

Wichtige Interaktionen in der Psychopharmakotherapie

Ergebnisse aus der EudraVigilance-Datenbank

Martina Hahn, Frankfurt/M., Patrick Christ, Diana Dubrall, Bonn, Sibylle C. Roll, Frankfurt/M., und Catharina Scholl, Bonn

Psychopharmaka werden häufig verordnet. In Interaktionsdatenbanken zeichnet sich diese Wirkstoffgruppe durch eine Vielzahl an Interaktionen aus. Durch eine Analyse der EudraVigilance-Datenbank wurde untersucht, ob und welche Interaktionen bei Meldungen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) vorliegen und wie oft die Interaktion der gemeldeten UAW entsprach. Die häufigste Interaktion, die gleichzeitig auch die gemeldete UAW war, waren Blutungsereignisse bei Kombination von Thrombozytenaggregationshemmern, Antikoagulanzen oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI).

Schlüsselwörter: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Arzneimittelinteraktionen, Psychopharmaka, Mortalität

Psychopharmakotherapie 2025;32:98–104.

DOI: 10.52778/ppt20250007

Psychopharmaka, insbesondere Antidepressiva, gehören mittlerweile zu den am häufigsten verordneten Arzneimittelgruppen. Zwischen 2008 und 2019 stiegen die Verordnungszahlen jährlich um etwa 4%, gemessen an definierten Tagesdosen (DDD [defined daily dose]) pro 1000 Patientenjahre [6]. Entsprechend nimmt ein großer Anteil der Menschen in Europa Psychopharmaka ein, häufig in Kombination mit weiteren Arzneimitteln. Aktuelle Studien zeigen, dass psychisch erkrankte Menschen im Durchschnitt vier bis fünf Medikamente einnehmen ($4,50 \pm 2,68$) [32]. Mit zunehmender Anzahl eingenommener Arzneimittel steigt das Risiko für unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sowie Arzneimittelinteraktionen erheblich. Bei polypharmazeutisch behandelten Patienten ist das Risiko für UAW um das Zweifache bis Dreifache erhöht [32]. Im stationären Bereich findet man durchschnittlich vier potenzielle Arzneimittelinteraktionen pro psychiatrischen Patienten, wobei rund 75% pharmakodynamisch und 25% pharmakokinetisch bedingt sind [16]. Diese retrospektive Studie zeigte, dass bei 14% aller stationär behandelten psychiatrischen Patienten Inhibitoren und/oder Induktoren von Cytochrom-P450-(CYP-)Enzymen verordnet wurden. Bei 43% der Patienten wurde ein Substrat des von



Important drug-drug interactions in psychopharmacotherapy – results from the EudraVigilance database

Psychotropic drugs are frequently prescribed. In interaction databases, this group of active substances is characterised by a large number of interactions. By analysing the EudraVigilance database, we investigated which interactions were present in reports of an adverse drug reaction and how often this corresponded to the report. The most frequent interaction, which was also the ADR reported, was bleeding events in combination with antiplatelet agents or anticoagulants or non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Key words: adverse drug reactions, drug-drug-interactions, psychopharmacology, mortality

der Interaktion betroffenen CYP-Enzyms verordnet; eine relevante Interaktion ist somit sehr wahrscheinlich, UAW wurden in der Studie jedoch nicht systematisch erfasst. Diese Problematik setzt sich nach der Entlassung fort, da die Medikation durch den Hausarzt oft auf die Medikation vor der Aufnahme zurückgestellt wird, was erneut Interaktionen begünstigen kann [15].

Bei jeder Arzneimittelneuerordnung oder Umstellung sollte daher ein Interaktionscheck erfolgen. Denn obwohl Interaktionsdatenbanken jedem Heilberufler zur Verfügung stehen, zählen Arzneimittelinteraktionen weiterhin zu den häufigsten arzneimittelbezogenen Problemen während stationärer Aufenthalte und stellen eine bedeutsame Ursache medikamentenassoziierter Mortalität dar [11, 19]. Hochrechnungen zufolge versterben in Deutschland jährlich etwa 58 000 Patientinnen und Patienten auf internistischen Stationen infolge von UAW, wobei Interaktionen als häufigster Auslöser identifiziert wurden [26]. Die Interaktionsdatenbanken bewerten die Relevanz von Wechselwirkungen jedoch unterschiedlich, da die Evi-

Prof. Dr. Martina Hahn, Prof. Dr. med. Sibylle C. Roll, Klinik für psychische Gesundheit, varisano Klinikum Frankfurt Höchst, Gotenstraße 6–8, 65929 Frankfurt/M., E-Mail: M.hahn@med.uni-frankfurt.de
Patrick Christ, Dr. Diana Dubrall, Dr. Catharina Scholl, Bundeinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn

denzlage häufig begrenzt ist und kaum Häufigkeitsangaben zu spezifischen Interaktionen vorliegen [14].

