universität wien

Diplomarbeit

Optimierungsmöglichkeiten der Pharmakotherapie von Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung

Verfasser: Simon Rybach

Matrikel-Nr.: 1004835

Studienrichtung: A 449 Pharmazie

Betreuer/in: Ao. Univ.-Prof. Dr. Rosa Lemmens-Gruber,

Prim. Prof. Dr. Dr. Dipl.-Psych. Andreas Remmel

Wien, im November 2010

Die vorliegende Diplomarbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem Psychosomatischen Zentrum Waldviertel in Eggenburg unter der Anleitung von Herrn Prim. Prof. Dr. Dr. Dipl.-Psych. Andreas Remmel durchgeführt.

Danksagung

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Frau Prof. Dr. Lemmens-Gruber für ihre intensive und zeitaufwendige Betreuung, für die ihr kein Weg zu weit war. Unsere Besuche in Wien waren immer geprägt von absoluter Freundlichkeit und Offenheit. Die konstruktiven Gespräche halfen enorm bei der Erstellung dieser Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prim. Prof. Dr. Dr. Dipl.-Psych. Andreas Remmel für sein Engagement in der klinischen Pharmazie und das Angebot der Diplomarbeit am Psychosomatischen Zentrum Waldviertel. Durch seinen persönlichen Einsatz, sowie der des ärztlichen Sekretariats konnten viele fachliche, aber auch persönliche Dinge immer geregelt werden.

Natürlich gilt ein besonderer Dank meinen Eltern und Brüdern sowie meiner Freundin für ihre enorme Unterstützung im und außerhalb des Studiums. Dieser Beistand bedeutet mir viel.

Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung **7**
1.1 Einführung in das Krankheitsbild 7
1.1.1 Epidemiologie 8
1.1.2 Verlauf und Prognose 8
1.1.3 Diagnostik 9
1.1.4 Ätiologie 12
1.1.5 Symptomatik 13
1.1.6 Komorbiditäten 14
1.1.7 Evidenzbasierte Psychotherapie 15
1.2 Arzneimittelbezogene Probleme 15
1.3 Stand der Forschung 17
2.0 Fragestellung **18**
3.0 Ziel **18**
4.0 Methoden und Material **19**
4.1 Datenerfassung 19
4.2 Datenauswertung 19
4.3 Vergleich der Leitlinien 19
5.0 Ergebnisse und Diskussion **25**
5.1 Praxisleitfaden 25
5.2 Patientenauswertung 37
5.3 Analyse 92
5.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme 92
5.3.2 Dosierung 94
5.3.2.1 Dosis 96
5.3.2.2 Dosierungsintervall 99
5.3.3 Auswahl 102
5.3.4 Interaktionen 103
5.3.4.1 QT-Zeit-Verlängerung 104
5.3.4.2 Serotoninsyndrom und Malignes Neuroleptisches Syndrom 105
5.3.4.3 Zentral dämpfende Effekte und psychomotorische Beeinträchtigung 106
5.3.4.4 Hyponatriämie und SIADH 107

5.3.4.5 Veränderter Metabolismus 108
5.3 Fazit 110
6.0 Zusammenfassung 112
7.0 Literaturverzeichnis 114
8.0 Abkürzungsverzeichnis 121
9.0 Appendix 123
10.0 Curriculum Vitae 128

1.0 Einleitung

Die Pharmakotherapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung gestaltet sich schwierig. Bisher ist noch keine Therapie bekannt, die den Kern der Erkrankung beeinflussen kann und auch Arzneistoffe sind für diese Indikation noch nicht zugelassen. Die symptomorientierte Behandlung geht häufig mit einer Polypharmakotherapie[1] einher, die Risiken bzw. arzneimittelbezogene Probleme birgt. Eine Optimierung dieser Therapie scheint dringend erforderlich. Einige Möglichkeiten sollen mit dieser Arbeit aufgezeigt und bewertet werden.

Die Grundlage für diese Optimierung ist in zwei Bereiche gegliedert. Zum einen soll durch einen Vergleich der Leitlinien entsprechender Fachgesellschaften, ergänzt durch neueste Veröffentlichungen, die aktuelle Evidenz, Dosierung und das Wirkungsspektrum der empfohlenen Arzneistoffe herausgearbeitet werden. Zum anderen sollen durch eine Aufnahme, Analyse und statistische Auswertung der Medikation von Borderline-Patienten, im Sinne einer deskriptiven Studie, Probleme erkannt und beschrieben werden. Auf dieser Grundlage wird ein symptomorientierter Leitfaden vorgeschlagen, der die aktuelle Forschung mit Problemen aus der Praxis kombiniert. Zusätzlich werden Schemata erarbeitet, die manifeste sowie potentielle Interaktionen aufzeigen können. Mit diesen Werkzeugen können arzneimittelbezogene Probleme bei der Patientenaufnahme bzw. bei der Neuverordnung von Präparaten schnell erkannt und auf Basis der aktuellen Evidenz gelöst bzw. umgangen werden. Insgesamt wird dies zu einer Verbesserung der Pharmakotherapie führen.

Zu Anfang wird eine Einführung in das Krankheitsbild der Borderline-Persönlichkeitsstörung und in ein Klassifizierungsschema arzneimittelbezogener Probleme gegeben. Des Weiteren soll der aktuelle Stand der Forschung im Hinblick auf die Problematik einer fehlerhaften Pharmakotherapie sowie der Studien zur Krankheit selber skizziert werden.

1.1. Einführung in das Krankheitsbild

Der Begriff „Borderline“ wurde zuerst 1937 von Adolph Stern gebraucht, um eine Störung zu bezeichnen, die er weder einer neurotischen noch einer psychotischen Störung zuordnen konnte, da Symptome beider vorhanden waren. Mit Kernbergs Arbeit „Borderline Personality Organization“ (1967)[2] wurden erstmals Kriterien für eine Diagnose benannt. Mittlerweile hat sich die Borderline-Störung als eigenständiges Krankheitsbild etabliert, was nicht zuletzt daran liegt, dass es nach Depressionen und Psychosen die dritthäufigste psychische Erkrankung ist.

Im Zentrum steht aus heutiger Sicht eine Störung der Affektregulation[3]. Die Konsequenzen bzw. der Versuch ihrer Verarbeitung äußern sich in anderen Störungen, die als Kernsymptome definiert sind: eine Störung der Impulskontrolle, der Kognition und Probleme im zwischenmenschlichen Bereich. Diesen lassen sich Symptome wie Stimmungsschwankungen, impulsive Aggression sowie wiederholte suizidale oder selbstverletzende Handlungen zuordnen.

Die symptomorientierte Pharmakotherapie[4] ist zumeist polypragmatisch. Einer follow-up-Studie über 6 Jahre von Zanarini et al. zufolge nahmen ca. 40 % der Probanden gleichzeitig drei oder mehr Präparate ein. 20 % nahmen mindestens 4 und ca. 10 % mindestens 5 Medikamente parallel[5]. Zu den eingesetzten Arzneimittelgruppen gehören vor allem Antidepressiva, Neuroleptika und Antikonvulsiva bzw. andere „mood stabiliser". Das resultierende hohe Interaktions-Potential birgt neben einem hohen Risiko an unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch das einer Senkung des Serumspiegels unter den therapeutischen Bereich und damit der Unwirksamkeit des Arzneimittels.

1.1.1 Epidemiologie

Die Prävalenz der Borderline-Persönlichkeitsstörung variiert deutlich zwischen den epidemiologischen Studien des letzten Jahrzehnts. Die 2001 von Torgerson et al. veröffentlichte Studie zur Prävalenz von Persönlichkeitsstörungen kommt zu einem Ergebnis von 0,7 %[6]. Die Untersuchung wertete eine repräsentative Stichprobe von 2053 Personen in Oslo aus, in der die Prävalenz einer generellen Persönlichkeitsstörung ca. 13,4 % betrug. Samuels et al. kamen 2002 auf einen Wert von 0,5 % bei einer Stichprobe von 742 Personen in Baltimore, USA[7]. Wiederum auf 0,7 % (n=626) belief sich das Ergebnis von Coid et al. 2006 in Großbritannien[8].

Grant BF, Chou SP, Goldstein RB et al. veröffentlichten 2008 die Studie „Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions"[9]. Die Daten stammten aus Face-to-Face Interviews mit 34.653 Personen. Das Ergebnis betrug hier 5,9 %. Für die hohe Diskrepanz werden insbesondere der hohe Stichprobenumfang und die höhere Repräsentativität neben anderen Unterschieden in den Methoden, der Diagnostik sowie im Studiendesign benannt. Entgegen dem weit verbreiteten Bild der jungen Borderline-Patientin wurde kein Unterschied bezüglich des Geschlechts, sondern lediglich eine Abnahme der Prävalenz mit dem Alter festgestellt. Die Häufigkeit der Erkrankung ist damit höher als bisher angenommen.

Nach einer Untersuchung aus dem Jahre 1998 belief sich der Anteil an den Gesamtbehandlungskosten für psychiatrische Erkrankungen in Deutschland mit vier Milliarden Euro auf 15 %, wobei diese vor allem durch stationäre Aufenthalte zustande kamen[10].

1.1.2 Verlauf und Prognose

Die ersten Symptome der Borderline-Persönlichkeitsstörung treten in den meisten Fällen bei Jugendlichen oder jungen Erwachsenen auf. Es besteht aber Uneinigkeit darüber, inwieweit diese Störung schon bei Patienten unter 18 Jahren diagnostiziert werden kann bzw. sollte, da sich in diesem Alter die Persönlichkeit noch entwickelt. Abgesehen von dieser Diskussion

lassen sich Untersuchungen von Bradley et al. (2005)[11] zufolge charakteristische Symptome teilweise schon bei jungen Jugendlichen beobachten.

Nach mehreren retrospektiven Studien zum Verlauf einer Borderline-Persönlichkeitsstörung initiierten Zanarini et al. die erste prospektive Studie über eine Laufzeit von 10 Jahren. So konnte gezeigt werden, dass sich über die Jahre bei 88 % der Patienten die Symptome soweit reduzierten, dass sie nicht mehr die diagnostischen Kriterien einer Borderline-Störung erfüllten[12]. In diesem Zusammenhang konnten 16 Prädiktoren für eine Symptomremission ermittelt werden. Eine komplette Genesung („total recovery"), die definiert wurde als Symptom-Remission mit gutem Sozial- und Arbeitsleben über mindestens 2 Jahre, schafften 50 % der Patienten. Diese Genesung war zudem stabil[13]. Die Autoren merkten in diesem Zusammenhang an, dass der Fokus der aktuellen Therapie möglicherweise zu sehr auf der Reduktion der Symptome liegt und nicht genug auf der psychosozialen Rehabilitation, die schwerer und länger zu therapieren ist.

Bei den Symptomen, die insgesamt untersucht wurden, konnte unterschieden werden zwischen akuten und sogenannten „temperamental symptoms"[14]. Akute Symptome gingen bei 85 % der Patienten innerhalb der 10 Jahre zurück; „temperamental symptoms" dagegen wurden noch nach dieser Zeit bei 20 - 40 % der Patienten festgestellt. Die Borderline-Persönlichkeitsstörung umfasst demnach sowohl akute Merkmale, die spezifischer und kostenintensiver sind, als auch Symptome, die sich relativ langsam zurückentwickeln. Inwieweit nun eine Therapie diese Entwicklung beeinflusst, wird Gegenstand zukünftiger Studien sein. Einen Anteil an der Remission dürften aber Reifeprozesse und eine gesteigerte Kompetenz der Selbstreflexion haben.

Im Verlauf der Krankheit sind diese Patienten oft stark in ihrem Lebensalltag beeinträchtigt. In einer Untersuchung von Skodol et al. (2002)[15] waren die Beeinträchtigungen im Arbeitsalltag und im Sozialleben deutlich ausgeprägter als bei Patienten mit Depression. Zudem erschreckt die hohe Suizidrate von 10 %[16], bei Suizidversuchen in 60 - 70 %[16] der Fälle.

1.1.3 Diagnostik

Mit dem internationalen ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and related health problems, WHO, 2006) und dem nationalen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, APA, 1994) bestehen zwei Klassifizierungssysteme, die Kriterien für eine Borderline-Persönlichkeitsstörung aufführen.

2.3.5. Emotional instabile Persönlichkeitsstörung ICD-10 (F60.3) *ICD-10 (F60.30) impulsiver Typus*
A. Die allgemeinen Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung (F60) müssen erfüllt sein.
B. Mindestens drei der folgenden Eigenschaften oder Verhaltensweisen müssen vorliegen, darunter 2.:
1. deutliche Tendenz, unerwartet und ohne Berücksichtigung der Konsequenzen zu handeln,
2. deutliche Tendenz zu Streitereien und Konflikten mit anderen, vor allem dann, wenn impulsive Handlungen unterbunden oder getadelt werden,
3. Neigung zu Ausbrüchen von Wut oder Gewalt mit Unfähigkeit zur Kontrolle explosiven Verhaltens,
4. Schwierigkeiten in der Beibehaltung von Handlungen, die nicht unmittelbar belohnt werden,
5. unbeständige und launische Stimmung.
ICD-10 (F60.31) Borderline-Typus
A. Die allgemeinen Kriterien für eine Persönlichkeitsstörung (F60) müssen erfüllt sein.
B. Mindestens drei der oben unter F60.30 B erwähnten Kriterien müssen vorliegen und zusätzlich mindestens zwei der folgenden Eigenschaften und Verhaltensweisen:
1. Störungen und Unsicherheit bezüglich Selbstbild, Zielen und "inneren Präferenzen" (einschließlich sexueller),
2. Neigung, sich in intensive, aber instabile Beziehungen einzulassen, oft mit der Folge von emotionalen Krisen,
3. übertriebene Bemühungen, das Verlassenwerden zu vermeiden,
4. wiederholt Drohungen oder Handlungen mit Selbstbeschädigung,
5. anhaltende Gefühle von Leere.

DSM-IV (301.83) Borderline-Persönlichkeitsstörung
Ein tiefgreifendes Muster von Instabilität in zwischenmenschlichen Beziehungen, im Selbstbild und in den Affekten sowie von deutlicher Impulsivität. Der Beginn liegt im frühen Erwachsenenalter und manifestiert sich in den verschiedenen Lebensbereichen. Mindestens fünf der folgenden Kriterien müssen erfüllt sein:
1. verzweifeltes Bemühen, tatsächliches oder vermutetes Verlassenwerden zu vermeiden. Beachte: Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.
2. Ein Muster instabiler, aber intensiver zwischenmenschlicher Beziehungen, das durch einen Wechsel zwischen den Extremen der Idealisierung und Entwertung gekennzeichnet ist.
3. Identitätsstörung: ausgeprägte und andauernde Instabilität des Selbstbildes oder der Selbstwahrnehmung.
4. Impulsivität in mindestens zwei potentiell selbstschädigenden Bereichen (Geldausgaben, Sexualität, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahren, "Fressanfälle"). Beachte: Hier werden keine suizidalen oder selbstverletzenden Handlungen berücksichtigt, die in Kriterium 5 enthalten sind.
5. Wiederholte suizidale Handlungen, Selbstmordandeutungen oder -drohungen oder Selbstverletzungsverhalten.
6. Affektive Instabilität infolge einer ausgeprägten Reaktivität der Stimmung (z. B. hochgradige episodische Dysphorie, Reizbarkeit oder Angst, wobei diese Verstimmungen gewöhnlich einige Stunden und nur selten mehr als einige Tage andauern).
7. Chronische Gefühle von Leere.
8. Unangemessene, heftige Wut oder Schwierigkeiten, die Wut zu kontrollieren (z. B. häufige Wutausbrüche, andauernde Wut, wiederholte körperliche Auseinandersetzungen).
9. Vorübergehende, durch Belastungen ausgelöste paranoide Vorstellungen oder schwere dissoziative Symptome.

Zur Diagnosestellung von Persönlichkeitsstörungen stehen drei Alternativen zur Verfügung: das „International Personality Disorder Examination“ (IPDE)[17], das „Diagnostic Interview for DSM-IV Personality Disorders“ (DIPD-IV)[18] sowie das „strukturierte klinische Interview für Achse II-Störungen“ (SKID-II)[19]. Zur Schweregradeinschätzung wurden bislang drei Instrumente veröffentlich: die „ZANSCALE“[20] – ein von Zanarini entwickeltes DSM-basiertes Fremdrating-Instrument, der „Borderline Personality Disorder Severity Index“ (BPD-SI)[21] und die Borderline-Symptom-Liste (BSL)[22] von Bohus et al., die mittlerweile national wie international gut etabliert ist.

Zur klinischen Diagnostik in der Praxis wird in der AWMF Leitlinie Persönlichkeitsstörungen folgender Algorithmus empfohlen:

Klinische Diagnostik der Borderline Persönlichkeitsstörung
Klinische Hinweise
Einschießende intensive aversive Anspannung, starke Affektschwankungen, Selbstverletzungen, chronische Suizidalität auch außerhalb depressiver Episoden
Operationalisierte Diagnostik
IPDE (International Personality Disorder Examination, Borderline-Modul)
SKID II (Strukturiertes Klinisches Interview für Achse II-Störungen, nach DSM-IV)
Schweregradeinschätzung
BSL (Borderline-Symptom-Liste - Selbstrating) ZAN-Skala (Zanarini-Scale - Fremdrating, deutsche Version derzeit nicht validiert)
Komorbidität
SKID I (Strukturiertes Klinisches Interview für Achse I-Störungen, nach DSM-IV)

1.1.4 Ätiologie

Die Ursachen der Borderline-Persönlichkeitsstörung sind komplex und bis dato noch nicht vollständig in ein Gesamtmodell integrierbar. Aktuell werden genetische, neurophysiologische bzw. -biologische Faktoren sowie traumatische Kindheitserfahrungen, dysfunktionelle Verhaltensmuster und Störungen in der Affektregulation als die miteinander zusammenhängenden Gründe benannt.

Die erste Zwillingsstudie zu diesem Thema zeigte eine hohe Bedeutung der genetischen Disposition[23]. Dieses Ergebnis wurde unterstützt durch retrospektive Analysen zum Auftreten des Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitäts-Syndroms, für das eine genetische Ursache gesichert ist. Eine neuere Studie dagegen zeigte generell für Cluster-C-Störungen der ICD-Klassifikation einen Erbfaktor von 27 - 35 % und gibt damit Hinweise auf eine eher geringere Rolle als bisher angenommen[24].

Auf neurophysiologischer Ebene zeigt Serotonin ein inverses Verhältnis zur Aggression. So konnte bei Patientinnen mit Erfahrungen von Missbrauch in der Kindheit eine verminderte 5-HT_{2A}-Rezeptoraktivität nachgewiesen werden, was auf eine durch Umwelteinflüsse veränderte Signaltransduktion hinweist[25]. Strukturelle und funktionelle Veränderungen betreffen auch verschiedene Bereiche des Gehirns wie Amygdala[26], Hippocampus[27] und Regionen des Frontallappens[28].

Verschiedene psychosoziale Faktoren in der Entwicklung von Borderline-Patienten lassen sich beobachten. So identifizierte Zanarini et al. (1997)[29] bei ca. 65 % der Patienten sexuelle bzw. bei 60 % körperliche Gewalterfahrung sowie bei ca. 40 % schwere Vernachlässigung. Das familiäre Umfeld ist entscheidend. So konnte gezeigt werden, dass nicht der Missbrauch alleine, sondern die Reaktion der Erziehungsberechtigten maßgeblich sind für die langfristige Prognose einer Störung in der Entwicklung der Persönlichkeit[30]. Die weit verbreitete These der Borderline-Störung als eines chronisch posttraumatischen Belastungssyndroms findet keine Evidenz. Folglich müssen bei der Entwicklung einer BPS traumatische Erlebnisse nicht zwingend vorhanden sein.

Das Diagramm in Abb. 1 zeigt, wie Erbgut zusammen mit biographischen Traumata zu emotionaler Dysregulation und Störungen der Impulskontrolle führen kann, was wiederum Verhaltensstörungen und psychosoziale Konflikte nach sich zieht, die ihrerseits rückkoppelnd wirken können[31]. Die emotionale Fehlregulation steht hier im Zentrum und kann viele Symptome der Betroffenen erklären.[32] Die Reizschwelle für externe sowie für interne Ereignisse ist niedrig, was zu einem hohen Erregungsniveau führt, aber nicht differenziert wahrgenommen wird, sondern in diffusen Spannungszuständen und in der Fehlinterpretation von neutralen, zwischenmenschlichen Interaktionen resultiert. Die selbstverletzenden Maßnahmen führen bei den Patienten zu einer Abnahme des als quälend empfundenen Spannungszustands, der auch in dissoziative Phänomene münden kann[33].

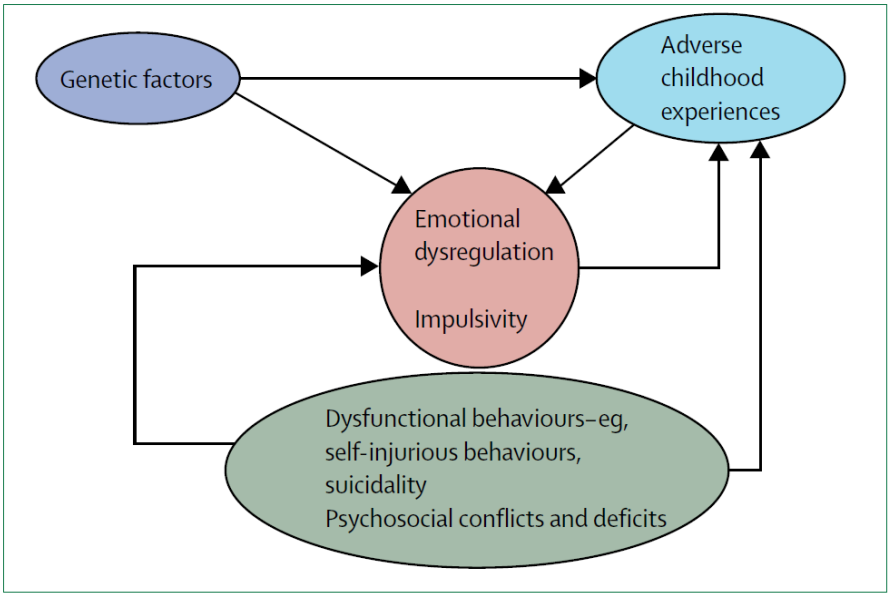


Abbildung 1 – ein Modell zur Ätiologie: Genetische Faktoren können zusammen mit biographischen Traumata zu emotionaler Fehlregulation und Störungen der Impulskontrolle führen. Dies hat Verhaltensstörungen und psychosoziale Konflikte zur Folge, welche rückkoppelnd wirken können.[32]

1.1.5 Symptomatik

In Übereinstimmung mit den DSM-IV Kriterien sind die Kernsymptome der Borderline-Persönlichkeitsstörung eine Störung der Affektregulation, der Impulskontrolle, der Kognition sowie Probleme im zwischenmenschlichen Bereich[34]. Patienten mit Symptomen aus allen vier Bereichen können leicht der Borderline-Persönlichkeitsstörung zugeordnet und damit von anderen Persönlichkeitsstörungen differenziert werden[35].

Die Affektregulationsstörung ist nach heutigem Stand als das Zentrum der Borderline-Symptomatik zu sehen[36]. Die Reizschwelle für externe sowie für interne Ereignisse ist niedrig, was zu einem hohen Erregungsniveau führt und nur langsam auf ein niedrigeres Niveau zurückfällt. Die unterschiedlichen Stimmungsebenen können nicht differenziert wahrge-

nommen werden, sondern resultieren in diffusen Spannungszuständen einschließlich Wut, Trauer, Scham und Panik[37]. Des Weiteren können chronische Gefühle der Leere und der Einsamkeit auftreten. Die Stimmung kann schnell wechseln.

Unter hoher Anspannung kommt es zu kognitiven Störungen. Hierzu zählen dissoziative Phänomene, Flashbacks, Wahnvorstellungen, Halluzinationen sowie Störungen des Selbstbildes bzw. der Selbstwahrnehmung. Nach Zanarini et al. kann man hier nach nicht-psychotischen, quasi-psychotischen und psychotischen Problemen kategorisieren[38].

Neben den selbstverletzenden Maßnahmen führen bei den Patienten beispielsweise Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahrverhalten oder gestörtes Essverhalten zu einer Abnahme des Spannungszustands. Die Impulsstörung kann sich aber auch in Suizidversuchen bzw. Androhung eines Selbstmords äußern.

Zwischenmenschliche Beziehungen gestalten sich insofern schwierig, als dass die Empfindung für Nähe und Distanz gestört sein kann. Auf der einen Seite wird Distanz direkt als fundamentales Verlassenwerden interpretiert. Die Angst vor dem Alleinsein resultiert in extremen Bemühungen der Bindung von Bezugspersonen. Zum anderen kann Nähe aber Angst, Schuld und Scham bewirken, was oft zu unvorhersehbaren Reaktionen führt. Beide Probleme interagieren miteinander und führen so zu komplizierten Beziehungen.

1.1.6 Komorbiditäten

Die Vielfalt an Komorbiditäten ist so ausgeprägt, dass ein monomorbider Borderline-Patient ungewöhnlich ist[39]. Diese Erkenntnis von 1988 ist heute immer noch aktuell. Die Störung überschneidet sich zudem in vielen Symptomen mit depressiven, schizophrenen, dissoziativen, impulsiven bzw. Identitätsstörungen, was in der Praxis die Differenzierung der Symptom-Ätiologie erschwert. Der Unterschied besteht darin, dass die Symptome bei der BPS eine höhere Fluktuation und Variabilität aufweisen. So verändern sich zum Beispiel depressive Symptome sehr schnell, psychotische Symptome und Selbstzweifel sind meist nur vorübergehend vorhanden. Dennoch zeigen diese Symptom-Überlagerungen auf, warum die Prävalenz an Komorbiditäten so ausgeprägt ist.

In einer neueren amerikanischen, epidemiologischen Studie[40] wurden die Lebenszeit-Prävalenz und 12-Monats-Prävalenz von weiteren psychiatrischen Erkrankungen bei Patienten mit einer Borderline-Erkrankung erhoben. Folgende Häufigkeiten wurden festgestellt: jeglicher Substanzmittelmissbrauch 72,9 %, eine Affektive Störung 75 %, Angststörung 74,2 % sowie eine andere Persönlichkeitsstörung 73,9 %.

Unter Patienten, die über eine zusätzliche affektive Störung klagen, ist die Depression mit 32,1 % neben der bipolaren Störung Typ II mit 31,8 % am häufigsten. Bei den Angststörungen sind vor allem die posttraumatische Belastungsstörung und die generalisierte Angststörung zu nennen. Die schizoide bzw. die narzistische Persönlichkeitsstörung sind die häufigsten Komorbiditäten aus diesem Feld.

Des Weiteren ist das Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätssyndrom eine weit verbreitete Begleiterscheinung, von der vermutet wird, ein Prädiktor für Borderline im Erwachsenenalter zu sein[41]. Die Daten der obengenannten Studie wurden zudem herangezogen, um eine Beziehung zu somatischen Erkrankungen zu finden. Hier wurden Atherosklerose, Hypertonie, Herz-Kreislauf-, Leber-, Genital- bzw. Gastrointestinal-Erkrankungen sowie Arthritis als häufige Kofaktoren der BPS bestimmt[42].

1.1.7 Evidenzbasierte Psychotherapie

Zur psychotherapeutischen Behandlung der Borderline-Persönlichkeitsstörung haben sich vier störungsspezifische Behandlungskonzepte durchgesetzt, deren Wirksamkeit empirisch belegt ist. Dazu zählen die von M. Linehan entwickelte Dialektisch Behaviorale Therapie (DBT)[43], die Mentalisierungs-Basierte Therapie (MBT)[44] von A. Bateman und P. Fonagy, die von J. Young konzipierte Schematherapie[45] und die Übertragungs-Fokussierte Psychotherapie (TFP)[46] von O. Kernberg. Zanarini kam zu dem Schluss, dass keine Therapie einer anderen überlegen ist. Vielmehr kann man davon ausgehen, dass BPS-Patienten auf verschiedene Therapieformen ansprechen[47].

Die Dialektisch Behaviorale Therapie (DBT) wurde anfangs für sich selbstverletzende Patientinnen entwickelt. Die Grundlagen der Therapie kommen aus den Bereichen der Verhaltenstherapie, der kognitiven Therapie, der Gestalttherapie, der Hypnotherapie und dem ZEN. Es werden Einzel- mit Gruppentherapie und Supervision kombiniert. Zurzeit ist die DBT die bestuntersuchte Behandlung mit den meisten Wirksamkeitsnachweisen[31,48]. Auf Grund der Studienlage wird diese Option in der AWMF Leitlinie Persönlichkeitsstörungen mit dem Evidenzgrad 1b beurteilt.

Die Schematherapie zählt zu den kognitiv-verhaltenstherapeutischen Therapien und wurde aus der „kognitiven Therapie für Persönlichkeitsstörungen“ nach A. Beck entwickelt. Die Grundlage dieser Therapie ist die Annahme, dass Persönlichkeitsstörungen durch Schemata hervorgerufen werden, die in Folge von schlechten Kindheitserlebnissen entstehen. Für eine dreijährige ambulante Therapie bestehen Wirksamkeitsnachweise. Einer Studie von Giesen-Bloo J. et al. zufolge konnte eine Verbesserung der Symptome in allen vier Kernbereichen gezeigt werden. Zudem ergab sich eine Überlegenheit gegenüber der oben genannten TFP[49].

Die Mentalisierungs-Basierte Therapie beruht auf dem psychoanalytisch-entwicklungspsychologischen Konzept der Mentalisierung. Vereinfacht ausgedrückt versteht man unter der Mentalisierung die Fähigkeit, den eigenen inneren Zustand bzw. den anderer Menschen zu erkennen und zu verstehen.

1.2 Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme werden definiert als „Ereignisse oder Umstände, welche eine Therapie mit Arzneimitteln beinhaltet, die tatsächlich oder potentiell gewünschte Ge-

sundheitsergebnisse beeinflusst“[50]. Der Begriff ist demnach sehr umfassend und enthält sowohl unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Probleme der Arzneimittelauswahl, Dosierungsprobleme und Interaktionen als auch Arzneimittelanwendungsprobleme.

„Medikamentöse Komplikationen im Spital sind eines der großen Probleme des Gesundheitswesens. Sowohl klinisch als auch ökonomisch sind sie mit nosokomialen Infekten vergleichbar.“[51] Insofern bedurfte es einer Klassifikation, um wissenschaftlich vergleichbare Werte aufzuzeichnen. Im Januar 1999 entstand vor diesem Hintergrund das Klassifizierungsschema für arzneimittelbezogene Probleme der „Pharmaceutical Care Network Europe“. Eine regelmäßige Validierung gewährt eine stetige Aktualität. Dadurch lassen sich nun Ursachen und Häufigkeiten einheitlich messen bzw. Maßnahmen zur Vorbeugung solcher Probleme beurteilen. Die drei Hauptebenen der Klassifikation sind Probleme, Ursachen und Interventionen.

