



Centre  
hospitalier  
universitaire  
vaudois

DÉPARTEMENT DE PSYCHIATRIE, CHUV  
CH -1008 PRILLY-LAUSANNE  
SWITZERLAND



## Arzneimittelsicherheit bei Off-Label-Use

SGAMSP 13. Jahrestagung : Workshop

# Therapeutic Drug Monitoring: Sinnvolle Anwendung von Plasmaspiegel- Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

**Alice Walder und Pierre Baumann**

[pierre.baumann@chuv.ch](mailto:pierre.baumann@chuv.ch)

Bern, 12. November 2015

# **TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen**

*siehe auch Artikel*

## **Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) von psychotropen Pharmaka in Kombination mit anderen Untersuchungen: Bedeutung für die Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie**

Pierre Baumann <sup>1a\*</sup> und Alice Walder <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Département de Psychiatrie, DP-CHUV, Universität Lausanne, Prilly-Lausanne, Schweiz

<sup>2</sup> Psychiatrische Privatklinik, Klinik Kilchberg, Kilchberg, Schweiz und Ambulanz Seefeld, Zürich

Psychiatrie & Neurologie 15 (5) (2015) 22 – 25

Erhältlich als „open“ unter

<https://www.rosenfluh.ch/media/psychiatrie-neurologie/2015/05/Arzneimittelsicherheit-in-der-Psychiatrie-Therapeutisches-Drug-Monitoring-von-psychotropen-Pharmaka.pdf>

# Off-Label Drug Prescription (unlicensed prescription) :

## The 4 « D's » : Diagnosis, Demography, Dose, Duration

Off-Label Category	Description	Examples
Diagnosis (« Disorder »)	Prescription of an unlicensed drug for the particular psychiatric disease	Topiramate: alcoholism
Demography	Prescription of an unlicensed drug for the concerned population	Some antipsychotics for children and adolescents
Dose	Prescription of a drug dose which lies outside the authorised range	Prescription of antidepressants in « high » doses; cf also quetiapine
Duration	Prescription of a drug during a period outside of the authorised time range	Benzodiazepines : insomnia; Risperidone: agitation in elderly patients

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

## Choice of a medication

- SPC (Summary of product characteristics)
- Guidelines (comprise many unlicensed drugs)
- Metaanalyses: consider preferentially efficacy, somewhat less adverse effects

Level of evidence:

C: Case reports: lowest levels (efficiency), but precious regarding adverse effects

**Aber: In Guidelines werden nie hohe, off-label Dosen empfohlen!!!**

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

Tabelle 2. Indikationen zur Anforderung einer Blutspiegelmessung von psychotropen Pharmaka im Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit

Pierre Baumann und Alice Walder  
Psychiatrie & Neurologie 15 (5) (2015) 22 – 25

<https://www.rosenfluh.ch/media/psychiatrie-neurologie/2015/05/Arzneimittelsicherheit-in-der-Psychiatrie-Therapeutisches-Drug-Monitoring-von-psychotropen-Pharmaka.pdf>

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

<b>Indikation</b>	<b>Begründung für TDM im Zusammenhang mit Arzneimittelsicherheit (Beispiele)</b>
Dosisfindung nach Eindosierung oder Dosisänderung	Bei Lithium, trizyklischen Antidepressiva, Clozapin, welche eine enge therapeutische Breite aufweisen
Obligatorisches TDM aus Gründen der Arzneimittelsicherheit	TDM ist wegen seines hohen Toxizitätspotentials für Lithium obligatorisch
Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz	Im Falle einer Behandlung mit SSRI können Entzugssymptome falsch als „Intoxikationssymptome“ interpretiert werden
Kein/ungenügendes Therapieansprechen bei empfohlener Dosis	Complianceprobleme, Umweltfaktoren (Rauchen, Metabolismus induzierende Komedikationen), genetische Besonderheiten des Metabolismus
Unerwünschte Arzneimittelwirkung bei empfohlener Dosis	Diese kann bei hohen Medikamentenplasmaspiegeln als Folge einer pharmakokinetischen Interaktion oder einer genetischen Defizienz des Metabolismus auftreten