Eine neue systematische Analyse von Dubrall et al. zeigte, dass in der Hälfte der UAW-Berichte zu psychiatrischen Wirkstoffen in der Spontanberichtsdatenbank EudraVigilance potenzielle Interaktionen identifiziert werden konnten [9, 10]. Ausgewertet wurden die 9276 UAW-Meldungen aus Deutschland aus den Jahren 2017 bis 2021, bei denen ein Psychopharmakon als möglicherweise beteiligt (als Ursache oder Interaktionspartner) genannt wurde. Alle Einzelfälle wurden mittels ABDA-Datenbank auf potenzielle Interaktionen/Interaktionspaare der gesamten psychiatrischen und somatischen Medikation geprüft. Anschließend wurde ermittelt, ob die gemeldete unerwünschte Wirkung gleichzeitig eine dieser identifizierten Interaktions-UAW war. Der Anteil der tatsächlich berichteten Interaktions-UAW unterschied sich dabei je nach Arzneistoffpaar und Interaktion mehr oder weniger stark (Tab. 1).

Um Psychopharmaka möglichst sicher und effizient einsetzen zu können, sind neben der Nutzung von Interaktionsdatenbanken detaillierte Kenntnisse über Rezeptorprofile sowie die Pharmakokinetik und -genomik erforderlich. Im Folgenden soll daher einen Überblick über die häufigsten relevanten Interaktionen zwischen somatischen und psychiatrischen Medikamenten gegeben werden.

Blutungsereignisse

Eine der häufigsten potenziellen und tatsächlich berichteten Interaktionen in den Spontanberichten waren Blutungsereignisse. Besonders zwei spezifische Konstellationen von Arzneimittelgruppen, die zu einem erhöhten Auftreten von Blutungsereignissen führen können, sind dabei zu beachten.

SSRI/SSNRI plus thrombozytenaggregationshemmende oder antikoagulierende Substanzen

Schon lange ist ein erhöhtes Blutungsrisiko bei der Gabe von serotonergen Antidepressiva bekannt. Blutungen können schon in Monotherapie mit serotonergen Antidepressiva auftreten, das Risiko ist jedoch gering [25]. Werden diese mit weiteren blutverdünnenden bzw. thrombozytenaggregationshemmenden Substanzen kombiniert, erhöht sich das Hazard-Ratio (HR) für Blutungen durch die Kombination von selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) plus Acetylsalicylsäure (ASS) auf 1,42 gegenüber der Monotherapie mit ASS; für die Kombination Clopidogrel plus SSRI erhöht sich das Hazard-Ratio auf 1,76 [29]. In der Untersuchung von Dubrall et al. war die Kombination SSRI plus Thrombozytenaggregationshemmer die häufigste berichtete Interaktion in der EudraVigilance-Datenbank, die zwischen somatischen und psychiatrischen Medikamenten zu einer Schädigung von Patienten – in diesem Fall durch Blutungen – geführt hat. Noch immer wird die Interaktion zu wenig beachtet. Die Kombination kann aktuell noch häufig beobachtet werden, vermut-

Tab. 1. Interaktionshäufigkeit (%) pro gemeldeter unerwünschter Arzneimittelwirkung (UAW) (nach [9, 10])

Wirkstoffkombination und potenzielle Interaktions-UAW	Anteil an UAW-Berichten mit Interaktionen nach Einzelfallbewertung
SSRI + Thrombozytenaggregationshemmer: Blutungen	45/190 (23,7%)
SSRI + NSAR: gastrointestinale Blutungen	8/46 (17,4%)
SSRI + Antikoagulans: Blutungen	14/42 (33,3%)
Antidepressiva + Diuretika: Hyponatriämie	19/253 (7,5%)
Serotonerge Antidepressiva + serotonerge Schmerzmittel: Serotonin-Syndrom	5/39 (12,8%)
SSRI + Antidiabetika: Hypo-/Hyperglykämie	5/71 (7%)
SSRI + Betablocker: verstärkte Betablockerwirkung	8/121(6,6%)

Beispiel: Unter 190 Meldungen zu Blutungen unter Thrombozytenaggregationshemmer wurde bei 45 (23,7%) Meldungen zusätzlich ein SSRI und damit eine Interaktion mit Interaktions-UAW „Blutung“ identifiziert.

SSRI: Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Inhibitoren; NSAR: nicht-steroidale Antirheumatika

lich auch, da die Leitlinien zu Schlaganfällen (S3-Leitlinie von 2020) bei Depressionen SSRI als Antidepressivum empfehlen. Eine erhöhte Blutungsneigung tritt insbesondere bei der Kombination von SSRI/SSNRI (Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer), aber auch Trizyklika mit Thrombozytenaggregationshemmern auf, da serotonerge Antidepressiva den Serotonin-Transport in die Thrombozyten hemmen und somit deren Aggregation beeinträchtigen [8]. Das Risiko für intrakranielle Blutungen ist in dieser Kombination deutlich erhöht, ein Monitoring ist nicht möglich. Um das Risiko zu minimieren, sollten alternative Antidepressiva wie Agomelatin, Bupropion, Mirtazapin, Mianserin, Maprotilin, Moclobemid, Reboxetin, Tranylcypromin oder Tianeptin bevorzugt eingesetzt werden. Dabei sind die Indikationsgebiete der Präparate zu berücksichtigen. Bei Angsterkrankungen kommt auch Pregabalin als Alternative zu SSRI/SSNRI in Betracht.