Neben den „drug related problems“ (DRP) finden sich Studien, in denen lediglich Untergruppen untersucht wurden. Hier wird unterschieden zwischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (adverse drug reaction, ADR), Arzneimittelkomplikationen (adverse drug event, ADE) und Medikationsfehlern (medication error, ME). Arzneimittelkomplikationen werden definiert als Schäden, welche durch die Benutzung des Arzneimittels hervorgerufen werden[52]. Hierzu zählen neben den unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch Schäden, die beispielweise durch unter- oder überdosierte bzw. plötzlich abgebrochene Anwendungen entstehen. „Adverse drug events“ können Folge eines „medication error“ sein, der definiert ist als Fehler bei der Verordnung, der Rezeptur, der Applikation, der Compliance oder der Therapieüberwachung. Medikationsfehler sind häufiger als Arzneimittelkomplikationen, resultieren aber in weniger als 1 % der Fälle in Schäden, wohingegen 25 % der „adverse drug events“ die Folge von Medikationsfehlern sind[53]. Die folgende Grafik soll die oben genannten Verhältnisse verdeutlichen.

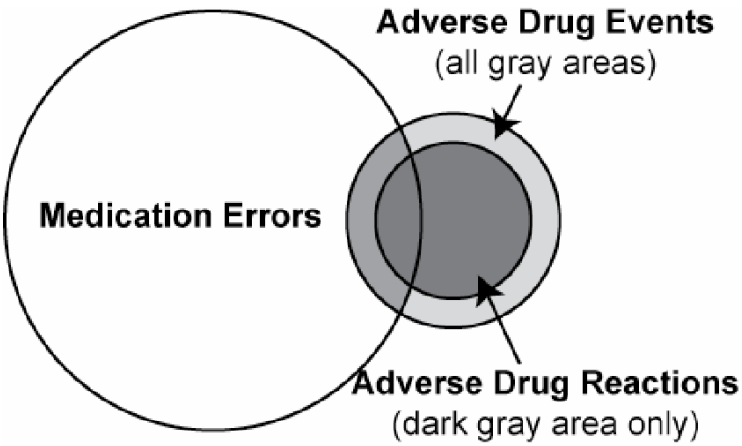


Abbildung 2: Medikationsfehler (medication error) können Arzneimittelkomplikationen (adverse drug events) zur Folge haben, welche auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen beinhalten.[54]

1.3 Stand der Forschung

In den letzten Jahren wurden zahlreiche Studien zur Pharmakotherapie von Patienten mit Borderline Persönlichkeitsstörungen durchgeführt. Auf dieser Grundlage wurden Leitlinien generiert, wie die „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder“ der American Psychiatric Association (2001)[55], die S2-Leitlinie Persönlichkeitsstörungen der AWMF (2008)[37] oder die „Clinical Guideline for borderline personality disorder“ des National Institute for Health and Clinical Excellence (2009)[56].

Die meisten Studien untersuchten die Auswirkung eines Pharmakons auf die Symptomatik. Jedoch erschweren Heterogenität in den verwendeten Messparametern, kleine Studienpopulationen sowie kurze Studiendauern eine klare Aussage zur Vergleichbarkeit und Evidenz. Untersuchungen zur Polypharmakotherapie fehlen weitgehend. So findet das Review von K. Lieb et al. vom Januar 2010 lediglich eine Untersuchung, die die Kombination zweier Arzneistoffe gegen die Einzelsubstanzen überprüft[57]. Die Ausarbeitung theoretischer Interaktionen der eingesetzten Arzneistoffe kann keine Studien ersetzen, aber wichtige Hinweise für den verordnenden Arzt liefern und arzneimittelbezogene Probleme vermeiden.

„180 000 people die each year partly as a result of iatrogenic injury. The equivalent of three jumbo jet crashes every 2 days.”[58] Auf Platz acht der Todesgründe wurden Medikationsfehler noch vor Autounfällen, Brustkrebs und AIDS geschätzt[59]. Die jährlichen Kosten der verhinderbaren Arzneimittelkomplikationen wurden teilweise auf 18 - 29 Millionen US-Dollar taxiert[60].

Arzneimittelbezogene Probleme hospitalisierter Patienten bedeuten auf der einen Seite Probleme für die Behandelten, da Sie die Morbidität und die Mortalität steigern können, auf der anderen Seite für die Gesellschaft, weil sie vermeidbare zusätzliche Kosten verursachen. Insofern ist es in unserer Zeit nicht verwunderlich, dass diese „medication errors“, „adverse drug events“ und „adverse drug reactions“ in den Fokus zahlreicher Untersuchungen gerückt sind. Ein Review von A. Krähenbühl-Melcher et al.[61], welches 35 Studien im Zeitraum von 1999 bis 2005 zu diesem Thema zusammenfasst, kommt auf einen „medication-error“-Wert von 5,7 %. Die Inzidenz von ADEs wurden von N. von Laue et al.[62] mit 0,4 – 6,1 % beschrieben, wobei der Fokus dieses Reviews auf der möglichen Prävention dieser Probleme lag, die mit 56,6 % beziffert wurde. Da sich die vorliegende Arbeit mit Patienten aus dem psychosomatischen Bereich befasst, stellt sich die Frage, welche Daten hier existieren. In einer 2006 von J. Stubbs et al.[63] im Journal of Psychopharmacology veröffentlichten multizentrischen Studie psychiatrischer Einrichtungen belief sich die „medication-error“-Rate auf 2,7 %, bei 22 036 untersuchten Verordnungen. Bei 4,3 % der Fehler hätten die Folgen fatal sein können. Canales et al.[64] untersuchten den Effekt der pharmazeutischen Beratung, die in die Patientenbetreuung eingebunden wurde. Interessant ist hier, dass sich die Auswertung der Studie auf die Auswirkungen der pharmazeutischen Betreuung auf den Krankheitszustand konzentriert. So veränderte sich z.B. der „Hamilton Psychiatric Depression Scale“ der Patienten der Interventionsgruppe um 55,0 % gegenüber 25,8 % der Kontrollgruppe.

2.0 Fragestellung

Welche arzneimittelbezogenen Probleme treten in der Pharmakotherapie von Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung typischerweise auf? Können evidente Pharmakotherapie-Empfehlungen aus aktuellen Studien bzw. Leitlinien abgeleitet werden? Können auf dieser Basis und vor dem Hintergrund spezifisch-pharmazeutischer Fachkenntnis für die klinisch beobachteten Probleme Lösungshilfen in Form eines symptomorientierten Behandlungsleitfaden zusammenfasst werden?

3.0 Ziel

Die Pharmakotherapie der Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung soll in Zukunft mit Hilfe der erarbeiteten Werkzeuge verbessert werden. Eine Optimierung bedeutet eine effiziente Reduktion von Symptomen, welche Grundlage ist, um im Zusammenspiel mit der Psychotherapie eine gute Prognose zur möglichst raschen Remission zu schaffen.

4.0 Methoden und Material

4.1 Datenerfassung

Die Erfassung der Patientendaten wurde in der Unit für Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung am Psychosomatischen Zentrum Waldviertel in Eggenburg vorgenommen. Auf dieser Unit befanden sich jeweils 10 Patienten mit einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 8 Wochen. Die Aufnahme der Daten geschah über den Zeitraum vom 01. Juli 2010 bis zum 31. Oktober 2010. Die jeweilige Patientenakte, in der die genaue Diagnose, Medikation, Alter, Geschlecht, Gewicht und die zu berücksichtigenden Vorerkrankungen aufgelistet sind, enthielt das benötigte Datenmaterial. Des Weiteren informierten Eintragungen in einem computergestützten System von weiteren Beschwerden, Ergebnissen etwaiger Untersuchungen von Konsilen oder der Diagnostik.

4.2 Datenauswertung

Die Datenauswertung wurde über mehrere Systeme vorgenommen. Für den Interaktionscheck wurden die Online-Datenbanken von „Drugs.com“ und „Epocrates“ verwendet. Die potentiellen Interaktionen werden unterteilt in „Avoid/Use Alternative“, „Monitor/Modify Therapy“ und „Caution Advised“. Zusätzlich gaben die jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel-Hersteller (Fakten-Datenbank) Informationen zu Wechselwirkungen, Dosierung, Dosierungsintervall und Indikation sowie zu pharmakokinetischen Parametern. Die Ausarbeitung der arzneimittelbezogenen Probleme wurde mit Hilfe von Fachliteratur und Fachbüchern wie unter anderem „Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie“ von K. Aktories, U. Förstermann, F.B. Hofmann und K. Starke, Urban & Fischer Verlag München, durchgeführt. Die aufgetretenen Probleme wurden einheitlich in das Klassifizierungsschema der „Pharmaceutical Care Network Europe Foundation“ zur Klassifizierung arzneimittelbezogener Probleme eingestuft (siehe auch Appendix 1). Diese sowie Ergebnisse des Vergleichs der aktuellen Medikation mit den aktuellen Empfehlungen wurden mithilfe des Tabellenkalkulationsprogramms „Excel“ ausgewertet.

4.3 Vergleich der Leitlinien

Durch die folgende Literatur soll sowohl die Evidenz der empfohlenen als auch die der in der Praxis angewendeten Arzneistoffe herausgearbeitet werden: die „Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder“, American Psychiatric Association (2001)[56], die „Clinical Guideline for borderline personality disorder“, National Institute for Health and Clinical Excellence (2009)[57] und das „Chochrane”-Review „Pharmacotherapy for borderline personality disorder”[58] (2010). Ergänzt wird dieser Vergleich durch aktuelle Publikationen, die durch „Pubmed“ recherchiert wurden. Die Aufstellung beinhaltet neben den empfohlenen Arzneistoffen, auch alle in der Praxis angewandten Präparate. Wenn ein Wirkstoff nicht erwähnt wird bzw. es zu diesem keine Studienergebnisse in Zusammenhang mit

Borderline-Patienten gibt, wird dies durch einen Strich gekennzeichnet. Dieser Vergleich soll die theoretische Grundlage für den symptomorientierten Leitfaden bilden.

Die Wirkung der relativ neuen, atypischen Neuroleptika auf die Borderline-Symptomatik wurde in der letzten Dekade intensiv untersucht. So konnten teilweise Empfehlungen der amerikanischen Leitlinie, die noch nicht auf der Grundlage einer verfügbaren RCT getroffen wurden, bestätigt werden. Diese Studien finden nun Eingang in die neuere Leitlinie der englischen Fachgesellschaft sowie in das aktuelle Review von Klaus Lieb. Vor allem Aripiprazol und Olanzapin fallen hier durch signifikante Wirkungsnachweise auf. Andere, vor allem konventionelle Antipsychotika werden dagegen nicht weiter empfohlen. Bei den „mood stabilisern" zeigt sich eine deutliche Entwicklung in Richtung einer Empfehlung von Valproat, Lamotrigin und Topiramat. Der Einsatz von Antidepressiva insbesondere der SSRIs, welche in der Leitlinie der „American Psychiatric Association" noch als erste Wahl bei einer Störung der Affekt- u./o. Impulskontrolle galten, werden nach der aktuellen Studiensituation nur noch bei zeitgleicher Major Depression oder anderen komorbiden Erkrankungen, die den Einsatz indizieren, empfohlen. Dieser Umbruch von Antidepressiva in Richtung Atypika und Antikonvulsiva wurde in dieser Form schon von Abraham & Calabrese vermutet[65].

Die Differenzen in der Empfehlung der aktuelleren Literatur gehen auf Unterschiede der Studienanforderung oder - und das ist ein entscheidender Punkt - auf die grundsätzliche Tragweite, die eine Leitlinie und ein Review voneinander trennen, zurück. So treffen die Autoren des „NICE" am Ende die abschließende Empfehlung, dass die Therapie nicht symptomorientiert gestaltet werden soll. Besonders wenn man den Vergleich zieht zu anderen Krankheiten, lässt sich dies durch, wie schon unter dem Punkt „Stand der Forschung" beschrieben, die mangelnde Studienlage bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung erklären. Diese Strenge in den Anforderungen einer generellen Empfehlung ist für die Praxis aber wenig hilfreich. Dennoch sollten diese Punkte dem verantwortlichen Verordner klar sein und durch eine intensive Beobachtung des Patienten inklusive aller nötigen Routineuntersuchungen sowie Laborparameter berücksichtigt werden.

Tabelle 1: Vergleich der Neuroleptika

Arzneistoff	US-Guideline (Studienaufnahme bis 1998)	UK-Guideline (letztes Update Mai 2008)	K. Lieb et al.-Review Jan. 2010 (Studienaufnahme bis Juni 2008)	Studien seit Juni 2008
Aripiprazol	-	Evidenz für Ärger, Wut, Angst, depressive Symptome und Feindseligkeit;	Erste Wahl bei Störung der Kognition; signifikante Wirkung bei Problemen im zwischenmenschlichen Bereich, Störung der Affektregulation, Störung d. Impulskontrolle;	Effektive Add-on-Therapie bei Sertralin resistenten BPD Patienten[66];
Olanzapin	Erste Wahl bei Störung d. Kognition; Wirksam auch bei St. d. Affekt- u. Impulskontrolle; (Evidenzgrad C)	Geringe Evidenz für die Wirksamkeit bei BPD Patienten;	Erste Wahl bei Störung der Kognition; Wirkung bei Störung d. Affektregulation; Wirkungsnachweis bei suizidalen Gedanken heterogen;	-
Haloperidol	Erste Wahl bei Störung d. Kognition; Add-On bei St. d. Affektregulation u. Impulskontrolle;	Gewisse Evidenz für Reduzierung von depressiven Symptomen, Feindseligkeit und Impulsivität - eingeschränkt auf Grund Verträglichkeit;	Evidenz zur Reduzierung von Symptomen einer Störung d. Affektregulation;	Kein Unterschied zw. der Wirkung von Olanzapin u. Haloperidol[67];
Quetiapin	Erste Wahl bei Störung d. Kognition; Wirksam auch bei St. d. Affekt- u. Impulskontrolle; (Evidenzgrad C)	-	Verweis auf "lower-level evidence studies" zusammengefasst in WFSBP[68]: Verbesserung depressiver Symptome, Impulsivität, Ärger, Wut, Aggression und psychotische Symptome;	Verbesserung depressiver Symptome, kein Effekt auf St. d. Impulskontrolle[69];
Flupentixol	Erste Wahl bei Störung d. Kognition; Wirkung auch auf generelle Symptomstärke, depressive Stimmung, Angst, Impulsivität, wiederholtes suizidales Verhalten;	-	Wirkung auf Störung d. Impulskontrolle;	-
Chlorpromazin	Siehe Flupentixol;	Kein signifikanter Effekt;	Kein signifikanter Effekt;	-
Thiothixen	Siehe Flupentixol;	-	Keine signifikanter Effekt;	-
Ziprasidon	-	Kein signifikanter Effekt auf Symptomatik;	Kein signifikanter Effekt auf Symptomatik;	-
Amisulprid	-	-	-	-
Chlorprothixen	-	-	-	-
Levomepromazin	-	-	-	-
Prothipendyl	-	-	-	-

Tabelle 2: Vergleich der „mood stabiliser“

Arzneistoff	US-Guideline (Studienaufnahme bis 1998)	UK-Guideline (Studienaufnahme bis Mai 2008)	K. Lieb et al.-Review Jan. 2010 (Studienaufnahme bis Juni 2008)	Studien seit Juni 2008
Lamotrigin	Case Report wird erwähnt, der auf Wirkung hinweisen könnte, die für Carbamazepin u. Valproat aufgezeigt wurde;	Keine Empfehlung zur Anwendung als mood stabiliser, generell keine Empfehlung zur Anw. bei BPD, da Evidenz fehlt;	Erste Wahl bei Störung d. Affektregulation u. Impulskontrolle;	Signifikanter Effekt auf St. der Affektregulation und St. d. Impulskontrolle[70];
Valproat	Second-Line oder Add-On bei Störung d. Affektregulation (Evidenzgrad C); Möglicherweise wirksam bei St. d. Impulskontrolle;	Keine Empfehlung zur Anwendung bei BPS – keine zuverlässigen Daten für einen Effekt, keine Evidenz für Unbedenklichkeit der Anwendung;	Erste Wahl bei Störung d. Affektregulation; signifikante Wirkung auf interpersonelle Probleme,	-
Topiramat	-	Keine Evidenz zur Anwendung als Mood-Stabilizer und geringe Evidenz zur Verträglichkeit;	Erste Wahl bei Störung d. Affektregulation u. Impulskontrolle; signifikante Effekte auf interpersonelle Probleme;	-
Oxcarbazepin	-	-	Verweis auf „lower-level evidence studies“ zusammengefasst in WFSBP: Effekt auf Affektlabilität, Impulsivität, Wutausbrüche;	-
Carbamazepin	Zweites Add-On bei Störung d. Affektregulation und bei St. d. Impulskontrolle; (Evidenzgrad C)	Ungenügende Evidenz für eine Empfehlung;	Keine positiven Effekte;	-
Gabapentin	-	-	-	-
Pregabalin	-	-	-	-

Tabelle 3: Vergleich der Antidepressiva

Arzneistoff	US-Guideline (Studienaufnahme bis 1998)	UK-Guideline (letztes Update Mai 2008)	K. Lieb et al.-Review Jan. 2010 (Studienaufnahme bis Juni 2008)	Studien seit Juni 2008
Amitriptylin	Generell andere AD bevorzugt; Effekt auf depressive Symptome, Feindseligkeit, verbesserte Selbstkontrolle; aber auch vermehrte Suizidgedanken, paranoide Gedanken, Gewaltbereitschaft;	Effekt auf depressive Symptome bei BPD Patienten; Insgesamt keine Evidenz für Wirksamkeit;	Signifikanter Effekt auf komorbide Depression;	-
Venlafaxin	Erste Wahl bei St. d. Affektregulation; Alternative bei Nichtansprechen von Fluoxetin, Paroxetin, Sertralin;	-	Verweis auf "lower-level evidence studies" zusammengefasst in WFSBP: Effekt auf generelle Psychopathologie u. selbstverletzendes Verhalten;	-
Duloxetin	-	-	-	Signifikanter Effekt auf BPDSI und Affektlabilität, Wutausbrüche, Impulsivität[71];
Phenalzin	-	Gewisse Evidenz für Reduzierung von Symptomen der Feindseligkeit; Keine Evidenz für andere Symptome;	Keine signifikanter Effekt;	-
Fluoxetin	Erste Wahl bei Störung d. Affekt- u. Impulskontrolle; Wirkung auch auf psychotische Symptome;	Ungenügende Evidenz zur Empfehlung von AD bei der Behandlung von BPS, nur bei komorbider Depression; im Vergleich zu Olanzapin überlegen bei depressiven Symptomen;	Kein signifikanter Effekt;	-
Sertralin	Erste Wahl bei St. d. Affektregulation u. Impulskontrolle;	-	-	-
Mianserin	Kein Effekt;	-	Kein signifikanter Effekt;	-
Trazodon	-	-	-	-
Fluvoxamin	-	Ungenügende Datenlage für eine Empfehlung;	Kein signifikanter Effekt;	-
Tiateptin	-	-	-	-
Citalopram	-	-	-	-

Tabelle 4: Vergleich der sonstigen eingesetzten Arzneistoffe

Arzneistoff	US-Guideline (Studienaufnahme bis 1998)	UK-Guideline (letztes Update Mai 2008)	K. Lieb et al.-Review Jan. 2010 (Studienaufnahme bis Juni 2008)	Studien seit Juni 2008
Clonidin	-	-	Verweis auf "lower-level evidence studies" zusammengefasst in WFSBP: reduziert aversive Spannungszustände;	Effekt auf Hyperaktivität und Schlafprobleme, insbes. bei Patienten mit Komorbidität PTBS[72];
Omega-3-FS	-	Ungenügende Evidenz für eine Empfehlung;	Effekt bei St. d. Impulskontrolle; Wirkung auch auf St. d. Affektregulation u. depr. Sympt.;	-
Naltrexon/ Naloxon	Hinweise für Wirkung bei selbstverletzendem Verhalten;	keine Empfehlung für Naloxon	Verweis auf "lower-level evidence studies" zusammengefasst in WFSBP: Effekt bei dissoziativem Verhalten;	-
Levocetirizin	-	Sedative Antihistaminika empfohlen bei Krisen u. Schlafstörungen;	-	-
Hydroxyzin	-	s. Levocetirizin	-	-
Diazepam/ Alprazolam	Empfohlen wenn St. d. Affektregulation als Angst auftritt (Evidenzgrad C);	Hinweis: keine Studie für Patienten mit BPS liegt vor;	-	-
Zolpidem	-	Kurzzeitbehandlung bei Insomnie;	-	-
Methylphenidat	-	-	-	-

5.0 Ergebnisse und Diskussion

5.1 Praxisleitfaden

Der Praxisleitfaden wurde auf der Grundlage des letzten Standes der Forschung generiert. Er beinhaltet die Wirkstoffe, deren Evidenz zur Wirkung bei der Borderline-Persönlichkeitsstörung nachgewiesen ist. Die Unterteilung erfolgt nach Stärke der Evidenz in „Erste Wahl", „Evidenz für Wirkung vorhanden" und „Geringe Evidenz". Wie schon im Abschnitt „Symptomatik" beschrieben, wird unterschieden zwischen den Leitsymptomen: Störung der Affektregulation, der Impulskontrolle, der Kognition und Probleme im zwischenmenschlichen Bereich. Neben den Arzneistoffen werden die Symptome aufgeführt, die bei den entsprechenden Studien untersucht bzw. verbessert wurden. Die nachfolgenden Tabellen enthalten Informationen zu Zulassungsindikationen, zusätzlichen, nicht in der Zulassung enthaltenen Indikationen bei häufigen Komorbiditäten[1], Dosierungen, Pharmakokinetik und potentieller QT-Zeit-Verlängerung der Arzneistoffe aus dem Praxisleitfaden sowie zu den in der Praxis eingesetzten Stoffen. Daran anschließend finden sich die Interaktionstabellen für die Arzneistoffe mit Evidenz und der Arzneistoffe, die bei den häufigsten Komorbiditäten empfohlen werden.

[1] Entsprechend der folgenden Leitlinien:

- National Collaborating Centre for Mental Health. Post-traumatic stress disorder: the management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: National Institute for Clinical Excellence (NICE); 2005
- McIntosh A, Cohen A, Turnbull N, Esmonde L, Dennis P, Eatock J, Feetam C, Hague J, Hughes I, Kelly J, Kosky N, Lear G, Owens L, Ratcliffe J, Salkovskis P. Clinical Guidelines and Evidence Review for Panic Disorder and Generalised Anxiety Disorder Sheffield: University of Sheffield/London: National Collaborating Centre for Primary Care. 2004
- National Collaborating Centre for Mental Health. Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children, and adolescents, in primary and secondary care. Leicester (UK): British Psychological Society, Royal College of Psychiatrists; 2006. 592 p.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. Edinburgh: Royal College of Physicians; 2003

Tabelle 5: Praxisleitfaden

	Störung der Affektregulation - Affektlabilität, diffuse Spannungszustände, Wut, Trauer, Scham, Panik		Störung der Impulskontrolle - Impulsivität, selbstverletzende Maßnahmen, Suizidversuche, Substanzmissbrauch, rücksichtsloses Fahrverhalten, gestörtes Essverhalten		Störung der Kognition - dissoziative Phänomene, Flashbacks, Wahnvorstellungen, Halluzinationen sowie Störungen des Selbstbildes bzw. der Selbstwahrnehmung		Probleme im zwischenmenschlichen Bereich
Erste Wahl	**Topiramat**	Angst, Feindseligkeit, Ärger, Wut	**Topiramat**	Impulsivität	**Olanzapin**	Psychotische Symptome	**Topiramat**
	Valproat	Ärger, Wut, depressive Symptome					**Valproat**
	Lamotrigin	Ärger, Wut	**Lamotrigin**	Impulsivität	**Aripiprazol**	Psychotische Symptome	**Aripiprazol**
Evidenz für Wirkung Vorhanden	Aripiprazol	Ärger, Wut, Angst, Feindseligkeit, depressive Symptome	Aripiprazol	Wirkung auf gesamte Impulsivität			
	Olanzapin	Affektlabilität, Ärger, Wut, Angst	Omega-3-FS	Suizidalität			
	Haloperidol	Ärger, Wut, Feindseligkeit, depressive S.	Haloperidol	Impulsivität			
	Amitriptylin	Depressive Symptome	Flupentixol	Suizidalität			
Geringe Evidenz	Quetiapin	Depressive S., Ärger, Wut, Aggression	Venlafaxin	Selbstverletzendes Verhalten, generelle Psychopathologie	Naltrexon	Dissoziatives Verhalten	
	Clonidin	Reduziert aversive Spannungszustände					
	Oxcarbazepin	Affektlabilität, Wutausbrüche					
	Duloxetin	Affektlabilität, Wut	Duloxetin	Impulsivität			
	Phenalzin	Feindseligkeit					
	Fluoxetin	Depressive Symptome					

Tabelle 6: Informationen zu den Arzneistoffen der ersten Wahl:

Arzneistoff:	Indikation und zusätzliche Wirkungen auf häufige Komorbiditäten:	Dosierung[2]:	HWZ:	Tmax:	QT-Intervall:
Aripiprazol	Ind.: Schizophrenie, Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung Zusätzlich: Depressive Erkrankung, Angststörung, „general severity of psychiatric pathology“, akute Manie, depressive Symptome einer bipolaren Erkrankung	1x15 mg/d	75 h (2D6 PMs: 146 h)	3-5 h	-
Lamotrigin	Ind.: Epilepsie	2x200 mg/d	24-35 h	2-3 h	-
Olanzapin	Ind.: Schizophrenie, Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden, Langzeitbehandlung nach akuter Phase einer bipolaren Störung; Zusätzlich: Add-On bei therapieresistenter Posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)	1x3,3-8,9 mg/d	30-60 h	5-8 h	+
Topiramat	Ind.: Epilepsie Zusätzlich: Angststörung, „general psychiatric pathology“, depressive Symptomatik	2x200 – 250 mg/d	21 h	2-3 h	-
Valproat	Ind.: Epilepsie Zusätzlich: akute Manie, depressive S., Langzeitbehandlung nach akuter Phase o. „rapid cycling“ einer bipolaren Störung	Retardiert: 1-2x850 mg/d	10-15 h	ret.: 6-14 h	-

[2] Die bei den Patienten deklarierten Standarddosen resultieren entweder aus den Dosen der entsprechenden Studien zur Wirksamkeit bei Borderline-Patienten, aus den Empfehlungen des Buches „Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“, 7.Auflage (2008), Springer Medizin Verlag Heidelberg oder den Fachinformationen der jeweiligen Präparate. Erklärung der Abkürzung: 2x200 mg/d bedeutet, dass alle 12 h 100 mg appliziert werden sollen.

