

**ANALYSE VON SEDIERUNG ALS UNERWÜNSCHTE
ARZNEIMITTELWIRKUNG UND ENTWICKLUNG
EINES RISIKOSCORES FÜR DIE
GERONTOPSYCHIATRIE**



**DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
DER NATURWISSENSCHAFTEN (DR. RER. NAT.)
DER FAKULTÄT CHEMIE UND PHARMAZIE
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

vorgelegt von

Ann-Kathrin Christine Maria Geiben

aus

Wiesbaden

im Jahr

2022

Promotionsgesuch eingereicht am:

Dekanin: Prof. Dr. Antje Bäumner

Betreuer: Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
Summary	4
1. Einleitung	7
1.1 Gefahren einer Arzneimitteltherapie	7
1.2 Gefahren durch Sedierung	8
1.3 Tools zur Risikobewertung von Arzneimitteltherapien	11
1.3.1 Interaktionsdatenbanken	12
1.3.2 Therapeutisches Drug Monitoring	13
1.3.3 Dosisbezogener Referenzbereich	14
1.3.4 Der klinisch-pharmakologische TDM-Befund	17
1.3.5 Risikoscores	18
1.4 Notwendigkeit eines neuen Sedierungsscores	19
1.5 Ziel der Arbeit und Fragestellungen	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Pharmakokinetische Untersuchungen zu Vigilanzminderung	22
2.1.1 KONBEST-Datenbank	22
2.1.2 Statistische Auswertung	25
2.1.3 Lineare Regressionsmodelle	25
2.1.4 Überprüfung des DRB	26
2.2 Pharmakodynamische Untersuchungen zu Vigilanzminderung	27
2.2.1 Literaturrecherche und Scoreentwicklung	27
2.2.2 Beobachtungsstudie	30
2.2.3 Score Validierung	32
2.2.4 Scoreverbesserung	33

3. Ergebnisse	34
3.1 Pharmakokinetische Einflüsse auf Vigilanzminderungen	34
3.1.1 Allgemeine Auswertung	34
3.1.2 Einflussfaktoren auf die Wirkstoffkonzentration	40
3.1.3 Eignung des DRB für die individuelle Pharmakokinetik	43
3.2 Pharmakodynamische Ursachen von Vigilanzminderung	48
3.2.1 Sedierende Rezeptorsysteme	48
3.2.2 Entwicklung des Sedierungscores	48
3.2.3 Beobachtungsstudie	58
3.2.4 Validierung des Sedierungscores	64
3.2.5 Optimierung des Sedierungscores	69
3.2.6 Der optimierte Risikoscore	70
3.2.7 Vergleich literaturbasierter und optimierter Risikoscore	72
4. Diskussion	75
Referenzen	III
Abkürzungen	XIV
Abbildungsverzeichnis	XVI
Tabellenverzeichnis	XVIII
Formelverzeichnis	XIX
Anhang	XX
Danksagung	XXXVII
Eidesstattliche Erklärung	XXXVIII

Zusammenfassung

Die Anwendung von Arzneimitteln geht oft mit dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) einher. Eine Nebenwirkung, die in geringem Ausmaß erwünscht und in größerem Ausmaß lebensgefährlich sein kann, ist Sedierung. Unter Sedierung versteht man eine Dämpfung des zentralen Nervensystems, die von einer leichten Beruhigung bis hin zu einer Atemdepression oder einem Kreislaufkollaps reichen kann. Die Intension der vorgestellten Arbeit ist einen Score zu entwickeln, der das Risiko einer Sedierungsnebenwirkung basierend auf der Medikation und patientenindividuellen Faktoren vorhersagen kann. Dieser Score soll helfen das Auftreten von sedierungsassoziierten UAW zu reduzieren und damit zu einer verbesserten Sicherheit der Arzneimitteltherapie beitragen.

Die Grundlage für die Erstellung des Risikoscores wurde in der vorgestellten Arbeit mit Hilfe einer literaturbasierten Berechnung von Rezeptorbesetzungen und einer anschließenden Auswertung der KONBEST-Datenbank, die Patienten- und Messwerte zu Therapeutischem-Drug-Monitoring (TDM) enthält, gelegt. Die KONBEST-Datenbank beinhaltet 62.687 Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen vor allem zu psychiatrischen Indikationen von 20.262 Patienten. Abschließend wurde eine klinische Beobachtungsstudie in der Gerontopsychiatrie durchgeführt, um den Score zu optimieren. In der Anwendungsbeobachtung wurden 99.199 Medikationsgaben über 8.306 Liegetage verteilt von 344 Patienten ausgewertet.

Da es keine festen Messgrößen für Sedierung gibt, wurden zuerst alle Angaben zu Patienten eingehend daraufhin untersucht, wie ein unerwünschter Sedierungsstatus festgestellt werden kann. Die manuelle Auswertung von Anforderungsbögen in der KONBEST-Datenbank und von Pflegeprotokollen aus der Beobachtungsstudie ergab 99 Begriffe, die einer Vigilanzminderung zugeordnet werden können. Diese Einteilung resultierte in 514 Patienten in KONBEST und 94 Patienten in der Beobachtungsstudie bei denen eine Sedierung als UAW auftrat.

Ein Vergleich der sedierten Patienten mit entsprechenden Kontrollgruppen innerhalb der Datensätze deckte einige Unterschiede bezüglich demographischer Faktoren und der Medikation auf. In der Beobachtungsstudie wurden beispielsweise die zwei sedierenden Arzneimittel Risperidon ($p=0,045$) und Quetiapin ($p=0,048$) signifikant öfter an Patienten mit einer Vigilanzminderung verabreicht. Auch in der naturalistischen KONBEST-Datenbank konnte festgestellt werden, dass die

Wirkstoffspiegel von Quetiapin häufiger bei Patienten mit sedierungsassoziierten UAW als bei Patienten ohne UAW bestimmt wurden ($p=2,79 \times 10^{-12}$). Bemerkenswerterweise unterschieden sich die verordneten Quetiapin Dosierungen im Median (400 mg/d [IQR:400 mg/d]) nicht zwischen den Gruppen, wohingegen die gemessenen Konzentrationen in den Personen mit sedierungsassoziiierter UAW deutlich erhöht waren (Median (Sediert) =157 ng/ml [IQR: 188,5 ng/ml]; Median (Nicht Sediert) =115 ng/ml [IQR: 182ng/ml]; $p=0,002$).

Zur genaueren Untersuchung der Einflussfaktoren auf Wirkstoffspiegel im Blut wurden in der vorgestellten Doktorarbeit unterschiedliche Regressionsmodelle innerhalb der KONBEST-Datenbank berechnet. Es zeigte sich, dass die verabreichte Dosis bis zu 32,4 % ($R^2=0,324$, $p < 1 \times 10^{-300}$) der gesamten Variabilität aller gemessenen Konzentration erklärt. Für die beiden Wirkstoffe Clozapin ($R^2=0,313$, $p=8,46 \times 10^{-176}$) und Olanzapin ($R^2=0,306$, $p=4,81 \times 10^{-156}$) wurde außerdem ein signifikanter Einfluss des Raucherstatus nachgewiesen. Ein Anteil von bis zu 74,4 % ($R^2=0,744$, $p=1,29 \times 10^{-243}$) der Variation in den gemessenen Wirkstoffkonzentrationen verbleibt unerklärt. Mit Hilfe einer Stratifizierung durch den dosisbezogenen Referenzbereich (DRB) konnten deutlich stärkere Dosis-Konzentrations-Beziehungen von bis zu $R^2=0,677$ erreicht werden.

Das Sedierungsrisiko hängt neben erhöhten Wirkstoffkonzentrationen auch von pharmakodynamischen Einflüssen ab. Aus diesem Grund wurde im Rahmen der hier vorgestellten Untersuchungen das pharmakologische Sedierungsrisiko im Score durch eine Analyse der Rezeptorbesetzung unter therapeutischen Wirkstoffspiegeln abgebildet. 122 Wirkstoffe, zu denen Literaturdaten vorlagen, konnten hinsichtlich ihres Sedierungspotentials kategorisiert werden. Die Besetzung eines Rezeptorsystems wurde mit bis zu vier Punkten im Score berücksichtigt, wobei ein Wirkstoff mehrere Systeme beeinflussen kann. Das größte pharmakologische Risikopotential hat nach dieser Berechnung Imipramin mit 8 Punkten, da es 98,6 % der α -2-Rezeptoren (3 Punkte), 97,8 % der H1-Rezeptoren (3 Punkte) und 75,3 % der κ -Opioid-Rezeptoren (2 Punkte) besetzt. Zusätzlich zur Bewertung der Wirkstoffe stellte sich heraus, dass auch patientenindividuelle Faktoren, wie das Alter und kognitive Fähigkeiten, einen Einfluss auf das Risiko sediert zu sein haben. Deshalb flossen diese Faktoren in den Score ein und wurden durch eine Auswertung der Beobachtungsstudie nach ihrer Odds Ratio gewichtet. Eine Bewertung einzelner

patientenindividueller Faktoren erfolgte mitn maximal fünf Punkten wohingegen Wirkstoffe bis zu acht Risikopunkte erreichten.

Die Anwendung des Scores auf die 344 Patienten der Beobachtungsstudie führte zu einem medianen Score von 33 Punkten [IQR: 20 Punkte] in den 94 Personen, die eine sedierungsassoziierte UAW zeigten. Demgegenüber erreichte die restliche Kohorte im Median einen Wert von 18 Punkten [IQR: 16,75 Punkte]. Diese Validierung des Scores zeigte eine hochsignifikante Diskriminierung der Patienten je nach ihrem Sedierungsstatus ($p=1,87 \times 10^{-12}$). Wird bei einem Patienten eine Scorepunktzahl größer 26 Punkten festgestellt, so ist sein Risiko für eine Vigilanzminderung 4,5-mal höher als bei niedrigeren Punktzahlen (OR 4,58 [KI:2,70-7,87]; $p=1,66 \times 10^{-09}$). Bei 59 der 94 Personen hätte der entwickelte Risikoscore ein erhöhtes Sedierungsrisiko vorhergesagt. Infolgedessen ist es möglich, Risikopatienten prospektiv zu erkennen und die Behandlung entsprechend anzupassen.

Der in dieser Arbeit entwickelte Risikoscore nutzt allen Beteiligten des Gesundheitssystems. In erster Linie profitiert der Patient von dem neuen Score, da potenzielle Sedierungszustände nicht auftreten und somit Folgekomplikationen verhindert werden. Des Weiteren wird dem Arzt ein zusätzliches Werkzeug zur Verfügung gestellt, dass eine individuellere Therapie ermöglicht und schon am ersten Behandlungstag das Auftreten von Nebenwirkungen minimiert. Der Score ist einfach anzuwenden und warnt zuverlässig vor einem erhöhten Sedierungsrisiko. Diese Warnung steigert die Sichtbarkeit einer potenziellen Sedierung und hat keine negativen Konsequenzen für den Patienten. Ein selteneres Auftreten von Sedierung trägt außerdem dazu bei, dass Krankenhausaufenthalte verkürzt werden und ermöglicht so eine bessere Ressourcenverteilung in den Kliniken.

Summary

The use of drugs is often accompanied by the occurrence of adverse drug reactions (ADR). One ADR that is desirable to a lesser extent and can be life-threatening to a greater extent is sedation. Sedation is an attenuation of the central nervous system that can range from mild sedation to respiratory depression or circulatory collapse. The intent of the work presented is to develop a score that can predict the risk of a sedation side effect based on medication and patient-specific factors. This score should help reduce the occurrence of sedation associated ADRs and thus contribute to improved safety of drug therapy.

In the presented work, the basis for the establishment of the risk score is a literature-based calculation of receptor occupancies and an evaluation of the KONBEST database, which contains patient and measurement data on therapeutic drug monitoring (TDM). The KONBEST database contains 62,687 drug concentration determinations primarily for psychiatric indications from 20,262 patients. Finally, a clinical observational study was conducted in geriatric psychiatry to optimize the score. In the observational study, 99,199 medication administrations distributed over 8,306 hospital bed days from 344 patients were evaluated.

As there are no fixed measures of sedation, all patient records were first examined in detail to determine how an adverse sedation status could be detected. Manual analysis of request forms in the KONBEST database and nursing protocols from the observational study resulted in a list of 99 terms that could be assigned to vigilance reduction. This classification resulted in 514 patients in KONBEST and 94 patients in the observational study in whom sedation occurred as an ADR.

Comparison of the sedated patients with corresponding control groups within the data sets revealed some differences in terms of demographic factors and medication. For example, in the observational study, the two sedating drugs risperidone ($p=0.045$) and quetiapine ($p=0.048$) were administered significantly more often to patients with vigilance reduction. Furthermore, the increased administration of quetiapine was also confirmed in the KONBEST database ($p=2.79 \times 10^{-12}$). Remarkably, median quetiapine doses (400 mg/d [IQR:400 mg/d]) prescribed did not differ between groups, whereas measured concentrations were significantly elevated in those with sedation-associated ADR (median (sedated) =157 ng/ml [IQR: 188.5 ng/ml]; median (non-sedated) =115 ng/ml [IQR: 182ng/ml]; $p=0.002$).

To further investigate the factors influencing drug levels in blood, different regression models were calculated within the KONBEST database in the presented dissertation. It was found that the administered dose explained up to 32.4 % ($R^2=0.324$, $p<1\times 10^{-300}$) of the variability in measured concentrations. For the two drugs clozapine ($R^2=0.313$, $p=8.46\times 10^{-176}$) and olanzapine ($R^2=0.306$, $p=4.81\times 10^{-156}$), a significant influence of smoking status was demonstrated. A proportion of up to 74.4 % ($R^2=0.744$, $p=1.29\times 10^{-243}$) of the variation in measured drug concentrations remained unexplained. Using stratification by the dose-related reference range (DRR), significantly higher dose-concentration relationships of up to $R^2=0.677$ were obtained.

Sedation risk depends not only on increased drug concentrations but also on pharmacodynamic influences. For this reason, pharmacological sedation risk was mapped in the score by analyzing receptor occupancy under therapeutic drug levels in the studies presented here. 122 agents for which literature data were available were categorized with respect to their sedation potential. The occupation of a receptor system was taken into account with up to four points in the score, although an active agent can influence several systems. According to this calculation, imipramine has the greatest pharmacological risk potential with 8 points, as it occupies the α -2 receptor 98.6 % (3 points), the H1 receptor 97.8 % (3 points), and the κ -opioid receptor 75.3 % (2 points). In addition to the drug burden, patient-specific factors, such as age and cognitive ability, were also found to influence the risk of being sedated. Therefore, these factors were incorporated into the score and weighted by their odds ratio through an observational study evaluation. Individual patient-individual factors were scored with a maximum of five points, whereas agents scored up to eight risk points.

Applying the score to the 344 patients in the observational study resulted in a median score of 33 points [IQR: 20 points] in the 94 subjects who exhibited a sedation-associated ADR. In contrast, the remaining cohort achieved a median score of 18 points [IQR: 16.75 points]. This validation of the score showed highly significant discrimination of patients according to their sedation status ($p=1.86\times 10^{-12}$). If a patient is found to have a score greater than 26 points, his or her risk for vigilance reduction is 4.5 times higher than for lower scores (OR 4.58 [CI:2.70-7.87]; $p=1.66\times 10^{-09}$). In 59 of the 94 subjects, the developed risk score would have predicted increased sedation risk. As a result, it is possible to prospectively identify at-risk patients and adjust treatment accordingly.

The risk score developed in this work benefits all persons involved in the health care system. First and foremost, the patient profits from the new score, as potential sedation states do not occur, and thus subsequent complications are prevented. Furthermore, the physician is provided with an additional tool that allows a more individualized therapy and minimizes the occurrence of side effects already on the first day of treatment. The score is easy to use and reliably warns of an increased sedation risk. This warning increases the visibility of potential sedation and has no negative consequences for the patient. Less frequent occurrence of sedation also helps to shorten hospital stays and thus enables better resource management in clinics.

1. Einleitung

1.1 Gefahren einer Arzneimitteltherapie

Die Anwendung von Arzneimitteln ist dazu bestimmt laut dem Arzneimittelgesetz (AMG) Krankheiten zu lindern oder zu heilen (§2 Abs. 1 Satz 1 AMG). Jedoch ist eine Arzneimitteleinnahme mit einem Risiko für die Gesundheit des Patienten, die öffentliche Gesundheit und für die Umwelt verbunden (§4 Abs. 27 AMG). Das größte Risiko einer Pharmakotherapie für die Gesundheit des Patienten ist das Auftreten von Nebenwirkungen (§4 Abs. 13 AMG). Aus diesem Grund ist die Prävention von Nebenwirkungen essenziell, um die Gesundheit zu schützen.

Die Erforschung von Nebenwirkungen wird durch ein großes Begriffsdschungel im Bereich von Arzneimitteltherapiesicherheit und Patientensicherheit erschwert¹. In dieser Arbeit sind Nebenwirkungen, wie auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der europäischen Arzneimittelbehörde² und dem AMG (§4 Abs. 13 AMG) als schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf ein Arzneimittel definiert. Für diese Definition ist ein kausaler Zusammenhang zwischen der Arzneimitteleinnahme und dem Auftreten der unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) Voraussetzung. Liegt im Unterschied dazu nur ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Arzneimittelanwendung und dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vor, so ist dies als unerwünschtes Arzneimittelereignis (UAE) abzugrenzen³. Aufgrund des schwierigen Kausalitätsnachweises befasst sich die Forschung hauptsächlich mit UAE.

In den Jahren von 2000 bis 2019 konnte eine steigende Zahl an Verordnungen beobachtet werden (**Abbildung 1**). Mit zunehmenden Arzneimittelverschreibungen häufen sich die Meldungen von UAW respektive UAE. So zeigen aktuelle Studien, dass 2019 in Deutschland 83.054 Spontanfälle von UAW der europäischen Nebenwirkungsdatenbank Eudra-Vigilance gemeldet wurden. Seit Jahren steigt die Zahl der Spontanberichte kontinuierlich. Insgesamt wurden 23.289 der Fälle als schwerwiegend kategorisiert, das entspricht 28 % aller 83.054 2019 angezeigten Fälle⁴. Untersuchungen aus anderen Ländern zeigen, dass auch während Krankenhausaufenthalten die Inzidenz von UAE zwischen 1,1 % und 37,2 % liegt⁵⁻⁹.

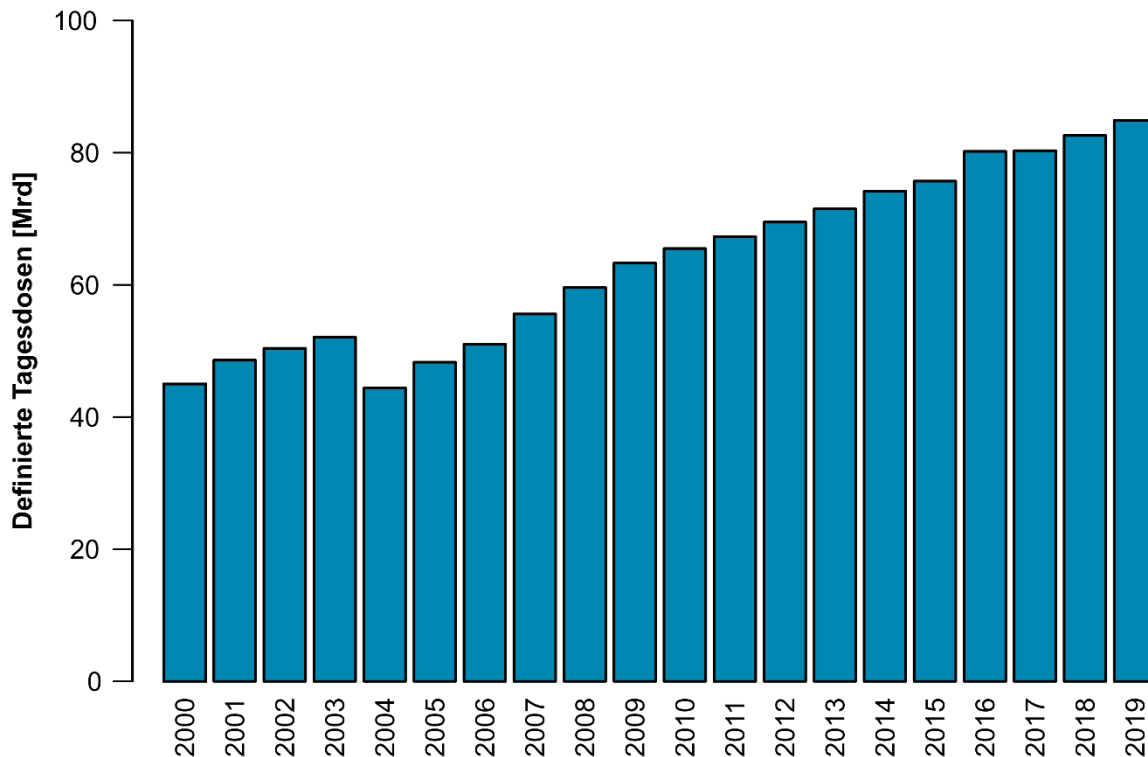


Abbildung 1 Verordnungen von Arzneimitteln für gesetzlich Versicherte in definierten Tagesdosen pro Jahr.

Dargestellt werden die Anzahl an verordneten Tagesdosierungen im Verlauf der Jahre 2000 bis 2019. Die Abbildung wurde modifiziert nach Schwabe et al¹⁰.

Die Folgen von UAE reichen vom eigenmächtigen reduzieren oder absetzen der Medikation über die Verlängerung des Krankenhausaufenthalts bis zum Tod des Patienten^{8,9,11}. Neben den individuellen Beeinträchtigungen erzeugen UAE ökonomische Folgekosten von 2800€ bis über 3000€ pro UAE, je nach Alter des Patienten¹². Wegen der wirtschaftlichen und gesundheitlichen Konsequenzen sollten die Gründe für das Auftreten von UAE erforscht werden, damit sie effizienter vermieden werden können.

1.2 Gefahren durch Sedierung

Zwanzig Prozent aller UAE, die Krankenhauseinweisungen nach sich ziehen, können auf Zentralnervensystem (ZNS) - gängige Wirkstoffe mit sedierenden Effekten zurückgeführt werden¹³. Durch den hohen Anteil an Sedativa, ist es ein wichtiger Punkt die Prävention von Sedierungs-UAE zu verbessern, um den Schaden für den Patienten und das Gesundheitssystem zu minimieren. Aus diesem Grund fokussiert sich die vorgestellte Arbeit bei der Untersuchung von UAE auf Sedierung und Vigilanzminderung.

Etymologisch stammt der Begriff Sedierung von dem lateinischen Wort *sedare* ab, das wörtlich mit „zum Sitzen bringen“ und übertragen mit „beruhigen“ übersetzt wird¹⁴. Im medizinischen Kontext wird Sedierung als Dämpfung des zentralen Nervensystems charakterisiert, die an erster Stelle durch eine geminderte Vigilanz Ausdruck findet. In dieser Arbeit werden die Begriffe Sedierung und Vigilanzminderung synonym verwendet.

Sedierung kann in verschiedenen Schweregraden auftreten. Eine leicht beruhigende oder schlafanstoßende Wirkung der Sedativa ist oft gewünscht. Demgegenüber stehen schwerwiegende Sedierungen, die kognitive Einschränkungen oder gefährliche Atemdepressionen zur Folge haben können.

Das Risiko einer Sedierung wird durch die Einnahme von zentral-wirksamen Medikamenten deutlich erhöht. Besonders häufig kommen diese Wirkstoffgruppen in der Psychiatrie zum Einsatz. Für Antipsychotika, Antidepressiva und Antiepileptika ist die Sedierungsgefahr gut belegt¹⁵⁻¹⁹.

Neben dem wirkstoffassoziierten Risiko muss ferner die individuelle Vulnerabilität einer Person berücksichtigt werden. Besonders das Alter spielt beim Auftreten von UAE eine risikoerhöhende Rolle. Darüber hinaus kommt eine zusätzliche Gefahr durch die Multimorbidität vieler Älterer, die meist eine Polypharmazie zur Folge hat^{20,21}.

Ursachen für altersbedingte Effekte können sowohl an Veränderungen in der Pharmakokinetik als auch der Pharmakodynamik liegen²². In der Pharmakokinetik kommt es zu einer verminderten Resorption im Magen-Darm-Trakt, zu einem verringerten Abbau in der Leber durch den Phase-1-Metabolismus und zu einer reduzierten Elimination in der Niere durch die renale Filtration. Zusätzlich ist die Pharmakodynamik im Alter durch eine Herabsetzung der Gegenregulationsmechanismen und eine höhere Empfindlichkeit des ZNS geprägt. Diese kommt sowohl durch eine Reduktion der Neurone und Rezeptoren als auch durch eine stärkere Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke zustande^{23,24}.

Im Besonderen sind die Folgen von Sedierung im Alter von zunehmender Bedeutung für die Patienten. Aus einer verminderten Vigilanz folgen Gangunsicherheiten, Gleichgewichtsstörungen sowie kognitive Einschränkungen. In Kombination oder einzeln können diese Symptome zu Stürzen und daraus resultierenden Frakturen führen²⁵. Längere Liegezeiten resultieren bei Älteren außerdem oft in einer Abnahme ihrer Leistungen und einer verminderten Lebensqualität²⁶. Doch auch Stürze ohne

Verletzungen können zu Sturzangst führen, durch die sich Patienten in ihren Alltagsaktivitäten einschränken und als Folge dessen abbauen^{27,28}.

Um UAE bei Patienten über 65 Jahren zu vermeiden, wurden verschiedene Listen mit potentiell inadäquaten Medikationen (PIM) erstellt. Die bekanntesten PIM-Aufstellungen sind die Beers-Liste²⁹, die FORTA-Liste³⁰ und die PRISCUS-Liste³¹. Die Verordnung von PIM führt zu einem höheren Risiko für Krankenhauseinweisungen und für Versterben³². Beispielsweise finden sich sedierende Antihistaminika auf allen PIM-Listen wieder. Sie sind in Deutschland freiverkäuflich als Schlafmittel oder als Antiemetikum, obwohl sie ein erhöhtes Risiko für Tod, Notaufnahmen und Hospitalisierungen zeigen³³. In den Jahren 2019 und 2020 gab es mehrere Anträge beim Sachverständigen-Ausschuss die freiverkäuflichen Antihistaminika der ersten Generation unter Verschreibungspflicht zu stellen. Doxylamin und Diphenhydramin bekamen zwar die Empfehlungen der Experten für die Unterstellung der Verschreibungspflicht, doch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte konnte keinen Zusammenhang bei Älteren feststellen, sodass das verantwortliche Bundesgesundheitsministerium diese Empfehlung nicht umsetzte³⁴. Kritisiert wurde vor allem, dass alle drei PIM-Listen durch die Delphi-Methode, die den Konsens von Expertenmeinungen ermittelt, und nicht auf studienbelegter Evidenz entstanden sind^{35–37}. Die Erfassung von potentiell inadäquaten Wirkstoffen ist kompliziert, da systematische Untersuchungen zu UAE von vielen Wirkstoffen fehlen und es kein standardisiertes Messverfahren gibt.

Die Untersuchung von Sedierung steht vor einer vergleichbaren Herausforderung. Es ist sehr komplex Sedierung zu erfassen, da sie nicht direkt gemessen werden kann. Ein anderer Punkt ist die Abgrenzung von psychiatrischen Erkrankungen, die mit einer Vigilanzminderung einhergehen. Diese Problematiken tragen wahrscheinlich auch zur unzulänglichen Datenlage bei. Die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen“ der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin kann beispielsweise keine Empfehlung für oder gegen die frei verkäuflichen Schlafmittel aufgrund fehlender randomisiert-kontrollierter Studien aussprechen, obwohl 2017 mehr als 5 Millionen Packungen verkauft wurden³⁸.

Die Gefahr von Sedierung ist schwierig zu messen, deswegen sollte eine Risikobewertung regelmäßig durchgeführt werden.

1.3 Tools zur Risikobewertung von Arzneimitteltherapien

Zur Prävention von Sedierung ist das Sedierungspotential der Medikation zu bestimmen. Die Herausforderung der Medikationsbewertung steigt mit der Komplexität der Arzneimitteltherapie an. Mit jedem zusätzlichen Wirkstoff erhöht sich die Anzahl an theoretisch möglichen Interaktionen exponentiell. Zusätzlich können physiologische Kompensationsmechanismen durch die gleichzeitige Stimulation antagonistisch wirkender Rezeptorsysteme reduziert werden. Haben verschiedene Wirkstoffe gleiche Wirkungen muss der Summeneffekt in Betracht gezogen werden, beispielsweise bei der Kombination von Antihistaminika und Benzodiazepinen. Es gibt verschiedene Möglichkeiten das Risiko für Sedierung zu messen. In einer umfassenden Medikationsbewertung sollten unterschiedliche Werkzeuge kombiniert werden, da bisher kein Tool alle Aspekte berücksichtigt³⁹.

Ein guter Einstieg in eine systematische Medikationsbewertung stellt der Algorithmus des Medication Appropriateness Index dar⁴⁰. Dieser besteht aus zehn unterschiedlichen Fragen, die zu jedem verordneten Wirkstoff beantwortet werden. Einige Punkte lassen sich mit wenig Aufwand beantworten, für andere müssen gegeben falls weitere Hilfsmittel hinzugezogen werden (**Abbildung 2**). Abschließend müssen noch vier weitere Punkte berücksichtigt werden, die sich nicht auf Arzneimittel, sondern auf den Patienten beziehen. Der Fragebogen hat das Ziel die Eignung der Medikation für den Patient festzustellen.



Abbildung 2 Zusammengefasster Prozessablauf einer Medikationsbewertung nach dem Medication Appropriateness Index mit dem Schwerpunkt auf dem Einsatz der Tools zur Risikobewertung.

Der Algorithmus zur Medikationsbewertung stellt zehn Fragen, unter anderem nach klinisch relevanten Interaktionen zwischen Arzneimitteln (Frage 6) und nach klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und dem Gesundheitszustand des Patienten (Frage 7). Zu letzterem zählen das Auftreten von Nebenwirkungen oder das außer Acht lassen von Kontraindikationen⁴⁰.

Je komplexer eine Medikation wird, desto aufwändiger ist eine Medikationsanalyse. Insbesondere der Umfang zur Prüfung von klinisch relevanten Interaktionen wächst proportional mit jedem weiteren Wirkstoff. Empfehlenswert für die Analyse dieser Frage ist die Nutzung von Interaktionsdatenbanken.

1.3.1 Interaktionsdatenbanken

Interaktionen von Arzneimitteln sind mannigfaltig, beispielsweise können Hemm- oder Induktionseffekte die Pharmakokinetik beeinflussen oder synergetische Wirkungen die Pharmakodynamik verstärken. Interaktionen gehören zu einer Polypharmazie, sodass nicht die absolute Vermeidung, sondern die Risikobewertung für das Entstehen von unerwünschten Folgen im Vordergrund steht. Zur verständlicheren Strukturierung von Wechselwirkungen kann das Interaktionsschema nach Haen⁴¹ verwendet werden. Dabei werden die Wechselwirkungen nicht nur zwischen Arzneimitteln, sondern auch mit anderen Xenobiotika wie Rauchen, Alkohol oder Grapefruitsaft in Betracht gezogen⁴². Im Allgemeinen werden Interaktionen in je nach Entstehungsort die zwei großen Bereiche Pharmakokinetik und Pharmakodynamik unterteilt.

Pharmakokinetische Interaktionen treten bei der Passage des Arzneimittels durch den Körper auf. Durch die Einteilung in die drei Klassen: Aufnahme-, Verteilungs- und Metabolisierungs- einschließlich Eliminationswechselwirkungen, sind alle denkbaren Orte beim Transit durch den Menschen abgedeckt. Interaktionen mit Prodrugs nehmen bei Metabolisierungs- und Eliminationsinteraktionen eine besondere Rolle ein. Sie werden durch die Metabolisierung erst aktiviert, sodass bei einer Enzyminduktion mit einer verstärkten klinischen Wirkung zu rechnen ist. Diese Wirkung steht im Gegensatz zu Arzneimitteln, die durch eine Enzyminduktion schneller abgebaut werden und sich so die klinische Wirkung abschwächt. Pharmakodynamische Interaktionen werden in vier Subtypen eingeteilt, je nachdem wie ähnlich sich die Stoffe und ihre Effekte sind. Es gibt Interaktionen von gleichen Wirkstoffen, Interaktionen von zwei Wirkstoffen am gleichen Rezeptor, Wirkstoffe, die eine gleiche Wirkung über unterschiedliche Rezeptorsysteme hervorrufen und Wirkstoffe, deren unterschiedliche Wirkungen miteinander interagieren. Zusätzlich kann die Einteilung noch verfeinert werden in Interaktionen, die eine verstärkten oder eine abgeschwächten klinischen Wirkung hervorrufen⁴³.

Detaillierte Informationen zu den einzelnen Interaktionen müssen händisch nachgeschlagen werden und der Aufwand steigt mit der Anzahl der Wirkstoffe stark an. Für die automatisierte Abfrage von Wechselwirkungen bieten sich Interaktionsdatenbanken wie beispielsweise AiDKlinik⁴⁴, Lexi-Interact⁴⁵, MediQ⁴⁶, Micromedex⁴⁷, PSIAC⁴⁸, Stockley's Drug Interactions Online ^{49,50} oder UpToDate⁵¹ an. Als Ergebnis erhält man eine Auflistung der Interaktionen nach Schweregrad der möglichen UAW. Meistens ist eine Beschreibung der Interaktion und das Monitoring hinterlegt. Somit kann das Risiko der Medikation schnell erfasst werden und es können direkt andere Optionen überprüft werden. Sollte keine Alternative in Frage kommen, kann das Monitoring bei Risikokombinationen gezielt intensiviert werden. Ein Vorteil von Interaktionsdatenbanken liegt darin, dass man umgehend das Risiko von Therapiealternativen prüfen kann. Hinterlegt sind alle Arten von möglichen Wechselwirkungen, jedoch ist keine Datenbank vollständig und abhängig von der zu Grunde liegenden Qualität der Daten.

1.3.2 Therapeutisches Drug Monitoring

Legt das Ergebnis einer Interaktionsprüfung nahe, dass durch Hemm- oder Induktionseffekte eine veränderte Wirkstoffkonzentration im Patienten vorliegt, lässt

sich diese These mithilfe von Therapeutischem Drug Monitoring (TDM) überprüfen. Unter TDM wird die Quantifizierung und Interpretation von Wirkstoffkonzentrationen zur Optimierung der Pharmakotherapie verstanden⁵².

Neben der Interaktionsüberprüfung sollte TDM zur Überwachung von Wirkstoffen mit enger therapeutischer Breite genutzt werden. Zeigt der Patient UAW oder Symptome einer Intoxikation, kann die Untersuchung der Wirkstoffkonzentration aufschlussreich sein. Auf der anderen Seite kann auch eine Kontrolle der Konzentration bei nicht ausreichender Wirkung oder bei einem Verdacht auf Noncompliance Gewissheit verschaffen.