Gastrointestinale Blutungen durch Kombination von SSRI/SSNRI und NSAR

Das Blutungsrisiko ist in dieser Kombination um 75 % erhöht, selbst wenn das nichtsteroidale Antirheumatikum (NSAR) vorher lange Zeit gut vertragen wurde [1]. SSRI erhöhen die Azidität des Magens und können so Ulzerationen hervorrufen [5]. Ferner ist das Risiko für größere Blutungsereignisse erhöht, da NSAR auch thrombozytenaggregationshemmende Eigenschaften besitzen (s. o.). Das Risiko erhöht sich dabei ab dem siebten Tag der gleichzeitigen Einnahme [36]. Ein Protonenpumpenhemmer (PPI) kann das Risiko deutlich minimie-

Tab. 2. Empfohlene Verlaufskontrollen unter trizyklischen Antidepressiva (nach [24])

	Vor Beginn	Monate						Viertel-jährlich	Halb-jährlich
		1	2	3	4	5	6		
Adhärenzprüfung und Erfassen typischer Nebenwirkungen		2 x ¹	2 x ¹	2 x ¹	1 x	1 x	1 x	1 x	
Blutbild	1 x	1 x	1 x	1 x	1 x	1 x	1 x	1 x	
GFR (berechnet aus Serum-Kreatinin)	1 x	1 x		1 x			1 x		1 x
Leberenzyme	1 x	1 x	1 x	1 x			1 x	1 x	
Serumelektrolyte	1 x	1 x	1 x	1 x			1 x	1 x	
EKG	1 x	1 x					1 x		1 x
Blutdruck, Puls	1 x	1 x	1 x	1 x			1 x	1 x	
Körpergewicht	1 x			1 x			1 x	1 x	

Die Tabelle beruht auf einer Darstellung in [24]; die Inhalte wurden aber durch die Leitliniengruppe unter klinischen und Versorgungsaspekten diskutiert und teils modifiziert. Die Anzahl der notwendigen Routinekontrollen ist bisher nicht empirisch belegt und daher konsensbasiert. Es handelt sich somit um Orientierungswerte, von denen im begründeten Fall auch abgewichen werden kann.

¹ auch telefonisch möglich

EKG: Elektrokardiogramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Tab. 3. Empfohlene Verlaufskontrollen unter Antidepressiva (außer trizyklischen Antidepressiva) (nach [24])

	Vor Beginn	Monate						Viertel-jährlich	Halb-jährlich
		1	2	3	4	5	6		
Adhärenzprüfung und Erfassen typischer Nebenwirkungen		2 x ¹	2 x ¹	2 x ¹	1 x	1 x	1 x	1 x	
Blutbild ⁴	1 x	1 x					1 x		1 x ⁵
GFR (berechnet aus Serum-Kreatinin)	1 x	1 x		1 x ⁹			1 x		1 x ⁵
Leberenzyme ⁸	1 x	1 x	1 x ²	1 x ²	1 x ²	1 x ²	1 x	1 x ²	
Serumelektrolyte	1 x	1 x					1 x		1 x ⁵
EKG	1 x ³	1 x ³							
Blutdruck ⁶ , Puls	1 x	1 x					1 x ⁷		
Körpergewicht	1 x			1 x ⁷			1 x	1 x ⁷	

Die Tabelle beruht auf einer Darstellung in [24]; die Inhalte wurden aber durch die Leitliniengruppe unter klinischen und Versorgungsaspekten diskutiert und teils modifiziert. Die Anzahl der notwendigen Routinekontrollen ist bisher nicht empirisch belegt und daher konsensbasiert. Es handelt sich somit um Orientierungswerte, von denen im begründeten Fall auch abgewichen werden kann.

¹ auch telefonisch möglich

² nur Patienten mit relevanter Komorbidität oder Multimedikation

³ nur bei Citalopram, Escitalopram, Venlafaxin sowie bei Patienten mit Risiko für oder manifesten Herz-Kreislauf-Erkrankungen

⁴ Mianserin: Hersteller empfehlen in den ersten Behandlungsmonaten wöchentliche Blutbildkontrollen

⁵ bei langfristig stabilen Patienten jährliche Kontrolle ausreichend

⁶ unter SNRI in hoher Dosierung häufiger (in seltenen Fällen anhaltend erhöhte Werte)

⁷ häufigere Kontrollen unter Mianserin, Mirtazapin; sonst bei langfristig stabilen Patienten seltenere Kontrollen ggf. ausreichend