Tabelle 7: Informationen zu den Arzneistoffen mit Evidenz

Arzneistoff:	Indikation und zusätzliche Wirkungen auf häufige Komorbiditäten:	Dosierung:	HWZ:	Tmax:	QT-Intervall:
Amitriptylin	Ind.: depressive Erkrankungen Zusätzlich: PTBS	2-3x150 mg/d	10-28 h	1-5 h	+
Flupentixol	Ind.: Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen	1-3x3 mg/d	22-36 h	3-6 h	+
Haloperidol	Ind.: Schizophrenie, organisch bedingte Psychosen, akute manische Syndrome, akute psychomotorische Erregungszustände;	1-3x3,9 - 4,8 mg/d	24 h	2-6 h	+
Omega-3-Fettsäuren	-	1-1,2 g/d E-EPA + 0-0,9 g/d DHA	k.A.	k.A.	-

Tabelle 8: Informationen zu den Arzneistoffen mit geringer Evidenz

Arzneistoff:	Indikation und zusätzliche Wirkungen auf häufige Komorbiditäten:	Dosierung:	HWZ:	Tmax:	QT-Intervall:
Clonidin	Ind.: arterielle Hypertonie, hypertensive Notfälle; Zusätzlich: Opiatentzugssyndrom, Add-On bei Alkoholentzugssyndrom;	1-4x75-600 µg/d	10-20 h	2 – 3 h	-
Fluoxetin, Sertralin, Citalopram	Ind.: depressive Erkrankungen Zusätzlich: akute, chronische o. rezidivierende depressive S. einer bipolaren St., komorbide Depression bei BPS	Fluoxetin: 20-80 mg/d Sertralin: 1x50-200 mg/d Citalopram: 1x20-60 mg/d	 24 h 36 h	 4,5 – 8,4 h 4 h	+ + +

Naltrexon	Ind.: Entwöhnungsbehandlung bei Opiatabhängigkeit; Zusätzlich: Rückfallprophylaxe bei alkoholabhängigen Patienten	1x50-150 mg/d	13 h	k.A.	-
Oxcarbazepin	Ind.: Zur Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen	2x600-2400 mg/d	9 h	4,5 h	-
Quetiapin	Ind.: Schizophrenie, bipolare Störungen; Zusätzlich: depressive Erkrankungen, akute Manie, akute, chronische oder rezidivierende depressive Symptome einzeln bzw. parallel mit psychotischen S. einer bipolaren Erkrankungen;	2x150 - 450mg/d Ret.: 1x150 - 400mg/d	7-12h	1,5h Ret.: 6h	+
Venlafaxin	Ind.: depressive Erkrankungen Zusätzlich: generalisierte Angststörung	Retard: 1x75-225 mg/d	11 h	Ret. 5,5 – 9 h Unret. 2-3 h	+

Tabelle 9: Informationen zu den sonstigen Arzneistoffen, die eingesetzt werden können

Arzneistoff:	Indikation und zusätzliche Wirkungen auf häufige Komorbiditäten:	Dosierung:	HWZ:	Tmax:	QT-Intervall:
Alprazolam	Ind.: Panikstörungen mit o. ohne Agoraphobie Zusätzlich: generalisierte Angststörung, Alkoholentzugssymptomatik	1-3x0,5-6 mg/d	12-15 h	1-2 h	-
Diazepam	Ind.: bei akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen Zusätzlich: generalisierte Angststörung, Alkoholentzugssymptomatik	Diazepam: 1-2x3-60 mg/d	24-48 h	1 h	-

Levocetirizin, **Hydroxyzin**	Ind.: allergische Rhinitis, chron. idiopathische Urtikaria; Ind.: Symptomatische Behandlung von Pruritus, Prämedikation vor chirurgischen Eingriffen, generalisierte Angststörungen; Zusätzlich: Krisen u. Schlafstörungen bei BPS (Borderline-Persönlichkeitsstörung)	Levocetirizin: 1x5 mg/d Hydroxyzin: 2-3x25-75 mg/d	6-10 h 5-24 h	1 h 2 h	- +
Zolpidem	Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei BPS	1x10 mg/d abends (1h vor Einnahme keine Nahrungsaufnahme)	2- 4 h	0,5-3 h	-

Tabelle 10: Informationen zu den eingesetzten Arzneistoffen ohne Evidenz

Arzneistoff:	Indikation:	Dosierung:	HWZ:	Tmax:	QT-Intervall:
Amisulprid	Ind.: Behandlung von akuten o. chron. Schizophrenen Störungen	1-3x400-1200 mg/d	12 h	1 h + 3-4 h	+
Carbamazepin	Ind.: u.a. Epilepsie, Prophylaxe manisch-depressiver Phasen	1-2x300-1200 mg/d	Anfangs 36h bei Dauerth. 10-20h (Autoind.)	4-16h	-
Chlorprothixen	Ind: psychomotorische Unruhe u. Erregungszustände im Rahmen psychotischer Syndrome	1-3x15-400 mg/d Hypnotische Dosis: 15-100 mg/d	8 – 12h	4h	+
Gabapentin	Ind.: Epilepsie, neuropathische Schmerzen	3x900-4800 mg/d	50 – 10h	1,5 – 3h	-

Levetiracetam	Ind.: Epilepsie	2x1000-3000 mg/d	7h	1,3h	-
Levomepromazin	Ind.: Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- u. Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen, akute Erregungszustände bei manischen Episoden, zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/ oder chronischen Schmerzen	1-3x75-150 mg/d	k. A.	2 – 3h	+
Paroxetin	Ind.: depressive Erkrankungen, Zwangsstörungen, Panikstörungen mit o. ohne Agoraphobie, soziale Phobie, generalisierte Angststörungen Sonstige: PTBS, bipolare Störungen	1x20-50 mg/d	24h	k.A.	+
Pregabalin	Ind.: Neuropathische Schmerzen, Epilepsie, generalisierte Angststörungen; Zusätzlich: soziale Phobie, Fibromyalgie;	2-3x150-600 mg/d	6,3 h	1 h	-
Prothipendyl	Ind.: Zur Dämpfung bei psychomotorischen Unruhe- u. Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen	3-4x160-320 mg/d Hypnotische Dosierung: 1x20-80 mg/d	2-3 h	k.A.	+
Trazodon	Ind.: Depressive Erkrankungen	Antidepressive Dosierung: 1x200-400 mg/d; Hypnotische Dosierung: 1x25 – 100 mg/d	k.A.	4 h	+
Ziprasidon	Ind.: Schizophrenie, manische oder gemischte Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen	2x40-160 mg/d	6,6 h	6-8 h	+

Es folgen die Interaktionstabellen, die die Interaktionen zwischen den Arzneistoffen mit Evidenz untereinander sowie mit Wirkstoffen, die empfohlen bei den häufigsten Komorbiditäten sind, anzeigen. Zur Unterscheidung ist die Schriftfarbe der Interaktionen der „Avoid/Use Alternative"- rot, der „Monitor/Modify Therapy"- orange und der „Caution Advised"-Kategorie schwarz. Die unterschiedlichen Komplikationen wurden nummeriert (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: Legende der Interaktionstabellen

1	Verlängerung des QT-Intervalls/Arrhythmien
2	Zentral dämpfende Effekte u./o. psychomotorische Beeinträchtigungen
3	Erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. MNSs
4	Erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH u./o. Hyponatriämie
5	Veränderte Plasmakonzentrationen durch veränderten Metabolismus möglich
6	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von anticholinergen NW
7	Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperpyrexie
8	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Krampfanfällen
9	Kombination schwächt den antihypertensiven Effekt ab
10	Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hypotension
11	Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Hyperammoniämie
12	Erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Enzephalopathie
13	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Kopfschmerzen, Schwindelanfällen, Übelkeit und Schläfrigkeit
14	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von neurotoxischen NW
15	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von extrapyramidal motorischen Nebenwirkungen
16	Erhöhtes Risiko für das Auftreten von Ataxie, Schwindelanfällen, Diplopie, unscharfes Sehen
X↓	Die Plasmakonzentration des Stoffes X kann erniedrigt sein
X↑	Die Plasmakonzentration des Stoffes X kann erhöht sein
C_X	Die Plasmakonzentration des Stoffes X muss überwacht werden
Na	Die Natrium-Plasmakonzentration muss überwacht werden
RR	Der Blutdruck muss überwacht werden
	Interaktion der Kat. „Avoid/Use Alternative"
	Interaktion der Kat. „Monitor/Modify Therapy"
	Interaktion der Kat. „Caution Advised"

Beispiel:

	Amitriptylin	Bedeutung
Citalopram	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	Die Plasmakonzentrationen von Natrium und Amitriptylin müssen überwacht werden, da es zu einer Hyponatriämie bzw. zu erhöhten Amitriptylin-Plasmakonzentrationen infolge einer veränderten Metabolisierung kommen kann. Dazu besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. eines malignen neuroleptischen Syndroms auf Grund additiver Effekte.

Tabelle 12: Interaktionstabelle der Arzneistoffe mit Evidenz:

Avoid/ Use Alternative Monitor/Modify Therapy Caution Advised	Amitriptylin	Aripiprazol	Citalopram	Clonidin	Diazepam	Escitalopram	Fluoxetin	Haloperidol	Hydroxyzin	Flupentixol	Lamotrigin	Levocetirizin	Naltrexon	Olanzapin	Oxcarbazepin	Quetiapin	Sertralin	Topiramat	Valproat	Venlafaxin	Zolpidem
Amitriptylin	X	-	3,5 (A↑) Na, 4	RR, 2,9	2	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	Avoid: 1,2,8	2,6	1,2,3	-	2	-	2,6,7	2,3,5 (A ↓ o. ↑)	1,2,7	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	2	C_A, Na, 2,5 (A↑)	Na, 1,3,4	2
Aripiprazol	-	X	3,5 (A↑)	RR, 2,10	RR, 2,10	3,5 (A↑)	C_A, 3,5 (A↑)	C_A, 2,5 (A↑)	2,6	2,3	-	2	-	2	C_A, 5 (A↓)	2	3,5 (A↑)	2	2	3	2
Citalopram	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	3,5 (A↑)	X	-	-	Avoid: 3,4	Avoid: 3,4	Avoid: 1,3, 4,5	-	1,3	-	-	-	3	C_A, 3,4,5 (C↓ o. ↑)	3	Avoid: 3,4	-	Na, 4	Avoid: 3,4	-
Clonidin	RR, 2,9	RR, 2,10	-	X	2	-	-	RR, 2,10	2	2	-	2	-	RR, 2,10	2	RR, 2,10	-	2	2	-	2
Diazepam	2	-	-	2	X	-	Avoid: 2,5 (D↑)	2	2	2	-	2	-	2	-	2	2,5 (D↑)	2,5 (D↑)	2,5 (D↑)	-	2
Escitalopram	C_A, **Na, 3,4,5 (A↑)**	3,5 (A↑)	Avoid: 3,4	-	-	X	Avoid: 3,4	Avoid: 1,3, 4,5 (H↑)	-	1,3	-	-	-	3	3,4	3	Avoid: 3,4	-	Na, 3	Avoid: 3,4	-
Fluoxetin	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	C_A, 3,5 (A↑)	Avoid: 3,4	-	Avoid: 2,5 (D↑)	Avoid: 3,4	X	Avoid: 1,3, 4,5 (H↑)	-	1,2,3	-	-	-	3	C_F, 3,4,5 (F ↑)	3	Avoid: 3,4	-	Na, 3	Avoid: 1,3, 4,5 (V↑)	-
Haloperidol	Avoid: 1,2, 5,8	C_A, 2,5 (A↑)	Avoid: 1,3,4,5	RR, 2,10	2	Avoid: 1,3,4,5 (H↑)	Avoid: 1,3,4,5 (H↑)	X	2,6	1,2,3	-	2	-	2	2	Avoid: 1,2	Avoid: 1,3,4,5 (H↑)	2	2	Avoid: 1,3, 4,5 (H↑), 8	2
Hydroxyzin	2,6	2,6	-	2	2	-	-	2,6	X	2,6	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-

Flupentixol	1,2,3	2,3	1,3	2	2	1,3	1,2,3	1,2,3	2,6	X	-	2		2,3	2,3	1,2,3	1,2,3	2	2	1,2,3	2
Lamotrigin	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	C_L, 5,13 (L ↓)	-	-	-	$C_{V,L}$, 5 (V↓, L↑)	-	-
Levocetirizin	2	2	-	2	2	-	-	2	-	2	-	X	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Naltrexon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-	-	-	-	-	-	-
Olanzapin	2,6,7	2	3	RR, 2,10	2	3	-	2	-	2,3	-	-	-	X	2,5 (Ol. ↑)	-	-	-	-	-	-
Oxcarbazepin	2,3,5 (A ↓ o. ↑)	C_A, 2,5 (A↓)	C_C, 3,4,5 (C↓ o. ↑)	2	-	3,4	C_F, 3,4,5 (F ↑)	2	2	2,3	C_L, 5 (L ↓), 13	2	-	2,5 (Ol. ↑)	X	2,5 (Q↓)	C_S, 3,4,5 (S↓ o. ↑)	2	2,5 (O↓)	3,4	2
Quetiapin	1,2,7	2	3	RR, 2,10	2	3	-	Avoid: 1,2	-	1,2,3	-	-	-	-	2,5 (Q↓)	X	-	-	-	-	-
Sertralin	C_A, Na, 3,4,5 (A↑)	-	Avoid: 3,4 5 (A↑)	-	2,5 (D↑)	Avoid: 3,4	Avoid: 3,4	Avoid: 1,3, 4,5 (H↑)	-	1,2,3	-	-	-	-	C_A, 3,4,5 (S↓ o. ↑)	-	X	-	Na, 4	Avoid: 3,4	-
Topiramat	2	2	-	2	2,5 (D↓)	-	-	2	-	2	-	-	-	-	2	-	-	X	TOX., 11,12	-	-
Valproat	C_A, Na, 2,5 (A↑)	2	Na, 4	2	2,5 (D↓[3])	Na, 3	Na, 3	2	-	2	-	-	-	-	2,5 (O↓)	-	Na, 4	TOX., 11,12	X	-	-
Venlafaxin	Na, 1,3,4	3	-	-	-	Avoid: 3,4	Avoid: 1,3, 4,5 (V↑)	Avoid: 1,3, 4,5 (H↑), 8	-	1,2,3	-	-	-	-	3,4	-	Avoid: 3,4	-	Na, 4	X	-
Zolpidem	2	2	-	2	2	-	-	2	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	X

[3] Valproat verdrängt Diazepam aus der Proteinbdg.

Tabelle 13: Interaktionstabelle für die Arzneistoffe mit Evidenz und die empfohlenen Wirkstoffe der häufigsten Komorbiditäten

Avoid/ Use Alternative Monitor/Modify Therapy Caution Advised	Amitriptylin	Aripiprazol	Citalopram	Clonidin	Diazepam	Escitalopram	Fluoxetin	Haloperidol	Hydroxyzin	Flupentixol	Lamotrigin	Levocetirizin	Naltrexon	Olanzapin	Oxcarbazepin	Quetiapin	Sertralin	Topiramat	Valproat	Venlafaxin	Zolpidem
Risperidon	2,7	2	3,5 (R↑)	RR, 2,10	2	3,5 (R↑)	3,5 (R↑)	Avoid: 2,5 (R↑)	2,6	2,3, 6	-	2	-	2	2,5 (R↓)	2	3,5 (R↑)	2	2	3	2
Lithium	14	-	3	-	-	3	3	15	-	3,5 (L↑ F↑)	-	-	-	-	-	-	3	C_{Li}, 5 (L↓)	-	3	-
Carbamazepin	C_A, 5 (A↓)	C_A, 5 (A↓)	Na, 3,4	-	2,5 (D↓)	Na, 3,4	C_C, 5 (C↑) Na, 3,4	C_H, 5 (H↓), 2	-	2,3	C_L, 5 (L↓), 16	2	-	5 (O↓)	2, 5 (O↓)	5 (Q↓)	3,4	5 (T↓)	C_V, C_V, 5 (V↓, C↑)	3,4	-
Paroxetin	Na, 3,4, C_A, 5 (A↑)	C_A, 5 (A↑), 3	Avoid: 3,4	-	-	Avoid: 3,4	Avoid: 3,4	Avoid: 1,3,4,5 (H↑)	-	1,3	-	-	-	3	Na 3,4	3	Avoid: 3,4	-	Na, 4	Avoid: 3,4	-
Mirtazapin	2,3	2	3	Avoid: 2,9	2	3	3,5 (M↑)	2,5 (M↑)	2	2,3	-	2	-	2	2,5 (M↓)	2	3	2	2	3	2
Desipramin	-	-	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	RR, 9	2	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	Avoid: 1,2,6,7	2,6	2,3, 5 (D↑) 6	-	2	-	2,6,7	2,3,5 (D↑/ ↓)	1,2,7	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	2	C_D, 2,5 (D↑)	Na, 1,3,4	2
Doxepin	-	-	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	RR, 9	2	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	-	Avoid: 1,2,6,7	2,6	1,2, 5 (D↑) 3,6	-	-	-	2,6,7	2,3,5 (D↑/ ↓)	1,2,7	C_D, Na, 3,4,5 (D↑)	2	C_V, 2 (V↑)	Na, 1,3,4	2
Bupropion	C_A, 5 (A↑), 8	-	-	-	-	-	C_F, 5 (F↑)	5 (H↑), 8	-	8	-	-	-	C_B, 8	-	C_B, 8	C_S, 5 (S↑)	-	-	8	-
Trazodon	Na, 2,3,4	2	Na, 3,4	2	2	Na, 3,4	Na, 3,4	Avoid: 1,2,3	2	1,2, 3	-	2	-	2	C_T, Na, 2,3,4,5, (T↓)	2	Na, 3,4	2	Na, 2,3,4	Na, 3,4	2

Tabelle 14: Interaktionstabelle der für die häufigsten Komorbiditäten empfohlenen Arzneistoffe untereinander

Avoid/ Use Alternative Monitor/ Modify Therapy Caution Advised	Bupropion	Carbamazepin	Desipramin	Doxepin	Lithium	Mirtazapin	Paroxetin	Pregabalin	Risperidon	Trazodon
Bupropion	X	5 (B ↓)	5 (D↑), 8	5 (D↑), 8	-	8	C_P, 5 (P↑)	5 (P↑)	8	8
Carbamazepin	5 (B ↓)	X	C_D, 5 (D↓), 2	C_D, 5 (D↓)	14	5 (M↓)	Na, 3,4	-	5 (R↓)	Na, 3, C_T, 5 (T↓)
Desipramin	5 (D↑), 8	C_D, 5 (D↓), 2	X	-	14	2,3	C_D, 5 (D↑), Na, 3,4	2	2,7	Na, 2,3,4
Doxepin	5 (D↑), 8	C_D, 5 (D↓)	-	X	14	2,3	C_D, 5 (D↑), Na,, 3,4	2	2,8	Na, 2,3,4
Lithium	-	14	14	14	X	3, 15	3	-	-	-
Mirtazapin	8	5 (M↓)	2,3	2,3	15	X	3,5 (M↑)	-	-	3
Paroxetin	C_P, 5 (P↑)	Na, 3,4	C_D, 5 (D↑), Na, 3,4	C_D, 5 (D↑), Na, 3,4	3	3,5 (M↑)	X	-	3,5 (R↑)	Na, 3,4
Pregabalin	-	-	2	2	-	-	-	X	2	-
Risperidon	8	5 (R↓)	2,7	2,8	-	2	3,5 (R↑)	2	X	2
Trazodon	8	Na, 3, C_T, 5 (T↓)	Na, 2,3,4	Na, 2,3,4	-	3	Na, 3,4	-	2	X

5.2 Patientenauswertung

Die Patientenauswertung enthält die Daten der Patienten der Borderline-Station des Psychosomatischen Zentrums Waldviertel aus der Zeit vom 01.07. bis zum 31.10.2010. Aufgenommen wurden neben Alter, Gewicht, Größe und Diagnose auch drei Medikationen: Aufnahme-, Zwischen- und Entlassungsmedikation. Angegeben wird der Wirkstoff, das Präparat und die Dosierung sowie unter Umständen eine Bemerkung zu Abweichungen der Dosierung gegenüber der Empfehlung entsprechender Studien, des Buches „Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie“ oder der Fachinformationen des jeweiligen Präparates, bzw. zu fehlender oder geringer Evidenz. Leer stehende Präparate-Kästen bedeuten, dass ein Generikum appliziert wurde. Die Zwischenmedikation wurde nach der Hälfte des Aufenthaltes aufgenommen. Die Änderungen in den jeweiligen Medikationen sind entweder gelb (Veränderung der Zwischen- gegenüber der Aufnahmemedikation) oder grün (Veränderung der Entlassungs- gegenüber der Zwischenmedikation) hinterlegt (s.u.). Im Anschluss werden die Interaktionen in der Einordnung „Avoid/Use Alternative“, „Monitor/Modify Therapy“ und „Caution Advised“ angezeigt. Das Ende bildet ein „Assessment“, welches die aufgetretenen Auffälligkeiten beschreibt und diskutiert, sowie eine Einordnung der arzneimittelbezogenen Probleme in die Klassifizierung der PCNE (siehe Appendix 1). Besonders schwerwiegende Dosierungsprobleme werden graphisch verdeutlicht. Die Diagramme zeigen die Abhängigkeit der Plasmakonzentration des jeweiligen Arzneistoffes mit der Zeit. Hierzu wurde das Programm PharmaCalc v1.0 verwendet.

Tabelle 15: Legende zur Patientenauswertung

	Veränderung der Zwischen- gegenüber der Aufnahmemedikation
	Veränderung der Entlassungs- gegenüber der Zwischenmedikation
Bsp. Dosierungsangabe: 2x200 mg/d	Erklärung: alle 12 h sollen 100 mg appliziert werden
Evidenz ↓	geringe Evidenz
Dosierung ↓	Dosis des Arzneistoffs pro Tag ist zu gering oder Dosierungsintervall ist zu selten
Dosierung ↑	Dosis des Arzneistoffs pro Tag ist zu hoch oder Dosierungsintervall ist zu oft
Dosis ↓	Dosis des Arzneistoffs pro Tag ist zu gering
Dosis ↑	Dosis des Arzneistoffs pro Tag ist zu hoch
Dosierungsintervall ↓	Dosierungsintervall ist zu selten
Dosierungsintervall ↑	Dosierungsintervall ist zu häufig
	Leer stehende Präparate-Kästen bedeuten, dass ein Generikum angewendet wurde

Tabelle 16: Übersicht der aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme (vollst. Ansicht im Appendix 1)

P 2.1	Ungeeignetes / nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation
P 2.3	Unangebrachte Verdopplung der therapeutischen Gruppe oder des Wirkstoffs
P 2.4	Kontraindikation für Arzneimittel (inkl. Schwangerschaft / Stillen)
P 2.5	Keine klare Indikation für die Anwendung des Arzneimittels
P 3.1	Arzneimitteldosierung zu niedrig oder Dosierungsrate nicht häufig genug
P 3.2	Arzneimitteldosierung zu hoch oder Dosierungsrate zu häufig
P 5.1	Mögliche Interaktion[73]

Tabelle 17: Übersicht der Ursachen der aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme (vollst. Ansicht im Appendix 1)

C 1.1	Unpassende Arzneimittelauswahl
C 1.2	Unpassende Dosierungsauswahl

Patient 1

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
22 J.	150,8 kg	1,67 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typus (F60.31), Bulimia nervosa (F50.2), Hörminderung		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Ziprasidon 20 mg	Zeldox®	1-1-0-0	Dosierungsintervall (Standard: 2x40-160 mg/d), Evidenz fehlt
Ziprasidon 40 mg	Zeldox®	0-0-2-0	s.o.
Topiramat 50 mg	Topamax®	0-0-0-1	Dosierung ↓(Standard 2x200-250 mg/d)
Prothipendyl 80 mg	Dominal forte®	0-0-0-2	Dosierungsintervall ↓(Standarddosis: 4x160-320 mg/d als Hypnotikum 1x20-80 mg/d);
Lansoprazol 30 mg		1-0-0-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Ziprasidon 20 mg	Zeldox®	1-1-0-0	s.o.
Ziprasidon 40 mg	Zeldox®	0-0-2-0	s.o.
Topiramat 50 mg	Topamax®	0-0-1-0	s.o.
Prothipendyl f. 80 mg	Dominal®	0-0-0-2	s.o.
Lansoprazol 30 mg		1-0-0-0	-
Venlafaxin ret. 75 mg	Efectin ER®	1-1-0-0	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x150-250 mg/d), Evidenz ↓
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	Bei Bedarf	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Ziprasidon 40 mg	Zeldox®	0-0-1-0	Dosierungsintervall ↓(Standarddosis: 2x20-80 mg/d), Evidenz fehlt
Venlafaxin ret. 75 mg	Efectin ER®	2-1-0-0	Dosierungsintervall ↑(Retardiertes Präparat - 1x/d, Evidenz ↓
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	1-0-2-0	Dosis ↓(Standard: 2x100 mg/d)
Prothipendyl 80 mg	Dominal forte®	0-0-0-2	s.o.
Lansoprazol 30 mg		1-0-0-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Venlafaxin - Ziprasidon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer QT-Zeit-Verlängerung u. Arrhythmien, sowie eines Serotoninsyndrom u./o. MNS.

Monitor/ Modify Therapy:	
Pothipendyl– Ziprasidon– Venlafaxin	Monitor EKG: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Topiramat – Ziprasidon - Hydroxyzin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte u./o. psychomotorische Beeinträchtigungen.
Ziprasidon – Hydroxyzin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten anticholinerger NW.

Assessment:

- Ziprasidon: Das Dosierungsintervall sollte auf 2 x 40 mg/d geändert werden. Die Einnahme geschieht mit der Nahrung, da hierdurch die BV um 100 % ansteigt (von 0,3 auf 0,6). Abb. 3 zeigt die angewandte Ziprasidon-Medikation in schwarz. Der blaue Graph steht für die zweimal tägliche Dosierung von 60 mg.

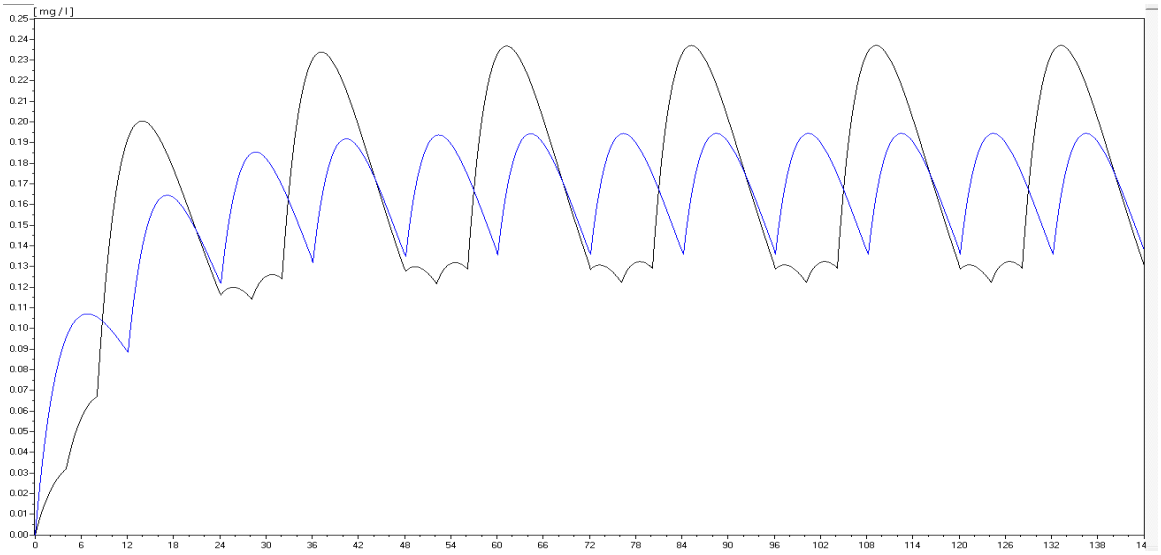


Abbildung 3 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Ziprasidon-Dosierung (2x40 mg/d + 1x40 mg/d) in schwarz und die empfohlene D. (2x40 mg/d) in blau. Man sieht die deutlich höheren Plasmaspitzen sowie eine höhere Fluktuation der angewandten Dosierung. Die Aufteilung der Dosierung würde zum einen beides verringern sowie eine höhere mittlere Plasmakonzentration am Tag bedeuten. Zum anderen wäre sie Compliance-freundlicher.

- Venlafaxin ret.: Das Dosierungsintervall sollte auf 1 x 150 mg/d geändert werden, da die aktuelle unregelmäßige Einnahme über den Tag verteilt der gleichmäßigen Kinetik des Retardpräparats entgegen wirkt. Durch die Gabe nach ca. 8 Stunden ergibt sich in etwa wieder die Kinetik und somit die Fluktuation eines unretardierten Präparats.
- Prothipendyl : Die Indikation ist unklar, da die verwendete Dosierung unter einer antipsychotischen und über einer hypnotischen Wirkung liegt.
- Topiramat: Die Dosis sollte auf mindestens 2 x 200 mg/d gesteigert werden. Die applizierte Dosierung liegt sehr wahrscheinlich unterhalb der therapeutischen Breite.
- Ziprasidon ist in Kombination mit anderen QT-Zeit-verlängernden Arzneistoffen kontraindiziert. Bei unvermeidbarer Kombination ist eine strenge EKG- und Elektrolyt-Kontrolle notwendig; andernfalls müssen Präparate abgesetzt werden.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, eines Serotoninsyndroms bzw. eines Malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet werden; außerdem müssen intensive EKG- und Elektrolyt- Kontrollen durchgeführt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	2.4	2.5	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.2	1.2	1.1

Patient 2

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
22 J.	70,8 kg	1,70 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typus mit komorbiden abhängigen, negativistischen, depressiven und histrionischen Merkmalen (F60.31) Thyreoiditis Hashimoto (E06.3)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	⅓-0-0-⅔	Dosis ↓(antidepressive Standarddosis: 1x200-400 mg/d)
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	bei Bedarf	

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-⅔	-
Levocetirizin 5 mg	Xyzall®	1-0-1-0	Dosierung ↑(Standard: 1x5 mg/d), Evidenz fehlt
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic	2-0-2-0	Dosis ↓ (Standard: 150 – 400 mg/d, ab 200 mg/d aufgeteilt auf 2 Einnahmen
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-0-½	Dosis ↓ (Standard: 50 – 150 mg/d), Evidenz ↓
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-⅓	-
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	2-0-2-0	s.o.
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-0-½	s.o.
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Chlorprothixen 15 mg	Truxal®	0-0-1-0	Evidenz fehlt
Levothyroxin 50 µg	Euthyrox®	½-0-0-0	-
Baldrian Drg.		0-0-0-2	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Trazodon - Chlorprothixen	Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für Arhythmien infolge einer QT-Zeit-Verlängerung, SIADH, Hyponatriämie, zentral dämpfende Effekte, und-psychomotorische Beeinträchtigungen.

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
Trazodon – Lamotrigin - Levocetirizin	Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte und psychomotorischer Beeinträchtigungen.

Assessment:

- Trazodon: Die Dosis in der Anfangsmedikation ist zu gering für eine antidepressive Wirkung und zu stark für eine hypnotische Dosierung. Ab der Zwischenmedikation ist die Dosierung in Ordnung, da es klar als Hypnotikum angewendet wird. (Standarddosis als Hypnotikum: 25-100 mg/d)
- Trazodon, Chlorprothixen und Hydroxyzin sind potentiell QT-Zeit-verlängernd und erfordern eine strenge EKG- u. Elektrolyt-Kontrolle.
- Der Einsatz von zwei ausschließlich dämpfenden Arzneimittel (Trazodon, Levocetirizin) neben Lamotrigin als einziges BPS-Symptom indiziertes und auch dämpfendes Präparat sind fragwürdig (Lamotrigin Tmax 2,5 h, Trazodon tmax 4 h, Levocetirizin tmax 0,9 h)
- Levocetirizin wird mit doppelt so hoher Dosierung wie empfohlen verabreicht.
- Die Dosierungen von Lamotrigin und Naltrexon liegen unterhalb der empfohlenen Dosis. Hier sollte man die Dosis steigern, um einerseits eine Wirkung zu erzielen und andererseits dadurch andere reine Add-on Präparate wie Trazodon, Levocetirizin oder Chlorprothixen einsparen zu können, was Compliance fördernd sowie pharmakoökonomischer wäre.
- Auf Symptome psychomotorischer Beeinträchtigung und einer Hyponatriämie muss geachtet werden; außerdem müssen intensive EKG- und Elektrolyt- Kontrollen durchgeführt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.2	1.1

Patient 3

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
50 J.	64,6 kg	1,64 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline Typ (F60.31)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg	Venaxibene®	1-0-0-0	Dosierung ↑ (Standard: 1x75-225 mg/d)
Venlafaxin ret. 225 mg	Venaxibene®	0-1-0-0	
Naltrexon 50 mg	Revia®	1-0-1-0	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1xtäglich), Evidenz ↓
Amisulprid 200 mg	Solian®	½-0-½-0	Evidenz fehlt
Valproat ret. 300 mg	Depakine chrono®	0-0-2-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Naltrexon 50 mg	Revia®	1-0-1-0	s.o.
Amisulprid 200 mg	Solian®	½-0-½-0	s.o.
Valproat ret. 300 mg	Depakine chrono®	0-0-2-0	-
Chlorprothixen 30 mg	Truxal®	1-0-1-0	Evidenz fehlt
Citalopram 20 mg		1-0-0-0	Evidenz fehlt
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	bei Bed.	-
Clonidin 0,15 mg	Catapresan®	bei Bed.	-
Chlorprothixen 30-50 mg	Truxal®	bei Bed.	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Naltrexon 50 mg	Revia®	1-0-1-0	s.o.
Amisulprid 200 mg	Solian®	½-0-½-0	s.o.
Valproat ret. 300 mg	Depakine chrono®	0-0-2-0	-
Chlorprothixen 30 mg	Truxal®	1-0-1-0	s.o.
Citalopram 20 mg		2-0-0-0	s.o.
Prothipendyl 80 mg	Dominal f®	0-0-0-1	-
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	bei Bed.	
Chlorprothixen 30-50 mg	Truxal®	bei Bed.	

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Venlafaxin - Valproat - Citalopram	Monitor Na-Spiegel: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH und einer Hyponatriämie.
Amisulprid – Chlorprothixen – Citalopram – Olanzapin - Prothipendyl;	Monitor EKG u. Elektrolyte: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Chlorprothixen - Citalopram	Die hepatische Metabolisierung von Chlorprothixen über CYP 2D6 kann gehemmt sein. Infolge dessen besteht ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.
Chlorprothixen – Citalopram - Olanzapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. MNS.
Valproat – Amisulprid - Chlorprothixen – Olanzapin – Prothipendyl	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende Effekte u. psychomotorische Beeinträchtigungen.