Orientierung bei der Interpretation von Wirkstoffkonzentrationen bezüglich ihrer Wirksamkeit und Toxizität gibt der therapeutische Referenzbereich (TRB). Die untere Grenze des TRB gibt die niedrigste wirksame Konzentration des Wirkstoffs einer bestimmten Indikation an. Der TRB ist nach oben durch die höchste verträgliche Konzentration begrenzt. Die obere Grenze wird als Richtwert verstanden, in besonderen Fällen kann unter regelmäßiger Kontrolle auch eine höhere Konzentration für eine zufriedenstellende Wirkung nötig sein.

In der Praxis erhöht TDM die Sicherheit der Arzneimitteltherapie und verhindert UAW^{53,54}. Neben der Neuropsychiatrie kommt TDM bevorzugt in der Infektiologie und der Kardiologie zum Einsatz.

Für den Einsatz von TDM ist ein invasiver Eingriff durch die Blutabnahme notwendig, aus diesem Grund muss eine Indikation für die Anordnung eines TDM vorliegen. Nachteilig ist auch der zeitliche Aufwand von der Blutentnahme bis zum Vorliegen des Befunds von zwei bis fünf Tagen. Des Weiteren liegt nicht für alle Indikationen ein TRB vor. Für den Anfang kann man sich am TRB des gleichen Wirkstoffs in anderen Indikationen orientieren.

1.3.3 Dosisbezogener Referenzbereich

Mehr Informationen lassen sich aus einer gemessenen Wirkstoffkonzentrationen lesen, wenn man sie nicht nur anhand des TRB interpretiert. Setzt man zusätzlich die Konzentration mit der verordneten Dosierung ins Verhältnis, kann man viel über die Stoffwechslung in Erfahrung bringen. Aus diesem Grund wurde von Haen et al. im Jahr 2008 erstmalig das Konzept des dosisbezogenen Referenzbereichs (DRB) veröffentlicht⁵⁵. Seit dem hat sich die Nutzung des DRB bei der Befundung von Wirkstoffkonzentrationen in Regensburg etabliert⁵⁶.

Der DRB ist ein theoretischer Bereich, indem die Konzentration abhängig von der verordneten Dosis wirkstoffspezifisch erwartet wird. Der Berechnung liegt die Formel zur Bestimmung der mittleren Wirkstoffkonzentration im Tagesverlauf (c_{av}) zu Grunde (**Formel 1**).

Formel 1

$$c_{av} = \frac{D_e}{24h} * \frac{F}{Cl_t}$$

Zur Berechnung der im Tagesverlauf mittleren Wirkstoffkonzentration wird die Erhaltungsdosis pro Tag ($D_e/24h$) mit der Bioverfügbarkeit (F) multipliziert und durch die totale Clearance (Cl_t), die in klinischen Phase II Studien ermittelt wird, geteilt. Unter der Annahme einer Normalverteilung können 67 % der Werte innerhalb der einfachen Standardabweichung (SD) erwartet werden. So dass die obere und untere Grenze des DRB durch Einbezug der SD der totalen Clearance (Cl_t) berechnet werden (**Formel 2** und **Formel 3**). Bei der Anwendung des DRB ist zu berücksichtigen, dass der DRB an Normpatienten aus Phase II Studien nach Einstellung des pharmakokinetischen Gleichgewichts für Wirkstoffe mit linearer Kinetik entwickelt wurde.

Für die Interpretation einer gemessenen Wirkstoffkonzentration wird verglichen, ob sie im DBR liegt. Liegt die Konzentration innerhalb der Grenzen des DRB („DRB – passend“), ist die Pharmakokinetik in den meisten Fällen nicht verändert. Jedoch können sich auch Hemm- und Induktionseffekte auf die Abbauenzyme des vermessenen Wirkstoffs ausgleichen. Dafür muss die Stoffwechselwegetabelle einbezogen werden, sie zeigt übersichtlich alle Hemm- und Induktionseffekte sowie die Abbauenzyme der gesamten Medikation des Patienten.

Weicht der Messwert von der erwarteten Konzentration ab, kann das verschiedene Gründe haben. Bei niedrigeren Konzentrationen als erwartet („DRB – zu niedrig“) kann beispielsweise eine Enzyminduktion vorliegen oder der Patient kann einen schnellen Metabolisierungsstatus haben. Außerdem ist es möglich, dass eine zu niedrige Wirkstoffkonzentration durch eine schlechte Compliance bedingt ist. Liegt die gemessene Wirkstoffkonzentration höher als erwartet („DRB – zu hoch“), kann eine Enzymhemmung, ein langsamer Metabolisierungsstatus oder eine Insuffizienz der Leber oder Niere vorliegen. Eine „Over-Compliance“, die Einnahme des Medikaments in zu hoher Dosierung, bis hin zur Intoxikation ist in seltenen Fällen denkbar.

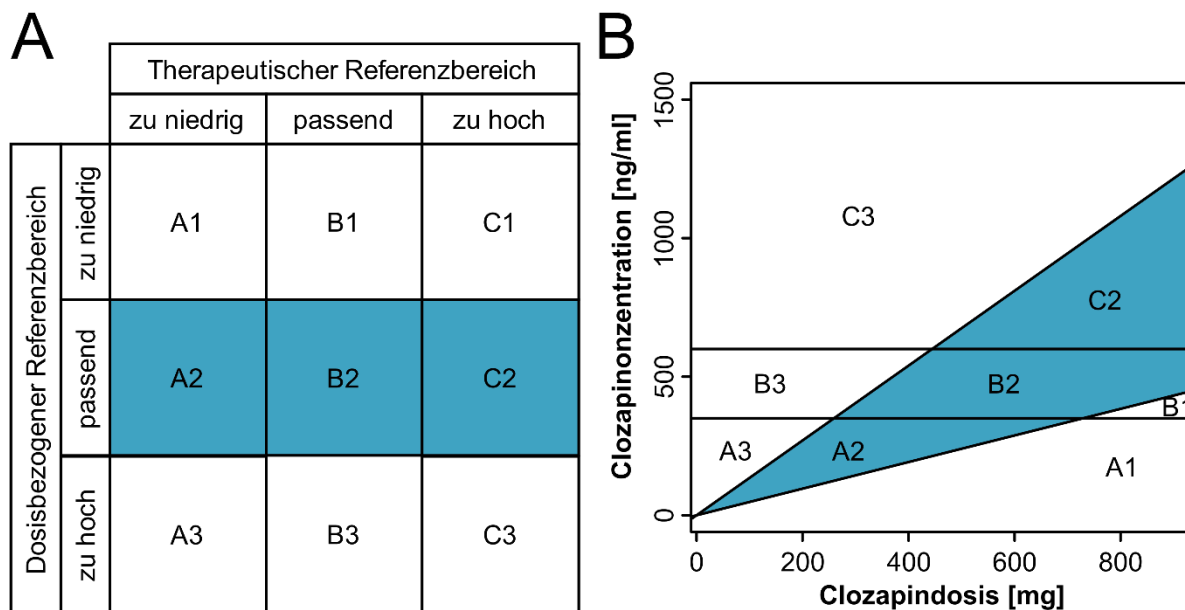


Abbildung 3 Verwendung des therapeutischen (TRB) und dosisbezogenen (DRB) Referenzbereichs zur Einschätzung einer Wirkstoffkonzentration.

Dargestellt ist eine Neun-Felder-Tafel (A) zur Kategorisierung der Wirkstoffkonzentration nach TRB und DRB sowie ein Dosis-Konzentrations-Diagramm (B) am Beispiel Clozapin mit der abgebildeten Einteilung nach den beiden Referenzbereichen. Zur besseren Orientierung wurden Bereiche, die in den dosisbezogenen Referenzbereich passen blau hinterlegt. Die Abbildung wurde modifiziert nach Abb.1.7.8.(a) von Haen (2018)⁴²

Wurde bei einem Patienten beispielsweise eine Clozapinkonzentration von 500 ng/ml gemessen, so liegt diese Konzentration im therapeutischen Referenzbereich. Unter Berücksichtigung der vorgeschriebenen Begleituntersuchungen kann bereits eine Wirkung erwartet werden. Tritt die erwartete Wirkung jedoch nicht ein, macht es für die weitere Therapiesteuerung einen Unterschied, ob dem Patient 200 mg oder 600 mg täglich verordnet wurden. Bei 600 mg verordneter Tagesdosis baut der Patient eine erwartbare Konzentration auf, so dass die Dosierung nach der Klinik des Patienten angepasst werden kann. Wurden dem Patient allerdings nur 200 mg verordnet, sollte man vor weiteren Dosiserhöhungen analysieren, woher die zu hohe Konzentration kommt. Anschließend sollten Steigerungen der Dosis nur in sehr kleinen Schritten und unter TDM Kontrolle erfolgen. In **Abbildung 3** findet sich der Patient mit 600 mg Tagesdosis in Feld B2 und der Patient mit 200 mg Tagesdosis in den Feld B3 wieder.

Ein bisher unübertroffener Vorteil der zusätzlichen Interpretation mithilfe des DRB liegt darin, dass bereits in niedrigen Dosierungen Veränderungen der Pharmakokinetik des Wirkstoffs im Individuum erkennbar sind. Mit diesem Wissen lässt sich die Dosis einer Arzneimitteltherapie schon optimieren, bevor der Patient gefährliche Wirkstoffkonzentrationen aufbaut oder UAW zeigt. Zusätzlich eignet sich die Einteilung nach dem DRB zur Einschätzung der individuellen Pharmakokinetik.

Jedoch ist die wissenschaftliche Diskussion über die korrekte Methode zur Berechnung des DRB noch nicht endgültig abgeschlossen^{42,52,55,57}.

1.3.4 Der klinisch-pharmakologische TDM-Befund

Der klinisch-pharmakologische TDM-Befund wurde entwickelt, um die Wirkstoffkonzentrationsmessung in Bezug auf relevante klinische Informationen zu interpretieren. Er fasst die Erkenntnisse der Messung zusammen, deutet sie in Zusammenhang mit den Angaben zum Patienten und entwickelt eine Empfehlung für eine eventuelle Dosisanpassung. Ziel ist es, dem behandelnden Arzt die beste Grundlage für seine weitere Therapieleitung zur Verfügung zu stellen.

Der klinisch-pharmakologische TDM-Befund besteht neben der gemessenen Wirkstoffkonzentration, ihrer Interpretation in Bezug auf TRB und DRB, zusätzlich aus der Einordnung in die Neun-Felder-Tafel (**Abbildung 3A**), einer Stoffwechselfabelle aller angegebenen Xenobiotika, gegebenenfalls Bezug nehmend auf Vorbefunde und der klinisch-pharmakologischen Interpretation aller Erkenntnisse durch einen Spezialisten⁵⁶.

Zur leichten und strukturierten Umsetzung wurde für das Regensburger TDM-Labor das internetbasierte Informationsmanagementsystem KONBEST entwickelt^{58,59}. Das Programm dokumentiert den Weg der Probe durch das Labor. Nach der Vermessung wird anhand der im Anforderungsbogen erhobenen Daten der klinisch-pharmakologische Befund erstellt. Am Ende des Befundes werden alle vorliegenden Informationen zur Medikation des individuellen Patienten, der gemessenen Wirkstoffkonzentration und gegebenenfalls zu Vorbefunden in der klinisch-pharmakologischen Interpretation verknüpft und mit einer Empfehlung für die weitere Therapieleitung von einem klinischen Pharmakologen oder Pharmazeuten ausgestattet. Kommt es zu Abweichungen des TRB oder DRB, so werden diese erklärt und vor eventuellen Folgen oder möglichen Symptomen gewarnt.

Anschließend werden die Befunde in der KONBEST-Datenbank archiviert. Die Datenbank eignet sich zur Auswertung von Fragen, denen man direkt in der Praxis nachzugehen möchte⁶⁰⁻⁶². Durch die Verknüpfung mit dem TDM-Labor hat die von KONBEST zusammengetragene Datenbank einen naturalistischen Charakter. Das Patientenkollektiv ist weder durchschnittlich, noch entspricht es den Probanden aus klinischen Studien. Denn TDM wird meistens erst eingesetzt, wenn der Arzt mit der Pharmakotherapie nicht zufrieden ist.

Des Weiteren ist darauf hinzuweisen, dass auch die Dokumentation nicht vollständig ist, da es dem Behandler oft lästig erscheint mehr Angaben als nötig zu machen. Auf der anderen Seite spiegelt eine naturalistische Datenbank die Praxis wider, wie es keine klinische Studie machen kann. Blutproben werden während des Arzttermins abgenommen und nicht unbedingt im Talspiegel. Die Patienten haben verschiedenste Komedikationen und nehmen ihre Medikamente in ihrem Tagesrhythmus ein und nicht unbedingt im 8- oder 12-Stunden-Abstand.

Die Aussagekraft einer Wirkstoffkonzentrationsmessung profitiert stark von der Kommentierung durch den klinisch-pharmakologischen TDM-Befund. Dieser kann dem Behandler viele Fragen bezüglich der Pharmakokinetik des individuellen Patienten mit seiner Medikation und seiner Compliance beantworten. Anschließend kann der Arzt besser mit den Problemen oder Besonderheiten seines Patienten für eine bestmögliche Therapie umgehen.

1.3.5 Risikoscores

Es ist eine große Herausforderung das Auftreten von pharmakodynamischen UAW zu vermeiden. Denn im Gegensatz zu pharmakokinetischen UAW liegen keine messbar, erhöhten Wirkstoffkonzentrationen vor. In vielen Fällen, wie bei der in dieser Arbeit untersuchten Sedierung, gibt es auch keine anderen messbaren Parameter, die ein erhöhtes Risiko anzeigen. Fehlen verlässliche Biomarker als Alarmsignal, um das Risiko einer UAW zu erkennen, behilft man sich mit Scores, die auf Grundlage von statistisch gehäuften Risikofaktoren erstellt werden.

In der Medizin sind Risikoscores weit verbreitet, um einzelne Risiken besser bewerten zu können. Ein bekanntes Beispiel ist der Framingham Risk Score⁶³ zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos der nächsten 10 Jahre oder der CHADS₂-Score⁶⁴, um das Schlaganfall Risiko einzuschätzen. In der Pharmakologie werden Tabellen zur Bewertung des anticholinergen Risikos einer Medikation verwendet⁶⁵⁻⁶⁷. Für das Auftreten von UAW bei geriatrischen Patienten gibt es den geriatric score⁶⁸.

Die Berechnungen und die Beurteilungen des Scores können meist auf Grundlage bereits vorliegender Informationen durchgeführt werden und es sind keine aufwändigen Messungen nötig. Praxistaugliche Scores müssen einfach in der Handhabung sein und vor ihrem Einsatz validiert werden. Am Beispiel des ACB-Scores⁶⁵ zeigt sich, dass seine Nutzung diesen Kriterien entspricht. Es gibt eine Liste von Wirkstoffen die mit einem, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Nach Addition

der Bewertung der Wirkstoffe sollten geriatrische Patienten nicht mehr als drei Punkte bekommen und keinen Wirkstoff aus der höchsten Kategorie. Sollten diese Kriterien aufgrund der Erkrankungen des Patienten nicht erfüllbar sein, ist ein intensives Monitoring für anticholinerge UAW bis zu ersten Anzeichen eines Delirs angeraten.

1.4 Notwendigkeit eines neuen Sedierungsscores

Eine Recherche zu Sedierungsscores bringt viele Ergebnisse hervor. Bei näherer Betrachtung zeigt sich die Vielfalt der Messungs- und Anwendungsmöglichkeiten mit ihren Limitationen. Im Folgenden werden der Richmond-Agitation-Sedation-Scale^{69,70}, das Sedative Load Model⁷¹, der Drug Burden Index⁷², das Sloane Model⁷³ und die Proportional Impairment Ratio⁷⁴ näher betrachtet. Bei den meisten Scores erfolgt eine Einteilung und Bewertung der Wirkstoffe nach der Stärke ihres sedierenden Effekts, der anschließend Auskunft über das Risiko für das Auftreten von sedierungsassoziierten UAE wie Stürzen oder eine schlechtere geistige Fitness geben soll.

Das bekannteste Messinstrument ist der Richmond-Agitation-Sedation-Scale^{69,70}. In der Intensivmedizin ist er Goldstandard, um die Vigilanz des Patienten zu testen. Dabei wird der Patient beobachtet und nach seinem Verhalten eingeteilt. Es werden zehn verschiedene Zustände von stark agitiert bis nicht erweckbar abgestuft. Somit hat der Score eine sehr gute Aussagekraft über den aktuellen Zustand des Patienten. Um das Sedierungsrisiko einer Medikation zu bewerten, ist er nicht geeignet, da er nicht die Pharmakotherapie beurteilt und nicht das Risiko für zukünftige Ereignisse ermittelt. Der Score eignet sich, um die aktuelle Konstitution des Patienten zu bewerten und muss regelmäßig bei den überwachten Patienten überprüft werden.

Das Sedative Load Model hingegen bewertet die Arzneimitteltherapie. Alle Wirkstoffe werden in vier unterschiedlich stark sedierende Kategorien eingeteilt⁷¹: primäre Sedativa, Wirkstoffe mit bekanntem sedierenden Nebenwirkungen, Wirkstoffe mit möglichen sedierenden Effekten und Wirkstoffe ohne bekannte sedierende Wirkung. Dieses Modell hat drei Kritikpunkte. Erstens wurde die Delphi-Methode genutzt. Das ist eine strukturierte Befragung von Experten, aus deren Ergebnis die Einteilung der Sedativaklassen hervorgeht. Zweitens wurde das Sedative Load Model nicht validiert und drittens wurde die Dosierung der Wirkstoffe nicht berücksichtigt. Beispielsweise führt das zu einer gleichen Bewertung von 25 mg und 800 mg Quetiapin, einem primären Sedativum, laut des Sedative Load Models.

Der Drug Burden Index ermittelt rechnerisch die sedative und anticholinerge Last der Medikation⁷². Für die Berechnung wird die verordnete Dosierung mit der empfohlenen minimalen Tagesdosis der sedierenden und anticholinergen Wirkstoffe ins Verhältnis gesetzt. Jedoch kann die Einteilung in sedative und anticholinerge Arzneimittel ohne Zugang zu den Programmen Mosby's Drug Consult and Physicians' Desk Reference nicht nachvollzogen werden, sodass der Score nicht ubiquitär verwendet werden kann. Vorteilhafter Weise wurde der Score validiert, indem eine signifikante Assoziation von einem niedrigen Scorewert mit körperlicher und geistiger Gesundheit und weniger Stürzen nachgewiesen werden konnte⁷².

Ein vergleichbares Modell ist das Sloane Model⁷³. Statt der anticholinergen Last im Drug Burden Index wird die analgetische Last zusätzlich zur sedativen Last eines Patienten berechnet. Für die Berechnung der sedativen Last wird die Einteilung nach dem Sedative Load Model herangezogen. Je nach Stärke werden die vier Gruppen aufsteigend mit 0 Punkten, 1 Punkt, 3 Punkten oder 6 Punkten bewertet. Anschließend wird die verordnete Dosis mit der sedativen Einstufung multipliziert und durch die durchschnittliche Erhaltungsdosis geteilt. Diese Bewertung und Berechnung wird für alle Wirkstoffe einer Medikation durchgeführt und aufaddiert. Analog wird bei der Identifizierung der analgetischen Last vorgegangen. Das Verfahren ist sehr aufwändig und eignet sich eher für wissenschaftliche Zwecke als für den klinischen Alltag. Bisher wurde das Sloane Model noch nicht validiert.

Einen neuartigen Ansatz verfolgt die Proportional Impairment Ratio, die sich aus der Proportional ADR Reporting Ratio mit Fokus auf Sedierungs-UAE entwickelt hat^{75,76}. Am Beispiel von Antihistaminika wurde zuerst eine Literaturrecherche zu allen Studien, die sedierungsassoziierte UAE erfassen, durchgeführt. Anschließend wurde für jedes Antihistaminikum der Quotient zum Auftreten von diesen UAE zu den anderen Antihistaminika gebildet. Die entstandenen Ratios bilden die relative Sedierungsgefahr ab. Dieses statistische Verfahren kann das sedative Risiko von Wirkstoffen innerhalb einzelner Wirkstoffklassen gut abbilden, jedoch ist es schwierig das Auftreten von Sedierung arzneimittelklassenübergreifend darzustellen. Ein anderes Problem der Proportional Impairment Ratio ist die Abhängigkeit von der Studienlage. Diese Schwierigkeit zeigt auch ein Update des Scores, das zu großen Verschiebungen im Ranking führte und das Ranking durch die Bewertung zusätzlicher Substanzen erweiterte⁷⁷.

Die meisten der vorgestellten Sedierungsscores bewerten das Sedierungspotential der Medikation. Indes bezieht keiner der Scores die individuelle Anfälligkeit eines Patienten für die sedierende Wirkung ein. Vor allem in der Geriatrie kommt diesem Punkt eine sehr wichtige Aufgabe zu. Die Patienten bekommen aufgrund ihrer Multimorbidität viele Arzneimittel, die verschiedenste Rezeptorsysteme ansprechen, wodurch eventuell Kompensationsmechanismen beeinträchtigt sind. Andererseits bringen ältere Patienten oft mehrere Gefährdungsfaktoren und ein sensitiveres Ansprechen auf ZNS-gängige Medikamente mit⁷⁸. Diese Risiken müssen bei der Bewertung der Medikation mit einbezogen werden, da die Medikation nicht unabhängig von dem dazugehörigen Patienten bewertet werden sollte.

1.5 Ziel der Arbeit und Fragestellungen

Sedierung ist eine häufige Nebenwirkung von Psychopharmaka, die in verschiedenen Schweregraden auftritt. Für Patienten ist das sehr belastend, da sie aufgrund der verminderten Vigilanz in ihrer Wahrnehmung und Kommunikation eingeschränkt sind. Eine Sedierung kann außerdem zu lebensbedrohlichen Situationen wie einer Atemdepression führen und Folgen wie Stürze oder kognitive Beeinträchtigungen sind insbesondere für geriatrische Patienten nicht zu unterschätzen. Ursache für diese UAW kann eine erhöhte Wirkstoffkonzentration, eine sensitivere Reaktion des Patienten auf einen Wirkstoff oder ein Summeneffekt verschiedener Arzneimittel sein. Zur Vermeidung von gefährlichen UAW können pharmakokinetische Wechselwirkungen mithilfe von Interaktionsdatenbanken eingeschätzt und mit TDM überprüft werden. Das Risiko für pharmakodynamische Interaktionen ist schwieriger zu beurteilen. Durchgesetzt haben sich in diesem Bereich Risikoscores.

Ziel der Arbeit ist es folgende Fragen zu beantworten:

- Wie kann man Sedierung definieren und in klinischen Daten untersuchen?
- Gibt es Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne sedierungsassoziierten UAW?
- Welche Einflüsse wirken sich auf die Wirkstoffkonzentration im Blut aus?
- Welche Faktoren wirken sich auf das Sedierungsrisiko aus?
- Ist es möglich mit einem Score sedierungsgefährdete Patienten von nicht gefährdeten Patienten zu unterscheiden?
- Welchen Nutzen hat der Risikoscore?

2. Material und Methoden

2.1 Pharmakokinetische Untersuchungen zu Vigilanzminderung

2.1.1 KONBEST-Datenbank

2.1.1.1 Datenaufbereitung

KONBEST ist ein Informationsmanagementsystem in einem TDM-Labor, das für die Erstellung eines Befundes zu Wirkstoffkonzentrationsmessungen entwickelt wurde. Für jede Anforderung eine Serumprobe zu vermessen, wurde ein Bogen mit patientenindividuellen Angaben und ein aktueller Medikationsplan eingereicht. Die Proben wurden mittels high-performance liquid chromatography/UV vermessen. Die Methoden wurden nach DIN 32645 validiert. Regelmäßig nahm das Labor an externen Qualitätskontrollen von INSTAND.eV teil⁷⁹. Nach der Vermessung der Serumprobe wurde ein Befund unter Berücksichtigung der Informationen, die mit der Serumprobe eingereicht wurden, für jeden Patienten individuell erstellt. Vermessen wurden Proben sowohl von stationären als auch von ambulanten Patienten. Anschließend wurden die Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zusammen mit dem Befund in der KONBEST-Datenbank anonym archiviert.

Für die in dieser Arbeit präsentierten Auswertungen wurden alle KONBEST-Einträge, die zwischen dem 15.02.2005 und dem 12.12.2018 erfasst wurden, herangezogen. Ursprünglich enthielt die Datenbank 67.988 Einträge zu 116 Wirkstoffen.

In einer Qualitätskontrolle wurden die Daten auf Plausibilität getestet und nicht in der anschließenden Auswertung berücksichtigt, falls die Angaben innerhalb eines Datensatzes widersprüchlich waren. Dies betraf Datensätze mit (1) einem Geburtsjahr vor 1900, (2) einem Geburtsjahr vor dem Abnahmedatum, (3) einem Abnahmedatum vor dem 15.02.2005, (4) einem Abnahmedatum nach dem 12.12.2018, (5) einem Körpergewicht in Kilogramm, das größer war als die angegebene Größe in Zentimetern, (6) einer Körpergröße kleiner als 140 Zentimeter, (7) einer Körpergröße größer als 210 Zentimeter, (8) einem Körpergewicht kleiner 35 Kilogramm, (9) ein Körpergewicht größer 180 Kilogramm, (10) einem BMI größer 68 kg/m², (11) einem BMI kleiner 11 kg/m², (12) einem Alter jünger als 18 Jahren, (13) einer Anforderung aufgrund einer UAW ohne einen Eintrag im UAW-Freifeld oder (14) einem negativen Wert für die Anzahl täglich gerauchter Zigaretten. So mussten 1.752 Datensätze ausgeschlossen werden.

Um eine pharmakokinetische Auswertung durchzuführen, ist die Angabe der Komedikation in einem Medikationsplan unerlässlich. Deswegen wurden 1.377 weitere Einträge ohne Angabe der Medikation oder bei Fehlen des zu bestimmenden Wirkstoffs im Medikationsplan nicht berücksichtigt. Für die Analysen von Amisulprid, Amitriptylin, Aripiprazol, Citalopram, Clozapin, Doxepin, Duloxetin, Escitalopram, Haloperidol, Lamotrigin, Mirtazapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Sertralin, Venlafaxin und Ziprasidon wurden zusätzlich die Dosis und die gemessenen Konzentrationen ausgeschlossen, falls sie die maximal empfohlene Tagesdosis oder den Laboralarmwert überschreiten (**Tabelle 1**). Es wurden einige Ausreißer beobachtet, die gewisse Ausschlusskriterien nach sich ziehen. Bei der Untersuchung einer größeren Population wird die Aussagekraft der statistischen Analysen durch Ausreißer geschmälert und verzerrt, weshalb in diesen Untersuchungen nicht näher darauf eingegangen wird. Die beobachteten Ausreißer sollten im Einzelfall begutachtet und interpretiert werden. Schließlich kann eine sehr hohe Wirkstoffdosis nötig sein, um eine wirksame Konzentration hervorzurufen, jedoch sind das die Ausnahmen.

Tabelle 1 Wirkstoffbasierte Ausschusskriterien

Wirkstoff	Tagesdosis	Gemessene Konzentration
Amisulprid	> 1.500 mg	> 640 ng/ml
Amitriptylin	> 400 mg	> 300 ng/ml
Aripiprazol	> 50 mg	> 1.000 ng/ml
Citalopram	> 80 mg	> 220 ng/ml
Clozapin	< 25 mg > 900 mg	> 2.000 ng/ml (LAL:1.000 ng/ml)
Doxepin		> 250 ng/ml (LAL:300 ng/ml)
Duloxetin	> 200 mg	> 240 ng/ml
Escitalopram	> 40 mg	> 160 ng/ml
Haloperidol	> 30 mg	> 30 ng/ml (LAL:15 ng/ml)
Lamotrigin	> 900 mg	(LAL:20.000 ng/ml)
Mirtazapin	> 90 mg	> 160 ng/ml
Olanzapin	> 20 mg	> 200 ng/ml (LAL:100 ng/ml)
Risperidon	> 16 mg	> 120 ng/ml
Sertralin	> 300 mg	> 300 ng/ml
Quetiapin	> 800 mg	> 2.000 ng/ml (LAL:1.000 ng/ml)
Venlafaxin	> 375 mg	> 1.600 ng/ml (LAL:800 ng/ml)
Ziprasidon	> 250 mg	> 500 ng/ml (LAL:400 ng/ml)

LAL: laboratory-alert-level

Nach der Qualitätskontrolle standen 62.687 von 109 Wirkstoffen der ursprünglich 67.988 Datensätze zur Auswertung bereit. Für die Konzentration wurde bei Wirkstoffen mit aktiven Metaboliten die Gesamtkonzentration der aktiven Fraktion berücksichtigt.

2.1.1.2 Kategorisierung der UAW

Anschließend wurden die in der KONBEST-Datenbank erfassten UAW unterschieden zwischen sedierungsassoziierten UAW und UAW ohne Zusammenhang mit Sedierung. Dafür wurde das UAW-Freifeld manuell auf Einträge, die auf eine Sedierung hindeuten untersucht und die Schlagworte in **Tabelle 11** zusammengetragen. Die Variation an Schreibweisen (Abkürzungen oder falsche Orthographie) verdeutlicht die Notwendigkeit einer Auswertung und Bewertung durch einen fachlich versierten Menschen.

2.1.2 Statistische Auswertung

Zur Auswertung der KONBEST-Datenbank wurden unterschiedliche Variablen auf ihren Zusammenhang mit Sedierung als UAW untersucht. Dazu wurde die KONBEST-Datenbank in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW („Sediert“) und Patienten ohne eine UAW („keine UAW“). Patienten mit einer nicht sedierungsassoziierten UAW sowie Patienten ohne Angabe zu UAWs wurden nicht berücksichtigt. Ziel der Untersuchung war es, Unterschiede in der Zusammensetzung der beiden Gruppen zu finden. Alle Berechnungen wurden mit RStudio⁸⁰ (Version 1.3.1056) durchgeführt und die in dieser Arbeit verwendeten Funktionen waren Teil der Basisfunktionen, falls nicht anders angegeben. Für Untersuchungsmerkmale, die nur eine binäre Ausprägung aufweisen, wurde der Exakte Fisher Test verwendet. Merkmale mit mindestens ordinaler Skalierung wurden zuerst auf Normalverteilung mittels des Shapiro-Wilk-Test untersucht. Normalverteilte Daten (Shapiro-Wilk-Test $p > 0,05$) wurden anschließend auf Varianzhomogenität von der t.test-Funktion untersucht. Normalverteilte Daten mit homogener Varianz wurden mithilfe des T-Test verglichen, Normalverteilte Daten ohne homogene Varianz wurden mithilfe des Welch-Test verglichen und nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert.

2.1.3 Lineare Regressionsmodelle

Für die Untersuchung der Korrelation der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen mit der Dosis und weiteren Variablen wurden zusätzlich Patienten bei denen Complianceprobleme vermutet werden, sowie Patienten mit pharmakokinetischen Besonderheiten wie einer Leber- oder Niereninsuffizienz oder einem besonderen Metabolisierungsstatus ausgeschlossen.

Die Korrelation zwischen Konzentration und Dosis mittels linearer Regression wurde mit der lm-Funktion berechnet. In weiteren Analysen wurden zusätzliche Parameter in das Konzentrations-Dosis-Modell miteinbezogen. Alle Modelle wurden basierend auf dem p-Wert (p) und dem Bestimmungsmaß (R²) evaluiert.

2.1.4 Überprüfung des DRB

Für die Untersuchung des DRB als Tool zur Einschätzung der individuellen Pharmakokinetik wurde Clozapin als Beispielsubstanz ausgewählt. Der DRB wurde bei seiner Entwicklung folgendermaßen berechnet⁵⁵ (**Formel 2** und **Formel 3**):

Formel 2

$$C_{DRB- obere Grenze} = \frac{D \times F}{\tau \times (Cl_{total} - SD)}$$

Formel 3

$$C_{DRB- untere Grenze} = \frac{D \times F}{\tau \times (Cl_{total} + SD)}$$

D: Tagesdosis; F: Bioverfügbarkeit; τ: Dosierungsintervall; Cl_{total}: totale Clearance; SD: Standardabweichung

Für Clozapin wurden folgende Werte eingesetzt (**Formel 4** und **Formel 5**):

Formel 4

$$C_{[Clozapin]DRB- obere Grenze} = \frac{D[mg] \times 0,5}{24 h \times 258 ml/min}$$

Formel 5

$$C_{[Clozapin]DRB- untere Grenze} = \frac{D \times 0,5}{24 h \times 728 ml/min}$$

2.2 Pharmakodynamische Untersuchungen zu Vigilanzminderung

2.2.1 Literaturrecherche und Scoreentwicklung

2.2.1.1 Sedierende Rezeptorsysteme

Um die Pharmakodynamik zu untersuchen, wurde zuerst eine Literaturrecherche in pubmed durchgeführt. Dabei stand die Frage wie die Histamin-1- (H1-), γ -Aminobuttersäure-A- (GABA-A-), κ -Opioid- (κ -), μ -Opioid- (μ -) und alpha-2-Adreno-Rezeptoren (α -2) zu einer Dämpfung des zentralen Nervensystems führen.

2.2.1.2 Rezeptorbesetzung

Damit ein Arzneimittel einen pharmakologischen Effekt hervorrufen kann, muss es an einen Rezeptor binden. Für die Wirkung kann der Wirkstoff den Rezeptor aktivieren oder inhibieren. Die Stärke des Effekts ist von der Besetzung des Rezeptors abhängig.

2.2.1.2.1 Herleitung

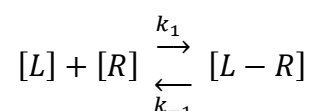
Zuerst wurde eine Formel zur Berechnung der Rezeptorbesetzung hergeleitet, diese beruht auf dem Massenwirkungsgesetz und allgemeingültigen Annahmen zu Rezeptoraffinitäten von Pharmaka⁸¹. Grundlage der Herleitung ist der proportionale Zusammenhang (α) zwischen der Menge des vorliegenden Ligand-Rezeptor-Komplexes (L-R) und dem hervorgerufenen Effekt (E) (**Formel 6**).

Formel 6

$$E = \alpha [L - R]$$

Die allgemeine Reaktionsgleichung für Rezeptor-vermittelte Effekte zeigt, dass sich nach Bindung eines Liganden (L) an einen Rezeptor (R) ein Gleichgewicht aus einer freien und einer komplexierten Form einstellt. Die Geschwindigkeit, mit der der Ligand-Rezeptor-Komplex assoziiert und wieder dissoziiert, wird durch die Konstanten k_1 und k_{-1} beschrieben (**Formel 7**).

Formel 7



Nach dem Massenwirkungsgesetz kann der Gleichgewichtszustand zwischen freiem Liganden/Rezeptor und dem Ligand-Rezeptor-Komplex mathematisch durch die Dissoziationskonstante (k_D) ausgedrückt werden (**Formel 8**).