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

<b>Indikation</b>	<b>Begründung für TDM im Zusammenhang mit Arzneimittelsicherheit (Beispiele)</b>
Kombination von Medikamenten mit Wechselwirkungspotenzial	Hohe Medikamentenspiegel als Folge einer Interaktion zwischen einem Substrat und einem Hemmer eines gleichen Enzyms
TDM in Pharmakovigilanzprogrammen	Hilfreich, um zwischen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Interaktionen zu unterscheiden
Rückfallprävention unter Erhaltungstherapie	Bei längerer Behandlung nimmt die Wahrscheinlichkeit eines Mangels an Compliance zu
Rezidiv unter Erhaltungstherapie bei empfohlener Dosis	Idem
Genetische Besonderheit im Arzneimittelmetabolismus (Defektmutante, Genmultiplikation)	TDM sollte vor einer Genotypisierung stattfinden: sie stellt eine Form von Phänotypisierung dar. Je nach Ergebnis wird dann eine Genotypisierung empfohlen

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

<b>Indikation</b>	<b>Begründung für TDM im Zusammenhang mit Arzneimittelsicherheit (Beispiele)</b>
Schwangere oder stillende Patientin	Der Metabolismus von gewissen Psychopharmaka kann bei schwangeren Patientinnen Besonderheiten aufweisen. TDM hilft, eine möglichst tiefe aber noch wirksame Dosis zu wählen
Patient im Kindes- oder Jugendalter (bis 18 Jahre)	Die meisten Medikamente werden bei diesen Patienten off-label verschrieben. TDM bietet zusätzliche Sicherheit bei der optimalen Einstellung der Dosis
Alterspatient (> 65 Jahre)	TDM bietet zusätzliche Sicherheit bei der optimalen Einstellung der Dosis bei dieser fragilen Population, bei welcher der Metabolismus verlangsamt sein kann und welche häufig unter Komorbiditäten leidet und Komedikationen erhält

# TDM - Plasmaspiegel-Bestimmungen bei Off-Label Verschreibungen

<b>Indikation</b>	<b>Begründung für TDM im Zusammenhang mit Arzneimittelsicherheit (Beispiele)</b>
Patient mit verminderter Intelligenz	Höheres Risiko von Complianceproblemen
Patient mit pharmakokinetisch relevanter Komorbidität (z.B. Leberfunktionsstörung, Niereninsuffizienz)	Metabolisierung und Ausscheidung von Medikamenten beeinträchtigt: Risiko für Intoxikationen
Forensischer Patient	Risiko von Mangel an Compliance (Automedikation, Polymedikation, interagierende Drogen)

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Arzt mit Anfrage:

Patient hat Zwangsstörungen, seit vielen Jahren 50 mg/Tag Escitalopram.

Seine Spiegel:

Escitalopram (Esc) 13 ng (norm 15-80 ng)

Desmethylescitalopram (Desc) 10 ng (norm 9-19 ng)

Vor ca. 5 Jahren: noch 19 ng/ml von Esc und Desc.  
(Auch nicht sehr hoch).

Einzigste co-medikation Sequase 75mg. (kein Interaktionspotential mit Escitalopram)

Frage PB: Warum Esc, wenn unwirksam bei normalen Dosen?  
Warum nicht andere SSRI? zB Sertralin?

