2 Patienten
- **F4: 12 vs. 9 Patienten**
- F42: 2 Patienten
- **F6: 3 vs. 6 Patienten**
- F68: 3 Patienten
- F81 Umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten: 1 Patient

## Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

### 1. TDM möglichst adäquat in die Vitos-Kliniken integrieren (Pharmakokinetik)

- Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: Außer einem Clozapinspiegel bei Aufnahme wurden keine Messungen vorgenommen
- Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: Bei 23 Patienten (41,8%) wurde mindestens eine Serumspiegelmessung eines Psychopharmakons vorgenommen
- Insgesamt Suchtanamnese häufig unvollständig → Nichtbeachtung des Raucherstatus bei Medikamentenwahl/ Dosisfindung



## Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen

### 2. Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen beachten (Pharmakodynamik)

- ✓ QTc-Zeit verlängernde Arzneistoffe
  - ✓ Anticholinerg wirksame Arzneistoffe
  - ✓ Serotonerg wirksame Arzneistoffe
- Vorgehen nach Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

## Kombinationstherapie/Polypharmazie

### Interaktionen von Psychopharmaka

*Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren*

Tab. 3. QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für Torsade de pointes (TdP) von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen einzuschätzende Wirkstärke

QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für TdP	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol i.v., Levomepromazin, Levomethadon, Methadon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin	Amiodaron, Arsentrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Bretylium, Chinidin, Chloroquin, Cisaprid, Clarithromycin, Diltiazem, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Erythromycin, Flecainid, Gallopamil, Halofantrin, Ibutilid, Moxifloxacin, Pentamidin, Probucol, Procain, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Tiaprid, Vandetanib, Verapamil, Vernakalant
Moderat	Amisulprid, Citalopram, Clozapin, Doxylamin, Escitalopram, Lithium, Melperon, Mianserin, Nortriptylin, Paliperidon, Promethazin, Quetiapin, Risperidon, Venlafaxin, Ziprasidon	Alfuzosin, Artemimol, Atazanavir, Dolasetron, Dronedaron, Eribulin, Famotidin, Felbamat, Fingolimod, Foscarnet, Granisetron, Indapamid, Isradipin, Lapatinib, Levofloxacin, Moexipril, Nocardipin, Ofloxacin, Ondansetron, Oxytocin, Pasireotid, Perflutren, Ranolazin, Roxithromycin, Saquinavir, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Telithromycin, Tizanidin, Tolterodin, Vardenafil, Voriconazol
Gering oder fehlend	Aripiprazol, Agomelatin, Bupropion, Olanzapin	

Die Klassifizierung erfolgte nach der Skala von AZCERT (University-based Center for Education and Research on Therapeutics to foster the safe use of medicines; <https://www.crediblemeds.org>) und für Psychopharmaka zusätzlich nach Wenzel-Seifert und Mitarbeitern [42] und Stöllberger und Mitarbeitern [37]. Arzneistoffe mit hohem Risiko sollten nicht kombiniert werden. Bei Identifizierung von Arzneistoff-Kombinationen mit QT-Zeit-verlängerndem Potenzial bzw. Risiko für Torsade de pointes ist individuell zu überprüfen, ob weitere Risikofaktoren vorliegen: Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Sepsis, Einnahme von Schleifendiuretika, hohe Wirkspiegel, hohe Dosis, Erregungszustände, Adipositas, weibliches Geschlecht [39].

[Hiemke, Eckermann;  
Arzneimitteltherapie 2014]

Tab. 2. Anticholinerge Aktivitäten von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen anzunehmende Wirkstärke

Anticholinerge Aktivität	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Desipramin, Doxepin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Trimipramin	Atropin, Benzatropin, Biperiden, Butylscopolaminiumbromid, Carbinoxamin, Darifenacin, Dimenhydrinat, Fesoterodin, Flavoxat, Glycopyrronium, Hyoscyamin, Hydroxyzin, Ipratropiumbromid, Meclizin, Orphenadrin, Oxybutynin, Pirenzepin, Scopolamin, Solifenacin, Tiotropium, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trosipium
Moderat	Chlorpromazin, Diphenhydramin, Loxapin, Nortriptylin, Olanzapin, Paroxetin, Pimozid	Amantadin, Cimetidin, Cyclobenzapin, Cyproheptadin, Molindon, Oxcarbazepin, Oxycodon
Schwach	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Lithium, Melperon, Mirtazapin, Quetiapin, Temazepam	Ranitidin
Minimal	Duloxetin, Diazepam, Phenytoin, Topiramid	Amoxicillin, Celecoxib, Cephalexin, Digoxin, Diphenoxylat, Fentanyl, Furosemid, Hydrocodon, Lansoprazol, Levofloxacin, Metformin, Propoxyphen
Nicht nachweisbar	Agomelatin, Alprazolam, Aripiprazol, Bupropion, Buspiron, Carbamazepin, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lorazepam, Oxazepam, Perphenazin, Risperidon, Sertralin, Trazodon, Valproinsäure, Venlafaxin, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem	Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Amlodipin, Atenolol, Atorvastatin, Baclofen, Bisacodyl, Carbidopa, Cetirizin, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Codein, Darbepoetin, Diltiazem, Dipyridamol, Enalapril, Epoetin, Famotidin, Fexofenadin, Glipizid, Hydrochlorothiazid, Ibuprofen, Levodopa, Levothyroxin, Lisinopril, Loperamid, Loratadin, Losartan, Lovastatin, Megestrol, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitroglycerin, Omeprazol, Pantoprazol, Pioglitazon, Propranolol, Rabeprazol, Rosiglitazon, Simvastatin, Sulfamethoxazol, Tramadol, Trimethoprim, Valsartan, Warfarin

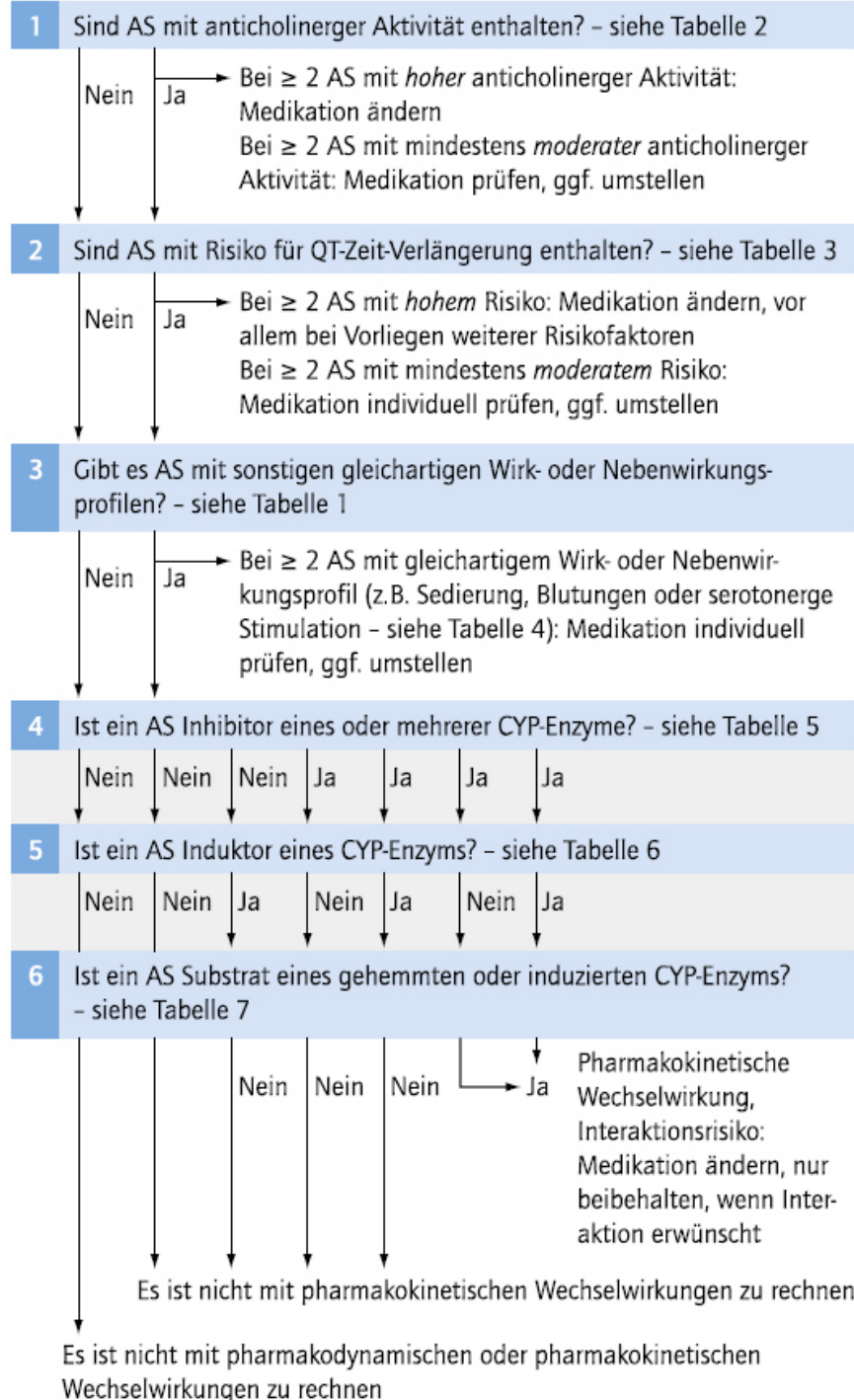
Die Klassifizierung erfolgte nach Vorgaben von Chew und Mitarbeitern [7] nach der anticholinergen Aktivität im Serum. Diese Liste wurde ergänzt durch Daten von Lertxundi und Mitarbeitern [33].

**Tab. 4. Serotonin-stimulierende Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bei Kombination ein Serotonin-Syndrom auslösen können**

Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Amitriptylin, Amoxapin, Buspiron, Carbamazepin, Citalopram, Clomipramin, Dapoxetin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Johanniskraut, Lithium, Metamphetamin, Methadon, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Sibutramin, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin, Tryptophan, Valproinsäure, Venlafaxin, Vortioxetin, Ziprasidon	Almotriptan, Chlorpheniramin, Cocain, Cyclobenzaprin, Dextromethorphan, Eletriptan, Fentanyl, Frovatriptan, Granisetron, Levomethorphan, Levorphanol, Linezolid, Methylenblau, Naratriptan, Ondansetron, Pentazocin, Pethidin, Phenezin, Phentermin, Rizatriptan, Selegilin, Sumatriptan, Tapentadol, Tramadol, Zolmitriptan
Cocain, LSD, MDMA (Ecstasy)	

Ein Serotonin-Syndrom kann bei hohen Dosen unter Monotherapie auftreten, die meisten Intoxikationen finden bei Kombination von zwei oder mehr Serotonin-stimulierenden Wirkstoffen statt. Für diese Substanzklasse liegen in der Literatur keine Angaben zur graduierten Einschätzung des Serotonin-stimulierenden Potenzials der Einzelsubstanzen vor. Zusammengestellt nach Volpi-Abadie und Mitarbeitern [41].





## Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen

### 2. Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen beachten (Pharmakodynamik)

- **Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: QT-Zeit Verlängerung**
  - ✓ **Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 18 Patienten (32,7%)**
- **Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: QT-Zeit Verlängerung**
  - ✓ **Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 9 Patienten (16,4%)**
- **Hochtaunus: 6 Patienten wurden Arzneistoffe mit hohem Risiko für eine QT-Zeit Verlängerung verschrieben**
  - ✓ **Amitriptylin (2 Patienten), Levomepromazin (2 Patienten), Doxepin (1 Patient), Tiaprid (1 Patient)**
- **Rheingau: 1 Patient nahm bereits einen Arzneistoff mit hohem Risiko für eine QT-Zeit Verlängerung ein**
  - ✓ **Diltiazem**

## Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen

### 2. Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen beachten (Pharmakodynamik)

- Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: Anticholinerg wirksame Arzneistoffe
  - Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 18 Patienten (32,7%)
- Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: Anticholinerg wirksame Arzneistoffe
  - Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 3 Patienten (5,5%)
- Hochtaunus: 32 Arzneistoffe mit hoher anticholinergischer Wirksamkeit wurden eingenommen
  - Amitriptylin (2 Patienten), Biperiden (4 Patienten), Butylscopolamin (2 Patienten), Clomipramin (1 Patient), Clozapin (2 Patienten), Dimenhydrinat (4 Patienten), Doxepin (1 Patient), Pirenzepin (2 Patienten), Promethazin (13 Patienten), Solifenacin (1 Patient)
- Rheingau: 14 Arzneistoffe mit hoher anticholinergischer Wirksamkeit wurden eingenommen
  - Biperiden (2 Patienten), Butylscopolamin (2 Patienten), Clozapin (5 Patienten), Dimenhydrinat (2 Patienten), Ipratropiumbromid (1 Patient), Tiotropium (1 Patient), Trosipiumchlorid (1 Patient)

## Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen

### 2. Pharmakodynamische Arzneimittelinteraktionen beachten (Pharmakodynamik)

- **Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: Serotonerg wirksame Arzneistoffe**
  - ➔ **Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 8 Patienten (14,5%)**
- **Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: Serotonerg wirksame Arzneistoffe**
  - ✓ **Alert bei Kombination von mind. 2 Arzneistoffen: 1 Patient (1,8%)**
    - ✓ **Arzneistoff-Kombination Rheingau: Valproat/Sertralin**
    - ✓ **Arzneistoff-Kombinationen Hochtaunus:**
      - **Venlafaxin/Amitriptylin**
      - **Amitriptylin/Escitalopram/Fentanyl**
      - **Escitalopram/Valproat**
      - **Doxepin/Venlafaxin**
      - **Duloxetin/Mirtazapin (2 Patienten)**
      - **Mirtazapin/Lithium/Venlafaxin**
      - **Escitalopram/Mirtazapin**

## Arzneimittelinteraktionen

### **3. Klinisch relevante, pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen beachten (Pharmakokinetik)**

- **Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: 16 Patienten (29,1%) wurden ein (13 Patienten), zwei (2 Patienten) oder drei (1 Patient) klinisch relevante Inhibitoren-/ Induktoren verschrieben**
- **Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: 10 Patienten (18,2%) wurden ein (9 Patienten) und einem Patienten zwei klinisch relevante Inhibitoren-/ Induktoren verschrieben**
- ✓ **Hohe Prävalenz an klinisch relevanten, pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionen**
- ✓ **Over-Alerting der AMTS-Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung im KIS**



## Arzneimittelinteraktionen

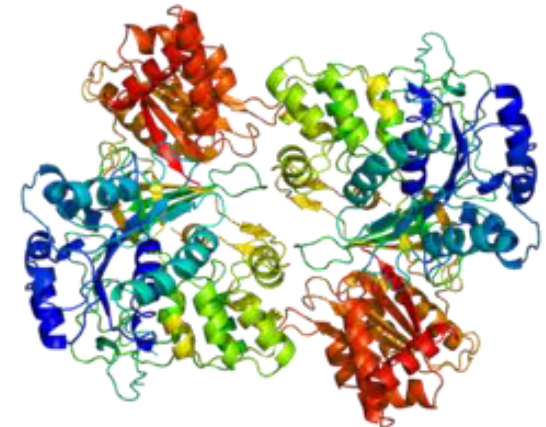
### Inhibitoren/ Induktoren

#### ❖ Hochtaunus

- Bupropion: 1 Patient
- Carbamazepin: 1 Patient
- Duloxetin: 5 Patienten
- Fluoxetin: 1 Patient
- Johanniskraut: 1 Patient
- Levomepromazin: 2 Patienten
- Melperon: 5 Patienten
- Omeprazol: 2 Patienten
- Perazin: 2 Patienten

#### ❖ Rheingau

- Bupropion: 5 Patienten
- Diltiazem: 1 Patient
- Duloxetin: 2 Patienten
- Lamotrigin: 2 Patienten



## Potentiell inadäquate Medikation für Alterspatienten

### 4. Potentiell inadäquate Medikation für Alterspatienten ( $\geq 65$ Jahre) beachten (Pharmakodynamik)

- Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus (CAVE: Insgesamt nur Daten von 6 Alterspatienten verfügbar)
  - 2 Alterspatienten (33,3%) erhielten insgesamt 3 potentiell inadäquate Medikamente (PRISCUS-Liste): Clomipramin, Clozapin, Diazepam
- Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau (CAVE: Insgesamt nur Daten von 12 Alterspatienten verfügbar)
  - 3 Alterspatienten (25,0%) erhielten potentiell inadäquate Medikamente (PRISCUS-Liste): 2 Patienten erhielten Zopiclon  $>3,75\text{mg/d}$  (Maximaldosis angenommen), 1 Patient Lorazepam  $>2\text{mg/d}$  (Maximaldosis angenommen)

## Off-label Verschreibungen

### 5. Off-label Verschreibungen vermeiden (Allgemein)

- **Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus: Hohe Prävalenzrate an off-label Verschreibungen**
  - 14 Patienten (25,5%) erhielten eine psychopharmakologische Medikation außerhalb der Indikation
- **Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau: Hohe Prävalenzrate an off-label Verschreibungen**
  - 19 Patienten (34,5%) erhielten eine psychopharmakologische Medikation außerhalb der Indikation





## Off-label Verschreibungen Hochtaunus

- **Quetiapin** bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode: 1 Patient
- **Quetiapin** bei mittelgradiger depressiver Episode/ Panikstörung: 1 Patient
- **Quetiapin** bei Borderline/ Bulimia nervosa: 1 Patient
- **Quetiapin** bei GAS/ Schetismus/ Ticstörung: 1 Patient
- Risperidon bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen: 1 Patient
- Risperidon bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome: 1 Patient



## Off-label Verschreibungen Hochtaunus

- Escitalopram (1 Patient)/ Fluoxetin (1 Patient)/ Venlafaxin (1 Patient)/ Opipramol (1 Patient) bei depressiver Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
- Escitalopram bei Anpassungsstörung: 1 Patient
- Valproat und Escitalopram bei paranoider Schizophrenie/ akuter Suizidalität: 1 Patient
- Carbamazepin und Zuclopenthixol bei mittelgradiger Intelligenzminderung mit deutlicher Verhaltensstörung: 1 Patient
- Clozapin und Lithium bei schizoaffektiver Störung: 1 Patient
- Substitutionsbehandlung mit Buprenorphin ohne Diagnose: 1 Patient



## Off-label Verschreibungen Rheingau

- **Quetiapin** als Monotherapie bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome: 4 Patienten
- **Quetiapin** bei kortikaler und subkortikaler vaskulärer Demenz: 1 Patient
- **Quetiapin** bei organisch bedingter akuter Psychose: 1 Patient
- **Quetiapin** und Valproat bei Manie mit psychotischen Symptomen: 1 Patient
- Aripiprazol/ Quetiapin/ Valproat bei emotional instabiler Persönlichkeitsstörung: 1 Patient
  
- Olanzapin bei organisch wahnhafter Störung: 1 Patient
- Olanzapin bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen/ Grübelzwang: 1 Patient



## Off-label Verschreibungen Rheingau

- Lamotrigin bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome/ Borderline-Typ: 1 Patient
- Lamotrigin bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome: 1 Patient
- Valproat bei paranoider Schizophrenie: 3 Patienten
- Valproat bei katatoner Schizophrenie: 1 Patient
- Pregabalin bei paranoider Schizophrenie: 3 Patienten
- Pregabalin bei schizophrenen Residuum: 1 Patient
- Pregabalin bei rezidivierender depressiver Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome: 1 Patient



## Polypsychopharmakotherapie

### 6. Polypsychopharmakotherapie vermeiden (Allgemein)

- Retrospektive Querschnittsanalyse

Vitos Klinik Rheingau: 69 Patienten

- 19 Patienten: Station E13, Vitos-Klinik Rheingau
- 38 Patienten: Station E14, Vitos-Klinik Rheingau
- 12 Patienten: Station E16a, Vitos-Klinik Rheingau

Vitos Klinik Hochtaunus: 62 Patienten

- 25 Patienten: Station 5 (Depression), Vitos-Klinik Hochtaunus
- 22 Patienten: Station 3 (Psychosen, Manien, Oligophrenien), Vitos-Klinik Hochtaunus
- 25 Patienten: Gerontopsychiatrische Tagesklinik, Bad Homburg

## Polypsychopharmakotherapie

### 6. Polypsychopharmakotherapie vermeiden (Allgemein)

- ✓ Ergebnis der Analyse Vitos Hochtaunus (62 Patienten)
  - 24 Patienten (38,7%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka (ATC-Code N03 – N06)
  - 15 Patienten (24,2%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka (ATC-Code N03 – N06) exklusive Bedarfsmedikation (KIS → Medikamente mit maximaler Tagesdosis)
  - 13 Patienten (21,0%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka, exklusive Promethazin/ BZD/ Z-Substanzen
  
- ✓ Ergebnis der Analyse Vitos Rheingau (69 Patienten)
  - 15 Patienten (21,7%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka (ATC-Code N03 – N06)
  - 7 Patienten (10,1%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka (ATC-Code N03 – N06) exklusive Bedarfsmedikation (KIS → Medikamente mit maximaler Tagesdosis)
  - 5 Patienten (7,2%) erhielten mindestens 4 Psychopharmaka, exklusive Promethazin/ BZD/ Z-Substanzen

**Weitere Punkte (nicht in  
Präanalyse enthalten) //**

## Weitere Punkte

- 7. Verschreibungskaskade aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen vermeiden (Allgemein)**
  - **Beispiel: Häufige Verschreibung von Biperiden bei psychiatrischen Patienten → Notwendigkeit?**
- 8. Standardisierte Patientenaufklärung bzgl. Medikation einführen (Allgemein)**
- 9. Standardisierte Verlaufsdokumentation des Therapieeffektes (Pharmakodynamik)**
  - **Keine standardisierte Verlaufsdokumentation/ wöchentliche Kontrolle des Therapieeffektes**
  - **KIS → Eingabe des Therapieeffektes bisher nur bei Aufnahme/ Entlassung möglich**
  - **Kürzere Liegezeiten der Patienten u.a. bei regelmäßiger Kontrolle des Therapieeffektes möglich?**
- 10. Schnittstelle stationäre/ ambulante psychiatrische Behandlung (z.B. bzgl. Bedarfsmedikation) verbessern (Allgemein)**



## **Anlage 4b: Schulung**

### Erläuterungen zu Anlage 4b:

1. Manual zur Nutzung des IT-gestützten Instruments zur Optimierung der Arzneimitteltherapie bei stationären/teilstationären psychiatrischen Patienten (ITAT) für Ärzte und Therapeuten (ITAT) für Ärzte und Therapeuten
2. Präsentation vom 09.03.2018 zum Experten-Gremium Tagung III (Vorschläge zur Optimierung der Psychopharmakotherapie)
3. Präsentation zu Arzneimittel-Interaktionen bei Antidepressiva (Frau Dr. Hefner)

## Anlage 4b: Schulung

# Manual zur Nutzung des IT-gestützten Instruments zur Optimierung der Arzneimitteltherapie bei stationären/teilstationären psychiatrischen Patienten (ITAT) für Ärzte und Therapeuten

*Erstellt: 29.11.2018, Autor: Prof. Dr. A. Klimke, Version 1.1 (aktualisiert zuletzt 18.01.2019)*

### Zielsetzung

Im Rahmen des vom Innovationsfonds geförderten Projekts zur Optimierung der stationären Arzneimitteltherapie bei psychiatrischen Patienten (OSA-PSY) wurde ein IT-gestütztes Instrument (ITAT) entwickelt.

Es soll ergänzend zu dem bereits vorhandenen Arzneimittel-Interaktionsprogramm (z.B. mediq) für den verordnenden Arzt und den supervidierenden Oberarzt/Facharzt Hinweise auf typische Schwachstellen bzw. Abweichungen von Leitlinienempfehlungen geben, die von einem externen Expertengremium basierend auf den bei vitos Rheingau („Eichberger Modell“) entwickelten Erfahrungen als problematisch identifiziert wurden. Somit soll ITAT helfen, nach der aktuellsten Evidenz bestmöglich medikamentös zu therapieren.

### Das Instrument ITAT

ITAT soll den behandelnden Ärzten Hinweise geben, welche Medikationen (und ggf. Kombinationen) **nach Therapiestandard (u.a. basierend auf Leitlinien)** nicht optimal sind. Des Weiteren gibt ITAT Hinweise auf notwendige Kontrolluntersuchungen und Patientenaufklärungen. Die enthaltenen Hinweise und Empfehlungen haben **ausdrücklich nicht** die Funktion, **Einfluss auf die Therapiefreiheit** des behandlungsverantwortlichen Arztes zu nehmen, der immer die besonderen individuellen Umstände des Einzelfalls berücksichtigen muss.

Wichtige (von den insgesamt 96) Prüfalgorithmen von ITAT sind u.a. a) die Kombination von anticholinerg wirksamen Substanzen, b) die Kombination von Substanzen mit QT-Zeit verlängernder Wirkung, c) Medikamente, die auf der sog. Priscus-Liste (<https://www.gelbe-liste.de/anzneimitteltherapiesicherheit/priscus-liste>) stehen, und daher möglichst bei Patienten ab 65 Jahre nicht verordnet werden sollten, d) Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktionen, welche die Blutspiegel von Psychopharmaka klinisch relevant beeinflussen e) Polypharmazie mit mehr als 5 Psychopharmaka ((Kombination von mind. 5 Medikamenten mit ATC-Code N03 – N06) f) Neuropsychopharmaka, bei denen ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) dringend empfohlen wird (Empfehlungsgrad 1).

Wichtig ist, dass das ITAT als Hilfsmittel gedacht ist, um vorhandene Informationen über mögliche medikamentöse Risiken oder Probleme, die von einem externen Expertengremium unter Leitung von Prof. Dr. C. Hiemke in Zusammenarbeit mit den vitos Kliniken Hochtaunus und Rheingau und in einem internen vitos-Expertengremium in einem ersten Schritt als wichtig erachtet wurden, auf einfache Weise zusammenzustellen und für die Anwender / Arzneimittelverordner nutzbar zu machen.

Das Instrument soll schrittweise weiter ausgebaut werden, wobei insbesondere auch Hinweise von Anwendern und Konsensus-Konferenzen innerhalb von vitos einen wichtigen Stellenwert haben werden.

Eine entsprechende Internet-Präsenz zum Projekt befindet sich in Vorbereitung und wird in einem internen Forum nach Anmeldung auch die Möglichkeit zu eigenen Kommentaren und Beiträgen bieten.

**Bei Rückfragen können Sie sich an folgende Kontaktperson wenden:**

Dr. Gudrun Hefner (Vitos Hochtaunus): Tel. 0178/50xxxxx

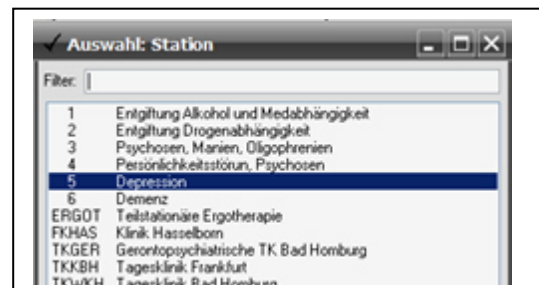
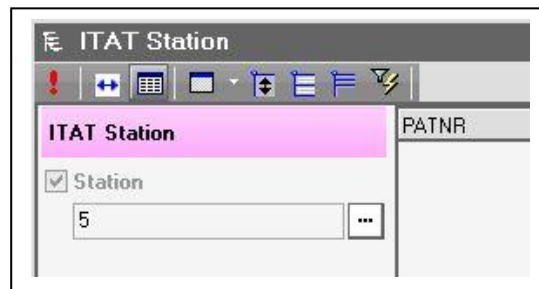
Email: Gudrun.Hefner@vitos-rheingau.de

## Wie kann man das ITAT nutzen?

Das ITAT-Tool kann auf zwei unterschiedliche Weisen von den dafür freigeschalteten ärztlichen Behandlern abgerufen werden:

### a) ITAT als Informationsliste für eine Behandlungseinheit (z.B. Station)

Nach Auswahl der entsprechenden Behandlungseinheit (hier z.B. Station 5 in vitos Hochtaunus) finden Sie im linken Auswahlfenster im Abschnitt Stationsmanagement ein Auswahlitem **ITAT Station**.



Wenn Sie dieses anwählen, wird im rechten Bildschirmfenster oben folgendes Auswahlmenu angezeigt. Hier können Sie dann ggf. nochmal die Station auswählen. Die Einzelitems sind Ihnen sicher aus anderen Auswahlmenüs bereits bekannt.



Mit dem Ausrufezeichen erstellen Sie die entsprechende Liste.



Mit dem Button Gruppierung ein und ausschalten können Sie die Gruppierungsbox ein- und ausschalten, und dann z.B. nach der Art der Handlungsempfehlung gruppieren, indem sie den Button in das Auswahlfenster ziehen.