Formel 8

$$k_D = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[L] * [R]}{[L - R]}$$

Außerdem setzt sich die Gesamtzahl der Rezeptoren (R_{Total}) aus freien und im Ligand-Rezeptor-Komplex befindlichen Rezeptoren zusammen (**Formel 9**).

Formel 9

$$[R_{Total}] = [R] + [L - R]$$

Die Anzahl an freien Rezeptoren kann nicht bestimmt werden, deswegen wurden sie in **Formel 8** durch **Formel 9** ersetzt (**Formel 10**).

Formel 10

$$k_D = \frac{[L] * ([R_{Total}] - [L - R])}{[L - R]}$$

Anschließend wurde der Term nach dem Ligand-Rezeptor-Komplex aufgelöst (**Formel 11**).

Formel 11

$$[L - R] = \frac{[L] * [R_{Total}]}{[L] + k_D}$$

Eine Aussage über den durch besetzte Rezeptoren ausgelösten Effekt kann nicht getroffen werden, weil sich die Gesamtkonzentration der Rezeptoren nicht messen lässt. Aus diesem Grund wird die Annahme getroffen, dass der maximale Effekt (E_{max}) abhängig von der Gesamtkonzentrationen an Rezeptoren ist (**Formel 12**).

Formel 12

$$E_{max} = \alpha [R_{Total}] = 100 \%$$

Bezieht man die beiden Effekt-Gleichungen **Formel 6** und **Formel 12** in **Formel 11** mit ein, so fällt der Proportionalitätsfaktor (α) weg und der prozentuale Effekt ist nur noch von der Ligandenkonzentration und der Dissoziationskonstanten abhängig.

Formel 13

$$\frac{E}{E_{max}} = \frac{[L]}{[L] + k_D}$$

Diese allgemeine Formel ist Grundlage für eine spezifischere Ausarbeitung im Ergebnisteil.

2.2.1.2.2 Berechnung sedierender Rezeptoraffinitäten

Die Psychoactive-Drug-Screening-Program-(PDSP) k_i -Datenbank⁸² ist eine Ressource des National Institute of Mental Health's und umfasst veröffentlichte k_i -Werte mit Rezeptoren, Testliganden und Publikationen. Aus dieser Datenbank wurde am 30.08.2018 eine Liste mit den fünf zu untersuchenden Rezeptoren: H1-, GABA-A, κ -, μ - und α -2-Rezeptoren extrahiert. Anschließend wurden die Testliganden auf Arzneimittel gefiltert und es blieben 122 Wirkstoffe übrig. Diese Liste war Grundlage für die Kalkulation der Rezeptorbesetzung.

Die Berechnung wurde mit **Formel 15** durchgeführt. Die Stoffeigenschaften Protein-Plasma-Bindung, Octanol/Wasser-Koeffizient und Molare Masse wurden aus einer Sammlung pharmakokinetischer Eigenschaften genommen⁸³. Als Serumkonzentration wurde die obere und untere Grenze des therapeutischen Referenzbereichs herangezogen und die Rezeptorbesetzung für beide Serumkonzentrationen pro Wirkstoff berechnet⁵².

Da nicht für alle untersuchten Wirkstoff-Rezeptor-Komplexe k_D -Werte zur Verfügung standen, wurde eine Vergleichsrechnung zwischen der Bestimmung der Rezeptorberechnung mit k_D -Werten und der Inhibitionskonstante (k_i) durchgeführt. Diese Berechnung wurde mit Antidepressiva durchgeführt, weil für diese Stoffgruppe eine ausreichende Anzahl von k_D -Werten in der Literatur gefunden wurde.

Die Rezeptorbesetzung wurde einmal mit k_D -Werten und einmal mit k_i -Werten berechnet und zum besseren Vergleich nebeneinander aufgetragen. Ein Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Verwendung beider Variablen ($p=0,424$).

Auf Grundlage der Ergebnisse der ersten k_D -/ k_i -Vergleichsrechnung wurden anschließend alle Berechnungen mit k_i -Werten durchgeführt. Die Konstanten wurden für jede Wirkstoff-Rezeptor-Kombination aus der PDSP-Datenbank⁸², die k_i -Werte für psychoaktive Wirkstoffe in großer Zahl enthält, entnommen.

Zur Berechnung der Punktzahlen für den Score wurde der Mittelwert zwischen der oberen und unteren Rezeptorbesetzung verwendet. Intuitiv lassen sich Rezeptorbesetzungsprofile in einem Flickenteppich darstellen. Die Punktzahl für die Rezeptorbesetzung spiegelt das Risiko einer pharmakologisch ausgelösten Sedierung wider.

2.2.1.3 Nebenwirkungen in Fachinformationen

Die Untersuchung der Fachinformation auf sedierungsassoziierte Nebenwirkungen wurde an den 122 Wirkstoffen, für die die Rezeptorbesetzung berechnet wurde, durchgeführt. Dafür wurde in der Fachinformationen jedes Wirkstoffs unter Punkt 4.8 Nebenwirkungen nach Schlagworten, die mit Sedierung und einer Dämpfung des ZNS zusammenhängen durchsucht.

2.2.1.4 Fallberichte

Für die Suche nach Fallberichten zu Sedierung als unerwünschte Arzneimittelwirkung wurde eine Suche in Pubmed mit den folgenden mesh-Terms durchgeführt:

(case reports) AND (Sedation) AND (ADE)

2.2.1.5 Patientenindividuelle Faktoren

Neben der sedativen Last durch die Medikation hat jede Person ein zusätzliches individuelles und durch Umweltfaktoren bedingtes Risiko für die Vulnerabilität von UAW. Um diese Risikofaktoren zu erörtern, wurde von September bis Dezember 2017 eine Literaturrecherche mit Google Scholar und PubMed durchgeführt. Gesucht wurde nach den Schlagworten „Oversedation“ und „Risk factor“. Google Scholar zeigte 8520 Ergebnisse und PubMed 43 Ergebnisse an. Für die Suche nach Risikofaktoren wurden nur Studien einbezogen, die Risikofaktoren für eine unerwünschte Sedierung untersuchten. Für die Erstellung des patientenindividuellen Risikos in dieser Arbeit konnte auf die Ergebnisse von 7 Studien zurückgegriffen werden^{84–90}.

2.2.2 Beobachtungsstudie

Um den entwickelten Score zu testen, wurde eine Beobachtungsstudie am Zentrum für Altersmedizin der medbo in Regensburg durchgeführt und ausgewertet.

2.2.2.1 Charakteristika der Studie

Zur Untersuchung von Sedierung als UAW wurde eine Studie im Zentrum für Altersmedizin des medbo Bezirksklinikums Regensburg durchgeführt. Das Studienvorhaben (Nummer 19-1302-101) wurde am 20.02.2019 der Ethikkommission der Universitätsklinik Regensburg präsentiert und von dieser angenommen.

In der nicht-interventionellen Anwendungsbeobachtung wurden die Patientenakten von 352 Patienten analysiert, die stationär im Zentrum für Altersmedizin (Zentrum III, Stationen 23 A, 23B und 23C) des medbo Bezirksklinikums Regensburg

aufgenommen worden waren. Aus den Krankenakten wurden die Medikation (Handelspräparate und Dosierung), Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht, Diagnosen, Vitalparameter, Laborwerte, Genussmittelkonsum und Compliance) und das Auftreten von sedierungsassoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen erfasst.

Die Patienten wurden bei der Erfassung durch Vergabe einer Fallnummer anonymisiert. Nach der Anonymisierung ließ sich kein Rückschluss mehr auf einzelne Patienten ziehen. Eine Entblindung war nicht vorgesehen, da die Patienten bereits entlassen waren und diese Anwendungsbeobachtung keinen Einfluss auf die Behandlung hatte. Es wurde keine Intervention, Kommentierung oder Bewertung der Medikation vorgenommen, die alleinige Therapiefreiheit lag zu jedem Zeitpunkt beim behandelnden Arzt.

Für jeden Patienten wurde der Sedierungsscore berechnet und eine Assoziation mit dem Auftreten von dokumentierten sedierungsassoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen untersucht.

Im Anschluss wurden die gesammelten Daten nochmal unabhängig vom Score auf Zusammenhänge mit Vigilanzminderungen untersucht. Die Ergebnisse wurden anschließend in den Score integriert, um ihn zu optimieren.

2.2.2.2 Datenaufarbeitung

Für die Erstellung einer Datenbank wurden die erhobenen Daten nach ihrer Kategorie aufgearbeitet und anschließend nach Datum und Patient zusammengeführt.

Zuerst wurden allgemeine Daten (Geschlecht, Geburtsdatum, Station, Aufnahme- und Entlassungsdatum, Länge des Krankenhausaufenthalts, Alter, Diagnosen, Mini-Mental-State-Examination (MMSE), Barthel-Index und erweiterter Barthel-Index) für jeden Patienten in einer Tabelle zusammengestellt. Bei der händischen Auswertung der Verlaufseinträge wurden zudem noch die Punkte Raucherstatus, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenmissbrauch sowie der Orientierungsstatus bei der Anamnese ergänzt.

Die Laborwerte wurden als pdf-Datei in RStudio mithilfe der `extract_tables`-Funktion (tabulizer-Package Version 0.2.2)⁹¹ eingelesen. Anschließend wurden die Messwerte nach Datum sortiert und für jeden Patienten einzeln als txt-Datei abgespeichert. Nach dem gleichen Verfahren wurden die Vitalwerte bearbeitet. Der Medikationsplan wurde

als Excel-File mit der read_excel-Funktion aus dem readxl-Paket (Version 1.3.1)⁹² eingelesen. Als nächstes wurden die Arzneimittleinnahmen mit den dazu vorliegenden Informationen nach ihrem Einnahmezeitpunkt sortiert und für jeden Patienten abgespeichert. Darauffolgend wurde die Verlaufseinträge der Patientenakten händisch durchgearbeitet und Vigilanzminderungen, Stürze, Sicherungsmaßnahmen, Antriebsstörungen sowie eine zusätzliche Sauerstoffzufuhr zu den entsprechenden Zeitpunkten im Medikationsplan eingetragen. Schlagworte für Sedierung sind in **Tabelle 13** im Anhang beigefügt.

Insgesamt wurden Daten von 352 Patienten erhoben, wobei acht unvollständig erhobene Datensätze ausgeschlossen wurden. Die in dieser Arbeit folgenden Untersuchungen basieren auf 344 erfassten Patienten.

2.2.2.3 Allgemeine Auswertung der Beobachtungsstudie

Zu Beginn wurde eine deskriptive Auswertung der Datenbank durchgeführt, um einen Eindruck der untersuchten Studienpopulation zu erhalten. In einer Übersichtstabelle sind Anzahl und prozentuale Anteile oder Mediane mit Minimum und Maximum der Merkmale Geschlecht, Alter, MMSE, Barthel-Index, Wirkstoffe, Diagnosen, Liegetage, Tage mit Vigilanzminderung und Medikationsgaben aufgeteilt in Routine- und Bedarfsmedikation dargestellt (**Tabelle 8**).

In der anschließenden Auswertung wurde das Auftreten von Vigilanzminderungen näher untersucht. Dazu wurde die Abhängigkeit der Vigilanzminderung von den Liegetagen, dem Krankenhausaufenthalt und den Patienten untersucht. Bei der Länge des Krankenhausaufenthalts wurden die Gruppen der Patienten mit mindestens einer Vigilanzminderung (N=94) mit der Gruppe der Patienten ohne Vigilanzminderung (N=250) verglichen. Diese Gruppeneinteilung wurde auch für die Scorevalidierung und Scoreverbesserung beibehalten. Der Signifikanztest wurde mit dem Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da die Variablen nach dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren.

2.2.3 Score Validierung

Die Beobachtungsstudie wurde durchgeführt, um den entwickelten Sedierungsscore zu validieren. Für die Analyse wurde der Score für jeden Patienten berechnet. Anschließend wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten ohne eine Vigilanzminderung (N=250) wurden Patienten mit mindestens einer Vigilanzminderung (N=94) gegenübergestellt. Zuerst wurde die Gesamtpunktzahl der Gruppen

verglichen. Anschließend wurden die einzelnen Parameter (Wirkstoffe, Alter, BMI, Alkoholkonsum, Nierenfunktion, definierte Risikodiagnosen und Compliance) komparativ ausgewertet.

Bei der Auswertung der Wirkstoffe wurden nur Arzneimittel berücksichtigt, wenn sie mindestens neun Patienten verordnet worden waren. Eine Ausnahme wurde bei der Überprüfung der Wirkstoffe aus dem Risikoscore gemacht. Hier wurden alle Verordnungen berücksichtigt und in **Tabelle 10** aufgeführt.

Für die Berechnung der Odds Ratio (OR) der stark sedierenden Wirkstoffe aus dem Sedierungsscore wurden alle Beobachtungen miteinbezogen, deswegen kommt es hier zu Abweichungen der p-Werte und der OR zu vorherigen Tabellen. Für die Untersuchung der kategorialen Variablen wurde das Risiko mithilfe des Fisher Tests berechnet. Nach der Auswertung der Wirkstoffe und Diagnosen (ab 10 Tests) wurde für multiples Testen nach Bonferroni adjustiert⁹³. Die statistische Testung erfolgt analog zur Auswertung der KOBEST-Datenbank (**2.1.2**).

2.2.4 Scoreverbesserung

Für die Verbesserung des Scores wurden die bestätigten Ergebnisse der Validierung und die Erkenntnisse aus der Analyse der Beobachtungsstudie zusammengeführt. Patientenindividuelle Risikofaktoren, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen zeigten, wurden aus dem Score entfernt, im Gegenzug wurden neu entdeckte Risikofaktoren eingefügt. Anschließend wurde die Optimierung anhand eines Density-Plots überprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Pharmakokinetische Einflüsse auf Vigilanzminderungen

3.1.1 Allgemeine Auswertung

3.1.1.1 KONBEST-Datenbank

Zur Untersuchung von Sedierung als UAW wurde zuerst überprüft, welche pharmakokinetischen Faktoren zu höheren Wirkstoffspiegeln führen. Diese Faktoren werden in der Arbeit als pharmakokinetische Ursachen einer Sedierung bezeichnet, da die verstärkte sedierende Wirkung über erhöhte Konzentrationen erklärt werden kann. Dafür wurde die KONBEST-Datenbank, die Wirkstoffkonzentrationsmessungen hauptsächlich von Psychopharmaka mit zugehörigen Patientendaten enthält, ausgewertet.

Insgesamt umfasst die KONBEST-Datenbank nach der Qualitätskontrolle 62.687 Wirkstoffkonzentrationsmessungen von 20.262 Patienten, von denen mehr als die Hälfte (11.088) mehrfach vermessen wurden. Die Patienten waren zu 53,3 % (10.795 von 20.262) weiblich und das Durchschnittsalter betrug 47,9 Jahre (SD=16,8 Jahre). Die Patienten hatten einen mittleren BMI von 27,5 kg/m² (SD=6,0 kg/m²). Hervorzuheben ist, dass 46,4 % (7.555 von 16.284) aller Patienten rauchten und die Patienten im Median drei Medikamente [IQR: 4 Medikamente] in ihrem Medikationsplan haben. Von den 20.262 Patienten wurde bei 12.366 Individuen eine Angabe zum Vorliegen einer UAW gemacht. Bei 18,5 % (2.282 von 12.366) dieser Patienten lag eine UAW vor, von denen wiederum 22,5 % (514 von 2.282) einen Zusammenhang mit Sedierung aufwiesen. Bei den anderen 10.084 Patienten kreuzte der Arzt aktiv an, dass keine UAW vorlag. Zu den verbleibenden 7.896 der insgesamt 20.262 Patienten lag keine Angabe über das Vorhandensein von UAW vor. Diese konnten folglich nicht im Kontext von UAW ausgewertet werden.

Tabelle 2 Patientencharakteristika der KONBEST-Datenbank

	Anzahl	Prozent [%]
Patienten gesamt	20.262	100,0
Patienten mit Angabe zum Geschlecht	20.262	100,0
Männer	9.467	46,7
Frauen	10.795	53,3
Patienten mit Angabe zum Rauchverhalten	16.284	100,0
Nichtraucher	8.729	53,6
Raucher	7.555	46,4
Patienten mit Angabe zum Kaffeekonsum	15.096	100,0
kein Kaffee	3.913	25,9
Kaffee	11.183	74,1
Patienten mit Angabe zum Vorliegen einer UAW	12.366	100,0
keine UAW	10.084	81,6
UAW	2.282	18,4
<i>Anteil UAW Sedierung</i>	514	22,5

Von 109 verschiedenen Wirkstoffen wurden 62.687 Konzentrationen vermessen. Der Schwerpunkt der untersuchten Medikamente liegt bei den Psychopharmaka, wie die fünf häufigsten Wirkstoffe in **Tabelle 3** zeigen.

Tabelle 3 Häufigste Wirkstoffmessungen in der KONBEST-Datenbank

	Anzahl	Prozent [%]
Wirkstoffe	109	100,00
Alle Messungen	62.687	100,00
Clozapin	7.469	11,91
Venlafaxin	6.718	10,72
Olanzapin	6.640	10,59
Quetiapin	5.876	9,37
Risperidon	4.657	7,43

Die KONBEST-Datenbank beinhaltet vor allem Patienten, die noch nicht optimal in ihrer Medikation eingestellt sind. Neben einer ausbleibenden oder unzureichenden Wirkung können des Weiteren ein Verdacht auf Nonadhärenz, eine Intoxikation oder eine UAW als Indikation für eine Wirkstoffkonzentrationsbestimmung vorliegen. Aus diesem Grund eignet sich KONBEST in besonderem Maße für die Auswertung von UAW in Zusammenhang mit der Gesamtmedikation, den gemessenen Wirkstoffspiegeln und den dazugehörigen patientenindividuellen Charakteristika.

3.1.1.2 Identifikation von Charakteristika einer Sedierung

3.1.1.2.1 Demographische Faktoren

Im ersten Ansatz wurde die KONBEST-Datenbank auf demographische Faktoren überprüft, die einen Zusammenhang mit Sedierung als UAW aufweisen könnten. Dazu wurde analysiert, ob die Patienten, bei denen eine Sedierung als UAW angegeben wurde (1.104 Messungen von 514 Patienten), sich von den Patienten unterscheiden, die keine UAW zeigten (34.284 Messungen von 10.084 Patienten). Patienten ohne Informationen zu UAW (7.896) und Patienten mit anderen UAW als Sedierung (1.768) wurden nicht berücksichtigt. In die Analyse wurde die Gruppenzusammensetzung hinsichtlich des Alters, des Geschlechts, des Raucherstatus, des BMI und der Anzahl an verordneten Medikamenten untersucht (**Abbildung 4**).

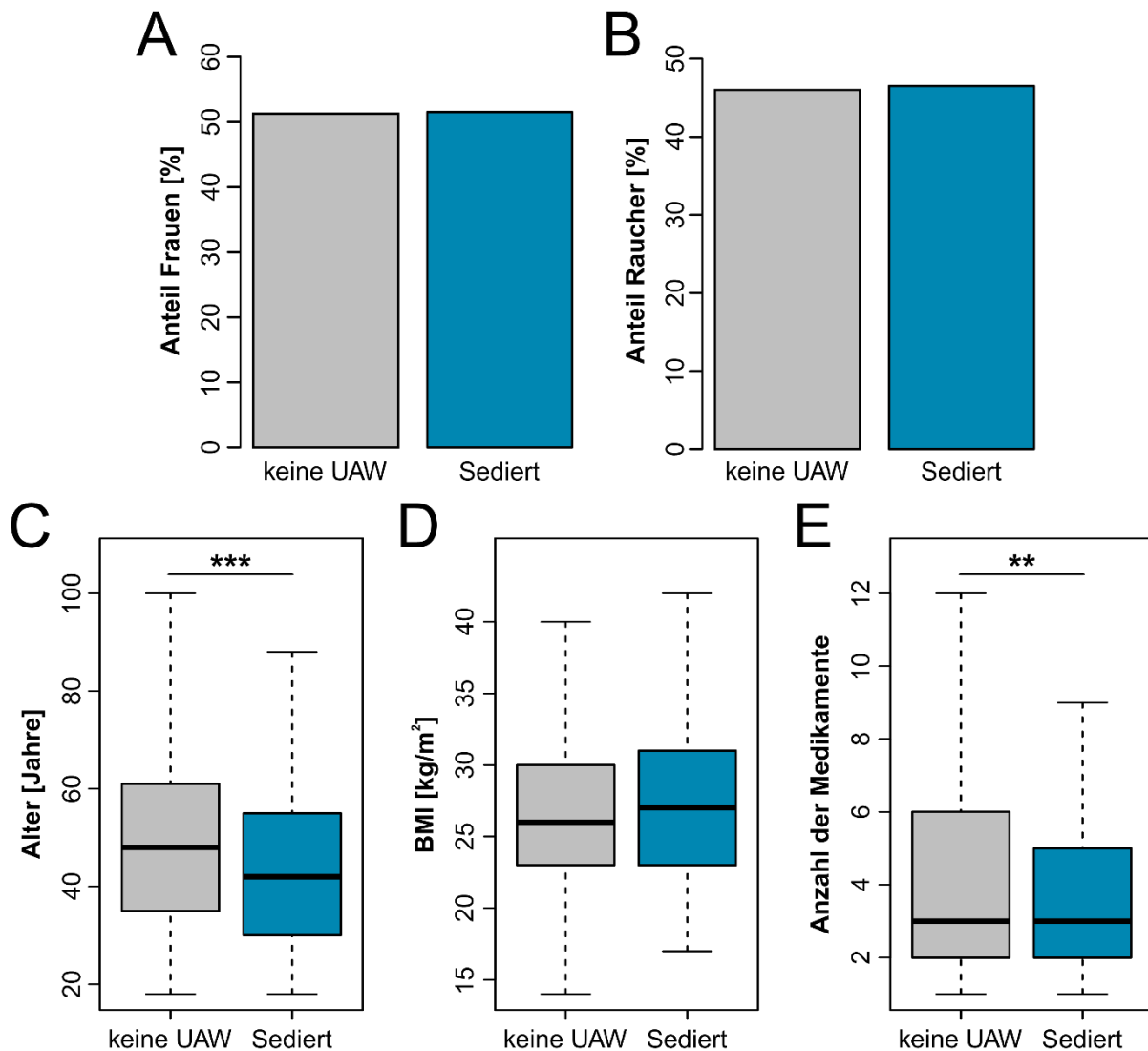


Abbildung 4 Vergleich der Merkmale Geschlecht (A), Raucherstatus (B), Alter (C), BMI (D) und Anzahl der Medikamente (E) zwischen sedierten Patienten und Patienten ohne UAW.

Insgesamt konnten 1.104 Messungen von 514 Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW 34.284 Messungen von 10.084 Patienten ohne Auftreten einer UAW gegenübergestellt werden. Ein signifikanter Unterschied wurde mittels Mann-Whitney-U-Test beim Alter ($p=1,39 \times 10^{-09}$) und bei der Anzahl der verordneten Medikamente ($p=0,001$) ermittelt.

Grade der empirischen Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

In der Geschlechterverteilung (**Abbildung 4A**), im Raucheranteil (**Abbildung 4B**) und in der Verteilung des BMI (**Abbildung 4D**) konnte kein signifikanter Unterschied ($p \geq 0,05$ /Mann-Whitney-U-Test) festgestellt werden. Im Gegensatz dazu zeigte das Alter der Patienten und die Anzahl der verordneten Medikamente einen signifikanten Effekt. Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW waren im Median 6 Jahre jünger als Patienten ohne UAW ($p=1,39 \times 10^{-09}$). Ferner wurden den Patienten ohne UAW signifikant mehr Medikamente verordnet ($p=0,001$) als sedierten Patienten. Der Median an verordneten Medikamenten beider Gruppen unterschied sich nicht und lag bei 3 verordneten Arzneimitteln [IQR: 4 Arzneimitteln].

3.1.1.2.2 Wirkstoffe

Im folgenden Schritt wurde überprüft, ob und welche Medikamente signifikant öfter in der sedierten Gruppe verabreicht wurden. Für diese Analyse wurde die relative Häufigkeit herangezogen, da sich die Anzahl der Konzentrationsbestimmungen bei sedierten Patienten (1.104 Messungen) und bei Patienten ohne UAW (34.284 Messungen) stark unterscheiden.

Abbildung 5 zeigt den prozentualen Anteil der acht häufigsten Wirkstoffkonzentrationsmessungen der sedierten Patienten im Vergleich zu den Patienten ohne UAW. Patienten ohne Information über den UAW Status beziehungsweise mit Angabe anderer UAWs als Sedierung wurden in diese Auswertung nicht einbezogen.

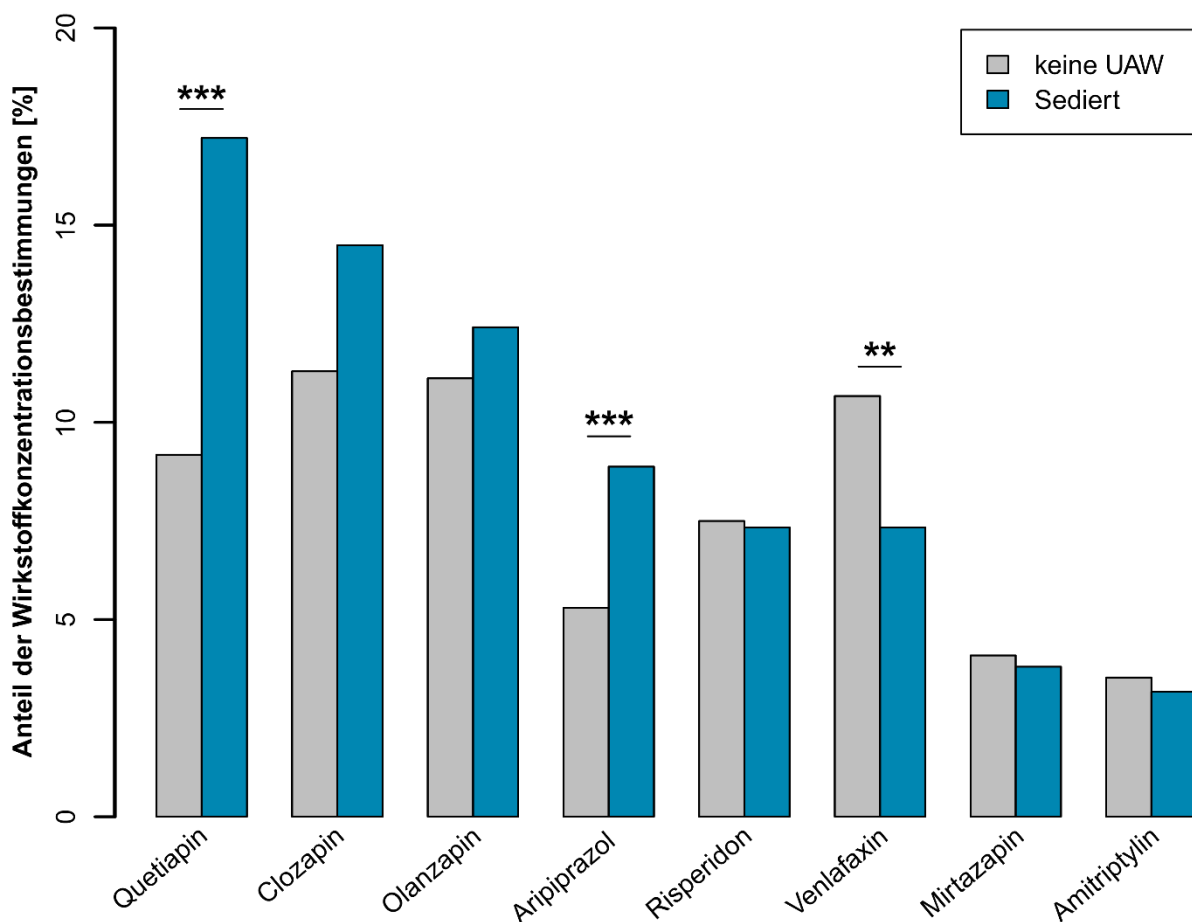


Abbildung 5 Vergleich des prozentualen Anteils der Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen innerhalb von sedierten Patienten und innerhalb von Patienten ohne UAW.

Die Wirkstoffe sind absteigend ihrer Häufigkeit in der sedierten Gruppe angeordnet. Den größten Unterschied zeigt Quetiapin ($p=2,79 \times 10^{-12}$ /Exakter Fisher Test) gefolgt von Aripiprazol ($p=5,93 \times 10^{-5}$ /Exakter Fisher Test) zugunsten der sedierten Gruppe. Venlafaxin wurde signifikant häufiger in der Gruppe ohne UAW vermessen ($p=0,007$ /Exakter Fisher Test).

Grade der empirischen Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Quetiapin wurde mit 190 von 1.104 Konzentrationsbestimmungen (17,2 %) am häufigsten in der Gruppe der Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW vermessen. Es folgen Clozapin mit 160 von 1.104 Messungen (14,5 %) und Olanzapin mit 137 von 1.104 Messungen (12,4 %). In der Vergleichsgruppe wurde Clozapin mit 3.872 von 34.284 Messwerten (11,3 %) am meisten bestimmt, darauffolgend Olanzapin mit 3.811 von 34.284 Messwerten (11,1 %) und Venlafaxin mit 3.657 von 34.284 Messwerten (10,7 %).

In der vigilanzgeminderten Gruppe wurden Quetiapin ($p=2,79 \times 10^{-12}$) und Aripiprazol ($p=5,93 \times 10^{-5}$) signifikant häufiger bestimmt. Venlafaxin wurde hingegen signifikant seltener in der sedierten Gruppe bestimmt ($p=0,007$).

Des Weiteren hat ein Vergleich der Medikamente Clozapin, Olanzapin, Risperidon, Mirtazapin und Amitriptylin keinen signifikanten Unterschied ($p \geq 0,05$ /Exakter Fisher Test) zwischen den beiden Gruppen gezeigt.

3.1.1.2.3 Dosis- und Konzentrationszusammenhang

Quetiapin ist der häufigste bestimmte Wirkstoff in der sedierten Gruppe und wird in dieser Gruppe prozentual gesehen deutlich häufiger vermessen als bei Patienten ohne UAW. Deswegen wurde Quetiapin als Beispielsubstanz ausgewählt, um einen ausführlicheren Vergleich bezüglich der verordneten Dosierungen und der bestimmten Konzentrationen durchzuführen (**Abbildung 6**).

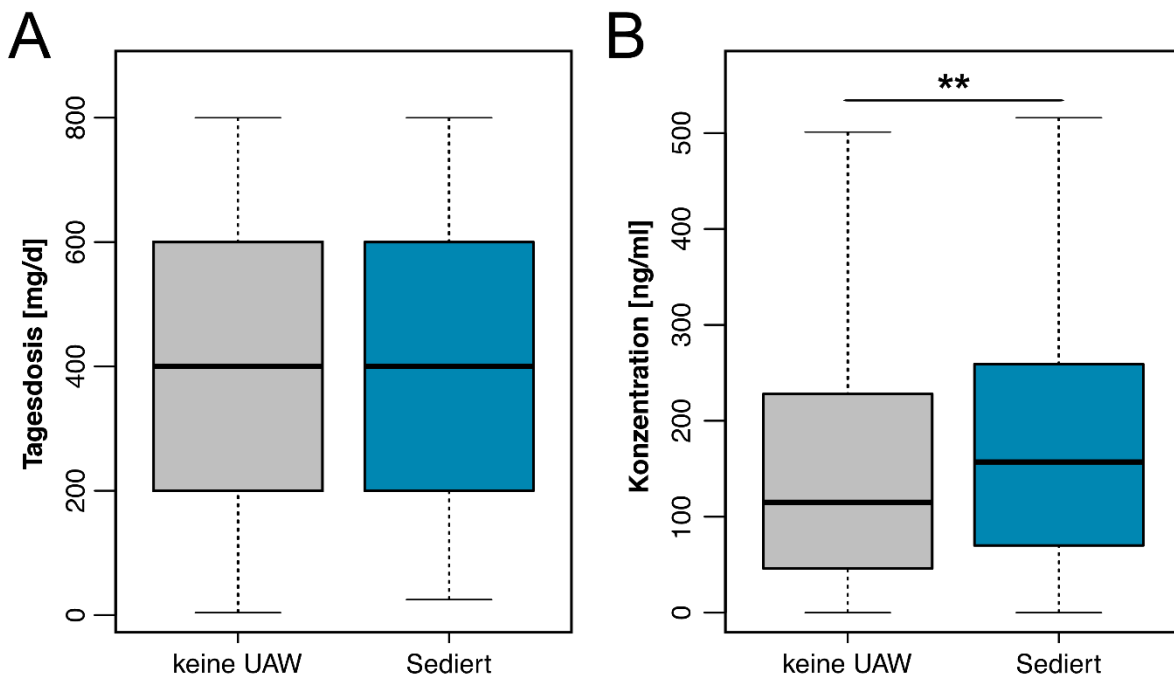


Abbildung 6 Vergleich der verordneten Tagesdosierungen (A) und der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen (B) von Quetiapin zwischen Patienten ohne UAW (N=2741) und sedierten Patienten (N=186).

Die Dosierungen zwischen den Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant (A). Die Konzentrationen von Quetiapin (B) sind in der sedierten Gruppe signifikant höher ($p=0,002$ /Mann-Whitney-U-Test). Grade der empirischen Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Ein Vergleich zwischen den verordneten Tagesdosierungen von Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW und Patienten ohne UAW zeigt keinen signifikanten Unterschied (**Abbildung 6A**). Im Gegensatz dazu wurden bei sedierten Patienten signifikant höhere Wirkstoffkonzentrationen gemessen ($p=0,002$) (**Abbildung 6B**). Der Median der Quetiapinkonzentrationen bei Patienten ohne UAW liegt bei 115 ng/ml (IQR: 182 ng/ml), wohingegen sich der Median von sedierten Patienten bei 157 ng/ml (IQR: 188,5 ng/ml) befindet.

Diese Auswertung zeigt, dass trotz vergleichbarer Dosierungen von Quetiapin bei Patienten mit einer sedierungsassoziierten UAW höhere Konzentrationen vorliegen als bei Patienten ohne UAW. Demzufolge scheint es auf die Verstoffwechslung von Quetiapin noch weitere Einflussfaktoren zu geben, die in einer weiteren Auswertung näher untersucht werden.

3.1.2 Einflussfaktoren auf die Wirkstoffkonzentration

Die Untersuchung der Wirkstoffkonzentrationen von Quetiapin hat gezeigt, dass sedierte Patienten signifikant höhere Wirkstoffkonzentrationen aufwiesen als Patienten ohne UAW, obwohl kein signifikanter Unterschied zwischen den verordneten Dosierungen festgestellt werden konnte (**Abbildung 6**). In einem Folgeschritt wurden

verschiedene demographische Faktoren analysiert, um herauszufinden, welche Ursachen hinter den erhöhten Konzentrationen stehen könnten. Für diese Auswertung wurde das Wirkungsspektrum von Quetiapin auf Clozapin, Olanzapin, Venlafaxin und Risperidon ausgeweitet, um zu unterscheiden, ob die Ergebnisse wirkstoffspezifisch oder systematisch sind.