Bemerkung: Scheinbar keine Nebenwirkungen

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Analyse

„Normwerte“ Escitalopramspiegel aus:

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195-235

## AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011



### Authors

C. Hiemke<sup>1</sup>, P. Baumann<sup>2</sup>, N. Bergemann<sup>3</sup>, A. Conca<sup>4</sup>, O. Dietmaier<sup>5</sup>, K. Egberts<sup>6</sup>, M. Fric<sup>7</sup>, M. Gerlach<sup>6</sup>, C. Greiner<sup>8</sup>, G. Gründer<sup>9</sup>, E. Haen<sup>10</sup>, U. Havemann-Reinecke<sup>11</sup>, E. Jaquenoud Sirot<sup>12</sup>, H. Kirchherr<sup>13</sup>, G. Laux<sup>7</sup>, U. C. Lutz<sup>14</sup>, T. Messer<sup>15</sup>, M. J. Müller<sup>16</sup>, B. Pfuhlmann<sup>17</sup>, B. Rambeck<sup>18</sup>, P. Riederer<sup>17</sup>, B. Schoppek<sup>19</sup>, J. Stingl<sup>20</sup>, M. Uhr<sup>21</sup>, S. Ulrich<sup>22</sup>, R. Waschgler<sup>23</sup>, G. Zernig<sup>24</sup>

Free downloading :  
[www.agnp.de](http://www.agnp.de)

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Analyse

„Normwerte“ Escitalopramspiegel aus:

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44: 195-235

### **Warum so niedrige Spiegel? Hypothesen?**

Compliance?

Alter? Das Alter des Patienten ist nicht bekannt, denn mit höherem Alter steigen auch die Escitalopramspiegel bei mit Escitalopram behandelten Patienten.

Escitalopramspiegel: sehr niedrig für 50 mg/Tag, denn nach Hiemke et al (2011):

Dosis-korrigierte Plasmaspiegel bei dieser Dosis:

0.58 ng/mL/mg – 1.54 ng/mL/mg

Bei diesem Patienten: dosiskorrigierte Plasmaspiegel

(13 ng/mL : 50 mg/Tag) 0.26 ng/mL/mg Escitalopram.

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Analyse

### **Also warum so niedrige Spiegel? Hypothesen?**

Citalopram, Escitalopram:

Metabolismus hauptsächlich durch CYP3A, CYP2C19, CYP2D6.

Rochat B, Amey M, Gillet M et al. Identification of three cytochrome P450 isozymes involved in N-demethylation of citalopram enantiomers in human liver microsomes. Pharmacogenetics 1997; 7: 1-10

**Hypothese: Der Patient könnte ein ultraschneller Metabolisierer sein, wobei dieser Phänotyp für alle 3 Enzyme beschrieben wurde.**

CYP2C19 : meist Hauptrolle beim Metabolismus von Escitalopram.

Patient mit Genotypus CYP2C19\*17/\*17 ? -> Dann: ultraschneller Metabolismus

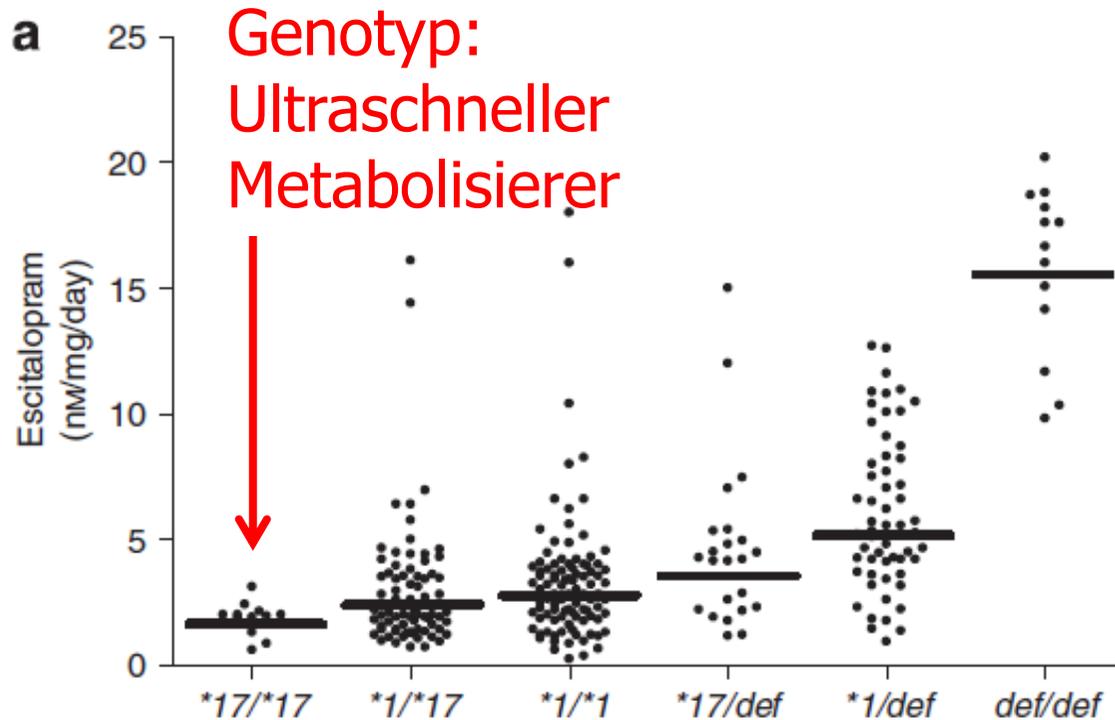
Bei diesen Patienten ist das Verhältnis Metabolit/Muttersubstanz höher als bei Patienten mit „normalem“ Enzym