Mit Filterung können Sie die Anzahl der Items reduzieren



Mit Gruppierung auf- und zuklappen können Sie nur Zwischenüberschriften anzeigen und einzelne Items dann per Anklicken auswählen (siehe Beispiele unten).

## Beispiel ITAT Station: GRUPPIERUNG nach Art der Handlungsempfehlung

HANDLUNGSEMPFEHLUNG /							
PATNR	VORNAME	NACHNAME	PRÄPARAT1	WIRKSTOFFE1	PRÄPARAT2	WIRKSTOFFE2	HANDLUNGSEMPFEHLUNG /
- Achtung Prodrug: Inaktiver oder wenig aktiver pharmakologischer Arzneistoff, der erst durch Verstoffwechslung (Metabolisierung) im Organismus in einen aktiven							
1481271			Tramal long 50mg	Tramadol hydroc...			Achtung Prodrug: Inaktiver oder wen
- Aufgrund des hohen Interaktionspotentials von Carbamazepin bitte anstatt dessen Lamotrigin oder Valproat als Mood-Stabilizer verschreiben. Bei manischen Syndr							
1481309			Tegretal 200mg	Carbamazepin			Aufgrund des hohen Interaktionspote
- Bei der Pharmakotherapie der Depression bei Diabetes mellitus sollten substanzspezifische Effekte auf den Diabetes beachtet werden, z. B. der reduzierte Insulinb							
1481306			Sertralin STADA 5...	Sertralin hydrochl...			Bei der Pharmakotherapie der Depres
- Bei eingeschränkter Leberfunktion können zur Anfallsbehandlung oder Prophylaxe aufgrund der renalen Ausscheidung und fehlenden Hepatotoxizität Gabapentin							
1481306			Levetiracetam AA...	Levetiracetam			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
1481273			Ergeryl chrono 30...	Valproat natrium...			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
1481324			Levetiracetam ST...	Levetiracetam			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
1481110			Ergeryl 300mg Fil...	Valproat natrium...			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
1481309			Tegretal 200mg	Carbamazepin			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
1481321			Levetiracetam Ze...	Levetiracetam			Bei eingeschränkter Leberfunktion kö
- Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus sollte eine Stufentherapie nach aktuellen evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien erfolgen. Außerdem sollte bei Antipsychotika- in							
1481306			Seroquel Prolong ...	Quetiapin hemifu...			Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus
- Bitte Aufklärung über Frühsymptome möglicher Organschädigungen (Knochenmarkschädigung: Fieber, Halsschmerzen, Mundulzera, HämatomeHepatitis, Pankreat							
1481273			Ergeryl chrono 30...	Valproat natrium...			Bitte Aufklärung über Frühsymptome
1481110			Ergeryl 300mg Fil...	Valproat natrium...			Bitte Aufklärung über Frühsymptome
- Bitte keine Kombination von Carbamazepin mit anderen potenziell knochenmarks- toxischen Substanzen. Eine Aufklärung über Frühsymptome einer Knochenmarks							
1481309			Tegretal 200mg	Carbamazepin			Bitte keine Kombination von Carbama
- CAVE: Polypsychopharmakotherapie! Bitte die Notwendigkeit sämtlicher Psychopharmaka (auch Bedarfsmedkation) prüfen und, insofern möglich, die Anzahl an Ar							
1481324							CAVE: Polypsychopharmakotherapie!
1481273							CAVE: Polypsychopharmakotherapie!
- Die Gabe von Arzneistoffen mit starker anticholnerger Wirksamkeit ist für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Harnverhalt, Prostatahyp							
1481123			Atosil 25mg	Promethazin hydr...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
1481324			Trimipramin-neura...	Trimipramin hydr...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
1481378			Atosil	Promethazin hydr...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
1481346			Atosil	Promethazin hydr...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
1481273			Atosil 25mg	Promethazin hydr...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
- Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofak							
1481378			Citalopram HEXA...	Citalopram hydro...			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke
1481273			Haloperidol-ratiop...	Haloperidol			Die Gabe von Arzneistoffen mit starke

**Beispiel ITAT Station: Gruppierung nach Wirkstoff und  Filterung der angezeigten Items (ohne Patientennamen zur Anonymisierung für diese Anleitung)**

WIRKSTOFFE1 /		HANDLUNGSEMPFEHLUNG /
PATNR	WIRKSTOFFE1 /	HANDLUNGSEMPFEHLUNG /
- (none)		
- CAVE: Polypsychopharmakotherapie! Bitte die Notwendigkeit sämtlicher Psychopharmaka (auch Bedarfsmedikation) prüfen und, insofern möglich, die Anzahl an		
1481273		CAVE: Polypsychopharmakotherapie! Bitte die Notwendigkeit sämtlicher Psychopharmaka (auch Bedarfsmedikation) prüfen u...
1481324		CAVE: Polypsychopharmakotherapie! Bitte die Notwendigkeit sämtlicher Psychopharmaka (auch Bedarfsmedikation) prüfen u...
- Carbamazepin		
- Aufgrund des hohen Interaktionspotentials von Carbamazepin bitte anstatt dessen Lamotrigin oder Valproat als Mood-Stabilizer verschreiben. Bei manischen Syr		
1481309	Carbamazepin	Aufgrund des hohen Interaktionspotentials von Carbamazepin bitte anstatt dessen Lamotrigin oder Valproat als Mood-Stabilizer..
- Bei eingeschränkter Leberfunktion können zur Anfallsbehandlung oder Prophylaxe aufgrund der renalen Ausscheidung und fehlenden Hepatotoxizität Gabapent		
1481309	Carbamazepin	Bei eingeschränkter Leberfunktion können zur Anfallsbehandlung oder Prophylaxe aufgrund der renalen Ausscheidung und fe...
- Bitte keine Kombination von Carbamazepin mit anderen potenziell knochenmarks- toxischen Substanzen. Eine Aufklärung über Frühsymptome einer Knochenma		
1481309	Carbamazepin	Bitte keine Kombination von Carbamazepin mit anderen potenziell knochenmarks- toxischen Substanzen. Eine Aufklärung übe...
- Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Serotoninsyndroms (z.B. Alterspatient		
1481309	Carbamazepin	Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Ser...
- Wirkstoff mit klinisch relevantem Einfluss auf den Metabolismus anderer Substanzen. Insofern eine Umstellung der Medikation nicht möglich ist bitte einen AMT		
1481309	Carbamazepin	Wirkstoff mit klinisch relevantem Einfluss auf den Metabolismus anderer Substanzen. Insofern eine Umstellung der Medikatio...
- Citalopram hydrobromid, Citalopram		
- Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikol		
1481378	Citalopram hydro...	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer ...
- Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).		
1481378	Citalopram hydro...	Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringen...
1481378	Citalopram hydro...	Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringen...
1481378	Citalopram hydro...	Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringen...
- Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontro		
1481378	Citalopram hydro...	Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regel...
- Haloperidol		
- Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikol		
1481438	Haloperidol	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer ...
1481273	Haloperidol	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer ...
1481080	Haloperidol	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer ...
1481270	Haloperidol	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer ...
- Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).		



**Beispiel: Gruppierung zu- und aufklappen. Man bekommt einen Überblick über die potentiell zu prüfenden Wirkstoffe, bei denen ITAT eine Bewertung abgibt.**

WIRKSTOFFE1 ▾		HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
PATNR	WIRKSTOFFE1 ▾	HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
+	(none)	
+	Carbamazepin	
+	Citalopram hydrobromid, Citalopram	
+	Haloperidol	
+	Levetiracetam	
+	Lithiumcarbonat, Lithium-Ion	
+	Lorazepam	
+	Melperon hydrochlorid, Melperon	
+	Mirtazapin	
+	Naltrexon hydrochlorid, Naltrexon	
+	Oxazepam	
+	Promethazin hydrochlorid, Promethazin	
+	Quetiapin hemifumarat, Quetiapin	
+	Sertralin hydrochlorid, Sertralin	
+	Tramadol hydrochlorid, Tramadol	
+	Trimipramin hydrogenmaleat, Trimipramin	
+	Valproat natrium, Valproinsäure	
+	Valproat natrium, Valproinsäure, Valproat natrium, Valproinsäure	
+	Venlafaxin hydrochlorid, Venlafaxin	

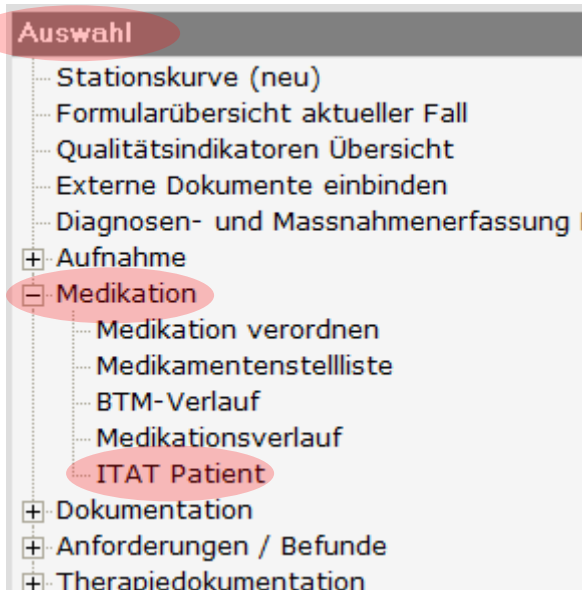
WIRKSTOFFE1 ▾		HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
PATNR	WIRKSTOFFE1 ▾	HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
+	(none)	
+	Carbamazepin	
+	Citalopram hydrobromid, Citalopram	
-	Haloperidol	
+	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofaktoren zu vermeiden.	
+	Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1). Die Dosis sollte individuell angepasst werden.	
+	Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen durchführen.	
+	Levetiracetam	
+	Lithiumcarbonat, Lithium-Ion	
+	Lorazepam	
+	Melperon hydrochlorid, Melperon	
+	Mirtazapin	
+	Naltrexon hydrochlorid, Naltrexon	

**Hier kann man sich dann auch die betreffenden Patienten anzeigen lassen (wegen Anonymisierung hier durch Filter nur mit Fallnummern dargestellt)**

WIRKSTOFFE1 ▾		HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
PATNR	WIRKSTOFFE1 ▾	HANDLUNGSEMPFEHLUNG ▾
+	(none)	
+	Carbamazepin	
+	Citalopram hydrobromid, Citalopram	
-	Haloperidol	
-	Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofaktoren zu vermeiden.	
	1481438	Haloperidol
	1481273	Haloperidol
	1481080	Haloperidol
	1481270	Haloperidol
+	Ein TDM des Psychopharmakons wird zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1). Die Dosis sollte individuell angepasst werden.	
+	Medikation bitte individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen durchführen.	

## b) ITAT als Tool für einen einzelnen Patienten

Nach Auswahl eines einzelnen Patienten können Sie aber auch nur für diesen Patienten die Hinweise des ITAT anzeigen lassen. Sie finden den Button unter Auswahl > Medikation > ITAT.



Sie erhalten dann einen ausführlichen Hinweis auf mögliche Handlungsempfehlungen, weitere Links und pdf-Dateien(einschließlich Übersichtsarbeiten zum Thema, die schrittweise weiter hinzugefügt werden sollen) sowie unter „Weiteres“ für die ITA-Expertenempfehlungen wesentlichen Links zur Psychopharmaka-Interaktion, zu den Drug Monitoring-Konsensleitlinien, zur Priscus-Liste (bzgl. alter Menschen), zu der Website über Cytochrom-Interaktionen und zur Embryotox-Webseite.

ITAT Patient

18.01.2019 23:09 (neu)

### ITAT Handlungsempfehlungen Medikation

**Wirkstoff:**Promethazin hydrochlorid, Promethazin,  
**Bezeichnung:**Promethazin-neuraxpharm 25mg (100 St)  
Die Gabe von Arzneistoffen mit starker anticholinergischer Wirksamkeit ist für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Harnverhalt, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, paralytischer Ileus und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen (CAVE: Demenz), Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir dringend kontraindiziert. Medikation insofern möglich vermeiden. Insofern die Verschreibung des Arzneistoffes nicht vermieden werden kann bitte auf anticholinerge Nebenwirkungen achten (u.a. Harnretention, Obstipation, Hyposalivation, kognitive Einschränkung bis hin zum Delir). Anstreben der minimalen therapeutisch wirksamen Dosis (anticholinerge Effekte sind dosisabhängig!), ggf. anhand TDM.

**Präparat:**Promethazin-neuraxpharm 25mg (100 St) **Wirkstoff(e):**Promethazin hydrochlorid, Promethazin  
Promethazin ist wegen einem hohem Nebenwirkungs- und Interaktionsrisiko und geringer therapeutischer Breite als Schlafmittel nur Mittel der 2. Wahl. Bitte Verschreibung insofern möglich vermeiden. Alternativen stellen, je nach Indikation, z.B. Mirtazapin oder Quetiapin dar.

### PDF's und Links zu Rote Hand Briefen / Informationen Arzneimittel

#### Weiteres

- [Interaktionen von Psychopharmaka](#)
- [Konsensus Leitlinien](#)
- [Priscus-Liste](#)
- [Webseite CYP-Eigenschaften von Wirkstoffen](#)
- [Webseite Embryotox](#)



## Anhang: Zur Information Screenshots der Links (anwählbar im ITAT Patient)

### INHIBITORS

Inhibitors compete with other drugs for a particular enzyme thus affecting the optimal level of metabolism of the substrate drug which in many cases affect the individual's response to that particular medication, e.g. making it ineffective.

■ A **Strong inhibitor** is one that causes a > 5-fold increase in the plasma AUC values or more than 80% decrease in clearance.

■ A **Moderate inhibitor** is one that causes a > 2-fold increase in the plasma AUC values or 50-80% decrease in clearance.

■ A **Weak inhibitor** is one that causes a > 1.25-fold but < 2-fold increase in the plasma AUC values or 20-50% decrease in clearance.

FDA preferred<sup>1</sup> and acceptable<sup>2</sup> inhibitors for in vitro experiments.\*

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ fluvoxamine</li> <li>■ ciprofloxacin</li> <li>■ cimetidine</li> <li>■ amiodarone</li> <li>■ efavirenz</li> <li>■ fluoroquinolones</li> <li>■ fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ clopidogrel</li> <li>■ thiopepa</li> <li>■ ticlopidine<sup>2</sup></li> <li>■ voriconazole</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ gemfibrozil<sup>2</sup></li> <li>■ trimethoprim<sup>2</sup></li> <li>■ glitazones</li> <li>■ montelukast<sup>1</sup></li> <li>■ quercetin<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ fluconazole<sup>2</sup></li> <li>■ amiodarone</li> <li>■ efavirenz</li> <li>■ fenofibrate</li> <li>■ fluconazole</li> <li>■ fluvastatin</li> <li>■ fluvoxamine<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>PPIs:</li> <li>■ esomeprazole</li> <li>■ lansoprazole</li> <li>■ omeprazole<sup>2</sup></li> <li>■ pantoprazole</li> <li>Other:</li> <li>■ chloramphenicol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ bupropion</li> <li>■ cinacalcet</li> <li>■ fluoxetine</li> <li>■ paroxetine</li> <li>■ quinidine<sup>1</sup></li> <li>■ duloxetine</li> <li>■ sertraline</li> <li>■ terbinafine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ diethyl-dithiocarbamate<sup>2</sup></li> <li>■ disulfiram</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV Antivirals:</li> <li>■ indinavir</li> <li>■ nelfinavir</li> <li>■ ritonavir</li> <li>■ clarithromycin</li> <li>■ itraconazole<sup>1</sup></li> <li>■ ketoconazole</li> <li>■ nefazodone</li> </ul>

[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)

CHARITÉ  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Gefördert durch



Arzneimittel

Informationen

Erkrankungen

Informationen

Beratung

Fragebogen

UAW

Meldungen

Das Institut

Embryotox

Hinweise

Zur Nutzung der Seite



Review

Thieme

## Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

### Authors

C. Hiemke<sup>1, 2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, H. W. Clement<sup>4</sup>, A. Conca<sup>5</sup>, J. Deckert<sup>6</sup>, K. Domschke<sup>7</sup>, G. Eckermann<sup>8</sup>, K. Egberts<sup>9</sup>, M. Gerlach<sup>9</sup>, C. Greiner<sup>10</sup>, G. Gründer<sup>11</sup>, E. Haen<sup>12</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>13</sup>, G. Hefner<sup>14</sup>, R. Helmer<sup>15</sup>, G. Janssen<sup>16</sup>, E. Jaquenoud<sup>17</sup>, G. Laux<sup>18</sup>, T. Messer<sup>19</sup>, R. Mössner<sup>20</sup>, M. J. Müller<sup>21</sup>, M. Paulzen<sup>11</sup>, B. Pfuhlmann<sup>22</sup>, P. Riederer<sup>6</sup>, A. Saria<sup>23</sup>, B. Schoppek<sup>24</sup>, G. Schoretsanitis<sup>25</sup>, M. Schwarz<sup>26</sup>, M. Silva Gracia<sup>12</sup>, B. Stegmann<sup>12</sup>, W. Steimer<sup>27</sup>, J. C. Stingl<sup>10</sup>, M. Uhr<sup>28</sup>, S. Ulrich<sup>29</sup>, S. Unterecker<sup>6</sup>, R. Waschgler<sup>30</sup>, G. Zernig<sup>23, 31</sup>, G. Zurek<sup>22</sup>, P. Baumann<sup>22</sup>

### Affiliations

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

<sup>2</sup> Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

<sup>19</sup> Danuviuskliniken, Psychiatric Hospital, Pfaffenhofen, Germany

<sup>20</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Tübingen, Tübingen, Germany

<sup>21</sup> Psychiatric Hospitals Oberberggruppe, Berlin, Germany

# Kombinationstherapie/Polypharmazie

## Interaktionen von Psychopharmaka

Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren

Arzneimittelkombinationen mit fünf oder mehr Arzneimitteln sind häufig und nicht selten auch notwendig im Alltag der Pharmakotherapie, um einen möglichst guten Behandlungserfolg zu erzielen. Mit steigender Anzahl an Arzneistoffen steigt allerdings das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und Arzneimittelwechselwirkungen. Für Psychopharmaka wurden viele pharmakodynamische und pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkungen zufällig entdeckt. Die Erkenntnisfortschritte der vergangen Jahrzehnte haben dazu geführt, dass

PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen

S. Holt, S. Schneid, P. A. Thürmann

Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH, Witten, Germany  
 Philipp-Klein-Institut für Klinische Pharmakologie, HELIOS-Klinikum Wuppertal, Wuppertal, Germany

Wir danken allen Experten für ihre Teilnahme an der Delphi-Befragung.

Das Projekt wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBWF), Förderkennzeichen: 01ET0721

Stand 01.02.2011

Hintergrund und Erläuterungen zur Entstehung der PRISCUS-Liste finden Sie im Beitrag von Holt S, Schneid S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. *Deutsch Arztebl* 2010; 107: 543-551

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten	Ergebnis der Delphi-Befragung (Likert-Skala, Mittelwert (SD), Median)	Begründung	Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll	Das Arzneimittel sollte, wenn möglich, nicht bei den genannten Begleiterkrankungen verwendet werden (zu vermeidende Komorbiditäten)
Insulin, Insulinpräparate (z. B. Acarbose, Glukagon, HbA1c)	1,38 1,06 - 1,62 1,00	Insulinpräparate für ein erhöhtes Risiko für GI-Blutungen, Operationen oder Perforationen, auch bei stabiler Ausgang (Fächerförmigkeit), das Risiko ist bei älteren Patienten höher (Fächerförmigkeit, Morbus - POA, 2005). Studien konnten ein erhöhtes Risiko für GI-Komplikationen und GI-Blutungen bei NSAD-Gebrauch bei älteren Patienten zeigen, insbesondere bei Kombination (Hernandez-Cas et al. 2005, Ofran et al. 2003, Lapane et al. 2001, Garcia-Rodriguez et al. 1999). Auf den Listen 1, 2, 3 und 4.	Paracetamol (schwach wirksame) Opioide (Tramadol, Codein) Kombinationen mit Antidepressiva, Antikoagulantien bei entsprechender Symptomatik ggf. stärkere NSAD (z.B. Ibuprofen) Analgetika (nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung) nicht-medikamentöse Maßnahmen wie Kühlung, Entlastung und	Kombinationstherapie mit protonenpumpenhemmenden, z.B. PPI Kontrolle von Magen-Darm-Ülzera, GI-Blutungen (Kochsalz, Labor (Hb, Hct) - z.B. alle 3 Monate) Kontrolle der Nierenfunktion (Serumkreatinin, Kreatinin-Clearance (z.B. Hämodialyse), Serum-Elektrolyt-Bilanz, Überwachung des Flüssigkeitsstatus) Kontrolle des Blutdrucks Kontrolle der Harnstoffkonz.	GI-Tumor Magen- oder Darmulzera (mit und ohne Blutungen), sowie (chronisch) entzündliche Darmerkrankungen Hepato-renal-Erkrankungen Hypertonie, Herzschwäche (NYHA II-IV) schwere Leberfunktionsstörung schwere Nierenfunktionsstörung, Nierenversagen Erschwerter Resorption (z.B. akute GI-Blutungen)

**vitos:**

Hochtaunus

**OSA-PSY** 

## Experten-Gremium III

**Projekt: Optimierung der  
stationären  
Arzneimitteltherapie bei  
psychischen Erkrankungen /  
OSA-PSY**

09. März 2018  
Vitos Bamberger Hof

Prof. Dr. M. Hahn  
Dr. G. Hefner

# VORSCHLÄGE ZUR OPTIMIERUNG DER PSYCHOPHARMAKOTHERAPIE



## Vorschläge zur Optimierung der Psychopharmakotherapie

- Liste mit Arzneistoffen – Angabe von QT-Zeit verlängerndem Potential, anticholinergen Eigenschaften, serotonerger Aktivität, Priscus-Medikation, TDM-Empfehlungsgrad, therapeutischen Referenzbereichen inkl. Alert-Level, empfohlene Höchst-/ Minimaldosis, CYP1A2 Substrateigenschaften
- Liste mit Inhibitor-, Induktor- und Substrateigenschaften von Arzneistoffen
- Liste mit Vorschlägen für ITAT (Analysealgorithmus in Verzahnung mit dem Krankenhausinformationssystem)
- Liste mit weiteren Informationen/ Vorstellungen zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit bei stationären psychiatrischen Patienten



# LISTE MIT ARZNEISTOFFEN



# Liste Wirkstoffe

	A	B	C	D	E	F	G	H
1	Wirkstoff	Antichol Gra	QT Grad	Serotoner	Inhib/Induk	Priscus A	Standard Tagesdosis Untergre	Standard Tagesdosis Obergre
2	Acamprosate							
3	Acemetacin					ja		
4	Acetyldigoxin					ja		
5	Agomelatin						25	50
6	Alfuzosin		moderat					
7	Almotriptan			ja				
8	Alprazolam					ja		
9	Amantadin	moderat						
10	Amiodaron		hoch		CYP2C9 Inhibitor			
11	Amisulprid		moderat				100	800
12	Amitriptylin	hoch	hoch	ja		ja	75	300
13	Amitriptylinoxid						75	300
14	Amoxapin			ja				
15	Amprenavir				CYP3A4 Inhibitor			
16	Aprepitant				CYP3A4 Inhibitor			
17	Aripiprazol						15	30
18	Arsentrioxid		hoch					
19	Artenimol		moderat					
20	Asenapin							
21	Astemizol		hoch					
22	Atazanavir		moderat		CYP3A4 Inhibitor			
23	Atomoxetin							
24	Atropin	hoch						
25	Azithromycin		hoch					
26	Baclofen					ja		
27	Benperidol							
28	Benzatropin	hoch						
29	Bepidil		hoch					
30	Biperiden	hoch						
31	Boceprevir				CYP3A4 Inhibitor			

# Liste Wirkstoffe

	A	I	J	K	L	M	N
1	Wirkstoff	Therapeut. Referenzbereich Untergre	Therapeut. Referenzbereich Oberg	Alert-Level ng/r	Empfehlungsgrad TDM	Rauchen/ CYP1A2	bstrat
2	Acamprosät	250	700	1000	3		
3	Acemetacin						
4	Acetyldigoxin						
5	Agomelatin	7	300	600	4	ja	
6	Alfuzosin						
7	Almotriptan						
8	Alprazolam		50	100	3		
9	Amantadin		600	1200	3		
10	Amiodaron						
11	Amisulprid	100	320	640	1		
12	Amitriptylin	80	200	300	1		
13	Amitriptylinoxid	80	200	300	1		
14	Amoxapin						
15	Amprenavir						
16	Aprepitant						
17	Aripiprazol	150	500	1000	2		
18	Arsentrioxid						
19	Artenimol						
20	Asenapin	1	5	10	4	ja	
21	Astemizol						
22	Atazanavir						
23	Atomoxetin		1000	2000	3		
24	Atropin						
25	Azithromycin						
26	Baclofen						
27	Benperidol	1	10	20	3		
28	Benzatropin						
29	Bepidil						
30	Biperiden		6,5	13	3		
31	Boceprevir						



## Liste mit Arzneistoffen

✓ 309 Arzneistoffe

### Quellen:

Hiemke, Eckermann; Kombinationstherapie/Polypharmazie. Arzneimitteltherapie 2014

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2017 Sep 14. doi: 10.1055/s-0043-116492

Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUSlist. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543–551

S3-Leitlinien Schizophrenie/ unipolare Depression

✓ **Einfache Programmierung nach Leitlinien/ Evidenzbasierten Empfehlungen von Fachleuten möglich**

# LISTE MIT INHIBITOR-, INDUKTOR- UND SUBSTRATEIGENSCHAFTEN VON ARZNEISTOFFEN



## Liste mit Inhibitor-, Induktor- und Substrateigenschaften von Arzneistoffen

	A	B	C
1	Wirkstoff	Inhibitor/Induktor	Substrateigenschaften
2	Agomelatin		CYP1A2
3	Ajmalin		CYP2D6
4	Alfentanil		CYP2D6, CYP3A4
5	Alosetron		CYP1A2
6	Alprazolam		CYP3A4/5
7	Alprenolol		CYP2D6
8	Amantadin		CYP3A4
9	Amiodaron	CYP2C9 Inhibitor	CYP3A4
10	Amitriptylin		CYP2C19, CYP2D6
11	Amitriptylinoxid		CYP2C19, CYP2D6
12	Amprenavir	CYP3A4 Inhibitor	
13	Andosteron		CYP3A4
14	Aprepitant	CYP3A4 Inhibitor	CYP3A4
15	Aripiprazol		CYP2D6, CYP3A4
16	Asenapin		CYP1A2
17	Astemizol		CYP3A4
18	Atazanavir	CYP3A4 Inhibitor	
19	Atomoxetin		CYP2C19, CYP2D6
20	Atorvastatin		CYP3A4
21	Avanafil		CYP3A
22	Benztropin		CYP2D6
23	Boceprevir	CYP3A4 Inhibitor	
24	Bosentan	CYP 3A4 Induktor	
25	Brexiprazol		CYP3A4, CYP2D6
26	Bromazepam		CYP2C19, CYP3A4
27	Bromocriptin		CYP3A4

## Liste mit Inhibitor-, Induktor- und Substrateigenschaften von Arzneistoffen

✓ 247 Arzneistoffe

### Quellen:

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2017 Sep 14. doi: 10.1055/s-0043-116492

Benkert/ Hippus: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 11. Auflage Springer, Heidelberg, 2016

FDA: <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/> (letzter Zugriff am 17.02.2018)

✓ **Einfache Programmierung und statistische Auswertung nach Leitlinien/ Evidenzbasierten Empfehlungen von Fachleuten möglich**