Zuerst wurde die Assoziation des Dosis-Konzentrationszusammenhangs untersucht. Hierfür wurde jeweils ein lineares Regressionsmodell für die Wirkstoffkonzentrationen von Olanzapin, Clozapin, Venlafaxin mit seinem aktiven Metaboliten O-Desmethylvenlafaxin, Quetiapin und Risperidon mit seinem aktiven Metaboliten 9-OH-Risperidon berechnet (**Tabelle 4**) und anhand des p-Wert und des Bestimmtheitsmaß R^2 verglichen. Der p-Wert gibt Auskunft wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Konzentration nicht von der Dosis abhängig ist. Das Bestimmtheitsmaß R^2 zeigt wie viel der Varianz von gemessenen Konzentrationen durch das Modell erklärt werden kann.

Tabelle 4 Vergleich der Regressionsmodelle Dosis + Variable 2 anhand des Bestimmtheitsmaß

Wirkstoff	Größe	Dosis	+ Alter	+ Geschlecht	+ BMI	+ Raucher	+ Koffein	+ Komedikation	+ UAW
Clozapin	p-Wert	$7,52 \times 10^{-304}$	$1,12 \times 10^{-35}$	$5,60 \times 10^{-52}$	$5,47 \times 10^{-20}$	$8,46 \times 10^{-176}$	$5,12 \times 10^{-13}$	$2,24 \times 10^{-28}$	$1,63 \times 10^{-03}$
	R ²	0,192	0,218	0,220	0,203	0,313	0,208	0,207	0,217
Venlafaxin ^a	p-Wert	$5,84 \times 10^{-276}$	$4,51 \times 10^{-49}$	$5,34 \times 10^{-26}$	$8,18 \times 10^{-04}$	$4,99 \times 10^{-16}$	$6,23 \times 10^{-07}$	$3,66 \times 10^{-29}$	$2,34 \times 10^{-01}$
	R ²	0,258	0,308	0,277	0,260	0,279	0,266	0,279	0,263
Olanzapin	p-Wert	$1,86 \times 10^{-293}$	$4,92 \times 10^{-20}$	$1,14 \times 10^{-43}$	$2,69 \times 10^{-03}$	$4,81 \times 10^{-156}$	$7,50 \times 10^{-12}$	$4,12 \times 10^{-21}$	$6,39 \times 10^{-01}$
	R ²	0,204	0,212	0,230	0,207	0,306	0,212	0,216	0,206
Quetiapin	p-Wert	0	$1,16 \times 10^{-01}$	$3,34 \times 10^{-02}$	$6,50 \times 10^{-12}$	$1,91 \times 10^{-03}$	$3,52 \times 10^{-02}$	$7,76 \times 10^{-03}$	$6,08 \times 10^{-02}$
	R ²	0,324	0,328	0,325	0,339	0,326	0,328	0,325	0,331
Risperidon ^b	p-Wert	$1,29 \times 10^{-243}$	$2,95 \times 10^{-04}$	$6,27 \times 10^{-06}$	$1,78 \times 10^{-10}$	$1,31 \times 10^{-01}$	$4,49 \times 10^{-01}$	$2,97 \times 10^{-14}$	$8,90 \times 10^{-02}$
	R ²	0,256	0,258	0,260	0,270	0,258	0,252	0,267	0,261

^aAktive Fraktion aus Venlafaxin und O-Desmethylvenlafaxin; ^bAktive Fraktion aus Risperidon und 9-OH-Risperidon

Das einfache Dosis-Konzentrationsmodell zeigt für alle fünf untersuchten Wirkstoffe einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Wirkstoffkonzentration und der verordneten Dosierung. Die Modelle erreichen ein R^2 von 0,192 (Clozapin) bis 0,324 (Quetiapin). Das bedeutet, dass 19,2 % der gemessenen Clozapinkonzentrationen durch die verordneten Dosierungen erklärt werden können. Im Umkehrschluss haben 80,8 % der Varianz von Clozapinkonzentrationen einen anderen Ursprung als die verordnete Tagesdosis.

Für die Verbesserung der Modelle wurde in einem zweiten Ansatz die lineare Regression mit der Erhaltungsdosis jeweils um eine zweite Variable erweitert. Getestet wurden Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Koffeingenuss, Anzahl der Medikamente und Vorliegen einer UAW. Dabei zeigte sich für Clozapin und Olanzapin eine Erhöhung des R^2 von mehr als 0,05 unter Einbeziehung des Raucherstatus (**Tabelle 4**). Die Modelle für Venlafaxin, Quetiapin und Risperidon wurden durch weitere Parameter um weniger als 0,05 verbessert. Generell verbleibt die überwiegende Varianz der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen, zwischen 67,6 % bei Quetiapin bis hin zu 74,4 % bei Risperidon, unerklärt.

3.1.3 Eignung des DRB für die individuelle Pharmakokinetik

Nach der Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Wirkstoffkonzentration konnte für die Tagesdosis und für das Rauchen bei CYP1A2-metabolisierten Wirkstoffen ein Effekt ermittelt werden (**Tabelle 4**). Ein Großteil der Schwankungen der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen verbleibt unerklärt.

Um Abweichungen von der erwarteten Wirkstoffkonzentration zu detektieren und die Therapie besser zu steuern, wurde 2008 der DRB entwickelt. Bislang gibt es noch keine Auswertung wie groß sein Anteil an der Erklärung von Wirkstoffkonzentrationsmessungen ist. Ziel der folgenden Untersuchung des DRB ist es, den Einfluss der individuellen Pharmakokinetik darzustellen und die Varianz der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen besser zu erklären.

Die Untersuchung des DRB als Tool zur Einschätzung der individuellen Pharmakokinetik wurde mit Clozapin durchgeführt. Für Clozapin ist neben dem Einfluss der Dosis zusätzlich der Einfluss durch das Rauchen bereits bekannt. Dieser Zusammenhang wurde bereits in **3.1.2** festgestellt. Als meistvermessene Substanz in der KONBEST-Datenbank bietet Clozapin eine hervorragende Datenlage für diese Analyse.

Zur detaillierteren Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen Dosis, Raucherstatus und Konzentration anhand der Wirkstoffkonzentrationsmessungen von Clozapin in **Abbildung 7** dargestellt. Betrachtet man alle Messwerte (**Abbildung 7A**), liegt ein Zusammenhang mit einem R^2 von 0,263 vor. Zu einem Unterschied im Vergleich mit dem Modell aus **Tabelle 4** kommt es, da hier der Fokus stärker auf die pharmakokinetischen Zusammenhänge gelegt wurde. Aus diesem Grund wurden Patienten mit Complianceproblemen, Patienten mit Eliminationsdefiziten in Niere und Leber und Patienten mit einem langsamen oder schnellen Metabolisierungsstatus ausgeschlossen. Diese Patienten wurden exkludiert, um mögliche Verzerrungen einer starken Dosis-Konzentrations-Korrelation auszuschließen. Bei einer Analyse des Dosis-Konzentrations-Zusammenhangs nach der Einteilung in die drei DRB Bereiche ist ein größerer Zusammenhang zwischen gemessener Konzentration und verordneter Dosis auf ein R^2 von mindestens 0,567 zu beobachten (**Abbildung 7D**). Die deutlichste Korrelation zwischen der Konzentration und der Dosis unter Einfluss des Raucherstatus zeigt die Gruppe ohne Abweichung vom DRB mit einem R^2 von 0,666 (**Abbildung 7C**).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Korrelation innerhalb der Gruppen deutlich größer ist als bei Betrachtung der gesamten Population.

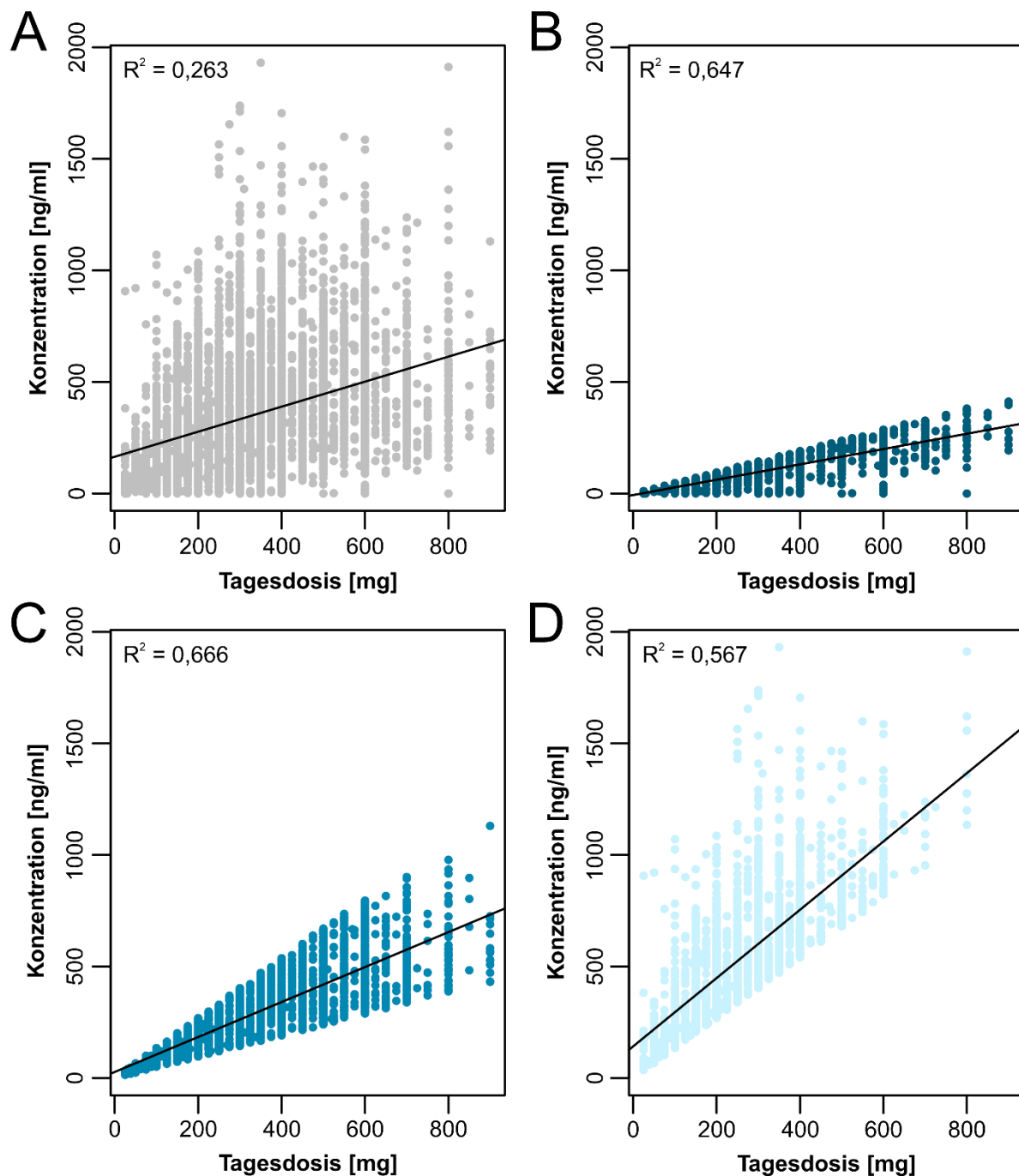


Abbildung 7 Gemessene Clozapinkonzentrationen in Abhängigkeit der Tagesdosis.

Für die Untersuchung der Clozapinkonzentrationen wurden lineare Regressionsmodelle als Funktion der Tagesdosis und des Raucherstatus berechnet. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) ist in den Graphen links oben angegeben. Es werden vier Modelle gezeigt, eines das alle Messungen beinhaltet (A) und drei mit jeweils einer Fraktion. Eingeteilt sind die Fraktionen nach dem DRB in „DRB - zu niedrig“ (B), „DRB - passend“ (C) und „DRB - zu hoch“ (D).

Die Erhöhung des R^2 innerhalb der Gruppen des DRB führt zum nächsten Schritt, die Aussagekraft des DRB im linearen Regressionsmodell zu quantifizieren und dadurch den Einfluss der Pharmakokinetik auf die gemessenen Wirkstoffkonzentrationen besser zu erklären. Bezieht man in das Modell zur Erklärung der Wirkstoffkonzentrationsmessungen neben der Tagesdosis und dem Raucherstatus

zusätzlich die Einteilung nach dem DRB mit ein, so verbessert sich das Modell auf ein R^2 von 0,677 (**Abbildung 8**). Der DRB bildet bei diesen Untersuchungen die Summe der individuellen Absorptions-, Verteilungs-, Metabolisierungs- und Eliminationsvorgänge ab.

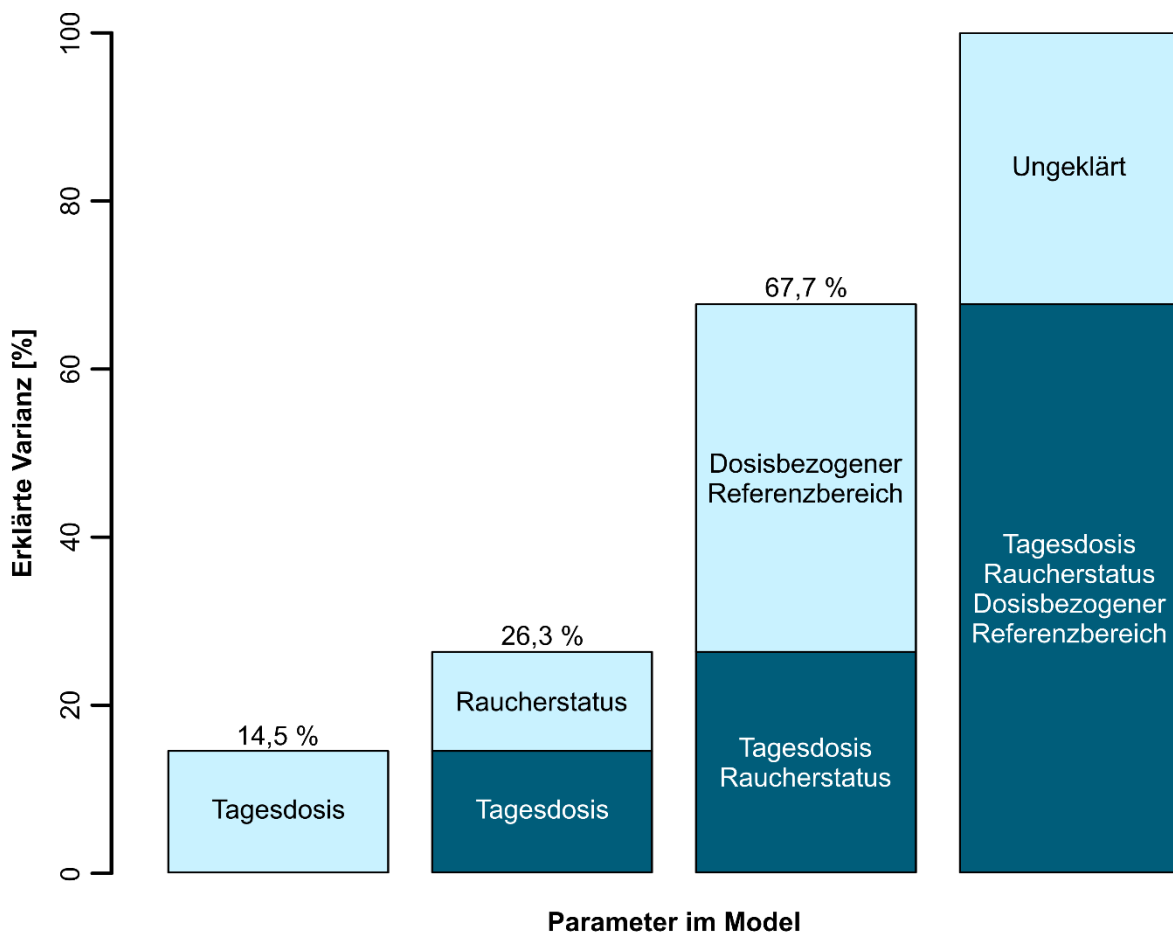


Abbildung 8 Erklärte Varianz der Clozapinkonzentrationen durch verschiedene lineare Regressionsmodelle.

Um die Varianz der gemessenen Clozapinkonzentrationen zu erklären, wurden verschiedene lineare Regressionsmodelle mit zunehmender Komplexität berechnet. Das Bestimmtheitsmaß (R^2) angegeben in Prozent auf der y-Achse dient zum Vergleich der Erklärungskraft der Modelle, die nach ihren unabhängigen Variablen benannt sind. Das aussagekräftigste Modell bezieht neben der Tagesdosis und dem Raucherstatus darüber hinaus die Einteilung nach dem dosisbezogenen Referenzbereich ein und kann 67,7 % der Varianz erklären ($R^2=0,677$). 32,3 % der Varianz verbleiben unerklärt.

Durch die Zuhilfenahme des DRB für die Bewertung der Wirkstoffkonzentrationen zeigt sich, welchen erklärenden Anteil er zu den Messungen beitragen kann. Eine Restvarianz von 32,3 % bleibt unerklärt.

Zusammenfassend zeigt die Auswertung der KONBEST-Datenbank, dass die Variabilität von Wirkstoffkonzentrationen von der Tagesdosis, dem Raucherstatus bei CYP1A2-metabolisierten Wirkstoffen und der individuellen Pharmakokinetik, dargestellt durch den DRB, abhängig sind. Ursächlich für das Auftreten von UAW kann

neben erhöhten Wirkstoffkonzentrationen auch eine erhöhte Anfälligkeit des Patienten sein. Der Gesundheitszustand und damit die Anfälligkeit der Patienten für Sedierung als UAW lässt sich jedoch nicht mit den Daten aus KONBEST evaluieren, sondern wird später in der Beobachtungsstudie ausgewertet.

3.2 Pharmakodynamische Ursachen von Vigilanzminderung

Nach der Untersuchung von Einflüssen auf die Wirkstoffkonzentration werden im folgenden Teil pharmakodynamische Zusammenhänge einer Vigilanzminderung untersucht.

3.2.1 Sedierende Rezeptorsysteme

Im November und Dezember 2017 wurde in GoogleScholar eine Literaturrecherche zu den Mechanismen der fünf untersuchten Rezeptorsysteme (H1, α -2, GABA-A, μ - und κ -Opioid) durchgeführt.

Dabei konnte gezeigt werden, dass es im menschlichen Körper verschiedene Signaltransduktionswege zur Dämpfung des zentralen Nervensystems gibt. Die zentralen H1-Rezeptoren sind für die Aufrechterhaltung der Vigilanz zuständig. Werden zentrale H1-Rezeptoren inhibiert, kommt es zu einem Benommenheitsgefühl. Neben der Schläfrigkeit kann zusätzlich eine Appetitsteigerung ausgelöst werden, die zu starken Gewichtszunahmen führen kann⁹⁴. Über einem anderen Wirkmechanismus führen α -2-Rezeptor-Agonisten zur Sedation. Nach Aktivierung der α -2-Rezeptoren führt eine negative Rückkopplung zur Hemmung des Sympathikus und zu einer Dämpfung des zentralen Nervensystems⁹⁵. Die beiden Opioid-Rezeptoren lösen nach Stimulation eine Vigilanzminderung aus, aber auch gefährliche Atemdepressionen⁹⁶. Der wichtigste, inhibitorische Rezeptor ist der GABA-A-Rezeptor. Nach seiner Aktivierung tritt eine schlafanstoßende und schlafaufrechterhaltende Wirkung in Kraft. Neben dem sedierenden Effekt treten zusätzlich Anxiolyse und Muskelrelaxation ein⁹⁷. Nach der Ermittlung der Wirkmechanismen für die Sedierung, wurde anschließend die Stärke des Effekts für verschiedene Wirkstoffe identifiziert.

3.2.2 Entwicklung des Sedierungscores

Zuerst wurde eine weitere Literaturrecherche durchgeführt, in der auf der einen Seite das sedative Risiko der Wirkstoffe bewertet und auf der anderen Seite nach patientenindividuellen Risikofaktoren gesucht wurde. Zur quantitativen Beurteilung des sedativen Effekts wurde für jeden Wirkstoff die Affinität zu sedierenden Rezeptoren berechnet. Aus diesen Ergebnissen wurde ein Score mit einem Augenmerk auf die Aspekte „Stärke des pharmakologischen Effekts“ und „Risikofaktoren der Patienten“ entwickelt. Anschließend wurde der Score in einer Beobachtungsstudie validiert.

3.2.2.1 Rezeptorbesetzung

3.2.2.1.1 Entwicklung der Rezeptorberechnung

Die Intensität eines pharmakologischen Effekts hängt von seiner Affinität zum entsprechenden Rezeptor ab. Um die Stärke der sedierenden Wirkung eines Arzneimittels besser einschätzen zu können, wurden Rezeptorbesetzungen unter therapeutischen Serumspiegeln berechnet.

Grundlage für die Berechnungen zur Rezeptorbesetzung in dieser Arbeit ist das umgeformte Massenwirkungsgesetz (**Formel 13**). In der Berechnung muss jeweils der freie Ligandenanteil eingesetzt werden, der mithilfe der Positronen-Emissions-Tomographie gemessen werden kann. Begründet durch den hohen Aufwand dieses Verfahrens wurde in der vorgestellten Arbeit eine Näherung ausgehend von der Plasma-Konzentration konzipiert.

Für die Permeation eines Wirkstoffs vom Blut ins ZNS kann nur der freie Anteil berücksichtigt werden. Aus diesem Grund wurde der plasmaproteingebundene Anteil (PPB) der Serumkonzentration nicht berücksichtigt. Ferner ist die Diffusion des Wirkstoffs ins ZNS von der Lipophilie und der Größe des Moleküls abhängig. Diese Eigenschaften werden durch den Octanol/Wasser-Koeffizienten ($\log P$) und die molare Masse (M) dargestellt. Bezieht man alle Informationen auf Basis der Plasma-Konzentration (c_{Serum}) mit ein, so definiert sich der freie Ligandenanteil näherungsweise wie in **Formel 14**.

Formel 14

$$[L] = c_{\text{Serum}} * \frac{100 - \text{PPB}}{100} * \frac{\log P}{M}$$

Die entwickelte Approximation für den freien Ligandenanteil wurde anschließend in die Grundlagenformel (**Formel 13**) eingesetzt und die Gleichung wurde zum Effekt (E) hin aufgelöst. Nach **Formel 6** ist der Effekt proportional zum Anteil Liganden-gebundener Rezeptoren.

Formel 15

$$E = \frac{c_{\text{Serum}} * \frac{100 - \text{PPB}}{100} * \frac{\log P}{M} * 100 \%}{c_{\text{Serum}} * \frac{100 - \text{PPB}}{100} * \frac{\log P}{M} + k_D}$$

Trotz einer ausführlichen Literaturrecherche zu den Parametern, konnten nur sehr wenige k_D -Werte für viele Wirkstoffe in Kombination mit sedierenden Rezeptoren gefunden werden. Eine alternative Berechnungsmethode der k_D -Werte stellt die Cheng-Prusoff-Umformung dar⁹⁸. Diese benötigt IC_{50} -Werte, welche ebenfalls für viele Wirkstoffe in Kombination mit sedierenden Rezeptoren und k_i -Werten selten in der Literatur veröffentlicht wurden. Für k_i -Werte gibt es hingegen eine ausreichende Datengrundlage. Basierend auf Antidepressiva am H1-Rezeptor wurde eine Vergleichsrechnung zwischen Rezeptorbesetzungen berechnet mit k_D - und k_i -Werten durchgeführt.

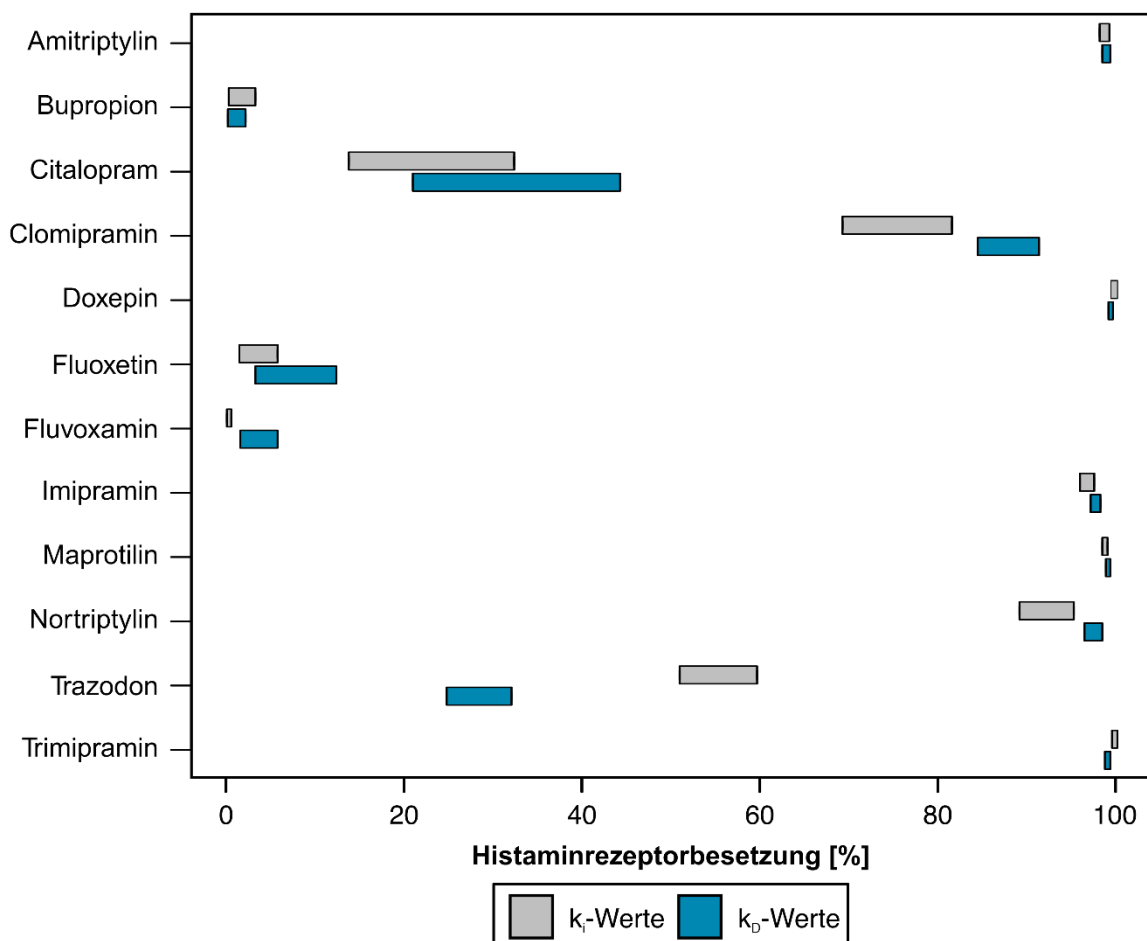


Abbildung 9 Ergebnisse der Vergleichsrechnung bei Histamin-1-Rezeptorbesetzungen von Antidepressiva.

Die Rezeptorbesetzung wurde für jedes Antidepressivum einmal mit k_i -Werten (grau) und einmal mit k_D -Werten (blau) berechnet. Die obere und untere Grenze des H1-Bestzungsbereichs wurden mit der minimalen und maximalen therapeutischen Serumkonzentration kalkuliert⁵². Mit dem Mann-Whitney-U-Test konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Berechnung mit k_i - und k_D -Werten festgestellt werden ($p=0,424$).

Die Vergleichsrechnung am H1-Rezeptor zeigt exemplarisch, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen der Rezeptorbesetzung auf Grundlage von mit k_D - und k_i -Werten gibt (**Abbildung 9**). Als Konsequenz wurde für die folgenden Berechnungen auf die k_i -Werte zurückgegriffen.

3.2.2.1.2 Berechnung der Rezeptorbesetzung

Nach der Entwicklung einer Formel zur Berechnung der Rezeptorbesetzung, konnte anschließend das Ausmaß, in dem H1-, α -2, κ -Opioid-, μ -Opioid- und GABA-A-Rezeptoren besetzt sind, für die untersuchten Wirkstoffe berechnet werden. Der Anteil besetzter Rezeptoren wurde sowohl für die niedrigste, die mittlere, als auch für die höchste therapeutische Wirkstoffkonzentration kalkuliert. Für die Punktzahl im Score wurden die Mittelwerte der Rezeptorbesetzungen zu Grunde gelegt.

Eine Rezeptorbesetzung von $\leq 9\%$ lässt keine Wirkung erwarten und wurde nicht bepunktet. Ein Punkt wurde für eine Rezeptorbesetzung zwischen $> 9\%$ und $\leq 50\%$ vergeben, weil in diesem Fall eine Wirkung unwahrscheinlich ist, aber nicht ausgeschlossen werden kann. Eine mögliche Wirkung wird bei einer Rezeptorbesetzung von $> 50\%$ bis $\leq 90\%$ erwartet, entsprechend wurden zwei Punkte angerechnet. Drei Punkte wurden bei einer Rezeptorbesetzung zwischen $> 90\%$ und $\leq 99\%$ zugesprochen. Bei einer Besetzung von $> 99\%$ wird sicher mit einer Wirkung gerechnet, sodass für diesen Fall 4 Punkte vergeben wurden.

Dieses Schema zur Bepunktung folgt dem Vorschlag über die Einteilung von Rezeptorbesetzungen über einen zu erwartenden Wirkeintritt⁴².

Nachdem alle Rezeptorbesetzungsberechnungen durchgeführt wurden, wurde für jeden Wirkstoff der sedierende Summeneffekt berechnet. Dafür wurden die Punktzahlen der einzelnen Rezeptorsysteme arzneistoffspezifisch addiert, dies entspricht einer Einteilung für die sedative Last eines Wirkstoffs im Risikoscore. Die Liste mit der Rezeptorbesetzung und der sedativen Last ist in **Tabelle 14** im Anhang aufgeführt. Für die Anwendung im Risikoscore wurde ein Auszug mit der Bepunktung der einzelnen Wirkstoffe in **Tabelle 7** zusammengestellt. Als graphische Darstellung der Rezeptorbesetzung hat sich der Flickenteppich etabliert⁴². 37 der 122 Wirkstoffe erreichten bei der Berechnung der sedativen Last mindestens 2 Punkte. Für diese Wirkstoffe ist der Flickenteppich in **Abbildung 10** präsentiert.

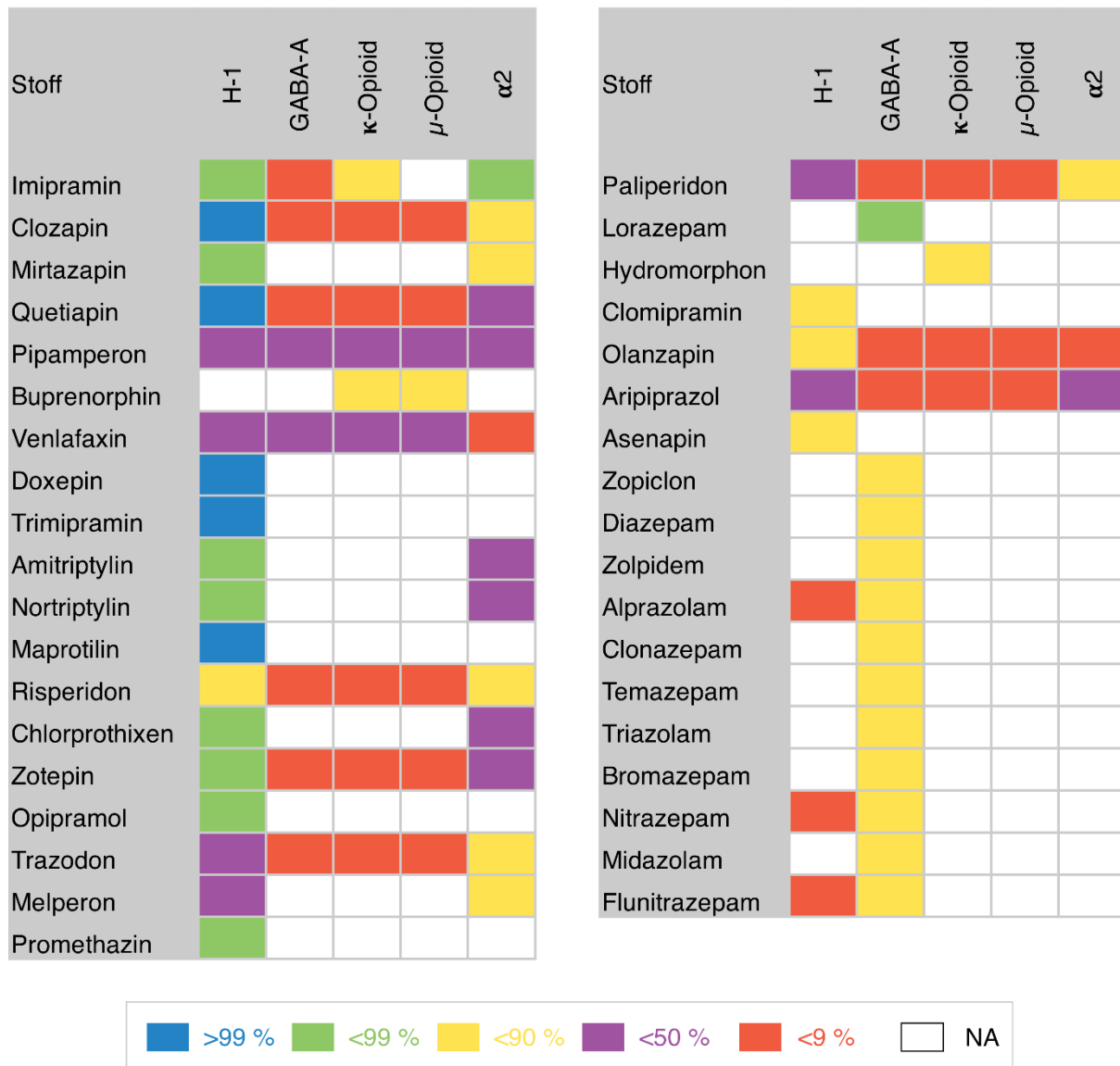


Abbildung 10 Flickentepich der sedierenden Rezeptorprofile

Gezeigt werden die Arzneistoffe, die aus der Rezeptorbesetzungsberechnung nach **Formel 15** und der anschließenden Bewertung (**Tabelle 14**) mindestens 2 Punkte erhalten haben. Für diese Wirkstoffe wurde in einem einfachen farblichen Schema der prozentuale Anteil der besetzten H1-, α-2, κ-Opioid-, μ-Opioid- und GABA-A-Rezeptoren unter mittleren therapeutischen Konzentrationen abgebildet. Die Abbildung orientiert sich in ihrer Darstellungsweise an Abbildung 1.4.5 (Seite 28) im Buch von Haen⁴², wonach blau/grün für eine starke zu erwartende Wirkung stehen und lila/rot für eine geringe bis keine zu erwartende Wirkung.