⁸ Agomelatin: Hersteller empfehlen zusätzlich Kontrollen nach ca. 3, 6, 12 und 24 Wochen sowie nach einer Dosissteigerung in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung

⁹ nur bei Milnacipran

EKG: Elektrokardiogramm; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

ren (HR 0,96) und sollte daher zusätzlich eingesetzt werden [36]. Dabei ist darauf zu achten, dass der PPI keine pharmakokinetischen Interaktionen mit den SSRI/SSNRI bedingt. Am besten eignen sich daher Pantoprazol oder Rabeprazol. Jedoch sollte bedacht werden, dass bei der Kombination aus SSRI und PPI ein erhöhtes Risiko für Hyponatriämien besteht (siehe

nächster Abschnitt). Cyclooxygenase-(COX)-2-Hemmer wie Etoricoxib anstatt NSAR stellen eine Alternative dar, erhöhen das Blutungsrisiko aber ebenfalls, jedoch etwas niedriger als NSAR (relatives Risiko 5,82 bzw. 6,95) [21, 35]. Risikofrei ist die Gabe von Paracetamol oder topischen Therapien mit Ibuprofen- oder Diclofenac-haltigen Gels oder Cremes.

Hyponatriämie bei Kombination von SSRI mit Diuretika/ACE-Hemmern

Das im Hypothalamus produzierte und in der Hypophyse gespeicherte ADH (Adiuretin) spielt eine zentrale Rolle bei der Regulation des Wasser- und Elektrolythaushalts im Körper. Insbesondere SSRI können jedoch eine vermehrte Freisetzung von ADH bewirken. Dieses Phänomen ist als Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) oder Schwartz-Bartter-Syndrom bekannt. Aufgrund der vermehrten ADH-Ausschüttung kommt es zu verminderter Wasserausscheidung, was in der Folge zu einer Verdünnungs-Hyponatriämie führen kann. Es können Hirnödeme und metabolische Enzephalopathien auftreten, welche sich in Schwäche, Apathie, Kopfschmerzen, Übelkeit, Krämpfen und Konzentrationsstörungen manifestieren können. Bei Natriumwerten unter 125 mmol/l können auch Koma und Bewusstseinsstörungen auftreten. Das Risiko für klinisch relevante Hyponatriämie unter Antidepressiva steigt dabei erheblich, wenn gleichzeitig Medikamente eingenommen werden, die die Natriumausscheidung fördern. Die gleichzeitige Gabe von SSRI mit Diuretika, ACE-Hemmern, Sartanen oder Protonenpumpenhemmern kann das Risiko einer Hyponatriämie erhöhen [9, 10, 27]. Eine engmaschige Kontrolle der Elektrolyte ist insbesondere zu Beginn der Therapie essenziell (Tab. 2, Tab. 3).

Diese Interaktion konnte auch für andere Psychopharmaka wie Stimmungsstabilisierer in einer Auswertung aus dem Projekt AMSP (Arzneimitteltherapiesicherheit in der Psychiatrie e. V.) gezeigt werden [27, 28], wobei das Risiko hier in Monotherapie bereits höher lag als bei der Kombinationsbehandlung mit SSRI [28]. 3,5 % der Patienten, die mit SSRI behandelt werden, haben [18]. Eine weitere Studie beziffert die Inzidenz der Hyponatriämie auf 0,87 % in den ersten 30 Tagen nach Ansetzen und 10,5 % in den ersten drei Jahren nach Ansetzen eines Antidepressivums, wobei Duloxetin und Escitalopram das höchste, Paroxetin und Bupropion das niedrigste Risiko zeigten [23].

Als Maßnahme ist es zunächst ratsam, dass Patienten die Flüssigkeitszufuhr einschränken, sobald erste Anzeichen einer Hyponatriämie auftreten. Bei schwereren Fällen sollte eine Natriumsubstitution erfolgen, jedoch langsam, da eine zu schnelle Gabe das Risiko einer pontinen Myelinolyse erhöht. Regelmäßige Elektrolyt-Kontrollen sind besonders zu Beginn der Therapie wichtig, aber auch im Verlauf weiterhin erforderlich. Die Nationale Versorgungsleitlinie empfiehlt ein Monitoring von Natrium vor Beginn einer antidepressiven Therapie, nach einem Monat und dann alle sechs Monate [24].

Serotonin-Syndrom in Kombination mit serotonergem Schmerzmitteln

Ein Serotonin-Syndrom kann auftreten, wenn mehrere Medikamente gleichzeitig eingenommen werden, die die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt erhöhen (z. B. SSRI, SSNRI, MAO[Monoaminoxidase]-Hemmer). In der Auswer-

Hunter-Kriterien zur Diagnose eines Serotonin-Syndroms [4]

- Spontaner Klonus
- Induzierter Klonus mit Agitation oder Delir
- Okularer Klonus mit Agitation oder Delir
- Tremor und Hyperreflexie
- Hypertonie, Fieber über 38,5 °C und okularer oder induzierbarer Klonus

tung von Dubrall et al. wurde ein erhöhtes Risiko insbesondere für serotonerge Schmerzmittel wie Tramadol gezeigt [9, 10]. Tramadol ist ein Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer [4]. Zudem wird es über CYP2D6 aktiviert, das heißt, die analgetische Wirkung ist von der CYP2D6-Aktivität abhängig. Da manche Antidepressiva CYP2D6 hemmen, kann es insbesondere auch zu einer pharmakokinetischen Interaktion kommen, die den analgetischen Effekt abschwächt. Die Tramadol-Spiegel werden bei dieser Interaktion jedoch erhöht, was das Risiko für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms weiterhin steigert.

Zu Beginn äußert sich das Syndrom durch unspezifische Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Zittern und innere Unruhe, die auch unabhängig davon bei der Einleitung einer antidepressiven Therapie auftreten können. Meist verlaufen Serotonin-Syndrome leicht. In wenigen schwereren Fällen können Verwirrtheit, Halluzinationen, erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Muskelzuckungen sowie Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma auftreten [17]. Die Hunter-Kriterien (Kasten) können helfen, ein Serotonin-Syndrom zu identifizieren [4].

Da es keine spezifischen Gegenmittel gibt, müssen serotonerg wirkende Medikamente unverzüglich abgesetzt werden [17]. Das Risiko ist besonders hoch bei der Kombination mit MAO-Hemmern (wie Tranylcypromin, Moclobemid, Selegilin, Rasagilin sowie Isoniazid, Linezolid und Methylenblau). Daher ist es essenziell, die in den Fachinformationen angegebenen Auswaschzeiten strikt einzuhalten. Hinsichtlich Schmerzmitteln kann auf nicht-serotonerge ausgewichen werden, wie Morphin, Hydromorphon oder auch Tilidin [3]. Auf Tramadol sollte bei psychiatrischen Patienten verzichtet werden. Eine Umstellung von Opiaten ist in Äquivalenzdosis recht einfach möglich. Dies sollte idealerweise bei Aufnahme in die Klinik geschehen, um Interaktionen mit Tramadol vorzubeugen und damit das Risiko für das Auftreten eines Serotonin-Syndroms zu senken.

Hyper- und Hypoglykämie bei der Kombination von Antidepressiva mit Antidiabetika

Bei der Einnahme von SSRI kann die Blutzuckereinstellung von Diabetes-Patienten verändert werden [22]. Patienten sollten daher bei An- und Absetzen von SSRI regelmäßig den Blutzuckerspiegel kontrollieren oder den HbA_{1c} kontrollieren lassen, damit die Therapie gegebenenfalls angepasst werden kann. Studien weisen darauf hin, dass Diabetes mellitus bei depressiv erkrankten Menschen häufiger auftritt und der Diabetes durch Behandlung der Depression verbessert wird. Hingegen manifestiert sich ein Diabetes häufiger bei Patienten, die langfristig Antidepressiva erhalten [2]. Eine Kontrolle beim individuellen Patienten ist daher wichtig.

Hämatotoxizität

Insbesondere Clozapin lässt an Hämatotoxizität denken, aber auch andere Wirkstoffe können das Blutbild verändern. In Kombination ist das Risiko erhöht. Für Clozapin konnte dies insbesondere für die Kombination mit Antiinfektiva, Protonenpumpenhemmern und Medikamenten, die das autonome Nervensystem beeinflussen, gezeigt werden [31]. Regelmäßige Blutbildkontrollen sind daher vorgeschrieben, auch bei anderen Wirkstoffen mit einem erhöhten Risiko für Agranulozytose wie Valproinsäure, Mirtazapin, Olanzapin, Quetiapin und Carbamazepin.

QTc-Verlängerung bei der Gabe von Antidepressiva mit weiteren QTc-verlängernden Wirkstoffen

Durch die Affinität zu Kaliumkanälen und deren Blockade können Arzneimittel die Repolarisation des Herzens beeinflussen. Die Gabe eines potenziell QTc-verlängernden Medikaments muss jedoch nicht immer zu einer QTc-Verlängerung führen. Dabei spielen unter anderem genetische Faktoren eine Rolle, insbesondere genetische Varianten der beiden Gene

KCNE1 und *KCNE2*. Bei Vorliegen der Polymorphismen *KCNE1*-D85N oder *KCNE2*-T8A ist das Risiko für arzneimittelinduzierte QTc-Verlängerung deutlich erhöht [20]. Das Risiko ist jedoch auch immer bei Kombination mehrerer QTc-verlängernder Substanzen erhöht. Der Tisdale-Score (Tab. 4) kann helfen, das individuelle Risiko für den Patienten abzuschätzen [34]. Neben dem Basis-EKG vor Ansetzen des Antidepressivums ist es ratsam auch weiterhin EKG-Kontrollen nach Ansetzen durchzuführen, erstmalig im Monat nach dem Ansetzen [24]. Während bei Trizyklika auch weiterhin halbjährlich EKG-Kontrollen empfohlen werden, ist dies bei SSRI/SSNRI nicht der Fall (Tab. 2, Tab. 3). Bei Citalopram, Escitalopram und Venlafaxin sollten vor Ansetzen und im Monat nach Ansetzen eine EKG-Kontrolle durchgeführt werden. Bei Polypharmazie ist auch bei stabiler medikamentöser Einstellung mindestens einmal jährlich eine EKG-Kontrolle ratsam.

Blutdruckregulation verändert bei Kombination von Antidepressiva mit Antihypertensiva

Antidepressiva wie Venlafaxin, Duloxetin, Nortriptylin, Reboxetin und Milnacipran beeinflussen nicht nur die Serotonin-, sondern auch die Noradrenalin-Homöostase, wodurch sie die blutdrucksenkenden (Antihypertensiva) und herzfrequenzsenkenden Eigenschaften bestimmter Medikamente (z. B. Betablocker, Verapamil) beeinträchtigen können. Antidepressiva wie Venlafaxin können durch die Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmung die blutdrucksenkenden Effekte von Antihypertensiva abschwächen. Eine regelmäßige Überwachung von Blutdruck und Herzfrequenz, ist daher notwendig, insbesondere in den ersten 14 Tagen, denn typischerweise tritt ein Blutdruck- und/oder Pulsanstieg in den ersten zwei Wochen der Therapie auf und ist meist vorübergehend [7]. Grundsätzlich sind blutdruckbeeinflussende Eigenschaften jedoch in den Fachinformationen diverser Psychopharmaka beschrieben, wobei auch Blutdrucksenkungen auftreten können [12]. Wichtig in diesem Zusammenhang – und auch in der Auswertung von Dubrall et al. unter den Top-5-Interaktionen – ist die pharmakokinetische Interaktion, die durch Paroxetin, Fluoxetin, Fluvoxamin, Sertralin, Duloxetin und Bupropion ausgelöst werden, wenn gleichzeitig Betablocker angesetzt sind, die über CYP2D6 abgebaut werden, wie Metoprolol, Carvedilol oder Nebivolol. Hier kann es zu einer Überdosierung des Betablockers mit Symptomen wie AV-Block, Hypotonie und Bradykardie, aber auch Bronchokonstriktion kommen [30]. 4,3% der Patienten, die mit einem durch CYP2D6 metabolisierten Betablocker (Metoprolol, Propranolol, Carvedilol) behandelt wurden, stellten sich in bis zu 30 Tagen nach Verordnung eines Antidepressivums in der Notaufnahme vor oder wurden stationär aufgenommen [30]. Im Vergleich mit Antidepressiva-Verordnung ohne CYP-inhibitorische Eigenschaften betrug das Hazard-Ratio 1,53 bei moderaten und starken CYP-Inhibitoren und 1,24 bei leichten Inhibitoren. Die Betablocker

Tab. 4. Tisdale-Score für eine Risikoeinschätzung für Torsade de pointes [34]

Parameter	Punkte
Alter ≥ 68 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Schleifendiuretikum	1
Serumkalium ≤ 3,5 mmol/l	2
QTc-Zeit bei Aufnahme ≥ 450 ms	2
Akuter Myokardinfarkt	2
Sepsis	3
Herzinsuffizienz mit Auswurfraction < 30 %	3
1 QTc-verlängerndes Arzneimittel	3
≥ 2 QTc-verlängernde Arzneimittel	3
Maximalwert	21

Niedriges Risiko 0–6, moderates Risiko 7–10, hohes Risiko 11–21 Punkte

Atenolol und Bisoprolol stellen gute Alternativen dar, wenn ein Antidepressivum mit CYP-inhibitorischen Eigenschaften verordnet wird. Die Umstellung kann in Äquivalenzdosis erfolgen.

Die Rolle von klinischen Pharmazeuten und Apothekern in der Psychopharmakotherapie

Apotheker und klinische Pharmazeuten können wesentlich zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) beitragen, indem sie Interaktionen identifizieren und minimieren [13, 33]. Seit 2022 sind Stationsapotheker in Niedersachsen gesetzlich vorgeschrieben, um insbesondere Interaktionen zu erkennen und zu vermeiden (Niedersächsisches Krankenhausgesetz, 2022); weitere Bundesländer werden zeitnah folgen.