Rudberg I, Mohebi B, Hermann M et al. Impact of the ultrarapid CYP2C19\*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. Clin Pharmacol Ther 2008; 83: 322-327

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Vorschlag

Der Patient sollte deshalb auf CYP2C19 genotypisiert werden, aber auch auf CYP2D6 und CYP3A (evt Phänotypisierung mit Midazolam).

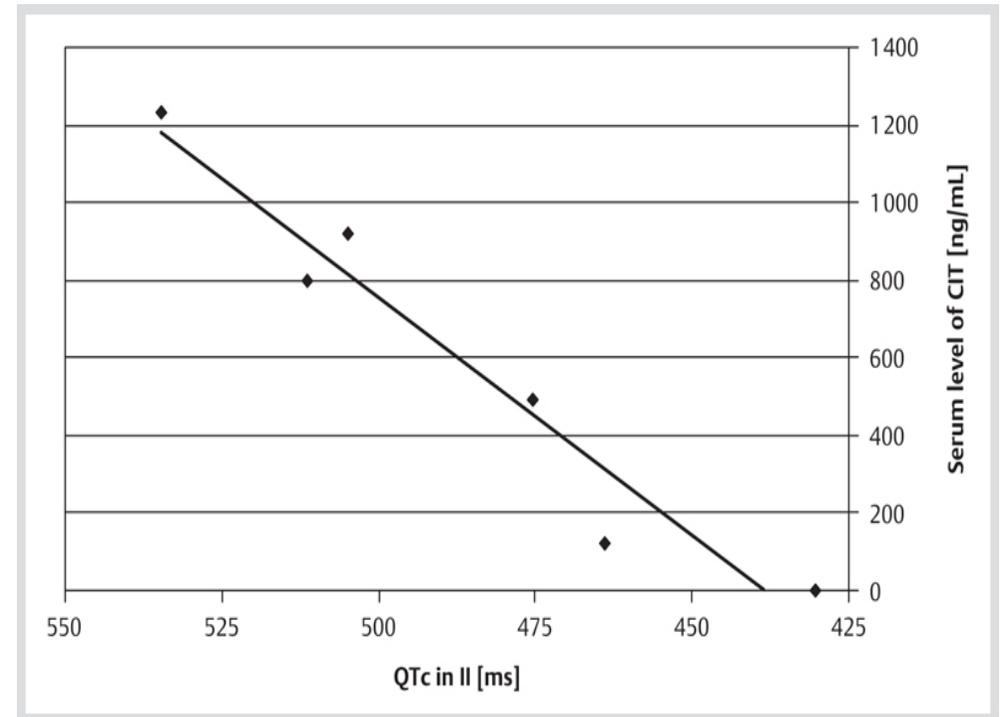
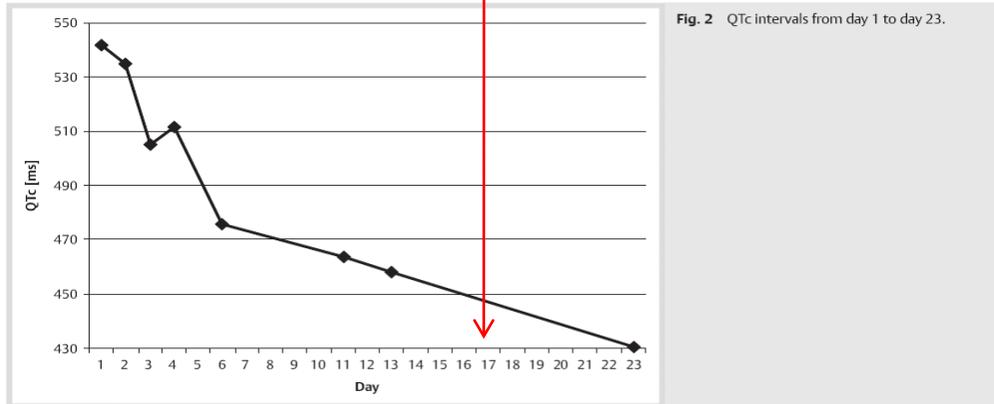
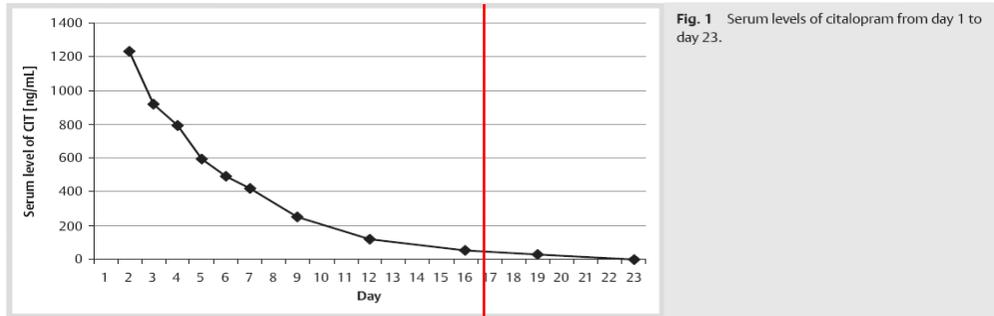


Plasmaspiegel von Escitalopram in Abhängigkeit vom CYP2C19 Genotyp

Rudberg I, Mohebi B, Hermann M, Refsum H, Molden E. 2008. Impact of the ultrarapid CYP2C19\*17 allele on serum concentration of escitalopram in psychiatric patients. Clin Pharmacol Ther 83:322-327.

# Niedrige Escitalopramspiegel bei hoher, off-label Dosis von Escitalopram

## Plasmaspiegel von Citalopram nach Intoxikation mit Citalopram – Zusammenhang mit QTc



Unterecker S et al. Correlation of QTc Interval ... Pharmacopsychiatry 2012; 45: 30–34

Verlauf des QTc – Intervalls bei einem Patienten nach Intoxikation mit Citalopram in Relation mit der Pharmakokinetik von Citalopram

Unterecker S, Warrings B, Deckert J, Pfuhlmann B. 2012. Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication--a case report. Pharmacopsychiatry 45:30-34.

# Zusammenfassung

Zahlreiche Indikationen für Plasmaspiegelbestimmungen von psychotropen Medikamenten bei off-label Verschreibungen

Zusätzliche pharmakogenetische Tests erwägen

Bei Interaktionsrisiko, eventuell Bestimmung der Medikation und Comedikation

TDM nur ein Werkzeug, aber wie weit juristische Bedeutung ? (zB im beschriebenen Fall mit Escitalopram?)

TDM nur ein Werkzeug, aber noch besser : Off-label wenn möglich vermeiden