Das größte pharmakologische Risikopotential hat nach dieser Berechnung Imipramin mit 8 Punkten. Imipramin besetzt die α-2-Rezeptoren zu 98,6 % (3 Punkte), die H1-Rezeptoren zu 97,8 % (3 Punkte) und die κ-Opioid-Rezeptoren zu 75,3 % (2 Punkte). Clozapin erreicht 6 Punkte und wird gefolgt von Mirtazapin, Quetiapin und Pipamperon mit 5 Punkten (**Abbildung 11**).

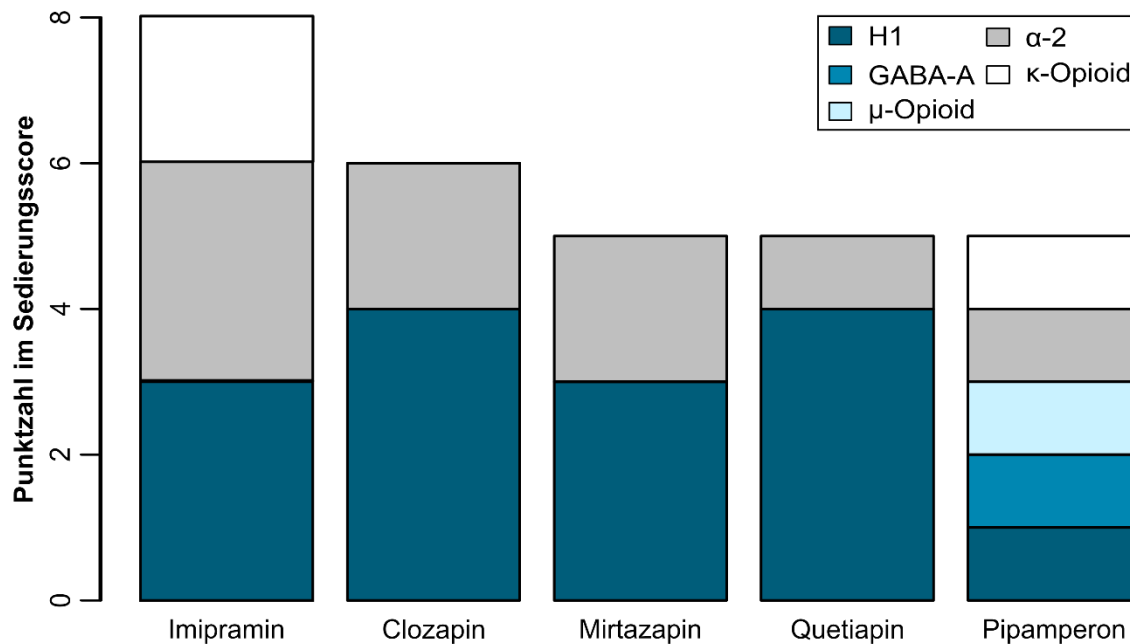


Abbildung 11 Zusammensetzung der sedativen Last der Top 5 nach der Rezeptorbesetzung.

Das Balkendiagramm zeigt die 5 Wirkstoffe, die die höchste Punktzahl auf Grundlage der Berechnung der Rezeptorbesetzung haben. Die verschiedenen Farben stellen den Anteil der verschiedenen Rezeptorsysteme dar.

Annähernd die Hälfte (52) der 122 untersuchten Wirkstoffe erreichten mindestens einen Punkt. Für 70 der 122 untersuchten Wirkstoffe konnte kein Sedierungspotential berechnet werden. Diese Wirkstoffe binden entweder nicht an die untersuchten Rezeptoren oder es lagen keine k_i -Werte vor. Im Score wurden diese Wirkstoffe mit 0 Punkten bewertet.

3.2.2.2 Untersuchung von Fallberichten zu Übersedierung

Die Suche in Pubmed nach Fallberichten zu unerwünschten Sedierungen resultierte in nur einer Untersuchung zum Auftreten von vermehrten UAW bei Promethazin in Kombination mit sedierenden oder opioiden Substanzen⁹⁹. Entsprechend konnten keine Fallberichte zu unerwünschten Sedierungen gefunden und in die Bewertung der sedierenden Eigenschaften von Medikamenten einbezogen werden.

3.2.2.3 Auswertung der Nebenwirkungen aus der Fachinformation

Von den 122 Wirkstoffen wurde in jeder zugehörigen Fachinformation das Kapitel „4.8 Nebenwirkungen“ systematisch auf sedierungsassoziierte Schlagworte untersucht, um einen weiteren Faktor zur Gewichtung der sedativen Aktivität der Wirkstoffe im Score zu berücksichtigen. Für 5 Wirkstoffe (Clopenthixol, Delorazepam, Levosulpirid, Trifluoperidol, Zotepin) konnte keine Fachinformation gefunden werden, weil die aktiven Substanzen nicht als Arzneimittel auf dem Markt verfügbar sind.

In den Fachinformationen wurden 38 unterschiedliche Schlagworte gefunden, die eine unerwünschte Vigilanzminderung beschreiben (**Tabelle 5**).

Tabelle 5 Sedierungsschlagworte aus den Fachinformationen

Sedierung	Müdigkeit	Schläfrigkeit
Hypersomnie	Benommenheit	Schwächegefühl
Somnolenz	Ermüdung	Schwäche
Überhangeffekten	Tagessedierung	Fatigue
Sturzgefahr	Erschöpfung	Schwächezustand
Dösigkeit	getrübter Bewusstseinszustand	Asthenie
Abgeschlagenheit	Teilnahmslosigkeit (Drang zu Schlafen)	Gähnen
Mattigkeit	Bewusstlosigkeit	ZNS-Dämpfung
verminderte Wachsamkeit	Tagessedation	Erschöpfungszustände
reduzierte Wachheit	Bewusstseinstörung	kognitive Beeinträchtigung
Verschlafenheit	stuporöse Zustandsbilder	verminderter Bewusstseinsgrad
Koma	Dämpfung	verminderte Aufmerksamkeit
emotionale Dämpfung	Aufmerksamkeitsstörung	

Bei 112 der 117 untersuchten Arzneimittel sind sedierungsassoziierte Nebenwirkungen in der Fachinformation aufgeführt. Durchschnittlich hatten die Wirkstoffe 2 bis 3 Sedierungsschlagworte in den Fachinformationen unter Nebenwirkungen aufgelistet. Bupropion, Candesartan, Metamizol, Paracetamol und Prothipendyl waren die einzigen fünf Wirkstoffe ohne ein Schlüsselwort aus **Tabelle 5**. Die Spanne reicht bis zu 6 Schlagworten bei Bromazepam, Buprenorphin, Lorazepam, Lormetazepam, Metoprolol, Trazodon und Zolpidem. Auf die Vergabe eines zusätzlichen Punktes für das Auftauchen eines Sedierungsschlagworts in der Fachinformation wurde verzichtet, da es nur wenige Wirkstoffe ohne sedierungsassoziierte Nebenwirkungen in der Fachinformation gibt. Außerdem kann keine objektive Einteilung über die Schwere der Sedierung anhand der Begriffe aus **Tabelle 5** gemacht werden. Die detaillierte Auswertung der einzelnen Fachinformationen mit ihren gefundenen Schlagworten befindet sich in **Tabelle 12** im Anhang.

3.2.2.4 Patientenindividuelle Risikofaktoren

Neben der sedativen Last spielt auch die Konstitution des Patienten eine Rolle beim Auftreten von Sedierung. Um die patientenindividuellen Risikofaktoren im Score abzubilden, wurde im zweiten Teil eine Literaturrecherche zu Faktoren, die eine Sedierung begünstigen, durchgeführt. Die Ergebnisse der Recherche sind in **Tabelle 6** dargestellt.

Tabelle 6 Ergebnisse der Literaturrecherche zu Risikofaktoren einer Sedierung

Risikogruppe	Grenzwert	Quelle
Sedativa	Ja/Nein	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Sedativa	Ja/Nein	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
Alter	> 60 Jahre	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
Alter	> 60 Jahre	(Spina and Ensom, 2007) ⁸⁶
Alter	> 80 Jahre	(Finkelmeier et al., 2015) ⁸⁷
Alter	≥ 65 Jahre	(Hämmerlein et al., 1998) ⁸⁸
BMI	> 30 kg/m ²	(Wani et al., 2011) ⁸⁹
BMI	> 30 kg/m ²	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
Alkohol	Missbrauch	(Robinson et al., 2009) ⁹⁰
GFR	< 30 ml/min/1,73 m ²	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
GFR	< 30 ml/min/1,73 m ²	(Spina and Ensom, 2007) ⁸⁶
GFR	< 30 ml/min/1,73 m ²	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	C34 - Lungenkrebs	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	G47.3 - Schlafapnoe	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
Diagnosen	I10 - Bluthochdruck	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I21 - Myokardinfarkt	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I25 - KHK	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I25 - Stent	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I38 - Endokarditis	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I48 - Vorhofflimmern	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I49 - Herzrhythmusstörung	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	I50 - Herzinsuffizienz	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴

Risikogruppe	Grenzwert	Quelle
Diagnosen	J41/J42 - chronische Bronchitis	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	J43 - Emphysem	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	J43 - Emphysem	(Meisenberg et al., 2017) ⁸⁵
Diagnosen	J44 - COPD	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	J45 - Asthma	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	J84.1 - Lungenfibrose	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	N18 - chronische Nierenkrankheit	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	Z95 - Herzklappenersatz	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	Z95 - Herzschrittmacher	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴
Diagnosen	Z95 - Kardioverter-Defibrillator	(Pawasauskas et al., 2014) ⁸⁴

BMI: Body-Mass-Index; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; Diagnosen codiert nach ICD-10

Die verbleibenden Ergebnisse der Literaturrecherche wurden anschließend in einem Punkteschema (**Abbildung 12**) zusammengefasst. Jedem Risikofaktor wurde ein Punkt zugeteilt, weil sich aus der Literatur kein vergleichbares, quantitatives Maß für die Faktoren ableiten lässt. Außerdem wurde die Compliance miteinbezogen, da sie Grundvoraussetzung für das Auftreten von UAW ist.

3.2.2.5 Der literaturbasierte Risikoscore

Aus der Berechnung der Rezeptorbesetzung und der Literaturrecherche wurde der im Folgenden als literaturbasierte Risikoscore entwickelt. Der literaturbasierte Score setzt sich aus einem pharmakologischen Teil (**Tabelle 7**) und den patientenindividuellen Risikofaktoren (**Abbildung 12**) zusammen.

Tabelle 7 Bepunktung des sedativen Potentials der Wirkstoffe durch den literaturbasierten Score

Punkte	Wirkstoffe
8	Imipramin
6	Clozapin
5	Mirtazapin, Pipamperon, Quetiapin
4	Amitriptylin, Buprenorphin, Chlorprothixen, Doxepin, Maprotilin, Nortriptylin, Risperidon, Trimipramin, Venlafaxin, Zotepin
3	Lorazepam, Melperon, Opipramol, Paliperidon, Promethazin, Trazodon
2	Alprazolam, Aripiprazol, Asenapin, Bromazepam, Clomipramin, Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Hydromorphon, Midazolam, Nitrazepam, Olanzapin, Temazepam, Triazolam, Zolpidem, Zopiclon
1	Amisulprid, Chlordiazepoxid, Citalopram, Clonidin, Duloxetin, Fentanyl, Flupenthixol, Flurazepam, Fluvoxamin, Ibuprofen, Naproxen, Oxazepam, Perphenazin, Sulpirid, Ziprasidon

Auszug von Tabelle 14.

Sedierungsrisiko	<p>1 Alter > 60 Jahre BMI > 30 kg/m² Täglicher Alkoholkonsum GFR < 30 ml/min/1,73m² Begleiterkrankungen: - C34 - G47.3 - I10/21/25/38/48/49/50 - J41/42/43/44/45/84.1 - N18 - Z95</p> <p>Compliant</p>	<p>Abbildung 12 Bepunktung der patientenindividuellen Risikofaktoren durch den literaturbasierten Score. Es werden für Merkmale, die mit dem vermehrten Auftreten von Sedierung assoziiert sind, jeweils ein Punkt vergeben und zu den Punkten der Rezeptorbesetzung addiert.</p>
------------------	--	---

3.2.3 Beobachtungsstudie

Im zweiten Projekt der Untersuchungen zu pharmakodynamischen Ursachen einer Vigilanzminderung wurde eine Beobachtungsstudie am Zentrum für Altersmedizin der medbo in Regensburg durchgeführt und der entwickelte Sedierungsrisikoscore validiert.

3.2.3.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Auswertung der nicht-interventionellen Anwendungsbeobachtung dient zur Beschreibung der untersuchten Population. Die Studie umfasst 344 Patienten, die in der Zeit von 08.04.2017 bis 25.01.2019 auf den Stationen 23A, 23B und 23C der medbo Regensburg stationär aufgenommen und wieder entlassen wurden. 204 (59,3 %) der 344 Patienten waren weiblich. Im Median waren die Patienten 78 Jahre [IQR: 11,25 Jahre] alt und erreichten im MMSE eine mediane Punktzahl von 22 Punkten [IQR: 8 Punkte]. Insgesamt wurden 343 verschiedene Arzneistoffe verabreicht. Im Median erhielt jeder Patient 12 unterschiedliche Wirkstoffe [IQR: 6 Wirkstoffe]. 549 Diagnosen wurden erfasst, im Median wurden einem Patienten 11 Erkrankungen [IQR: 6 Erkrankungen] diagnostiziert. Die präsentierte Untersuchung umfasst 8.306 Liegetage. An 334 von 8.306 Tagen (4,1 %) trat eine Vigilanzminderung auf. 99.199 Medikationsgaben wurden erhoben. Einen Großteil 95.230 (95,9 %) von 99.199 der Medikationsgaben waren im Medikationsplan fest angesetzt. Wohingegen 3.969 (4,0 %) der 99.199 verabreichten Arzneimittelgaben auf Bedarfsmedikation entfielen. Übersichtlich dargestellt sind die demographischen Faktoren der Studie in **Tabelle 8**.

Tabelle 8 Studiencharakteristika

	Anzahl	Prozent	Min	1Q	Median	3Q	Max
Patienten	344						
Geschlecht: Frauen	204	59,3					
Alter			55	72	78	83	98
MMSE			0	17	22	25	30
Barthel-Index			0	30	45	75	100
Diagnosen	549		2	9	11	15	28
Wirkstoffe	343		1	8	12	14	31
Liegetage	8.306						
Tage mit Vigilanzminderung	334	4,0					
Medikationsgaben	99.199						
Routinemedikation	95.230	96,0					
Bedarfsmedikation	3.969	4,0					

MMSE: Mini-Mental-State-Examination; 1Q: 1.Quartil; 3Q: 3.Quartil; Min: Minimum; Max: Maximum

Zusammengefasst ist die Studienpopulation geprägt von einem sehr hohen Alter, Multimorbidität und Polypharmazie.

3.2.3.2 Charakterisierung der Vigilanzminderung

In einem nächsten Schritt wurde die Untersuchungspopulation auf die Zielvariable Sedierung hin analysiert. Das Ziel war es das Auftreten von Vigilanzminderungen in einem zeitlichen und patientenindividuellen Zusammenhang zu stellen.

In einer ersten Auswertung zeigte sich, dass sich die 334 Tage mit Vigilanzminderung sehr heterogen über die Patienten verteilen. Bei 94 von 344 (27,3 %) Patienten trat während des Aufenthalts eine Vigilanzminderung auf. 42 Patienten waren nur an einem Tag ihres gesamten Aufenthalts vigilanzgemindert. Das Maximum von 21 Tagen mit Vigilanzminderung trat bei 2 Patienten während ihres Krankenhausaufenthalts auf (**Abbildung 13**).

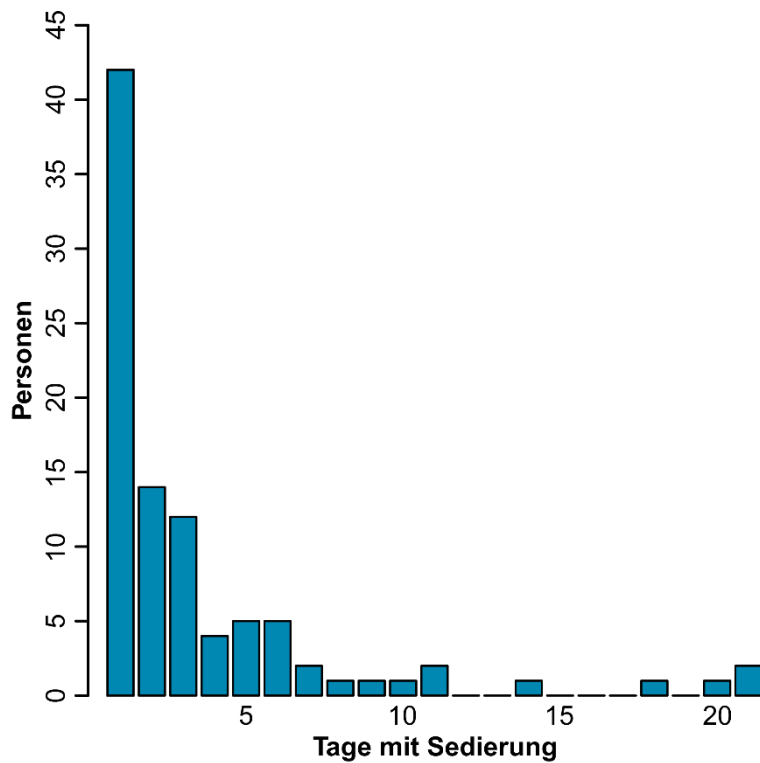


Abbildung 13 Häufigkeiten von Tagen mit Sedierung pro Person. Das Balkendiagramm zeigt die Verteilung von 94 Personen, bei denen in der Beobachtungsstudie mindestens eine Sedierung aufgetreten ist, in Bezug auf ihre Anzahl von sedierten Tagen während ihres Aufenthalts im Krankenhaus.

Eine weitere Auswertung untersuchte, an welchen Tagen des Krankenhausaufenthalts die Sedierungen auftraten. Größtenteils traten die Vigilanzminderungen schon am Tag der Einweisung auf. Mit der zunehmenden Länge des Aufenthalts ereigneten sich Vigilanzminderungen seltener (**Abbildung 14**).

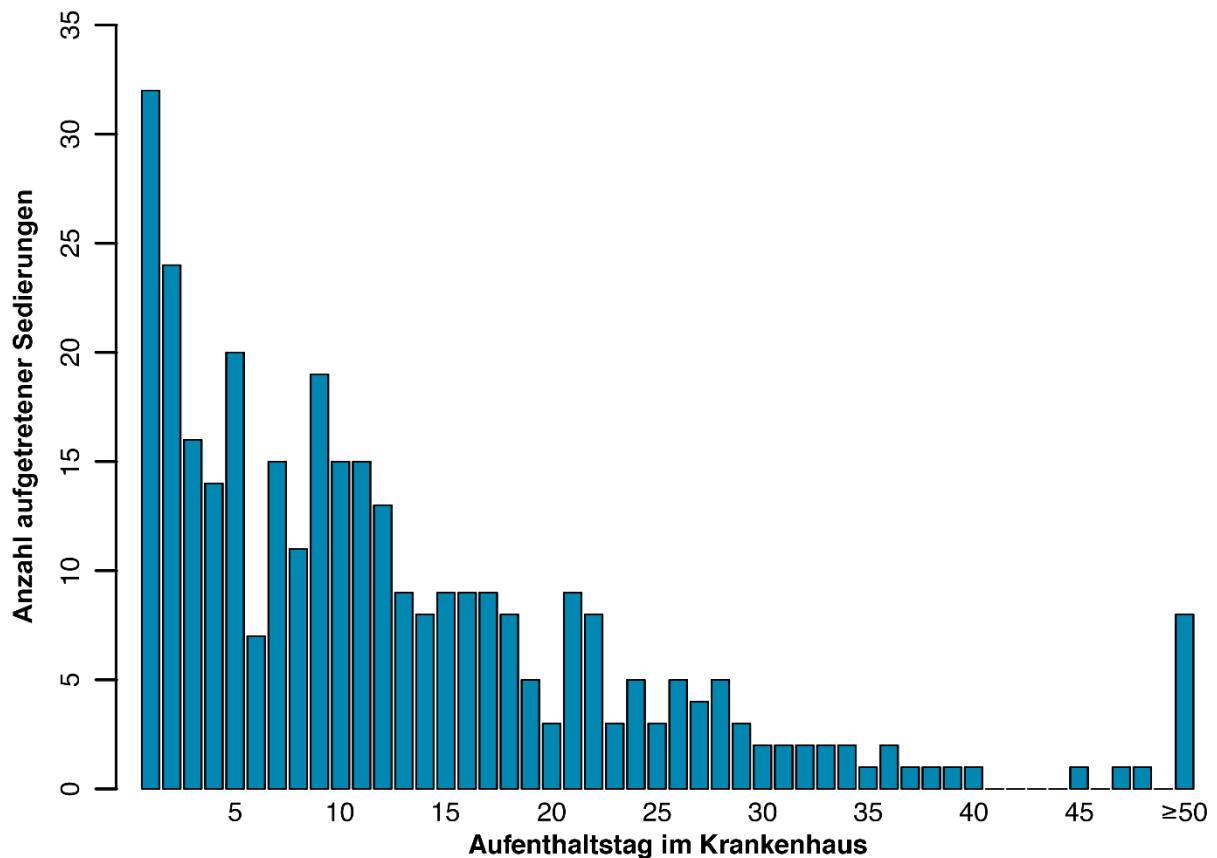


Abbildung 14 Häufigkeit des Auftretens einer Sedierung in Abhängigkeit des Aufenthaltstages im Krankenhaus.

Dargestellt sind die Anzahl von Vigilanzminderungen pro Aufenthaltstag im Krankenhaus. Dabei zeigt sich der Trend, dass mit der Länge des Aufenthalts, die Vigilanzminderungen abnehmen.

Zusammenfassend, treten bei 27,3 % (94 von 344) der Patienten eine Vigilanzminderung auf. Meistens dauert der sedierte Zustand nur einen Tag an und tritt vor allen in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthalts ein.

3.2.3.3 Beschreibung von vigilanzgeminderten Patienten

Nachdem festgestellt wurde, dass Sedierung bei fast einem Drittel der Patienten auftritt, stellt sich die Frage, wie sich Personen mit einer Vigilanzminderung von der Kontrollgruppe unterscheiden?

Um diese Frage zu beantworten, wurden insgesamt 61 Parameter aus den Kategorien Demographie, Morbidität, Pharmakologie, Physiologie und Labor untersucht. Die wichtigsten Ergebnisse sind in **Tabelle 9** dargestellt, die vollständigen Ergebnisse sind im Anhang **Tabelle 15** zu finden.

Tabelle 9 Verteilung ausgewählter Variablen* zwischen Vigilanzgeminderten und der Kontrollgruppe

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Alter	D	LR	NA	0,048	[0,019;0,079]	NA	NA	NA	NA	0,002
Geschlecht: Frauen	D	EFT	1	NA	NA	55	149	NA	NA	0,902
BMI	D	LR	NA	-0,081	[-0,149;-0,019]	NA	NA	NA	NA	0,014
Länge des Krankenhausaufenthalts	M	LR	NA	0,019	[0,003;0,035]	NA	NA	NA	NA	0,021
Anzahl der Diagnosen	M	LR	NA	0,150	[0,094;0,210]	NA	NA	NA	NA	3,78x10 ⁻⁰⁷
U50.50: Sehr schwere motorische Funktionseinschränkung	M	EFT	77	NA	NA	24	11	7,394	[3,297;17,610]	6,33x10 ⁻⁰⁶
R13.0: Dysphargie	M	EFT	77	NA	NA	14	2	21,490	[4,778;198,283]	3,38x10 ⁻⁰⁵
F05.1: Delir bei Demenz	M	EFT	77	NA	NA	21	13	5,213	[2,359;11,939]	0,001
U51.10: Mittlere Kognitive Funktionseinschränkung	M	EFT	77	NA	NA	48	188	0,345	[0,204;0,584]	0,002
N39.0: Harnwegsinfektion	M	EFT	77	NA	NA	31	32	3,339	[1,819;6,141]	0,003

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
MMSE	M	LR	NA	-0,063	[-0,111;-0,016]	NA	NA	NA	NA	1,96x10 ⁻⁰⁹
Barthel-Index	M	LR	NA	-0,036	[-0,049;-0,025]	NA	NA	NA	NA	1,96x10 ⁻⁰⁹
Erweiterter Barthel-Index	M	LR	NA	-0,049	[-0,069;-0,030]	NA	NA	NA	NA	5,92x10 ⁻⁰⁷
Anzahl der Wirkstoffe	P	LR	NA	0,129	[0,075;0,185]	NA	NA	NA	NA	4,85x10 ⁻⁰⁶
Bedarfsmedikation	P	EFT	NA	NA	NA	1.980	1.989	1,956	[1,834;2,085]	3,40x10 ⁻⁹³
Elektrolyte	P	EFT	80	NA	NA	34	20	6,471	[3,352;12,791]	1,41x10 ⁻⁰⁷
Enoxaparin	P	EFT	80	NA	NA	30	34	2,967	[1,620;5,430]	0,022
Quetiapin	P	EFT	80	NA	NA	42	62	2,442	[1,440;4,144]	0,045
Risperidon	P	EFT	80	NA	NA	67	126	2,436	[1,428;4,240]	0,048
Compliance	PW	EFT	1	NA	NA	29	72	NA	NA	0,092
C-reaktives Protein	L	LR	NA	0,013	[0,008;0,017]	NA	NA	NA	NA	6,18x10 ⁻⁰⁸

*vollständige Variablen in Tabelle 15 im Anhang

D: Demographie; M: Morbidität; P: Pharmakologie; PW: Patientenwille; L: Labor; LG: logistische Regression; EFT: Exakter Fisher Test; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N(Vigi): Beobachtungen in der vigilanzgeminderten Gruppe; N(Kontrolle): Beobachtungen in der Kontrollgruppe

Bei signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) wurde für intervall- und verhältnisskalierte Variablen der beta-Koeffizient und für nominale Variablen eine Odds Ratio als Effektgröße berechnet.

Es zeigt sich, dass sowohl das Alter ($p=0,002$) als auch der BMI ($p=0,014$) signifikant unterschiedlich zwischen den der sedierten und der nicht sedierten Gruppe verteilt sind. Kein Unterschied konnte hingegen bei der Geschlechterverteilung festgestellt werden. Auffällig sind die zahlreichen, signifikanten Unterschiede (adjustierter $p < 0,05$) in der Kategorie Morbidität, die auf einen schlechteren Gesundheitszustand der Patienten mit Vigilanzminderungen hindeuten. Dieses Ergebnis wird zusätzlich aus der Untersuchung der verabreichten Pharmaka unterstützt. So werden Elektrolyte bei Exsikkose und Enoxaparin-Natrium zur Thromboseprophylaxe häufiger in der vigilanzgeminderten Gruppe eingesetzt. Diese beiden Wirkstoffe haben selbst keine sedierenden Eigenschaften. Gleichermaßen wurden die zwei sedierenden Arzneimittel Risperidon und Quetiapin öfter Patienten mit einer Vigilanzminderung verabreicht. Unterschiede in den Kategorien Physiologie und Labor konnten festgestellt werden, jedoch haben diese eine geringe Effektgröße und lagen durchgehend im Referenzbereich, mit Ausnahme der C-reaktives Protein (CRP) Messungen. Bei der Compliance konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.2.4 Validierung des Sedierungscores

Bei der Auswertung der Beobachtungsstudie konnte deutlich gezeigt werden, dass unterschiedliche Faktoren einen signifikanten Einfluss auf das Risiko einer Sedierung haben. Anschließend wurde die Studie genutzt, um den aus Literaturdaten erarbeiteten Sedierungsscore zu validieren und zu optimieren.

3.2.4.1 Validierung des Sedierungscores

Für die Validierung des Sedierungsscores wurde zuerst die Gesamtpunktzahl für jeden Patienten an jedem Aufenthaltstag im Krankenhaus berechnet und anschließend wurden die Gruppen mit und ohne Vigilanzminderung miteinander verglichen (**Abbildung 15**). Patienten mit einer Vigilanzminderung erhielten im Median 15 Punkte [IQR: 10 Punkte] und somit durchschnittlich 3 Punkte mehr als Patienten ohne eine Vigilanzminderung ($p=3,18 \times 10^{-35}$).

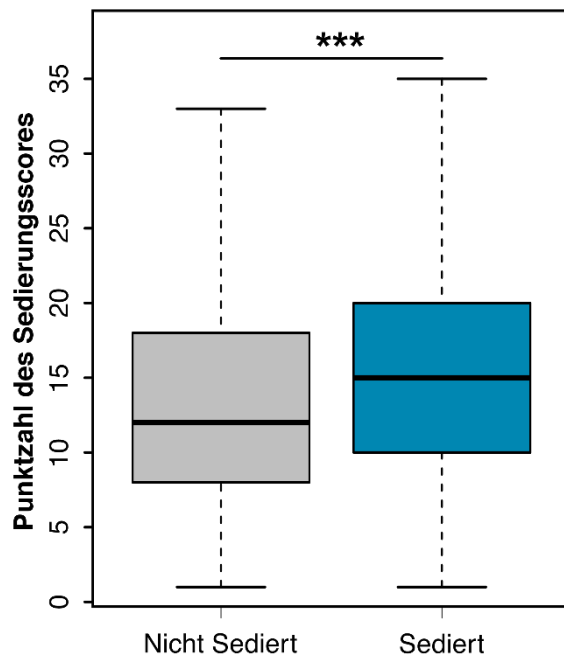


Abbildung 15 Vergleich der Punktzahlen zwischen Patienten mit und ohne Sedierung mithilfe des literaturbasierten Sedierungsscores.

Die Boxplots zeigen die Verteilung der Gesamtpunktzahlen innerhalb der Untersuchungs- und Kontrollgruppe. Patienten mit einer Vigilanzminderung erreichen eine signifikant höhere Punktzahl im Score ($p=3,18 \times 10^{-35}$ /Mann-Whitney-U-Test).

Grade der empirischen Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Ab einer Punktzahl von 15 ist das Risiko eine Vigilanzminderung zu haben 1,73-mal (Konfidenzintervall (KI):1,57-1,90) höher als bei einer niedrigeren Punktzahl. Nachfolgend werden die einzelnen Kategorien des literaturbasierten Sedierungsscores analysiert, um die Treiber für eine Sedierung zu identifizieren und gegebenenfalls unbedeutende Faktoren zu streichen.

3.2.4.2 Validierung der Rezeptorbesetzung

Um die Aussagekraft der Bepunktung von der Rezeptorbesetzung zu überprüfen, wurde im nächsten Schritt analysiert, ob Wirkstoffe unterschiedlich zwischen der Untersuchungs- und Kontrollgruppe verteilt waren. Von den 343 beobachteten Wirkstoffen wurden 171 sowohl in der vigilanzgeminderten Gruppe als auch in der Kontrollgruppe verordnet. Von den 37 Wirkstoffen, die nach der Rezeptorbesetzungsberechnung mit mindestens 2 Punkten bewertet wurden, konnten 18 in beiden Gruppen erfasst werden. **Tabelle 10** stellt die Verteilung der Wirkstoffe, die mit mindestens 2 Punkten bewertet wurden, dar.

Tabelle 10 Verteilung der Wirkstoffe absteigend nach sedativer Last in der Beobachtungsstudie

Stoff	Sedative Last	N (Sedierter)	N (Kontrolle)	N (Gesamt)	Adjustierter p-Wert ^a
Imipramin	8	0	0	0	NA
Clozapin	6	3	1	4	1
Mirtazapin	5	18	55	73	1
Quetiapin	5	42	62	104	0,01
Pipamperon	5	62	151	213	1
Buprenorphin	4	1	2	3	1
Venlafaxin	4	11	24	35	1
Doxepin	4	5	5	10	1
Trimipramin	4	0	3	3	NA
Amitriptylin	4	0	2	2	NA
Nortriptylin	4	0	0	0	NA
Maprotilin	4	0	0	0	NA
Risperidon	4	67	126	193	0,01
Chlorprothixen	4	0	1	1	NA
Zotepin	4	0	0	0	NA
Opi Pramol	3	0	1	1	NA
Trazodon	3	6	12	18	1
Melperon	3	5	14	19	1
Promethazin	3	0	4	4	NA
Paliperidon	3	0	0	0	NA
Lorazepam	3	25	41	66	0,81
Hydromorphon	2	1	2	3	1
Clomipramin	2	1	0	1	NA
Olanzapin	2	9	23	32	1
Aripiprazol	2	6	16	22	1
Asenapin	2	0	0	0	NA
Zopiclon	2	3	6	9	1

Stoff	Sedative Last	N (Sedierter)	N (Kontrolle)	N (Gesamt)	Adjustierter p-Wert ^a
Diazepam	2	4	7	11	1
Zolpidem	2	3	4	7	1
Alprazolam	2	0	0	0	NA
Clonazepam	2	0	0	0	NA
Temazepam	2	0	0	0	NA
Triazolam	2	0	0	0	NA
Bromazepam	2	1	3	4	1
Nitrazepam	2	0	0	0	NA
Midazolam	2	0	0	0	NA
Flunitrazepam	2	0	0	0	NA

^aExakter Fisher Test mit anschließender Bonferroni-Adjustierung

N: Anzahl an Patienten mit dem untersuchten Wirkstoff aus der entsprechenden Gruppe. Die fettgedruckten Wirkstoffe kommen signifikant häufiger in der vigilanzgeminderten Gruppe vor. Zu unterschiedlichen p-Werten im Vergleich mit Tabelle 9 kommt es aufgrund der unterschiedlichen Adjustierung zur Testgröße.

Von den 37 Wirkstoffen, deren sedative Last mit mindestens 2 Punkten nach der Berechnung der Rezeptorbesetzung bewertet wurde, konnten 13 Wirkstoffe in der Studie nicht beobachtet werden. Clomipramin wurde einmal in der vigilanzgeminderten Gruppe verordnet, die Wirkstoffe Promethazin, Opipramol, Chlorprothixen, Amitriptylin und Trimipramin kamen nur bei Patienten ohne Vigilanzminderung zum Einsatz. In diesen Fällen kann mit dem Fisher Test keine Aussage über die Verteilung getroffen werden. Signifikant häufiger wurden Quetiapin (OR=2,44 [KI:1,44-4,14]; p=0,010/Exakter Fisher Test) und Risperidon (OR=2,44 [KI:1,43-4,24]; p=0,011/Exakter Fisher Test) bei Patienten mit einer Vigilanzminderung verordnet. Bei allen anderen untersuchten Wirkstoffen konnte kein Unterschied festgestellt werden.