Grundsätzlich konnte anhand der Analyse der Forschungsabteilung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) festgestellt werden, dass bestimmte Faktoren verglichen mit einer Kontrollgruppe häufiger in den Berichten mit potenziellen Interaktionen enthalten waren. So waren insbesondere ältere Patienten von potenziellen und real auftretenden Interaktionen zwischen Psychopharmaka und Medikamenten anderer Wirkstoffklassen betroffen. Die auftretenden Interaktionen und resultierenden Reaktionen waren dabei oftmals schwerwiegend und endeten häufiger in einer Hospitalisierung, einer lebensbedrohlichen Situation oder gar dem Tod des Patienten. Dementsprechend sollte insbesondere bei älteren, multimorbiden Menschen, die oftmals polypharmazeutisch behandelt werden, grundsätzlich ein besonderes Augenmerk auf dargestellten potenziellen Interaktionen gelegt werden. Bei unvermeidbarer Verschreibung potenziell interagierender Arzneistoffe in dieser Altersgruppe sollten entsprechende (Vorsorge-)Maßnahmen zur besseren Früherkennung ebendieser genutzt werden.

Fazit

Psychopharmaka gehören zu den am häufigsten verordneten Wirkstoffgruppen weltweit. Sie können als sicher angesehen werden. In der Kombinationsbehandlung kann es jedoch zu relevanten Interaktionen kommen. Hier sollten Ärzte und Apotheker eng zusammenarbeiten, um das Auftreten von Interaktionen zu vermindern. Die Implementierung strukturierter Interaktionsmanagement-Strategien sowie regelmäßiger Schulungen des medizinischen Fachpersonals können zur Verbesserung der AMTS und Reduktion vermeidbarer unerwünschter Ereignisse beitragen.

Basierend auf den Erkenntnissen aus den im BfArM durchgeführten Analysen von Spontanberichten der weiteren wissenschaftlichen Literatur sollte eine Polypharmazie immer einer individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung unterliegen. Besonders bei älteren, multimorbiden PatientInnen, die mit Psychopharmaka behandelt werden, ist ein erhöhtes Risiko für

schwerwiegende Medikamenteninteraktionen zu beachten. Durch einfache Kontrollmaßnahmen wie regelmäßige Blutdruck- und Blutzuckermessungen sowie die Sensibilisierung für frühe Anzeichen eines Serotonin-Syndroms oder einer Hyponatriämie können auch Patienten maßgeblich zur frühzeitigen Erkennung solcher Interaktionen und zur Einleitung entsprechender Gegenmaßnahmen wie dem Absetzen der Medikation oder der Umstellung auf alternative Medikamente beitragen.

Interessenkonflikte

Alle Autoren geben an, keine Interessenkonflikte bei der Erstellung des Manuskriptes zu haben.

Literatur

1. Alam SM, Qasswal M, Ahsan MJ, Walters RW, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors increase risk of upper gastrointestinal bleeding when used with NSAIDs: a systemic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2022;12:14452.
2. Alruwaili NS, Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Albuhadily AK, et al. Antidepressants and type 2 diabetes: highways to knowns and unknowns. *Diabetol Metab Syndr* 2023;15:179.
3. Baldo BA. Opioid analgesic drugs and serotonin toxicity (syndrome): mechanisms, animal models, and links to clinical effects. *Arch Toxicol* 2018;92:2457–73.
4. Beakley BD, Kaye AM, Kaye AD. Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: a review. *Pain Physician* 2015;18:395–400.
5. Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical management of bleeding risk with antidepressants. *Ann Pharmacother* 2019;53:186–94.
6. Brauer R, Alfageh B, Blais JE, Chan EW, et al. Psychotropic medicine consumption in 65 countries and regions, 2008–19: a longitudinal study. *Lancet Psychiatry* 2021;8:1071–82.
7. Calvi A, Fischetti I, Verzicco I, Belvederi Murri M, et al. Antidepressant drugs effects on blood pressure. *Front Cardiovasc Med* 2021;8:704281.
8. de Abajo FJ. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on platelet function: mechanisms, clinical outcomes and implications for use in elderly patients. *Drugs Aging* 2011;28:345–67.
9. Dubrall D, Weber R, Boehme M, Schmid M, et al. Analysis of drug-drug interactions in spontaneous adverse drug reaction reports from EudraVigilance focusing on psychiatric drugs and somatic medication. *Eur Psychiatry* 2024;67:S346.
10. Dubrall D, Weber R, Boehme M, Schmid M, et al. Analysis of drug-drug interactions in spontaneous adverse drug reaction reports from EudraVigilance focusing on psychiatric drugs and somatic medication. *BMC Psychiatry* 2025;under review.
11. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, Brors O, et al. Drug-related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med* 2001;161:2317–23.
12. Freudenmann RW, Freudenmann N, Zurowski B, Schonfeldt-Lecuona C, et al. Arterial Hyper- and Hypotension associated with psychiatric medications: a risk assessment based on the summaries of product characteristics (SmPCs). *Dtsch Med Wochenschr* 2017;142:e100–e7.
13. Hahn M, Reiff J, Hiemke C, Braus DF. Drug-drug-interactions in psychiatry. *Psychiatr Prax* 2013;40:154–8.
14. Hahn M, Roll SC. Validierung von Interaktionsdatenbanken in der Psychopharmakotherapie. *Nervenarzt* 2018;89:319–26.
15. Hahn M, Roll SC, Klein J. Arzneimitteltherapiesicherheit an der stationär-ambulanten Schnittstelle. *Nervenarzt* 2018;89:796–800.
16. Hefner G, Wolff J, Hahn M, Hiemke C, et al. Prevalence and sort of pharmacokinetic drug-drug interactions in hospitalized psychiatric patients. *J Neural Transm (Vienna)* 2020;127:1185–98.
17. Iqbal MM, Basil MJ, Kaplan J, Iqbal MT. Overview of serotonin syndrome. *Ann Clin Psychiatry* 2012;24:310–8.
18. Lange-Asschenfeldt C, Kojda G, Cordes J, Hellen F, et al. Epidemiology, symptoms, and treatment characteristics of hyponatremic psychiatric inpatients. *J Clin Psychopharmacol* 2013;33:799–805.
19. Lenssen R, Heidenreich A, Schulz JB, Trautwein C, et al. Analysis of drug-related problems in three departments of a German University hospital. *Int J Clin Pharm* 2016;38:119–26.