Assessment:

- Venlafaxin: Durch die zweimalig aufeinanderfolgende Gabe wird der Retard-Kinetik des Venlafaxin-Präparats entgegengewirkt. Resultat ist eine Kinetik mit höherer Fluktuation. Dazu ist die Dosis oberhalb der Empfehlungen
- Naltrexon: Auch hier weicht das Dosierungsintervall von Empfehlung ab. Neben der Kinetik beeinträchtigt es zusätzlich die Compliance, da das Dosierungsintervall auch bei der Entlassungsmedikation unverändert weiterbesteht.
- Zu Beginn und unter steady-state Bedingungen der Amisulprid, Citalopram, Chlorprothixen bzw. der Prothipendyl-Applikation muss auf Grund des QT-Zeit verlängernden Potentials eine strenge EKG (u. Elektrolyt)-Kontrolle durchgeführt und auf Hinweise für eine Hyponatriämie, ein Serotonin- und MNS geachtet werden. Auch die Bedarfsmedikation mit Clonidin und Olanzapin können die QT-Zeit verlängern.
- Bei der Entlassungsmedikation wird neben den zentral dämpfenden Arzneistoffen Amisulprid, Valproat und Chlorprothixen auch Prothipendyl als Hypnotikum angewendet. Eine Möglichkeit wäre, durch Verabreichung der Valproat-Dosis am Mittag eine Schlafinduktion am Abend zu bewirken, da die maximale Plasmakonzentration von Valproat individuell erst nach 6 bis 14 Stunden auftritt.
- Nur Valproat besitzt eine klare Evidenz bei der Therapie der BPS.

- Fragwürdige Kombination von zwei Neuroleptika (Amisulprid, Chlorprothixen)
- Chlorprothixen: Der Einsatz eines Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) könnte Rückschlüsse über eine mögliche Dosisanpassung geben.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	2.3	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.1

Patient 4

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
20 J.	56 kg	1,56 m
Diagnose:		
Rez. Depression, derzeit mittelgrad. Episode (F 33.1), Soziale Phobie(F 40.1)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Sertralin 50 mg		1-0-0-0	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Sertralin 50 mg		1-0-0-0	

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
-	-

Assessment:

- SSRIs sind bei Depressionen und sozialer Phobie indiziert und nach Leitlinie (AWMF Leitlinie Depressionen (2009) bzw. AWMF Leitlinie Persönlichkeitsstörungen (2008)) empfohlen.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	-
Ursachen:	-

Patient 5

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
21 J.	70 kg	1,72 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typus (F60.31), Bipolare affektive Störung (bipolare-II Störung) (F31.8)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg	Efectin®	1-0-0-0	-
Trazodon ret. 75 mg	Trittico®	0-0-0-1/3	-
Amisulprid 200 mg	Solian®	1-0-1-1/2	-
Valproat ret. 300 mg	Convulex®	1-0-1-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg	Efectin®	1-0-0-0	-
Amisulprid 200 mg	Solian®	1-0-1-0	-
Valproat ret. 300 mg	Convulex®	1-0-1-0	-
Chlorprothixen 15-30 mg	Truxal®	Bei Bed.	-
Clonidin 0,15 mg	Catepresan®	Bei Bed.	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg	Efectin®	1-0-0-0	s.o.
Amisulprid 200 mg	Solian®	0-0-½-0	Dosierung ↓(Standard: 1-3x400-1200 mg/d)
Valproat ret. 300 mg	Convulex®	1-0-1-0	-
Chlorprothixen 15-30 mg	Truxal®	Bei Bed.	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Venlafaxin - Chlorprothixen	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer QT-Zeit Verlängerung, Arrhythmien u./o. MNS.
Chlorprothixen - Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit Verlängerung, Arrhythmien, zentral dämpfende Effekte und psychomotorische Beeinträchtigungen.

Monitor/Modify Therapy:	
Valproat - Venlafaxin	Monitor Na-Spiegel: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, einer Hyponatriämie, zentral dämpfender Effekte und psychomotorischer Beeinträchtigungen.
Trazodon - Venlafaxin	Monitor Na-Spiegel: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, einer Hyponatriämie, eines Serotoninsyndroms u./o. MNS.
Amisulprid – Trazodon – Chlorprothixen	Monitor EKG u. Elektrolyt: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Valproat – Trazodon - Chlorprothixen - Clonidin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende Effekte und psychomotorische Beeinträchtigungen.

Assessment:

- Amisulprid, Trazodon und Chlorprothixen sind QT-Zeit-verlängernde Substanzen und bedingen eine strenge EKG- u. Elektrolyt-Kontrolle.
- Valproat ist neben BPS auch zur Langzeitbehandlung von bipolaren Störungen empfohlen.
- Trazodon: Bei der Aufnahmemedikation in hypnotischer Dosierung ist es neben dem zentral dämpfenden Valproat eventuell überflüssig.
- Amisulprid ist in der Entlassungsmedikation deutlich unter der Dosierungsempfehlung. Fraglich ist, ob es in dieser Dosierung überhaupt im therapeutischen Bereich liegt.
- Nur Valproat besitzt eine Evidenz zur therapeutischen Wirkung bei BPS u. bipolarer Störung
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, einer Hyponatriämie, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	3.1	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.1

Patient 6

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
17 J.	84,4 kg	1,72 m
Diagnose:		
Akzentuierungen in der Persönlichkeitsentwicklung hinsichtlich selbstunsicherer, dependenter und emotional-instabiler Anteile, ADHS (F90.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon 50 mg	Trittico®	0-0-0-1	-
Citalopram 20 mg	Seropram®	1-0-0-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Methylphenidat ret. 38,5 mg	Concerta®	1-0-0-0	-
Prothipendy 80 mg	Dominal®	0-0-0-½	-
Levocetirizin 5mg	Xyzall®	1-0-0-0	-
Chlorprothixen 15-30 mg	Truxal®	Bei Bed.	-
Clonidin 0,15 mg	Catapresan®	Bei Bed.	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Methylphenidat 10 mg	Ritalin®	2-2-0-0	-
Levocetirizin 5 mg	Xyzall®	1-0-0-0	-
Prothipendy 80 mg	Dominal®	0-0-0-½	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Trazodon - Citalopram	Monitor Na-Spiegel: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Serotoninsyndrom u./o. MNS.

Caution advised:	
Clonidin – Levocetirizin – Chlorprothixen	Additive Effekte bezüglich zentral dämpfender Effekte u. psychomotorische Beeinträchtigungen.
Methylphenidat – Clonidin	Fallberichte bestehen über einen plötzlichen Herztod (unbekannter Mechanismus).

Assessment:

- Trazodon: Interaktionen auf Grund der geringen Dosierung nicht schwerwiegend. Dennoch sollte der Natrium-Spiegel kotrolliert und auf Symptome der oben genannten Komplikationen geachtet werden.
- Clonidin: Auf Grund der Fallberichte sollte in Betracht gezogen werden, ob nicht andere Präparate besser geeignet wären.
- Methylphenidat: Die Umstellung von Concerta® auf Ritalin® ist nicht nachvollziehbar.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, einer Hyponatriämie, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	5.1
Ursachen:	1.2

Patient 7

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
43 J.	81,5 kg	1,83 m
Diagnose:		
kombinierte Persönlichkeitsstörung (F61.0) mit deutlichen dependenten, depressiven und ängstlich vermeidenden (selbstunsicheren) Anteilen sowie emotional-instabilen Zügen, ADHS (F90.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex®	1-0-0-0	-
Tiateptin 12,5 mg	Stablon®	0-1-0-0	Dosierung ↓(Standarddosis: 3x12,5 mg/d)
Quetiapin ret. 200 mg	Seroquel®	0-0-0-1	-
Pregabalin 150 mg	Lyrica®	0-0-0-1	Dosierungsintervall ↓(Standard: 2-3x/d)
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-2/3	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex®	1-0-0-0	-
Tiateptin 12,5 mg	Stablon®	0-1-0-0	s.o.
Quetiapin ret. 200 mg	Seroquel®	0-0-0-1	-
Pregabalin 150 mg	Lyrica®	0-0-0-1	s.o.
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-2/3	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Quetiapin ret. 200 mg	Seroquel®	0-0-0-1	-
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-1/3	-
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	1-$^{1}/_{2}$-0-0	Dosierungsintervall (Standard: 2-3x/d)
Citalopram 20 mg		1-$^{1}/_{2}$-0-0	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x/d)

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Escitalopram/ Citalopram - Trazodon	Monitor Na-Spiegel: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für ein SIADH, Hyponatriämie, Serotoninsyndrom u./o. MNS.
Citalopram - Quetiapin	Monitor EKG u. Elektrolyt: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Trazodon – Escitalopram/ Citalopram – Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndrom u./o. MNS.
Hydroxyzin - Quetaipin – Trazodon – Pregabalin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorischer Beeinträchtigungen.
Hydroxyzin – Quetiapin – Pregabalin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko zum Auftreten von UAWs.
Hydroxyzin - Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko zum Auftreten von anticholinergen Effekten.

Assessment:

- Tiateptin ist unterdosiert. Es ist daher fraglich, ob es einen zusätzlichen, antidepressiven Effekt neben Escitalopram aufweist.
- Pregabalin mit fragwürdiger Dosierung und Indikation. Wenn ein Effekt über den gesamten Tag erreicht werden soll, muss das Dosierungsintervall intensiviert werden.
- Citalopram: Die Entlassungsmedikation mit einer 1-$^{1}/_{2}$-0-0 Dosierung fördert weder die Compliance, noch bringt sie eine Verbesserung im Sinne einer gleichmäßigeren Kinetik, da die HWZ 36 h beträgt (Siehe auch Abb. 4).

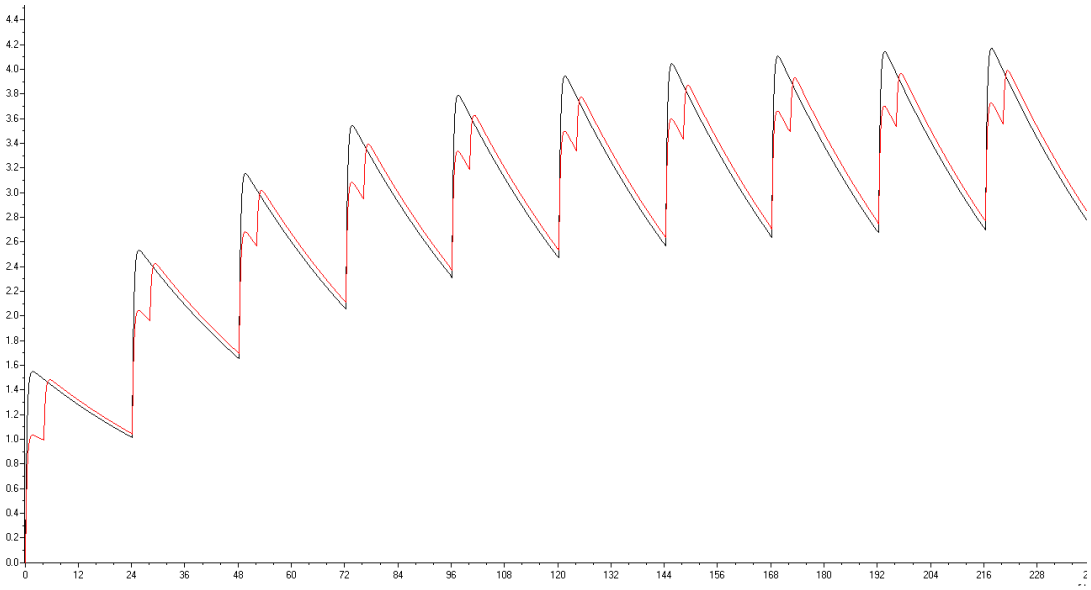


Abbildung 4 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die aufgeteilte Dosierung von Citalopram und die empfohlene einmal tägliche Dosierung. In diesem Fall besteht kein Nutzen einer Aufteilung, sondern vielmehr ein Risiko einer schlechteren Compliance.

- Trazodon: Die Interaktionen sind auf Grund der niedrigen Dosierung nicht schwerwiegend. Der Patient wird durch Pregabalin abends gedämpft, daher ist es fraglich, ob Trazodon als zusätzliches Hypnotikum nötig ist.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive EKG- und Elektrolyt- Kontrollen durchgeführt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.3	2.5	3.1	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.1

Patient 8

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
45 J.	73,5 kg	1,83 m
Diagnose:		
Sonstige spezifische Persönlichkeitsstörung (Narzistische Persönlichkeitsstörung (F60.8)), sonstige bipolare affektive Störung (F31.8)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	0-½-0-1	Dosierungsintervall ↑(Standard 1x/d)

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	0-½-0-1	s.o.

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
-	-

Assessment:

- Eine Änderung der Dosierung von Olanzapin auf einmal täglich ist möglich, da die Halbwertszeit 30 – 60 h beträgt.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE

Probleme:	3.2
Ursachen:	1.2

Patient 9

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
20 J.	45,2 kg	1,53 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typus (F60.31), ADHS im Erwachsenenalter (F90.0), Auffälligkeiten im Sozialverhalten bei Familienzerrüttung durch Scheidung (Z63.5)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Bemerkung
-	-	-	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-$^{1}/_{2}$-0	Dosis ↓ (Standard: 1x50-150 mg/d), Evidenz ↓
Dexibuprofen 300 mg	Seractil®	Bei Bedarf	-
Chloprothixen 15 – 30 mg	Truxal®	Bei Bedarf	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-1-0	s.o.
Methylphenidat 36,5 mg	Concerta®	1-0-0-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
-	-

Assessment: -

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	3.1
Ursachen:	1.2

Patient 10

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
18 J.	116,1 kg	1,75 m
Diagnose:		
Emotional-instabile Persönlichkeitsstörung vom Borderline-Typus (F60.31), Bulimia nervosa (F50.2), Rez. depressive Störung, derzeit leicht ohne somatisches Syndrom (F33.0), Adipositas (E66.9), CRP-Anstieg unklarer Genese, Sinustachykardie (I47.1)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Quetiapin 300 mg	Seroquel®	0-0-0-2	Dosierung ↑(Standard: 2x150-450 mg/d), Evidenz ↓
Sertralin 50 mg	Adjuvin®	2-0-0-0	-
Propranolol 20 mg	Inderal®	1-0-0-0	Dosierung überprüfen (s. Assessment, Standard f. tachykarde HRST: 2-3x40-80 mg/d)
Lamotrigin 50 mg	Gerolamic®	1-0-0-2	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Quetiapin 300 mg	Seroquel®	0-0-0-2	s.o.
Sertralin 50 mg	Adjuvin®	2-0-0-0	-
Propranolol 20 mg	Inderal®	1-0-0-0	s.o.
Lamotrigin 50 mg	Gerolamic®	1-0-0-2	-
Chlorprothixen 30 – 50 mg	Truxal®	Bei Bedarf	-
Clonidin 0,15 mg	Catapresan®	Bei Bedarf	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Quetiapin 300 mg	Seroquel®	0-0-0-2	s.o.
Sertralin 50 mg	Adjuvin®	2-0-0-0	-
Propranolol 20 mg	Inderal®	1-0-0-0	s.o.
Lamotrigin 50 mg	Gerolamic®	1-0-0-2	-

Interaktionen:

Avoid:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Quetiapin – Sertralin	Monitor EKG u. Elektrolyte: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien, ein Serotoninsyndrom u./o. MNS.

Caution advised:	
Lamotrigin - Sertralin	Diese Kombination kann Lamotrigin-Plasmapiegel erhöhen und damit die Gefahr von UAWs steigern (Mechanismus unbekannt, möglicherweise ist die Glucuronidierung gehemmt).
Propranolol - Sertralin	Diese Kombination kann Propranolol Serumspiegel erhöhen und damit zu Hypotension, Bradykardie und AV-Block führen (Metabolismus gehemmt).
Clonidin - Chlorprothixen - Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorische Beeinträchtigungen und Hypotension.

Assessment:

- Quetiapin: Zum einen liegt die Tagesdosis über der Empfehlung, zum anderen wird diese nur zu einem einzigen Zeitpunkt appliziert. Um den Spitzenspiegel zu verringern und um eine gleichmäßigere Kinetik zu erreichen, sollte auf 2x/d umgestellt werden. Abb. 5 zeigt in schwarz die angewandte Medikation, in blau die Aufteilung der angewandten Dosis und in grün das empfohlene Dosisregime.

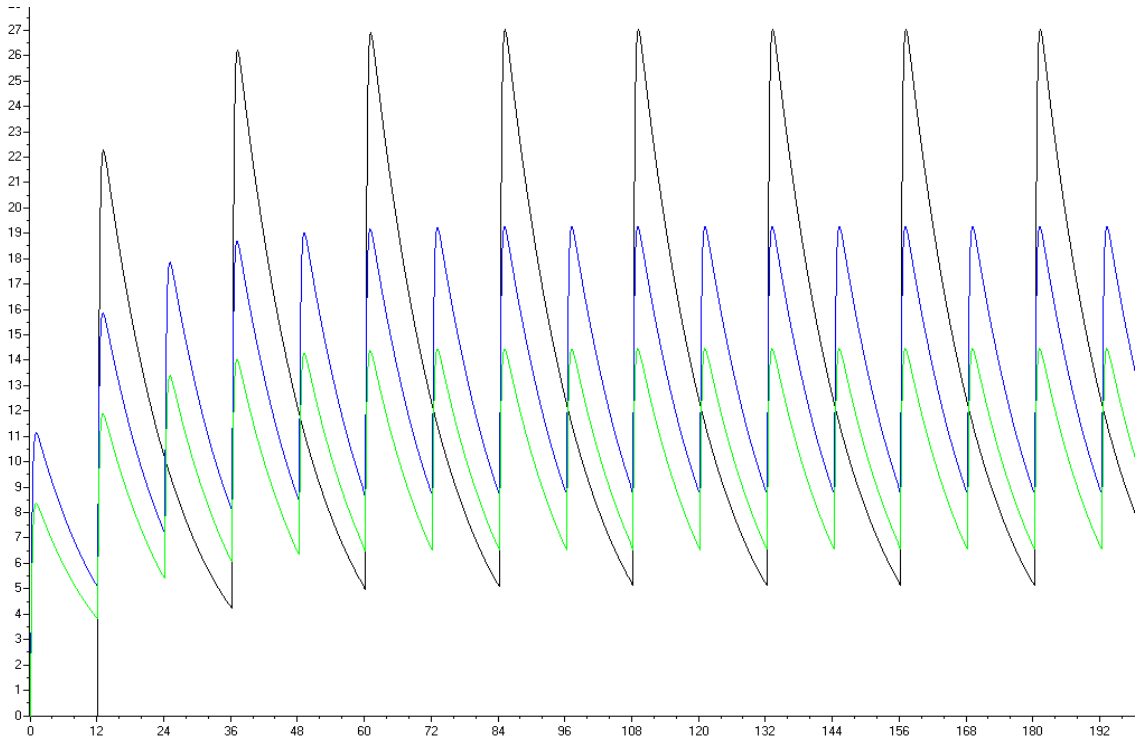


Abbildung 5 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Quetiapin-Dosierung(1x600 mg/d) in schwarz, die Aufteilung der angewandten D. (2x600 mg/d) in blau und die empfohlene D. (2x450 mg/d) in grün. Die Aufteilung der Dosierung würde schon die enormen Plasmaspitzen sowie die Fluktuation mindern und damit verbunden auch das Risiko für UAWs.

- Mit Quetiapin und Sertralin werden zwei potentiell QT-Zeit verlängernde AS angewendet – EKG- u. Elektrolyt-Kontrolle.
- Lamotrigin: Die Dosis ist steigerbar auf 200 mg/d. (Ab 200 mg/d aufteilen auf zwei Einzeldosen)
- Die Interaktion zwischen Lamotrigin u. Sertralin ist schwach, da die Lamotrigin Dosis morgens gering ist und sich Lamotrigin- und Sertralin-Spitzen nicht überschneiden; dennoch könnte die Lamotrigin Dosis auch nur einmal täglich gegeben werden.
- Propranolol: Formal ist die Dosierung unterhalb der Empfehlung. Beachtet man allerdings die Interaktion mit Sertralin, verändert sich auch die Metabolisierung und damit die Plasmakonzentration. In diesem Fall muss die Plasmakonzentration überprüft werden, um eine Aussage treffen zu können, inwieweit die Dosierung verändert werden sollte.
- Die Interaktion zwischen Propranolol und Sertralin könnte nur bei Aufdosierung von Propranolol gefährlich werden.
- Genaue Beobachtung des Patienten nach Applikation der Bedarfsmedikation auf Grund der additiven, zentral dämpfenden Wirkungen.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.2	1.1

Patient 11

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
28 J.	64,3 kg	1,74 m
Diagnose:		
Depressive Persönlichkeitsstörung (F60.9), Autoimmunhepatitis (K75.4)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg		1-0-0-0	-
Azathioprin 50 mg	Imurek®	3-0-0-0	-
Prednisolon 10 mg	Aprednisolon®	1-0-0-0	-
Urodesoxycholsäure 250 mg	Ursofalk®	1-0-0-0	-
Omeprazol 10 mg	Losec®	2-2-0-0	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x20-40 mg/d)

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg		1-0-0-0	-
Azathioprin 50 mg	Imurek®	3-0-0-0	-
Prednisolon 10 mg	Aprednisolon®	1-0-0-0	-
Urodesoxycholsäure 250 mg	Ursofalk®	1-0-0-0	-
Omeprazol 10 mg	Losec®	2-2-0-0	s.o.

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ret. 150 mg		1-0-0-0	-
Azathioprin 50 mg	Imurek®	2-0-0-0	-
Prednisolon 10 mg	Aprednisolon®	1-0-0-0	-
Urodesoxycholsäure 250 mg	Ursofalk®	1-1-1-0	-
Antiflat Drg.		2-2-2-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
-	-

Assessment:

- Venlafaxin und Omeprazol werden hepatisch metabolisiert, bei Leberfunktionsstörungen kann eine Dosisanpassung indiziert sein.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	3.2
Ursachen:	1.2

Patient 12

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
22 J.	62,3 kg	1,63 m
Diagnose:		
Ängstliche Persönlichkeitsstörung (F60.6)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Aripiprazol 15 mg	Abilify®	1-0-0-0	-
Sertralin 50 mg		1-0-0-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Aripiprazol 15 mg	Abilify®	1-0-0-0	-
Sertralin 50 mg		1-0-0-0	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Sertralin 50 mg		1-0-0-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
Sertralin - Aripiprazol	Der hepatische Metabolismus von Aripiprazol kann gehemmt sein und damit zu einem erhöhten Risiko von UAWs führen.
Sertralin - Aripiprazol	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für ein Serotoninsyndrom u./o. MNS.

Assessment:

- IA: Nur eine leichte bis mäßige CYP 2D6 Hemmung ausgehend von Sertralin. Dazu wird Aripiprazol nur geringfügig über CYP 2D6 und überwiegend über CYP 3A4 abgebaut. Wenn es zur Hemmung kommen sollte, besteht ein alternativer Metabolisierungsweg.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	5.1
Ursachen:	1.1

Patient 13

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
25 J.	62,3 kg	1,64 m
Diagnose:		
Kombinierte Persönlichkeitsstörung (F61.0) mit ausgeprägten histrionischen, emotional instabilen, selbstunsicheren und rigiden Anteilen		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
-	-

Assessment: -

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	-
Ursachen:	-

Patient 14

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
22 J.	51,9 kg	1,61 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typ (F60.31), Komplexe Traumatisierung (im Sinne einer k-PTBS, DESNOS nach DSM-IV(F43.1)), Gemischte dissoziative Störung (F44.7), Bipolar affektive Störung (F31.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex®	1-0-0-0	-
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-$^{2}/_{3}$	-
Zolpidem 10 mg	Zoldem®	0-0-0-1	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Sertralin 25 mg		1-0-0-0	Dosis ↓ (Standard: 1x50-200 mg/d);
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	1-0-0-0	Dosis ↓ (Standard: 200 mg/d);
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-1-0	Evidenz ↓
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	0-0-2-1	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x/d)

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Sertralin 25mg		1-0-0-0	s.o.
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	1-0-0-0	s.o.
Naltrexon 50 mg	Revia®	0-0-1-0	s.o.
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	0-0-1-2	s.o.
Prothipendyl 80 mg	Dominal	0-0-0-1	-
Olanzapin 5 mg	Zyprexa	Bei Bed.	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Sertralin – Olanzapin - Prothipendyl	Monitor EKG u. Elektrolyt: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Trazodon - Escitalopram	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. malignen neuroleptischen Syndroms.
Zolpidem - Trazodon	Additive Effekte bezüglich zentral dämpfender Effekte und psycho-motorischer Beeinträchtigung.
Sertralin - Lamotrigin	Möglicherweise ist die Metabolisierung über Glucuronidierung gehemmt - Gefahr von erhöhten Lamotrigin Plasmaspiegel.
Sertralin - Olanzapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u. MNS.
Olanzapin - Prothipendyl	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko zum Auftreten zentral dämpfender Effekte u./o. psychomotorische Beeinträchtigungen.

Assessment:

- Die Kombination von Trazodon mit Zolpidem ist fragwürdig, da mit Trazodon in der Dosierung als Hypnotikum zwei Hypnotika angewendet werden.
- Die IA zwischen Sertralin und Lamotrigin ist unbedeutend, da die Lamotrigin Dosis zu gering ist.
- Die Dosierungen von Sertralin und Lamotrigin liegen unter der Standarddosierung und damit wahrscheinlich unterhalb des therapeutischen Bereiches.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive EKG- und Elektrolyt- Kontrollen durchgeführt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	3.1	5.1
Ursachen:	1.1	1.2

Patient 15

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
52 J.	112 kg	1,86 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typ (F60.31) Diabetes mellitus II (E11.0), Adipositas (E66.0) Epilepsie (G40.0) 50 %ige Arteria tibialis posterior-Stenose li. (I73.9)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Olanzapin 10 mg	Zyprexa®	0-0-0-1	-
Chlorprothixen 15 mg	Truxal®	0-1-1-0	Evidenz fehlt
Gabapentin 300 mg	Neurontin®	1-1-1-0	-
Oxcarbazepin 300 mg	Trileptal®	1-1-1-0	Dosierungsintervall ↑ (Standard: 2 Einzeldosen)
Diazepam 5 mg	Gewacalm®	0-0-0-1	-
Sertralin 50 mg		2-0-0-0	Evidenz fehlt
Mirtazapin 30 mg	Mirtabene®	0-0-2-0	Dosis ↑(Standard: 1x30-45 mg/d), Evidenz fehlt
Hydromorphon 8 mg	Hydal®	1-0-1-0	-
Lornoxicam 8 mg	Xefo®	1-0-1-0	12 h Einnahmeintervall einhalten;
Gliclazid MR 30 mg	Diamicron®	2-0-0-0	-
Metformin 1000 mg	Diabetex®	1-0-1-0	-
Antiflat Drg.		1-1-1-0	-
Pantoprazol 40 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Diosmin 500 mg	Daflon®	1-0-1-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Olanzapin 10 mg	Zyprexa®	0-0-0-1	-
Chlorprothixen 15 mg	Truxal®	0-1-1-0	s.o.
Gabapentin 300 mg	Neurontin®	1-1-1-0	-
Oxcarbazepin 300 mg	Trileptal®	1-1-1-0	s.o.
Diazepam 5 mg	Gewacalm®	0-0-0-1	-
Sertralin 50 mg		2-0-0-0	-
Mirtazapin 30 mg	Mirta®	0-0-2-0	s.o.
Hydromorphon 8 mg	Hydal®	1-0-1-0	-
Lornoxicam 8 mg	Xefo®	1-0-1-0	s.o.
Gliclazid MR 30 mg	Diamicron®	2-0-0-0	-
Metformin 1000 mg	Diabetex®	1-0-1-0	-
Antiflat Drg.		1-1-1-0	-
Pantoprazol 40 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Diosmin 500 mg	Daflon®	1-0-1-0	-
Dexibuprofen 400 mg	Seractil®	Bei Bed.	-
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	Bei Bed.	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Bemerkung
Olanzapin 10 mg	Zyprexa®	0-0-0-1	-
Chlorprothixen 15 mg	Truxal®	0-1-1-0	s.o.
Gabapentin 300 mg	Neurontin®	1-1-1-0	-
Oxcarbazepin 300 mg	Trileptal®	1-1-1-0	s.o.
Diazepam 5 mg	Gewacalm®	0-0-0-1	-
Sertralin 50 mg		2-0-0-0	-
Mirtazapin 30 mg	Mirta®	0-0-2-0	s.o.
Hydromorphon 8 mg	Hydal®	1-0-1-0	-
Lornoxicam 8 mg	Xefo®	1-0-1-0	s.o.
Gliclazid MR 30 mg	Diamicron®	2-0-0-0	-
Metformin 1000 mg	Diabetex®	1-0-1-0	-
Antiflat Drg.		1-1-1-0	-
Pantoprazol 40 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Diosmin 500 mg	Daflon®	1-0-1-0	-
Dexibuprofen 400 mg	Seractil®	Bei Bed.	-
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	Bei Bed.	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Oxcarbazepin – Diazepam	Die hepatische Metabolisierung von Diazepam kann verändert sein. Die Folge sind reduzierte o. erhöhte Benzodiazepin-Plasmaspiegel. Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende Effekte und psychomotorische Beeinträchtigungen.

Monitor/ Modify Therapy:	
Dexibuprofen – Lornoxicam - Sertralin	Monitor Na-Spiegel: Die COX-Hemmung und Hemmung des Serotonin-Reuptakes erhöhen das Risiko für Blutungen. Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH und einer Hyponatriämie.
Metformin/Gliclazid – Olanzapin	Monitor Glukose: Antagonistische Effekte auf den Blut-Glukose-Spiegel.
Sertralin – Oxcarbazepin	Monitor Na: Die hepatische Metabolisierung von Sertralin kann verändert sein. Die Folge sind reduzierte, ineffektive oder erhöhte, toxische Sertralin-Spiegel. Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Serotoninsyndrom, MNS.
Sertralin – Olanzapin - Chlorprothixen	Monitor EKG u. Elektrolyt: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Sertralin - Gliclazid	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, einer Hyponatriämie und anderer UAWs.
Hydromorphon - Diazepam	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentral dämpfenden und atemdepressiven Effekten.
Diazepam - Mirtazapin - Olanzapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentral dämpfenden Effekten und psychomotorischen Beeinträchtigungen.
Sertralin - Diazepam	Möglicherweise erhöhte Diazepam-Plasmaspiegel (Mechanismus unbekannt).
Hydromorphon – Mirtazapin/Oxcarbazepin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko von zentral dämpfenden Effekten und psychomotorischer Beeinträchtigung.
Hydromorphon - Olanzapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko einer Obstipation, eines paralytischen Ileus, zentral dämpfender Effekte und psychomotorischer Beeinträchtigungen.
Mirtazapin - Oxcarbazepin	Hepatische Metabolisierung von Mirtazapin wird induziert - reduzierte Plasmaspiegel.
Mirtazapin - Sertralin - Olanzapin	Additive serotonerge Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms und MNS.