3.2.4.3 Validierung der patientenindividuellen Risikofaktoren

Nach Prüfung der Rezeptorbesetzung wurden als nächstes die patientenindividuellen Risikofaktoren überprüft (**Abbildung 16**).

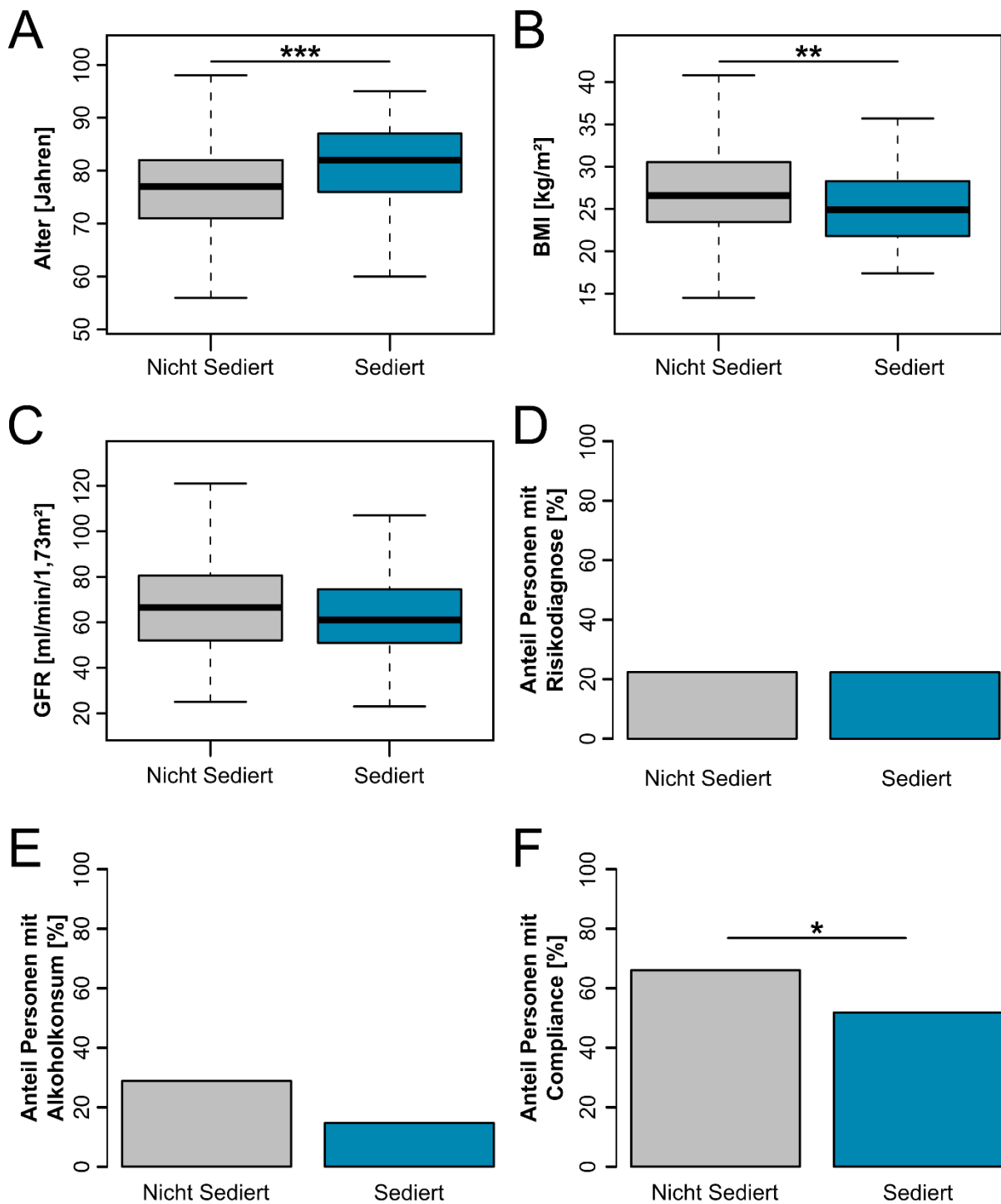


Abbildung 16 Vergleich der patientenindividuellen Risikofaktoren des Scores.

Die Verteilung von Alter (A), BMI (B) und GFR (C) wurde mithilfe von Boxplots gegenübergestellt. Mithilfe von Balkendiagrammen wurden die Verteilung von Risikodiagnosen (D), Alkoholkonsum (E) und Compliance (F) in Relation gesetzt. Signifikante Unterschiede konnten beim Alter und beim BMI festgestellt werden ($p < 0,05$ /Mann-Whitney-U-Test).

Grade der empirischen Signifikanz: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Die Auswertung zeigt, dass sedierte Patienten im Median 5 Jahre älter waren als nicht Sedierte ($p=0,0002$ /Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 16A). Außerdem haben vigilanzgeminderte Patienten einen niedrigeren BMI als Patienten ohne Vigilanzminderung ($p=0,0287$ /Mann-Whitney-U-Test) (Abbildung 16B). Bei der

Analyse der GFR, der definierten Risikodiagnosen aus dem Score, dem Alkoholkonsum und der Compliance konnten keine signifikanten Unterschiede ($p \geq 0,05$ /Mann-Whitney-U-Test) zwischen den Gruppen festgestellt werden (**Abbildung 16C-F**).

3.2.5 Optimierung des Sedierungscores

Die Validierung des literaturbasierten Sedierungsscores hat gezeigt, dass eine Einschätzung von Patienten hinsichtlich ihres Sedierungsstatus auf Grundlage der Literaturdaten bereits möglich ist (**Abbildung 15**). Eine genauere Analyse der einzelnen Komponenten brachte zum Vorschein, dass nur ein Teil der patientenbezogenen Faktoren des Scores einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen innerhalb der Beobachtungsstudie ausgemacht hat. Deshalb wurde der Score basierend auf den neuen Erkenntnissen aus **Tabelle 9** angepasst.

Die Abbildung des Sedierungspotentials durch die Bepunktung der Rezeptoraffinitäten wurde beibehalten, da die Ergebnisse der Beobachtungsstudie für Risperidon und Quetiapin ein sedatives Risiko beschreiben konnten. Für die meisten Wirkstoffe aus dem literaturgenerierten Sedierungsscore lagen zu wenig Verschreibungen (<100 Patienten) in dieser Studie vor, um das Sedierungspotential detaillierter zu bewerten. Der wirkstoffspezifische Teil wurde ferner erweitert, um eine besonders starke Belastung durch Polymedikation zu berücksichtigen. Patienten mit mehr als 12 Wirkstoffen erhalten 4 zusätzliche Punkte.

Im patientenindividuellen Teil wurden Patienten, die mindestens 80 Jahre alt waren, mit einem zusätzlichen Risiko bewertet. Bei einer Fülle von 13 oder mehr Diagnosen, sowie im speziellen Fall Harnwegsinfekt (N39.0) stieg das Risiko einer Sedierung deutlich an. Auch eine fehlende Orientierung zur Person, zum Ort, zu der Zeit oder zur Situation, eine beeinträchtigte Kognition (MMSE < 20, erweiterter Barthel Index ≤ 25) oder eine Pflegebedürftigkeit (Barthel-Index ≤ 35) wurden als Risikofaktoren für eine Sedierung ausgemacht. Für Patienten mit erhöhten Entzündungswerten (CRP > 5 mg/l) stieg auch das Risiko einer Sedierung.

Die Diagnosen Dysphargie (R13.0) und Delir bei Demenz (F05.1) treten deutlich häufiger in der sedierten Gruppe auf. Jedoch fließen sie nicht in den Risikoscore ein, da es sich bei Schluckstörungen und Delir größtenteils um eine Folge der Sedierung handelt als um deren Ursache. Dieses Phänomen ist vergleichbar mit der vermehrten

Gabe von Enoxaparin-Natrium und Elektrolyten in der sedierten Gruppe, obwohl die beiden Arzneimittel keine pharmakologisch sedierende Wirkung haben.

Um die verschiedenen Faktoren nach ihrem Einfluss zu gewichten, wurde für jede Variable eine OR mithilfe des Exakten Fisher Tests bestimmt (**Abbildung 17**).

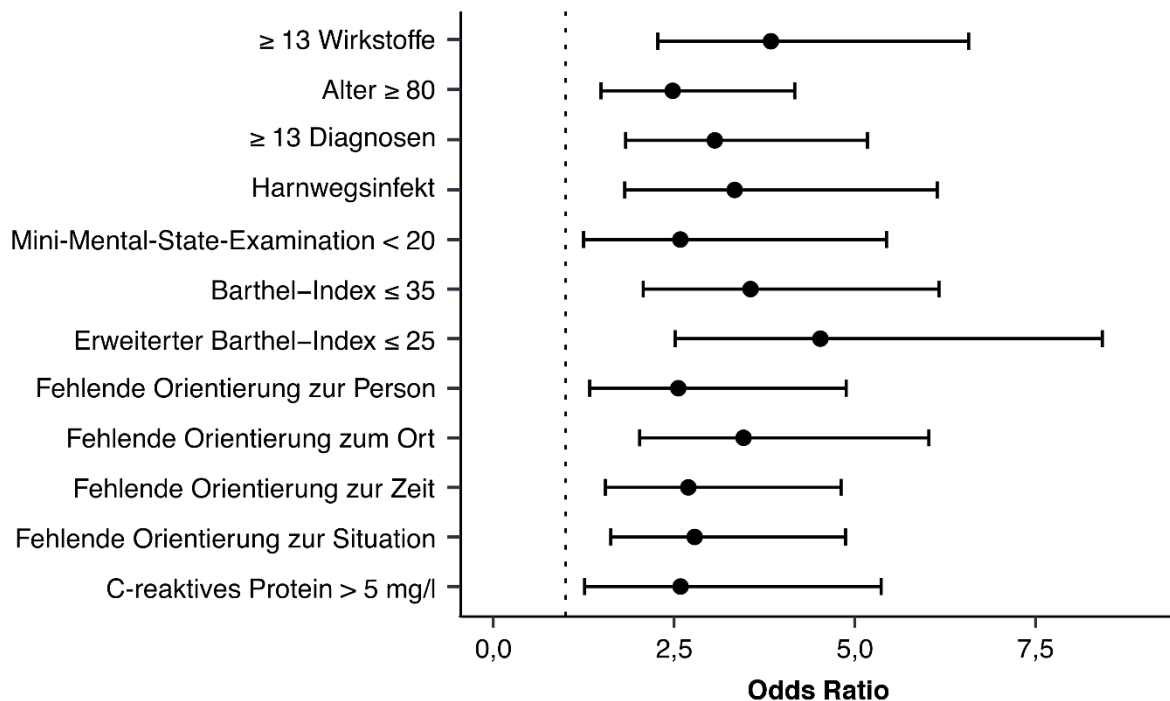


Abbildung 17 Odds Ratio signifikanter Risikofaktoren für eine Sedierung.

Dargestellt sind die untersuchten Variablen mit einer signifikanten OR und ihren 95 %-KI in einem Forest-Plot ($p < 0,05$ Exakter Fisher Test). Schneidet ein KI die OR von 1 (gestrichelte Linie), so ist kein signifikanter Effekt zu erwarten. Für den optimierten Score wurde die OR auf eine ganze Zahl gerundet und als Risikopunktzahl verwendet (**Abbildung 19**).

Die Länge des Krankenhausaufenthalts und der BMI konnten für den optimierten Score nicht berücksichtigt werden, da ihre Effektstärke zu gering war, um eine signifikante OR ($p < 0,05$ /Exakter Fisher Test) zu berechnen.

3.2.6 Der optimierte Risikoscore

Der optimierte Score besteht aus zwei Teilen. Zuerst wird das Risiko der Medikation wie im literaturgenerierten Score anhand der Rezeptorberechnung bewertet (**Tabelle 14** und **Abbildung 18**). Neben den Wirkstoffen wurde zusätzlich das Risiko einer auffälligen Multimedikation mit 4 Punkten beziffert.

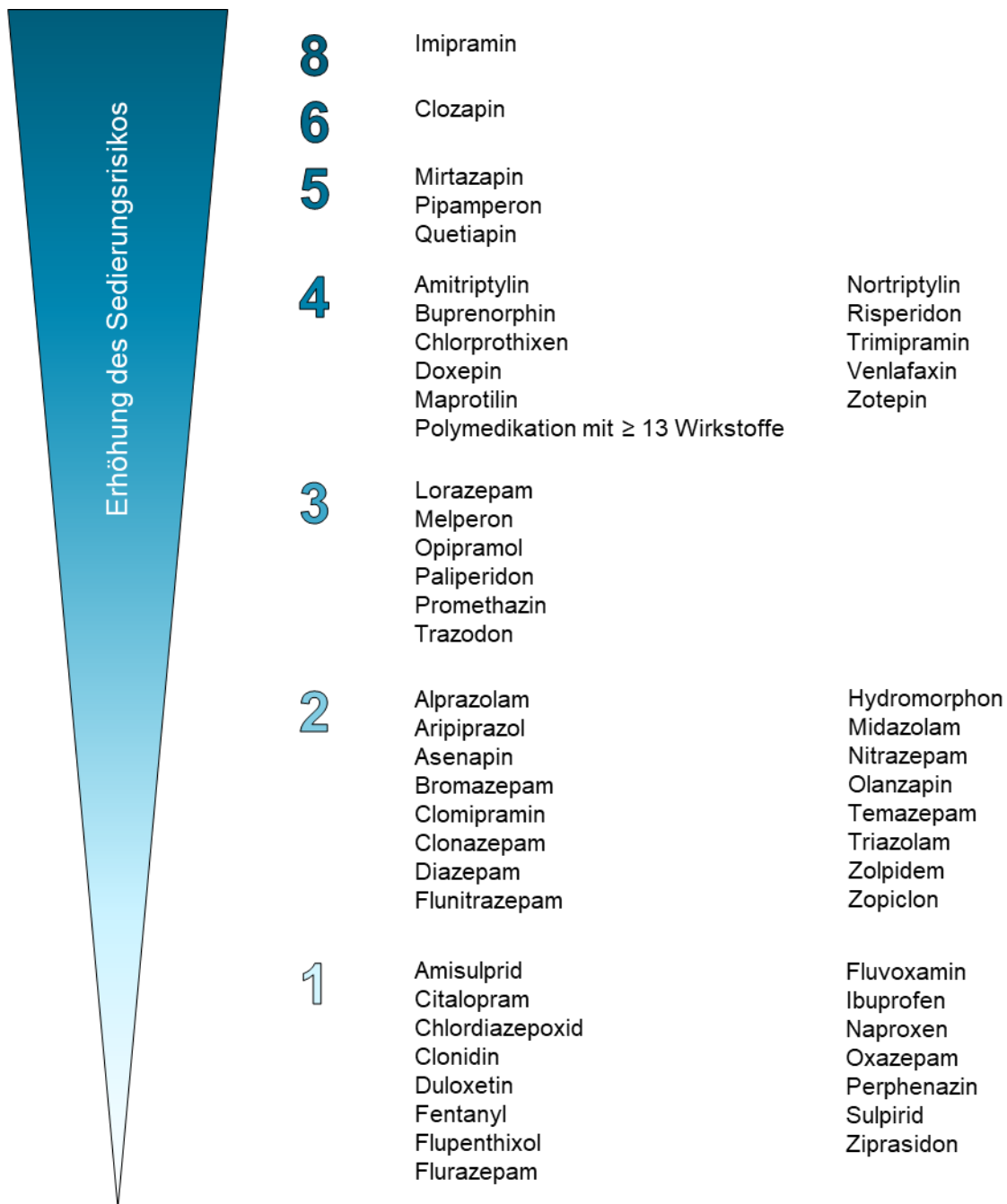


Abbildung 18 Medikationsspezifische Risikobewertung des optimierten Sedierungsscores.

Gezeigt werden die Punktzahlen für medikationsabhängige Risikofaktoren zur Beurteilung des Sedierungsrisikos. Je nach Risikopotential werden 1 bis 8 Punkte pro verordneten Wirkstoff vergeben. Zusätzlich werden bei einer Polymedikation mit mindestens 13 Wirkstoffen 4 weitere Punkte gewertet.

Nach der Bewertung der Medikation wird anschließend das Risiko des individuellen Patienten betrachtet. Die OR der signifikanten Risikofaktoren (**Abbildung 17**) wurde dafür auf eine ganze Zahl gerundet und als Punktzahl für den Score verwendet, um

das Risiko rational zu gewichten. Zu vereinfachten Abfrage und Bewertung wurden die Risikofaktoren in **Abbildung 19** graphisch dargestellt.



Abbildung 19 Patientencharakterisierende Risikobewertung des optimierten Sedierungsscores.

Gezeigt werden die Punktzahlen für patientenabhängige Risikofaktoren zur Beurteilung des Sedierungsrisikos. Je nach Risikopotential werden 2 bis 5 Punkte für verschiedene Faktoren, die die Konstitution des Patienten beschreiben, vergeben und addiert.

Die Punktzahl, die der optimierte Sedierungsscore berechnet, setzt sich aus der Bewertung der Medikation im ersten Teil (**Abbildung 18**) und der Bewertung der Konstitution des Patienten im zweiten Teil (**Abbildung 19**) zusammen.

3.2.7 Vergleich literaturbasierter und optimierter Risikoscore

Abschließend wurde der zuerst aus der Literatur entwickelte Score mit dem optimierten Score verglichen. Dazu erfolgte die Auftragung aller 344 Patienten anhand ihrer Punktzahl am Aufnahmetag aus dem literaturbasierten Score (**Abbildung 20A**) im Vergleich mit der Punktzahl aus dem optimierten Score (**Abbildung 20B**). Es konnte gezeigt werden, dass der optimierte Score die beiden Gruppen bereits am Aufnahmetag besser auftrennt als der literaturbasierte.

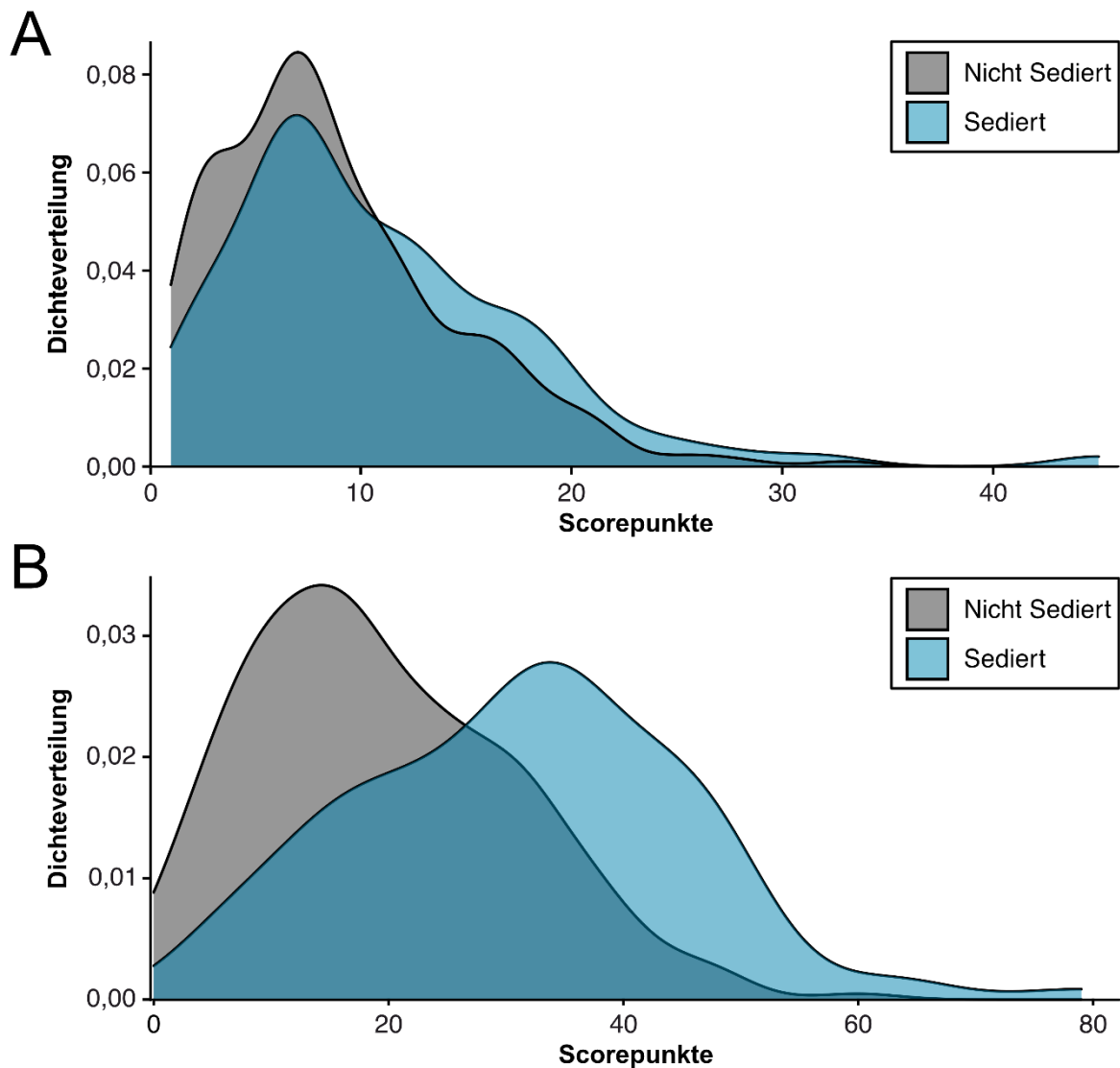


Abbildung 20 Vergleich der Verteilung von Scorepunkten zwischen dem literaturbasierten (A) und optimierten (B) Score.

Dargestellt sind die Verteilung der Scorepunkte zwischen Sedierte und Nicht Sedierte Patienten in einem Densityplot. Sowohl die Verteilungen zwischen den Gruppen mit dem entwickelten Score ($p=0,0155$ /Mann-Whitney-U-Test) als auch mit dem optimierten Score ($p=1,86 \times 10^{-12}$ /Mann-Whitney-U-Test) unterscheiden sich signifikant. Jedoch kann der literaturbasierte Score keine Aussage für sehr kleine Werte machen, da dieser Fall in der Beobachtungsstudie nicht auftritt.

Der literaturbasierte Score konnte einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen ($p=0,0155$). Durch die Anpassung des Scores an die neuen patientenindividuellen Risikofaktoren lassen sich die beiden Gruppen noch deutlicher auftrennen, was durch den niedrigeren p-Wert von $1,86 \times 10^{-12}$ des optimierten Scores zusätzlich unterstrichen wird. Der Grenzwert für ein großes Sedierungsrisiko liegt bei 26 Punkten. Bei mehr als 26 Punkten ist das Risiko für eine Vigilanzminderung 4,5-mal höher als bei 26 oder weniger Punkten (OR 4,58 [KI:2,70-7,87]; $p=1,66 \times 10^{-09}$ /Exakter Fisher Test). In der sedierten Gruppe führt eine Einteilung nach dem optimierten Score dazu, dass bei 59 der 94 Patienten das hohe Sedierungsrisiko

erkannt worden wäre. Bei den Patienten ohne Sedierung würden 26,8 % (67 von 250) in die Kategorie eines hohen Sedierungsrisikos eingeteilt.

Durch die Validierung ist der Score bereit für den Einsatz in der Praxis und bei Patienten mit einem Scorewert von mehr als 26 Punkten sollte ein gesondertes Sedierungsmonitoring erfolgen.

4. Diskussion

Die Untersuchungen in der vorliegenden Arbeit haben am Beispiel von Sedierung gezeigt, dass UAW verschiedene Auslöser haben können. Die pharmakokinetischen Auswertungen von 31.360 Messungen der fünf häufigsten Wirkstoffe aus der KONBEST-Datenbank, zeigten eine Abhängigkeit der Wirkstoffkonzentration von der Dosierung und in manchen Fällen auch vom Raucherstatus. Pharmakodynamische Analysen brachten hervor, dass die Wirkstärke eines Pharmakons durch individuelle Faktoren wie das Alter, die Morbidität, die Polypharmazie, die körperliche und die geistige Fitness sowie der Grad an Orientierung beeinflusst werden, welche zum Auftreten einer UAW beitragen. Zur besseren Erfassung der Gefahr einer Sedierung wurde in dieser Arbeit ein Risikoscore aus Literaturdaten entwickelt und anschließend in einer Beobachtungsstudie validiert und optimiert. Der finale Score ist in der Lage, sedierungsgefährdete Patienten mit mindestens 26 Punkten zuverlässig von nicht gefährdeten Patienten zu unterscheiden. Das ermöglicht eine schnelle Risikoeinschätzung bereits am Aufnahmetag in das Krankenhaus und hilft Ressourcen effektiv einzusetzen. Im Optimalfall kann das sedative Risiko der Medikation präventiv reduziert und das Auftreten einer UAW verhindert werden.

Wie kann man Sedierung definieren und in klinischen Daten untersuchen?

Sedierung ist eine Vigilanzminderung und beschreibt einen Zustand eines Menschen. Dieser Zustand zeichnet sich durch eine Dämpfung des ZNS aus und wird meistens durch Medikamente mit sedierenden Haupt- oder Nebeneffekten ausgelöst. Sedierung ist nicht messbar wie Blutdruck oder Blutzucker. Trotz alledem sind verschiedene Schweregrade von Sedierung bekannt¹⁰⁰, die sich im Energieaufwand unterscheiden, um eine Person zu wecken. Abstufungsebenen können von einer verbalen Ansprache über leichte Berührungen bis hin zum Schütteln an den Schultern reichen. Neben dem Problem der Quantifizierbarkeit hat die Auswertung der unabhängigen Datengrundlagen der KONBEST-Datenbank, der Fachinformationen und der Beobachtungsstudie gezeigt, dass sich eine Sedierung hinter sehr vielen Ausdrücken verbergen kann. So verdeutlicht die folgende Auswahl an Beschreibungen einer Sedierung ihre ganze Bandbreite: Mattigkeit, Tagesmüdigkeit, Verlangsamung, Benommenheit, Überhangeffekt, Asthenie, Ermüdung, soporös, somnolent, vigilanzgemindert, sehr schläfrig und adynam. Zusätzlich schleichen sich dem

Zeitdruck in der Klinik gefordert Rechtschreibfehler ein wie beispielweise Müdeigkeit, Müdigkeit, Müdikeit und Tagensmüdigkeit. Diese natürlichen Rechtschreibfehler erschweren eine computergestützte oder automatische Auswertung der Textpassagen. Auch führt die hohe Belastung in den Krankenhäusern dazu, dass nur das nötigste dokumentiert wird, sodass mehr Zeit für den Patienten bleibt. Dadurch werden bei Arzneimittelgaben eher unerwünschte oder unerwartete Effekte vermerkt. Tritt eine ungewollte Sedierung auf, findet sich dazu ein Vermerk in der Pflegeakte. Werden Medikamente wegen ihrer schlafanstoßenden Wirkung verabreicht und sie erfüllen die Erwartungen, wird das nicht dokumentiert. Besonders deutlich hat man das in der Beobachtungsstudie bei den Wirkstoffen Mirtazapin und Pipamperon gesehen, die häufig zum schnelleren Einschlafen verordnet werden. Die sedierenden Effekte dieser Wirkstoffe sind hinlänglich bekannt^{101–104}, jedoch werden sie im Vergleich nicht öfter in der sedierten Gruppe verordnet. Das weist darauf hin, dass hier ein Dokumentationsbias vorliegt, da eine erwünschte Sedierung nicht dokumentiert wird. So lassen sich die KONBEST-Datenbank und die Beobachtungsstudie nutzen, um vor allem unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu untersuchen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Sedierung schwer messbar ist und im klinischen Alltag nur unerwünschte Vigilanzminderungen erfasst werden, eine Auswertung aus klinischen Daten kann folglich zur Vermeidung von Sedierung als UAW beitragen.

Gibt es Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne sedierungsassoziierten UAW?

Die Auswertung der Beobachtungsstudie zeigt, dass Risperidon und Quetiapin häufiger in der sedierten Gruppe verordnet werden. Bei beiden Wirkstoffen ist ein pharmakologischer Zusammenhang mit Sedierung über die die H1- und α -2-Rezeptoren möglich^{94,95}. Des Weiteren ist für die Verordnung von Mirtazapin und Pipamperon die Stichprobe groß genug, um eine Aussage zu treffen. Hier konnte keine signifikante Häufung festgestellt werden. Diesen nicht nachzuweisenden Zusammenhang kann auf den vorher beschriebenen Dokumentationsbias zurückgeführt werden beziehungsweise lösen diese Arzneimittel eine erwünschte und keine unerwünschte Sedierung aus. Um eine statistisch belegte Aussage zu den sedierenden Eigenschaften der anderen untersuchten Wirkstoffe zu treffen, konnten zu wenig Medikamentengaben in diese Studie beobachtet werden. Zusätzlich wäre ein

multizentrischer Ansatz zu empfehlen, da die Wirkstoffauswahl in der Psychiatrie stark von den Erfahrungen des behandelnden Arztes abhängig ist. Des Weiteren zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne sedierungsassoziierten UAW hinsichtlich der demographischen Zusammensetzung, der Morbidität und der nicht-sedierenden Arzneimitteltherapie. Der vermehrte Einsatz von Elektrolyten und Enoxaparin-Natrium deutet auf eine erhöhte Krankheitsschwere der sedierten Patienten hin, da diese Arzneimittel häufig zur Thromboseprophylaxe bei Bettlägerigkeit eingesetzt werden¹⁰⁵. In der KONBEST-Datenbank konnte ein höheres Alter und eine größere Anzahl verordneter Medikamente in der sedierten Gruppe nicht bestätigt werden. Ursächlich für diese divergenten Beobachtungen könnte die unterschiedliche Zusammensetzung der Patientenkohorten in den beiden Datenbanken oder eine natürliche Schwankung in der Ausprägung und Dokumentation der UAW sein. Die KONBEST-Datenbank beinhaltet vor allem jüngere Patienten, die folglich wegen anderer Krankheiten behandelt werden und weniger Komorbiditäten mit sich bringen. Beide Datenquellen sind aus der klinischen Praxis und haben kein kontrolliertes Studiensetup, indem möglichst viele Störvariablen zum Hypothesenbeweis ausgeschlossen werden. Der Vorteil in der Nutzung naturalistischer Daten liegt in der besseren Abbildung der Realität, mit dem „Nachteil“, dass die Beobachtungen oft nicht so eindeutig und klar sind.

Bei der Untersuchung der Wirkstoffkonzentrationen in der KONBEST-Datenbank wurden bei Patienten mit sedierungsassoziierten UAW die Wirkstoffkonzentrationen von Quetiapin und Aripiprazol signifikant häufiger bestimmt, wohingegen Venlafaxin signifikant seltener bestimmt wurde. Aus der selteneren Bestimmung des Antidepressivums lässt sich schließen, dass die aktivierende Wirkung des selektiven Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmers andere sedierende Effekte potenziell überlagert. Da Quetiapin sowohl in der Beobachtungsstudie als auch in der KONBEST-Datenbank jeweils in der sedierten Gruppe öfter detektiert wurde, lag eine genauere Analyse der Dosierungen und der gemessenen Wirkstoffspiegel nahe. Es zeigte sich, dass in beiden Gruppen vergleichbare Dosierungen verordnet wurden, aber diese in den Patienten mit sedierungsassoziierten UAW zu höheren Wirkstoffkonzentrationen von Quetiapin führten^{106,107}. Die Ursache des beobachteten Unterschieds war in der KONBEST-Datenbank nicht ersichtlich. Eine Studie von Aichorn et al. (2005) zeigte, dass zahlreiche Faktoren wie Alter, Gewicht und Valproat in der Komedikation Einfluss auf die Quetiapinspiegel haben¹⁰⁸.

Die präsentierten Analysen in der hier vorgestellten Doktorarbeit weisen darauf hin, dass es deutliche Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne sedierungsassoziierten UAW gibt. Die Unterschiede betreffen sowohl die Medikation als auch den Gesundheitszustand der Patienten, wobei die Einnahme von sedierenden Medikamenten eine zwingende Voraussetzung für das Auftreten von sedierungsassoziierten UAW ist.

Welche Einflüsse wirken sich auf die Wirkstoffkonzentration im Blut aus?

Eine Wirkstoffkonzentration entsteht bei Medikamenten durch ein Fließgleichgewicht von Wirkstoffaufnahme und -ausscheidung. Für orale Darreichungsformen erklärt man die Vorgänge im Körper mit dem (L)ADME-Modell¹⁰⁹. Die Abkürzung (L)ADME steht dabei für die Vorgänge von der Wirkstofffreisetzung aus der Arzneiform (Liberation), über die Aufnahme (Absorption), die Verteilung des Wirkstoffs in den verschiedenen Geweben des Körpers (Distribution) bis hin zur Verstoffwechslung mit Phase 1- und Phase 2-Reaktionen (Metabolisierung) und Ausscheidung meist über Niere oder Leber (Exkretion). Veränderungen bei jedem dieser Schritte können Veränderungen in den Wirkstoffkonzentrationen nach sich ziehen.

In dieser Arbeit wurde mit Hilfe eines Regressionsmodells in der naturalistischen KONBEST-Datenbank der Einfluss verschiedener Faktoren auf die Konzentration von fünf beispielhaften Wirkstoffen untersucht. Dabei wurde festgestellt, dass die verordnete Dosis bis zu 32,4 % der gemessenen Wirkstoffkonzentration erklärt. Die restliche Variabilität bleibt größtenteils ungeklärt. Bei den beiden Wirkstoffen Clozapin und Olanzapin wurde zudem der Einfluss des Rauchens bestätigt^{110,111}, da ein Einbezug dieses Faktors in das Regressionsmodell den unerklärten Anteil um bis zu 12.1 % reduziert. Diese Tatsache verdeutlicht die Validität der naturalistischen Datenbank und bestätigt den Effekt des Rauchens, der eine große Bedeutung in der klinischen Praxis hat. Die bei der Verbrennung von Tabak entstehenden Benzo[a]pyrene werden inhaliert und induzieren CYP1A2¹¹². So wird die Metabolisierung der beiden Wirkstoffe beschleunigt, was in niedrigeren Wirkstoffkonzentrationen resultiert. Andere Faktoren zeigten in dem durchgeführten Regressionsmodell keinen großen Einfluss auf die Wirkstoffkonzentration. Ein großer Teil der Variation in den Wirkstoffkonzentrationsmessungen verbleibt unerklärt.

Eine Möglichkeit wäre, dass die Faktoren für die veränderte Pharmakokinetik nicht gemessen werden können oder nicht erfasst wurden. Aus diesem Grund wurde

versucht über die Einteilung nach dem DRB, Gruppen mit vergleichbarer Pharmakinetik zu bilden. Durch diese Einteilung konnte eine deutlich stärkere Dosis-Konzentrations-Beziehung festgestellt werden. Diese Untersuchung bestätigt den Nutzen des DRB für die Abschätzung, ob eine Person bei Arzneistoffen eher hohe oder eher niedrige Konzentrationen aufbaut. Die ursächlichen Faktoren, die zu einer stärkeren oder schwächeren Verstoffwechslung der Medikamente führen, sind weiterhin nicht bekannt.