# LISTE MIT VORSCHLÄGEN FÜR ITAT - ANALYSEALGORITHMUS IN VERZÄHNUNG MIT DEM KRANKENHAUSINFORMATIONSSYSTEM



# Liste mit Vorschlägen für ITAT

	A	B	C	D	E
1	Arzneistoff/ Arzneistoffgruppe	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
20	Asenapin	Patienten ≥65 Jahre		Keine Empfehlung von Asenapin bei Alterspatienten. Die Sublingualtablettten sollen unter die Zunge gelegt werden bis zur vollständigen Auflösung (erfolgt innerhalb weniger Sekunden) und dürfen nicht gekaut oder geschluckt werden. Essen und Trinken innerhalb von 10 min nach Einnahme vermeiden.	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
21	Asenapin	keine			Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
22	Atomoxetin	keine		In einem Rote-Hand-Brief wird über ein signifikant erhöhtes Risiko der Begünstigung oder Auslösung von aggressivem Verhalten, Suizidalität und Suizidhandlungen unter Atomoxetin im Vergleich zu Plazebo bei Kindern informiert. Sorgfältiges Monitoring ist jedoch auch bei Erwachsenen indiziert. Ein weiterer Rote-Hand-Brief weist auf das Risiko eines Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs hin. Regelmäßige Kontrolle von Puls und Blutdruck. EKG bei Patienten mit Long-QT-Syndrom oder Familienanamnese für QTc-Zeit-Verlängerung. EEG bei Krampfanfällen in der Anamnese. CAVE: Vorsichtsmaßnahmen und verpflichtende Aufzeichnungen zur Vermeidung kardiovaskulärer Risiken.	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie
23	Baclofen	keine		Baclofen sollte aufgrund der derzeitigen Studienlage nicht für die Behandlung des Alkoholentzugssyndroms eingesetzt werden.	S3 Leitlinie alkoholbezogene Stör
24	Biperiden	keine		Bei dem Auftreten eines Parkinsonoids sollte eine Dosisreduktion ( ggf. anhand TDM) des Antipsychotikums erfolgen, wenn dies anhand des psychopathologischen Befundes vertretbar ist. Dopaminantagonistische Effekte können sich bei Kombinationstherapien potenzieren und zu einem Parkinsonoid führen, ggf. Reduktion der Dopaminantagonisten.	S3 Leitlinie Schizophrenie
				Die fehlende bessere Verträglichkeit gegenüber Haloperidol und das hohe EPS-Risiko machen das Arzneimittel bei der Vielzahl neuer Antipsychotika in der psychiatrischen Pharmakopsychiatrie verzichtbar.	Kompendium der psychiatrischen

## Liste mit Vorschlägen für ITAT

- ✓ 83 Empfehlungen
- ✓ Verknüpfung/ Handlungsempfehlungen u.a. in Verbindung mit der Liste Wirkstoffe

### Quellen:

- ✓ **Einfache Programmierung nach Leitlinien/ Evidenzbasierten Empfehlungen von Fachleuten möglich** g Monitoring in 055/s-0043-
- ✓ **Entsprechende Hinweise erscheinen in einer Liste (nicht-automatisch) im KIS** nger,

S3 Leitlinien unipolare Depression, alkoholbezogene Störungen, Schizophrenie, Demenz

Hiemke, Eckermann; Kombinationstherapie/Polypharmazie. Arzneimitteltherapie 2014

Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: The PRISCUS list. Dtsch Arztebl Int 2010; 107: 543–551

AGNP, 2014

[www.embryotox.de](http://www.embryotox.de) (Charite Berlin)

Hefner G, Unterecker S, Shams ME, Wolf M, Falter T, Haen E, Hiemke C. Melperone but not bisoprolol or metoprolol is a clinically relevant inhibitor of CYP2D6: evidence from a therapeutic drug monitoring survey. J Neural Transm. 2015 Nov;122(11):1609-17. (Melperon)

Tab. 3. QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für Torsade de pointes (TdP) von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen einzuschätzende Wirkstärke



QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für TdP	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol i.v., Levomepromazin, Levomethadon, Methadon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin	Amiodaron, Arsentrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Bretylium, Chinidin, Chloroquin, Cisaprid, Clarithromycin, Diltiazem, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Erythromycin, Flecainid, Gallopamil, Halofantrin, Ibutilid, Moxifloxacin, Pentamidin, Probucof, Procain, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Tiaprid, Vandetanib, Verapamil, Vernakalant
Moderat	Amisulprid, Citalopram, Clozapin, Doxylamin, Escitalopram, Lithium, Melperon, Mianserin, Nortriptylin, Paliperidon, Promethazin, Quetiapin, Risperidon, Venlafaxin, Ziprasidon	Alfuzosin, Artenimol, Atazanavir, Dolasetron, Dronedaron, Eribulin, Famotidin, Felbamat, Fingolimod, Foscarnet, Granisetron, Indapamid, Isradipin, Lapatinib, Levofloxacin, Moexipril, Nicardipin, Ofloxacin, Ondansetron, Oxytocin, Pasireotid, Perflutren, Ranolazin, Roxithromycin, Saquinavir, Sunitinib, Tacrolimus, Tamoxifen, Telithromycin, Tizanidin, Tolterodin, Vardenafil, Voriconazol
Gering oder fehlend	Aripiprazol, Agomelatin, Bupropion, Olanzapin	

Die Klassifizierung erfolgte nach der Skala von AZCERT (University-based Center for Education and Research on Therapeutics to foster the safe use of medicines; <https://www.crediblemeds.org>) und für Psychopharmaka zusätzlich nach Wenzel-Seifert und Mitarbeitern [42] und Stöllberger und Mitarbeitern [37]. Arzneistoffe mit hohem Risiko sollten nicht kombiniert werden. Bei Identifizierung von Arzneistoff-Kombinationen mit QT-Zeit-verlängerndem Potenzial bzw. Risiko für Torsade de pointes ist individuell zu überprüfen, ob weitere Risikofaktoren vorliegen: Long-QT-Syndrom, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, akuter Myokardinfarkt, Bradykardie, Sepsis, Einnahme von Schleifendiuretika, hohe Wirkspiegel, hohe Dosis, Erregungszustände, Adipositas, weibliches Geschlecht [39].

## Kombinationstherapie/Polypharmazie

### Interaktionen von Psychopharmaka

*Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren*





**Tab. 2. Anticholinerge Aktivitäten von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen anzunehmende Wirkstärke**

Anticholinerge Aktivität	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Clomipramin, Clozapin, Desipramin, Doxepin, Promethazin, Thioridazin, Trifluoperazin, Trimipramin	Atropin, Benztropin, Biperiden, Butylscopolaminiumbromid, Carbinoxamin, Darifenacin, Dimenhydrinat, Fesoterodin, Flavoxat, Glycopyrronium, Hyoscyamin, Hydroxyzin, Ipratropiumbromid, Meclizin, Orphenadrin, Oxybutynin, Pirenzepin, Scopolamin, Solifenacin, Tiotropium, Tolterodin, Trihexyphenidyl, Trosipium
Moderat	Chlorpromazin, Diphenhydramin, Loxapin, Nortriptylin, Olanzapin, Paroxetin, Pimozid	Amantadin, Cimetidin, Cyclobenzapin, Cyproheptadin, Molindon, Oxcarbazepin, Oxycodon
Schwach	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Lithium, Melperon, Mirtazapin, Quetiapin, Temazepam	Ranitidin
Minimal	Duloxetin, Diazepam, Phenytoin, Topiramid	Amoxicillin, Celecoxib, Cephalexin, Digoxin, Diphenoxylat, Fentanyl, Furosemid, Hydrocodon, Lansoprazol, Levofloxacin, Metformin, Propoxyphen
Nicht nachweisbar	Agomelatin, Alprazolam, Aripiprazol, Bupropion, Buspiron, Carbamazepin, Gabapentin, Haloperidol, Lamotrigin, Lorazepam, Oxazepam, Perphenazin, Risperidon, Sertralin, Trazodon, Valproinsäure, Venlafaxin, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem	Acetaminophen, Acetylsalicylsäure, Amlodipin, Atenolol, Atorvastatin, Baclofen, Bisacodyl, Carbidopa, Cetirizin, Ciprofloxacin, Clopidogrel, Codein, Darbepoetin, Diltiazem, Dipyridamol, Enalapril, Epoetin, Famotidin, Fexofenadin, Glipizid, Hydrochlorothiazid, Ibuprofen, Levodopa, Levothyroxin, Lisinopril, Loperamid, Loratadin, Losartan, Lovastatin, Megestrol, Metoprolol, Morphin, Nifedipin, Nitroglycerin, Omeprazol, Pantoprazol, Pioglitazon, Propranolol, Rabeprazol, Rosiglitazon, Simvastatin, Sulfamethoxazol, Tramadol, Trimethoprim, Valsartan, Warfarin

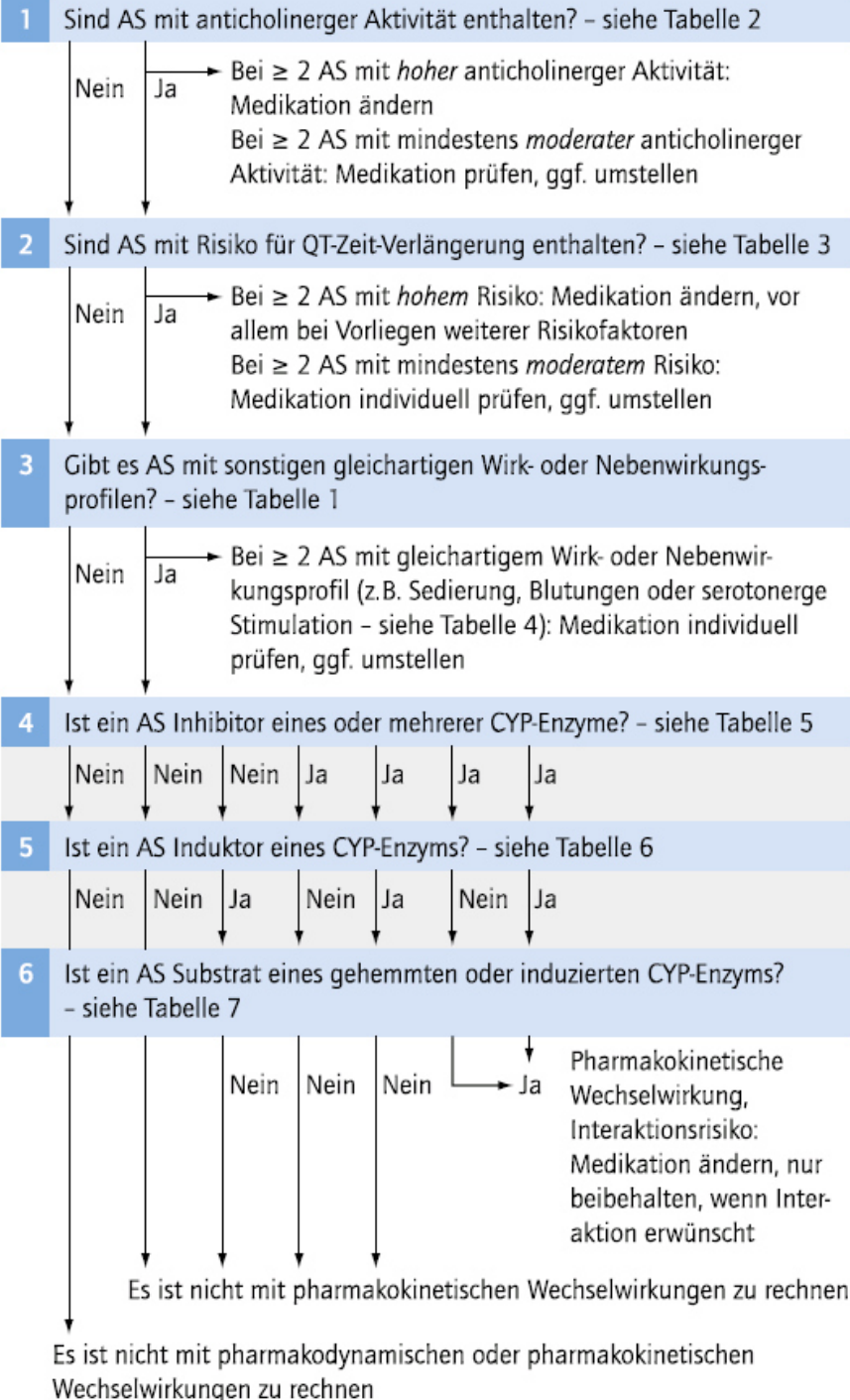
Die Klassifizierung erfolgte nach Vorgaben von Chew und Mitarbeitern [7] nach der anticholinergen Aktivität im Serum. Diese Liste wurde ergänzt durch Daten von Lertxundi und Mitarbeitern [33].



**Tab. 4. Serotonin-stimulierende Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bei Kombination ein Serotonin-Syndrom auslösen können**

Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Amitriptylin, Amoxapin, Buspiron, Carbamazepin, Citalopram, Clomipramin, Dapoxetin, Doxepin, Duloxetine, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Johanniskraut, Lithium, Metamphetamin, Methadon, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Sibutramin, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin, Tryptophan, Valproinsäure, Venlafaxin, Vortioxetin, Ziprasidon	Almotriptan, Chlorpheniramin, Cocain, Cyclobenzaprin, Dextromethorphan, Eletriptan, Fentanyl, Frovatriptan, Granisetron, Levomethorphan, Levorphanol, Linezolid, Methylenblau, Naratriptan, Ondansetron, Pentazocin, Pethidin, Phenelzin, Phentermin, Rizatriptan, Selegilin, Sumatriptan, Tapentadol, Tramadol, Zolmitriptan
Cocain, LSD, MDMA (Ecstasy)	

Ein Serotonin-Syndrom kann bei hohen Dosen unter Monotherapie auftreten, die meisten Intoxikationen finden bei Kombination von zwei oder mehr Serotonin-stimulierenden Wirkstoffen statt. Für diese Substanzklasse liegen in der Literatur keine Angaben zur graduierten Einschätzung des Serotonin-stimulierenden Potenzials der Einzelsubstanzen vor. Zusammengestellt nach Volpi-Abadie und Mitarbeitern [41].



# Kombinationstherapie/Polypharmazie

## Interaktionen von Psychopharmaka

Christoph Hiemke, Mainz, und Gabriel Eckermann, Kaufbeuren



## Empfehlungen, basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014

1	Arzneistoff	Voraussetzung	ung II	Handlungsempfehlung	Quelle
14	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff 2 (anticholinerge Aktivität hoch)		CAVE: Kombination vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
15	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität moderat)		Medikation individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation auf anticholinerge	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
16	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT hoch)		CAVE: Kombination vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l) bei Beibehaltung der Medikation dringend	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
17	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT moderat)		Medikation individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l)	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

## Arzneimittel-Interaktionen



## Empfehlungen, basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014

1	Arzneistoff	Voraussetzung	ung II	Handlungsempfehlung	Quelle
14	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff 2 (anticholinerge Aktivität hoch)		CAVE: Kombination vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
15	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität hoch)	Arzneistoff (anticholinerge Aktivität moderat)		Medikation individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z.B. Alterspatienten). Bei Beibehaltung der Medikation auf anticholinerge	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
16	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT hoch)		CAVE: Kombination vermeiden und Medikation ändern, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l) bei Beibehaltung der Medikation dringend	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
17	Arzneistoff (QT hoch)	Arzneistoff (QT moderat)		Medikation individuell prüfen, ggf. umstellen. Risikofaktoren für die Entwicklung einer QT-Zeit Verlängerung prüfen. Regelmäßige EKG- und Elektrolytkontrollen (K+ hochnormal, >4,5 mmol/l)	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

## Arzneimittel-Interaktionen



## Empfehlungen, basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014

1	Arzneistoff	Voraussetzung	ung II	Handlungsempfehlung	Quelle
18	Arzneistoff (serotonerg)	Arzneistoff 2 (serotonerg)		Medikation individuell prüfen, ggf. umstellen, vor allem bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren für die Entwicklung eines Serotoninsyndroms (z.B. Alterspatienten). Hinweise auf ein Serotoninsyndrom sind u.a. Verwirrtheit, Delir, Zittern/Frösteln, Schwitzen, Veränderungen des Blutdrucks, Myoklonus und Mydriasis Die Patienten	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

## Arzneimittel-Interaktionen



## Empfehlungen, basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014

1	Arzneistoff	Voraussetzung	ung II	Handlungsempfehlung	Quelle
3	Arzneistoff	QT hoch		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofaktoren (z.B. Alterspatienten) nicht empfohlen. Regelmäßige EKG- und	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
19	Arzneistoffe	Anticholinerge Substanzen (hoch)		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker anticholinenger Wirksamkeit ist für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Harnverhalt, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, paralytischer Ileus und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen (CAVE: Demenz), Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir dringend kontraindiziert. Medikation vermeiden. Insofern die	S3 Leitlinie unipolare Depression, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

### Hochrisikoarzneistoffe



## Empfehlungen, basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014

1	Arzneistoff	Voraussetzung	ung II	Handlungsempfehlung	Quelle
13	Arzneistoff	QT hoch		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker QT-Zeit verlängernder Wirksamkeit ist für Patienten insbesondere mit kardiovaskulärer Erkrankung oder sonstigen Risikofaktoren (z.B. Alterspatienten) nicht empfohlen. Regelmäßige EKG- und	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014
19	Arzneistoffe	Anticholinerge Substanzen (hoch)		Die Gabe von Arzneistoffen mit starker anticholinenger Wirksamkeit ist für Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung, Engwinkelglaukom, Harnverhalt, Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, paralytischer Ileus und anderen ausgeprägten intestinalen Stenosen, schwerer Obstipation, kognitiven Störungen (CAVE: Demenz), Krampfleiden oder Verwirrheitszuständen/Delir dringend kontraindiziert. Medikation vermeiden. Insofern die	S3 Leitlinie unipolare Depression, Hiemke, Eckermann; Arzneimitteltherapie 2014

### Hochrisikoarzneistoffe





## Weitere Arzneimittelinteraktionen

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Kategorie II	Handlungsempfehlung	Quelle
12	Arzneistoff	Inhibitor/ Induktor		Wirkstoff mit klinisch relevantem Einfluss auf den Metabolismus anderer Substanzen. Insofern eine Umstellung der Medikation nicht möglich ist unbedingt AMTS Interaktionscheck durchführen. Ggf. ist eine Dosisanpassung von anderen eingenommenen Arzneistoffen erforderlich. TDM zur optimalen Dosisanpassung anwenden.	Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie, Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



## Weitere Arzneimittelinteraktionen

- Clozapin/ Fluvoxamin (Kompendium)
- Clozapin/ Fluoxetin (Kompendium)
- Clozapin/ Carbamazepin (Kompendium)
- Clozapin/ Depot-Antipsychotika (Kompendium)
- Olanzapin i.m., Clozapin/ BZD (Kompendium)
- Diazepam/ Clozapin (Kompendium)
- Fluoxetin (Interaktionsrisiko nach Absetzen, Konsensus-LL, Kompendium)
- Fluoxetin/ Tamoxifen (S3-LL Depression, Kompendium)
- Lamotrigin/ Clozapin (Kompendium)
- MAO-Hemmer (Karenzzeit, S3-LL Depression, Kompendium)
- MAO-Hemmer/ serotonerge Substanzen (S3-LL Depression, Kompendium)
- Paroxetin/ Tamoxifen (Kompendium)
- Antidepressiva mit Hemmung der Serotoninwiederaufnahme/ Nichtsteroidale Antiphlogistika, Kortikosteroide, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien (AGNP, 2014, S3 Leitlinien unipolare Depression)
- Lithium/ Diuretika, ACE-Hemmer und nichtsteroidale Antiphlogistika (außer ASS, S3-LL Depression)
- BZD, Hypnotika/ BZD, Hypnotika (Kompendium)



## TDM

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
38	Clozapin, Risperidon	CRP $\geq$ 25mg/l		TDM des Psychopharmakons durchführen, ggf. Dosisanpassung aufgrund Hemmung des Arzneistoff-Metabolismus durch Entzündungsmarker notwendig.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
67	Psychopharmakon	TDM-Empfehlungsgrad 1		TDM des Psychopharmakons zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
68	Psychopharmakon	Serumspiegel unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches		Dosisanpassung und erneutes TDM vonnöten.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
84	Venlafaxin	Serumspiegel $<$ 222 ng/ml		Konzentrationen über 222 ng/ml sind prädiktiv für ein Therapieansprechen, da erst bei diesen Konzentrationen die noradrenerge Wirkung von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten eintritt. Bei niedrigeren Konzentrationen wirkt	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



## TDM

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
38	Clozapin, Risperidon	CRP $\geq$ 25mg/l		TDM des Psychopharmakons durchführen, ggf. Dosisanpassung aufgrund Hemmung des Arzneistoff-Metabolismus durch Entzündungsmarker notwendig.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
67	Psychopharmakon	TDM-Empfehlungsgrad 1		TDM des Psychopharmakons zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
68	Psychopharmakon	Serumspiegel unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches		Dosisanpassung und erneutes TDM vonnöten.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
84	Venlafaxin	Serumspiegel<222 ng/ml		Konzentrationen über 222 ng/ml sind prädiktiv für ein Therapieansprechen, da erst bei diesen Konzentrationen die noradrenerge Wirkung von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten eintritt. Bei niedrigeren Konzentrationen wirkt	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



## TDM

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
38	Clozapin, Risperidon	CRP $\geq$ 25mg/l		TDM des Psychopharmakons durchführen, ggf. Dosisanpassung aufgrund Hemmung des Arzneistoff-Metabolismus durch Entzündungsmarker notwendig.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
67	Psychopharmakon	TDM-Empfehlungsgrad 1		TDM des Psychopharmakons zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
68	Psychopharmakon	Serumspiegel unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches		Dosisanpassung und erneutes TDM vonnöten. Konzentrationen über 222 ng/ml sind prädiktiv für ein Therapieansprechen, da erst bei diesen Konzentrationen die noradrenerge Wirkung von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten eintritt. Bei niedrigeren Konzentrationen wirkt	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
84	Venlafaxin	Serumspiegel<222 ng/ml			Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



## TDM

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
38	Clozapin, Risperidon	CRP $\geq$ 25mg/l		TDM des Psychopharmakons durchführen, ggf. Dosisanpassung aufgrund Hemmung des Arzneistoff-Metabolismus durch Entzündungsmarker notwendig.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
67	Psychopharmakon	TDM-Empfehlungsgrad 1		TDM des Psychopharmakons zur optimal effektiven und verträglichen Dosisfindung und zur Verlaufskontrolle dringend empfohlen (Empfehlungsgrad 1).	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
68	Psychopharmakon	Serumspiegel unterhalb oder oberhalb des Referenzbereiches		Dosisanpassung und erneutes TDM vonnöten.	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie
84	Venlafaxin	Serumspiegel<222 ng/ml		Konzentrationen über 222 ng/ml sind prädiktiv für ein Therapieansprechen, da erst bei diesen Konzentrationen die noradrenerge Wirkung von Venlafaxin und seines aktiven Metaboliten eintritt. Bei niedrigeren Konzentrationen wirkt	Konsensus Leitlinien für TDM in der Psychiatrie



## Dosis von Psychopharmaka

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
39	CYP1A2 Substrate (Rauchen ja)	keine		Raucherstatus des Patienten ermitteln und die Dosis patientenindividuell ggf. mit Hilfe von TDM anpassen. Bei Rauchern sollte aufgrund einer beschleunigten Clearance eine Tagesdosis von 120 mg/d angestrebt werden.	S3 Leitlinie unipolare Depression
42	Duloxetin	Raucher			Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
69	Psychopharmakon	Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis	Einnahmedauer mind. 7 Tage	TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie
70	Psychopharmakon	Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis		TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie



## Dosis von Psychopharmaka

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
39	CYP1A2 Substrate (Rauchen ja)	keine		Raucherstatus des Patienten ermitteln und die Dosis patientenindividuell ggf. mit Hilfe von TDM anpassen.	S3 Leitlinie unipolare Depression
42	Duloxetin	Raucher		Bei Rauchern sollte aufgrund einer beschleunigten Clearance eine Tagesdosis von 120 mg/d angestrebt werden.	Kompendium der psychiatrischer Pharmakotherapie
69	Psychopharmakon	Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis	Einnahmedauer mind. 7 Tage	TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie
70	Psychopharmakon	Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis		TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie





## Dosis von Psychopharmaka

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
39	CYP1A2 Substrate (Rauchen ja)	keine		Raucherstatus des Patienten ermitteln und die Dosis patientenindividuell ggf. mit Hilfe von TDM anpassen. Bei Rauchern sollte aufgrund einer beschleunigten Clearance eine Tagesdosis von 120 mg/d angestrebt werden.	S3 Leitlinie unipolare Depression  Kompendium der psychiatrischen Pharmakotherapie
42	Duloxetin	Raucher			
69	Psychopharmakon	Dosis unterhalb der empfohlenen Tagesdosis	Einnahmedauer mind. 7 Tage	TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie
70	Psychopharmakon	Dosis oberhalb der empfohlenen Tagesdosis		TDM des Psychopharmakons aufgrund Dosis durchführen, ggf. Dosisanpassung.	S3 Leitlinie unipolare Depression/Schizophrenie

## Problematisierte Arzneistoffe

- Baclofen (S3-LL alkoholbezogene Störungen)
- Biperiden (S3-LL Schizophrenie)
- Bromperidol (Kompendium)
- Carbamazepin (Kompendium)
- Chloralhydrat (Kompendium)
- Chlordiazepoxid (Kompendium)
- Clomethiazol (max. 14 Tage, Kompendium)
- Doxylamin (Kompendium)
- Hydroxyzin (Kompendium)
- Levomepromazin (basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014, Konsensus-LL)
- Melperon (Hefner et al. 2014, 2015)
- Mianserin (Kompendium)
- Omeprazol (basierend auf Hiemke, Eckermann, 2014, Konsensus-LL)
- Opipramol (Kompendium)
- Pimozid (Kompendium)
- Promethazin (Kompendium)
- Sertindol (Kompendium)
- Sulpirid (Kompendium)
- Thioridazin (Kompendium)
- Trazodon (Kompendium)

## Alterspatienten

- Asenapin (Kompendium)
- Bupropion (Blutdruck, Herzfrequenz, Kompendium)
- Priscus-Arzneistoffe (Priscus-Liste)
- Tranylcypromin (orthostatische Hypertonie, Kompendium)



## Lebererkrankung

- Agomelatin (S3-LL Depression, Kompendium)
- Rivastigmin (Kompendium)

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
9	Antikonvulsiva	F10.		Bei eingeschränkter Leberfunktion können zur Anfallsbehandlung oder Prophylaxe aufgrund der renalen Ausscheidung und fehlenden Hepatotoxizität Gabapentin oder Levetiracetam eingesetzt werden.	S3 Leitlinie alkoholbezogene Störungen

## Nierenerkrankung

- Amisulprid (Kompendium)
- Memantin (Kompendium)
- Rivastigmin (Kompendium)
- Lithium (S3-LL Depression)





## Demenz

- Melatonin (S3-LL Demenz)

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
5	Antidepressiva	F0, G31, G30		Bei der Ersteinstellung und Umstellung sollten trizyklische Antidepressiva aufgrund des Nebenwirkungsprofils nicht eingesetzt werden.	S3 Leitlinien Demenz
10	Antipsychotika	F02., G31.		Für Patienten mit Parkinson-Demenz, Lewy-Körper-Demenz und verwandten Erkrankungen sind klassische und viele atypische Neuroleptika kontraindiziert, da sie Parkinson-Symptome verstärken und Somnolenzattacken auslösen können. Einsetzbare Neuroleptika bei diesen Erkrankungen sind Clozapin und mit	S3 Leitlinien Demenz

## Z.n. TIA

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
7	Antidepressiva	I63, G45., G93., I6		Patienten mit einer Depression nach Schlaganfall sollte eine antidepressive Pharmakotherapie durch nicht-anticholinerge Substanzen angeboten werden (empirische Hinweise liegen vor für Fluoxetin und Citalopram).	S3 Leitlinien unipolare Depression

## Diabetes



1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
6	Antidepressiva	E1, R73.		Bei der Pharmakotherapie der Depression bei Diabetes mellitus sollten substanzspezifische Effekte auf den Diabetes beachtet werden, z. B. der reduzierte Insulinbedarf bei SSRI sowie eine Gewichtszunahme unter Mirtazapin und trizyklischen Antidepressiva. Wenn bei einer Komorbidität von Diabetes mellitus und depressiver Störung eine Pharmakotherapie vorgesehen ist, sollen möglichst SSRI angeboten werden.	S3 Leitlinien unipolare Depression
11	Antipsychotika	E1, R73.		Bei Vorliegen eines Diabetes mellitus sollte eine Stufentherapie nach aktuellen evidenzbasierten Diabetes-Leitlinien erfolgen. Außerdem sollte bei Antipsychotika-induziertem Diabetes eine Umstellung der antipsychotischen Therapie oder eine Dosisreduktion erwogen werden.	S3 Leitlinie Schizophrenie

## M. Parkinson

- Perphenazin (Kompodium)

## Krampfanfälle

1	Arzneistoff	Voraussetzung	Voraussetzung II	Handlungsempfehlung	Quelle
26	Bupropion	G40., T90.		Bupropion senkt die Krampfschwelle und ist dementsprechend bei erhöhtem Risiko oder bestehenden Krampfanfällen kontraindiziert.	Kompendium der psychiatrischen Psychopharmakotherapie, S3 Leitlinie unipolare Depression
80	Tri- und tetrazyklische Antidepressiva	G40., T90.		Vorsicht bei gegebener Komorbidität. Medikation insofern möglich umstellen.	S3 Leitlinien unipolare Depression

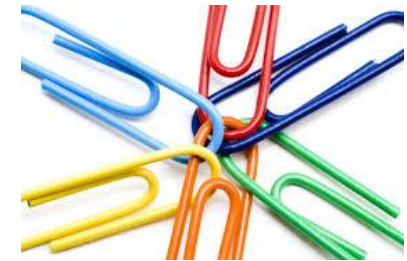


## Sonstige Themen

**Aufklärung bzw. Hinweise für Patient/ Arzt:** Agomelatin (Leber, S3-LL Depression, Kompendium), Carbamazepin (Knochenmarkschädigung, Kompendium), Flupentixol (Blutwerte, Kompendium), Johanniskraut (Wechselwirkungsrisiko insbesondere mit oralen Kontrazeptiva, S3-LL Depression), Lamotrigin (Hautreaktionen, Kompendium), Naltrexon (Todesrate nach Absetzen, Kompendium), Tranylcypromin (tyraminarme Diät, S3-LL Depression, Kompendium), Trazodon (Priapismus bei Männern, Kompendium), Valproat (Schwangerschaft, Nebenwirkung, Kompendium, [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de))

**Applikation:** Asenapin (Sublingualtablette, Kompendium), Ziprasidon (fettreiche Mahlzeit, Kompendium)

**Rote Hand Brief:** Atomoxetin (Kompendium)





# **WEITERE INFORMATIONEN/ VORSTELLUNGEN ZUR OPTIMIERUNG DER ARZNEIMITTELSICHERHEIT BEI STATIONÄREN PSYCHIATRISCHEN PATIENTEN**



## Weitere Informationen/ Vorstellungen zur Optimierung der Arzneimittelsicherheit bei stationären psychiatrischen Patienten

- Priscus Liste und Konsensus 2017 im KIS hinterlegen plus Link/Button zu [www.embryotox.de](http://www.embryotox.de)
- Im Infofenster: Empfehlungen für CYP1A2 Substrate/ Substanzen mit TDM-Empfehlungsgrad 1 (wenn keine Bedarfsmedikation) hinterlegen (s. Empfehlung Excel-Tabelle)
- Bei Verschreibung eines Inhibitors/ Induktors: **automatisches** Fenster → AMTS Check durchführen und Medikation auf klinisch relevante, pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen prüfen (s. auch Kommentar excel-Tabelle)
- Bei Verschreibung von Omeprazol, Carbamazepin, Melperon → **automatisches** Fenster (s. Kommentar excel-Tabelle)
- Schulungen für Ärzte/ regelmäßige Meetings
- Arzneimittelaufklärungsblätter in KIS integrieren/ vereinheitlichen?
- Immer Warnhinweis, z.B. bei Tamoxifen, ...?
- Hinweise für Ärzte, u.a. bei Erstverschreibung Clozapin, Informationshinweise/ Ratschläge bzgl. welchen Arzneistoffen? → Art Hilfefunktion für Arzt

**bitos:**

Hochtaunus

**OSA-PSY**

***Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!***

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

**vitos:**

Hochtaunus



Ein Unternehmen des  
**LWV**Hessen

# Arzneimittel- Interaktionen bei Antidepressiva



Dr. G. Hefner

## Erklärung von Interessenkonflikten

-Keine Interessenkonflikte-



## Gliederung

- Polypharmazie
- Arzneimittel-Interaktionen
  - Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen
  - Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen
    - Anticholinerge Effekte/ Kognitive Toxizität
    - QT-Zeit Verlängerung/ Torsade de pointes
    - Serotonerge Effekte
    - Blutungsrisiko
- Praktische Handhabung von Kombinationstherapien
- Was listet die S3-Leitlinie Unipolare Depression?
- Informationstechnologische Lösungen
- Fallbeispiel

**vitos:**

Hochtaunus

# Polypharmazie

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

## Polypharmazie Definition

- 1) Einnahme von vier oder mehr Medikamenten [Bikowski et al., 2001]
- 2) Einnahme von fünf oder mehr Medikamenten [Jörgensen et al., 2001; Junius-Walker et al., 2007]
- 3) Einnahme von sechs oder mehr Medikamenten [Anderson et al., 1996]
- 4) Einnahme von zwei oder mehr Medikamenten für mindestens 240 Tage [Veehof et al., 2000]





## Interaktionen (IA)

2 Arzneimittel → 1 IA

3 Arzneimittel → 3 IA

4 Arzneimittel → 6 IA

5 Arzneimittel → 10 IA

n Arzneimittel → i IA

✓ Anstieg hyperbolisch

$$i = \frac{n^2 - n}{2}$$

## CAVE: Polypharmazie

✓ Gefahr der Interaktionen und *Potenzierung* unerwünschter Wirkungen



### Interaktionen (IA)

- 2 Arzneimittel → 1 IA
- 3 Arzneimittel → 3 IA
- 4 Arzneimittel → 6 IA
- 5 Arzneimittel → 10 IA
- n Arzneimittel → i IA

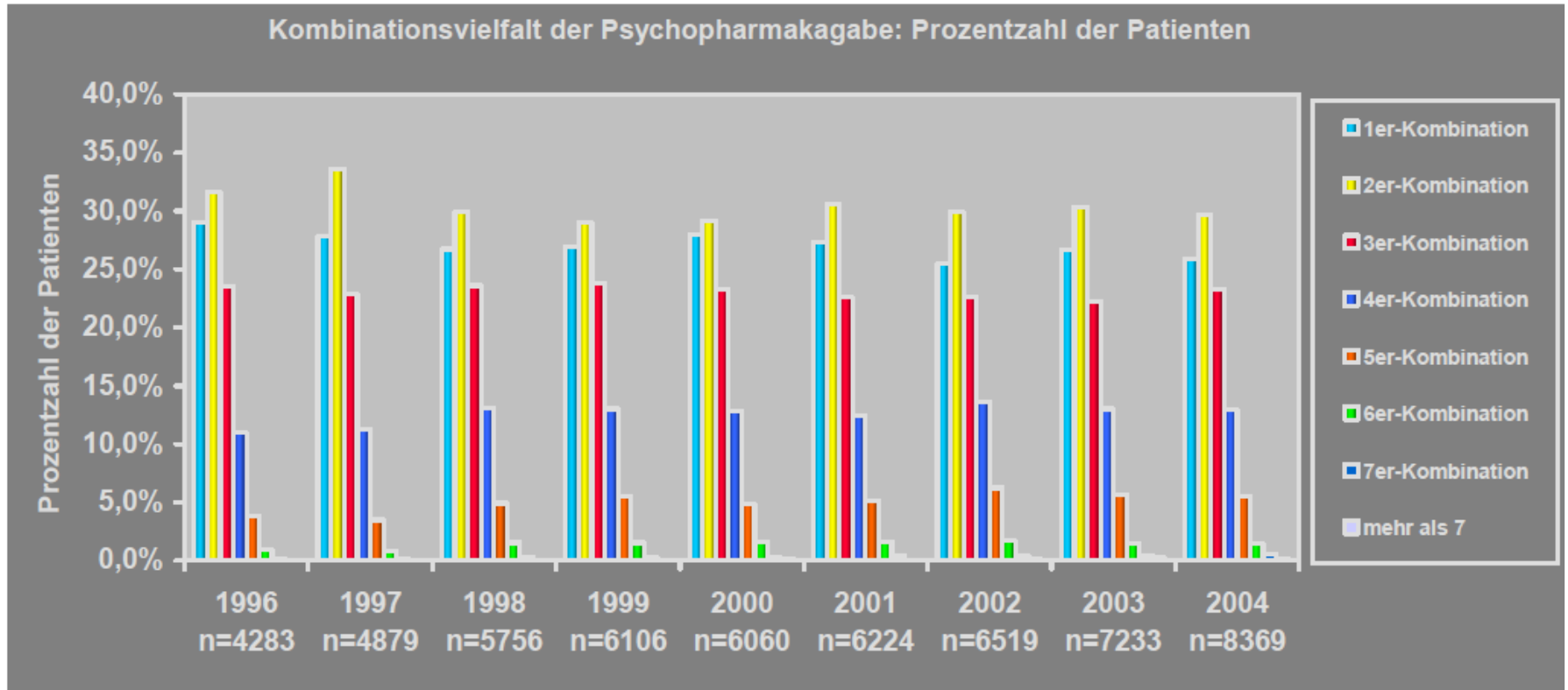
Studie von Goldberg und Kollegen  
[Goldberg et al., 1996]

- ✓ 13% der Probanden, welche zwei Arzneimittel einnahmen, entwickelten UAW
- ✓ 82% der Probanden, welche 7 oder mehr Arzneimittel einnahmen, entwickelten UAW



Gerhard Glück, NZZ Folio 2012

# Psychiatrische Polypharmazie



(AGATE Bayern 1996-2004)

Kombinationsvielfalt von Psychopharmaka in Bayerischen Fachkrankenhäusern für Psychiatrie

## **Psychiatrische Polypharmazie – Fallbeispiel (Vitos-Klinik)**















**58 Jahre, männlich**

**Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome  
(F32.2)**

✓ 78 Tage einliegend



- ✓ Unter- und Überdosierung mit Arzneistoffen vermeiden und die Medikation regelmäßig auf Indikation prüfen
- ✓ Polypsychopharmakotherapie (inklusive Bedarfsmedikation) möglichst vermeiden

S	I	Bezeichnung /	Wirkstoff	Dosierung	DFR	App.	D...	Ei...	Bemerkung	Mer...	VA
		Atosil 25mg 	Promethazin hydrochlorid, P...	25 mg, max.4x...		p.o.	FTA	mg			B
		Dipiperon 40mg 	Pipamperon dihydrochlorid, ...	40 mg, max.3x...		po	TAB	mg			B
		Dominal forte 80mg (50... 	Prothipendyl hydrochlorid-1...	0-0-0-80 mg		p.o.	FTA	mg			
		L-Thyrox HEXAL 100µg ... 	Levothyroxin natrium, Levo...	100-0-0-0 µg		p.o.	TAB	µg			
		Motilium 10mg 	Domperidon	10 mg, max.1x...		po	FTA	mg	Bei Übelkeit		B
		Motilium 10mg 	Domperidon	10-0-10-0 mg		p.o.	FTA	mg			
		Pantoprazol HEXAL 40... 	Pantoprazol natrium-1,5-W...	40-0-0-0 mg		p.o.	TMR	mg			
		Paroxat 10mg 	Paroxetin hydrochlorid, Par...	5-0-0-0 mg		p.o.	FTA	mg			
		Quilonum retard (50 St) 	Lithiumcarbonat, Lithium-Ion	225-0-450-0 Tab		p.o.	RET	Tab			
		Riopan Magen Gel (50X... 	Magaldrat, Magaldrat	1 Btl, max.4x/2...		p.o.	GEL	Btl	Bei Übelkeit		B
		Seroquel 25mg (20 St) 	Quetiapin hemifumarat, Qu...	25 mg, max.4x...		p.o.	FTA	mg			B
		Tamsulosin STADA 0,4... 	Tamsulosin hydrochlorid, Ta...	0,4-0-0-0 mg		p.o.	HWV	mg			
		Tavor 0,5mg (50 St) 	Lorazepam	1-0,5-0,5-1 mg		p.o.	TAB	mg			
		Vomex A 150mg (10 St) 	Dimenhydrinat	1 Supp, max.2...		rectal	SUP	Supp	Bei Übelkeit		B

**vitos:**

Hochtaunus

# Arzneimittel- Interaktionen

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

Medikament A

+

Medikament B

Wirkung von A unverändert (häufig)

## Arzneimittel-Interaktionen

Wirkung von A verstärkt (selten)

- Vermehrte unerwünschte Effekte, Intoxikation
- Wirkpotenzierung

Wirkung von A abgeschwächt (selten)

- Wirkverlust

## Erwünschte Arzneimittel-Interaktionen

- ✓ Arzneimittelkombinationen sind notwendig im Alltag der (Psycho-) Pharmakotherapie, um einen möglichst guten Behandlungserfolg zu erzielen
  - Neue Response-Chancen aufgrund komplementären pharmakologischen Wirkmechanismus/ Vereinigung multipler Wirkansätze einzelner Substanzen
- Kombination
  - Gleichzeitiger Einsatz von 2 Antidepressiva mit nachgewiesener antidepressiver Wirksamkeit in jeweiliger Monotherapie
- Augmentation
  - Zugabe einer Substanz zu Antidepressiva, für die als Monotherapie keine regelmäßige antidepressive Wirksamkeit angenommen wird
  - Lithium, atypische Antipsychotika, Schilddrüsenhormone, Antikonvulsiva,...

✓ Arzneimittel-Interaktionen müssen nicht generell vermieden werden



	Example	Mechanism of action	Outcome
Drug-drug, PK	Gatifloxacin+calcium and antacid	Decrease in absorption of gatifloxacin	Treatment failure <sup>26</sup>
	Ciprofloxacin+olanzapine	Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 leading to an increase in Cp of olanzapine	Rigidity, falls
Drug-drug, PD	Ciprofloxacin+glibenclamide	Synergy (hypoglycaemic effect)	Profound hypoglycaemia <sup>27</sup>
	Anticholinergic drug+donepezil	Antagonism	Decreased effect of donepezil

**CAVE: Risikofaktoren für die Entwicklung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (u.a. Komorbiditäten, z.B. Leber- oder Nierenerkrankungen, Herzerkrankungen, Epilepsie, Demenz) beachten!**

bromazepam

Drug-disease or drug-patient	Metoclopramide for gastric dysmotility in a patient with Parkinson's disease	Increase in dopamine receptor blockade	Worsening Parkinson's disease <sup>30</sup>
------------------------------	--	--	---

Cp= plasma concentration. CYP=cytochrome P450. PD=pharmacodynamic. PK=pharmacokinetic.

**Table: Examples of different types of drug interactions in elderly patients**

	Example	Mechanism of action	Outcome
Drug-drug, PK	Gatifloxacin+calcium and antacid	Decrease in absorption of gatifloxacin	Treatment failure <sup>26</sup>
	Ciprofloxacin+olanzapine	Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 leading to an increase in Cp of olanzapine	Rigidity, falls
Drug- nutritional status	Low albumin+phenytoin	Increase in free phenytoin concentration	Confusion, somnolence, ataxia <sup>28</sup>
Drug-herbal product	Ginkgo+aspirin	Decrease in platelet function and adhesion	Increased risk of bleeding <sup>29</sup>
Drug-alcohol	Alcohol+chronic use of bromazepam	Synergy	Increased risk of falls
Drug-disease or drug-patient	Metoclopramide for gastric dysmotility in a patient with Parkinson's disease	Increase in dopamine receptor blockade	Worsening Parkinson's disease <sup>30</sup>

Cp= plasma concentration. CYP=cytochrome P450. PD=pharmacodynamic. PK=pharmacokinetic.

**Table: Examples of different types of drug interactions in elderly patients**

✓ Während einer Therapie mit Tranylcypromin: Tyraminarme Diät, u.a. um hypertensive Krisen zu vermeiden!

	Example	Mechanism of action	Outcome
Drug-drug, PK	Gatifloxacin+calcium and antacid	Decrease in absorption of gatifloxacin	Treatment failure <sup>26</sup>
	Ciprofloxacin+olanzapine	Ciprofloxacin inhibits CYP1A2 leading to an increase in Cp of olanzapine	Rigidity, falls
Drug-drug, PD	Ciprofloxacin+glibenclamide	Synergy (hypoglycaemic effect)	Profound hypoglycaemia <sup>27</sup>
	Anticholinergic drug+donepezil	Antagonism	Decreased effect of donepezil
Drug-nutritional	Low albumin+phenytoin	Increase in free phenytoin	Confusion, somnolence,
Drug-disease or drug-patient	Metoclopramide for gastric dysmotility in a patient with Parkinson's disease	Increase in dopamine receptor blockade	Worsening Parkinson's disease <sup>30</sup>

Cp= plasma concentration. CYP=cytochrome P450. PD=pharmacodynamic. PK=pharmacokinetic.

**Table: Examples of different types of drug interactions in elderly patients**

✓ Arzneimittel-Interaktionen sind sehr häufig vorhersehbar  
 ✓ Die meisten wechselwirkungsbedingten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zählen zu den vermeidbaren Medikationsfehlern [Hiemke, Eckermann; 2014]

**vitos:**

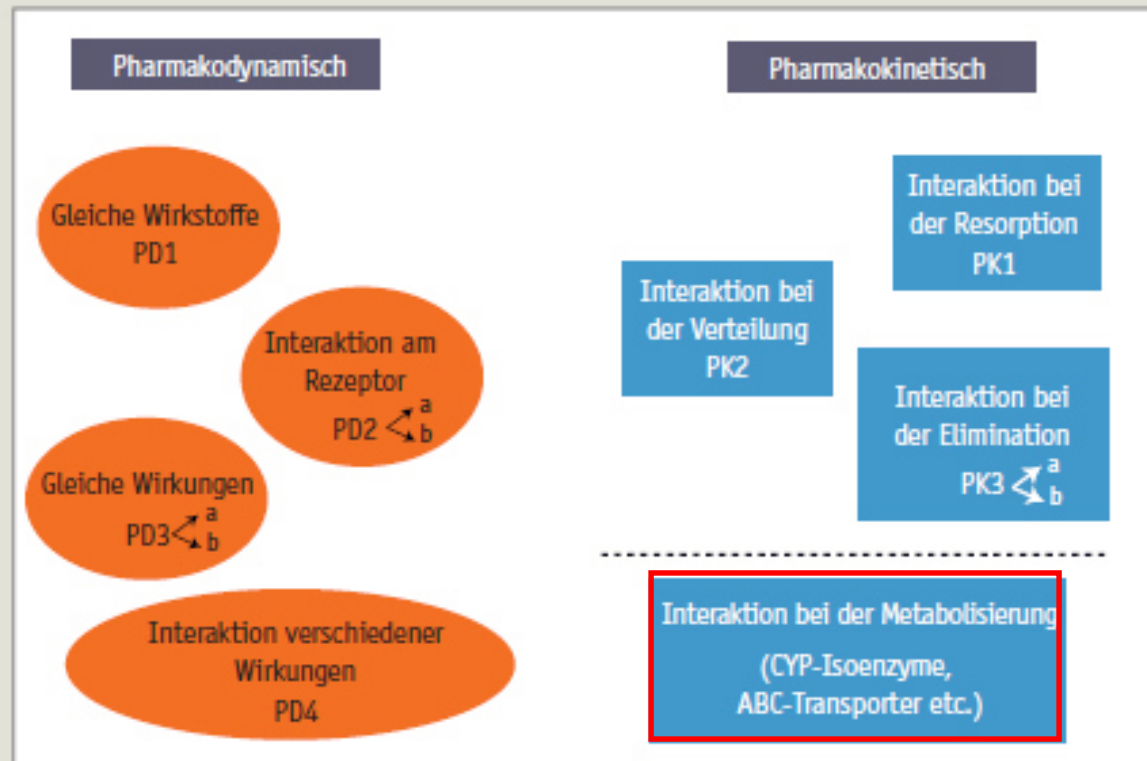
Hochtaunus

# Pharmakokinetische Arzneimittel- Interaktionen

Ein Unternehmen des  
**LWV**Hessen

# Pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktionen

## Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (nach Haen)



*PD = pharmakodynamisch; PK = pharmakokinetisch; PD2a beziehungsweise PD2b = agonistische beziehungsweise antagonistische Interaktion am Rezeptor; PD3a beziehungsweise PD3b = Addition/Potenzierung beziehungsweise Abschwächung/Aufhebung gleicher Wirkungen durch unterschiedliche Wirkstoffe; PK3a beziehungsweise PK3b = Förderung beziehungsweise Hemmung der Elimination durch Interaktion*

## Arzneimittel-Interaktionen

### Einflussgrößen

#### Wirkprofil des Arzneimittels

Rezeptorprofil

Therapeutisches Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

#### Enzyme des Abbaus des Arzneimittels

Substrateigenschaften

Hemmeigenschaften

Induktoreigenschaften

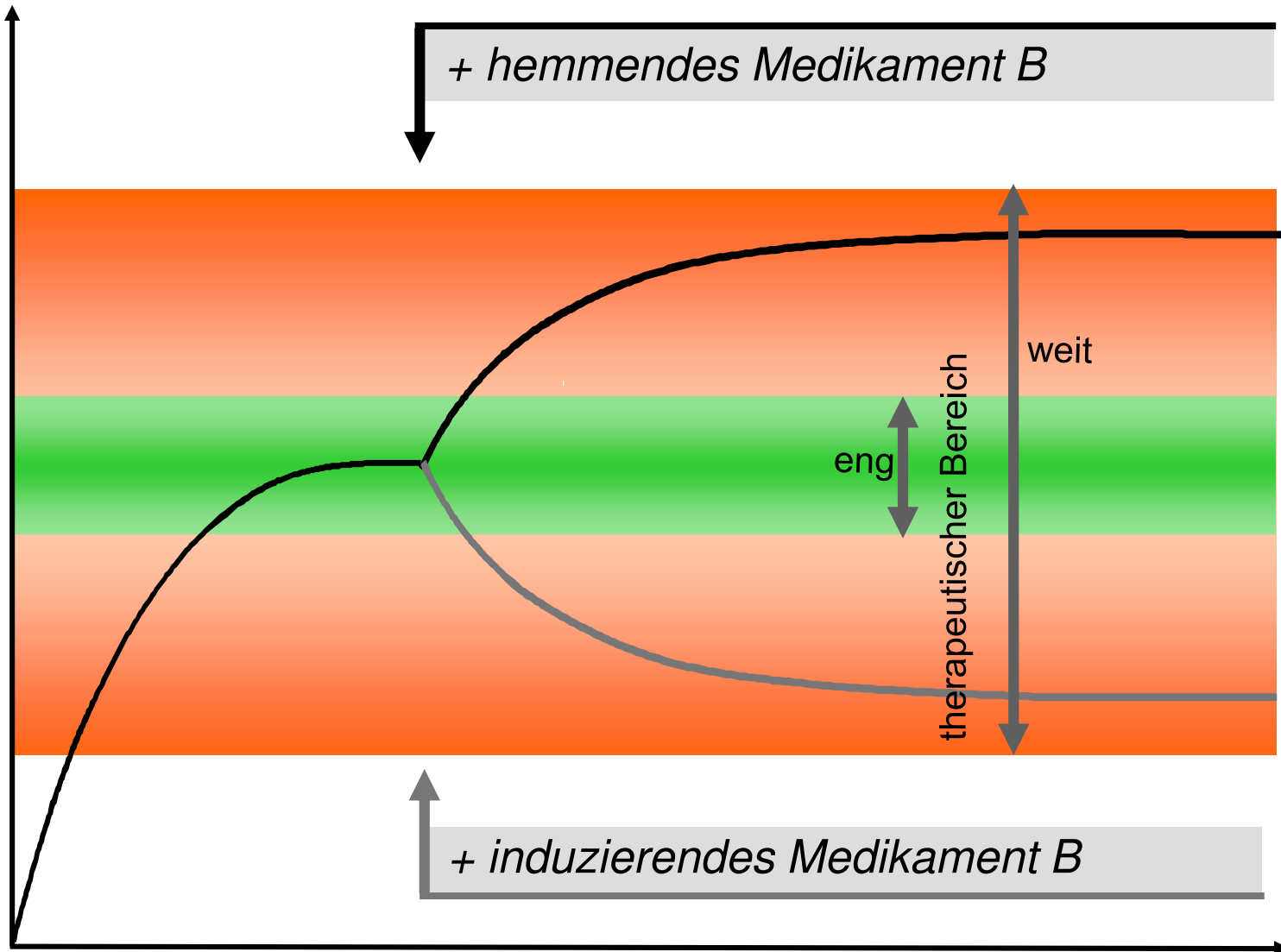
#### Patientenindividualität

Pharmakogenetik

Komorbidität

Sonstige Besonderheiten (z.B. Raucherstatus, individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW)

Mittlere Plasmakonzentration von Medikament A



+ hemmendes Medikament B

eng

weit

therapeutischer Bereich

+ induzierendes Medikament B

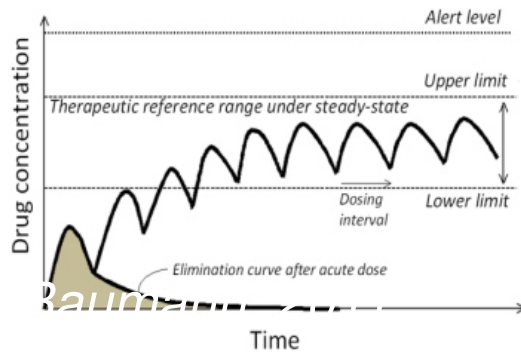
Zeit (t)

Hochtaunus

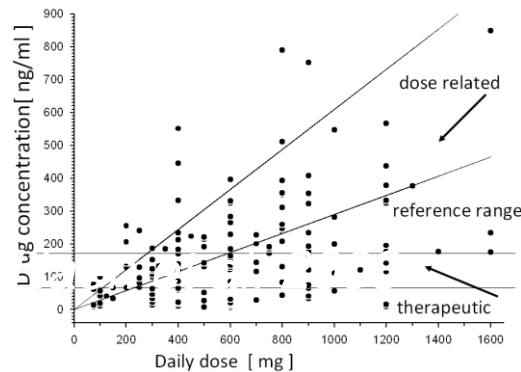


*“Die Dosis macht das Gift.”*

*Paracelsus (1493–1541)*



*Die Konzentration am Wirkort bestimmt Wirksamkeit, Verträglichkeit und Toxizität.*



*Die Konzentration hängt ab von der Dosis. Resultierende Konzentrationen sind allerdings interindividuell hoch variabel.*



## Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

- ✓ Die meisten unerwünschten Effekte von Antidepressiva sind abhängig von der Konzentration im Blut, z.B.
  - Anticholinerge Effekte [Chew et al., 2008]
  - Kardiale Effekte [Unterecker et al., 2012]
  - Senkung der Krampfschwelle [Preskorn, Fast; 1992]
- ✓ Durch eine Reduktion der Dosis kann häufig ein Rückgang der unerwünschten Symptomatik erreicht werden



# **Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017**

---

## Authors

**C. Hiemke<sup>1, 2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, H. W. Clement<sup>4</sup>, A. Conca<sup>5</sup>, J. Deckert<sup>6</sup>, K. Domschke<sup>7</sup>, G. Eckermann<sup>8</sup>, K. Egberts<sup>9</sup>, M. Gerlach<sup>9</sup>, C. Greiner<sup>10</sup>, G. Gründer<sup>11</sup>, E. Haen<sup>12</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>13</sup>, G. Hefner<sup>14</sup>, R. Helmer<sup>15</sup>, G. Janssen<sup>16</sup>, E. Jaquenoud<sup>17</sup>, G. Laux<sup>18</sup>, T. Messer<sup>19</sup>, R. Mössner<sup>20</sup>, M. J. Müller<sup>21</sup>, M. Paulzen<sup>11</sup>, B. Pfuhlmann<sup>22</sup>, P. Riederer<sup>6</sup>, A. Saria<sup>23</sup>, B. Schoppek<sup>24</sup>, G. Schoretsanitis<sup>25</sup>, M. Schwarz<sup>26</sup>, M. Silva Gracia<sup>12</sup>, B. Stegmann<sup>12</sup>, W. Steimer<sup>27</sup>, J. C. Stingl<sup>10</sup>, M. Uhr<sup>28</sup>, S. Ulrich<sup>29</sup>, S. Unterecker<sup>6</sup>, R. Waschgler<sup>30</sup>, G. Zernig<sup>23, 31</sup>, G. Zurek<sup>32</sup>, P. Baumann<sup>33</sup>**

[Hiemke et al., 2017]

Tab. 5. Empfohlene Referenzbereiche, Warnschwellen für das Labor und literaturbasierte Empfehlungen zur Anwendung von TDM

Arzneistoffe und aktive Metaboliten	Therapeutischer Referenz-Bereich (Konsensus)	$t_{1/2}$	Warnschwelle für das Labor (Konsensus)	Empfehlung zur Anwendung von TDM (Konsensus)	CF [nmol/l = CF x ng/ml]	Literatur	Kommentar
<b>Antidepressiva</b>							
Agomelatin	7–300 ng/ml 1–2 h nach Einnahme von 50 mg	1–2 h	600 ng/ml	4	4,11	[78]	Wegen der raschen Elimination sind keine messbaren Talspiegel unter Dauereinnahme zu erwarten; Messungen, bevorzugt von $C_{max}$ , sollten auf spezifische Fragestellungen begrenzt sein.
Amitriptylin plus Nortriptylin	80–200 ng/ml	10–28 h 30 h	300 ng/ml	1	3,41 3,61	[282, 502, 672]	
Bupropion plus Hydroxibupropion	225–1 500 ng/ml	8–26 h 17–47 h	2 000 ng/ml	3	4,17 3,91	[151, 152, 636, 529, 636]	Bupropion, und in gewissem Umfang auch sein Metabolit, sind bei Raumtemperatur instabil. Plasma oder Serum müssen gefroren aufbewahrt werden (mindestens bei –20° C)
Citalopram	50–110 ng/ml	33 h	220 ng/ml	2	3,08	[42, 73, 111, 339, 388, 442, 471, 491, 549, 598]	N-demethylierte Metaboliten scheinen nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen; veränderte Elimination in PM oder schnellen Metabolisierern (CYP2C19)
Clomipramin plus Norclomipramin	230–450 ng/ml	16–60 h 36 h	450 ng/ml	1	3,18 3,32	[239]	
Desipramin	100–300 ng/ml	15–18 h	300 ng/ml	2	3,75	[502]	Veränderte Elimination in PM oder UM (CYP2D6)
Desvenlafaxin	100–400 ng/ml	11 h	<b>800 ng/ml</b> <b>((?, laut Tabelle 600 ng/ml))</b>	2	3,80	[520]	
Dosulepin = Dothiepin	45–100 ng/ml	18–21 h	200 ng/ml	2	3,39	[102, 325, 414, 541]	
Doxepin plus Nordoxepin	50–150 ng/ml	15–20 h	300 ng/ml	2	3,58 3,77	[172, 321, 393, 445]	Veränderte Elimination in PM oder UM
Duloxetin	30–120 ng/ml	9–19 h	240 ng/ml	2	3,36	[21, 640, 703]	Keine aktiven Metaboliten, beschleunigte Elimination bei Rauchern [222]
Escitalopram	15–80 ng/ml	30 h	160 ng/ml	2	3,08	[409, 679]	N-demethylierte Metaboliten scheinen nicht zur pharmakologischen Wirkung beizutragen; veränderte Elimination in PM oder schnellen Metabolisierern (CYP2C19)

Die Plasmakonzentrationen sind in Masseneinheiten angegeben. Diese können in molare Einheiten umgerechnet werden durch Multiplikation mit dem Umrechnungsfaktor (conversion factor, CF)  $\text{nmol/l} = \text{ng/ml} \times \text{CF}$

<sup>a</sup> Der aktive Metabolit trägt zu erwünschten und unerwünschten Wirkungen bei. Die angegebenen Referenzbereiche und die Achtsamkeitsschwellen für das Labor beziehen sich nur auf die Muttersubstanz.

Für Bupropion, Carbamazepin, Lamotrigin und Valproinsäure sind zwei Referenzbereiche angegeben entsprechend den zwei unterschiedlichen Indikationen.

SPC: Summary of product characteristics (Fachinformation)

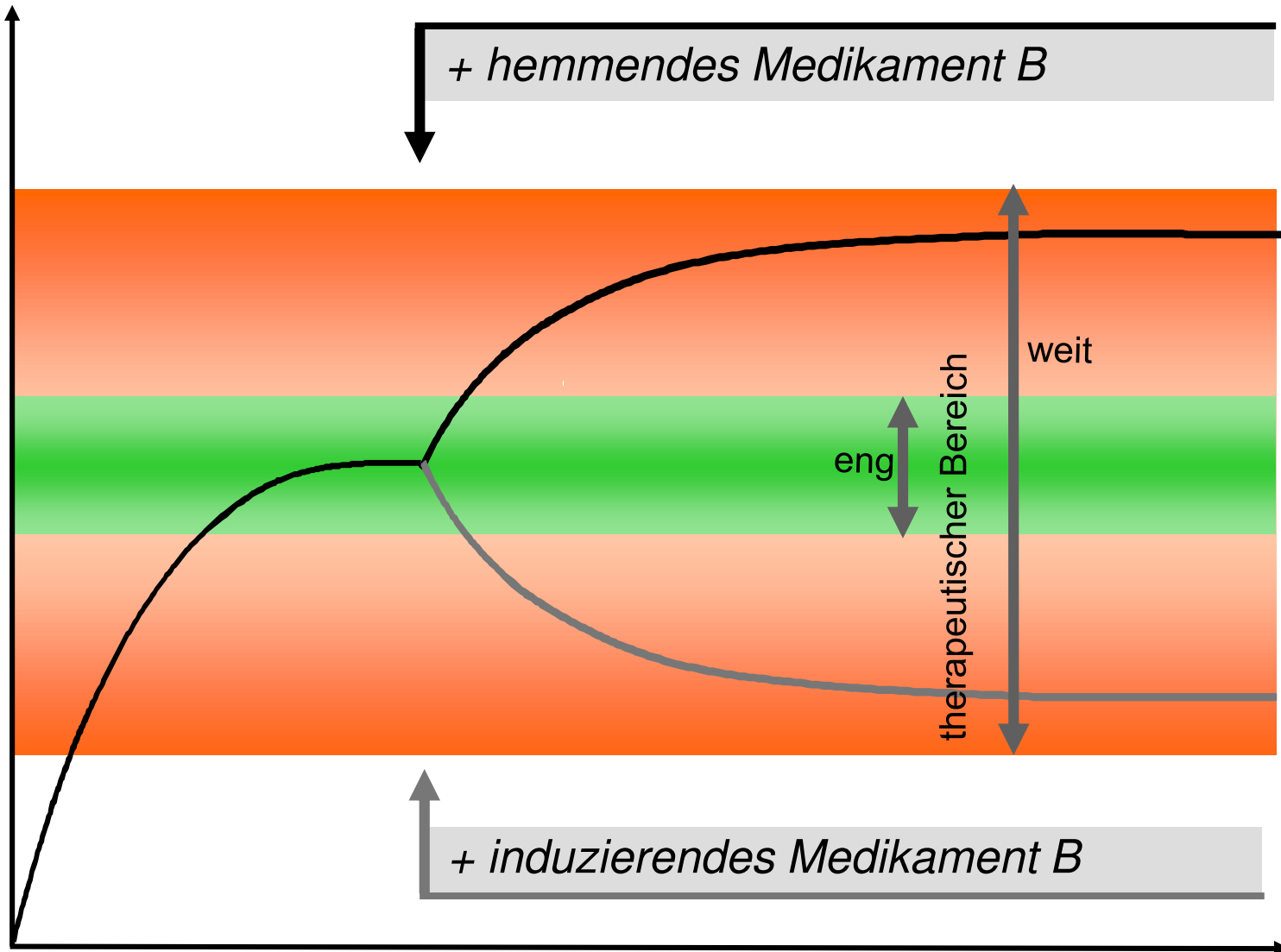
## Indikationen für TDM

- ✓ Bei Vorliegen oder Verdacht auf eine pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktion ist ein TDM des „victim-drug“, und ggf. eine Dosisanpassung vorzunehmen
- ✓ Insofern ein TDM nicht möglich ist sind klinische Parameter zu prüfen

- Relapse prevention because of uncertain adherence to medication
- Lack of clinical improvement under recommended doses
- Relapse under maintenance treatment
- Determination of optimal individual drug concentration when the patient has attained the desired clinical outcome
- Recurrence of symptoms under adequate doses
- Clinical improvement and adverse effects under recommended doses
- Combination treatment with a drug known for its interaction potential or suspected drug interaction
- Use of counterfeit medications by the patient
- Presence of a genetic peculiarity concerning drug metabolism (genetic deficiency, gene multiplication)

[Hiemke et al., 2017]

Mittlere Plasmakonzentration von Medikament A



+ hemmendes Medikament B

eng

therapeutischer Bereich

weit

+ induzierendes Medikament B

Zeit (t)

Tab. 5. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die klinisch relevante Inhibitoren distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Fluvoxamin, Perazin	Ciprofloxacin, Enoxacin, Methoxsalen, Mexiletin, Phenylpropranolamin, Thiabendazol, Vemurafenib, Zileuton
CYP2B6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2C9	Keine bekannt	Amiodaron, Fluconazol, Miconazol
CYP2C19	Fluvoxamin, Fluoxetin, Moclobemid	Esomeprazol, Omeprazol, Voriconazol
CYP2D6	Bupropion, Duloxetin, Fluoxetin, Melperon, Paroxetin	Chinidin, Terbinafin
CYP2E1	Clomethiazol	para-Kresol (p-Hydroxytoluol, Naturstoff, vor allem in Teer)
CYP3A4	Keine bekannt	Amprenavir, Aprepitant, Atazanavir, Boceprevir, Ciprofloxacin, Crizotinib, Clarithromycin, Conivaptan, Diltiazem, Erythromycin, Grapefruitsaft, Indinavir, Itraconazol, Ketoconazol, Nelfinavir, Posaconazol, Ritonavir, Saquinavir, Telaprevir, Telithromycin, Verapamil, Voriconazol

✓ Pipamperon anstatt Melperon und Pantoprazol anstatt Omeprazol verschreiben

CAVE: Das Interaktions-Risiko von Fluoxetin hält nach Absetzen von Fluoxetin wegen der langen Halbwertszeit von Norfluoxetin noch 2-8 Wochen an

Tab. 6. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die klinisch relevante Induktoren distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

CYP-Enzyme	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Keine bekannt	Rauchen (Benzpyrene, nicht Nicotin), Montelukast
CYP2B6	Keine bekannt	Efavirenz, Rifampicin
CYP2C9	Carbamazepin	Rifampicin
CYP2C19	Einige Ginkgo-Präparate	Rifampicin
CYP2D6	Keine bekannt	Keine bekannt
CYP2E1	Ethanol	Keine bekannt
CYP3A4	Carbamazepin, Johanniskraut (Hyperforin), Modafinil, Phenytoin	Avasimib, Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Rifampicin

Die induzierende Wirkung der aufgeführten Arzneistoffe ist so stark, dass bei Kombination mit betroffenen Arzneistoffen (Mictin-Drogen), die bevorzugt über das induzierte Enzym abgebaut werden, die Plasmakonzentrationen

✓ Lamotrigin oder Valproat anstatt Carbamazepin als Moodstabilizer verschreiben

✓ Arzneistoffe, welche weder Induktor noch Inhibitor von CYP450 Enzymen sind, können gut mit anderen Arzneistoffen kombiniert werden

✓ Keine pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion

Tab. 7. Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bevorzugte Substrate distinkter Cytochrom-P450(CYP)-Enzyme sind

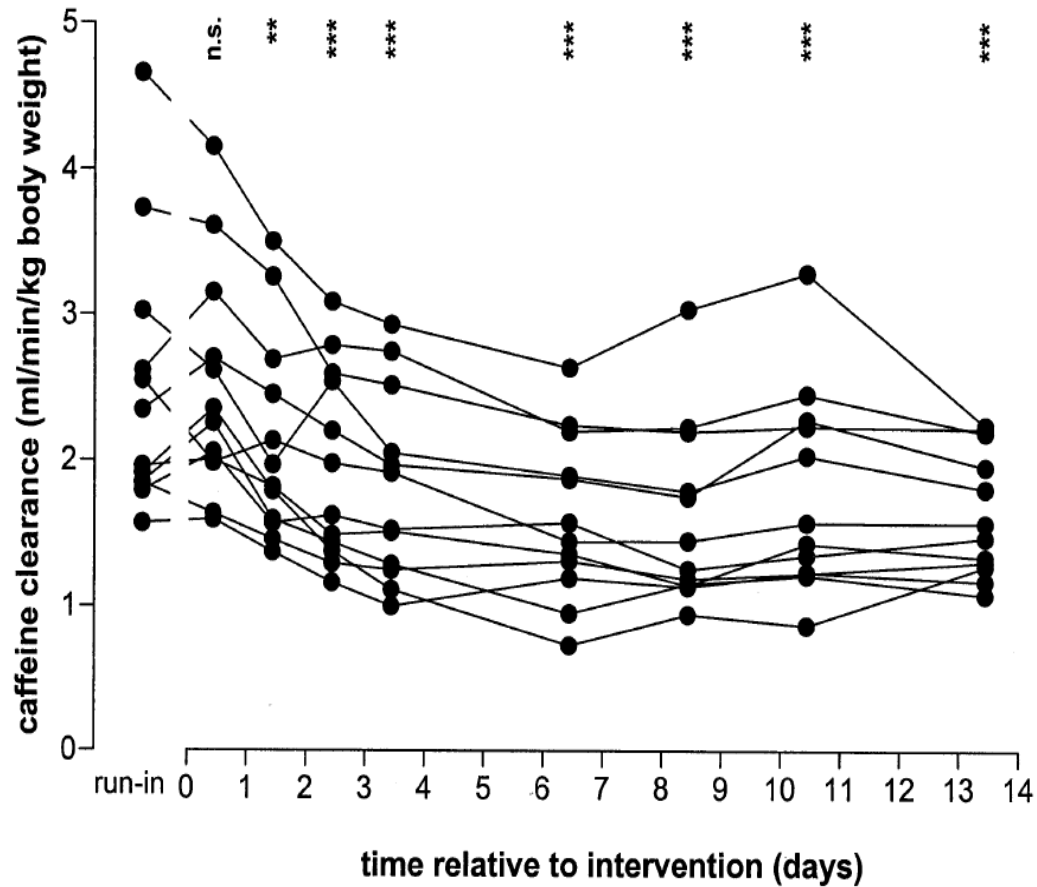
CYP-Enzym	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
CYP1A2	Agomelatin, Chlorpromazin, Clomipramin, Clozapin, Coffein, Cyamemazin, Duloxetin, Imipramin, Levomepromazin, Melatonin, Olanzapin, Ropinirol	Flutamid, Frovatriptan, Propranolol, Rasagilin, Riluzol, Ropivacain, Theophyllin, Tizanidin, Zolmitriptan
CYP2B6	Bupropion, Methadon, Sertralin	Efavirenz, Selegilin
CYP2C9	Phenytoin, Tetrahydrocannabinol, Venlafaxin, Vortioxetin	Celecoxib, Warfarin
CYP2C19	Amitriptylin, Citalopram, Clomipramin, Clozapin, Clobazam, Desvenlafaxin (O-Desmethylvenlafaxin), Diazepam, Doxepin, Escitalopram, Imipramin, Loxapin, Moclobemid, Nordazepam, Perazin, Perphenazin, Promazin, Sertralin, Tetrahydrocannabinol, Trimipramin, Venlafaxin	Esomeprazol, Lansoprazol, Omeprazol, Selegilin
CYP2D6	Amitriptylin, Aripiprazol, Atomoxetin, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Clomipramin, Dapoxetin, Desipramin, Diphenhydramin, Donepezil, Flupentixol, Fluphenazin, Fluvoxamin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Levomepromazin, Nortriptylin, Opipramol, Perphenazin, Promethazin, Risperidon, Sertindol, Thioridazin, Venlafaxin, Vortioxetin, Zolpidem, Zuclopenthixol	Alfentanil, Ajmalin, Alprenolol, Benztropin, Carvedilol, Codein, Darifenacin, Dextromethorphan, Dihydrocodein, Diphenhydramin, Encainid, Flecainid, Hydroxyzin, Indoramin, Metoclopramid, Metoprolol, Mexiletin, Nebivolol, Ondansetron, Penbutolol, Pindolol, Prajmalin, Propafenon, Tamoxifen, Tolterodin
CYP2E1	Ethanol, Disulfiram	Paracetamol
CYP3A4	Alprazolam, Aripiprazol, Bromazepam, Bromocriptin, Bromperidol, Brotizolam, Buprenorphin, Carbamazepin, Dapoxetin, Dextromethorphan, Diazepam, Disulfiram, Donepezil, Ethosuximid, Flunitrazepam, Fluoxetin, Galantamin, Haloperidol, Imipramin, Lisurid, Lurasidon, Methadon, Midazolam, Norfluoxetin, Perazin, Pimozid, Prazepam, Quetiapin, Risperidon, Sibutramin, Trazodon, Triazolam, Zaleplon, Ziprasidon, Zolpidem, Zopiclon	Alfentanil, Aprepitant, Amantadin, Amiodaron, Androsteron, Astemizol, Atorvastatin, Budesonid, Chinidin, Chloroquin, Ciclosporin, Cisaprid, Cyclophosphamid, Cortison, Dapson, Darifenacin, Darunavir, Dasatinib, Dexamethason, Dihydroergotamin, Diltiazem, Doxycyclin, Dronedaron, Eletriptan, Eplerenon, Ergotamin, Erythromycin, Ethinyl-estradiol, Everolimus, Felodipin, Fentanyl, Fluticason, Indinavir, Lidocain, Loratadin, Lovastatin, Maraviroc, Nateglinid, Nelfinavir, Nifedipin, Nimodipin, Nisoldipin, Omeprazol, Pantoprazol, Propafenon, Ritonavir, Saquinavir, Sildenafil, Sirolimus, Simvastatin, Tacrolimus, Tadalafil, Tamoxifen, Terfenadin, Testosteron, Ticagrelor, Tipranavir, Tolpirtan, Tramadol, Vardenafil, Verapamil

Bei Kombination mit einem Inhibitor (siehe Tab. 5) ist die Elimination vermindert und es besteht das Risiko einer Intoxikation, bei Kombination mit einem Induktor (Tab. 6) wird die Elimination beschleunigt und es besteht das Risiko von Wirkverlust. Zur Risikominimierung sollten Inhibitoren (Tab. 5) oder Induktoren (Tab. 6) mit Arzneistoffen dieser Liste nur dann kombiniert werden, wenn mit keiner pharmakokinetischen Wechselwirkung zu rechnen ist oder wenn die Wechselwirkung erwünscht ist und therapeutisch genutzt werden soll.

Die Einstufung der Wirkstoffe als „bevorzugte Substrate“ erfolgte in Anlehnung an Empfehlungen der FDA [25] und nach den Konsensus-Leitlinien für TDM in der Psychiatrie [21].

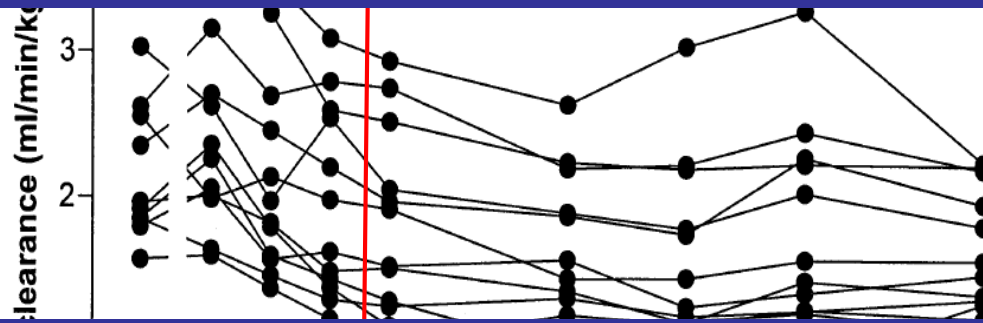


## Rauchen und CYP1A2-De-Induktion



## Rauchen und CYP1A2-De-Induktion

- ✓ Bei psychopharmakologischer Behandlung mit den Antidepressiva Agomelatin, Duloxetin, Imipramin oder Mirtazapin sollte der Raucherstatus des Patienten ermittelt und die Dosis patientenindividuell angepasst werden [Hiemke et al., 2012]



Rauchens ist die De-Induktion abgeschlossen.

- ✓ Bei Rauchern grundsätzlich eine Tagesdosis von 120mg Duloxetin anstreben [Benkert/ Hippus: Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie, 11. Auflage Springer, Heidelberg, 2016]

time relative to intervention (days)

# Prevalence and type of potential pharmacokinetic drug-drug interactions in old aged psychiatric patients

Gudrun Hefner<sup>1,2\*</sup>, Stefan Unterecker<sup>3</sup>, Nagia Ben-Omar<sup>4</sup>, Margarete Wolf<sup>4</sup>, Tanja Falter<sup>2</sup>, Christoph Hiemke<sup>1</sup> and Ekkhard Haen<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Mainz, Germany

<sup>2</sup>Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, University Medical Center Mainz, Germany

<sup>3</sup>Department of Psychiatry, Psychosomatics, and Psychotherapy, University Hospital of Würzburg, Germany

<sup>4</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Regensburg, Germany

## Abstract

**Purpose:** The number of prescribed drugs increases with age, and resulting polypharmacy bears the risk of drug-drug interactions (DDI). We assessed the prevalence and type of cytochrome P450 (CYP) associated pharmacokinetic DDI that were considered as clinically relevant in elderly psychiatric patients under conditions of every day pharmacotherapy.

**Methods:** For retrospective analysis a large therapeutic drug monitoring (TDM) data base was used. Patients included were elderly in- and outpatients, aged  $\geq 65$  years with a psychiatric disorder for whom serum level measurements of a psychotropic drug had been requested. Medication data were examined for co-prescription of clinically relevant CYP inhibitors or inducers and drugs that are substrates of these enzymes (victim drugs).

**Results:** Data from 1243 patients (65.3% female) with a mean ( $\pm$  standard deviation) age of  $73 \pm 6$  years were available for analysis. Mean number of prescribed drugs was  $5.3 \pm 3.4$  per patient. Moderate ( $n=189$ , 73.8%) or strong ( $n=67$ , 26.2%) CYP inhibitors or inducers were prescribed in 18.9% of all patients. Most frequently prescribed CYP inhibitors were duloxetine (CYP2D6 inhibitor,  $n=73$ , 31.7%), melperone (CYP2D6 inhibitor,  $n=63$ , 27.4%) and omeprazole (CYP2C19 inhibitor,  $n=20$ , 8.7%). Carbamazepine was the most commonly prescribed CYP inducer (primarily CYP3A4 inducer,  $n=25$ , 96.2%). Taken inhibitory, inducing and substrate properties of combined drugs together, CYP-mediated DDI considered as clinically relevant could be detected in 133 (10.7%) of included patients.

**Conclusions:** CYP-mediated DDI are common among elderly psychiatric patients. To avoid potentially supra- or sub-therapeutic concentrations of victim drugs, physicians should be more aware of these preventable interactions and adjust the dose.

**Table 1.** Clinically relevant inducers and inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes that were prescribed and identified in 1243 elderly patients. Overall, 212 (17.1%) and 26 (2.1%) patients received strong or moderate CYP inducers or inhibitors, respectively.

	Affected CYP- isoenzyme	Strength*	No of patients [n Total; %]	DDI No/Yes	DDI [%]
<b>Inhibitor</b>					
Bupropion	2D6	Strong	18 (7.8)	10/8	44.4
Ciprofloxacin	1A2	Strong	2 (0.9)	0/2	100.0
	3A4	Moderate			
Clarithromycin	3A4	Strong	2 (0.9)	0/2	100.0
Diltiazem	3A4	Moderate	1 (0.4)	1/0	0
Duloxetine	2D6	Moderate	73 (31.7)	42/31	42.5
Esomeprazole	2C19	Moderate	8 (3.5)	2/6	75.0
Fluvoxamine	1A2	Strong	5 (2.2)	1/4	80.0
	2C19	Strong			
Imatinib	3A4	Moderate	1 (0.4)	0/1	100.0
Levomepromazine	2D6	Moderate	5 (2.2)	0/5	100.0
Melperone	2D6	Moderate	63 (27.4)	20/43	68.3
Moclobemide	2C19	Moderate	1 (0.4)	0/1	100.0
Nefazodone	3A4	Strong	1 (0.4)	1/0	0
Omeprazole	2C19	Moderate	20 (8.7)	10/10	50.0
Paroxetine	2D6	Strong	8 (3.5)	5/3	37.5
Perazine	1A2	Strong	4 (1.7)	4/0	0
Ticlopidine	2C19	Strong	1 (0.4)	0/1	100.0
Verapamil	3A4	Moderate	17 (7.4)	9/8	47.1
<b>Total</b>			230 (100)		
<b>Inducer</b>					
Carbamazepine	3A4	Strong	25 (96.2)	11/14	56.0
	2C9	Moderate			
St. John's wort	3A4	Strong	1 (3.8)	1/0	0
<b>Total</b>			26 (100)		



\*CYP inducers or inhibitors were classified as "strong" or "moderate" as specified by the U.S. Food and Drug Administration [14].

**Table 3.** Most frequent ( $n \geq 3$ ) pharmacokinetic drug-drug interactions (DDI) because of combining moderate or strong cytochrome P450 (CYP) inducers or inhibitors with victim drugs. Overall, 185 critical combinations were detected in 133 (10.7%) of the 1243 elderly patients of this study. Values are given as absolute and relative (%) number of cases.

	<b>DDI victim drug + CYP inducer or inhibitor</b>	<b>Number of cases</b>
1	Venlafaxine + Melperone	21 (11.4)
2	Risperidone + Melperone	13 (7.0)
3	Risperidone + Duloxetine	8 (4.3)
4	Propranolol + Duloxetine	7 (3.8)
5	Metoprolol + Melperone	6 (3.2)
6	Quetiapine + Melperone	6 (3.2)
➤ Klinische Relevanz der Arzneimittel-Interaktionen?		
8	Metoclopramide + Melperone	5 (2.7)
9	Venlafaxine + Omeprazole	5 (2.7)
10	Aripiprazole + Duloxetine	4 (2.2)
11	Donepezil + Melperone	4 (2.2)
12	Metoprolol + Duloxetine	4 (2.2)
13	Risperidone + Levomepromazine	4 (2.2)
14	Amlodipine + Carbamazepine	3 (1.6)
15	Quetiapine + Verapamil	3 (1.6)
16	Venlafaxine + Bupropion	3 (1.6)
17	Venlafaxine + Esomeprazole	3 (1.6)
	<b>Total number of DDI</b>	<b>185 (100)</b>

## Klinische Relevanz

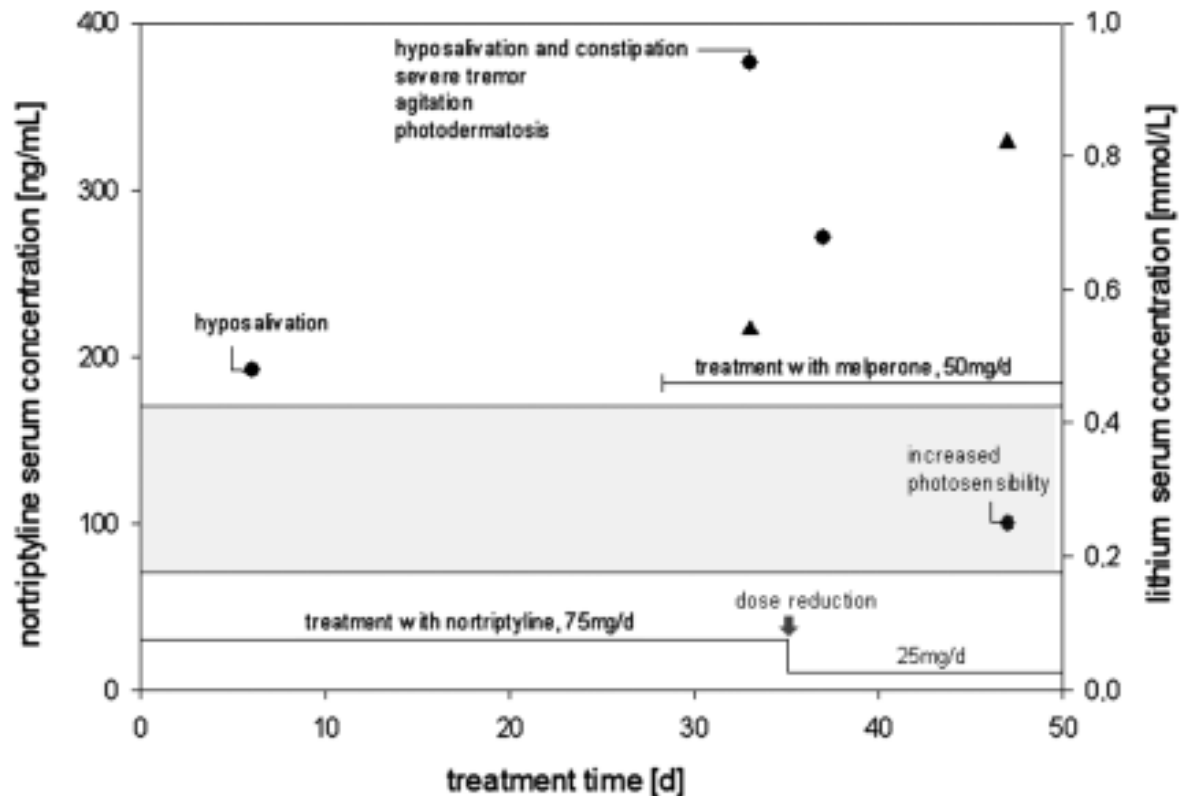
- Eine klinisch relevante, pharmakokinetische Arzneimittel-Interaktion liegt vor, wenn die Wirkung eines Arzneimittels durch die Zugabe eines zweiten Arzneimittels in dem Maße verändert wird, sodass eine Dosisanpassung vonnöten ist
  - Die Wirkung kann gesteigert oder abgeschwächt sein
  - Mangelhafte Evidenzen bzgl. der klinischen Relevanz einzelner Arzneimittel-Interaktionen



**Table 4.** Pharmacokinetic drug-drug interactions reported in the literature for medications with moderate or strong inducers or inhibitors of cytochrome P450 (CYP) enzymes combined with victim drugs.

C			
C			
B			
D			
F			
M			
Paroxetine	+Oxycodone	Increase of oxycodone serum concentration by 200% [56]	
	+Risperidone	Increase of risperidone (+ 9-hydroxyrisperidone) serum concentration by 62 to 180% [57, 58]	

- ✓ Studienergebnisse bzgl. klinisch relevanten Interaktionen von CYP-Inhibitoren oder -Induktoren mit spezifischen CYP-Substraten sind generalisierbar auf alle selektiven CYP-Substrate
- ✓ Bei vermuteter Interaktion generell ein TDM durchführen bzw. klinische Parameter prüfen, ggf. Dosis anpassen
- ✓ Eine pharmakokinetische Interaktion muss nicht generell vermieden werden, häufig genügt eine Dosisanpassung von betroffenen Arzneistoffen



**FIGURE 1.** Time line of nortriptyline (●) and lithium (▲) concentrations in blood under treatment with nortriptyline and lithium carbonate (900 mg/d) and observed adverse effects before and after comedication with melperone. At day 34, the dose of nortriptyline was reduced to 25 mg/d. The resulting serum concentration of nortriptyline had decreased to 271 ng/mL on day 37 (steady state not yet attained). The horizontal bar indicates the therapeutic reference range of 70 to 170 ng/mL (Hiemke et al<sup>14</sup> 2011) for nortriptyline.



## S3-Leitlinien Unipolare Depression

Die SSRI *Fluoxetin* und *Paroxetin* sind Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzym CYP2D6, Fluvoxamin ist Inhibitor von CYP1A2 und CYP2C19<sup>9</sup>. Daher ist bei Kombination dieser SSRI mit Medikamenten, die Substrate der genannten CYPs sind, mit pharmakokinetischen Wechselwirkungen zu rechnen (siehe jeweilige Fachinformationen und Tabelle im Anhang 5 "Substrate (nur Antidepressiva) der Cytochrom P450-Isoenzyme"). Bei Tamoxifen ist diese Wechselwirkung besonders zu beachten. Als sogenannte „Pro Drug“ wird Tamoxifen erst durch das Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6) in seine wirksame Form umgewandelt, so dass Tamoxifen bei gleichzeitiger Gabe eines CYP2D6-hemmenden SSRI seine Wirksamkeit einbüßt mit resultierender erhöhter Gefahr eines Brustkrebsrezidivs [490]. *Citalopram*, *Escitalopram* und *Sertralin* haben ein vergleichsweise geringes pharmakokinetisches Interaktionspotential. *Fluoxetin* unterscheidet sich von den anderen SSRI durch eine (längere) Halbwertszeit von mehreren Tagen bzw. Wochen (*Norfluoxetin*, aktiver Metabolit), die bei Schwierigkeiten in der Therapieakzeptanz gelegentlich von Vorteil sein kann, aber andererseits die flexible Steuerung der Therapie erschweren dürfte [472]. Gerade bei älteren Menschen ist auch auf **Hyponatriämien** zu achten, deren Auftreten durch entsprechende Komedikation, wie z. B. *Diuretika*, verstärkt werden kann.

*Psychopharmacol Bull.* 2016 Mar 1;48(1):77-104.

### Paroxetine-The Antidepressant from Hell? Probably Not, But Caution Required.

Nevels RM<sup>1</sup>, Gontkovsky ST<sup>1</sup>, Williams BE<sup>1</sup>.

#### ⊕ Author information

#### Abstract

Paroxetine, also known by the trade names Aropax, Paxil, Pexeva, Seroxat, Sereupin and Brisdelle, was first marketed in the U.S. in 1992. Effective for major depression and various anxiety disorders, it quickly gained a sizable share of the antidepressant prescription market. By the late 1990s, paroxetine frequently was being associated with serious drug interactions and medication side effects. Most significantly, in a major Canadian epidemiological study examining the relationship between antidepressants and diseases, paroxetine was associated with a 620 percent increase in the rate of breast cancer in women who had taken it over a four-year period. Though re-analyses of this investigation

**vitos:**

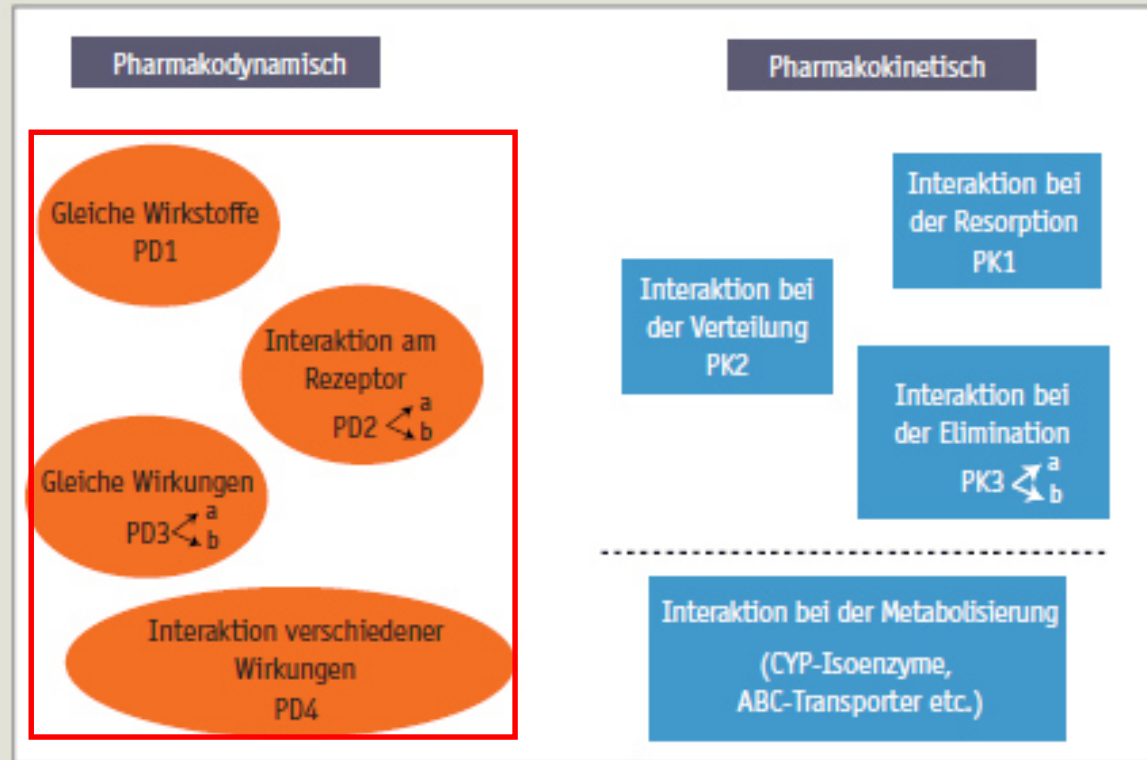
Hochtaunus

# Pharmakodynamische Arzneimittel- Interaktionen

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

# Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktionen

## Schematische Darstellung pharmakodynamischer und pharmakokinetischer Arzneimittelinteraktionen (nach Haen)



*PD = pharmakodynamisch; PK = pharmakokinetisch; PD2a beziehungsweise PD2b = agonistische beziehungsweise antagonistische Interaktion am Rezeptor; PD3a beziehungsweise PD3b = Addition/Potenzierung beziehungsweise Abschwächung/Aufhebung gleicher Wirkungen durch unterschiedliche Wirkstoffe; PK3a beziehungsweise PK3b = Förderung beziehungsweise Hemmung der Elimination durch Interaktion*

## Arzneimittel-Interaktionen

### Einflussgrößen

#### Wirkprofil des Arzneimittels

Rezeptorprofil

Therapeutisches Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

#### Enzyme des Abbaus des Arzneimittels

Substrateigenschaften

Hemmeigenschaften

Induktoreigenschaften

#### Patientenindividualität

Pharmakogenetik

Komorbidität

Sonstige Besonderheiten (z.B. Raucherstatus, individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW)

- ✓ Die meisten unerwünschten Effekte von Psychopharmaka sind vorhersehbar
  - ✓ Zu starke Ausprägung eines bekannten pharmakologischen Effektes der jeweiligen Substanzen

Tranlylcypromin): Linksverschiebung der Dosis/Konzentrations-Wirkungsbeziehung

- ✓ Häufig treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (inkl. mangelnder therapeutischer Effekt) auch in therapeutischen Konzentrationen auf
- ✓ Kumulativer pharmakodynamischer Effekt, wenn die Zielstruktur von mehr als einer Substanz beeinflusst wird



■ **Tab. 1.1** Übersicht der pharmakologischen Angriffspunkte von Antidepressiva

Antidepressivum	5-HT-1	NA-1	DA-1	MAOH	mACh	H <sub>1</sub>	5-HT <sub>2</sub>	DA	α <sub>1</sub>	α <sub>2</sub>
<i>Agomelatin</i> <sup>a</sup>	0	0	0	0	0	0	++	0	0	0
<i>Amitriptylin</i>	++	++	+/-	0	++	+++	++	+/-	+++	0
<i>Amitriptylinoxid</i>	++	++	+/-	0	++	++	++	0	++	0
<i>Bupropion</i>	+/-	++	++	0	+/-	+	+/-	0	+	+/-
<i>Citalopram</i>	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
<i>Clomipramin</i>	+++	++	+/-	0	++	+	+	+/-	++	0
<i>Doxepin</i>	+	++	+/-	0	+	+++	++	0	+++	0
<i>Duloxetin</i>	++	++	+	0	+/-	+/-	0	+	+/-	0
<i>Escitalopram</i>	+++	+/-	0	0	0	+/-	0	0	+/-	0
<i>Fluoxetin</i>	+++	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0	+/-	+/-	0
<i>Fluvoxamin</i>	+++	+/-	0	0	0	0	0	+/-	+/-	0
<i>Hypericum</i>	++	+	+	0	0	0	?	0	0	0
<i>Imipramin</i>	++	++	+/-	0	+	+/-	+	0	+	0
<i>Maprotilin</i>	0	++	+/-	0	+	+++	+	0	+	0
<i>Milnacipran</i>	++	++	0	0	0	0	0	0	0	0
<i>Mirtazapin</i>	+/-	0	0	0	+/-	+++	++	0	+	++

Tab. 1. Typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die sich bei Kombination von Arzneistoffen im Sinne pharmakodynamischer Wechselwirkungen verstärken oder abschwächen können

Unerwünschte Wirkung	Klinische Symptome
Anticholinerge Effekte	Akkommodationsstörungen, Mundtrockenheit, Sinustachykardie, Obstipation bis hin zum paralytischen Ileus, Harnretention, Glaukom, kognitive Störungen, Delir, Krampfanfälle
Antidopaminerge Effekte	Hyperprolaktinämie, sexuelle Funktionsstörungen, extrapyramidale Symptome, Tremor, Akathisie, Unruhe, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Serotonerge Stimulation	Gastrointestinale Störungen, Nausea, Erbrechen, Serotonin-Syndrom (Störungen des zentralen, neuromuskulären und vegetativen Nervensystems mit Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Unruhe, Muskelzuckungen, gesteigerten Reflexen, Hyperthermie, vermehrtem Schwitzen, Tremor, Kopfschmerzen, Tachypnoe, Mydriasis, Akathisie, Koordinationsstörungen, Halluzinationen, Erregungszuständen, Bewusstseinsstörungen und erhöhtem Anfallsrisiko)
Kardiovaskuläre Störungen	Orthostatische Hypotension, arterieller Hypertonus, Tachykardie, Bradykardie, QTc-Zeit-Verlängerung, Torsade de pointes, ventrikuläre Arrhythmie, Herzstillstand, Myokarditis, Myokardiopathie
Sedierung	Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, kognitive Störungen, Stürze, verminderte Fahrtauglichkeit
Erkrankungen des Blutes	Leukozytopenie, Agranulozytose, Thrombozytopenie, Blutungen
Leberfunktionsstörung	Bauchschmerzen, Verdauungsprobleme, Appetitlosigkeit, Müdigkeit, Fieber, Ikterus, Leberversagen, Anstieg der Leberenzymaktivität im Blut
Niereninsuffizienz	Müdigkeit, Übelkeit, verminderte Harnausscheidung, Flüssigkeitsansammlungen im Körper, Blutdruckanstieg, rötlich-brauner Urin, schaumiger Urin (durch Eiweiße), Knochenschmerzen, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Nierenversagen, Creatinin-Anstieg in Blut und Urin
Psychische Störungen	Depression, Halluzinationen, Demenz, Verwirrtheit, Delir

Bei einer Kombination von Arzneistoffen, die gleichartige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) verursachen können (siehe Fachinformationen), ist davon auszugehen, dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens und die Intensität der UAW zunehmen.

[Hiemke, Eckermann; 2014]

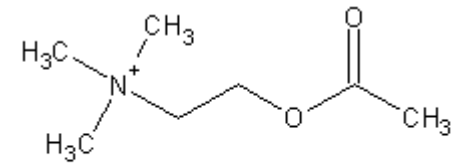
**vitos:**

Hochtaunus

# Anticholinerge Effekte/ Kognitive Toxizität

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**





Acetylcholin

## Anticholinerge Effekte/ Kognitive Toxizität

- Unterschiedliche Arzneimittel können kognitive Toxizität auslösen
  - Hypnotika, Anxiolytika, Antipsychotika, Antidepressiva, Antihistaminika, Analgetika (Opioide), Antikonvulsiva, Diuretika, usw.
- Kognitive Toxizität kann über unterschiedliche Wirkstrukturen ausgelöst werden
  - **Muskarinrezeptoren (anticholinerg wirksame Medikamente)**
  - GABA-Rezeptoren
  - Dopamin-Rezeptoren
  - ...
- Bei Polypharmazie steigt das Risiko von kognitiver Toxizität
  - Risikopatienten: Alterspatienten, multimorbide Patienten



## S3-Leitlinie Unipolare Depression

713] oder *Erregungsleitungsstörungen* [468; 469; 714; 715] aufweisen können. Von Bedeutung sind im höheren Alter weiterhin *anticholinerge Nebenwirkungen* der TZA (ausgeprägt insbesondere bei *Amitriptylin*, *Clomipramin*, *Doxepin*, *Imipramin*, *Maprotilin*) wie Harnverhalt bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie, Verwirrheitszustände, Delir und kognitive Beeinträchtigungen [716] (Cave: Kombination von TZA mit anderen anticholinerg wirkenden Substanzen wie z. B. *Antihistaminika*, *niederpotenten Antipsychotika*). *Nortriptylin* scheint aufgrund seiner selteneren orthostatischen Reaktionen bei älteren Menschen besser verträglich als andere TZA zu sein [658; 707; 708]. Ergebnisse klinischer Studien zum direkten Vergleich von TZA und SSRI bei älteren Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen sind rar. Die vorliegenden Daten zu älteren Patienten mit Depression und chro-

### CAVE: Anticholinerges Syndrom

- ✓ Bei Überdosierung bzw. Intoxikation mit anticholinerg wirksamen Pharmaka
- ✓ Aufgrund additiver Effekte bei Kombination anticholinerg wirksamer Pharmaka

### CAVE: (Gebrechliche) Alterspatienten

- ✓ Gesteigerte Empfindlichkeit für periphere und zentrale anticholinerge Effekte



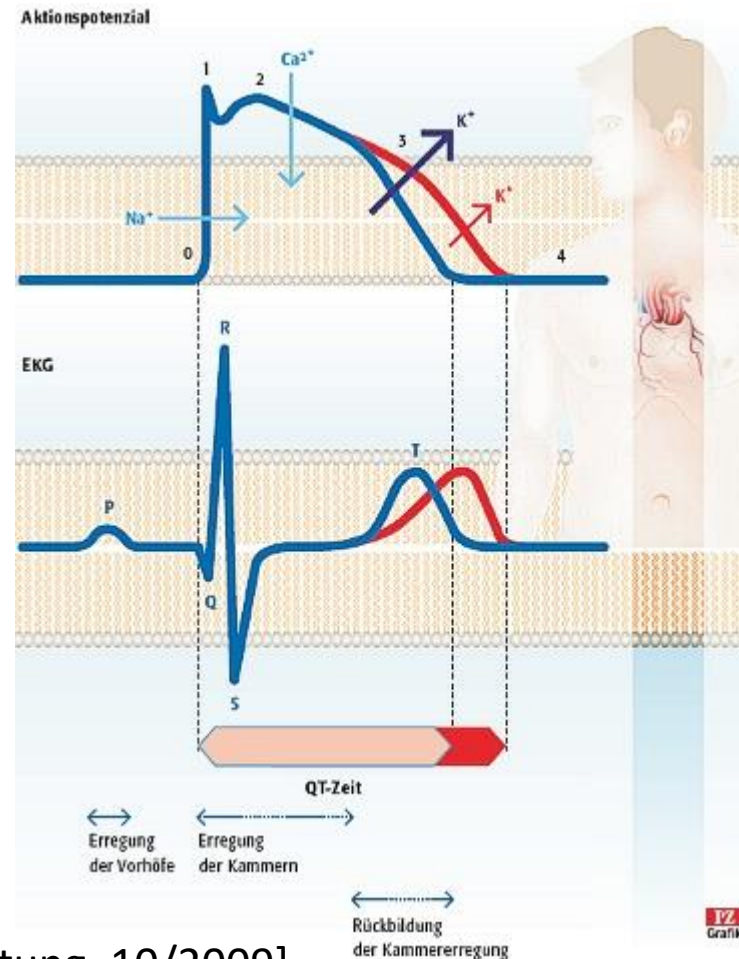
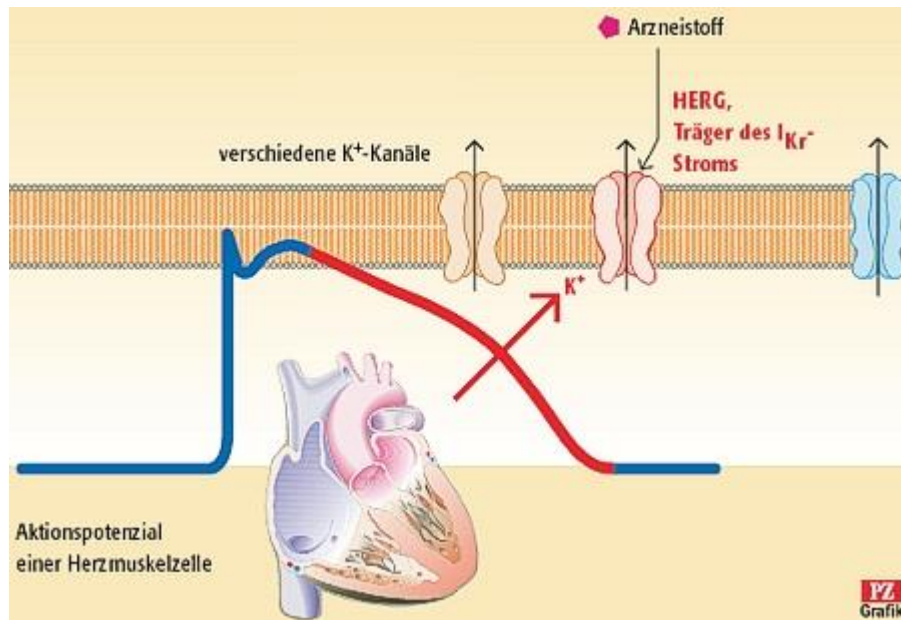
**vitos:**

Hochtaunus

**QT-Zeit  
Verlängerung/  
Torsade de pointes**

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

- ✓ hERG-Kanäle sind besonders empfindlich für Arzneistoffe
- ✓ Innerhalb der Kanalpore können zahlreiche, chemisch nicht miteinander verwandte Substanzen andocken
  - ✓ Blockade des Kalium-Auswärtsstroms aus Herzmuskelzellen und Verlängerung der QT-Zeit



## Risikofaktoren

Risikofaktor	Beispiel
Patientenindividuell	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weibliches Geschlecht</li> <li>▪ Lebensalter <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>▪ Vorliegen einer genetischen LQT-Form</li> <li>▪ Verlängerung der QT-Zeit im EKG <math>&gt; 460</math> ms bei Frauen und <math>&gt; 440</math> ms bei Männern</li> </ul>
Kardiovaskuläre Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bradykardie, AV-Block, Herzinsuffizienz, Herzhypertrophie, Herzinfarkt</li> </ul>

✓ Therapeutische Breite eines QT-Zeit verlängernden Pharmaka beachten

Erhöhte Arzneistoff Serumspiegel	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ungenügende Dosisanpassung u.a. bei Leber- oder Nierenfunktionsstörung</li> <li>▪ Arzneimittelinteraktion</li> </ul>
Pharmakotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pharmakotherapie mit QT-Zeit verlängernden Pharmaka, z.B. mit Amitriptylin</li> <li>▪ Kombination von QT-Zeit verlängernden Pharmaka (CAVE: Polypharmazie)</li> <li>▪ Rasche intravenöse Infusion von QT-Zeit verlängernden Pharmaka</li> </ul>

## Risikofaktoren

Risikofaktor	Beispiel
Patientenindividuell	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Weibliches Geschlecht</li> <li>▪ Lebensalter <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>▪ Vorliegen einer genetischen LQT-Form</li> <li>▪ Verlängerung der QT-Zeit im EKG <math>&gt; 460</math> ms bei Frauen und <math>&gt; 440</math> ms bei Männern</li> </ul>

- ✓ Das Risiko für ventrikuläre Arrhythmien und plötzlichen Herztod steigt bei medikamenteninduzierten Verlängerungen der QTc-Zeit  $> 60$  ms und einer QTc-Zeit  $> 500$  ms deutlich an
- ✓ CAVE: Kombination von QT-Zeit verlängernden Pharmaka (modifizierbarer Risikofaktor) mit weiteren Risikofaktoren (modifizierbar + nicht-modifizierbar)

Pharmakotherapie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pharmakotherapie mit QT-Zeit verlängernden Pharmaka, z.B. mit Amitriptylin</li> <li>▪ Kombination von QT-Zeit verlängernden Pharmaka (CAVE: Polypharmazie)</li> <li>▪ Rasche intravenöse Infusion von QT-Zeit verlängernden Pharmaka</li> </ul>
------------------	--

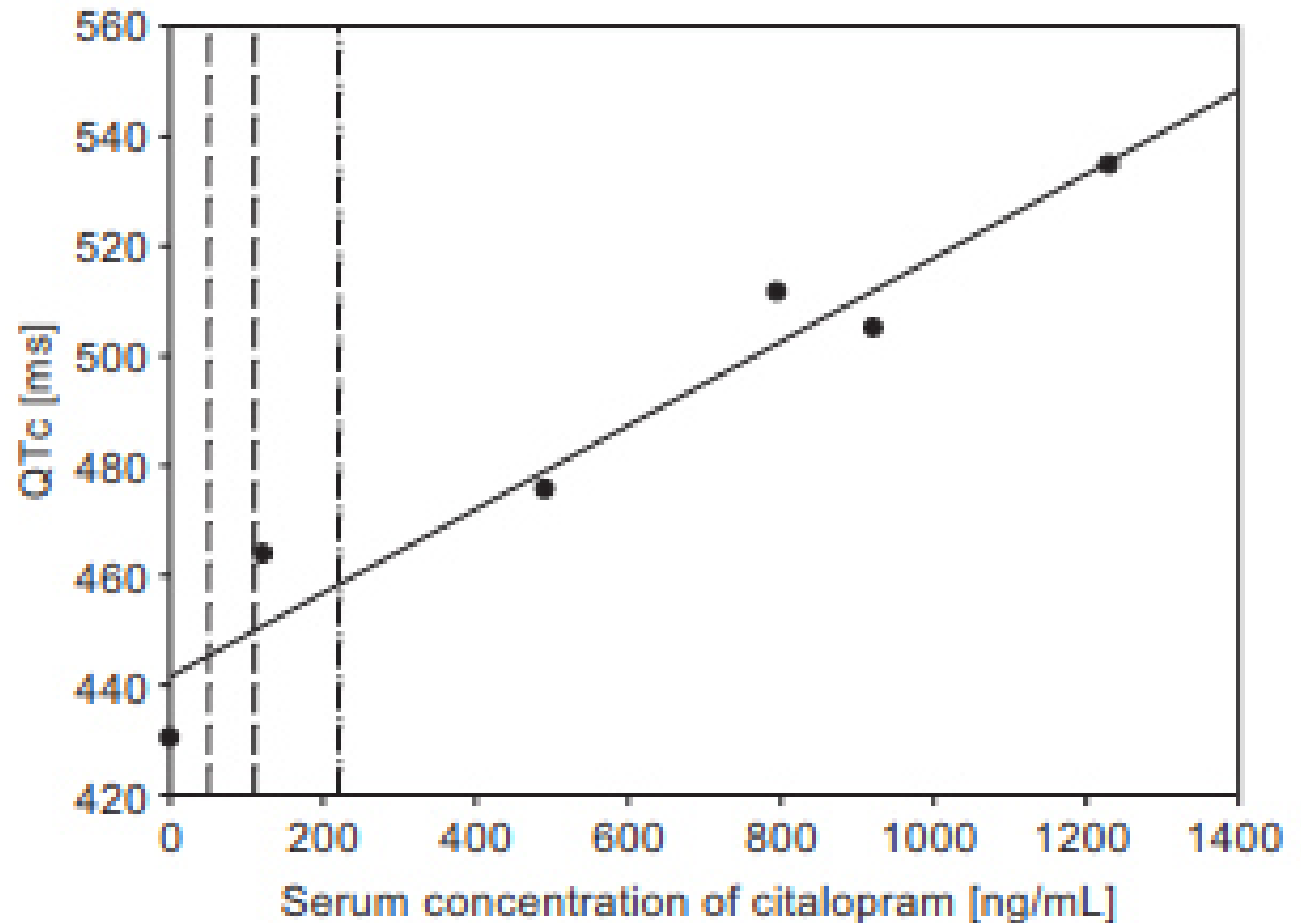


Fig. 3. Dependency of QTc time on serum levels of citalopram (computed from Unterecker et al., 2012). Vertical lines indicate the therapeutic reference range of 50 to 110 ng/mL and the laboratory alert level of 220 ng/mL (Hiemke et al., 2011).



## Unintended Consequences of Adjusting Citalopram Prescriptions Following the 2011 FDA Warning.

Gerlach LB<sup>1</sup>, Kales HC<sup>2</sup>, Maust DT<sup>2</sup>, Chianq C<sup>3</sup>, Stano C<sup>3</sup>, Choe HM<sup>4</sup>, Zivin K<sup>2</sup>.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**OBJECTIVES:** In 2011, the U.S. Food and Drug Administration (FDA) issued a safety announcement cautioning providers against prescribing citalopram above 40 mg per day given concerns for QT prolongation. We assessed the impact of a health system quality improvement initiative to identify patients taking higher than the recommended dose of citalopram.

**DESIGN:** Retrospective cohort study.

**SETTING:** Nine primary care clinics within the University of Michigan from March 2012 to February 2013.

**PARTICIPANTS:** Adult patients taking a higher-than-recommended dose of citalopram following the FDA warning in 2011 (N = 199).

**MEASUREMENTS:** Frequency of EKG monitoring, clinical factors associated with patients whose citalopram dose or use was adjusted, and potential impact of these changes on overall health care utilization was assessed.

**RESULTS:** In patients prescribed higher-than-recommended doses of citalopram and who received a note from a pharmacist regarding the FDA warnings, only 8.5% received electrocardiogram (EKG) monitoring. Patients who were converted to an alternative antidepressant from citalopram were more likely to receive subsequent new prescriptions for benzodiazepines and sedative hypnotics ( $\chi^2 = 7.9$ ,  $p = 0.048$ ). Patients who had any adjustments to their antidepressant medication had greater overall health care utilization (OR: 25.0; 95% CI: 5.7-109.6;  $p < 0.001$ ) than patients remaining on the same dose of citalopram.

**CONCLUSIONS:** Despite a targeted quality intervention to address the FDA warning regarding citalopram, the warning was associated with low levels of EKG monitoring, increased anxiolytic and sedative medication use, and higher healthcare utilization. This finding may represent destabilization of patients on previously therapeutic doses of their antidepressant and an unintended consequence of the FDA warning.

## Prävention

- Kardiologisches Konsil bei kardiovaskulären Erkrankungen
- Elektrolytkontrollen ( $K^+$  hochnormal,  $>4,5$  mmol/l)
- Langsame Aufdosierung von QT-Zeit verlängernden Pharmaka
- Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)
- Sorgfältige Nutzen-Risiko-Analyse bei Kombination von QT-Zeit verlängernden Pharmaka

Tab. 3. QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für Torsade de pointes (TdP) von Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka und ihre bei Kombinationsbehandlungen einzuschätzende Wirkstärke

QT-Zeit-verlängerndes Potenzial und Risiko für TdP	Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Hoch	Amitriptylin, Doxepin, Droperidol, Haloperidol i. v., Levomepromazin, Levomethadon, Methadon, Pimozid, Sertindol, Thioridazin	Amiodaron, Arsentrioxid, Astemizol, Azithromycin, Bepridil, Bretylium, Chinidin, Chloroquin, Cisaprid, Clarithromycin, Diltiazem, Disopyramid, Dofetilid, Domperidon, Erythromycin, Flecainid, Gallopamil, Halofantrin, Ibutilid, Moxifloxacin, Pentamidin, Probuco, Procain, Sevofluran, Sotalol, Sparfloxacin, Terfenadin, Tiaprid, Vandetanib, Verapamil, Vernakalant
Moderat	Amisulprid, Citalopram, Clozapin, Desulamid, Escitalopram	Alfuzosin, Artemimol, Atazanavir, Dolasetron, Droperidol, Eribulin, Famotidin, Felbamet, Tadalafil, Tetracyclin, Tizanidin, Tofacitinib, Vardenafil, Voriconazol
Gering oder fehlend	Aripiprazol, Agomelatin, Bupro-	

✓ Verschreibung und Kombination von kardialen Hochrisikoarzneistoffen, z.B. TZA und Levomepromazin, bei verträglicheren Alternativen vermeiden

- ✓ Arzneistoffe ohne Affinität zum hERG-Kaliumkanal können gut mit Risikosubstanzen aus der Tabelle kombiniert werden
- ✓ Keine pharmakodynamische Arzneimittelinteraktion/ additive kardiale Effekte

weibliches Geschlecht [39].



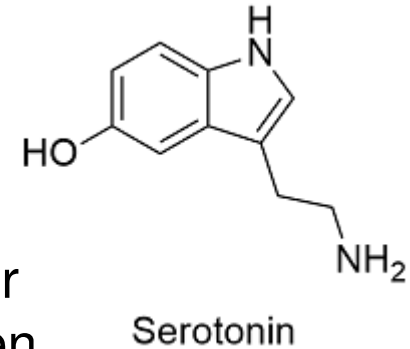
**bitos:**

Hochtaunus

# Serotonerge Effekte

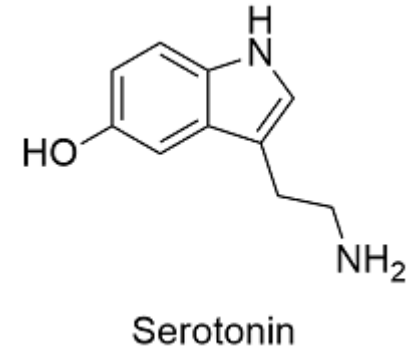
Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

## Zentrales Serotoninsyndrom



- ✓ Pharmakodynamische Arzneimittel-Interaktion auf Ebene der serotonergen Neurotransmission im Sinne einer serotonergen Überaktivität
- ✓ Symptom-Trias: Autonom vegetative, zentralnervöse und neuromuskuläre Symptome
  - U.a. Erbrechen, Schwitzen/ Hyperthermie („Grippegefühl“), Agitation, Halluzinationen, Tremor, erhöhter Muskeltonus, Hyperreflexie, Myoklonien, Krampfanfälle
  - Potenziell lebensbedrohlich
- ✓ Vorsicht bei Kombination von Pharmaka mit serotonerger Wirkkomponente
  - Selektive Serotonin Reuptake-Inhibitoren, Venlafaxin, Trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Kokain, Lithium, Opiate/ Opioide

## Zentrales Serotonininsyndrom



- Datenlage
- ✓ Meisten Publikationen/ Fallberichte beziehen sich auf die Kombination des irreversiblen MAO-Hemmers Tranylcypromin mit einer weiteren serotonergen Substanz
  - Serotonerge Substanzen dürfen nicht mit MAO-Hemmern kombiniert werden (Absolute Kontraindikation)
  - Kontraindiziert sind auch Kombinationen von MAO-Hemmern mit Buprenorphin, Bupropion und Methadon
  - Irreversible MAO-Hemmer sind mind. 2 Wochen vor Beginn einer Therapie mit serotonergen Substanzen abzusetzen

## S3-Leitlinie Unipolare Depression

### 3.4.2.3 Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren

Die akute antidepressive Wirksamkeit des **reversiblen und selektiven MAO-A-Hemmers** *Moclobemid* wurde anhand **mehrerer klinischer Studien** gegenüber Placebo belegt [491-496]; für eine Übersicht von Metaanalysen: [497]. Es gibt Hinweise, dass der irreversible MAO-Hemmer *Tranylcypromin* eine besondere Wirksamkeit in der Behandlung von Depressionen, die auf andere Antidepressiva nicht ansprechen, besitzt [498-500].

**Unerwünschte Wirkungen** (siehe auch Tabelle im Anhang 4 "Antidepressivagruppen mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikation"): *Moclobemid* weist ein günstiges Nebenwirkungsprofil auf. Dies betrifft insbesondere geringere anticholinerge (Mundtrockenheit) und orthostatische Reaktionen im Vergleich zu TZA und ein geringeres pharmakodynamisches Interaktionspotential im Vergleich zu *Tranylcypromin* ([501]). Der irreversible MAO-Hemmer *Tranylcypromin* ist in der Handhabbarkeit schwieriger. *Tranylcypromin* erfordert eine **konsequente tyraminarme Diät**, weil bei deren Nichteinhaltung u. U. schwere Interaktionsreaktionen wie z. B. Bluthochdruckkrisen eintreten können. Er ist daher primär der fachpsychiatrischen Behandlung vorbehalten. Die Kombination von MAO-Hemmern mit Serotonin-Agonisten wie *SSRI* oder *SSNRI* oder dem TZA *Clomipramin* ist wegen der Gefahr eines **Serotoninsyndroms** laut Fachinformationen kontraindiziert. Bei Umstellung auf MAO-Hemmer sind entsprechende Sicherheitsabstände zu beachten (siehe entsprechende Fachinformationen).

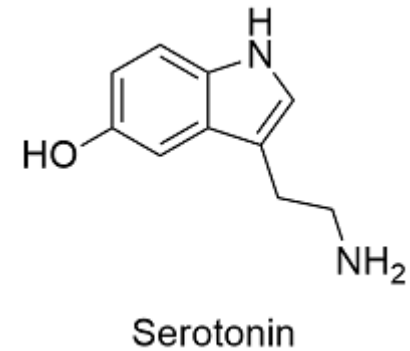
## S3-Leitlinie Unipolare Depression

### 3.4.7.6 Antidepressiva-Kombination

Die Kombination eines Antidepressivums mit einem zweiten kann bei Patienten sinnvoll sein, deren Depression sich als therapieresistent erweist und die bereit sind, mögliche Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Besonderes Augenmerk sollte auf die **Erkennung eines Serotoninsyndroms** gelegt werden. **Kontrollierte Studien und aktuelle systematische Übersichtsarbeiten** zeigen, dass sich die zusätzliche Gabe von *Mianserin* oder *Mirtazapin* zu SSRI bzw. SSNRI (Venlafaxin) oder TZA positiv auf die Reduktion depressiver Symptome auswirkt [675; 679-686]. *Mianserin* sollte wegen des Risikos einer Agranulozytose nur mit Vorsicht zur Kombination mit einem anderen Antidepressivum eingesetzt werden, besonders bei älteren Erwachsenen. Die Wirksamkeit anderer Kombinationen ist nicht durch kontrollierte Studien belegt. Für den therapeutischen Nutzen der Verordnung von mehr als zwei verschiedenen Antidepressiva gibt es keine Evidenz.

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p><b><u>3-35 mod 2015</u></b></p> <p>Bei einem Patienten, der auf eine Antidepressivamonotheapie nicht respondiert hat, kann als einzige Antidepressivakombination die Kombination von Mianserin (unter Berücksichtigung des Agranulozytoserisikos) oder Mirtazapin einerseits mit einem SSRI oder einem TZA andererseits empfohlen werden. Nur für diese Kombinationen wurde in mehreren randomisierten und doppelblinden Studien gezeigt, dass sie wirksamer sind als die Monotherapie mit nur einem der Wirkstoffe.</p> <p>Expertenkonsens basierend auf Metaanalysen [685; 686] und RCTs [675; 679-684]</p>	<p><b>KKP</b></p>





## Zentrales Serotoninsyndrom

- ✓ Auch bei mangelnden Evidenzen kann die Kombination von serotonergen Nicht-MAO-Hemmern mit weiteren serotonergen Substanzen, z.B. Lithium oder Tramadol, ein Serotoninsyndrom auslösen
  - Ausführliche Arzneimittelanamnese bzgl. der Einnahme von weiteren serotonergen (internistischen) Substanzen vonnöten
  - Vorsicht bei Kombination von mehreren serotonergen Arzneistoffen
  - Auf klinische Symptome einer serotonergen Überstimulation achten

**Tab. 4. Serotonin-stimulierende Psychopharmaka und Nichtpsychopharmaka, die bei Kombination ein Serotonin-Syndrom auslösen können**

Psychopharmaka	Nichtpsychopharmaka
Amitriptylin, Amoxapin, Buspiron, Carbamazepin, Citalopram, Clomipramin, Dapoxetin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Johanniskraut, Lithium, Metamphetamin, Methadon, Mirtazapin, Moclobemid, Nortriptylin, Paroxetin, Sertralin, Sibutramin, Tranylcypromin, Trazodon, Trimipramin, Tryptophan, Valproinsäure, Venlafaxin, Vortioxetin, Ziprasidon	Almotriptan, Chlorpheniramin, Cocain, Cyclobenzaprin, Dextromethorphan, Eletriptan, Fentanyl, Frovatriptan, Granisetron, Levomethorphan, Levorphanol, Linezolid, Methylenblau, Naratriptan, Ondansetron, Pentazocin, Pethidin, Phenelzin, Phentermin, Rizatriptan, Selegilin, Sumatriptan, Tapentadol, Tramadol, Zolmitriptan
Cocain, LSD, MDMA (Ecstasy)	

Ein Serotonin-Syndrom kann bei hohen Dosen unter Monotherapie auftreten, die meisten Intoxikationen finden bei Kombination von zwei oder mehr Serotonin-stimulierenden Wirkstoffen statt. Für diese Substanzklasse liegen in der Literatur keine Angaben zur graduierten Einschätzung des Serotonin-stimulierenden Potenzials der Einzelsubstanzen vor. Zusammengestellt nach Volpi-Abadie und Mitarbeitern [41].

[Case Rep Gastroenterol](#), 2015 May 6;9(2):132-6. doi: 10.1159/000382069. eCollection 2015 May-Aug.

## **Serotonin Syndrome in a Patient on Trazodone and Duloxetine Who Received Fentanyl following a Percutaneous Liver Biopsy.**

[Gaffney RR<sup>1</sup>](#), [Schreibman IR<sup>1</sup>](#).

[+](#) [Author information](#)

[Am J Ther](#), 2014 Jul-Aug;21(4):e97-9. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182456d88.

## **Serotonin syndrome after the use of tramadol and ziprasidone in a patient with a deep brain stimulator for Parkinson disease.**

[El-Okdi NS<sup>1</sup>](#), [Lumbrezer D](#), [Karanovic D](#), [Ghose A](#), [Assaly R](#).

[+](#) [Author information](#)

[Clin Psychopharmacol Neurosci](#), 2017 Aug 31;15(3):292-295. doi: 10.9758/cpn.2017.15.3.292.

## **Codeine Precipitating Serotonin Syndrome in a Patient in Therapy with Antidepressant and Triptan.**

[Milano G<sup>1</sup>](#), [Natta WM<sup>2</sup>](#), [Bello A<sup>2</sup>](#), [Martelli A<sup>1</sup>](#), [Mattioli F<sup>1</sup>](#).

[+](#) [Author information](#)

## Serotonin syndrome: is it a reason to avoid the use of tramadol with antidepressants?

Park SH<sup>1</sup>, Wackemah RC, Stimmel GL.

### ⊕ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** There is a warning associated with all serotonergic antidepressants and its concomitant use with tramadol due to the concern for a drug-drug interaction resulting in serotonin syndrome (SS). The prescribing of antidepressants with tramadol may be unnecessarily restricted due to fear of causing this syndrome.

**OBJECTIVES:** There are 3 objectives of this review. To (1) review case reports of SS associated with the combination of tramadol and antidepressant drugs in recommended doses, (2) describe the mechanisms of the drug interaction, and (3) identify the potential risk factors for SS.

**METHODS:** Case reports of SS associated with tramadol and antidepressants were identified via Cochrane Library, PubMed, and Ovid (through October 2012) using search terms SS, tramadol, antidepressants, fluoxetine, sertraline, paroxetine, fluvoxamine, citalopram, escitalopram, venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, mirtazapine, milnacipran, trazodone, vilazodone, and bupropion. Cases involving monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) and tricyclic antidepressants were excluded.

**RESULTS:** Nine articles were identified describing 10 cases of suspected SS associated with therapeutic doses of tramadol combined with an antidepressant. Mechanisms of the drug-drug interactions involve pharmacodynamic, pharmacokinetic, and possible pharmacogenetic factors.

**CONCLUSIONS:** Review of the available case reports of tramadol combined with antidepressant drugs in therapeutic doses indicates caution in regard to the potential for SS but does not constitute a contraindication to their use. Tramadol is only contraindicated in combination with MAOIs but not other antidepressants in common use today. These case reports do suggest several factors associated with a greater risk of SS, including increased age, higher dosages, and use of concomitant potent cytochrome P450 2D6 inhibitors. Tramadol can be safely combined with antidepressants; however, monitoring and counseling patients are prudent when starting a new serotonergic agent or when doses are increased.

**KEYWORDS:** antidepressants; drug-drug interactions; serotonergic; serotonin syndrome; tramadol

# Blutungsrisiko

## Blutungsrisiko unter Antidepressiva

- ✓ Bei einer gleichzeitigen Verordnung von Antidepressiva mit Hemmung der Serotoninwiederaufnahme und gastrotoxischen und/oder die Thrombozytenfunktion beeinflussenden Substanzen steigt das Risiko insbesondere für gastrointestinale Blutungen überadditiv an [Wang et al., 2014; Hackam et al., 2012; Mortensen et al., 2013]
- ✓ Risikofaktoren beachten, u.a. (gastrointestinale) Blutungen in der Anamnese, die Einnahme von NSAID, Kortikosteroiden, Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulantien, Alkohol- oder Nikotinkonsum und höheres Lebensalter



## Empfehlung der AGNP zu Antidepressiva – Blutungsrisiko: Update 2014 (Veröffentlicht: 05.06.2014)

- ✓ Liegt ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen vor und/ oder erfolgt eine Thrombozytenaggregationshemmung oder eine Antikoagulation durch andere Präparate, sollte geprüft werden, ob nicht die Gabe eines Antidepressivums mit geringer(er) oder fehlender relevanter Affinität zum Serotonintransporter (z.B. überwiegende oder selektive NA-Wiederaufnahmehemmer, Mirtazapin, Bupropion, Agomelatin) vorzuziehen ist
- ✓ Insofern keine Alternative gegeben ist, sollte bei einer gleichzeitigen Einnahme zusätzlich ein **Antazidum/ Protonenpumpenhemmer** (z.B. Pantoprazol) gegeben werden



**vitos:**

Hochtaunus

# Praktische Handhabung von Kombinations- therapien

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**



## Arzneimittel-Interaktionen

### Einflussgrößen

#### Wirkprofil des Arzneimittels

Rezeptorprofil

Therapeutisches Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

#### Enzyme des Abbaus des Arzneimittels

Substrateigenschaften

Hemmeigenschaften

Induktoreigenschaften

#### Patientenindividualität

Pharmakogenetik

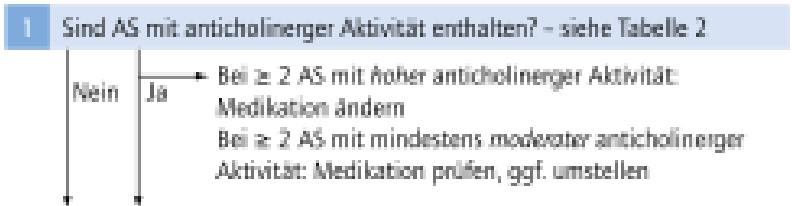
Komorbidität

Sonstige Besonderheiten (z.B. Raucherstatus, individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW)

- ✓ Bei der Beurteilung von Kombinationstherapien nach dem WEBB-Schema vorgehen und Einflussgrößen beachten

WEBB	
✓	Wirkstoffliste inklusive Eigenmedikation und Beachtung von Lebensgewohnheiten (z.B. Raucherstatus) erstellen
✓	Erkennen von interaktionsträchtigen Wirkstoffen (z.B. CYP-Inhibitoren oder –Induktoren)
✓	Bildung von Kombinationspaaren
✓	Beurteilung der Wechselwirkungspaare
	+ Beachtung von patientenindividuellen Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW
	+ Beachtung ggf. von multi drug-drug interactions (MDDI) bei Beteiligung von mehr als zwei Arzneistoffen

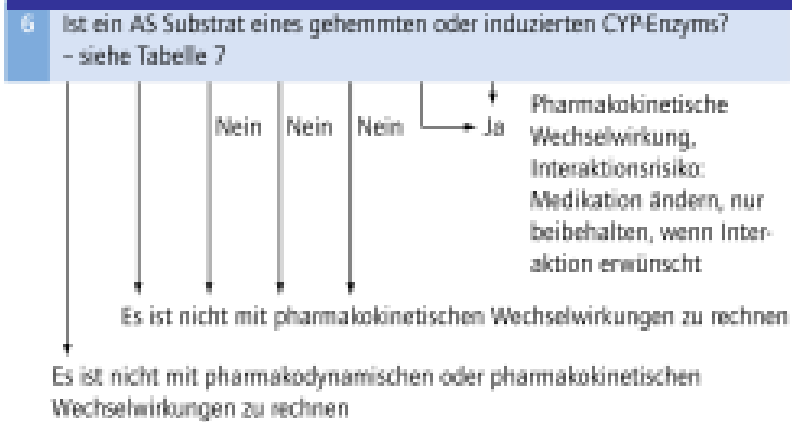
Praktische Handhabung von Kombinationstherapien, um klinisch relevante pharmakokinetische und pharmakodynamische Interaktionen beim individuellen Patienten zu detektieren. CYP=Cytochrom P450, UAW=Unerwünschte Arzneimittelwirkung



## Kombinationstherapie/Polypharmazie

### Interaktionen von Psychopharmaka

- ✓ Es muss nicht jede denkbare Kombination einer Arzneimittelliste überprüft werden
- ✓ Die Kunst der individuellen Risikoeinschätzung von potenziellen Wechselwirkungen bei Polypharmazie besteht darin, in der Liste der verordneten Arzneimittel interaktionsträchtige Wirkstoffe/ Risikoarzneistoffe zu identifizieren – im Sinne einer Signalerkennung [Hiemke, Eckermann; 2014]
- ✓ Eine Änderung der Medikation sollte immer vorgenommen werden, wenn es alternative Arzneimittel ohne Wechselwirkungsrisiko gibt (u.a. bei Melperon, Promethazin, Carbamazepin, Omeprazol)



**Nicht** entzogen werden in den Interaktionscheck Wechselwirkungen mit Lithium, die die Exkretionsphase betreffen. Kritisch sind vor allem Kombinationen von Lithium mit ACE-Hemmern (Angiotensin-Konversionsenzymhemmern), nichtsteroidalen Antiphlogistika und Diuretika, die zu einem Anstieg der Wirkspiegel von Lithium und daraus folgend einer Intoxikation führen können [2]. AS: Arzneistoffe; CYP: Cytochrom-P450

Abb. 1. Algorithmus für einen systematischen Interaktionscheck bei Kombinationsbehandlungen/Polypharmazie.

# Was listet die S3- Leitlinie Unipolare Depression?

**Anhang 4** Antidepressivagruppen mit unerwünschten  
Arzneimittelwirkungen, Wechselwirkungen und Kontraindikation

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
<b>Tri- und tetrazyklische Antidepressiva (TZA) – Nichtselektive Monoamin-Rückaufnahme-Inhibitoren (NSMRI)</b>		
<p>Aufgrund der Vielzahl der Nebenwirkungen und ihrer Variabilität zwischen den einzelnen Stoffen werden hier nur für die Wirkstoffgruppe typische UAW aufgeführt. Näheres siehe Fachinformationen oder spezielle Übersichts-literatur. Anticholinerge Effekte: Mundtrockenheit, Miktions- und Akkommodationsstörungen, Obstipation, Hypohidrose, Ileus, Glaukomanfall; Gewichtszunahme; Sedierung; Orthostase-Reaktionen: Blutdruckabfall, Tachykardie, Schwindel; kardiale Erregungsleitungsstörungen; Ödeme; Blutbildungsstörungen; Leberwerterhöhung.</p>	<p>Verstärkung der anticholinergen und/oder sedierenden Effekte bei Kombination mit anderen Anticholinergika oder zentral-dämpfenden Stoffen: Antihistaminika, Parkinsonmittel, Hypnotika/Sedativa/Tranquilizer, Neuroleptika, Anästhetika, Alkohol (pharmakodynamische Interaktionen (pd)); verminderte antihypertensive Wirkung von Methyldopa oder Clonidin (pd); Wirkungsverstärkung von Sympathomimetika (z. B. Blutdruckkrisen oder Arrhythmien bei sympathomimetikahaltigen Lokalanästhetika) (pd); Kombination mit nichtselektiven MAO-Hemmern (Tranylcypromin) vermeiden (hypertone Krisen, Hyperpyrexie, Krampfanfälle) (pd), Wirkungsverstärkung von oralen Antikoagulantien (pharmakokinetische Interaktionen (pk)); Wirkungsverstärkung durch die SSRI Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, einige Antipsychotika (Levomepromazin, Melperon, Thioridazin), Cimetidin (pk); Wirkungsabschwächung (Enzyminduktion) durch Antiepileptika (Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate), Rifampicin, Johanniskraut (pk), orale Kontrazeptiva bzw. Zigarettenrauchen möglich. Clomipramin: Eine Kombination auch mit reversiblen MAO-Hemmern vermeiden (lebensgefährliches serotonerges Syndrom).</p>	<p>Akute Intoxikationen mit zentral dämpfenden Stoffen inkl. Alkohol. Unbehandeltes Engwinkelglaukom. Akute Hamverhaltung, Pylorusstenose, paralytischer Ileus. Schwere Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Vorsicht bei Prostatahypertrophie, intestinalen Stenose-erkrankungen, schweren Leberschäden, erhöhter zerebraler Krampfbereitschaft, Störung der Blutbildung, zerebrovaskulären Störungen und kardialer Vorschädigung, insbesondere Reizleitungsstörungen (Vorsicht bei Patienten mit vorbestehendem Schenkelblock). Strenge Indikation vorausgesetzt, ist Schwangerschaft, insbesondere nach dem 1. Trimenon, keine absolute KI. In der Stillzeit sollen TZA nicht genommen werden.</p>

Unvollständige/ irreführende Angaben; s. Liste der CYP-Substrat, -Inhibitor und -Induktoreigenschaften von Arzneistoffen, z.B. Hiemke et al., 2012; Hiemke, Eckermann; 2014

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
<b>Selektiver Noradrenalin-Dopamin-Rückaufnahme-Inhibitor (Bupropion)</b>		
Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Verstopfung, Schlaflosigkeit, Agitiertheit, Angst, Zittern, Schwindel, Geschmacksstörungen, Sehstörungen, Tinnitus, erhöhter arterieller Blutdruck, Kopfschmerzen, Fieber und Brustschmerzen, epileptische Anfälle.	Keine Kombination mit MAO-Hemmern. Erhöhte Plasmaspiegel von Desipramin, Imipramin, Risperidon, Thioridazin, Metoprolol, Propafenon und Flecainid, wenn diese Substanzen gleichzeitig mit Bupropion verabreicht werden.	Unvollständige Angabe, erhöhte Plasmaspiegel sämtlicher CYP2D6-Substrate; Sonstige Wechselwirkungen, z.B. mit Antikonvulsiva?
<b>Melatonin-Rezeptor-Agonist und Serotonin-2C-Rezeptor-Antagonist (Agomelatin)</b>		
Transaminasen-Erhöhung (regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, s. Fachinformation), Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Migräne, Schläfrigkeit oder Schlaflosigkeit, Diarrhö und Obstipation, Übelkeit, vermehrtes Schwitzen, Rückenschmerzen, Angst.	Keine Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren Fluvoxamin und Ciprofloxacin, die den Abbau von Agomelatin hemmen (kontraindiziert). Bei gleichzeitiger Anwendung von Agomelatin mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Propranolol, Grepafloxacin, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte, ebenso Östrogene.	Demenz, eingeschränkte Leberfunktion oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-fache des oberen Normbereichs. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Ciprofloxacin, Fluvoxamin).
<b>Nichtklassifizierte Antidepressiva (Trazodon)</b>		
Müdigkeit, Schwindel, gastrointestinale Beschwerden, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen, Priapismus.	Verstärkung der hypotensiven Wirkung durch Phenothiazine (z. B. Chlorpromazin, Fluphenazin, Levomepromazin, Perphenazin) (pd).	Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakavergiftungen.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)	Interaktionen/Arzneimittel-Wechselwirkungen (WW)	Kontraindikation (KI)
--	--	-----------------------

**Monoaminoxidase (MAO)-Inhibitoren**

Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, gel. gastrointestinale Störungen, Schlafstörungen, Unruhe. Bei Diätfehler (Konsum größerer Mengen von Tyramin) unter Tranylcypromin-Medikation Gefahr potentiell lebensbedrohlicher Bluthoch-

Keine Kombination mit serotonergen Substanzen: SSRI, Clomipramin, Tryptophan, Triptanen, Sibutramin, Selegilin, Duloxetin oder Venlafaxin (pd). Die Wirkung von Sympathikomimetika (direkten oder indirekten) kann verstärkt

oder Thyreotoxikose. Möglichst nicht einsetzen bei Suizidalität oder erhöhter Krampfbereitschaft. Keine Kombination mit Onkiden

Liste der serotonergen Substanzen unvollständig!

**CAVE:**

- Fehlende/ Mangelhafte Evidenzen
- Fehlende Experten bzgl. Arzneimittel-Interaktionen bei Überarbeitung der Leitlinien
- Unregelmäßige Aktualisierung
- ✓ Mangelhafte Angaben bzgl. Arzneimittel-Interaktionen von Antidepressiva
- ✓ Auch die Fachinformationen der Arzneistoffe sind häufig unvollständig bzgl. Arzneimittel-Interaktionen

duktionen erforderlich sind (pk).

**Selektive Serotonin-/ Noradrenalin-Rückaufnahme-Inhibitoren (SSNRI)**

Venlafaxin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Obstipation, Mundtrockenheit, Unruhe, Schlaflosigkeit; dosisabhängige Blutdrucksteigerung – regelmäßige Kontrolle; Hyponatriämie.

Venlafaxin: Konzentrationserhöhung und vermehrte Nebenwirkungen mit Fluoxetin oder Paroxetin (pk u. pd).  
Duloxetin: s. Fachinformation.

Ähnlich wie SSRI.

Duloxetin: ähnlich wie SSRI, Übelkeit, Mundtrockenheit, Diarrhoe, Obstipation, Hamverhalt, Schlaflosigkeit, Schwindel, Müdigkeit, Blutdruckkontrolle angeraten.

Unvollständige/ irreführende Angaben; Restliche CYP2D6-Inhibitoren? Sonstige Wechselwirkungen?

**vitos:**

Hochtaunus

# Informations- technologische Lösungen

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**



- ✓ Interaktionsprogramme sind eine wertvolle Hilfestellung bei der Medikationswahl
- ✓ In der Regel werden dabei Kombinationspaare beurteilt, die Informationen sind allerdings nicht immer befriedigend
- ✓ Trauen Sie keinem computerisiertem Arzneimittel-Interaktionsprogramm
  - Alle Interaktionsprogramme sind unvollständig
  - Alle Interaktionsprogramme enthalten Fehler
  - Achtung: Bei Interaktionschecks werden häufig Warnsignale generiert, obwohl das klinische Risiko gering ist (CAVE: Over-Alerting und Alert-Fatigue)
  - Die Angaben müssen vom behandelnden Arzt immer kritisch patientenindividuell beurteilt werden, ob sie auf den Einzelfall anwendbar sind (interne Evidenz)

## Wirkprofil des Arzneimittels

Rezeptorprofil

Therapeutisches Wirkprofil

Nebenwirkungsprofil

## Enzyme des Abbaus des Arzneimittels

Substrateigenschaften

Hemmeigenschaften

Induktoreigenschaften

## Patientenindividualität

Pharmakogenetik

Komorbidität

Sonstige Besonderheiten (z.B. Raucherstatus, individuelle Risikofaktoren für die Entwicklung von UAW)

✓ Es kann kein vollständiges, von Experten erstelltes und geprüftes Interaktionsprogramm geben

Psiac Online An...

Medikationscheck   Wirkstoffe   Handelsnamen   Literatur   MeinPsiac

Bearbeiten ▾

## Medikationscheck

Bupropion ×

ASS ×

Aripiprazol ×

Metoprolol ×

Wirkstoff oder Handelsname ×

Suchen

Interaktionen

Stoffwechselwege

Pharmakodynamik

## Kombination mit erhöhtem Risiko einer Interaktions-UAW

▶ Aripiprazol ↔ Bupropion

▶ Bupropion ↔ Metoprolol

## Interaktion zu erwarten, jedoch bislang keine evidenzbasierten Daten zur klinischen Relevanz

▶ Aripiprazol ↔ Metoprolol

▶ Acetylsalicylsäure ↔ Metoprolol

	Niere	CYP									UGT	Pgp	NAT
		1A2	2A6	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5			
Acetylsalicylsäure	•					•	↘				•		•
Aripiprazol								•		•		• ↗	
Bupropion			•				•		↗				
Metoprolol								•	↗				

• Substrat

↗ Hemmung

↘ Induktion

■ klinisch relevant

■ Hauptenzym des Stoffwechselwegs

Wenn die Liste der kombinierten Arzneistoffe einen klinisch relevanten Enzymhemmer oder -induktor enthält (gelb markiert), sollte geprüft werden, ob die Liste auch Arzneistoffe enthält, die Substrat des gehemmten oder induzierten Enzyms sind (engl. „victim drugs“). Falls ja, besteht ein Risiko für eine pharmakokinetische Wechselwirkung, insbesondere wenn das gehemmte Enzym Hauptenzym (grün markiert) des Stoffwechselweges ist. Es sollte dann geprüft werden, ob eine Dosisanpassung (bevorzugt geleitet durch eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung) oder eine Änderung der Medikation notwendig ist, um das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) zu vermeiden.

▶ Weitere Informationen zur Stoffwechselwegetabelle

▶ Literaturangaben zu den Stoffwechselwegen

	Delirogene/Anticholinerge Effekte	Torsade de pointes (TdP), QTc-Zeit-Verlängerung	Serotonerge Effekte
Acetylsalicylsäure	nicht nachweisbar		
Aripiprazol	nicht nachweisbar	konditionelles Risiko	
Bupropion	nicht nachweisbar		
Metoprolol	nicht nachweisbar		

**bitos:**

Hochtaunus

# Fallbeispiel

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**

## Fallbeispiel (Vitos-Klinik)

**58 Jahre, männlich**

Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome (F32.2)

✓ 78 Tage einliegend

### Anamnese

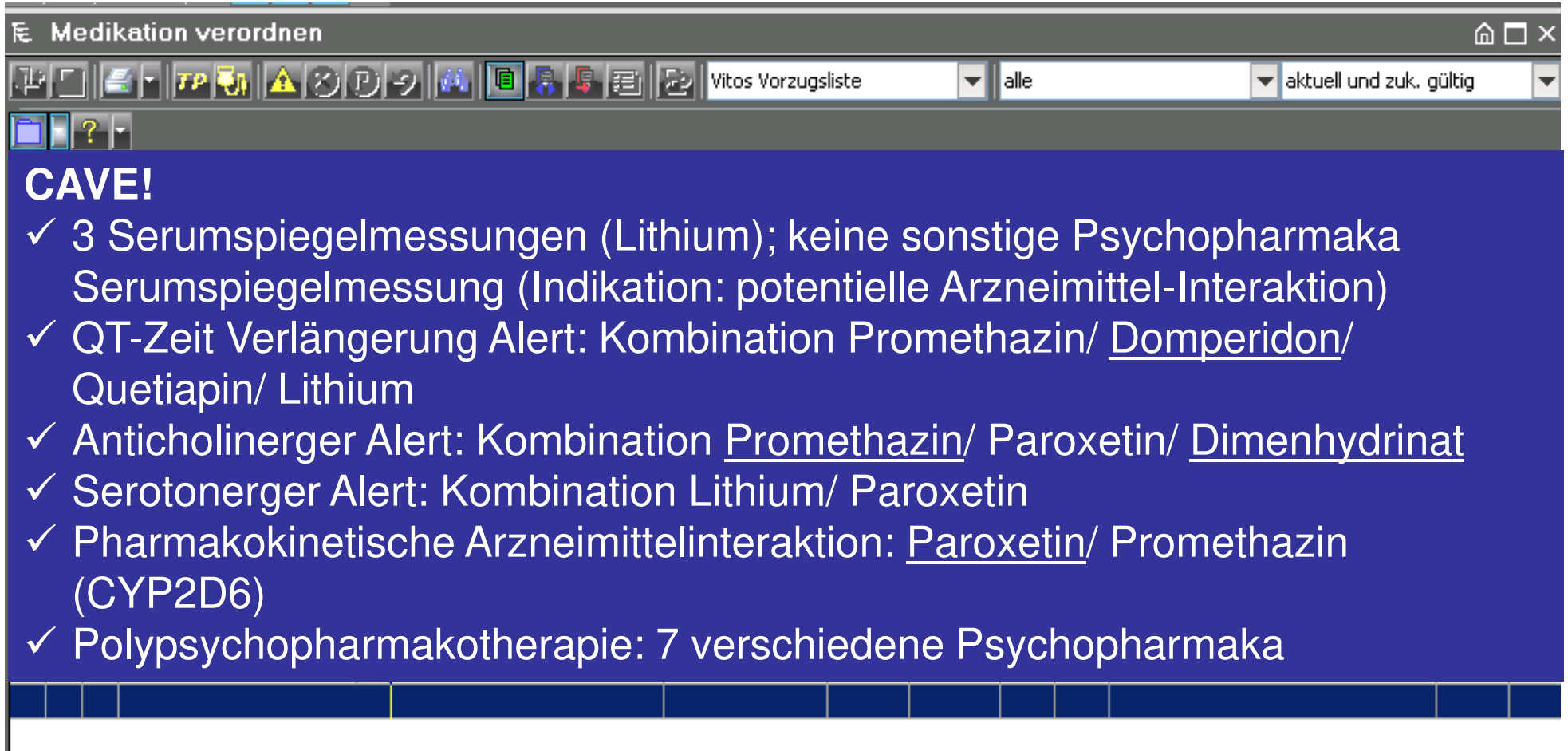
#### Aktuelle Anamnese

Der Patient kam zur vollstationären Aufnahme. Er war bis Februar dieses Jahres im Klinikum Mainz zur stationären Behandlung von Depression gewesen. Anfang April fand eine laparoskopische Cholezystektomie statt. Die Medikation mit Antidepressiva wurden aufgrund der Operation schon 14 Tage vorher abgesetzt. Nach der Operation wurde eine schnelle Steigerung der Antidepressiva von 10 mg auf 70 mg dosiert. Seitdem ging es ihm zunehmend schlechter. Zusätzlich klagt der Patient über Mundtrockenheit. Vor dem Absetzen der Medikation, nach der Entlassung aus dem Klinikum Mainz, sei es ihm gut gegangen. Suizidgedanken bestanden aktuell nicht.

Medikamentenanamnese Pantozol 40-0-0 mg, Levothyroxin 100-0-0 µg, Tamsulosin 0,4-0-0, Lithium 225-0-450 g, Lorazepam 1-0,5-0,5-1 mg, Jatrosom (Tranlylcypromin) 70-0-0-0 mg, Dominal 0-0-0-80 mg.

#### Somatische Anamnese

Vegetative Anamnese Mundtrockenheit.



**CAVE!**

- ✓ 3 Serumspiegelmessungen (Lithium); keine sonstige Psychopharmaka  
Serumspiegelmessung (Indikation: potentielle Arzneimittel-Interaktion)
- ✓ QT-Zeit Verlängerung Alert: Kombination Promethazin/ Domperidon/  
Quetiapin/ Lithium
- ✓ Anticholinerger Alert: Kombination Promethazin/ Paroxetin/ Dimenhydrinat
- ✓ Serotonerger Alert: Kombination Lithium/ Paroxetin
- ✓ Pharmakokinetische Arzneimittelinteraktion: Paroxetin/ Promethazin  
(CYP2D6)
- ✓ Polypsychopharmakotherapie: 7 verschiedene Psychopharmaka

**vitos:**

Hochtaunus

**Vielen Dank für die  
Aufmerksamkeit!**

Ein Unternehmen des  
**LWVHessen**



# Ergebnisbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

## Anlage 5: Fallzahlplan – Geplante und erreichte Behandlungsfälle, die insgesamt in der ersten bzw, zweiten Studienphase eingeschlossen werden konnten

	2017												2018												Summe
	Jan	Feb	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sep.	Ok.	Nov.	Dez.	Jan	Feb	März	April	Mai	Juni	Juli	Aug.	Sep.	Ok.	Nov.	Dez.	
Klinik 1									479	508	424	570	457	529	486	564	487	495	454	228				5681	
Klinik 2									156	144	118	176	159	140	138	159	126	149	149	74				1847	
Klinik 3									220	208	207	367	320	343	218	182	225	205	253	163				3119	
Klinik 4									60	67	54	85	76	72	56	60	48	58	60	29				785	
Klinik 5									181	177	153	204	181	183	178	185	186	182	194	97				2281	
Klinik 6									277	259	283	326	271	305	318	321	314	277	324	161				3711	
Klinik 7									224	232	173	323	273	312	309	395	349	280	247	112				3456	
Klinik 8									237	270	215	287	244	254	246	284	273	277	282	131				3259	
Klinik 9									171	188	141	188	139	141	146	163	122	187	190	92				2051	
Klinik 10									419	459	376	440	398	413	411	427	427	434	460	225				5283	
Gesamt pro Monat									2424	2512	2144	2966	2518	2892	2506	2740	2557	2544	2813	1312				31473	
Rekrutierung Insg.											7080		8176			7803			6469					0	
	2017												2018												
N (I. Quartal 2017)																									
N (II. Quartal 2017)																									
N (III. Quartal 2017)																									
N (IV. Quartal 2017)	6.150												6.150												
N (I. Quartal 2018)	6.150												6.150												
N (II. Quartal 2018)	6.150												6.150												
N (III. Quartal 2018)	6.150												6.150												
N (IV. Quartal 2018)																									
Σ=N gesamt	24.600												31473												

Farblegende: Grün: Zentrum initiiert, Gelb: Zentrum in Vorbereitung; Rot: Zentrum geschlossen

Fall zutreffend: Bitte für jede beantragte Teilleistung ausfüllen  
Förderkennzeichen: 01VSE16009  
Leistung:

Stand: 01.10.2018





# Prevalence and sort of pharmacokinetic drug–drug interactions in hospitalized psychiatric patients

Gudrun Hefner<sup>1</sup> · Jan Wolff<sup>2,3</sup> · Martina Hahn<sup>4</sup> · Christoph Hiemke<sup>5</sup> · Sermin Toto<sup>6</sup> · Sibylle C. Roll<sup>4</sup> · Thomas Messer<sup>7</sup> · Ansgar Klimke<sup>1,8</sup>

Received: 21 May 2020 / Accepted: 28 May 2020 / Published online: 9 June 2020  
© Springer-Verlag GmbH Austria, part of Springer Nature 2020

## Abstract

Psychiatric patients are high-risk patients for the development of pharmacokinetic drug–drug interactions (DDIs), leading to highly variable (victim) drug serum concentrations. Avoiding and targeting high-risk drug combinations could reduce preventable adverse drug reactions (ADRs). Pharmacokinetic cytochrome P450 (CYP)-mediated DDIs are often predictable and, therefore, preventable. The retrospective, longitudinal analysis used informations from a large pharmacovigilance study (Optimization of pharmacological treatment in hospitalized psychiatric patients study, study number 01VSF16009, 01/2017), conducted in 10 psychiatric hospitals in Germany. Medication data were examined for the co-prescription of clinically relevant CYP inhibitors or inducers and substrates of these enzymes (victim drugs). In total, data from 27,396 patient cases (45.6% female) with a mean (mean  $\pm$  standard deviation (SD)) age of  $47.3 \pm 18.3$  years were available for analysis. CYP inhibitors or inducers were at least once prescribed in 14.4% ( $n=3946$ ) of the cases. The most frequently prescribed CYP inhibitors were melperone ( $n=2504$ , 28.1%) and duloxetine ( $n=1324$ , 14.9%). Overall, 51.0% of the cases taking melperone were combined with a victim drug ( $n=1288$ ). Carbamazepine was the most frequently prescribed CYP inducer ( $n=733$ , 88.8%). Combinations with victim drugs were detected for 58% ( $n=427$ ) of cases on medication with carbamazepine. Finally, a DDI was detected in 43.6% of the cases in which a CYP inhibitor or inducer was prescribed. The frequency of CYP-mediated DDI is considerably high in the psychiatric setting. Physicians should be aware of the CYP inhibitory and inducing potential of psychotropic and internistic drugs (especially, melperone).

**Keywords** Cytochrome P450 · Interactions · Pharmacokinetics · Psychiatry · Antidepressants · Antipsychotics

✉ Gudrun Hefner  
Gudrun.Hefner@vitos-rheingau.de

- <sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vitos Klinikum Hochtaunus, Emil-Sioli-Weg 1-3, 61081 Friedrichsdorf, Germany
- <sup>2</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center—Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany
- <sup>3</sup> Evangelical Foundation Neuerkerode, Brunswick, Germany
- <sup>4</sup> Psychiatric Hospital, Vitos Klinik Eichberg, Eltville, Germany
- <sup>5</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany
- <sup>6</sup> Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- <sup>7</sup> Danuvius Klinik GmbH, Technische Universität München, Pfaffenhofen an der Ilm, Germany
- <sup>8</sup> Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

## Introduction

Preventing and identifying adverse drug reactions (ADRs) in psychiatric patients is important to ensure optimal tolerable and effective psychopharmacotherapy (Iuppa et al. 2013). Till now, ADRs in the psychiatric setting are common and have a high rate of preventability (Rothschild et al. 2007; Thomas et al. 2010).

Avoiding and targeting high-risk drug combinations could reduce preventable ADRs (Iuppa et al. 2013). Iuppa and colleagues detected that of all ADRs, 34.4% were preventable ADRs in an extended-care state psychiatric hospital. The most common causes of preventable ADRs were amongst others supratherapeutic serum concentrations and drug–drug interactions (DDIs) (Iuppa et al. 2013).

In psychiatric clinical practice, a high prevalence rate of polypharmacy exists (de Leon and Spina 2018; Fornaro et al. 2016; Goldberg et al. 2009; Moeller et al. 2016). The

RESEARCH ARTICLE

Open Access

# Predicting patient outcomes in psychiatric hospitals with routine data: a machine learning approach



J. Wolff<sup>1,2\*</sup>, A. Gary<sup>3</sup>, D. Jung<sup>4</sup>, C. Normann<sup>1</sup>, K. Kaier<sup>5</sup>, H. Binder<sup>5</sup>, K. Domschke<sup>1</sup>, A. Klimke<sup>6,7</sup> and M. Franz<sup>8,9</sup>

## Abstract

**Background:** A common problem in machine learning applications is availability of data at the point of decision making. The aim of the present study was to use routine data readily available at admission to predict aspects relevant to the organization of psychiatric hospital care. A further aim was to compare the results of a machine learning approach with those obtained through a traditional method and those obtained through a naive baseline classifier.

**Methods:** The study included consecutively discharged patients between 1st of January 2017 and 31st of December 2018 from nine psychiatric hospitals in Hesse, Germany. We compared the predictive performance achieved by stochastic gradient boosting (GBM) with multiple logistic regression and a naive baseline classifier. We tested the performance of our final models on unseen patients from another calendar year and from different hospitals.

**Results:** The study included 45,388 inpatient episodes. The models' performance, as measured by the area under the Receiver Operating Characteristic curve, varied strongly between the predicted outcomes, with relatively high performance in the prediction of coercive treatment (area under the curve: 0.83) and 1:1 observations (0.80) and relatively poor performance in the prediction of short length of stay (0.69) and non-response to treatment (0.65). The GBM performed slightly better than logistic regression. Both approaches were substantially better than a naive prediction based solely on basic diagnostic grouping.

**Conclusion:** The present study has shown that administrative routine data can be used to predict aspects relevant to the organisation of psychiatric hospital care. Future research should investigate the predictive performance that is necessary to provide effective assistance in clinical practice for the benefit of both staff and patients.

**Keywords:** Psychiatry, Hospitals, Decision support techniques, Machine learning, Health services administration

## Introduction

The individual needs of patients are central to decision making in hospital care [1]. Nevertheless, reducing complexity of individual episodes through the identification of common patterns of needs facilitates an efficient organisation of care [2].

The identification of common patterns of needs and the prediction of relevant aspects of patient care were found to be more complex in hospital psychiatry than in other medical disciplines [3–5]. Reasons put forward for this were less distinct diagnostic concepts [6–8], less standardisation of care [9] and a broader spectrum of acceptable therapeutic regimes [10].

Machine learning is a potent approach to identify and quantify multidimensional patterns in patient and hospital service data [11]. It has gained increasing attention in health care by achieving impressive results, for instance, in early prediction and diagnosis of breast cancer [12], acute kidney injury [13], skin cancer [14], prostate

\* Correspondence: jan.wolff@uniklinik-freiburg.de

<sup>1</sup>Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center - University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>2</sup>Department of Business Development, Evangelical Foundation Neuerkerode, Braunschweig, Germany

Full list of author information is available at the end of the article





# Pharmacodynamic Drug–Drug interactions of QT-prolonging drugs in hospitalized psychiatric patients

Gudrun Hefner<sup>1</sup> · Martina Hahn<sup>2</sup> · Christoph Hiemke<sup>3</sup> · Sermin Toto<sup>4</sup> · Jan Wolff<sup>5,6</sup> · Sibylle C. Roll<sup>2</sup> · Ansgar Klimke<sup>1,7</sup>

Received: 4 November 2020 / Accepted: 14 December 2020  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, AT part of Springer Nature 2021

## Abstract

At least 170 approved drugs are linked to QT prolongation, which can lead to serious adverse drug reactions (ADRs), such as Torsade de Pointes (TdP). The aim of this study was to analyze the prevalence and type of pharmacodynamic drug–drug interactions (DDIs) between QT-prolonging drugs in psychiatry. The present retrospective analysis used data from a large pharmacovigilance study, conducted in 10 psychiatric hospitals in Germany. Patients medication lists were screened for QT-prolonging drugs, classified according to the Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AZCERT). In total, 27,396 patient cases (46% female) with a mean ( $\pm$  standard deviation) age of  $47 \pm 18$  years were included in the study. Altogether, 83% of the cases received at least one and up to eight QT-prolonging drugs at the same time. Combination of drugs with a known or possible risk for TdP (according to the AZCERT) was detected in 13,670 cases (50%). Most frequently prescribed psychotropic high-risk drugs ( $n = 48,995$ ) were the antipsychotics pipamperone ( $n = 6202$ ), quetiapine ( $n = 5718$ ), prothipendyl ( $n = 4298$ ), and risperidone ( $n = 4265$ ). The replacement of high-risk drugs such as tricyclic antidepressants, levomepromazine, melperone, and promethazine with more tolerable drugs could avoid 11% of QT-prolonging drugs and increase the tolerability of psychopharmacological treatment. More than 80% of psychiatric patients receive at least one QT-prolonging drug during their hospital stay, and almost 50% of these drugs are combined in clinical practice. For the prevention of cardiac ADRs, the physician should evaluate the risk for QT prolongation for each drug and patient-specific risk factors before prescribing these drugs or drug combinations.

**Keywords** QT prolongation · Torsade de pointes · Adverse drug reaction · Psychotropic drugs · Psychiatry

✉ Gudrun Hefner  
Gudrun.Hefner@vitos-rheingau.de

- <sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vitos Klinikum Hochtaunus, Emil-Sioli-Weg 1-3, 61081 Friedrichsdorf, Germany
- <sup>2</sup> Psychiatric Hospital, Vitos Klinik Eichberg, Eltville, Germany
- <sup>3</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany
- <sup>4</sup> Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany
- <sup>5</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center—University of Freiburg, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany
- <sup>6</sup> Evangelical Foundation Neuerkerode, Braunschweig, Germany
- <sup>7</sup> Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany

## Introduction

QT prolongation is an important issue in drug safety and pharmacovigilance (Spindelegger et al. 2014) and it is necessary to improve awareness of drug-induced QT prolongation and stimulate electrocardiogram (ECG) monitoring. The drug-induced prolongation of the repolarization phase in cardiac function typically involves the use of an agent that blocks the rapidly ( $I_{Kr}$ ) and slowly activating delayed rectifier cardiac potassium channel, encoded by the human ether-a-go-go-related gene (hERG) (Roden 2004). At least 170 approved drugs are linked with QT prolongation (Woosley 1822), which can lead to serious adverse drug reactions (ADRs), such as Torsade de Pointes (TdP) and sudden cardiac death. Careful monitoring of these potential severe ADRs is an important challenge in clinical practice, especially in psychiatric practice (Vandael et al. 2017b). The influence of psychotropic drugs on cardiac repolarization



# Potentially inappropriate medication in older psychiatric patients

Gudrun Hefner<sup>1</sup> · Martina Hahn<sup>2</sup> · Sermin Toto<sup>3</sup> · Christoph Hiemke<sup>4</sup> · Sibylle C. Roll<sup>2</sup> · Jan Wolff<sup>5,6</sup> · Ansgar Klimke<sup>1,7</sup>

Received: 23 April 2020 / Accepted: 1 October 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

## Abstract

**Purpose** Many psychotropic drugs are listed as potentially inappropriate medication (PIM) in the older population. Potentially inappropriate means that prescription of those drugs in older adults may cause significant harm. The objective of this study was to analyze the prevalence and sort of PIM prescribing in a naturalistic, real-world psychiatric setting.

**Methods** The retrospective analysis gathered data from a large pharmacovigilance study, conducted at 10 psychiatric hospitals. Data from inpatients aged  $\geq 65$  years were included for the analysis. The number and sort of PIM, as defined by the German PRISCUS list, were controlled by analyzing the patients' medication profile.

**Results** In total, 4760 patient cases (59.2% female) with a mean (mean  $\pm$  standard deviation (SD)) age of  $77.33 \pm 7.77$  years were included into the study. Altogether, 1615 cases (33.9%) received at least 1 PRISCUS-PIM per day (regular and as-needed medication included). The most frequently prescribed PRISCUS-PIM ( $n = 2144$ ) were zopiclone  $> 3.75$  mg/day ( $n = 310$ ), lorazepam  $> 2$  mg/day ( $n = 269$ ), haloperidol  $> 2$  mg/day ( $n = 252$ ), and diazepam ( $n = 182$ ). Cases with PRISCUS-PIM were younger (75.7 vs. 78.2 years,  $p < 0.001$ ) and had a longer (26 vs. 22 days,  $p < 0.001$ ) hospital length of stay. Replacing benzodiazepines and z-substances, haloperidol  $> 2$  mg, tricyclic antidepressants, first generation antihistaminergic drugs, and clonidine by non-PIM could reduce 69.9% of PRISCUS-PIM-prescribing.

**Conclusions** The prevalence of PRISCUS-PIM is high in the hospitalized psychiatric setting. Rational deprescribing of inappropriate anticholinergics, benzodiazepines, and antipsychotics in the older population is a key component to reduce the risk of adverse drug reactions. More tolerable medications should be prescribed.

**Keywords** Psychiatry · Potentially inappropriate medication · PRISCUS list · Psychopharmacology · Older patients

## Introduction

Due to demographic change, the health care system will face a growing number of older, often multimorbid patients  $\geq 65$  years. Multimorbidity is often associated with polypharmacy [1]. Therefore, older patients who take multiple drugs are high-risk patients of developing adverse drug reactions (ADRs) [2], as polypharmacy increases the risk of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug-drug and drug-disease interactions [3–6].

Because of age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics [7, 8], older patients, particularly people with frailty syndrome [9–11], are more prone to develop ADRs. Especially in gerontopsychiatry, physicians should consider the increased sensitivity to antipsychotic, e.g., anticholinergic, drugs (e.g., clozapine) [12–16], leading to peripheral and central anticholinergic ADRs, such as cognitive impairment and delirium [17–19].

Many psychotropic drugs are listed as potentially inappropriate medication (PIM) in older people [20–23]. Potentially

✉ Gudrun Hefner  
Gudrun.Hefner@vitos-rheingau.de

<sup>1</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vitos Klinikum Hochtaunus, Emil-Sioli-Weg 1-3, 61081 Friedrichsdorf, Germany

<sup>2</sup> Psychiatric Hospital, Vitos Klinik Eichberg, Eltville, Germany

<sup>3</sup> Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>4</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

<sup>5</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg im Breisgau, Germany

<sup>6</sup> Evangelical Foundation Neuerkerode, Braunschweig, Germany

<sup>7</sup> Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany



# Current use of anticholinergic medications in a large naturalistic sample of psychiatric patients

Sermin Toto<sup>1</sup> · Gudrun Hefner<sup>2</sup> · Martina Hahn<sup>3</sup> · Christoph Hiemke<sup>4</sup> · Sibylle C. Roll<sup>3</sup> · Jan Wolff<sup>5,6</sup> · Ansgar Klimke<sup>2,7</sup>

Received: 1 September 2020 / Accepted: 27 December 2020  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH, AT part of Springer Nature 2021

## Abstract

Due to the high number of psychotropic drugs with anticholinergic potential, patients taking psychotropic drugs are at high risk for anticholinergic adverse drug reactions (ADRs). The aim of this study was to analyze the prevalence and type of pharmacodynamic anticholinergic drug–drug interactions in psychiatric patients. The retrospective longitudinal analysis used data from a large pharmacovigilance study conducted in ten German psychiatric hospitals. Anticholinergic burden of drugs was defined as “strong” or “moderate” based on current literature. Number and type of anticholinergic drugs were assessed. In total, 27,396 patient cases (45.6% female) with a mean age of  $47.3 \pm 18.3$  years were included. 17.4% ( $n = 4760$ ) of patients were  $\geq 64$  years. 35.4% of the patients received between one and four anticholinergic drugs simultaneously. A combination of drugs with anticholinergic potential was detected in 1738 cases (6.3%). Most prescribed drugs were promethazine ( $n = 2996$ ), olanzapine ( $n = 2561$ ), biperiden ( $n = 1074$ ), and doxepin ( $n = 963$ ). Patients receiving anticholinergic combinations were younger (45.7 vs. 47.4 years,  $p < 0.01$ ) and had a longer inpatient stay (median 18 vs. 26.5 days,  $p < 0.001$ ). The prevalence of anticholinergic drug use in psychiatry is high. Further efforts need to focus on reducing the rate of anticholinergics and inappropriate medication especially in the elderly. Anticholinergic ADRs can be prevented by avoiding high-risk drug combinations. Replacing tricyclic antidepressants and first-generation antihistamines with drugs with lower anticholinergic potential and avoiding biperiden could reduce 59.3% of anticholinergic drug application.

**Keywords** Psychotropic drugs · Anticholinergic burden · Adverse drug reactions (ADR) · Drug–drug interactions (DDI) · Drug safety · Pharmacodynamics · Pharmacovigilance · Psychiatry

## Introduction

Polypharmacy is seen frequently in psychiatric clinical practice (Armstrong and Temmingh 2017; Carmona-Huerta et al. 2019; Cotes et al. 2018; de Leon and Spina 2018; Dunner 2014; Moeller et al. 2016; Riffer et al. 2019). Many commonly prescribed psychotropic drugs such as antipsychotic and antidepressant drugs, but also antihistamines and drugs such as biperiden have strong anticholinergic properties (Back et al. 2011; Chew et al. 2008; Holt et al. 2010; Rudolph et al. 2008). Psychiatric patients, especially those taking multiple psychotropic drugs, therefore bear a high risk for anticholinergic “adverse drug reactions” (ADR) (Back et al. 2011; Mintzer and Burns 2000). Polypharmacy increases the risk of pharmacokinetic and pharmacodynamic drug–drug and drug–disease interactions (Aymanns et al. 2010; Hajjar et al. 2005; Mallet et al. 2007; Mangoni and Jackson 2004). Accordingly, anticholinergic ADRs are often induced by the cumulative anticholinergic burden of

✉ Sermin Toto  
toto.sermin@mh-hannover.de

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Social Psychiatry and Psychotherapy, Hannover Medical School, Hannover, Germany

<sup>2</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Vitos Klinikum Hochtaunus, Friedrichsdorf, Germany

<sup>3</sup> Psychiatric Hospital, Vitos Klinik Eichberg, Eltville, Germany

<sup>4</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center of Mainz, Mainz, Germany

<sup>5</sup> Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical Center, Faculty of Medicine, University of Freiburg, Freiburg, Germany

<sup>6</sup> Evangelical Foundation Neuerkerode, Braunschweig, Germany

<sup>7</sup> Heinrich-Heine-University, Duesseldorf, Germany