Assessment:

- Zigaretten 20 – 60/d: Der Abbau von Olanzapin kann induziert werden und damit in niedrigeren Plasmaspiegeln resultieren. Der Einsatz eines TDM könnte Rückschlüsse über eine mögliche Dosisanpassung geben.
- Der Einsatz von Antikonvulsiva, die eine Wirkung auf die Symptomatik der BPS zeigen, wäre sinnvoll (Valproat, Topiramat, Lamotrigin). Insbesondere Oxcarbazepin birgt ein enormes Interaktionspotential.
- Die Kombination der Antidepressiva Mirtazapin und Sertralin ist zwar bei einer Major Depression sinnvoll, aber in diesem Fall fehlt die Evidenz eines Antidepressivums.
- Die Kombination von Benzodiazepinen mit Opioiden birgt die Gefahr einer Atemdepression. Hier sollte eine Nutzen-Risiko Bewertung der abendlichen Diazepam Gabe vollzogen werden. Andere hypnotische Präparate sollten vorgezogen werden.
- Die Kombination von Lornoxicam, Dexibuprofen und Hydromorphon ist nicht mit dem Stufenschema der WHO vereinbar. Es sollte eine Dosiserhöhung des Opioids in Erwägung gezogen werden, da Lornoxicam bereits mit der Tageshöchstdosis verabreicht wird.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, einer Hyponatriämie, eines paralytischen Ileus, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive Glukose-, EKG- und Elektrolyt-Kontrollen durchgeführt werden.
- Diazepam, Sertralin, Mirtazapin: Der Einsatz von TDM könnte Rückschlüsse auf mögliche Dosisanpassungen geben.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	2.3	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.1

Patient 16

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
31 J.	101 kg	1,78 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typ (F60.31), Colitis ulcerosa (K51.0), ADHD (F.90)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex	$^1/_2$-0-0-0	Dosis ↓(Standard: 1x10 mg/d), Evidenz fehlt
Sulfasalazin 500 mg	Salazopyrin	1-1-1-0	-
Diazepam 10 mg	Psychopax-Tropfen	0-0-0-1	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex	2-0-0-0	Dosis ↑, s.o.
Prothipendyl 80 mg	Dominal	0-0-0-1$^1/_2$	Dosis ↑ (Standard hypnotische Dosis: 1x20-80 mg/d)
Sulfasalazin 500 mg	Salazopyrin	1-1-1-0	-
Lynestrenol 5 mg	Orgametril	1-0-0-0	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Escitalopram 10 mg	Cipralex	2-0-0-0	s.o.
Prothipendyl 80 mg	Dominal	0-0-0-1$^1/_2$	s.o.
Sulfasalazin 500 mg	Salazopyrin	1-1-1-0	-
Lynestrenol 5 mg	Orgametril	1-0-0-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/Modify Therapy:	
Escitalopram – Prothipendyl	Monitor Natrium und EKG: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Serotoninsyndrom, MNS, QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
-	-

Assessment:

- Escitalopram: Für diesen AS fehlt die Evidenz. Dazu kann es in Kombination mit dem für eine hypnotische Indikation überdosierten Prothipendyl zu massiven Interaktionen kommen.
- Prothipendyl: Die empfohlene hypnotische Dosierung von 1x80 mg/d sollte eingehalten werden. Für die angewandte Dosierung fehlt die Indikation.
- Auf Symptome einer Hyponatriämie, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive EKG- und Elektrolyt-Kontrollen durchgeführt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	2.5	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1

Patient 17

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
40 J.	55 kg	1,68 m
Diagnose:		
Kombinierte Persönlichkeitsentwicklungsstörung mit deutlichen selbstunsicheren und emotional-instabilen Anteilen (F61.0), DESNOX (komplexe PTBS) (F43.1), Sinustachykardie (I47.1)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ER 150 mg	Efectin®	2-0-0-0	Dosis ↑ (Standard: 1x75-225 mg/d)
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-1 $^1/_3$	-
Lamotrigin 100 mg	Lamictal®	1-0-1-0	-
Quetiapin ret. 300 mg	Seroquel®	0-0-0-1	Dosierung ↑ (Standard retard: 1x150-400 mg/d);
Quetiapin 100 mg	Seroquel®	1-1-1-0	(Standard unret.: 2x150-450 mg/d)
Levomepromazin 75 mg	Nozinan®	0-0-0-1	-
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	$^1/_2$-$^1/_2$-$^1/_2$-1	-
Bisoprolol 1,25 mg	Concor Cor®	$^1/_2$-0-0-0	Dosis ↓(Standard bei Sinustachykardie: 1x5-10 mg/d)

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Venlafaxin ER 150 mg	Efectin®	2-0-0-0	s.o.
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-1 $^1/_3$	-
Lamotrigin 100 mg	Lamictal®	1-0-1-0	-
Quetiapin ret. 300 mg	Seroquel®	0-0-1-0	s.o.
Quetiapin 100 mg	Seroquel®	$^1/_2$-$^1/_2$-1-0	s.o.
Levomepromazin 75 mg	Nozinan®	0-0-0-1	-
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	$^1/_2$-$^1/_2$-$^1/_2$-1	-
Bisoprolol 1,25 mg	Concor Cor®	$^1/_2$-0-0-0	s.o.
Macrogole	Movicol®	1-0-0-0	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	Präparat	Dosierung	Bemerkung
Venlafaxin ER 150 mg	Efectin®	2-0-0-0	s.o.
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-1 $^1/_3$	-
Lamotrigin 100 mg	Lamictal®	1-0-1-0	-
Quetiapin ret. 300 mg	Seroquel®	0-0-1-0	s.o.
Quetiapin 100 mg	Seroquel®	$^1/_2$-$^1/_2$-1-0	s.o.
Levomepromazin 75 mg	Nozinan®	0-0-0-1	-

Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	1/2-1/2-1/2-1	-
Bisoprolol 1,25 mg	Concor Cor®	1/2-0-0-0	s.o.
Macrogole	Movicol	1-0-0-0	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Quetiapin – Hydroxyzin – Venlafaxin	Monitor EKG: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Hydroxyzin - Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende u. anticholinerge Effekte sowie psychomotorische Beeinträchtigungen.
Hydroxyzin - Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende Effekte.
Trazodon - Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für zentral dämpfende Effekte u. psychomotorische Beeinträchtigungen.
Quetiapin - Venlafaxin – Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms und MNS.

Assessment:

- Venlafaxin ist mit einer Dosis von 300 mg/d 33 % über der empfohlenen Standarddosis. Dazu fehlt der Kombination mit Trazodon die Evidenz (Trazodon in antidepressiver Dosierung).
- Trazodon, Quetiapin, Hydroxyzin und Levomepromazin haben eine dämpfende Wirkung. Es ist fraglich, ob diese additive Wirkung über den Tag dem Patienten nutzt. Levomepromazin (in hypnotischer Dosierung) und Hydroxyzin mit rein dämpfender Funktion sind potentiell abzusetzen.
- Die Dosierung bzw. die Präparate-Kombination von Quetiapin ist nicht Compliance fördernd. Retardierte Präparate sollten dies eigentlich fördern. Statt einer möglichen Einmaldosierung werden hier vier Applikationen vorgenommen.
- Die Dosierung von Bisoprolol beträgt mit 0,625 mg/d 12,5 % der empfohlenen Tagesdosis (siehe auch Abb. 6).

- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, eines Serotoninsyndroms und eines malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive EKG- und Elektrolyt-Kontrollen durchgeführt werden.

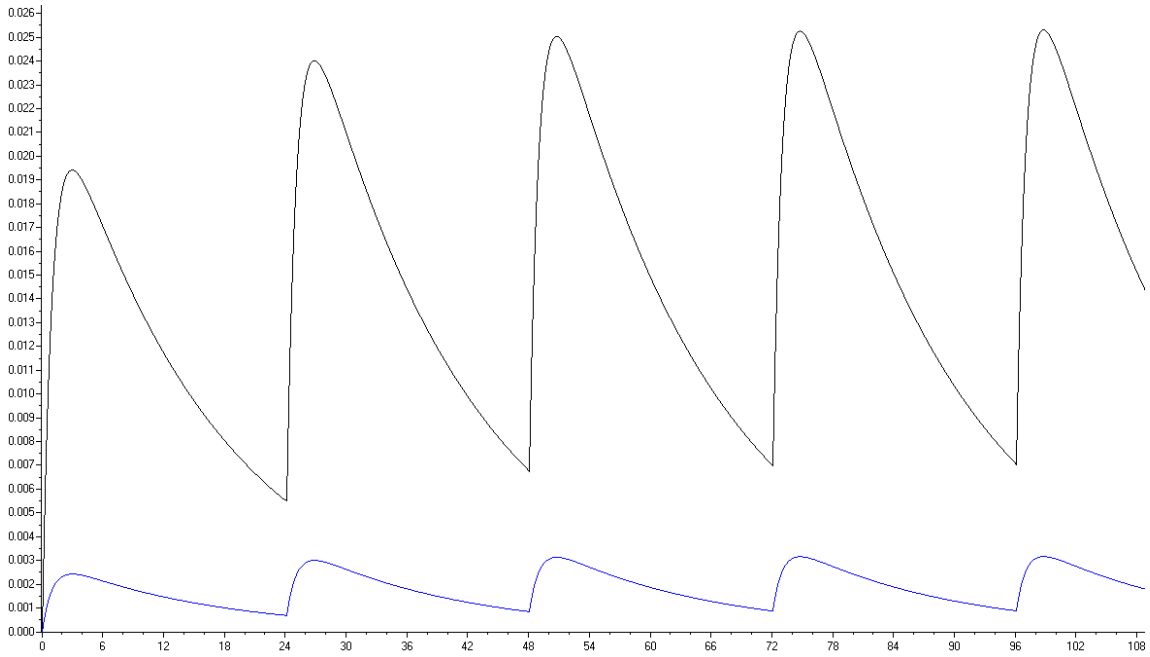


Abbildung 6 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Bisoprolol-Dosierung (1x0,625 mg/d) in blau sowie die empfohlene D. (1x5 mg/d) in schwarz. Deutlich zu sehen ist der enorme Unterschied der mittleren Plasmakonzentration. In dieser Dosierung dürfte ein therapeutischer Effekt nicht zu erwarten sein. Dementsprechend sollte entweder die Dosis erhöht oder nach Überprüfung der Indikation das Präparat abgesetzt werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.3	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.2	1.1

Patient 18

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
42 J.	69,6 kg	1,57 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline-Typ (F60.31), rezidiv. schwere depressive Störung (F33.2), Epilepsie (G40.9), St. p. tiefer Beinvenenthrombose (I80.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Haloperidol 10 mg	Haldol®	1-0-0-1	Dosis ↑ (Standard: 1-3x3,9-4,8 mg/d)
Amisulprid 400 mg	Solian®	$^1/_2$-$^1/_2$-0-1	Evidenz fehlt
Quetiapin 200 mg	Seroquel®	0-0-0-2	Evidenz ↓
Carbamezepin ret. 600 mg	Neurotop®	$^1/_2$-0-0-$^1/_2$	-
Escitalopram 10 mg	Cipralex®	1-0-0-0	-
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-2	-
Levetiracetam 1000 mg	Kepra®	1-1-1-0	Dosierungsintervall ↑(Standard 2x1000-3000 mg/d)
Biperiden ret. 4 mg	Akineton®	1-1-0-0	-
Pantoprazol 40 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Phenprocoumon 3 mg	Marcoumar®	Laut Pass	-
Olanzapin 10 mg	Zyprexa®	Bei Bed.	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Haloperidol 10 mg	Haldol®	1-0-0-1	s.o.
Amisulprid 400 mg	Solian®	$^1/_2$-$^1/_2$-0-1	s.o.
Quetiapin 200 mg	Seroquel®	0-0-0-2	s.o.
Carbamezepin ret. 600 mg	Neurotop®	$^1/_2$-0-0-$^1/_2$	-
Escitalopram 10 mg	Cipralex®	1-0-0-0	-
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-1 $^2/_3$	-
Levetiracetam 1000 mg	Kepra®	1-1-1-0	s.o.
Biperiden ret. 4 mg	Akineton®	1-1-0-0	-
Pantoprazol 40 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Phenprocoumon 3 mg	Marcoumar®	Laut Pass	-

***Entlassungsmedikation*:**

Zum Zeitpunkt der letzten Datenaufnahme war Patient noch nicht entlassen.

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Carbamazepin - Phenprocoumon	Carbamazepin induziert CYP 3A4 und damit den Metabolismus von Phenprocoumon, was zu erniedrigten INR-Werten führen kann - Monitor INR-Wert.
Escitalopram – Haloperidol	Der hepatische Metabolismus von Haloperidol über CYP 2D6 kann gehemmt sein. Die Folgen wären erhöhte Plasmaspiegel und damit ein erhöhtes Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung bzw. Arrhythmien. Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms, MNS, SIADH und Hyponatriämie.
Haloperidol – Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorische Beeinträchtigungen, QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.
Haloperidol – Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorischer Beeinträchtigungen, SIADH, Hyponatriämie, QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Monitor/Modify:	
Carbamazepin – Escitalopram - Trazodon	Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Serotonin-Syndroms u./o. MNS.
Carbamazepin – Haloperidol	Monitor Haloperidol-Spiegel: Der hepatische Metabolismus kann durch Carbamazepin induziert werden.
Carbamazepin – Trazodon	Monitor Trazodon-Spiegel: Der hepatische Metabolismus kann induziert werden durch Carbamazepin. Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie.
Escitalopram – Phenprocoumon	Monitor INR: Die antikoagulativen Effekte werden durch eine Serotonin-Reuptake Inhibition der Thrombozyten vergrößert – die Folge sind möglicherweise erhöhte INR-Werte und damit ein erhöhtes Risiko von Blutungen.
Pantoprazol – Phenprocoumon	Monitor INR: Die Kombination kann INR-Werte erhöhen und damit zu einem erhöhten Risiko von Blutungen führen (unbekannter Mechanismus).
Trazodon – Phenprocoumon	Monitor INR: Die Kombination kann INR-Werte erhöhen oder senken (Mechanismus unbekannt).

Caution advised:	
Carbamazepin – Quetiapin/Olanzapin	Die Quetiapin- u. Olanzapin-Plasmaspiegel können durch induzierten hepatischen Metabolismus reduziert sein.
Escitalopram – Olanzapin - Quetiapin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. MNS.
Haloperidol – Olanzapin – Quetiapin – Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentral dämpfenden Effekten und psychomotorischer Beeinträchtigung.

Assessment:

- Eine problematische Kombination von drei Neuroleptika, zwei Antidepressiva und zwei Antiepileptika wurde gewählt.
- Empfehlenswert wäre die Gabe eines Neuroleptikums mit Wirkung auch auf BPS-Symptomatik wie Aripiprazol oder Olanzapin und das Ausschleichen aller anderen zum Teil mit weitreichenden Interaktionen einhergehenden Präparate.
- Die Antiepileptika sollten umgestellt bzw. gekürzt werden und Präparate mit Wirkung auf BPS-Symptomatik wie Topiramat, Lamotrigin oder Valproat ausgewählt werden. Wichtig erscheint das Absetzen von Carbamazepin auf Grund der weitreichenden Interaktionen.
- Bei dieser Kombination und dem damit verbundenen massiven Interaktionspotential sind folgende Kontrollen unabdingbar: INR-Wert, EKG und Elektrolyte (v.a. Natrium u. Kalium). Dazu muss auf Symptome einer Hyponatriämie, psychomotorischer Beeinträchtigung, eines Serotoninsyndroms und malignen neuroleptischen Syndroms geachtet werden.
- Haloperidol: Die Dosis liegt mit 20 mg/d um 416 % über der in Studien an Patienten mit BPS gebrauchten Dosis.
- Levetiracetam: Dosierung kann bei gleicher Dosis auf 2x/d umgestellt werden.
- Olanzapin, Quetiapin, Trazodon, Haloperidol: Der Einsatz eines TDM könnte Rückschlüsse über mögliche Dosisanpassungen geben.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	2.3	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.1	1.2	1.1

Patient 19

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
36 J.	99,8 kg	1,88 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline-Typ (F60.31), Abhängigkeitssyndrom (F10.2)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Alprazolam 0,5 mg	Xanor®	½-0-0-0	Dosis ↓ (Standard: anfangs 1x0,5-1 mg/d abends, danach steigerbar), Evidenz fehlt
Omeprazol 40 mg	Omeg®	1-0-0-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Naltrexon 25 mg	Revia®	0-0-0-2	Evidenz ↓
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	0-0-0-2	-

***Entlassungsmedikation*:**

Zum Zeitpunkt der letzten Datenaufnahme war Patient noch nicht entlassen.

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Olanzapin – Zigarettenrauch	Monitor Olanzapin-Plasmakonzentration: Die hepatische Metabolisierung von Olanzapin kann induziert sein.

Caution advised:	
-	-

Assessment:

- Alprazolam: Die Dosis ist zu gering und sollte auf Grund der sedierenden Eigenschaften abends verabreicht werden.
- Zigaretten: 60/d – Olanzapin: Der Einsatz eines TDM könnte Rückschlüsse über eine mögliche Dosisanpassung geben.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	3.1	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.1

Patient 20

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
41 J.	85,4 kg	1,71 m
Diagnose:		
kombinierte Persönlichkeitsstörung (F61.1), rezidiv. depressive Störung - ggw. mittelgradige bis schwere Episode (F33.1), Bulimia nervosa (F50.2), Verd. auf somatof. Schmerzstörung, Hypertonie (I10.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon ret. 150 mg	Trittico®	0-0-0-2	-
Venlafaxin ret. 150 mg	Effectin®	2-2-0-0	Dosierung ↑ (Standard: 1x75-225 mg/d)
Valproat ret. 500 mg	Depakine chrono®	1-0-0-1	Dosis ↑ (Standard: 1-2x850 mg/d)
Pregabalin 150 mg	Lyrica®	2-0-2-0	-
Metropolol ret. 47,5 mg	Seloken®	1-0-1-0	Dosierungsintervall ↑ (Standard: 1x/d)
Simvastatin 40 mg		0-0-1-0	-
Omeprazol 40 mg		1-0-0-0	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Trazodon ret. 75 mg	Trittico®	0-0-0-1	-
Venlafaxin ret. 150 mg	Venlafab®	2-2-0-0	s.o.
Valproat ret. 500 mg	Depakine chrono®	1-0-1-0	s.o.
Pregabalin 150 mg	Lyrica®	1-0-2-0	-
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	0-0-2-0	-
Metropolol ret. 47,5 mg	Seloken®	1-0-1-0	s.o.
Simvastatin 40 mg		0-0-1-0	-
Omeprazol 40 mg		1-0-0-0	-

***Entlassungsmedikation*:**

Zum Zeitpunkt der letzten Datenaufnahme war Patient noch nicht entlassen.

***Interaktionen**:*

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/Modify:	
Trazodon - Valproat	Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorischer Beeinträchtigungen, eines SIADH u. einer Hyponatriämie.
Trazodon – Venlafaxin	Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Serotoninsyndrom u./o. MNS.
Valproat – Venlafaxin	Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH u. einer Hyponatriämie.
Olanzapin – Venlafaxin – Trazodon	Monitor EKG: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung und Arrhythmien.

Caution advised:	
Pregabalin – Valproat – Olanzapin - Trazodon	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte u./o. psychomotorischer Beeinträchtigungen.
Olanzapin – Omeprazol	Die hepatische Metabolisierung von Olanzapin kann induziert sein und damit in erniedrigten Plasmakonzentrationen resultieren.
Olanzapin – Venlafaxin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Serotoninsyndroms u./o. MNS.

Assessment:

- Trazodon: Die Indikation wird durch Umstellung auf eine hypnotische Dosis geändert. Der vorherigen antidepressiven Wirkung in Kombination mit Venlafaxin fehlt die Evidenz.
- Venlafaxin: Die Dosis liegt mit 600 mg/d um ca. 260 % über der Empfehlung. Zusätzlich ist das Dosierungsintervall von 2x/d innerhalb von 5 h nicht mit der Kinetik des Präparats vereinbar. (Siehe auch Abb. 7)

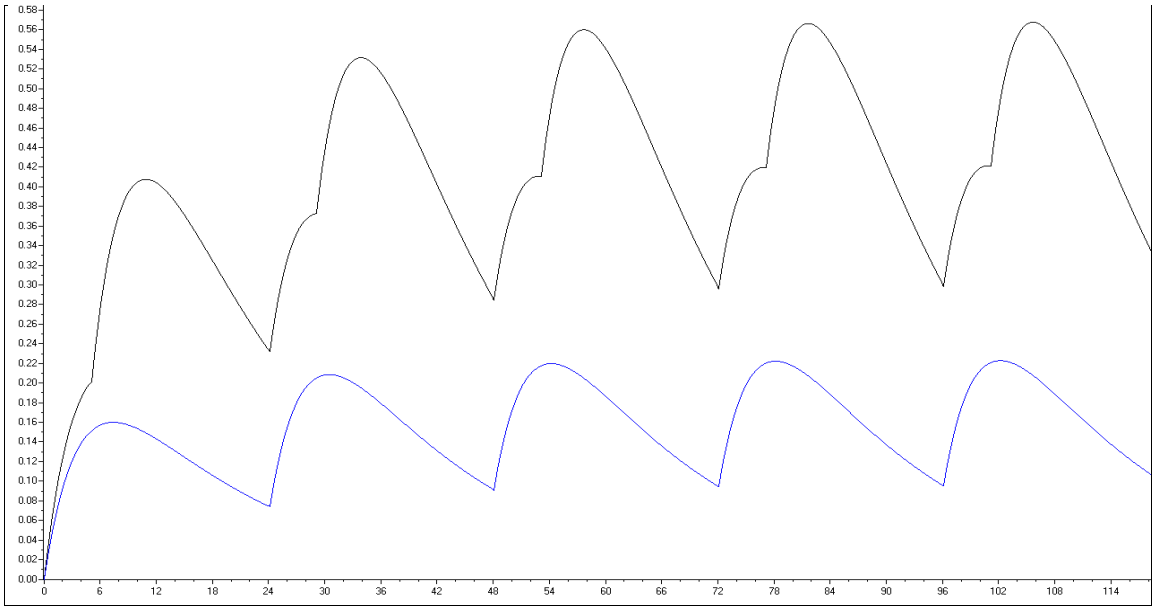


Abbildung 7 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Venlafaxin-Dosierung (2x600 mg/d) in schwarz sowie die empfohlene D. (1x225 mg/d) in blau. Bei der angewandten Dosierung sieht man deutlich, dass die Aufteilung keinen Vorteil bietet, sondern sich vielmehr negativ auf die Fluktuation auswirkt, da die nächste Applikation genau in der Zeit des Maximums der ersten Applikation gegeben wird. Zudem ist der enorme Unterschied in der mittleren Plasmakonzentration zu erkennen.

- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung, Hyponatriämie, eines Serotoninsyndroms und malignen neuroleptischen Syndroms muss geachtet sowie intensive EKG- und Elektrolyt- Kontrollen durchgeführt werden.
- Olanzapin: Der Einsatz von TDM könnte Rückschlüsse über eine mögliche Dosisanpassung geben.
- Metoprolol: Einer der Vorteile der verwendeten ZOK® Retardierung ist die Compliance-fördernde Einmalgabe. Die Technologie dieses Präparats – die Zero Order Kinetic - bedingt eine nachfolgende Applikation erst nach Auflösung des letzten Wirkstoffanteils und damit auch dem Ende der Freigabekinetik erster Ordnung.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	3.1	5.1
Ursachen:	1.1	1.2

Patient 21

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
46 J.	58,3 kg	1,69 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typ (F60.31), Sonstige bipolar affektive Störung, Typ II (F31.8), ADHS (F90.0)		

Aufnahmemedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Zwischenmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
-	-	-	-

Entlassungsmedikation:

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Dexibuprofen 400 mg	Seractil®	Bei Bed.	-
Olanzapin 5 mg	Zyprexa®	Bei Bed.	-
Zolpidem 5 mg	Zoldem®	Bei Bed.	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
Olanzapin - Zolpidem	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentral dämpfenden Effekten und psychomotorischer Beeinträchtigung.

***Assessment*:** -

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	-
Ursachen:	-

Patient 22

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
31 J.	64 kg	1,68 m
Diagnose:		
Kombinierte Persönlichkeitsstörung (F61.1) , PTBS (F43.1)		

***Aufnahmemedikation*:**

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	1-0-0-1	Dosis ↓ (Standard: 200 mg/d)
Venlafaxin ret. 150 mg	Venlafab®	1-0-0-0	-
Venlafaxin ret. 37,5 mg	Venlafab®	1-0-0-0	-
Quetiapin 200 mg	Seroquel®	0-0-0-1	Dosierungsintervall ↓ (Standard: 2x150-450 mg/d)
Naltrexon 25 mg	Revia®	$^1/_2$-0-0-$^1/_2$	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x/d)
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	Bei Bed.	-
Prothipendyl 80 mg	Dominal forte®	Bei Bed.	-
Zolmitriptan 2,5 mg	Zomig®	Bei Bed.	-

***Zwischenmedikation*:**

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Lamotrigin 25 mg	Gerolamic®	1-0-0-1	s.o.
Venlafaxin ret. 37,5 mg	Venlafab®	1-0-0-0	-
Quetiapin ret. 200 mg	Seroquel XR®	0-0-0-1	-
Naltrexon 25 mg	Revia®	$^1/_2$-0-0-$^1/_2$	s.o.
Duloxetin 60 mg	Cymbalta	1-0-0-0	-
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Hydroxyzin 25 mg	Atarax®	Bei Bed.	-
Prothipendyl 80 mg	Dominal forte®	Bei Bed.	-
Zolmitriptan 2,5 mg	Zomig®	Bei Bed.	-

***Entlassungsmedikation*:**

Zum Zeitpunkt der letzten Datenaufnahme war Patient noch nicht entlassen.

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
Zolmitriptan – Venlafaxin - Duloxetin	Nutzen-Risiko Abwägung: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Sertoninsyndroms u./o. MNS.
Duloxetin – Venlafaxin	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, Hyponatriämie, Sertoninsyndroms u./o. MNS.

Monitor/ Modify Therapy:	
-	-

Caution advised:	
Venlafaxin – Quetiapin	Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Sertoninsyndroms u./o. MNS.
Hydroxyzin – Quetiapin	Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für das Auftreten zentral dämpfender Effekte, psychomotorischer Beeinträchtigung u./o. anticholinerger NW.
Duloxetin – Quetiapin	Additive Effekte und damit erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Sertoninsyndroms u./o. MNS.

***Assessment*:**

- Zolmitriptan: Infolge einer Applikation muss die Patientin auf Grund des Risikos eines Serotonin-Syndroms o. MNS intensiv beobachtet werden.
- Lamotrigin: Die Dosis liegt mit 50 mg/d um 75 % unterhalb der empfohlenen Dosis.
- Die Interaktionen zwischen Venlafaxin und Duloxetin sind schwach, da die Dosis von Venlafaxin gering ist.
- Venlafaxin könnte nach Einsatz von Duloxetin auf Grund der geringen Dosierung auch abgesetzt werden.
- Quetiapin sollte um einen gleichmäßigeren Effekt über den ganzen Tag gewährleisten zu können, 2x/d appliziert werden (HWZ 7-12 h, T_{max} 1,5 h). Den Unterschied der Kinetik zeigt Abb. 8.

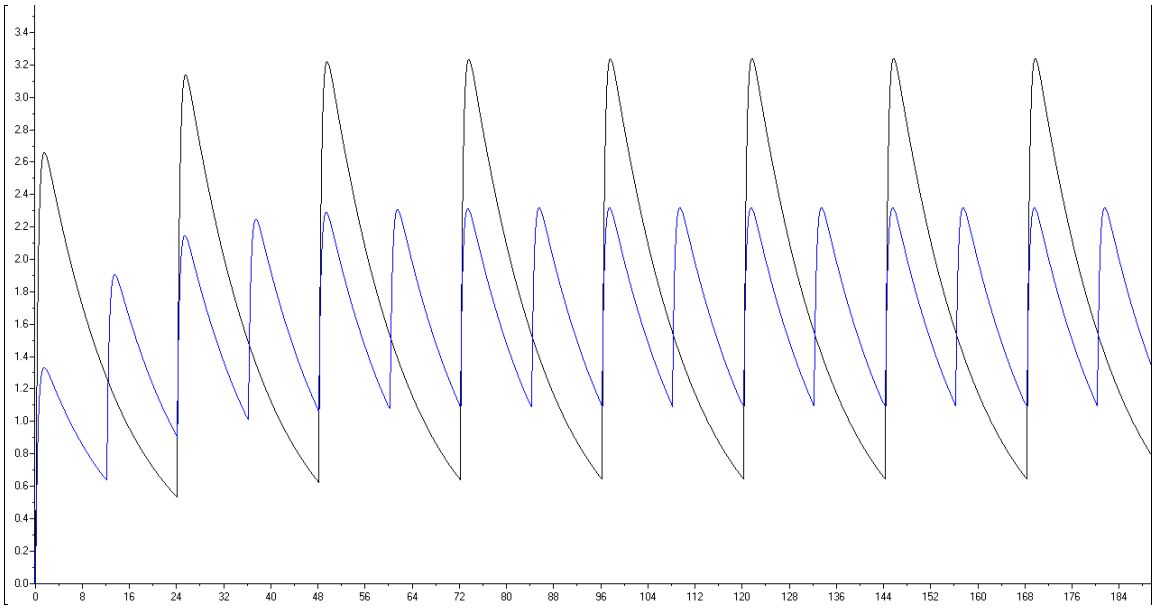


Abbildung 8 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Quetiapin-Dosierung (1x200 mg/d) in schwarz bzw. die empfohlene Dosierung (2x200 mg/d) in blau. Auch hier wieder sieht man die Unterschiede in den Plasmaspitzen und der Fluktuation, die die Aufteilung der Dosierung vermindert.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.1

Patient 23

Alter:	**Gewicht:**	**Größe:**
33 J.	56,3 kg	1,68 m
Diagnose:		
Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Borderline Typ (F60.31), Abhängigkeitssyndrom (F10.2)		

***Aufnahmemedikation*:**

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Paroxetin 20 mg	Paroxat®	1-0-0-0	Evidenz fehlt
Valproat ret. 500 mg	Depakine chrono®	1-0-0-1	-

***Zwischenmedikation*:**

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Amisulprid 50 mg	Solian®	1-0-2-0	Dosis↓ (Standard: 1-3x400-1200 mg/d), Evidenz fehlt
Valproat ret. 500 mg	Depakine chrono®	1-0-0-1	-
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	1-0-2-0	Dosierungsintervall ↑(Standard: 1x/d)
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-

***Entlassungsmedikation*:**

Wirkstoff	**Präparat**	**Dosierung**	**Bemerkung**
Amisulprid 50 mg	Solian®	1-0-2-0	s.o.
Valproat ret. 500 mg	Depakine chrono®	1-0-0-1	-
Olanzapin 2,5 mg	Zyprexa®	1-0-2-0	s.o.
Pantoprazol 20 mg	Pantoloc®	1-0-0-0	-
Baldrian Drg.		0-0-0-2	-

Interaktionen:

Avoid/ Use Alternative:	
-	-

Monitor/ Modify Therapy:	
Paroxetin – Valproat	Monitor Natrium: Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SIADH, einer Hyponatriämie u./o. andere UAWs.

Caution advised:	
Amisulprid – Olanzapin - Valproat	Additive Effekte und damit ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von zentral dämpfenden Effekten und psychomotorischen Beeinträchtigungen.

***Assessment*:**

- Amisulprid fehlt die Evidenz für eine Wirkung bei BPS. Eine Alternative wäre Aripiprazol, wenn die Evidenz einer Kombination von Neuroleptika in Studien nachgewiesen wäre.
- Auf Symptome einer psychomotorischen Beeinträchtigung und Hyponatriämie muss geachtet werden.

Arzneimittelbezogene Probleme nach PCNE:

Probleme:	2.1	3.1	3.2	5.1
Ursachen:	1.1	1.2	1.2	1.1

5.3. Analyse

Die Analyse der Patientenmedikation soll mit einer kurzen Darstellung der arzneimittelbezogenen Probleme beginnen. Darauf folgt eine genaue Betrachtung und Herausarbeitung der Auffälligkeiten.

5.3.1 Arzneimittelbezogene Probleme

Die Abbildungen 9 und 10 zeigen zum einen die absoluten Werte der aufgetretenen Probleme und zum anderen den Anteil bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten. Pro Person konnte ein Problem jeweils nur einmal deklariert werden. So zählten beispielsweise auch mehrere Dosierungsfehler bei einem Patient nur einfach. Insgesamt wurden bei den 23 Patienten 61 Probleme beobachtet, was einem durchschnittlichen Wert von ca. $2^1/_2$ Problemen pro Person entspricht. Eine oder mehrere, mögliche Interaktionen wurden bei 69,6 % der Patienten festgestellt. Jeweils 56,5 % betrug der Anteil an Patienten mit zu hoher/niedriger Dosis oder zu häufiger/geringer Dosierungsrate. Darauf folgten Schwierigkeiten in der Arzneimittelauswahl, angeführt durch ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittel für die jeweilige Indikation mit 39,1 %. Die Ursache der jeweiligen Probleme lag entweder in einer unpassenden Arzneimittel- (56 %) oder Dosierungsauswahl (44 %).

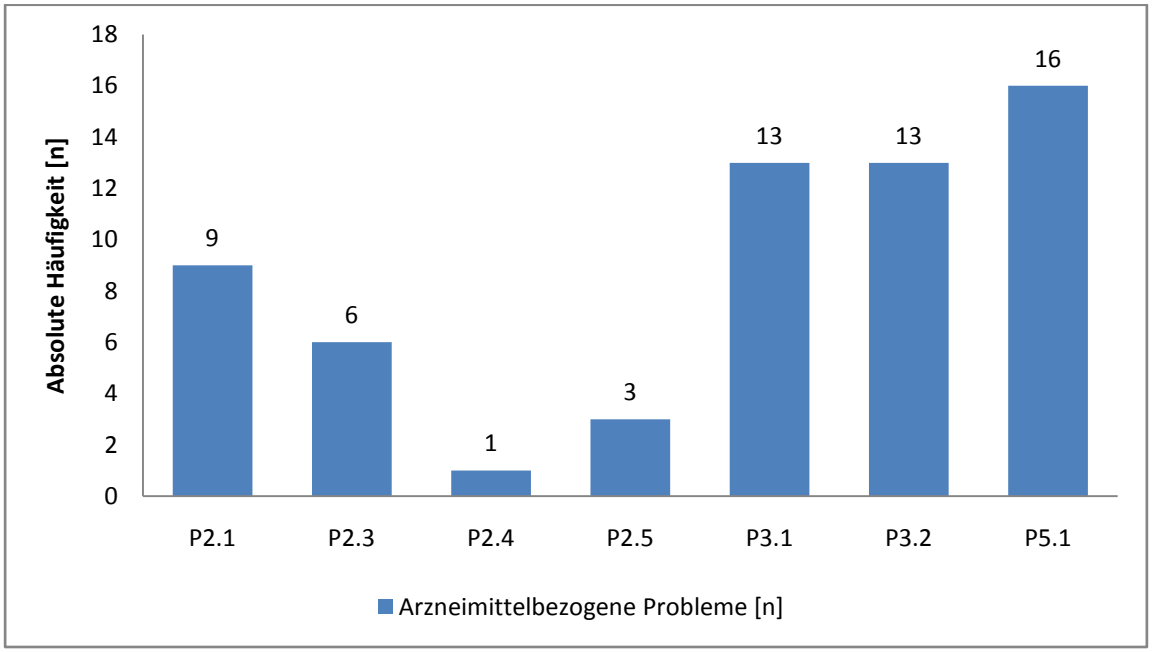


Abbildung 9 - arzneimittelbezogene Probleme: Das Diagramm zeigt die absoluten Häufigkeiten der aufgetretenen Probleme. So traten bei 16 Patienten mögliche Interaktionen auf.

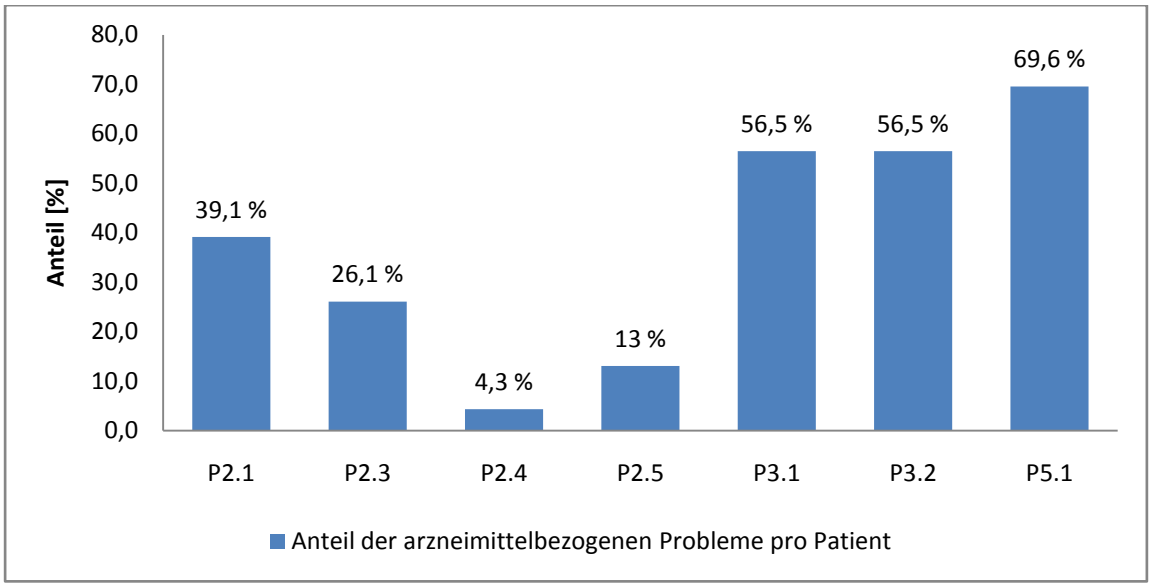


Abbildung 10: Das Diagramm zeigt die relative Häufigkeit der arzneimittelbezogenen Probleme im Bezug auf die Gesamtzahl an Patienten. Es traten bei ca. 70 % der Patienten mögliche Interaktionen auf.

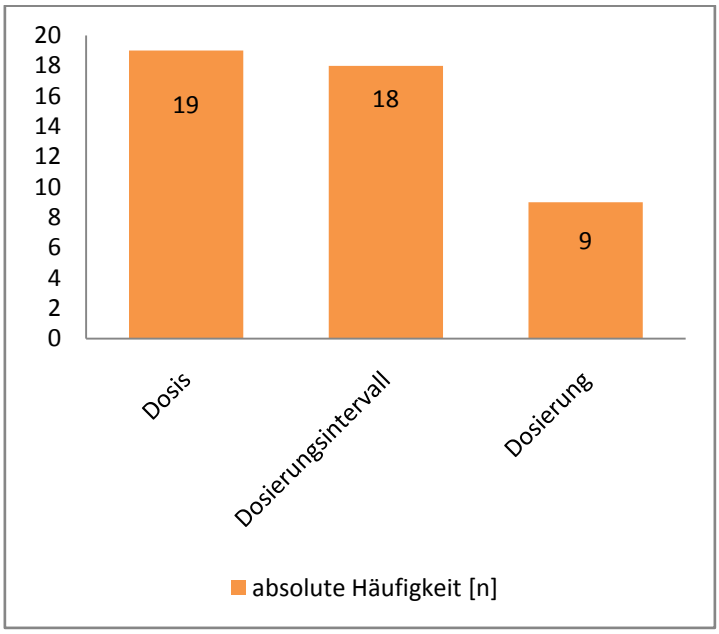
Tabelle 18: Erklärung zu den aufgetretenen arzneimittelbezogenen Problemen[73]

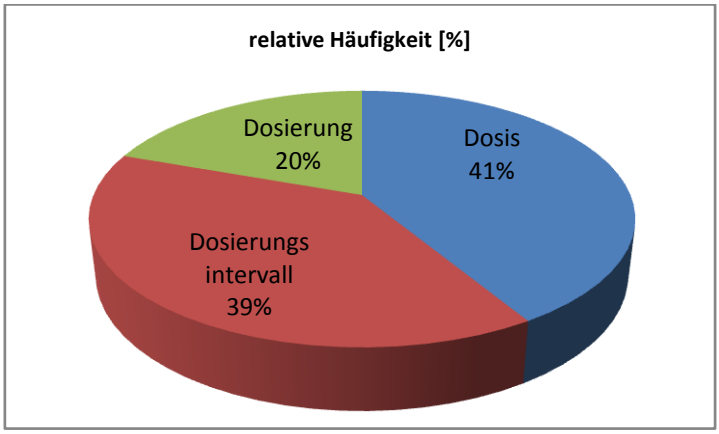
P 2.1	Ungeeignetes /nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation
P 2.3	Unangebrachte Verdopplung der therapeutischen Gruppe oder des Wirkstoffs
P 2.4	Kontraindikation für Arzneimittel (inkl. Schwangerschaft /Stillen)
P 2.5	Keine klare Indikation für die Anwendung des Arzneimittels
P 3.1	Arzneimitteldosis zu niedrig oder Dosierungsrate nicht häufig genug
P 3.2	Arzneimitteldosis zu hoch oder Dosierungsrate zu häufig
P 5.1	Mögliche Interaktion

5.3.2 Dosierung

Bei den 23 untersuchten Patienten ergaben sich jeweils 13 Probleme mit einer oder mehreren zu niedrigen oder zu hohen Dosierungen. Anders ausgedrückt waren diese Probleme bei je 56,6 % der Patienten vorhanden.

Genauer betrachtet konnten insgesamt 46 Abweichungen von der empfohlenen Dosierung beobachtet werden. Bezogen auf eine Gesamtzahl von 137 applizierten Arzneistoffen bedeutet dies eine relative Fehlerhäufigkeit von ca. 33,6 %. Bei den Dosierungsproblemen kann man unterscheiden zwischen Fehlern in der Dosis, also der Arzneistoffmenge pro Tag, im Dosierungsintervall, bezogen auf die Anzahl der Applikationen über den Tag verteilt, und der Dosierung, bei der sowohl Dosis als auch das Intervall nicht mit der Empfehlung übereinstimmten. Die Abbildungen 11a und 11b zeigen die Verteilung der Häufigkeiten der jeweiligen Abweichungen von der Empfehlung. Man sieht, dass es bei 19 Applikationen, also in 41,3 % der Fälle, Probleme mit der Dosis, bei 18 (39,13 %) mit dem Dosierungsintervall und bei 9 (19,57 %) mit der Dosierung gab.





Abbildungen 11a und 11b: Die Diagramme zeigen die absoluten und relativen Häufigkeiten der Abweichungen von der Empfehlung in der Dosis, dem Dosierungsintervall und der Dosierung in Bezug auf die Gesamtzahl an Abweichungen.

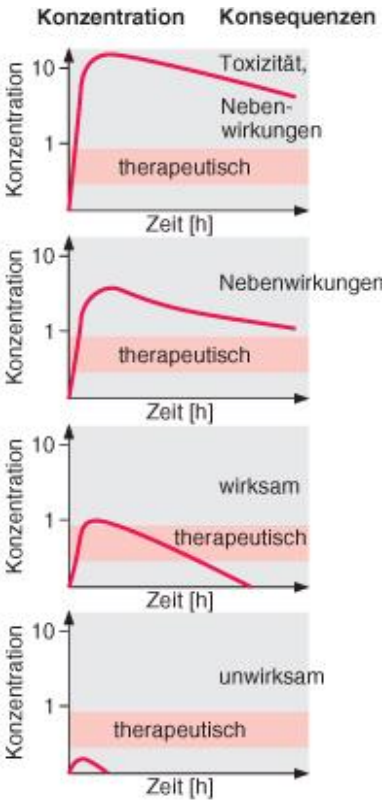


Abbildung 12: Die verschiedenen Diagramme zeigen unterschiedliche Dosen bezogen auf den therapeutischen Bereich und die jeweilige Auswirkung (unwirksam, wirksam, etc.). (*Aktories et al.: Pharmakologie, 9.A. © Elsevier GmbH*)

Die Grundlage der Dosierung ist das Modell der therapeutischen Breite. Die therapeutische Breite gibt jenen Bereich der Plasmakonzentration eines Arzneistoffs an, in dem die Wahrscheinlichkeit für eine erwünschte klinische Arzneimittelreaktion relativ hoch und für einen toxischen Effekt relativ niedrig ist. Ist die Dosierung also zu gering, ergibt sich auch kein bedeutender Effekt für den Patienten. Umgekehrt kann es bei zu hohen Dosierungen zu gefährlichen, unerwünschten Arzneimittelreaktionen kommen (siehe auch Abb. 12).

Für die verschiedenen verabreichten Arzneimittel sind bestimmte pharmakokinetische Parameter festgelegt. Geht man von einer interaktionsfreien Applikation aus, so ist die Absorptionskonstante k_a, die Bioverfügbarkeit f, das Verteilungsvolumen V_d sowie die Eliminationskonstante k_e durch die Struktur des Arzneistoffs oder die Formulierung des Arzneimittels klar definiert. Die Zusammenhänge und Auswirkungen der vom Verordner wählbaren Variablen Dosis (D) und Dosierungsintervall (τ) zeigen sich in den Formeln der maximalen bzw. minimalen Arzneistoffplasmakonzentration im „steady-state“.

$$c_{ss\,max} = \frac{f \cdot \boldsymbol{D}}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} \cdot \left(\frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \boldsymbol{\tau}}} \cdot e^{-k_e \cdot t_{max}} - \frac{1}{1 - e^{-k_a \cdot \boldsymbol{\tau}}} \cdot e^{-k_a \cdot t_{max}} \right) \left[{}^{mg}/_{L} \right]$$

$$c_{ss\,min} = c_{ss\,(max)} \cdot e^{-k_e \cdot \tau} \left[{}^{mg}/_{L} \right]$$

Folglich müssen die Dosis D und das Dosierungsintervall τ so gewählt werden, dass die resultierende Plasmakonzentration eine sichere und effektive Pharmakotherapie gewährleistet. Sind die Variablen therapeutischer Bereich, Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante bekannt, kann ein therapeutisches Regime mit folgenden Gleichungen aufgestellt werden:

$$Erhaltungsdosis\ MD = c_{Ziel} \cdot Cl \left[{}^{mg}/_{h} \right]$$

$$Maximales\ Dosierungsintervall\ \tau_{max} = \frac{\ln \frac{c_{ss\,max}}{c_{ss\,min}}}{k_e} \left[h \right]$$

$$Dosierungsrate\ DR = \tau_{max} \cdot MD \left[mg \right]$$

5.3.2.1 Dosis

Wie oben gezeigt ist die Dosis abhängig vom therapeutischen Fenster, in dem die Zielkonzentration liegt, sowie der Clearance ($Cl = k_e * V_d$ [L/h]). Insofern ist die jeweilige Dosis eigentlich klar definiert bzw. nicht in dem Maße frei wählbar, wie es sich in einigen Fallbeispielen darstellte. Die Arzneistoffplasmakonzentration ist zudem proportional zur Dosis, was die Tragweite einer Veränderung verdeutlicht. Das pharmakodynamische Modell der Neuroleptika in Abb. 13 zeigt beispielhaft die Beziehung zwischen Dosis und Wirkung bzw. unerwünschter Wirkung und veranschaulicht damit die Steigerung des Risikos für unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei zu hoher Dosis.

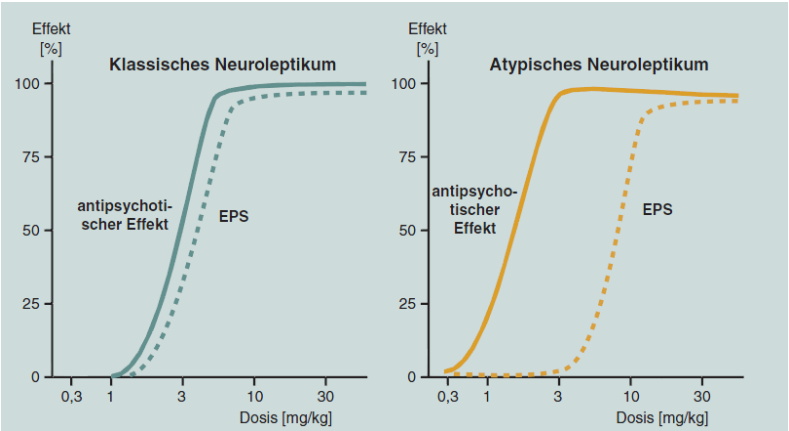


Abbildung 13: Die beiden Diagramme zeigen exemplarisch den pharmakodynamischen Zusammenhang zwischen Dosis und antipsychotischer Wirkung bzw. der Nebenwirkung EPS (Extrapyramidalmotorische Störungen). (Müller N & Riedel R. Therapie mit atypischen Neuroleptika. *Pharmazie in unserer Zeit* 2002; **6**: 558-564.)

Abb. 14 zeigt, dass bei den 19 Patienten, deren Dosis von der Empfehlung abwich, in 43 % der Fälle die Dosis pro Tag zu niedrig bzw. in 57 % zu hoch eingestellt war.

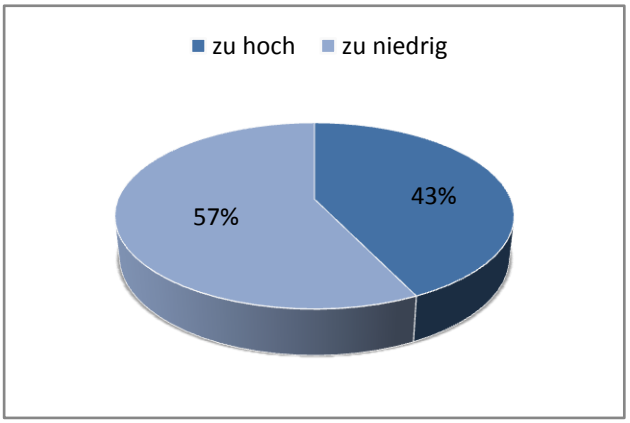


Abbildung 14: Das Diagramm zeigt die Anteile der Abweichungen in zu hoher bzw. zu niedriger Dosis.

Folgende Beispiele verdeutlichen die Problematik: Patient 1 wurden 50 mg Topiramat bei empfohlenen 200 - 250 mg pro Tag appliziert. Hieraus ergibt sich eine Dosis, die 75 bis 80 % unterhalb der Studiendosis liegt (siehe auch Abb. 15). Ein anderes Beispiel ist die Lamotrigin-Dosis bei Patient 2, die mit 100 mg/d um 33-78 % unter der Empfehlung liegt. Im Gegensatz dazu ist die Levocetirizin-Dosis bei demselben Patienten um 100 % überhöht. Die Lamotrigin Dosis ist auch bei Patient 14 zu niedrig. Hier werden 25 mg/d bei empfohlenen 200 mg/d gegeben (siehe auch Abb. 16). Mit 20 mg/d liegt die Haloperidol Dosis ungefähr 4-fach über der bei BPS-Patienten untersuchten Dosis von 3,3 - 4,8 mg/d (siehe Abb. 17).

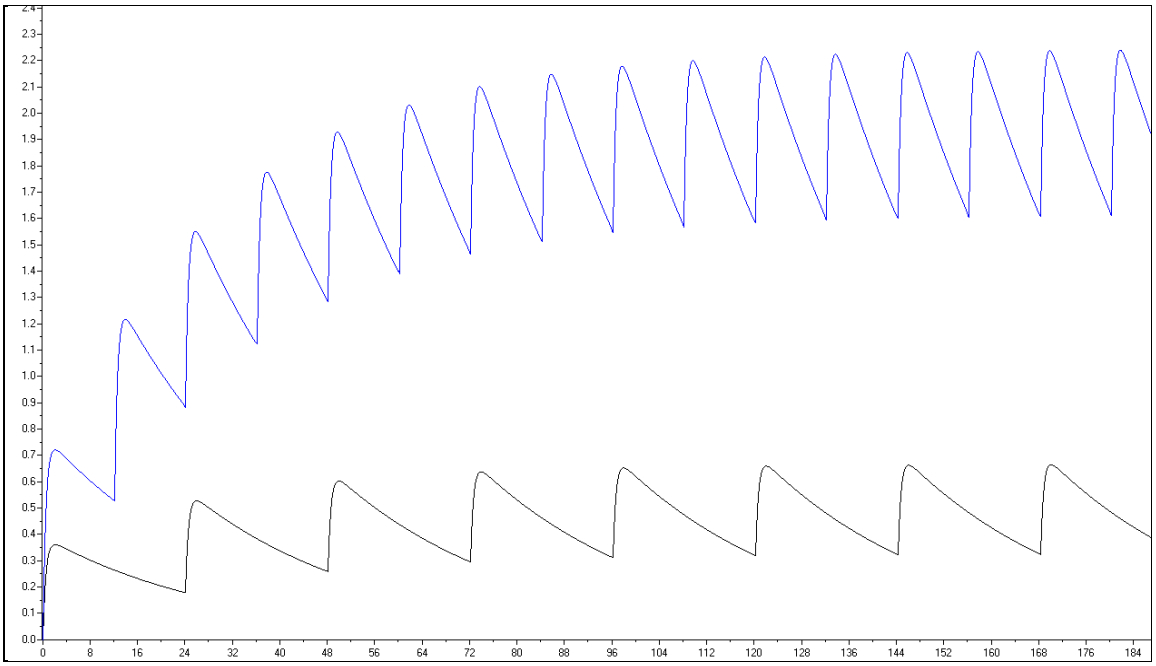


Abbildung 15 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Topiramat-Dosierung (1x50 mg/d) von Patient 1 in schwarz bzw. die empfohlene Dosierung (2x200 mg/d) in blau. Deutlich zu erkennen ist die niedrige, ungefähr ein Viertel der empfohlenen Dosierung ausmachende, mittlere Plasmaspiegelkonzentration der angewendeten Dosierung. Mit Blick auf Abb. 12 wird hier wahrscheinlich das therapeutische Fenster nicht erreicht.

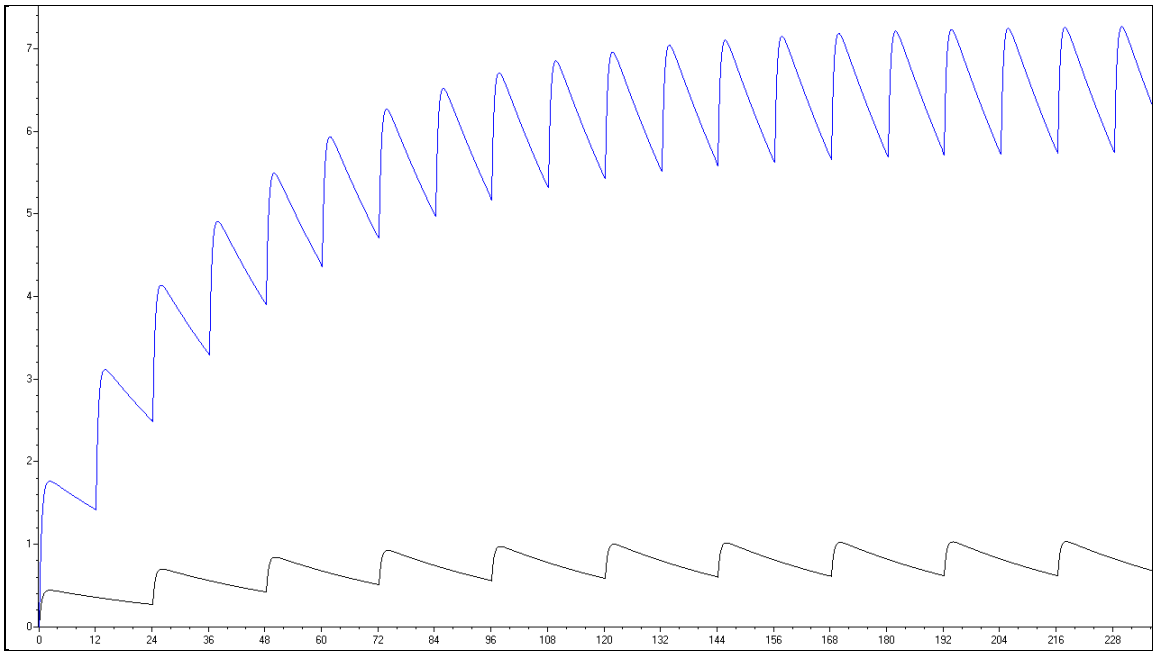


Abbildung 16 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Lamotrigin-Dosierung (1x25 mg/d) von Patient 14 in schwarz bzw. die empfohlene Dosierung (2x200 mg/d) in blau. Auch in diesem Beispiel ist fraglich, ob der therapeutische Bereich erreicht wird.

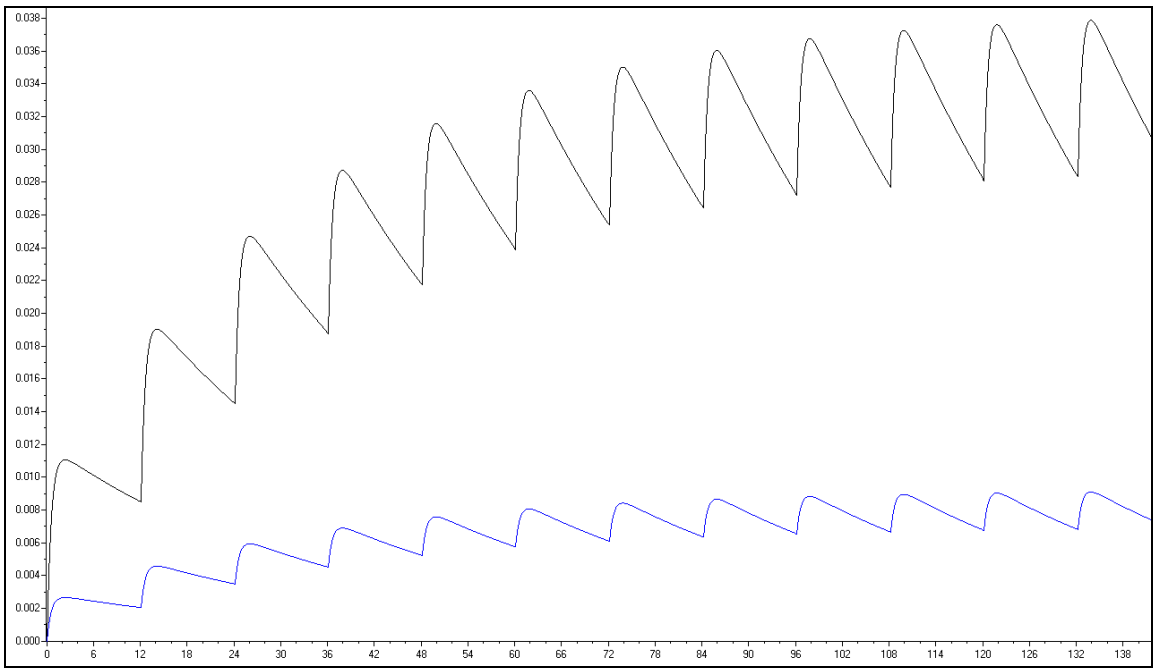


Abbildung 17 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Haloperidol-Dosierung (2x20 mg/d) von Patient 18 in schwarz bzw. die empfohlene Dosierung (2x4,8 mg/d) in blau. Man sieht den deutlichen Unterschied der beiden mittleren Plasmakonzentrationen. Gerade bei den konventionellen Neuroleptika, welche gekennzeichnet sind durch starke unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sollte immer die kleinste wirkende Dosierung angewendet werden.

5.3.2.2 Dosierungsintervall

Das Dosierungsintervall ($\tau_{max} = \frac{\ln \frac{c_{ss\,max}}{c_{ss\,min}}}{k_e}$ [h]) ergibt sich aus dem therapeutischen Bereich sowie der Elimination ($k_e = \frac{\ln 2}{t_{1/2}}$ [h^{-1}]). Die Formel macht klar, dass bei Arzneistoffen mit langer Halbwertszeit das Dosierungsintervall lang - damit auch Compliance-fördernd - gewählt werden kann. Bei diesen Stoffen ergibt sich eine gleichmäßige Kinetik. Bei Stoffen mit geringer Halbwertszeit sind dagegen höhere Fluktuationen zu erwarten. In dem Fall könnten bzw. sollten diese mit kürzeren Dosierungsintervallen begrenzt werden - auch um gefährliche Plasmaspitzenkonzentrationen, die mit einem höheren Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen assoziiert sind, zu vermeiden.

Die 39 % der Fehler des Dosierungsintervalls teilen sich auf in 63 % in denen die Intervalle zu häufig, und in 30 %, in denen sie zu selten gewählt wurden. In 7 % war die Aufteilung zu heterogen, das heißt, dass die ungleiche Aufteilung über den Tag keinen Vorteil lieferte.

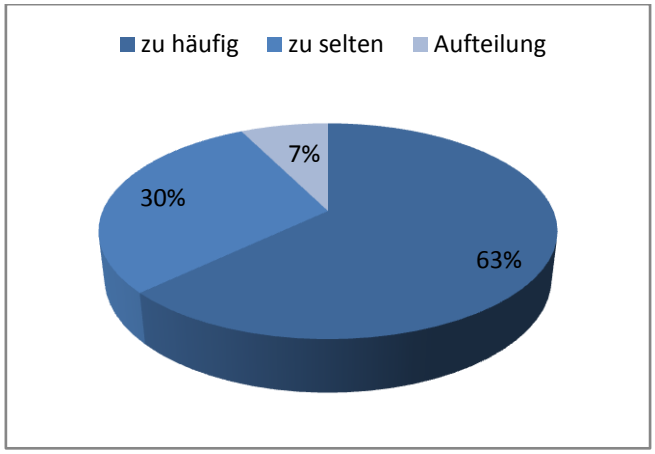


Abbildung 18: Das Diagramm zeigt die Verteilung der jeweiligen Anteile der zu häufigen, zu seltenen und zu heterogenen Dosierungsintervalle.

Die nachfolgenden Beispiele zeigen die Probleme im Einzelfall. Patient 1 erhielt morgens und mittags jeweils 20 mg sowie nachmittags 80 mg Ziprasidon. Laut Fachinformation und auch gemäß Abb. 19 zeigt sich, dass diese heterogene Medikation keine Vorteile hinsichtlich eines gleichmäßigen Verlaufs bietet. Die Kurve der zweimal täglichen 60 mg Gabe zeigt im Gegensatz zur angewandten Medikation eine geringere Fluktuation mit niedrigerer Spitzenkonzentration und einer höheren Konzentration im Mittel über den Tag.

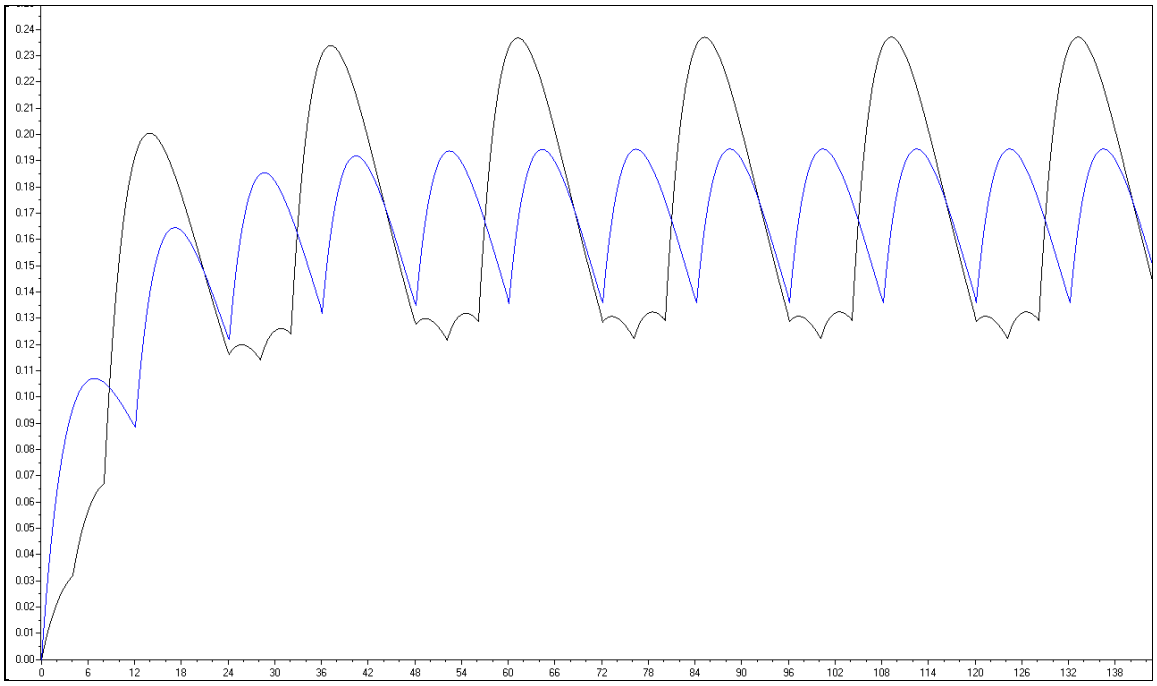


Abbildung 19 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Ziprasidon-Dosierung von Patient 1 in schwarz (2x40 mg/d + 1x80 mg/d) sowie die empfohlene Dosierung (2x120 mg/d) in blau. Deutlich zu erkennen ist die niedrigere, mittlere Plasmakonzentration am Tag und die enormen Spitzenspiegel in Folge der ungleich höheren Dosis am Nachmittag. Durch die zweimal tägliche Gabe wäre ein gleichmäßiger und Fluktuationsärmerer Plasmaspiegel gewährleistet.

Bei Patient 10 wird die komplette Quetiapin-Gabe zu nur einem Zeitpunkt gegeben. Laut Fachinformation sollte diese aufgeteilt werden auf zwei Einzeldosen. Zusätzlich wird hier eine zu große Tagesdosis appliziert. In Abb. 20 sieht man in Schwarz die angewandte Quetiapin-Dosierung von 600 mg in einer Einzeldosis abends bzw. in blau eine Aufteilung der angewandten Dosis sowie in grün die empfohlene Dosierung von 225 mg alle 12 Stunden. Deutlich zu erkennen ist hier wieder die enorme Fluktuation des schwarzen Graphen sowie die hohen Spitzenspiegel. Nicht Compliance-fördernd war die zweimal tägliche Olanzapin-Gabe bei Patient 14. Durch die lange Halbwertszeit von 30-60 h kann dieser Arzneistoff einmal täglich appliziert werden (siehe Abb. 21).

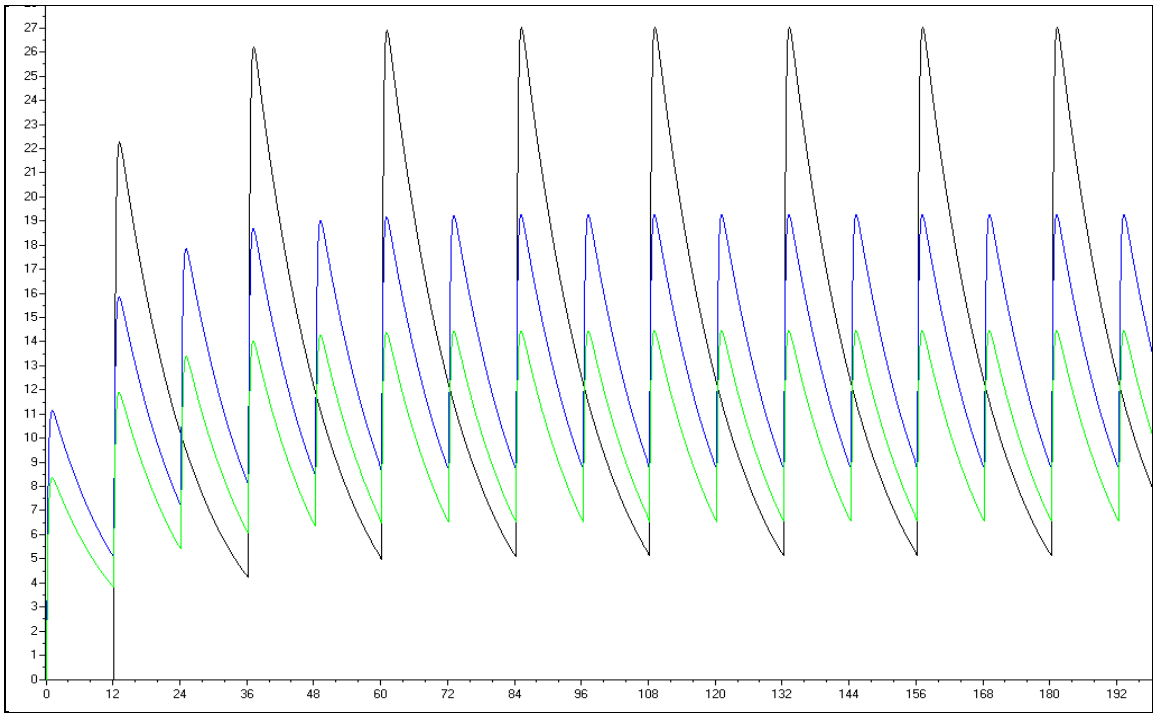


Abbildung 20 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die angewandte Quetiapin-Dosierung (1x600 mg/d) von Patient 10 in schwarz einmal täglich, in blau die Aufteilung der angewandten (2x600 mg/d) und in grün die empfohlene Quetiapin-Dosierung 225 mg alle 12 Stunden (2x225 mg/d). Die starke Fluktuation und die hohen Spitzenkonzentrationen der angewandten Dosis, könnten sich schon durch eine Aufteilung der Gabe auf alle 12 Stunden halbieren.

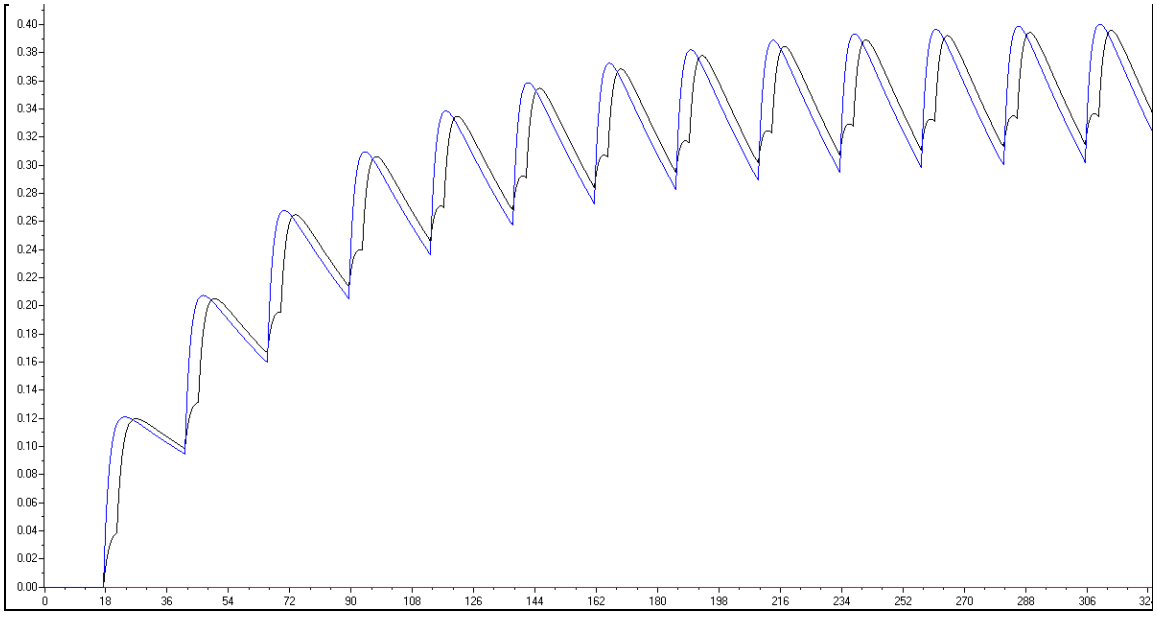


Abbildung 21 (Ordinate: y= AS-Plasmakonzentration [mg/L], Abszisse: x=Zeit [h]): Das Diagramm zeigt die Olanzapin-Dosierung von Patient 14 in schwarz (1x2,5 mg/d + 1x5 mg/d) bzw. die empfohlene Dosierung in blau (1x7,5 mg/d). Hier sieht man deutlich, dass die Aufteilung der Dosis keinen Vorteil gegenüber der Compliance-freundlichen Einmaldosierung bietet.

5.3.3 Auswahl

Die richtige Auswahl des Arzneimittels bei Borderline-Patienten ist insofern schwieriger als bei anderen Krankheiten, da kein Arzneimittel für diese Indikation zugelassen ist. An dieser Stelle soll bewusst auf eine Diskussion der fehlenden Zulassungsstudien verzichtet werden. Die bereits zuvor angesprochene ausbaubare Studienlage darf aber nicht unterbewertet werden und in einer rein auf Erfahrungswerten basierenden Auswahl resultieren. Im Gegenzug darf sie auch nicht überbewertet werden. Diese Grenzlinie bei der Behandlung von „Borderline“ muss durch genaue Kontrollen sowie eine intensive Beobachtung des Patienten abgesichert werden. Ausgehend von den im Leitfaden zusammengestellten Studienergebnissen der aktuellen Evidenz zur Anwendung bei BPS wurde die Auswahl der in der Praxis angewandten Arzneimittel ausgewertet. Eine Bewertung konnte nur für einzelne Arzneistoffe gemacht werden. Studien zur Kombination mehrerer Wirkstoffe fehlen. Diese Verordnungspraxis sollte dementsprechend wieder durch oben angesprochene Maßnahmen abgesichert werden. Unter den 23 in die Medikationsanalyse aufgenommenen Patienten waren 13 Borderline-Patienten. Insgesamt 75 Arzneimittel wurden diesen appliziert, wovon 35 spezifisch gegen die Symptomatik der BPS gerichtet waren. Unter diesen waren 37,1 % der Verordnungen ohne jegliche Evidenz sowie 25,7 % lediglich mit einer geringen Evidenz. Immerhin 34,3 % der applizierten Arzneistoffe sind nach dem erstellten Leitfaden „erste Wahl“ (siehe auch Abb. 22). Es sollte das Ziel sein, diesen Anteil in Zukunft zu vergrößern.

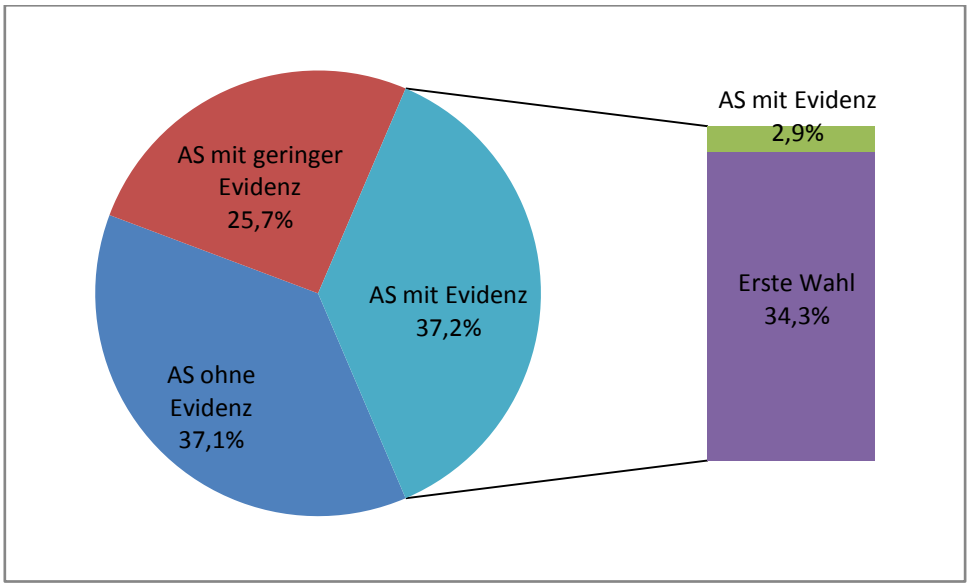
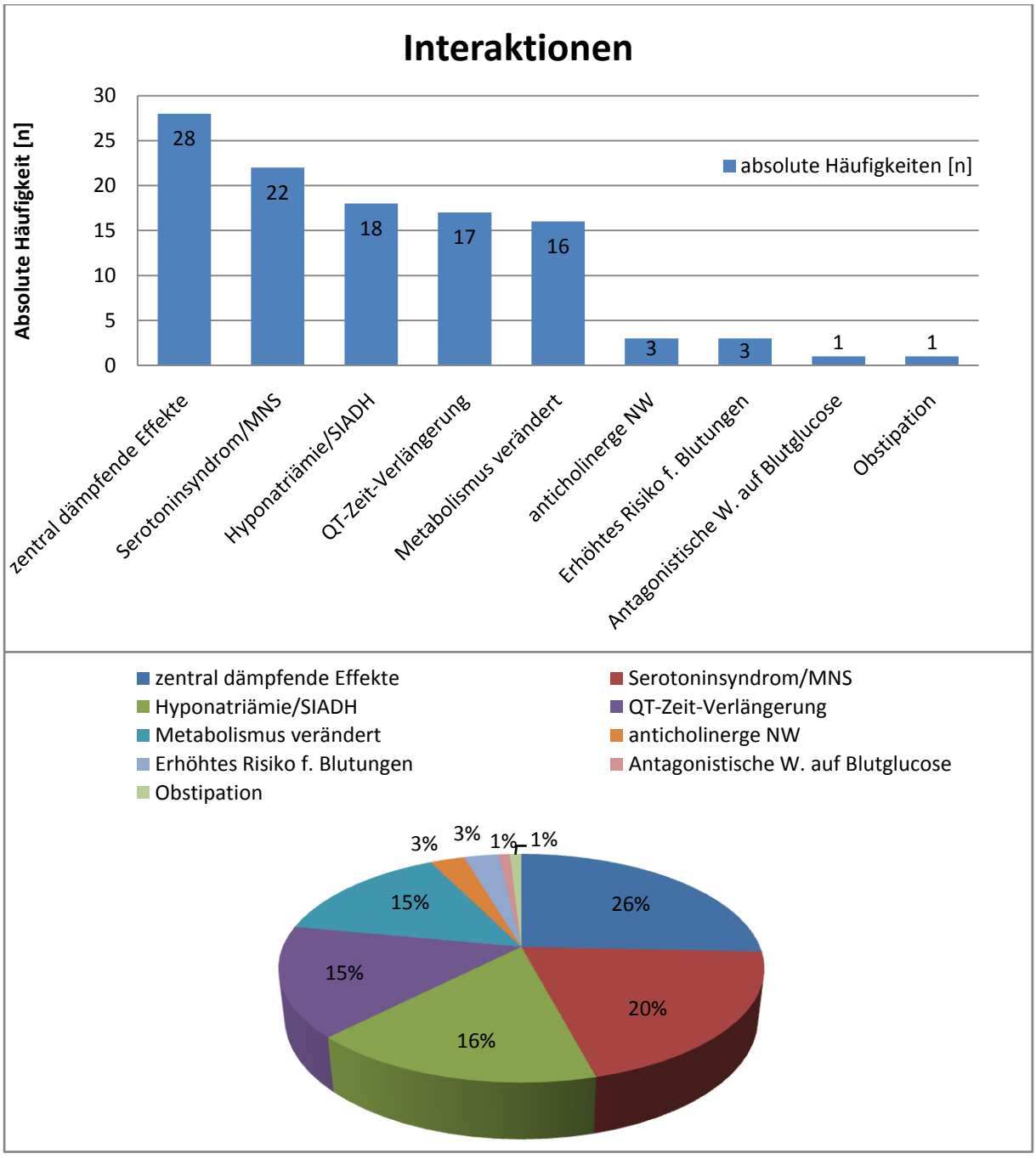


Abbildung 22: Das Kreisdiagramm zeigt die Aufteilung der Anteile der Verordnungen mit, ohne und mit geringer Evidenz.

5.3.4 Interaktionen

Insgesamt wurden 109 Interaktionen festgestellt. Darunter waren 55 zwischen 2 Arzneistoffen, 24 zwischen 3, 4 zwischen 4 und 2 zwischen 5 Präparaten. Damit liegt die Rate an Interaktionen pro Patient bei 4,7 – bei Berücksichtigung der 5 Patienten, deren Medikation keine Interaktion aufwies, allerdings 6.

Die Abbildungen 23a und 23b zeigen die Verteilung der absoluten und relativen Häufigkeiten bezogen auf die Gesamtzahl an Interaktionen. Die fünf häufigsten Interaktionen sind deutlich abgegrenzt und sollen im Folgenden näher erläutert werden.



Abbildungen 23a und 23b: Die Diagramme zeigen die relativen und absoluten Häufigkeiten der jeweiligen Interaktionen.

5.3.4.1 QT-Zeit-Verlängerung

Der Mechanismus der Arzneistoffe, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls im Oberflächen-EKG führen, ist weitgehend geklärt. Durch Blockade des „delayed rectifier“ I_K wird der repolarisierende Kalium-Ausstrom verzögert und damit die Aktionspotentialdauer bzw. die absolute Refraktärzeit verlängert. In der Folge ist die Bildung früher Nachpotentiale begünstigt, was verbunden ist mit der Gefahr eines Reizwiedereintrittes. Dieser kann sich in Form von Kammertachykardien äußern, welche nach ihrer Charakteristik als Spitzenumkehrtachykardien oder „Torsade de Pointes“ (TdP)-Arrhythmien benannt sind. Die charakteristischen Symptome der Rhythmusstörung sind Schwindel und Synkopen. Das eigentlich Gefährliche ist der mögliche Übergang in Kammerflimmern und damit der tödliche Ausgang.

In den meisten Fällen ist das Medikament nicht alleine für das Auftreten einer TdP-Arrhythmie verantwortlich. Weitere pathophysiologische Faktoren sind genetisch bedingte QT-Verlängerungen wie das kongenitale QT-Syndrom, eine myokardiale Hypertrophie, eine Bradykardie oder eine Hypokaliämie, welche das verlängernde Potential der Arzneistoffe verstärken. Da die repolarisationshemmende Wirkung meist proportional zur Arzneistoffplasmakonzentration ist, bedeuten hohe Spitzenkonzentrationen sowie Interaktionen, die zu erhöhten Konzentrationen führen, eine verstärkte Gefahr. Gleiches gilt für eine Kombination von QT-Zeit verlängernden Wirkstoffen.

Beim Einsatz dieser Stoffe sind bestimmte Routinekontrollen unerlässlich: EKG-Aufzeichnungen vor und während der Therapie sowie Kontrollen des Serumkaliumspiegels. Treten während der Behandlung Symptome einer Arrhythmie auf oder ist das QT-Intervall bei normaler Kaliumkonzentration bzw. Länge des QRS-Komplexes länger als 500 ms, sollten alle im Verdacht stehenden Medikamente abgesetzt werden.

Die Vermeidung der Kombination QT-Zeit-verlängernder Arzneistoffe bzw. die Applikation nicht empfohlener Dosierungen sowie die Beachtung von möglichen Interaktionen sollte Grundlage sein bei dem Gebrauch solcher Arzneimittel. Die schon zuvor beschriebenen fragwürdigen Dosierungen von Quetiapin und Ziprasidon werden durch diese Problematik noch brisanter. Insgesamt gab es 17 Interaktionen, die eine potentielle QT-Zeit-Verlängerung zur Folge hatten. Dies bedeutet einen Anteil von 15,6 % an den Gesamtinteraktionen und vor allem, dass über die Hälfte der Patienten potentiell gefährdet waren. Im Durchschnitt erhielten die gefährdeten Patienten 3 repolarisationshemmende Arzneistoffe. Eine besondere Kombination ergibt sich bei Patient 3. Dieser Fall demonstriert zum einen das Risiko einer Interaktion in Form einer Hemmung des hepatischen Metabolismus von Chlorprothixen durch Citalopram über CYP 2D6. Zum anderen wird hier eine Vielzahl von repolarisationshemmenden Wirkstoffen kombiniert: Amisulprid, Chlorprothixen, Citalopram, Olanzapin und Prothipendyl.

Tabelle 19: Arzneistoffe mit dem Risiko einer Verlängerung des QT-Intervalls

Medikamenteninduzierte Verlängerung des QT-Intervalls von empfohlenen und in der Praxis angewandten Arzneistoffen	
Vorhanden:	Nicht vorhanden:
Amisulprid	Alprazolam
Amitriptylin	Aripiprazol
Chlorprothixen	Carbamazepin
Citalopram	Clonidin
Desipramin	Diazepam
Doxepin	Lamotrigin
Escitalopram	Levocetirizin
Fluoxetin	Levetiracetam
Haloperidol	Naltrexon
Hydroxyzin	Omega-3-FS
Levomepromazin	Oxcarbazepin
Olanzapin	Pregabalin
Paroxetin	Topiramat
Prothipendyl	Zolpidem
Quetiapin	
Sertralin	
Trazodon	
Venlafaxin	
Ziprasidon	

5.3.4.2 Serotoninsyndrom und Malignes Neuroleptisches Syndrom

Das Serotoninsyndrom manifestiert sich durch eine überschießende Konzentration von Serotonin im synaptischen Spalt als Folge einer Dosiserhöhung oder der Kombination serotonerger Arzneistoffe. Folgende Symptome kennzeichnen die extreme Serotoninwirkung auf den Körper: Verhaltens- oder Bewusstseinsveränderungen (Agitation, Bewusstseinstrübung, Koma, Hypomanie, Verwirrtheit), neuromuskuläre Symptome (Koordinationsstörungen, Ataxie, Myoklonus, Reflexsteigerung, Tremor) bzw. autonome Symptome (Durchfall, Fieber, Schüttelfrost, Schwitzen, Tachykardie, Hypertension, Mydriasis, Erbrechen). Aufgrund einer Überlappung von Symptomen ist die Abgrenzung vom malignen neuroleptischen Syndrom, welches durch Blockade postsynaptischer Dopaminrezeptoren ausgelöst wird, schwierig. Manche Arzneistoffe - wie zum Beispiel bestimmte atypische Neuroleptika - komplizieren weiter eine Unterscheidung, da sie an beiden Rezeptoren angreifen. Das Risiko einer MNS steigt mit der Dosis bzw. der Potenz der Neuroleptika. Es entwickelt sich in den meisten Fällen innerhalb der ersten 24 bis 72 Stunden nach Beginn der Therapie bzw. Dosissteigerung.

Zusammengefasst steigt auch hier wieder das Risiko einer solchen Komplikation mit der Dosis bzw. mit der Kombination an additiv wirkenden Arzneistoffen. Es wurden 22 dieser Interaktionen bei 14 Patienten festgestellt. Es ist damit die zweithäufigste Komplikation, die

durch eine Kombination entstehen kann. Im Durchschnitt erhielten diese Patienten 2,9 komplikationsfördernde Wirkstoffe.

Tabelle 20: Arzneistoffe mit Risiko zur Auslösung eines Serotoninsyndroms u./o. malignen neuroleptischen Syndroms

Medikamenteninduziertes Serotoninsyndrom u./o. MNS durch empfohlene und in der Praxis angewandte Arzneistoffe
Amitriptylin
Aripiprazol
Carbamazepin
Citalopram
Desipramin
Doxepin
Escitalopram
Fluoxetin
Haloperidol
Lithium
Mirtazapin
Olanzapin
Paroxetin
Quetiapin
Risperidon
Sertralin
Trazodon
Venlafaxin
Valproat

5.3.4.3 Zentral dämpfende Effekte und psychomotorische Beeinträchtigung

Arzneistoffe aus den verschiedensten Arzneimittelgruppen wirken dämpfend auf das zentrale Nervensystem. Die Folgen dieses zentral dämpfenden Effekts können unter anderem auftreten als Sedierung, gestörte Konzentration, Koordinationsstörungen, eingeschränktes Gesichtsfeld, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen und Atemdepression. Diese Wirkungen verhalten sich additiv und sind dosisabhängig. Dieser beispielsweise bei dissoziativen Anfällen oder Schlafproblemen gewünschte Effekt darf sich in der Praxis nicht in dem Maße addieren, dass sich der Alltag nicht mehr bewältigen lässt, Stürze sich häufen oder Atemdepressionen auftreten. In der Praxis finden sich Fälle, in denen das Nutzen-Risiko-Verhältnis überdacht werden sollte. Insgesamt ist es mit 25,7 % die häufigste Interaktion und trat bei 15 Patienten auf. Diese Patienten erhielten im Durchschnitt 3,6 zentral dämpfende Arzneistoffe. Die folgenden Fallbeispiele zeigen die Extreme auf: Bei Patient 15 werden mit Hydromorphon, Mirtazapin, Oxcarbazepin, Diazepam und Olanzapin fünf zentral dämpfende Arzneistoffe miteinander kombiniert. Ebenfalls fünf dieser Wirkstoffe werden bei Patient 18 appliziert. Patient 5 bekommt Trazodon, Valproat und Venlafaxin. Wie hier in diesem aber auch in anderen Fällen könnte durch besser geeignete Applikationszeitpunkte der dämpfen-

de Effekt Borderline-spezifischer Arzneimittel ausgenutzt werden, um auf zusätzliche für die Nacht benötigte, auch zentral dämpfende Präparate verzichten zu können.

Tabelle 21: Arzneistoffe mit zentral dämpfenden Effekten

Zentral dämpfende Effekte u./o. psychomotorische Beeinträchtigungen durch empfohlene und in der Praxis angewandte Arzneistoffe
Amitriptylin
Aripiprazol
Carbamazepin
Clonidin
Desipramin
Diazepam
Doxepin
Fluoxetin
Haloperidol
Hydroxyzin
Levocetirizin
Mirtazapin
Olanzapin
Oxcarbazepin
Quetiapin
Risperidon
Sertralin
Topiramat
Trazodon
Valproat
Zolpidem

5.3.4.4 Hyponatriämie und SIADH

Die angewandten Psychopharmaka können über eine Stimulierung bzw. eine Veränderung der Ausschüttung des antidiuretischen Hormons oder über eine veränderte Sensitivität des ADH-Rezeptors zum Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) führen. Die Folge ist eine hypotonische Hyponatriämie auf Grund einer erhöhten Wasserretention. Eine Hyponatriämie ist definiert über eine Natriumserumkonzentration von unter 136 mmol/l und manifestiert sich in Symptomen wie Apathie, Kopfschmerzen, Durst, Anorexie oder Erbrechen. 10 Patienten waren potentiell durch diese Komplikation gefährdet. Im Mittel erhielten diese 3,2 SIADH und Hyponatriämie provozierende Arzneistoffe.

Tabelle 22: Arzneistoffe mit Risiko zur Auslösung einer SIADH u. Hyponatriämie

Medikamenteninduzierte SIADH und Hyponatriämie durch empfohlene und in der Praxis angewandte Arzneistoffe
Amitriptylin
Carbamazepin
Citalopram
Desipramin
Doxepin
Escitalopram
Fluoxetin
Haloperidol
Oxcarbazepin
Paroxetin
Sertralin
Trazodon
Venlafaxin
Valproat

5.3.4.5 Veränderter Metabolismus

Die aufgetretenen Interaktionen betreffen sowohl Phase-I- als auch Phase-II-Reaktionen der Biotransformation. Die hohe Dichte der Kapillaren sowie die anliegende Schicht Gliazellen als morphologische Grundlage der Blut-Hirn-Schranke bedingen eine hohe Lipophilie der zentral wirksamen Psychopharmaka. Dementsprechend verhält sich auch ihre Kinetik. Auf Grund der tubulären Reabsorption ist der hepatische Phase-I- und Phase-II-Metabolismus der einzige effiziente Eliminationsweg von lipophilen Arzneistoffen. Dies hat zur Folge, dass pharmakokinetische Interaktionen durch Hemmung oder Induktion des Arzneistoffmetabolismus häufig sind. Bei den Mechanismen der Hemmung unterscheidet man zwischen einer kompetitiven, einer nicht-kompetitiven und einer sogenannten Suizidhemmung. Ein Beispiel für einen irreversiblen CYP-3A4-Inhibitor stellt der in den Medien oft zitierte Grapefruitsaft dar. Weitere psychopharmakologisch wichtige Vertreter reversibler CYP-Inhibitoren sind Fluoxetin (CYP 3A4), Duloxetin, Paroxetin, Sertralin, Citalopram, Escitalopram (CYP 2D6), Topiramat (CYP 2C19). Neben diesen Enzymen der Phase-I-Funktionalisierungsreaktionen können aber auch Enzyme der Phase-II-Konjugationsreaktionen gehemmt werden wie die Glucuronidierung von Lamotrigin bei Patient 10. Neben der Enzymhemmung kann auch eine Enzyminduktion also eine vermehrte Enzymmenge über eine gesteigerte Gentranskription oder einen verminderten Abbau zu einer klinisch relevanten Interaktion führen. Vertreter hierfür sind Carbamazepin (CYP 2C19 u. 3A4), Oxcarbazepin (CYP 3A4) und der Raucherstatus (CYP 1A2). Bei Rauchern ist beispielsweise die Clearance von Olanzapin um 40 % erhöht.

Die bei einer Enzymhemmung verminderte Clearance verlängert die Halbwertszeit ($Halbwertszeit\ t_{1/2} = \ln 2 \cdot (V/Cl)$) und bedingt auf Grund einer Kumulation

($Kumulationsfaktor\ K = t_{1/2} / (\ln 2 \cdot \tau)$) möglicherweise eine Dosisanpassung. Eine Ausnahme sind entsprechende Pro-Drug-Wirkstoffe. Genau gegensätzlich verhält es sich bei einer Induktion.

Tabelle 23: Veränderter Arzneistoffmetabolismus durch Cytochrom-P450 Inhibition bzw. Induktion und ihre Substrate

CYP 3A4		
Inhibitoren	**Induktoren**	**Substrate**
Fluoxetin Fluvoxamin Grapefruit	Carbamazepin Oxcarbazepin Johanniskraut	Alprazolam Aripiprazol Diazepam Haloperidol Quetiapin Trazodon Ziprasidon Zolpidem

CYP 2D6		
Inhibitoren	**Induktoren**	**Substrate**
Citalopram Duloxetin Escitalopram Fluoxetin Hydroxyzin Paroxetin Sertralin		Amitriptylin Aripiprazol Duloxetin Fluoxetin Fluvoxamin Haloperidol Paroxetin Venlafaxin

CYP 2C19		
Inhibitoren	**Induktoren**	**Substrate**
Omeprazol Fluoxetin Fluvoxamin Oxcarbazepin Topiramat	Carbamazepin	Amitriptylin Citalopram Diazepam Omeprazol Pantoprazol Propranolol

CYP 2C9		
Inhibitoren	**Induktoren**	**Substrate**
Fluvoxamin Sertralin		Amitriptylin Diclofenac Fluoxetin Ibuprofen Lornoxicam Tolbutamid

CYP 1A2		
Inhibitoren	**Induktoren**	**Substrate**
Fluvoxamin	Omeprazol	Amitriptylin Fluvoxamin Haloperidol Olanzapin

5.4 Fazit

Die in der Einleitung dargestellte Problematik der Polypharmakotherapie bei Patienten mit Borderline-Persönlichkeitsstörung wurde auch bei den hier untersuchten Patienten bestätigt. Im Durchschnitt erhielt jeder Patient ca. 4,9 Medikamente. Diese Medikationen hatten 61 arzneimittelbezogene Probleme zur Folge.

Bei ca. 70 % aller Patienten wurden mögliche Interaktionen festgestellt; damit ist dieses Problem das häufigste. Hier dominierten vor allem additive Effekte und führten damit zu erhöhten Risiken eines verlängerten QT-Intervalls, Serotoninsyndroms, malignen neuroleptischen Syndroms, Syndroms inadäquater ADH-Sekretion, einer Hyponatriämie oder Konsequenzen von zentral dämpfenden Effekten mit oder ohne psychomotorischen Beeinträchtigungen. Das Risiko einer solchen Komplikation steigt mit der Dosis sowie der Anzahl beteiligter Arzneistoffe. Insofern sollte, wenn diese Problematik aufgedeckt wird, die Dosierung intensiv überprüft und eine Nutzen-Risiko Abschätzung vollzogen werden. Mit den erarbeiteten Werkzeugen - der Interaktions-Kreuztabelle sowie den jeweils bei den Interaktionen stehenden Tabellen – können mögliche Komplikationen erkannt, durch Umstellung der Pharmakotherapie verhindert oder durch sensibilisierte Beobachtung frühzeitig abgewendet werden. Der mögliche tödliche Ausgang als Folge einer Verlängerung des QT-Intervalls zeigt die hohe Bedeutung der besonderen Kontrolle dieser Patientengruppe und die damit verbundene Verantwortung. Neben diesen pharmakodynamischen wurden auch pharmakokinetische Interaktionen festgestellt, welche entweder in erhöhten oder erniedrigten Plasmakonzentrationen resultieren können und damit den therapeutischen Effekt oder das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelwirkung beeinflussen.

Am zweithäufigsten traten Probleme mit der Dosierung auf. Bei jedem zweiten Patient wich die Dosis und/oder das Dosierungsintervall von der Empfehlung ab. Zu hohe Dosen bzw. durch zu wenige Dosierungsintervalle provozierte Arzneistoff-Plasmaspitzenkonzentrationen sind besonders gefährlich, da sie die additiven Interaktionen verstärken und das Risiko für UAWs steigern. Zu niedrige Plasmakonzentrationen verfehlen dagegen in den meisten Fällen den therapeutischen Effekt und üben - wie zu häufige Applikationen - einen negativen Effekt auf die Compliance des Patienten aus. Da die Compliance häufig ein großes Problem dieser Patientengruppe ist, darf diese Problematik nicht unterschätzt werden[74]. Wenn durch diese Arzneistoffe, die jeglichen therapeutischen Effekt verfehlen, die Compliance anderer wichtiger Präparate verschlechtert wird, kann dies in Anbetracht einer Suizidrate von bis zu 10 %

fatale Folgen haben. Mit den Dosierungsangaben aus dem Praxisleitfaden kann die Medikation zukünftig überprüft und bewertet werden. Diese Bewertung erleichtert eine Rationalisierung und Optimierung der Medikation.

Ein Problem bei der Auswahl des richtigen Medikamentes trat bei ca. 40 % der Patienten auf. Insgesamt gab es für ca. 37 % der Arzneimittel, die bei Borderline-Patienten angewandt wurden, keinen Studiennachweis und demzufolge keine Evidenz für eine Wirkung. Bei der Therapie einer solch gefährlichen Erkrankung sollte im Sinne einer evidenzbasierten Medizin dieser Anteil verkleinert werden.

Einer Fachklinik, die sich routinemäßig mit der Behandlung dieser Patientengruppe auseinandersetzt, obliegt die besondere Verantwortung, auf die aktuelle Evidenz der selber verordneten Arzneistoffe zu achten bzw. die Aufnahmemedikation aus dem ambulanten Bereich dementsprechend anzupassen. Dies gilt für alle beschriebenen Probleme. Der erarbeitete Praxisleitfaden kann hier in Zukunft im Praxisalltag eine zielführende Hilfestellung sein, da er bisher aufgetretenen Schwierigkeiten berücksichtigt. Damit würde die Pharmakotherapie insgesamt effektiver und vor allem sicherer. Natürlich muss auf Grund der Größe der aufgenommenen Patientenpopulation und in Anbetracht des immer größer werdenden Arzneimittelangebots die Einschränkung gemacht werden, dass diese Arbeit ein Anfang ist und stets aktuell gehalten werden muss. Auch besondere Einzelfälle bedingen immer eine individuelle Einschätzung. Pharmazeutisches Fachpersonal könnte hier für das medizinische eine besonders wichtige Beratungsfunktion im vielfältigen und belastenden Klinikalltag ausüben.

6.0 Zusammenfassung

Die Borderline-Persönlichkeitsstörung ist mit einer Prävalenz von 0,7 bis 5,9 % eine nicht mehr seltene Erkrankung. Im ätiologischen Zentrum steht eine emotionale Fehlregulation, aus der die vier Kernsymptome resultieren: Störungen

- der Affektregulation,
- der Impulskontrolle,
- der Kognition
- sowie Probleme im zwischenmenschlichen Bereich.

Als Gründe für diese Dysregulation werden genetische Faktoren und traumatische Kindheitserlebnisse genannt. Die meisten Patienten sind multimorbide. Die häufigsten zusätzlichen Erkrankungen sind Depressionen, bipolare Störungen, posttraumatische Belastungsstörungen, generalisierte Angststörungen und andere Persönlichkeitsstörungen. Die hohe Suizidrate von 10 % verdeutlicht die hohe Bedeutung einer sicheren und effektiven Therapie.

Die symptomorientierte Behandlung der Borderline-Patienten bedingt in der Praxis meist eine Polypharmakotherapie, welche mit Risiken und arzneimittelbezogenen Problemen einhergeht. Ziel dieser Arbeit war es Optimierungsmöglichkeiten aufzuzeigen, um in Zukunft die Arzneimitteltherapie dieser Patientengruppe sicherer und effektiver zu machen.

Die Umsetzung erfolgte zum einen durch die Aufnahme der Patientendaten - natürlich inklusive der Medikation - der Borderline Station des Psychosomatischen Zentrums Waldviertel vom 01. Juli bis zum 31. Oktober 2010. Diese wurden analysiert, um arzneimittelbezogene Probleme zu ermitteln. Zum anderen ergab ein Vergleich der Leitlinien führender Fachgesellschaften sowie der neuesten Studien und Reviews die aktuelle Evidenz der eingesetzten Arzneistoffe. Auf dieser Basis entstand ein symptomorientierter Praxisleitfaden, der die momentan empfohlenen Wirkstoffe sowie Lösungshilfen für die in der Praxis aufgetauchten Probleme aufführt.

Mit den atypischen Neuroleptika Olanzapin bzw. Aripiprazol sowie den „mood stabilisern“ Lamotrigin, Topiramat und Valproat vollzog sich in der letzten Dekade ein Umschwung in der Empfehlung von SSRIs in Richtung dieser Arzneistoffe, welche nun als erste Wahl gelten.

Die Daten von 23 Patienten konnten ausgewertet werden. Hierbei zeigten sich 61 arzneimittelbezogene Probleme. Neben pharmakokinetischen Interaktionen traten am häufigsten pharmakodynamische auf, bei denen die additiven Wirkungen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls, zentral dämpfenden Effekten mit oder ohne psychomotorische Beeinträchtigung, einem Serotoninsyndrom, einem malignen neuroleptischen Syndrom oder einer Hyponatriämie als Folge eines SIADH führen konnten. Des Weiteren wurden Probleme mit der Dosierung festgestellt, die entweder die oben genannten Interaktionen verschlimmern, das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöhen oder die Compliance der Patienten verschlechtern.

Der im Rahmen dieser Arbeit vorgeschlagene Praxisleitfaden enthält neben den Informationen zu Interaktionen und Dosierungen auch Angaben zur Auswahl des je nach Symptom evidentesten Arzneistoffes, was sich in der Praxis ebenfalls als problematisch erwiesen hatte. Insgesamt kann durch diese Maßnahmen die Pharmakotherapie der Borderline-Patienten sowohl sicherer als auch effektiver gestaltet werden.

7.0 Literaturverzeichnis

[1] Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, et al. Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry* 2004; **65**: 28–36.

[2] Kernberg O. Borderline personality organization. *Journal of the American Psychoanalytic Association* 1967; **15**: 641–685.

[3] Ebner-Priemer UW, Kuo J, Kleindienst N, Welch SS, Reisch T, Reinhard I, Lieb K, Linehan MM, Bohus M. State affective instability in borderline personality disorder assessed by ambulatory monitoring. *Psychol Med* 2007; **4**: 1-10.

[4] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; **158** (suppl 10): 1–52.

[5] Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, et al. Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years*. J Clin Psychiatry* 2004a; **65**: 28–36.

[6] Torgersen S, Kringlen E & Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of Internal Medicine* 2001; **58**: 590–596.

[7] Samuels J, Eaton WW, Bienvenu OJ et al. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *British Journal of Psychiatry* 2002; **180**: 536–542.

[8] Coid J, Yang M, Tyrer P, et al. Prevalence and correlates of personality disorder in Great Britain. *British Journal of Psychiatry* 2006; **188**: 423–431.

[9] Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM–IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**: 533–45.

[10] Jerschke S, Meixner K, Richter H, Bohus M. Zur Behandlungsgeschichte und Versorgungssituation von Patientinnen mit Borderline-Persönlichkeitsstörung. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie* 1998; **66**: 545–52.

[11] Bradley R, Conklin C. & Westen D. The borderline personality diagnosis in adolescents: gender differences and subtypes. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2005a; **46**: 1006–1019.

[12] Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 827-32.

[13] Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Time to attainment of recovery from borderline personality disorder and stability of recovery: a 10-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry* 2010; **167**: 663–667.

[14] Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Silk KR, Hudson JI, McSwenney LB. The subsyndromal phenomenology of borderline personality disorder: a 10-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2007; **164**: 929-35.

[15] Skodol AE, Gunderson JG, McGlashan TH, et al. Functional impairment in patients with schizotypal, borderline, avoidant, or obsessivecompulsive personality disorder. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 276–283.

[16] Oldham JM. Borderline personality disorder and suicidality. *Am J Psychiatry* 2006; **163**: 20–26.

[17] Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, et al. Deutschsprachige Fassung der International Personality Disorder Examination. Genf: IPDE, WHO; 1998.

[18] Zanarini MC, Frankenburg FR, Chauncey DL, et al. The diagnostic Interview for Personality Disorders: interrater and test-retest reliability. *Compr Psychiatry* 1987; **28**: 467-480.

[19] First MB, Spitzer RL, Gibbon M, et al. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV personality disorders (SCID-II). Washington, D.C., American Psychiatric Press 1996.

[20] Zanarini MC. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder(ZAN-BPD): A continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Personal Disord* 2003; **17**: 233-242.

[21] Arntz A, van den Hoorn M, Cornelis J, et al. Reliability and Validity of the Borderline Personality Disorder Severity Index. *J Personal Disord* 2003; **17**: 45-59.

[22] Bohus M, Limberger MF, Frank U, et al. Entwicklung der Borderline-Symptom-Liste. *Psychoth Psychosom Med Psychol* 2001; **51**: 201-211.

[23] Torgersen S, Lygren S, Oien PA, et al. A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry* 2000; **41**: 416–425.

[24] Reichborn-Kjennerud T, Czajkowski N, Neale MC, et al. Genetic and environmental influences on dimensional representations of DSM-IV cluster C personality disorders: a population-based multivariate twin study. *Psychol Med* 2007; **37**: 645-53.

[25] Rinne T, Westenberg HG, den Boer JA, et al. Serotonergic blunting to meta-chlorophenylpiperazine (m-CPP) highly correlates with sustained childhood abuse in impulsive and autoaggressive female borderline patients. *Biological Psychiatry* 2000; **47**: 548–556.

[26] Rusch N, van Elst LT, Ludaescher P, et al. A voxel-based morphometric MRI study in female patients with borderline personality disorder. *Neuroimage* 2003; **20**: 385–392.

[27] Tebartz N, van Elst LT, Hesslinger B, Thiel T, et al. Frontolimbic brain abnormalities in patients with borderline personality disorder: a volumetric magnetic resonance imaging study. *Biological Psychiatry* 2003; **54**: 163–171.

[28] Kunert HJ, Druecke HW, Sass H, et al. Frontal lobe dysfunctions in borderline personality disorder? Neuropsychological findings. *Journal of Personality Disorders* 2003; **17**: 497–509.

[29] Zanarini MC, Williams AA, Lewis RE, Reich RB. Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1997; **154**: 1101-1106.

[30] Horwitz AV, Widom CS, McLaughlin J, et al. The impact of childhood abuse and neglect on adult mental health: a prospective study. *Journal of Health and Social Behaviour* 2001; **42**: 184–201.

[31] Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; **364**: 453–61.

[32] Ebner-Priemer UW, Kuo J, KleindienstN et al. State affective instability in borderline personality disorder assessed by ambulatory monitoring. *Psychol Med* 2007; **4**: 1–10.

[33] Bohus M, Schmahl C. Psychopathologie und Therapie der Borderline-Persönlichkeitsstörung. *Dtsch Arztebl* 2006; **103**: A 3345–52.

[34] APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn) (DSMIV). Washington, DC: APA. 1994.

[35] Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR, Chauncey DL. Discriminating borderline personality disorder from other axis II disorders. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 161–67.

[36] Ebner-Priemer UW, Kuo J, Kleindienst N, Welch SS, Reisch T, Reinhard I, Lieb K, Linehan MM, Bohus M. State affective instability in borderline personality disorder assessed by ambulatory monitoring. *Psychol Med* 2007; **4**: 1-10.

[37] Bohus M, Buchheim P, Doering S, et al. S2-Praxisleitlinien in Psychiatrie und Psychotherapie. *Band 1: Behandlungsleitlinie Persönlichkeitsstörungen*. Darmstadt: Steinkopff-Verlag 2008.

[38] Zanarini MC, Gunderson JG, Frankenburg FR. Cognitive features of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1990; **147**: 57–63.

[39] Fyer MR, Frances AJ, Sullivan T, et al. Comorbidity of borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 1988a; **45**: 348–352.

[40] Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, Smith SM, Dawson DA, Pulay AJ, Pickering RP, Ruan WJ. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Borderline Personality Disorder: Results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry* 2008; **69**: 533–545.

[41] Philipsen A, Limberger MF, Lieb K, Feige B, Kleindienst N, Ebner-Priemer U, Barth J, Schmahl C, Bohus M. Attention-deficit hyperactivity disorder as a potentially aggravating factor in borderline personality disorder. *Br J Psychiatry* 2008; **192**: 118-23.

[42] El-Gabalawy R, Katz LY, Sareen J. Comorbidity and Associated Severity of Borderline Personality Disorder and Physical Health Conditions in a Nationally Representative Sample. *Psychosom Med* 2010; **72**: 641-7.

[43] Linehan MM. Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder. New York: *Guilford Press*, 1993.

[44] Bateman A, Fonagy P. Psychotherapy for borderline personality disorder: mentalization-based treatment. New York: *Oxford University Press*, 2004.

[45] Young JE, Klosko J, Weishaar ME. Schema therapy: a practitioners guide. New York: *Guilford Press*, 2003.

[46] Kernberg OF, Selzer MA, Koeningsberg HW et al. Psychodynamic psychotherapy of borderline patients. New York: *Basic Books*, 1989.

[47] Zanarini MC. Psychotherapy of borderline personality disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2009; **120**: 373–377.

[48] Lieb K, Linehan M, Schmahl Ch, Zanarini M, Bohus M: Borderline personality disorder. *Lancet* 2004; **364**: 453–61.

[49] Giesen-Bloo J, van Dyck R, Spinhoven S et al. Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs. transferencefocused psychotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 2006; **63**: 649–658.

[50] van Mil JW, Westerlund LO, Hersberger KE, Schaefer MA. Drug-related problem classification systems. *Ann Pharmacother* 2004; **38**: 859-67.

[51] Schmitt E. Le risque médicamenteux nosocomial. Paris: *Ed. Masson*, 1999.

[52] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 795-801.

[53] VA Center for Medication Safety and VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group and the Medical Advisory Panel. Adverse Drug Events, Adverse Drug Reactions and Medication Errors, Frequently Asked Questions. http://www.pbm.va.gov/vamedsafe/Adverse%20Drug%20Reaction.pdf, 2006.

[54] Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med* 2004; **140**: 795-801.

[55] American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 1–52.

[56] National Collaborating Centre for Mental Health. Borderline Personality Disorder: Treatment and Management. Full Guideline. Clinical Guideline 78. NICE, 2009 (http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG78FullGuideline.pdf).

[57] Lieb K, Völlm B, Rücker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry* 2010; **196**: 4-12.

[58] Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; **272**: 1851-7.

[59] American Hospital Association. *Hospital Statistics*. Chicago, 1999.

[60] Johnson WG, Brennan TA, Newhouse JP, Leape LL, Lawthers AG, Hiatt HH, Weiler PC. The Economic Consequences of Medical Injuries. Implications for a no-fault insurance plan. *JAMA* 1992; **267**: 2487-2492.

[61] Krähenbühl-Melcher A, Schlienger R, Lampert M, Haschke M, Drewe J, Krähenbühl S. Drug-related problems in hospitals: a review of the recent literature. *Drug Saf.* 2007; **30**: 379-407.

[62] von Laue NC, Schwappach DL, Koeck CM. The epidemiology of preventable adverse drug events: a review of the literature. *Wien Klin Wochenschr.* 2003; **115**: 407-15.

[63] Stubbs J, Haw C, Taylor D. Prescription errors in psychiatry - a multi-centre study. *J Psychopharmacol.* 2006; **20**: 553-61.

[64] Canales PL, Dorson PG, Crismon ML. Outcomes assessment of clinical pharmacy services in a psychiatric inpatient setting. *Am J Health Syst Pharm*. 2001; **58**: 1309-1316.

[65] Abraham PF, Calabrese JR. Evidence-based pharmacologic treatment of borderline personality disorder: a shift from SSRIs to anticonvulsants and atypical antipsychotics? *J Affect Disord* 2008; **111**: 21–30.

[66] Bellino S, Paradiso E, Bogetto. Efficacy and tolerability of aripiprazole augmentation in sertraline-resistant patients with borderline personality disorder. *F.Psychiatry Res.* 2008; **161**: 206-12.

[67] Shafti SS, Shahveisi B. Olanzapine versus haloperidol in the management of borderline personality disorder: a randomized double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2010; **30**: 44-7.

[68] Herpertz SC, Zanarini M, Schulz CS, Siever L, Lieb K, Moller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of personality disorders. *World J Biol Psychiatry* 2007; **8**: 212–44.

[69] Roepke S, Merkl A, Dams A, Ziegenhorn A, Anghelescu IG, Heuser I, Lammers CH. Preliminary evidence of improvement of depressive symptoms but not impulsivity in cluster B personality disorder patients treated with quetiapine: an open label trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; **41**: 176-81.

[70] Reich DB, Zanarini MC, Bieri KA. A preliminary study of lamotrigine in the treatment of affective instability in borderline personality disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; **24**: 270-5.

[71] Bellino S, Paradiso E, Bozzatello P, Bogetto F. Efficacy and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with borderline personality disorder: a pilot study. *J Psychopharmacol* 2010; **24**: 333-9.

[72] Ziegenhorn AA, Roepke S, Schommer NC, Merkl A, Danker-Hopfe H, Perschel FH, Heuser I, Anghelescu IG, Lammers CH. Clonidine improves hyperarousal in borderline personality disorder with or without comorbid posttraumatic stress disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol* 2009; **29**: 170-3.

[73] Probleme nach PCNE 5.1 (siehe Appendix 1)

[74] Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, Bohus M, Detke HC, Trzaskoma Q, Tanaka Y, Lin D, Deberdt W, Corya S. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry* 2008; **193**: 485-92.

8.0 Abkürzungsverzeichnis

ADE	Adverse Drug Event
ADH	Antidiuretisches Hormon
ADHS	Aufmerksamkeits Defizit-/ Hyperaktivitäts Syndrom
ADR	Adverse Drug Reaction
APA	American Psychological Association
AS	Arzneistoff
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BPD-SI	Borderline Personality Disorder Severity Index
BPS	Borderline-Persönlichkeitsstörung
BSL	Borderline-Symptom-Liste
BV	Bioverfügbarkeit
CRP	C-reaktives Protein
CYP	Cytochrom-P450-Enzym
DBT	Dialektisch Behaviorale Therapie
DESNOS	Disorder of Extreme Stress Not Otherwise Specified
DHA	Docosahexaensäure
DRP	Drug related Problem
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
E-EPA	Ethyl- Eicosapentaensäure
EKG	Elektrokardiogramm
EPS	Extrapyramidal-motorische Störung
HRST	Herzrhythmusstörung
HWZ	Halbwertszeit
IA	Interaktion

ICD	International Statistical Classification of Diseases and related Health Problems
INR	International Normalized Ratio
IPDE	International Personality Disorder Examination
MBT	Mentalisierungs-Basierte Therapie
ME	Medication Error
MNS	Malignes Neuroleptisches Syndrom
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PCNE	Pharmaceutical Care Network Europe
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Blutdruck nach Riva-Rocci
SIADH	Syndrom inadäquater ADH-Sekretion
SKID	Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV
SSRI	Selective Serotonin Reuptake Inhibitor
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
TdP	Torsade-de-pointes-Arrhythmie
TFP	Transference-Focused Psychotherapy
Tmax	Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WFSBP	World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHO	World Health Organisation

PCNE Klassifizierungsschema für arzneimittelbezogene Probleme (V5.01)

- **Die detaillierte Klassifizierung** – 1

Die Probleme:

Jedes Problem soll separat kodiert werden, es können jedoch mehrere Ursachen oder Interventionen für ein Problem in Frage kommen.

Hauptkategorie	Kode	Problem
1. Unerwünschte Arzneimittelwirkung(en) Patient leidet an einer unerwünschten Arzneimittelwirkung	**P1.1**	Leiden an einer (nicht allergischen) unerwünschten Arzneimittelwirkung
	P1.2	Leiden an einer (allergischen) unerwünschten Arzneimittelwirkung
	P1.3	Leiden an toxischen Effekten
2. Problem der Arzneimittelauswahl Patient erhält oder wird ein falsches (oder kein) Arzneimittel für seine/ihre Krankheit und/oder Zustand erhalten	**P2.1**	Ungeeignetes / nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation
	P2.2	Ungeeignete / nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation
	P2.3	Unangebrachte Verdopplung der therapeutischen Gruppe oder des Wirkstoffs
	P2.4	Kontraindikation für Arzneimittel (inkl. Schwangerschaft / Stillen)
	P2.5	Keine klare Indikation für die Anwendung des Arzneimittels
	P2.6	Kein Arzneimittel verschrieben trotz klarer Indikation
3. Dosierungsproblem Patient erhält mehr oder weniger als die erforderliche Arzneimittelmenge	**P3.1**	Arzneimitteldosierung zu niedrig oder Dosierungsrate nicht häufig genug
	P3.2	Arzneimitteldosierung zu hoch oder Dosierungsrate zu häufig
	P3.3	Behandlungsdauer zu kurz
	P3.4	Behandlungsdauer zu lang

4. Arzneimittelanwendungsproblem Falsches oder kein Arznei-mittel genom-men/ verabreicht	**P4.1** **P4.2**	Arzneimittel überhaupt nicht genom-men / verabreicht Falsches Arzneimittel genommen / ver-abreicht
5. Interaktionen Es besteht eine manifeste oder potentielle Arzneimittel-Arzneimittel- oder Arzneimit-tel-Nahrungsmittel-Interaktion	**P5.1** **P5.2**	Mögliche Interaktion Manifeste Interaktion
6. Sonstige	**P6.1** **P6.2** **P6.3** **P6.4**	Der Patient ist trotz korrekter Arzneimit-telanwendung unzufrieden mit der The-rapie Unzulängliches Bewusstsein über Ge-sundheit und Krankheiten (das mögli-cherweise zu zukünftigen Problemen führt) Unklare Beschwerden, weitere Abklä-rung nötig Therapieversagen (Grund unbekannt)

PCNE Klassifizierungsschema für arzneimittelbezogene Probleme (V5.01)

Die detaillierte Klassifizierung - 2.

Die Ursachen

Nota Bene. Ein Problem kann mehrere Ursachen haben.

Hauptkategorie	Kode	Ursache
1. **Wahl des Arzneimittels / der Dosierung** Die Ursache des arzneimittelbezogenen Problems kann mit der Auswahl des Arzneimittels und/oder dem Dosierungsplan zusammenhängen	**C1.1**	Unpassende Arzneimittelauswahl
	C1.2	Unpassende Dosierungsauswahl
	C1.3	Kosteneffektiveres Arzneimittel verfügbar
	C1.4	Pharmakokinetische Probleme inkl. Alterung/ Verschlech-terung der Organfunktionen und Interaktionen
	C1.5	Synergistisches / vorbeugendes Arzneimittel erforderlich und nicht gegeben
	C1.6	Verschlechterung/Verbesserung des Krankheitszustandes
	C1.7	Neues Symptom oder neue Indikation entdeckt/vorgelegt
	C1.8	Manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkung, keine andere Ursache
2. **Prozess der Arzneimittelanwendung** Die Ursache des arzneimittel-bezogenen Problems kann mit der Art der Verwendung des Arzneimittels durch den Pa-tienten zusammenhängen, trotz genauer Dosierungsanleitungen (auf dem Etikett)	**C2.1**	Ungeeigneter Zeitpunkt der Verabreichung und/oder der Dosierungsintervalle
	C2.2	Zu geringe Arzneimittelanwendung / -verabreichung
	C2.3	Zu hohe Arzneimittelanwendung / -verabreichung
	C2.4	Therapeutischer Arzneimittelspiegel nicht überwacht
	C2.5	Arzneimittel missbräuchlich eingenommen (unregulierte Überdosierung)
	C2.6	Patient ist nicht in der Lage, Arzneimittel(form) wie verordnet einzunehmen

3. **Information** Die Ursache des arzneimittelbezogenen Problems kann mit einem Mangel an oder einer Missinterpretation von Information zusammenhängen	**C3.1** **C3.2** **C3.3** **C3.4** **C3.5**	Anweisungen zu Gebrauch / Einnahme nicht bekannt Patient ist sich nicht über den Grund der Arzneimittelbehandlung im Klaren Patient hat Schwierigkeiten, die Patienteninformation / das Anwendungsheft zu lesen / zu verstehen Patient versteht die Landessprache nicht Mangelnde Kommunikation zwischen den Heilberufen
4. Patient / Psychisch Die Ursache des arzneimittelbezogenen Problems kann mit der Persönlichkeit oder dem Verhalten des Patienten zusammenhängen	**C4.1** **C4.2** **C4.3** **C4.4** **C4.5** **C4.6** **C4.7** **C4.8** **C4.9** **C4.10**	Patient vergisst Gebrauch / Einnahme des Arzneimittels Patient hat Bedenken gegenüber Arzneimitteln Patient vermutet unerwünschte Arzneimittelwirkung Patient ist nicht bereit, Kosten zu übernehmen Patient will keinen Arzt belästigen Patient ist nicht bereit, Arzneimittel zu wechseln Patient ist nicht bereit, seinen Lebensstil anzupassen Therapiebelastung Behandlung ist nicht im Einklang mit den Gesundheitsüberzeugungen Patient nimmt Lebensmittel zu sich, die Interaktionen mit Arzneimitteln hervorrufen
5. (**Apotheke) Logistik** Die Ursache des arzneimittelbezogenen Problems kann mit der Logistik des Verschreibungs- oder dem Abgabemechanismus zusammenhängen.	**C5.1** **C5.2** **C5.3**	Verschriebenes Arzneimittel ist nicht verfügbar Verordnungsfehler (nur im Fall eines Schreibfehlers) Abgabefehler / Austauschfehler

6. Sonstige	**C6.1**	Sonstige Ursache, spezifizieren
	C6.2	Keine klare Ursache

PCNE Klassifizierung V5.01 Deutsche Version 01-05-2006

10.0 Curriculum vitae

Persönliche Daten:	
Vor- und Zuname:	Simon Rybach
Geburtsdatum – und ort:	09. Juni 1985 in Düsseldorf
Eltern:	Lydia Rybach, Lehrerin
	Dr. Johannes Rybach, Professor
Geschwister:	David Rybach, Dipl.-Informatiker
	Jonas Rybach, Dipl.-Pädagoge
	Philipp Rybach, Auszubildender
Schulausbildung:	
1991-1995	Gem.-Grundschule Götscher Weg, Langenfeld
1995-2004	Konrad-Adenauer-Gymnasium Langenfeld,
06/2004	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst:	
09/2004 – 06/2005	Heilpädagogischer Kindergarten, Langenfeld
Studium:	
Ab SS 2006	Studium der Pharmazie an der
	Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
03/2008	Erster Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung
04/2010	Zweiter Abschnitt der pharmazeutischen Prüfung