Für aufwändigere und detaillierte Forschungsansätze gibt es das Physiologie-basierte Pharmakokinetik Modelling. Diese Untersuchungen berücksichtigen sehr viele Parameter, jedoch sind sie auch sehr aufwändig und für die klinische Praxis nicht so gut geeignet¹¹³. Die interindividuelle Variabilität der Wirkstoffkonzentrationen wird in diesen Modellen über die Unterschiede in der Absorption, der Distribution, der Metabolisierung und der Exkretion, über das (L)ADME-Modell, erklärt¹¹⁴.

Welche Faktoren wirken sich auf das Sedierungsrisiko aus?

In der hier vorgestellten Arbeit wurde das Sedierungsrisiko basierend auf drei Bausteinen untersucht, die abschließend in einem Risikoscore zusammengefasst wurden. Zwei der Bausteine bilden das Sedierungspotenzial der pharmakologisch-aktiven Wirkstoffe ab, wohingegen der Dritte auf individuelle Faktoren des Patienten eingeht.

Der erste Baustein ist die Pharmakodynamik. In dieser Arbeit werden dabei die verschiedenen sedierenden Wirkungsmechanismen und der Grad ihrer Aktivierung durch die untersuchten Arzneimittel bewertet. Eine sedierende Wirkung ist die Grundvoraussetzung für ein Sedierungsrisiko. In dieser Arbeit wurde berücksichtigt, wie stark die Wirkstoffe an verschiedene Rezeptoren binden und damit eine sedierende Wirkung auslösen können. Neben der Rezeptorbesetzung wurden noch Fallberichte und die Nebenwirkungen aus der Fachinformation ausgewertet. Die Suche nach Fallberichten verlief ergebnislos. Die Auswertung der Fachinformationen deutet eher darauf hin, dass fast jedes Arzneimittel sedierungsassoziierte Nebenwirkungen hervorrufen kann. Die zusätzliche Vergabe eines Risikopunkts an 95 % der untersuchten Wirkstoffe bildet zwar das erhöhte Risiko ab, trägt aber nicht zur Differenzierung des Sedierungspotentials bei. Zusätzlich scheint die Anzahl der sedierenden Nebenwirkungen in der Fachinformation eher vom Datum der Zulassung abzuhängen als von der tatsächlichen Wirkung. Das hängt mit haftungsrechtlichen

Gegebenheiten der pharmazeutischen Hersteller zusammen. In der Fachinformation werden alle unerwünschten Ereignisse, die in klinischen Studien, in Studien zur Sicherheit des Arzneimittels nach der Zulassung oder über Spontanmeldungen erfasst werden und einen möglichen Zusammenhang mit der Einnahme des Arzneimittels aufweisen, aufgeführt. Der mögliche Zusammenhang kann kausal erklärbar sein, durch ein vermehrtes Auftreten in der Verum-Gruppe klinischer Studien zustande kommen oder durch Fallberichte und epidemiologische Studien unterstützt werden¹¹².

Der zweite essentielle Baustein ist die Pharmakokinetik, resultierend in unterschiedlich hohen Wirkstoffkonzentrationen. In vielen Fällen kann man davon ausgehen, dass höhere Wirkstoffspiegel stärkere Wirkungen hervorrufen⁴². In dem in dieser Arbeit entwickelten Score sind die Bausteine Pharmakodynamik und Pharmakokinetik durch die Berechnung der Rezeptorbesetzung unter therapeutischen Wirkstoffkonzentrationen abgebildet. Je nach Anteil der besetzten Rezeptoren wurden unterschiedlich viele Punkte für die Rezeptorsysteme verteilt und addiert, sodass im Score nur Wirkstoffe mit sedierenden Eigenschaften erfasst sind.

Der dritte Baustein beschreibt die Konstitution des Patienten. Im Score wird dieser Baustein durch die Bewertung des Zustands des Patienten abgebildet, indem seine kognitiven und körperlichen Fähigkeiten, Multimorbidität, bestimmte Diagnosen und auch das Alter bepunktet werden. Die pharmakologische Komponente des Scores ist hierbei mit bis zu 8 Punkten deutlich wichtiger als die patientenindividuellen Faktoren, die maximal 5 Punkte beitragen können.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass sich drei Faktoren auf das Sedierungsrisiko auswirkten, nämlich die Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und patientenindividuelle Eigenschaften.

Ist es möglich mit dem in dieser Arbeit entwickelten Score sedierungsgefährdete Patienten von nicht gefährdeten Patienten zu unterscheiden?

Der in dieser Dissertation ausgearbeitete Risikoscore zur Sedierung wurde anhand eines zwei-schrittigen Prozesses entwickelt und basiert auf Daten bezüglich der drei Bausteine, die sich auf das Sedierungsrisiko auswirken. In der klinischen Praxis kann anhand der verabreichten Medikation und weiterer individueller Faktoren ein Scorewert für jeden Patienten ausgerechnet werden, der angibt, ob der Patient ein erhöhtes Risiko für Sedierung aufweist. Ab einem Wert von 26 wird ein Patient der Risikogruppe zugeordnet. Bei der Anwendung des optimierten Sedierungsscores in

der Beobachtungsstudie wäre das erhöhte Risiko für Sedierung bei 59 der 94 Patienten, die tatsächlich eine sedierungsassoziierte UAW aufwiesen, erfolgreich detektiert worden. Infolgedessen ist es mit Hilfe des Risikoscores möglich sedierungsgefährdete Patienten frühzeitig zu erkennen.

Bei 35 der 94 Patienten, die in der Beobachtungsstudie eine Sedierung zeigten, hätte der Risikoscore einen Wert unter 26 ergeben. Ziel des Scores sollte es sein möglichst alle gefährdeten Patienten zu erkennen. Um dieses Ziel zu erreichen sind mehrere Herangehensweisen in zukünftigen Studien denkbar. In einem ersten Schritt könnte die Beobachtungsstudie multizentrisch erweitert werden, da Abläufe innerhalb einer Klinik oft standardisiert sind und die zusammenfassende Analyse von Daten aus verschiedenen Kliniken mehrere Standards abdecken würde. Die in der hier präsentierten Arbeit durchgeführte Beobachtungsstudie beschränkte sich auf Patienten aus der Gerontopsychiatrie. Eine Ausweitung auf andere Fachbereiche würde den Risikoscore zudem universeller einsetzbar machen. Durch zusätzliche Daten erhöht sich die Aussagekraft, da das Testkollektiv größer und heterogener wird. Ein Score muss zudem regelmäßig aktualisiert werden, um mit der Anwendung neuer Arzneimittel und moderner technischer Standards Schritt zu halten.

Welchen Nutzen hat der Risikoscore?

Den größten Nutzen bringt der Score dem Patienten. Der Score unterstützt den Arzt dabei prospektiv sedierungsgefährdete Personen zu erkennen und entsprechende Maßnahmen einzuleiten bevor sedierungsassoziierte Symptome oder eine Übersedierung beim Patient auftreten. Der Behandler hat dabei die Wahl Arzneimittel nicht mehr zu verordnen oder Wirkstoffe mit erhöhtem Sedierungspotential gegen weniger sedierenden Wirkstoffe auszutauschen. Wenn diese beiden Optionen nicht möglich sind kann der Arzt den Patienten besonders beobachten und frühzeitig erste Anzeichen einer Sedierung erkennen, um gegebenenfalls akut zu handeln. Zusätzlich kann der Arzt den Patienten für dieses Symptom sensibilisieren, sodass der Patient auch bei ersten Veränderungen das Thema anspricht. So ist es möglich mit dem in dieser Arbeit präsentierten Score die Sichtbarkeit für Sedierung zu erhöhen. Die Beobachtungsstudie hat auch gezeigt, dass Patienten, bei denen eine Sedierung auftritt, einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt haben. Durch die Vermeidung dieser UAW könnte der Aufenthalt eventuell verkürzt und dadurch sogar Kosten und Ressourcen für andere Patienten benutzt werden. Weiterhin ist

erwähnenswert, dass eine falsche Einteilung eines Patienten in die Hochrisikogruppe für Sedierung keine negativen Konsequenzen mit sich zieht, da eine gesteigerte Sensibilisierung für diese UAW grundsätzlich als positiv betrachtet werden kann.

Für die klinische Praxis zeichnet sich der Score durch seine einfache Anwendbarkeit aus, da nur die Medikation und Patientenfaktoren benötigt werden, welche meistens routinemäßig erfasst werden. Es ist möglich mithilfe von Addition den Score händisch zu berechnen. Alternativ kann der Score auch in ein Medikationsbewertungsprogramm integriert werden, in diesem Fall kann die Berechnung automatisch erfolgen. Ein weiterer Vorteil solcher Programme besteht in der unterstützenden Konsultation klinischer Pharmakologen, die bei der Interpretation des Scores in Verbindung mit einer Medikationsanalyse hilfreich unterstützen. Der Sedierungsscore muss dabei als Warnsignal verstanden werden, da er nichts über den konkreten aktuellen Zustand des Patienten aussagt. Ein enger Patientenkontakt durch den behandelnden Arzt und das Pflegepersonal ist weiterhin unersetzbar.

Zudem bietet der Score eine hervorragende Grundlage für weitere Forschungsprojekte. Diese sind notwendig, um Sedierung besser zu verstehen und langfristig als UAW zu vermeiden.

In dieser Arbeit wurde ein Werkzeug zur Risikobewertung von unerwünschter Sedierung in Form eines Scores entwickelt. Die kombinierte Analyse von patientenindividuellen und wirkstoffspezifischen Eigenschaften im Kontext von Sedierung macht den Score einzigartig. Eine Validierung und Optimierung des Scores durch eine Beobachtungsstudie erhöht dessen Sicherheit bei der Identifikation von Patienten mit erhöhtem Sedierungsrisiko. Mit dem Einsatz bei Medikationsbewertungen oder während der Anamnese trägt der Score zur Arzneimitteltherapiesicherheit bei und kann unerwünschte Sedierungen durch frühzeitiges Erkennen verhindern.

Referenzen

1. Pintor-Mármol, A. *et al.* Terms used in patient safety related to medication: A literature review. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* vol. 21 799–809 (2012).
2. Adverse drug reaction | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/adverse-drug-reaction>.
3. Adverse event | European Medicines Agency. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/adverse-event>.
4. Bundestages, W. D. des D. *Sachstand Zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen Meldeverfahren und Zahlen.* (2020).
5. Bates, D. W. *et al.* Incidence of Adverse Drug Events and Potential Adverse Drug Events: Implications for Prevention. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* **274**, 29–34 (1995).
6. Forster, A. J., Murff, H. J., Peterson, J. F., Gandhi, T. K. & Bates, D. W. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann. Intern. Med.* **138**, 161–167 (2003).
7. Vlayen, A. *et al.* Incidence and preventability of adverse events requiring intensive care admission: A systematic review. *J. Eval. Clin. Pract.* **18**, 485–497 (2012).
8. Jolivot, P. A. *et al.* A systematic review of adult admissions to ICUs related to adverse drug events. *Crit. Care* **18**, (2014).
9. Zanetti, A. C. B. *et al.* Incidence and preventability of adverse events in adult patients admitted to a brazilian teaching hospital. *PLoS One* **16**, 1–16 (2021).
10. Schwabe, U. *Arzneiverordnungs-Report 2020. Arzneiverordnungs-Report 2020* (Springer Berlin Heidelberg, 2020). doi:10.1007/978-3-662-62168-4.
11. El Morabet, N. *et al.* Prevalence and Preventability of Drug-Related Hospital Readmissions: A Systematic Review. *J. Am. Geriatr. Soc.* **66**, 602–608 (2018).
12. Formica, D. *et al.* The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin. Drug Saf.* **17**, 681–695 (2018).
13. Weiss, A. J. *et al.* *STATISTICAL BRIEF # 158.* (2021).
14. sedare - Latein-Deutsch Übersetzung | PONS. <https://de.pons.com/übersetzung/latein-deutsch/sedare>.
15. Eugene, A. R., Eugene, B., Masiak, M. & Masiak, J. S. Head-to-Head Comparison of Sedation and Somnolence Among 37 Antipsychotics in Schizophrenia, Bipolar Disorder, Major Depression, Autism Spectrum Disorders, Delirium, and Repurposed in COVID-19, Infectious Diseases, and Oncology From the FAERS, 2004–2020. *Front. Pharmacol.* **12**, 1–7 (2021).
16. Huhn, M. *et al.* Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-

- analysis. *Lancet* **394**, 939–951 (2019).
17. Fang, F. *et al.* Antipsychotic Drug-Induced Somnolence: Incidence, Mechanisms, and Management. *CNS Drugs* **30**, 845–867 (2016).
 18. Eugene, A. R. Association of sleep among 30 antidepressants: A population-wide adverse drug reaction study, 2004-2019. *PeerJ* **2020**, (2020).
 19. Mukai, R. *et al.* Evaluation of pregabalin-induced adverse events related to falls using the FDA adverse event reporting system and Japanese Adverse Drug Event Report databases. *J. Clin. Pharm. Ther.* **44**, 285–291 (2019).
 20. Brahma, D. K., Wahlang, J. B., Marak, M. D. & Sangma, M. C. Adverse drug reactions in the elderly. *J. Pharmacol. Pharmacother.* **4**, 91–94 (2013).
 21. Alhawassi, T. M., Krass, I., Bajorek, B. & Pont, L. G. A systematic review of the prevalence and risk factors for adverse drug reactions in the elderly in the acute care setting. *Clin. Interv. Aging* **9**, 2079–2086 (2014).
 22. Haen, E. Veränderungen der Wirksamkeit von Arzneimitteln im Alter. *Arzneimitteltherapie* **21**, 1–20 (2003).
 23. Hutchison, L. C. & O'Brien, C. E. Changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly patient. *J. Pharm. Pract.* **20**, 4–12 (2007).
 24. Turnheim, K. Drug therapy in the elderly. *Exp. Gerontol.* **39**, 1731–1738 (2004).
 25. Karlsson, M. K., Magnusson, H., Von Schewelov, T. & Rosengren, B. E. Prevention of falls in the elderly - A review. *Osteoporos. Int.* **24**, 747–762 (2013).
 26. Rousseau, P. Immobility in the aged. *Arch. Fam. Med.* **2**, 169–177 (1993).
 27. Richardson, L. Fear of Falling. *Qual. Inq.* **82**, 264–272 (2002).
 28. Sommeregger, U. *et al.* Polypharmacy and falls in the Elderly. *Wiener Medizinische Wochenschrift* **160**, 293–296 (2010).
 29. Fick, D. M. *et al.* Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults: results of a US consensus panel of experts. *Arch Intern Med* **163**, 2716–2724 (2003).
 30. Pazan, F., Wehling, M. & Pharmakologie, K. F o r t a. (2018).
 31. Holt, S. *et al.* PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen. 1–33 (2011).
 32. Lau, D. T., Kasper, J. D., Potter, D. E. B., Lyles, A. & Bennett, R. G. Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Arch. Intern. Med.* **165**, 68–74 (2005).
 33. Alvarez, C. A. *et al.* Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: A nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatr.* **15**, 1–8 (2015).

34. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte & Paul-Ehrlich-Institut. Bulletin Zur Arzneimittelsicherheit. in 1–32 (2021).
35. Beers, M. H. *et al.* Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch. Intern. Med.* **151**, 1825–1832 (1991).
36. Kuhn-Thiel, A. M., Weiß, C. & Wehling, M. Consensus validation of the FORTA (Fit for the Aged) List: A clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs and Aging* **31**, 131–140 (2014).
37. Stefanie Holt, Sven Schmiedl, P. A. T. Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List. *Dtsch. Arztebl. Int.* **107**, 543–551 (2010).
38. Riemann, D. *et al.* *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf| Schlafstörungen. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf| Schlafstörungen* vol. 063/003 (2016).
39. Weih, M., Endres, K., Geiben, A.-K. & Haen. Nebenwirkungen und Interaktionen von Neuropsychopharmaka. *NeuroTransmitter* **32**, 50–58 (2021).
40. Hanlon, J. T. *et al.* A method for assessing drug therapy appropriateness. *J. Clin. Epidemiol.* **45**, 1045–1051 (1992).
41. Haen, E. Drug-drug interactions. Interactions between xenobiotics. *Nervenarzt* **85**, 417–426 (2014).
42. Haen, E. Pharmakologische Grundlagen. in *Pharmakogenetik und Therapeutisches Drug Monitoring* (eds. Klein, H.-G. & Haen, E.) 1–188 (Walter de Gruyter GmbH, 2018).
43. Haen, E. *Xenobiotic Interactions in Psychopharmacotherapy: Classification and Handling. NeuroPsychopharmacotherapy* (2021). doi:10.1007/978-3-319-56015-1_10-1.
44. AiDKlinik® – Dosing GmbH Heidelberg. <https://www.dosing-gmbh.de/produktloesungen/aidklinik-2/>.
45. Lexi-Interact Data Fields. <http://webstore.lexi.com/Information/Product-Information/Lexi-Interact-Fields>.
46. mediQ - Startseite. <https://www.mediq.ch/>.
47. Drug Interactions search - MICROMEDEX. https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/35C71E/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/B856BC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.Fi ndDrug.
48. PSIAC. <https://www.psiac.de/>.
49. Stockley's Drug Interactions | MedicinesComplete. <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions/>.
50. Ivan H, S. *Stockley 's Drug Interactions. Pharmaceutical Press* (Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Printed, 2008). doi:10.1345/aph.1G691.

51. Solutions | UpToDate Suite | Wolters Kluwer.
<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/solutions-overview?&redirect=true>.
52. Hiemke, A. C. *et al.* Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Consens. Guidel. Ther. ... Pharmacopsychiatry* **51**, 9–62 (2018).
53. Charfi, R. *et al.* Digoxin therapeutic drug monitoring : age influence and adverse events. *Tunis. Med.* **98**, (2020).
54. Imhof, A., Schaer, D. J., Schwarz, U. & Schanz, U. Neurological adverse events to voriconazole: Evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med. Wkly.* **136**, 739–742 (2006).
55. Haen, E., Greiner, C., Bader, W. & Wittmann, M. Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen zur therapieleitung. Ergänzung therapeutischer referenzbereiche durch dosisbezogene referenzbereiche. *Nervenarzt* **79**, 558–566 (2008).
56. Haen, E. Der TDM-Befund. *Psychopharmakotherapie* **19**, 129–134 (2012).
57. Endres, K. & Haen, E. The dose-related reference range – a new approach with improved predictive quality. *Pharmacopsychiatry* **53**, (2020).
58. Koestlbacher, A. & Haen, E. Konbest – A Web-Based Laboratory Information Management System (LIMS) for TDM-Laboratories. *Pharmacopsychiatry* **41**, 1088261 (2008).
59. Köstlbacher, A. Eine Informationssystem- Infrastruktur für das Therapeutische Drug Monitoring - Planung, Umsetzung und Integration der Wechselwirkungsdatenbank PsiacOnline, des semantischen Wikis OpenDrugWiki.org und des Laborinformationssystems KONBEST. in *Text* 188 (Verlag Werner Hülsbusch, 2012). doi:10.5283/epub.25661.
60. Schoretsanitis, G. *et al.* Pharmacokinetic correlates of venlafaxine: associated adverse reactions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **269**, 851–857 (2019).
61. Paulzen, M. *et al.* Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **267**, 325–333 (2017).
62. Schoretsanitis, G. *et al.* Effects of body weight, smoking status, and sex on plasma concentrations of once-monthly paliperidone palmitate. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 1–7 (2021) doi:10.1080/17512433.2022.2020641.
63. Gage, B. F. *et al.* Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *Journal of the American Medical Association* vol. 285 2864–2870 (2001).
64. Wilson, P. W. F. *et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* **97**, 1837–1847 (1998).
65. Kiesel, E. K., Hopf, Y. M. & Drey, M. An anticholinergic burden score for German prescribers: Score development. *BMC Geriatr.* **18**, (2018).

66. Back, C., Wittmann, M. & Haen, E. Verwirrheitszustände als wichtige Arzneimittelwirkung. *Ther. Umschau* **68**, 27–33 (2011).
67. Chew, M. L. *et al.* Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* **56**, 1333–1341 (2008).
68. Trivalle, C., Burlaud, A. & Ducimetière, P. Risk factors for adverse drug events in hospitalized elderly patients: A geriatric score. *Eur. Geriatr. Med.* **2**, 284–289 (2011).
69. Sessler, C. N., Grap, M. J. & Brophy, G. M. Multidisciplinary Management of Sedation and Analgesia in Critical Care. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* **22**, 211–226 (2001).
70. Sessler, C. N. *et al.* The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **166**, 1338–1344 (2002).
71. Linjakumpu, T. *et al.* A model to classify the sedative load of drugs. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* **18**, 542–544 (2003).
72. Hilmer, S. N. *et al.* A Drug Burden Index to Define the Functional Burden of Medications in Older People. *Arch. Intern. Med.* **167**, 781 (2007).
73. Sloane, P., Ivey, J., Roth, M., Roederer, M. & Williams, C. S. Accounting for the sedative and analgesic effects of medication changes during patient participation in clinical research studies: Measurement development and application to a sample of institutionalized geriatric patients. *Contemp. Clin. Trials* **29**, 140–148 (2008).
74. Shamsi, Z. & Hindmarch, I. Sedation and Antihistamines : A Review of Inter - Drug Differences using Proportional Impairment Ratios. *Hum. Pharmacol. Clin. Exp.* 3–30 (2000).
75. Shamsi, Z. & Hindmarch, I. Sedation and Antihistamines : A Review of Inter - Drug Differences using Proportional Impairment Ratios. *Hum. Pharmacol. Clin. Exp.* 3–30 (2000).
76. Stather, R. Update on collecting ADRs and new methods in signal generation. *React. Wkly.* **NA**, 3–4 (1998).
77. Tune, L. E. Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. *J. Clin. Psychiatry* **62**, 11–14 (2008).
78. Spina, E. & Trifirò, G. Preventing drug interactions with antidepressants in the elderly. *Aging health* **3**, 231–243 (2007).
79. Ringversuchsprogramm - INSTAND e.V. <https://www.instand-ev.de/instand-ringversuche/ringversuchsprogramm/>.
80. Team, R. C. R: A language and environment for statistical computing. *R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria* <https://www.r-project.org/> (2020).
81. Eichelbaum, M., Eichelbaum, M. & Arzneitherapien, D. Allgemeine Pharmakologie und Toxikologie. *Allg. und Spez. Pharmakologie und Toxikologie* 1–93 (2013) doi:10.1016/b978-3-437-42523-3.00001-4.
82. Roth, B. L., Lopez, E., Patel, S., Ley, W. & Kroeze, K. The Multiplicity of Serotonin Receptors:

- Uselessly Diverse Molecules or an Embarrassment of Riches? **6**, (2000).
83. Dörwald, F. Z. *Lead Optimization for Medicinal Chemists: Pharmacokinetic Properties of Functional Groups and Organic Compounds*. (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2012).
 84. Pawasauskas, J., Stevens, B., Youssef, R. & Kelley, M. Predictors of naloxone use for respiratory depression and oversedation in hospitalized adults. *Am. J. Heal. Pharm.* **71**, 746–750 (2014).
 85. Meisenberg, B., Ness, J., Rao, S., Rhule, J. & Ley, C. Implementation of solutions to reduce opioid-induced oversedation and respiratory depression. *Am. J. Heal. Pharm.* **74**, 162–169 (2017).
 86. Spina, S. P. & Ensom, M. H. H. Clinical pharmacokinetic monitoring of midazolam in critically ill patients. *Pharmacotherapy* **27**, 389–398 (2007).
 87. Finkelmeier, F. *et al.* ERCP in elderly patients: increased risk of sedation adverse events but low frequency of post-ERCP pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* **82**, 1051–1059 (2015).
 88. Hämmerlein, A., Derendorf, H. & Lowenthal, D. T. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* **35**, 49–64 (1998).
 89. Wani, S. *et al.* Obesity as a risk factor for sedation-related complications during propofol-mediated sedation for advanced endoscopic procedures. *Gastrointest. Endosc.* **74**, 1238–1247 (2011).
 90. Robinson, T. N. *et al.* Postoperative delirium in the elderly: Risk factors and outcomes. *Ann. Surg.* **249**, 173–178 (2009).
 91. tabulizer package - RDocumentation.
<https://www.rdocumentation.org/packages/tabulizer/versions/0.2.2>.
 92. readxl package - RDocumentation.
<https://www.rdocumentation.org/packages/readxl/versions/1.3.1>.
 93. Dunn, O. J. Multiple Comparisons Among Means Author (s): Olive Jean Dunn Source : Journal of the American Statistical Association , Vol . 56 , No . 293 (Mar . , 1961), pp . 52- Published by : American Statistical Association Stable URL : <http://www.jstor.org/stabl.56>, 52–64 (1961).
 94. Hill, S. J. & Baker, J. G. Histaminergic System. *Encycl. Mol. Pharmacol.* 588–591 (2008) doi:10.1007/978-3-540-38918-7_74.
 95. Giovannitti, J. A., Thoms, S. M. & Crawford, J. J. Alpha-2 adrenergic receptor agonists: A review of current clinical applications. *Anesth. Prog.* **62**, 31–38 (2015).
 96. Höllt, V. Opioid Systems. *Encycl. Mol. Pharmacol.* 903–907 (2008) doi:10.1007/978-3-540-38918-7_108.
 97. Rudolph, U. GABAergic System. *Encycl. Mol. Pharmacol.* 515–519 (2008) doi:10.1007/978-3-540-38918-7_61.
 98. Cheng, Y.-C. & Prusoff, W. H. Relationship between the inhibition constant (KI) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (I50) of an enzymatic reaction.

- Biochem. Pharmacol.* **22**, 3099–3108 (1973).
99. Sheth, H. S., Verrico, M. M., Skledar, S. J. & Towers, A. L. Promethazine adverse events after implementation of a medication shortage interchange. *Ann. Pharmacother.* **39**, 255–261 (2005).
 100. Green, S. M. & Mason, K. P. Reformulation of the sedation continuum. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **303**, 876–877 (2010).
 101. Charles Scawthorn. Pipamperone (Dipiperon), a useful sedative neuroleptic drug in troublesome chronic psychotic patients. **7**, 541–559 (1977).
 102. Potgieter, G. E. *et al.* Pharmacokinetics of pipamperone from three different tablet formulations. *Arzneimittel-Forschung/Drug Res.* **52**, 430–434 (2002).
 103. Biswas, P. N., Wilton, L. V. & Shakir, S. A. W. The pharmacovigilance of mirtazapine: Results of a prescription event monitoring study on 13 554 patients in England. *J. Psychopharmacol.* **17**, 121–126 (2003).
 104. Stimmel, G. L., Dopheide, J. A. & Stahl, S. M. Mirtazapine: An Antidepressant with Noradrenergic and Specific Serotonergic Effects. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **17**, 10–21 (1997).
 105. Encke, P. D. A., Haas, P. D. S. & Kopp, P. D. I. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie. 1–238 (2015).
 106. Eyer, F. *et al.* Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses - A retrospective cohort study. *Clin. Toxicol.* **49**, 846–853 (2011).
 107. Hunfeld, N. G. M. *et al.* Quetiapine in overdose: A clinical and pharmacokinetic analysis of 14 cases. *Ther. Drug Monit.* **28**, 185–189 (2006).
 108. Aichhorn, W. *et al.* Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. *Int. Clin. Psychopharmacol.* **21**, 81–85 (2006).
 109. Xiaoling Li, P. D. & Bhaskara R. Jasti, P. D. *Design of Controlled Release Drug Delivery Systems.* McGraw-Hill vol. 1999 (2006).
 110. Wagner, E., McMahon, L., Falkai, P., Hasan, A. & Siskind, D. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels – a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* **142**, 456–466 (2020).
 111. Cole, M. L., Trigoboff, E., Demler, T. L. & Opler, L. A. Impact of smoking cessation on psychiatric inpatients treated with clozapine or olanzapine. *J. Psychiatr. Pract.* **16**, 75–81 (2010).
 112. Funck-Brentano, C. *et al.* Effects of type of smoking (pipe, cigars or cigarettes) on biological indices of tobacco exposure and toxicity. *Lung Cancer* **54**, 11–18 (2006).
 113. Kostewicz, E. S. *et al.* PBPK models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms. *Eur. J. Pharm. Sci.* **57**, 300–321 (2014).
 114. Bois, F. Y., Jamei, M. & Clewell, H. J. PBPK modelling of inter-individual variability in the pharmacokinetics of environmental chemicals. *Toxicology* **278**, 256–267 (2010).

115. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Agomelatin*. (2021).
116. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Alprazolam*. (2020).
117. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Amisulprid*. (2015).
118. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Amitriptylin*. (2016).
119. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Amitriptylinoxid*. (2018).
120. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Amlodipin*. (2018).
121. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Aripiprazol*. (2020).
122. Organon, N. V. *Fachinformation Sycrest®*. (2011).
123. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Atenolol*. (2020).
124. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Benperidol*. (2015).
125. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation Kerlone*. (2018).
126. Hexal AG. *Fachinformation BisoHEXAL®*. (2020).
127. Hexal AG. *Fachinformation Bromazanil®*. (2020).
128. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Bupre - 1 A Pharma®*. (2021).
129. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Bupropion*. (2018).
130. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Candesartan*. (2018).
131. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Captopril*. (2019).
132. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Carvedilol*. (2018).
133. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Librium Tabs 25 mg Filmtabletten*. (2020).
134. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Chlorporthixen*. (2019).
135. Roche Pharma AG. *Fachinformation Dynorm*. (2014).
136. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Citalopram*. (2020).
137. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Clomipramin*. (2018).
138. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Clonazepam*. (2015).
139. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Clonidin*. (2020).
140. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Clozapin*. (2020).
141. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Diazepam*. (2018).
142. Hexal AG. *Fachinformation Diclac®*. (2021).
143. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. *Fachinformation Tranxilium®*. (2020).
144. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Diltiazem*. (2020).
145. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Doxazosin*. (2019).

146. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Doxepin*. (2017).
147. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Duloxetine*. (2019).
148. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Enalapril*. (2022).
149. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Eprosartan*. (2020).
150. Lundbeck GmbH. *Fachinformation CIPRALEX®*. (2017).
151. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Etoricoxib*. (2020).
152. Hexal AG. *Fachinformation Felocor®*. (2020).
153. TEVA GmbH. *Fachinformation Actiq*. (2021).
154. Roche Pharma AG. *Fachinformation Rohypnol*. (2012).
155. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Fluoxetine*. (2020).
156. Bayer Vital GmbH. *Fachinformation Fluanxol Dragees*. (2014).
157. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Flupentixol*. (2014).
158. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Fluphenazin*. (2017).
159. TEVA GmbH. *Fachinformation Katadolon S long*. (2017).
160. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Dalmadorm®*. (2013).
161. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Fluvoxamin*. (2020).
162. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Haloperidol-neuraxpharm*. (2018).
163. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Hydromorphon*. (2021).
164. Bayer. *Fachinformation Laif® 900 Balance*. (2018).
165. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Ibuprofen*. (2020).
166. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Imipramin*. (2016).
167. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Irbesartan*. (2019).
168. STADAPHARM GmbH. *Fachinformation Lercanidipin-HCl*. (2020).
169. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Levomepromazin*. (2014).
170. Hexal AG. *Fachinformation LisiHEXAL®*. (2019).
171. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Lorazepam*. (2019).
172. Bayer Vital GmbH. *Fachinformation Noctamid*. (2016).
173. Juta Pharma GmbH. *Fachinformation Losar-Q comp .®*. (2018).
174. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Maprotilin*. (2015).
175. Hexal AG. *Fachinformation Melneurin®*. (2020).
176. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Metamizol*. www.fachinfo.de (2021).

177. Hexal AG. *Fachinformation MetoHEXAL* ®. (2019).
178. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Midazolam*. (2021).
179. PFIZER PHARMA GmbH. *Fachinformation Lonolox*. (2021).
180. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Mirtazapin*. (2020).
181. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Moclobemid*. (2022).
182. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Moxonidin*. (2020).
183. Hexal AG. *Fachinformation Naproxen*. (2020).
184. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Nebivolol*. (2017).
185. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Nifedipin*. (2020).
186. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Nitrazepam*. (2014).
187. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Nitrendipin*. (2020).
188. Glenmark Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Nortriptylin*. (2021).
189. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Olanzapin*. (2020).
190. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Olmesartan*. (2017).
191. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Opipramol*. (2018).
192. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Oxazepam*. (2014).
193. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Oxycodon*. (2018).
194. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation INVEGA*. (2021).
195. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TREVICTA*. (2016).
196. ratiopharm GmbH. *Fachinformation Paracetamol*. (2021).
197. Hexal AG. *Fachinformation Paroxat* ®. (2020).
198. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Perazin*. (2016).
199. Servier Deutschland GmbH. *Fachinformation Coversum*® Arginin. (2021).
200. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Perphenazin*. (2018).
201. Hexal AG. *Fachinformation Pipamperon*. (2013).
202. PFIZER PHARMA GmbH. *Fachinformation Demetrin* ® / *Mono Demetrin* ®. (2021).
203. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Promethazin*. (2020).
204. PUREN Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Obsidan* ®. (2015).
205. TEVA GmbH. *Fachinformation Dominal* ®. (2014).
206. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Quetiapin*. (2021).
207. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Ramipril*. (2019).

208. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Risperidon*. (2020).
209. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Sertralin*. (2022).
210. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Sulpirid- neuraxpharm®*. (2016).
211. Grünenthal GmbH. *Fachinformation Palexia ® retard*. (2017).
212. MEDA Pharma GmbH & Co. KG. *Fachinformation Remestan ®*. (2018).
213. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Tianeurax®*. (2020).
214. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Tiaprid*. (2018).
215. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Tilidin*. (2021).
216. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Tramadol*. (2022).
217. Aristo Pharma GmbH. *Fachinformation Jatrosom*. (2021).
218. Neuraxpharm Arzneimittel GmbH. *Fachinformation Trazodon*. (2015).
219. PFIZER PHARMA GmbH. *Fachinformation Halcion ®*. (2021).
220. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Trimipramin*. (2020).
221. Takeda GmbH. *Fachinformation Ebrantil*. (2019).
222. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Valsartan*. (2018).
223. CT. Venlafaxin retardiert Fachinformation. 1–22 (2019).
224. Hexal AG. *Fachinformation VeraHEXAL ®*. (2020).
225. 1 A Pharma GmbH. *Fachinformation Ziprasidon*. (2020).
226. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Zolpidem*. (2018).
227. AbZ-Pharma GmbH. *Fachinformation Zopiclon*. (2021).
228. Bayer Vital GmbH. *Fachinformation Ciatyl-Z ®*. (2013).
229. Bayer Vital GmbH. *Fachinformation Ciatyl-Z ® Depot*. (2013).