20. Lopez-Medina AI, Chahal CAA, Luzum JA. The genetics of drug-induced QT prolongation: evaluating the evidence for pharmacodynamic variants. *Pharmacogenomics* 2022;23:543–57.
21. Masclée GM, Valkhoff VE, Coloma PM, de Ridder M, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding from different drug combinations. *Gastroenterology* 2014;147:784–92.e9.
22. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, Kennedy SH. The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:157–68.
23. Mo H, Channa Y, Ferrara TM, Waxse BJ, et al. Hyponatremia associated with the use of common antidepressants in the All of Us research program. *Clin Pharmacol Ther* 2025;117:534–43.
24. Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Langfassung. Version 3.2. https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-0051_S3_Unipolare-Depression_2023-07.pdf (Zugriff am 23.04.2025).
25. Rahman AA, Platt RW, Beradid S, Boivin JF, et al. Concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors with oral anticoagulants and risk of major bleeding. *JAMA Netw Open* 2024;7:e243208.
26. Schnurrer JU, Frölich JC. Häufigkeit und Vermeidbarkeit von tödlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen. *Internist* 2003;44:889–95.
27. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, Schneider M, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program—an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:1249–64.
28. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, Schneider M, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program – an update. *J Neural Transm (Vienna)* 2021;128:1249–64.
29. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI, Atar D, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors yield additional antiplatelet protection in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin. *Eur J Heart Fail* 2003;5:517–21.
30. Shin J, Hills NK, Finley PR. Combining antidepressants with β -blockers: evidence of a clinically significant cyp2d6 drug interaction. *Pharmacotherapy* 2020;40:507–16.
31. Shuman MD, Trigoboff E, Demler TL, Opler LA. Exploring the potential effect of polypharmacy on the hematologic profiles of clozapine patients. *J Psychiatr Pract* 2014;20:50–8.
32. Stassen HH, Bachmann S, Bridler R, Cattapan K, et al. Detailing the effects of polypharmacy in psychiatry: longitudinal study of 320 patients hospitalized for depression or schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2022;272:603–19.
33. Stuhec M, Hahn M, Taskova I, Bayraktar I, et al. Clinical pharmacy services in mental health in Europe: a commentary paper of the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Mental Health. *Int J Clin Pharm* 2023;45:1286–92.
34. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:479–87.
35. Venerito M, Wex T, Malfertheiner P. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenal bleeding: risk factors and prevention strategies. *Pharmaceuticals (Basel)* 2010;3:2225–37.
36. Wang YP, Chen YT, Tsai CF, Li SY, et al. Short-term use of serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding. *Am J Psychiatry* 2014;171:54–61.

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

15. bis 18. Juni 2025
Melbourne (Australien)

36th World Congress of Neuropsychopharmacology (CINP) & 9th AsCNP Congress

Information:
<https://cinp2025.org/>

21. bis 24. Juni 2025
Helsinki (Finnland)
11th Congress of the European Academy of Neurology

Information:
<https://www.ean.org/congress2025>

4. bis 6. September 2025
Berlin
Deutscher Schlaganfallkongress
Information: <https://www.dsg-info.de/kongress/uebersicht/>

8. bis 11. September 2025
Berlin
17th World Congress of Biological Psychiatry
Information:
<https://wfsbp.org/congress/>

11. bis 14. Oktober 2025
Amsterdam (Niederlande)
38th ECNP Congress
Information:
<https://www.ecnp.eu/congress2025/>
ECNPcongress

12. bis 15. Oktober 2025
Seoul (Südkorea)
XXVII. World Congress of Neurology
Information:
<https://wcn-neurology.com/>

12. bis 15. November 2025
Berlin/online
DGN-Kongress 2025
Information:
<https://dgn.org/dgn-kongress/>

26. bis 29. November 2025
Berlin
DGPPN-Kongress 2025
Information:
<https://www.dgppnkongress.de/>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter www.ppt-online.de