Abkürzungen

α	Proportionalitätskoeffizient
α -2	alpha-2
AMG	Arzneimittelgesetz
BMI	Body-Mass-Index
Cl_{Total}	totale Clearance
CRP	C-reaktives Protein
c_{Serum}	Serumkonzentration
D	Tagesdosis
DRB	dosisbezogener Referenzbereich
E	Effekt
E_{max}	maximaler Effekt
F	Bioverfügbarkeit
GABA-A	Gamma-Aminobuttersäure-A
H1	Histamin-1
IC50	mittlere inhibitorische Konstante
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile range)
κ	Kappa-Opioid
k_1	Geschwindigkeitskonstante der Hinreaktion
k_{-1}	Geschwindigkeitskonstante der Rückreaktion
k_D	Dissoziationskonstante
k_i	Inhibitionskonstante
KI	Konfidenzintervall
L	Ligand
L-R	Liganden-Rezeptor-Komplex
logP	Octanol/Wasser-Koeffizient
M	molare Masse
μ	μ -Opioid
MMSE	Mini-Mental-State-Examination

OR	Odds Ratio
p	p-Wert
PIM	potentiell inadäquate Medikation
PPB	Plasma-Protein-Bindung
PDSP	Psychoactive Drug Screening Program
R	Rezeptor
R_{total}	Gesamtzahl der Rezeptoren
R^2	Bestimmtheitsmaß
SD	Standardabweichung
τ	Dosierungsintervall
TDM	therapeutisches Drug Monitoring
TRB	therapeutischer Referenzbereich
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UAE	unerwünschtes Arzneimittelereignis
ZNS	Zentralnervensystem

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Verordnungen von Arzneimitteln für gesetzlich Versicherte in definierten Tagesdosen pro Jahr.	8
Abbildung 2 Zusammengefasster Prozessablauf einer Medikationsbewertung nach dem Medication Appropriateness Index mit dem Schwerpunkt auf dem Einsatz der Tools zur Risikobewertung.	12
Abbildung 3 Verwendung des therapeutischen (TRB) und dosisbezogenen (DRB) Referenzbereichs zur Einschätzung einer Wirkstoffkonzentration.	16
Abbildung 4 Vergleich der Merkmale Geschlecht (A), Raucherstatus (B), Alter (C), BMI (D) und Anzahl der Medikamente (E) zwischen sedierten Patienten und Patienten ohne UAW.	37
Abbildung 5 Vergleich des prozentualen Anteils der Wirkstoffkonzentrationsbestimmungen innerhalb von sedierten Patienten und innerhalb von Patienten ohne UAW.	38
Abbildung 6 Vergleich der verordneten Tagesdosierungen (A) und der gemessenen Wirkstoffkonzentrationen (B) von Quetiapin zwischen Patienten ohne UAW (N=2741) und sedierten Patienten (N=186).	40
Abbildung 7 Gemessene Clozapinkonzentrationen in Abhängigkeit der Tagesdosis.	45
Abbildung 8 Erklärte Varianz der Clozapinkonzentrationen durch verschiedene lineare Regressionsmodelle.	46
Abbildung 9 Ergebnisse der Vergleichsrechnung bei Histamin-1-Rezeptorbesetzungen von Antidepressiva.	50
Abbildung 10 Flickenteppich der sedierenden Rezeptorprofile	52
Abbildung 11 Zusammensetzung der sedativen Last der Top 5 nach der Rezeptorbesetzung.	53
Abbildung 12 Bepunktung der patientenindividuellen Risikofaktoren durch den literaturbasierten Score.	57
Abbildung 13 Häufigkeiten von Tagen mit Sedierung pro Person.	60

Abbildung 14 Häufigkeit des Auftretens einer Sedierung in Abhängigkeit des Aufenthaltstages im Krankenhaus.	61
Abbildung 15 Vergleich der Punktzahlen zwischen Patienten mit und ohne Sedierung mithilfe des literaturbasierten Sedierungscores.	65
Abbildung 16 Vergleich der patientenindividuellen Risikofaktoren des Scores.	68
Abbildung 17 Odds Ratio signifikanter Risikofaktoren für eine Sedierung.	70
Abbildung 18 Medikationsspezifische Risikobewertung des optimierten Sedierungscores.	71
Abbildung 19 Patientencharakterisierende Risikobewertung des optimierten Sedierungscores.	72
Abbildung 20 Vergleich der Verteilung von Scorepunkte zwischen dem literaturbasierten (A) und optimierten (B) Score.	73

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Wirkstoffbasierte Ausschusskriterien	24
Tabelle 2 Patientencharakteristika der KONBEST-Datenbank	35
Tabelle 3 Häufigste Wirkstoffmessungen in der KONBEST-Datenbank	36
Tabelle 4 Vergleich der Regressionsmodelle Dosis + Variable 2 anhand des Bestimmtheitsmaß	42
Tabelle 5 Sedierungsschlagworte aus den Fachinformationen	54
Tabelle 6 Ergebnisse der Literaturrecherche zu Risikofaktoren einer Sedierung	55
Tabelle 7 Bepunktung des sedativen Potentials der Wirkstoffe durch den literaturbasierten Score	57
Tabelle 8 Studiencharakteristika	59
Tabelle 9 Verteilung ausgewählter Variablen* zwischen Vigilanzgeminderten und der Kontrollgruppe	62
Tabelle 10 Verteilung der Wirkstoffe absteigend nach sedativer Last in der Beobachtungsstudie	66
Tabelle 11 Schlagworte für Sedierung aus der KONBEST-Datenbank	XX
Tabelle 12 Schlagworte für Sedierung in den Fachinformationen	XXI
Tabelle 13 Schlagworte für Sedierung in der Beobachtungsstudie	XXIV
Tabelle 14 Rezeptorbesetzung und Berechnung der sedativen Last	XXV
Tabelle 15 Verteilung aller untersuchten Variablen zwischen Vigilanzgeminderten und der Kontrollgruppe	XXXII

Formelverzeichnis

Formel 1	15
Formel 2	26
Formel 3	26
Formel 4	26
Formel 5	26
Formel 6	27
Formel 7	27
Formel 8	28
Formel 9	28
Formel 10	28
Formel 11	28
Formel 12	28
Formel 13	28
Formel 14	49
Formel 15	49

Anhang

Tabelle 11 Schlagworte für Sedierung aus der KONBEST-Datenbank

Abgeschlagenheit	Mattigkeit	schwindlig
alle, die möglich sind!	Morgenmüdigkeit	Sedation
Benommenheit	müde	Sedier
bewusstlos	Müdeigkeit	sediert
Bewusstlosigkeit	Müdigkeit	Sedierung
Dreh- und Schwankschwindel	Müdigkeit	Somnolent
Drehschwindel	Müdigkeit	Somnolenz
Energiearmut	Orthostase	somvolent
erhöhtes Schlafbedürfnis	orthostat. Dysregulation	Stuporöses Zustandsbild
Erschöpfbarkeit	orthostatische Dysregulation	Stürze
Falltendenz	Pat. Schläft sehr viel tagsüber	Sturzneigung
Gähnen	Pat.schläft viel	Synkoben
gedämpft	psycho. Motorische Verlangsamung	Synkope
höheres Schlafbedürfnis	psychomot. Verlangsamung	Synkopen
Hypersomnie	psychomotorisch sehr verlangsamt	Tagenmüdigkeit
Hypokinese	Schappheit	Tagesmüdigkeit
kognitive psychomotorische Verlangsamung	Schindel	Tagessedierung
Komaartiger Schlaf	Schläfrigkeit	Trägheit
Konz.-Störung	Schwächegefühl	Überhang
Konzentrationsschwierigkeiten	Schwindel	übersediert
körperl. Schwäche	Schwindelanfälle	Übersedierung
körperliche Schwäche	Schwindelatacken	verlangsamt
Kreislauf-Schwindel	Schwindelgefühl	verlangsamte Sprache
Kreislaufstörungen	Schwindelgefühle	Verlangsamung
langer Schlaf	schwindelig	Vigilanz fluktuiert
langsame Bewegung	Schwindelsymptome	Vigilanzminderung
Mattheit		

Tabelle 12 Schlagworte für Sedierung in den Fachinformationen

Wirkstoff	Anzahl	Sedierungsschlagworte	Stand	Quelle
Agomelatin	2	Schläfrigkeit, Müdigkeit	Apr 21	115
Alprazolam	4	Sedierung, Schläfrigkeit, Hypersomnie, Müdigkeit,	Mai 20	116
Amisulprid	1	Schläfrigkeit	Dez 19	117
Amitriptylin	3	Schläfrigkeit, Benommenheit, Müdigkeit	Jan 22	118
Amitriptylinoxid	2	Benommenheit, Müdigkeit	Dez 18	119
Amlodipin	3	Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwächegefühl	Mai 19	120
Aripiprazol	3	Sedierung, Somnolenz, Ermüdung	Jun 20	121
Asenapin	3	Somnolenz, Sedierung, Ermüdung	Sep 10	122
Atenolol	2	Benommenheit, Müdigkeit	Feb 20	123
Benperidol	1	Müdigkeit	Jan 15	124
Betaxolol	2	Müdigkeit, Schwäche	Jul 18	125
Bisoprolol	1	Müdigkeit	Okt 20	126
Bromazepam	6	Somnolenz, Benommenheit, Überhangeffekten, Tagessedierung, Fatigue, Sturzgefahr	Jun 20	127
Buprenorphin	6	Somnolenz, Sedierung, Ermüdung, Müdigkeit, Schwächezustand, Erschöpfung	Mai 21	128
Bupropion	0		Jul 17	129
Candesartan	0		Apr 18	130
Captopril	2	Dösigkeit, Erschöpfung	Jul 19	131
Carvedilol	1	Asthenie (Erschöpfung)	Mrz 20	132
Chlordiazepoxid	4	getrübter Bewusstseinszustand, Sedierung, Somnolenz, Ermüdung	Mrz 20	133
Chlorprothixen	4	Müdigkeit, Benommenheit, Asthenie, Abgeschlagenheit	Jun 19	134
Cilazapril	3	Schwäche, Müdigkeit, Asthenie	Sep 14	135
Citalopram	5	Teilnahmslosigkeit (Drang zu Schlafen), Schläfrigkeit, Gähnen, Asthenie, Müdigkeit	Dez 20	136
Clomipramin	3	Benommenheit, Gähnen, vorübergehende Ermüdung	Jun 18	137
Clonazepam	2	Somnolenz, Fatigue (Müdigkeit, Mattigkeit)	Jun 21	138
Clonidin	2	Abgeschlagenheit und Müdigkeit,	Sep 20	139
Clopendithiol				
Clozapin	2	Schläfrigkeit, Sedierung, Somnolenz	Mrz 20	140
Delorazepam				
Diazepam	5	starke Tagessedierung, Müdigkeit, Schläfrigkeit, Mattigkeit, Benommenheit	Apr 18	141
Diclofenac	2	Benommenheit, Müdigkeit	Mrz 21	142
Dikalium-Clorazepat	5	Überhangeffekte, Schläfrigkeit, Benommenheit, Müdigkeit, Asthenie	Sep 20	143
Diltiazem	1	Müdigkeit	Dez 20	144
Doxazosin	4	Benommenheit, Somnolenz, Schwächegefühl, Erschöpfung	Feb 19	145
Doxepin	2	Müdigkeit, Benommenheit	Jun 17	146
Duloxetine	4	Schläfrigkeit, Gähnen, Müdigkeit, Asthenie	Jul 19	147
Enalapril	3	Schläfrigkeit, Asthenie, Müdigkeit	Jun 20	148
Eprosartan	1	Asthenie	Aug 20	149
Escitalopram	2	Schläfrigkeit, Müdigkeit	Nov 20	150
Etoricoxib	2	Schläfrigkeit, Asthenie/Müdigkeit	Okt 20	151
Felodipin	1	Müdigkeit	Jan 20	152

Wirkstoff	Anzahl	Sedierungsschlagworte	Stand	Quelle
Fentanyl	5	Schläfrigkeit, Bewusstlosigkeit, Sedierung, Asthenie, Fatigue	Mrz 21	153
Flunitrazepam	5	Somnolenz, Benommenheit, Überhangeffekten, Tagessedierung, Fatigue	Nov 12	154
Fluoxetin	3	Somnolenz, Gähnen, Müdigkeit	Nov 20	155
Flupenthixol	3	Benommenheit, Müdigkeit, Asthenie	Jan 14	156
Flupenthixoldecanoat	3	Benommenheit, Müdigkeit, Asthenie	Okt 14	157
Fluphenazin	3	Müdigkeit, Sedierung, Benommenheit	Jan 17	158
Fluphenazindecanoat	3	Müdigkeit, Sedierung, Benommenheit	Jan 17	158
Flupirtin	1	Müdigkeit	Mrz 17	159
Flurazepam	3	Somnolenz, Müdigkeit, Schläfrigkeit	Apr 13	160
Fluvoxamin	2	Somnolenz, Asthenie	Jul 19	161
Haloperidol	1	Somnolenz	Jan 18	162
Hydromorphon	4	Somnolenz, Sedierung, Asthenie, Ermüdung	Mai 21	163
Hypericin (Johanniskraut)	1	Müdigkeit	Sep 20	164
Ibuprofen	2	Schläfrigkeit, Müdigkeit	Nov 20	165
Imipramin	1	Müdigkeit	Dez 16	166
Irbesartan	1	Erschöpfung	Apr 19	167
Lercarnidipin	3	Somnolenz, Asthenie, Ermüdung (Fatigue)	Dez 20	168
Levomepromazin	2	Müdigkeit, Benommenheit	Aug 14	169
Levosulpirid				
Lisinopril	3	Benommenheit, Müdigkeit, Schwäche	Jul 19	170
Lorazepam	6	ZNS-Dämpfung, Sedierung, Ermüdung, Benommenheit, verminderte Wachsamkeit, Mattigkeit	Jan 19	171
Lormetazepam	6	Schläfrigkeit, verminderte Wachsamkeit, Müdigkeit, Sedierung, Benommenheit, Asthenie	Jan 16	172
Losartan	2	Asthenie, Müdigkeit	Dez 18	173
Maprotilin	4	Müdigkeit, Schläfrigkeit, Tagessedation, Benommenheit	Okt 15	174
Melperon	1	Müdigkeit	Dez 15	175
Metamizol	0		Feb 21	176
Metoprolol	6	Müdigkeit, Somnolenz, Erschöpfungszustände, Benommenheit, getübter Bewusstseinszustand, Ermüdung	Aug 19	177
Midazolam	4	Benommenheit, verlängerte Sedierung, reduzierte Wachheit, Müdigkeit	Dez 20	178
Minoxidil	1	Benommenheit	Mai 21	179
Mirtazapin	3	Schläfrigkeit, Sedierung, Erschöpfung	Aug 20	180
Moclobemid	1	Asthenie	Sep 19	181
Moxonidin	3	Asthenie, Somnolenz, Benommenheit	Jan 20	182
Naproxen	4	Bewusstseinstrübung, Müdigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit	Nov 18	183
Nebivolol	1	Müdigkeit	Dez 18	184
Nifedipin	4	Schwindel, Benommenheit, Schläfrigkeit/Müdigkeit, Schwächegefühl	Okt 20	185
Nitrazepam	5	kognitive Beeinträchtigung, Verschlafenheit, Somnolenz, Ermüdung, Schläfrigkeit	Feb 14	186
Nitrendipin	3	Schwächegefühl, Benommenheit, Müdigkeit	Okt 20	187
Nortriptylin	1	Erschöpfung	Jan 21	188
Olanzapin	3	Schläfrigkeit, Asthenie, Ermüdung	Mai 20	189
Olmesartan	2	Müdigkeit, Asthenie	Jul 17	190
Opipramol	2	Müdigkeit, Benommenheit	Jun 18	191

Wirkstoff	Anzahl	Sedierungsschlagworte	Stand	Quelle
Oxazepam	3	Somnolenz, Sedierung, Ermüdung/Tagesmüdigkeit	Dez 15	192
Oxycodon	2	Sedierung, Schwächezustände	Mai 19	193
Paliperidon	3	Sedierung/Somnolenz, Fatigue, Asthenie,	Apr 21	194
Paliperidonpalmitat	3	Sedierung/Somnolenz, Asthenie, Fatigue	Jun 16	195
Paracetamol	0		Nov 20	196
Paroxetin	3	Schläfrigkeit, Gähnen, Schwächezustände	Dez 20	197
Perazin	3	Sedierung, Bewusstseinstrübungen, stuporöse Zustandsbilder	Nov 16	198
Perindopril	3	Asthenie, Schläfrigkeit, Unwohlsein	Okt 21	199
Perphenazin	2	Müdigkeit, Bewusstseinstrübung	Apr 15	200
Pipamperon	3	Somnolenz, Asthenie, Fatigue	Apr 18	201
Prazepam	4	Benommenheit, Schläfrigkeit, Erschöpfung, Schwächegefühl	Mai 21	202
Promethazin	1	Sedierung	Dez 14	203
Propranolol	2	Müdigkeit, Benommenheit	Dez 15	204
Prothipendyl	0		Apr 14	205
Quetiapin	1	Somnolenz	Jul 21	206
Ramipril	3	Somnolenz, Müdigkeit, Asthenie	Jan 19	207
Risperidon	3	Sedierung/Somnolenz, Bewusstlosigkeit, verminderter Bewusstseinsgrad	Nov 20	208
Sertralin	3	Somnolenz, Koma, Gähnen	Feb 21	209
Sulpirid	3	Sedierung, Benommenheit, Müdigkeit	Feb 16	210
Tapentadol	5	Somnolenz, Asthenie, Müdigkeit, Vermindertes Bewusstsein, Sedierung,	Aug 17	211
Temazepam	3	Sedierung, Benommenheit, Müdigkeit	Mai 18	212
Tianeptin	2	Schläfrigkeit, Asthenie	Feb 20	213
Tiaprid	3	Benommenheit/Schläfrigkeit, Asthenie (schnelle Ermüdbarkeit/Schwäche), Müdigkeit	Dez 18	214
Tilidin	3	Müdigkeit, Benommenheit, Somnolenz	Feb 21	215
Tramadol	3	Somnolenz, Dämpfung, Erschöpfung	Mrz 21	216
Tranlylcypromin	2	Müdigkeit, Schwäche	Apr 21	217
Trazodon	6	Müdigkeit, Schläfrigkeit, verminderte Aufmerksamkeit, Benommenheit, Somnolenz, Schwäche	Feb 15	218
Triazolam	1	Schläfrigkeit	Aug 21	219
Trifluoperidol				
Trimipramin	2	Benommenheit, Müdigkeit	Jul 20	220
Urapidil	1	Müdigkeit	Sep 19	221
Valsartan	2	Erschöpfung, Asthenie	Mai 18	222
Venlafaxin	4	Gähnen, Sedierung, Fatigue, Asthenie	Apr 21	223
Verapamil	3	Benommenheitsgefühl, Müdigkeit, Somnolenz	Aug 16	224
Ziprasidon	4	Somnolenz, Sedierung, Asthenie, Müdigkeit	Feb 20	225
Zolpidem	6	Somnolenz, Schläfrigkeit, emotionale Dämpfung, verminderte Aufmerksamkeit, Gedämpfter Bewusstseinsgrad, Fatigue	Jul 18	226
Zopiclon	3	Benommenheit, Aufmerksamkeitsstörung, Müdigkeit	Aug 21	227
Zotepin				
Zuclopenthixol	3	Müdigkeit, Benommenheit, Asthenie	Mai 21	228
Zuclopenthixoldecanoat	3	Müdigkeit, Benommenheit, Asthenie	Mai 21	229

Tabelle 13 Schlagworte für Sedierung in der Beobachtungsstudie

adynam	schläfrig	sehr träge
Augen halb geschlossen.	schläft fast den ganzen Nachmittag	somnolent
dösen	schläft im Sitzen ein	soporös
erschöpft	schläft immer wieder ein	stark schläfrig
immer schläfrig	sediert	stuporös
müde	sehr erschöpft	Vigilanz schlechter
muss mehrmals geweckt werden	sehr müde und schläfrig	vigilanzgemindert
schlafend (tagsüber)	sehr schläfrig	

Tabelle 14 Rezeptorbesetzung und Berechnung der sedativen Last

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Imipramin	97,8	3,4	65,3	NA	98,6	3	0	2	NA	3	8
Clozapin	99,9	2,8	2,8	2,8	84,3	4	0	0	0	2	6
Mirtazapin	98,1	NA	NA	NA	77,8	3	NA	NA	NA	2	5
Quetiapin	99,2	4,4	4,4	4,4	16,2	4	0	0	0	1	5
Pipamperon	28,1	9,2	9,2	9,2	49,5	1	1	1	1	1	5
Buprenorphin	NA	NA	73,6	89,3	NA	NA	NA	2	2	NA	4
Venlafaxin	19,1	19,1	19,1	19,1	2,5	1	1	1	1	0	4
Doxepin	99,5	NA	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	4
Trimipramin	99,1	NA	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	4
Amitriptylin	99	NA	NA	NA	45,9	3	NA	NA	NA	1	4
Nortriptylin	97,5	NA	NA	NA	16,3	3	NA	NA	NA	1	4
Maprotilin	99,2	NA	NA	NA	NA	4	NA	NA	NA	NA	4
Risperidon	50,1	0,3	0,3	0,3	53,8	2	0	0	0	2	4
Chlorprothixen	97,2	NA	NA	NA	36,1	3	NA	NA	NA	1	4
Zotepin	94	0,4	0,4	0,4	16	3	0	0	0	1	4
Opipramol	92,4	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	3
Trazodon	28,5	4,2	4,2	4,2	80,2	1	0	0	0	2	3
Melperon	41,1	NA	NA	NA	70,5	1	NA	NA	NA	2	3
Promethazin	90,1	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	NA	3

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Paliperidon	49,2	0,4	0,4	0,4	50,7	1	0	0	0	2	3
Lorazepam	NA	91	NA	NA	NA	NA	3	NA	NA	NA	3
Hydromorphon	NA	NA	50,4	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	2
Clomipramin	87,9	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	2
Olanzapin	89,6	0,4	0,4	0,4	7,5	2	0	0	0	0	2
Aripiprazol	44,6	0,3	0,3	0,3	25,8	1	0	0	0	1	2
Asenapin	61	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	NA	2
Zopiclon	NA	83,4	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Diazepam	NA	74	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Zolpidem	NA	76	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Alprazolam	0	77,9	NA	NA	NA	0	2	NA	NA	NA	2
Clonazepam	NA	85,2	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Temazepam	NA	77,7	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Triazolam	NA	69,4	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Bromazepam	NA	86,5	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Nitrazepam	0,6	77,9	NA	NA	NA	0	2	NA	NA	NA	2
Midazolam	NA	75,3	NA	NA	NA	NA	2	NA	NA	NA	2
Flunitrazepam	0,1	82,8	NA	NA	NA	0	2	NA	NA	NA	2
Ibuprofen	NA	NA	NA	NA	27	NA	NA	NA	NA	1	1
Fentanyl	NA	NA	0,7	39,8	NA	NA	NA	0	1	NA	1

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Naproxen	NA	NA	NA	NA	11,4	NA	NA	NA	NA	1	1
Citalopram	32,6	1,5	NA	NA	0,8	1	0	NA	NA	0	1
Duloxetin	14,2	3,8	3,8	3,8	4,4	1	0	0	0	0	1
Fluvoxamin	3,7	NA	NA	NA	16,2	0	NA	NA	NA	1	1
Amisulprid	6,5	6,5	6,5	6,5	36,2	0	0	0	0	1	1
Flupenthixol	18,8	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	NA	1
Ziprasidon	40,4	0,1	0,1	0,1	6,9	1	0	0	0	0	1
Perphenazin	15,8	NA	NA	NA	0,2	1	NA	NA	NA	0	1
Sulpirid	10,5	NA	NA	NA	2,5	1	NA	NA	NA	0	1
Oxazepam	NA	43,1	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	1
Flurazepam	NA	18,4	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	1
Chlordiazepoxid	NA	32,6	NA	NA	NA	NA	1	NA	NA	NA	1
Clonidin	NA	NA	NA	NA	26,1	NA	NA	NA	NA	1	1
Metamizol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Diclofenac	NA	NA	NA	NA	1,3	NA	NA	NA	NA	0	0
Tilidin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Paracetamol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Tramadol	NA	NA	6,6	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	0
Etoricoxib	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Oxycodon	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Flupirtin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Tapentadol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Sertralin	0,1	NA	NA	NA	1,7	0	NA	NA	NA	0	0
Escitalopram	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Bupropion	1,2	1,2	NA	NA	0,1	0	0	NA	NA	0	0
Agomelatin	0,7	NA	NA	NA	NA	0	NA	NA	NA	NA	0
Paroxetin	0,2	NA	NA	NA	0,6	0	NA	NA	NA	0	0
Fluoxetin	7,9	NA	NA	NA	6,9	0	NA	NA	NA	0	0
Hypericin (Johanniskraut)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Moclobemid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Tianeptin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Amitriptylinoxid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Tranlycypromin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Haloperidol	0,6	0	0	0	0,4	0	0	0	0	0	0
Paliperidonpalmitat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Levomepromazin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Perazin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Flupenthixoldecanoat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Fluphenazin	2,6	0	NA	NA	0,2	0	0	NA	NA	0	0
Prothipendyl	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Zuclopenthixol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Benperidol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Zuclopenthixoldecanoat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Tiaprid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Fluphenazindecanoat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Clopenthixol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Trifluoperidol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Levosulpirid	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Delorazepam	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Prazepam	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Dikalium-Clorazepat	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Lormetazepam	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Amlodipin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Atenolol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Betaxolol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Bisoprolol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Candesartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Captopril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Carvedilol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Cilazapril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Diltiazem	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Doxazosin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Enalapril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Eprosartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Irbesartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Lercarnidipin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Lisinopril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Losartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Metoprolol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Minoxidil	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Moxonidin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Nebivolol	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Nifedipin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Nitrendipin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Perindopril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Propranolol	NA	NA	NA	NA	7,5	NA	NA	NA	NA	0	0
Ramipril	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Urapidil	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Valsartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Verapamil	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0

Wirkstoff	RB H1	RB GABA-A	RB κ -Opioid	RB μ -Opioid	RB α -2	Last H1	Last GABA-A	Last κ -Opioid	Last μ -Opioid	Last α -2	Sedative Last
Felodipin	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0
Olmesartan	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0

RB: Rezeptorbesetzung des jeweiligen Rezeptorsystems; Last: sedative Last des jeweiligen Rezeptorsystems; Sedative Last: Summe der sedativen Last über alle berechneten Rezeptorsysteme hinweg

Tabelle 15 Verteilung aller untersuchten Variablen zwischen Vigilanzgeminderten und der Kontrollgruppe

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Alter	Demographie	logistische Regression	NA	0,048	[0,019;0,079]	NA	NA	NA	NA	0,002
Männer	Demographie	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	39	101	NA	NA	0,902
Frauen	Demographie	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	55	149	NA	NA	0,902
BMI	Demographie	logistische Regression	NA	-0,081	[-0,149;-0,019]	NA	NA	NA	NA	0,014
Länge des Krankenhausaufenthalts	Morbidität	logistische Regression	NA	0,019	[0,003;0,035]	NA	NA	NA	NA	0,021
Anzahl an Diagnosen	Morbidität	logistische Regression	NA	0,150	[0,094;0,210]	NA	NA	NA	NA	3,78x10 ⁻⁰⁷
U50.50: Sehr schwere motorische Funktionseinschränkung	Morbidität	Exakter Fisher Test	77	NA	NA	24	11	7,394	[3,297;17,610]	6,33x10 ⁻⁰⁶
R13.0: Dysphargie	Morbidität	Exakter Fisher Test	77	NA	NA	14	2	21,49	[4,778;198,283]	3,38x10 ⁻⁰⁵
F05.1: Delir bei Demenz	Morbidität	Exakter Fisher Test	77	NA	NA	21	13	5,213	[2,359;11,939]	0,001
U51.10: Mittlere Kognitive Funktionseinschränkung	Morbidität	Exakter Fisher Test	77	NA	NA	48	188	0,345	[0,204;0,584]	0,002
N39.0: Harnwegsinfektion	Morbidität	Exakter Fisher Test	77	NA	NA	31	32	3,339	[1,819;6,141]	0,003
MMSE	Morbidität	logistische Regression	NA	-0,063	[-0,111;-0,016]	NA	NA	NA	NA	0,009

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Barthel-Index	Morbidität	logistische Regression	NA	-0,036	[-0,049;-0,025]	NA	NA	NA	NA	1,96x10 ⁻⁰⁹
Erweiterter Barthel-Index	Morbidität	logistische Regression	NA	-0,049	[-0,069;-0,030]	NA	NA	NA	NA	5,92x10 ⁻⁰⁷
Orientierung zur Person	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	66	214	0,387	[0,203;0,743]	0,002
Orientierung zum Ort	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	29	152	0,289	[0,166;0,494]	1,14x10 ⁻⁰⁶
Orientierung zur Zeit	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	24	121	0,371	[0,208;0,645]	1,78x10 ⁻⁰⁴
Orientierung zur Situation	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	26	132	0,346	[0,196;0,596]	4,25x10 ⁻⁰⁵
Station 23A	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	13	89	0,291	[0,141;0,564]	5,98x10 ⁻⁰⁵
Station 23B	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	36	98	NA	NA	0,902
Station 23C	Morbidität	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	45	63	2,717	[1,608;4,602]	8,43x10 ⁻⁰⁵
Compliance	Patientenwille	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	29	72	0,554	[0,272;1,124]	0,092
Anzahl an Wirkstoffen	Pharmakologie	logistische Regression	NA	0,129	[0,075;0,185]	NA	NA	NA	NA	4,85x10 ⁻⁰⁶
Bedarfsmedikation	Pharmakologie	Exakter Fisher Test	NA	NA	NA	1.980	1.989	1,956	[1,834;2,085]	3,40x10 ⁻⁹³
Elektrolyte	Pharmakologie	Exakter Fisher Test	80	NA	NA	34	20	6,471	[3,352;12,791]	1,41x10 ⁻⁰⁷
Enoxaparin-Natrium	Pharmakologie	Exakter Fisher Test	80	NA	NA	30	34	2,967	[1,620;5,430]	0,022
Quetiapin	Pharmakologie	Exakter Fisher Test	80	NA	NA	42	62	2,442	[1,440;4,144]	0,045
Risperidon	Pharmakologie	Exakter Fisher Test	80	NA	NA	67	126	2,436	[1,428;4,240]	0,048

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Körpertemperatur	Physiologie	logistische Regression	NA	0,331	[0,158;0,506]	NA	NA	NA	NA	1,90x10 ⁻⁰⁴
Blutzucker	Physiologie	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,419
Glykiertes Hämoglobin	Physiologie	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,512
Systole	Physiologie	logistische Regression	NA	-0,008	[-0,012;-0,005]	NA	NA	NA	NA	1,44x10 ⁻⁰⁷
Diastole	Physiologie	logistische Regression	NA	-0,008	[-0,014;-0,003]	NA	NA	NA	NA	0,002
Puls	Physiologie	logistische Regression	NA	0,005	[0,001;0,010]	NA	NA	NA	NA	0,026
Sauerstoffsättigung	Physiologie	logistische Regression	NA	-0,107	[-0,169;-0,048]	NA	NA	NA	NA	4,54x10 ⁻⁰⁴
Natrium	Labor	logistische Regression	NA	0,081	[0,052;0,111]	NA	NA	NA	NA	7,37x10 ⁻⁰⁸
Kalium	Labor	logistische Regression	NA	-0,782	[-1,036;-0,533]	NA	NA	NA	NA	1,05x10 ⁻⁰⁹
Calcium	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,671
Kreatinin	Labor	logistische Regression	NA	0,340	[0,078;0,603]	NA	NA	NA	NA	0,011
Harnstoff-N	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,189
Hämoglobin	Labor	logistische Regression	NA	-0,102	[-0,165;-0,040]	NA	NA	NA	NA	0,001
Hämatokrit	Labor	logistische Regression	NA	-0,026	[-0,048;-0,005]	NA	NA	NA	NA	0,017
Harnsäure	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,204

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Glutamat-Oxalacetat- Transaminase	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,286
Glutamat-Pyruvat- Transaminase	Labor	logistische Regression	NA	-0,016	[-0,026;-0,007]	NA	NA	NA	NA	0,001
Gamma-Glutamyltransferase	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,669
Alkalische Phosphatase	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,997
Gesamt-Cholesterin	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,452
High Density Lipoprotein	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,558
Low Density Lipoprotein	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,344
Triglyceride	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,469
INR	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,108
C-reaktives Protein	Labor	logistische Regression	NA	0,013	[0,008;0,017]	NA	NA	NA	NA	6,18x10 ⁻⁰⁸
Leukozyten	Labor	logistische Regression	NA	0,074	[0,025;0,124]	NA	NA	NA	NA	0,003
Erythrozyten	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,111
Thrombozyten	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,403
Thyrotropin	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,843

Variable	Kategorie	Test	N(Tests)	Beta	KI Beta [2,5%;97,5%]	N(Vigi)	N(Kontrolle)	OR	KI OR [2,5%;97,5%]	Adjustierter p-Wert
Folsäure	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,209
Vitamin B12	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,273
Vitamin D3	Labor	logistische Regression	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0,484

KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; N(Vigi): Beobachtungen in der vigilanzgeminderten Gruppe; N(Kontrolle): Beobachtungen in der Kontrollgruppe; INR: International Normalized Ratio
Bei signifikanten Unterschieden ($p < 0,05$) wurde für intervall- und verhältnisskalierte Variablen der beta-Koeffizient und für nominale Variablen eine Odds Ratio als Effektgröße berechnet.

Danksagung

Ich möchte meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. Ekkehard Haen meinen tiefsten Dank dafür aussprechen, dass er mich in allen Aspekten meiner Promotionsarbeit umfassend unterstützt hat. Ich habe es sehr geschätzt, dass ich eigenständig verschiedene Projekte verfolgen durfte und dass er mich immer ermutigt hat, mein Wissen in Vorträgen und Workshops weiterzugeben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Stephan Schiekofer für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Anwendungsbeobachtung.

Ich bedanke mich herzlich bei Prof. Dr. Jens Schlossmann mit seiner Arbeitsgruppe am Lehrstuhl für Pharmakologie und Toxikologie für die wissenschaftlichen Anregungen und Diskussionen.

Meinen lieben Kollegen möchte ich meinen Dank für die wissbegierige Zeit mit verschiedenen Kongressbesuchen und den konstruktiven Austausch, der immer ein Gewinn für beide Seite war, aussprechen.

Von Herzen danke ich Dr. Tobias Strunz, der mit immer eine Stütze war, und meinen Eltern, Elisabeth und Ernst Geiben, für die kontinuierliche Förderung meiner persönlichen und fachlichen Entwicklung.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe des Literaturzitats gekennzeichnet.

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe eines Promotionsberaters oder anderer Personen in Anspruch genommen. Niemand hat von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift