

Therapeutisches Drug Monitoring von psychotropen Pharmaka in Kombination mit anderen Untersuchungen und Arzneimittelsicherheit

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) sind besonders häufig bei Kombinationstherapien mit psychotropen Pharmaka als Folge von pharmakokinetischen und/oder pharmakodynamischen Interaktionen. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) gilt als wertvolles Werkzeug zur Therapieoptimierung, um pharmakokinetische von rein pharmakodynamischen Faktoren abzugrenzen. Dies wird hier an einer Patientin demonstriert, welche unter einer Kombination von Olanzapin, Citalopram und Pantoprazol schwerwiegende Herzrhythmusstörungen aufwies. Es stellt sich die Frage, wieweit solche UAW vermeidbar sind.



Pierre Baumann



Alice Walder

von Pierre Baumann und Alice Walder¹

Einführung

Die schon weit über 1000-mal zitierte Analyse von prospektiven Studien zur Inzidenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) in Spitälern der USA berichtet über eine Inzidenz von schwerwiegenden UAW im Jahr 1994 von 6,7 Prozent (2 216 000 Patienten); diejenige von fatalen UAW erreichte 0,32 Prozent (106 000 Patienten). Diese gehören demnach zu den häufigsten Todesursachen (nämlich zwischen dem 4. und 6. Rang). Betrachtet man die Patienten, die wegen einer schwerwiegenden UAW hospitalisiert wurden, so waren es 4,7 Prozent, wobei 0,13 Prozent der Patienten starben. Seit über 35 Jahren sammelt und analysiert das Projekt AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) schwerwiegende UAW in psychiatrischen Institutionen von deutschsprachigen Ländern (1). Das Risiko eines Auftretens von UAW lässt sich vermindern, wenn einige Kriterien zu ihrer Vermeidung berücksichtigt werden (Kasten 1) (2, 3).

Bereits die Bejahung eines einzigen Punktes definiert nach den Autoren deren Vermeidbarkeit. Diese Kriterien enthalten mehrere Punkte, welche auf die Nützlichkeit von therapeutischem Drug Monitoring (TDM) hinweisen, nämlich explizit die Kriterien 3 und 6 und implizit die Punkte 2 und 7. Tatsächlich ist das TDM von psychotropen Pharmaka nicht nur ein wertvolles Werkzeug zur Dosisfindung für das Erreichen des Bereiches mit der optimalen therapeutischen Wirkung, sondern auch für die Vermeidung von UAW. Das TDM kann auch helfen, die häufigen Verschreibungsfehler nachträglich zu «korrigieren» (4). Kasten 2 stellt eine Liste der wichtigsten Indikationen von TDM dar, wobei die meisten davon für eine sicherere Anwendung der Medikamente stehen (5).

Die folgende Fallbeschreibung fokussiert nicht nur auf die Anwendung von TDM als alleinige Massnahme zur Therapieüberwachung. Sie zeigt auch, wie verschiedene klinische und labortechnische Untersuchungen zur Aufklärung von UAW beitragen können und damit die notwendigen Schritte zu einer Therapieoptimierung bieten.

Fallbeschreibung:

Therapeutisches Drug Monitoring und kardiologische Untersuchungen bei einer 46-jährigen Patientin mit einer paranoiden Schizophrenie (F20-o).

Während eines stationären Aufenthalts wurde eine kardiologische Reizleitungsstörung im Sinne eines Rechtsschenkelblockes (RSB) festgestellt. Als 25-Jährige wurde sie erstmals wegen einer depressiven Episode in einer psychiatrischen Tagesklinik behandelt. Mit 27 Jahren sei eine – wie auch bei späteren Episoden – rasch wieder abklingende Psychose aufgetreten. Die auch psychotherapeutisch behandelte Patientin nahm seit der letzten psychiatrischen Hospitalisierung zur stimmungsstabilisierenden und antidepressiven Unterstützung 20 mg/Tag Escitalopram, 1000 mg/Tag Valproat sowie 12,5 mg/Tag Olanzapin als Antipsychotikum ein. Weitere Komedikationen waren 0,125 mg/Tag Levothyroxin, 40 mg/Tag Pantoprazol, sowie Vitamin-D₃-Tropfen (1000 IE/Tag). Eine paranoid-psychotische Symptomatik sei unter dieser Medikamentenkombination nicht mehr aufgetreten. Seither bestehe aber im Elektrokardiogramm ein bisher nicht bekanntes Rechtsschenkelblockbild (Abbildung 1). Die Patientin hatte panische Angst, dass diese Störung durch die Psychopharmaka ausgelöst worden war. Sie wünschte deshalb eine möglichst baldige Absetzung der verursachenden Medikation. Eine ausgedehnte kardiologische Kontrolle mit zusätzlichem Herz-MRI ergab keine Hinweise für eine organische Ursache oder eine idiopathische Genese. Da die

Patientin nach mehreren psychiatrischen Klinikaufenthalten unter der gegenwärtigen Medikation erstmals sich länger dauernd stabilisieren konnte, wurden Nutzen und Risiko evaluiert und die Medikation vorerst unverändert fortgeführt, zumal bei der Untersuchung derzeit keine QTc-Zeitverlängerung im Elektrokardiogramm festgestellt wurde. Kardiologisch wurde die Patientin deswegen aber halbjährlich nachbetreut.

Die Laboruntersuchungen ergaben bei dieser Patientin eine leichte Hyponatriämie (132 mmol/l [empfohlener Bereich: 135–148 mmol/l]), ein leicht erniedrigtes Kreatinin (60 mmol/l [62–124 mmol/l]) und ein erhöhtes CRP (C-reaktives Protein) (11 mg/l [< 5 mg/l]). Die Plasmaspiegel von Escitalopram (219 nmol/l [46–247 nmol/l]), Valproat (489 μ mol/l [170–700 μ mol/l]) und Olanzapin (219 nmol/l [64–256 nmol/l]) lagen alle im therapeutischen Bereich.

Beurteilung der Situation

Kardiologische Aspekte: Das Auftreten von Rhythmus- und Reizleitungsstörungen unter Therapie mit Antidepressiva und Antipsychotika wurde ganz allgemein auch in den bereits erwähnten AMSP-Untersuchungen festgestellt (Abbildung 2). Die Analyse pharmakodynamischer Ursachen erlaubt zunächst die Vermutung, dass bei dieser Patientin vor allem die Kombination Escitalopram und Olanzapin als Ursache für die Reizleitungsstörung des Herzens zu sehen ist (6–8). Unter Escitalopram ist das gleichzeitige Auftreten von RSB und QT-Verlängerung beschrieben worden (7). Als Ursache wird eine Veränderung der Elektrolyte, speziell des Natrium- und Kalium-, seltener des Magnesium- oder Kalziumgehalts gesehen. Eine Hyponatriämie als Folge eines Syndroms der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH) ist als häufigste UAW von SSRI bekannt, aber auch unter Olanzapin allein (9) oder in Kombination mit Escitalopram sind Fälle beschrieben worden (10). Unter Escitalopram kann dies bereits schon in tiefer Dosierung auftreten (11). Frauen sind davon besonders betroffen. Veränderungen der Natrium/Kalium-Konzentration beziehungsweise -kanäle können zum Long- oder Short-QT-Syndrom führen. Da dadurch die Repolarisation des Aktionspotenzials verändert wird, ist das Risiko für gefährliche Herzrhythmusstörungen (Arrhythmien) erhöht. Bei einem kompletten RSB, wie dies bei der Patientin vorliegt, ist die Überleitung der elektrischen Impulse im rechten Tawara-Schenkel reduziert oder blockiert. Wenn ein Faszikel des linken Tawara-Schenkels funktionstüchtig bleibt, kann sich die Erregung von dessen Endästen zur Muskulatur der rechten Herzkammer ausbreiten. Deren Muskelzellen werden aber später depolarisiert als jene der linken Herzkammer. Die möglichen Ursachen eines Rechtsschenkelblocks sind vielfältig. Am häufigsten treten RSB-Bilder bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit auf, können aber auch unter Psychopharmaka (speziell unter Trizyklika) vorkommen (12).

Valproat kann hingegen nebst der stimmungsstabilisierenden Wirkung auch einen reizleitungsstabilisierenden Effekt haben (13). Allerdings muss dieser Befund noch in weiteren Studien überprüft werden.

Pantoprazol kann unter gewissen Bedingungen, nämlich wenn bei seiner Verabreichung erniedrigte Magnesium- und Kaliumspiegel beobachtet werden, ebenfalls

Kasten 1:

Kriterien für die Vermeidbarkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW, nach [2,3])

1. Wurde das Medikament für die klinische Situation des Patienten als nicht angemessen betrachtet?
2. War die Dosis, die Applikationsart und/oder die Frequenz der Verabreichung dem Alter, Gewicht und Krankheitszustand des Patienten nicht angemessen?
3. Wurden die erforderlichen Plasmaspiegel des Medikaments (TDM) nicht gemessen oder andere notwendige Labortests nicht durchgeführt?
4. Gab es in der Anamnese schon früher ein Auftreten von allergischen oder anderen Reaktionen auf das Medikament?
5. Gab es bei der UAW eine Interaktion zwischen den Medikamenten?
6. Wurde ein toxischer Plasmaspiegel des Medikaments dokumentiert?
7. War eine mangelhafte Compliance in die UAW involviert?



Abbildung 1: EKG: Brustwandableitungen (V1–V6). In den Brustwandableitungen V1 und V2 zeigt sich die für den Rechtsschenkelblock typische M-förmige Aufspaltung des QRS-Komplexes bei verlängerter QRS-Zeit ($> 0,12$ s).

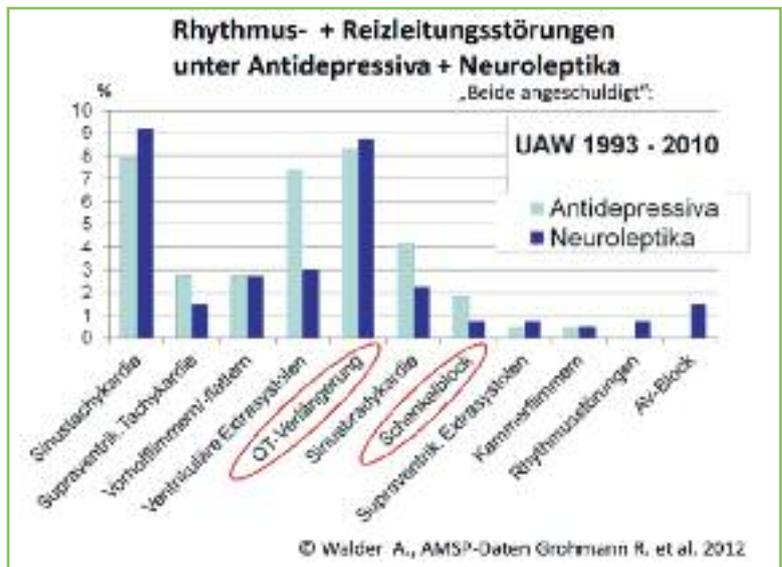


Abbildung 2: Auswertungen kardialer unerwünschter Wirkungen von Psychopharmaka. Ergebnisse aus dem Arzneimittelsicherheitsprojekt AMSP (1993–2010).

ein Risiko für eine QT-Verlängerung darstellen (bei dieser Patientin war der Kaliumspiegel im Normbereich). Gemäss Fachinformation ist die gleichzeitige Anwendung von Escitalopram mit Wirkstoffen, die das QT-Intervall verlängern, kontraindiziert. Beide Wirkstoffe – sowohl Escitalopram (bei dieser Patientin in Maximaldosis) als auch Olanzapin – haben das Potenzial zur QT-Verlängerung, und es besteht deshalb ein Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen – inklusive «Tor-

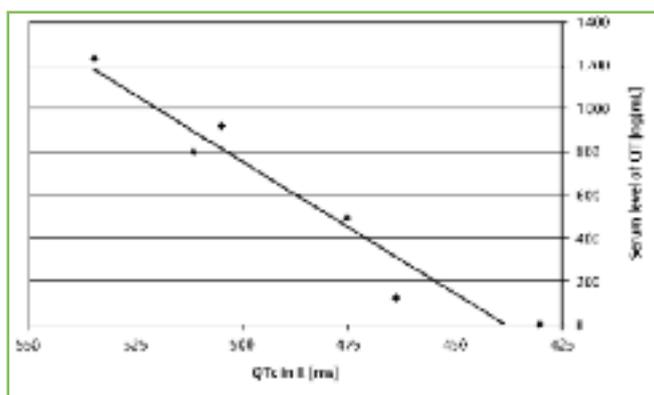


Abbildung 3: Verlauf des QTc-Intervalls bei einem Patienten nach Intoxikation mit Citalopram in Relation mit der Pharmakokinetik von Citalopram (19)

sades de pointes», trotz auch anderweitiger Berichte, wonach bei beiden Medikamenten eine QT-Verlängerung selten oder nur in bescheidenem Masse auftritt (14–16). Aber immerhin wurde für Olanzapin zwar eine bescheidene, aber dosisabhängige QT-Verlängerung beobachtet (16).

Pharmakokinetische Aspekte: In diesem Zusammenhang sind zwei Fallstudien von Interesse, wonach nach einer Überdosis von Citalopram (welches ein grösseres Risiko für Herzrhythmusstörungen darstellt als Escitalopram) eine bedeutende QT-Verlängerung gemessen wurde, die sich aber mit dem Abfall der Plasmaspiegel von Citalopram normalisierte (Abbildung 3).

Es gibt auch Hinweise dafür, dass Pantoprazol den Metabolismus von Escitalopram, dem aktiven Enantiomer von Citalopram, in geringem, aber dennoch signifikantem Ausmass hemmen kann (17). Dies geschieht über eine Hemmung von CYP2C19, welches für den Abbau dieser Antidepressiva massgeblich ist. Nun wurden aber bei dieser Patientin Plasmaspiegel von Citalopram und Olanzapin gemessen, welche – jeder für sich isoliert betrachtet – im empfohlenen therapeutischen Bereich lagen. Da in Bezug auf ihre kardiale Wirkung die beiden Medikamente synergistisch wirken, müssten die Plasmaspiegel «additiv» betrachtet werden. Natürlich gibt es keine Studien über eine toxische Schwelle von Plasmaspiegeln bei der Kombination der beiden Medikamente. Der Fall zeigt, dass in diesem Fall nicht Verlass ist auf optimale Plasmaspiegelbereiche, welche nur für Monotherapien gelten.

Fazit

Zusammenfassend gilt deshalb die Schlussfolgerung, dass bei einer Psychopharmakakombination, welche möglicherweise eine kardial gefährliche unerwünschte Wirkung verursacht und trotzdem eingesetzt wird, EKG-Kontrollen initial sowie bei jeder Dosissteigerung durchzuführen sind. Die Psychopharmakotherapie verstärkt durch negative Beeinflussung zusätzlich das kardiale Risiko. Im Prinzip ist die Kombination von Citalopram mit Olanzapin kontraindiziert, weshalb Punkt 2 der Kriterien für die Vermeidung von UAW eigentlich erfüllt ist (Kasten 1). Es muss weiterhin berücksichtigt werden, dass psychiatrische Patienten durch ihre Erkrankung sowieso ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben (18). Psy-

chisch kranke Patienten benötigen deshalb dringend eine interdisziplinäre Versorgung und ein adäquates TDM, da speziell auch Internistika in Kombination mit Psychopharmaka zu gefährlichen Interaktionen führen können. Gerade bei dieser geschilderten Patientin gilt es, Nutzen und Risiko einer Psychopharmakatherapie sorgfältig abzuwägen und die Patientin individuell zu beraten. Da bei der Patientin verschiedene medikamentöse Umstellungsversuche der Psychopharmakatherapie immer wieder zu einer Destabilisierung mit psychotischen Zuständen führte, wurde die aktuelle Medikation beibehalten. Die Patientin war einverstanden, die halbjährlichen kardialen Kontrolluntersuchungen durchzuführen und konnte so beruhigt werden. ●

Korrespondenzadresse:

Prof. Pierre Baumann
Dépt de psychiatrie-CHUV (DP-CHUV)
Site de Cery
Universität Lausanne
1008 Prilly-Lausanne
E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch

¹ Psychiatrische Privatklinik, Klinik Kilchberg, Kilchberg, Schweiz und Ambulanz Seefeld, Zürich.

Literatur:

- Grohmann R, Müller-Oerlinghausen B, Rütger E et al.: 25 years of drug surveillance in psychiatry: The AMSP system. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37 (suppl. 1): S1-S88.
- Schumock GT, Thornton JP: Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
- Ippa CA, Nelson LA, Elliott E et al.: Adverse drug reactions: a retrospective review of hospitalized patients at a state psychiatric hospital. *Hosp Pharm* 2013; 48: 931-935.
- Keers RN, Williams SD, Vattakatchery JJ et al.: Prevalence, nature and predictors of prescribing errors in mental health hospitals: a prospective multicentre study. *BMJ open* 2014; 4: e006084.
- Hiemke C, Baumann P, Bergemann N et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44: 195-235.
- Schreffler SM, Marraffa JM, Stork CM et al.: Sodium channel blockade with QRS widening after an escitalopram overdose. *Pediatr Emerg Care* 2013; 29: 998-1001.
- Snider RD. Case report: left bundle branch block-a rare complication of citalopram overdose. *Journal of the South Carolina Medical Association* 2001; 97: 380-382.
- Ciszowski K, Sein Anand J: Electrocardiographic abnormalities in acute olanzapine poisonings. *Przegląd Lekarski* 2011; 68: 422-425.
- Dudeja SJ, McCormick M, Dudeja RK: Olanzapine induced hyponatraemia. *The Ulster medical journal* 2010; 79: 104-105.
- Bakhla AK, Guria RT, Kumar A: A suspected case of olanzapine induced hyponatremia. *Indian journal of pharmacology* 2014; 46: 441-442.
- Pae CU, Wang SM, Lee SJ et al.: Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue? *Focus on citalopram*. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13: 197-205.
- Thanacoody HK, Thomas SH: Tricyclic antidepressant poisoning : cardiovascular toxicity. *Toxicological reviews* 2005; 24: 205-214.
- Kurt E, Emul M, Ozbulut O et al.: Is valproate promising in cardiac fatal arrhythmias? Comparison of P- and Q-wave dispersion in bipolar affective patients on valproate or lithium-valproate maintenance therapy with healthy controls. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 328-333.
- Czekalla J, Kollack-Walker S, Beasley CM, Jr: Cardiac safety parameters of olanzapine: comparison with other atypical and typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 2: 35-40.
- Wenzel-Seifert K, Wittmann M, Haen E: QTc prolongation by psychotropic drugs and the risk of Torsade de Pointes. *Deutsches Ärzteblatt international* 2011; 108: 687-693.
- Suzuki Y, Ono S, Sugai T et al.: Dose-dependent effects of olanzapine on QT intervals and plasma prolactin levels in Japanese patients with stable schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 2011; 26: 440-443.
- Gjestad C, Westin AA, Skogvoll E et al.: Effect of proton pump inhibitors on the serum concentrations of the selective serotonin reuptake inhibitors citalopram, escitalopram, and sertraline. *Ther Drug Monit* 2015; 37: 90-97.
- Chesney E, Goodwin GM, Fazel S: Risks of all-cause and suicide mortality in mental disorders: a meta-review. *World Psychiatry* 2014; 13: 153-160.
- Unterecker S, Warrings B, Deckert J et al.: Correlation of QTc interval prolongation and serum level of citalopram after intoxication – a case report. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 30-34.

Kasten 2:

Indikationen zur Anforderung einer Blutspiegelmessung von psychotropen Pharmaka im Zusammenhang mit der Arzneimittelsicherheit (5)

Indikation	Begründung für TDM im Zusammenhang mit Arzneimittelsicherheit (Beispiele)
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 Toxizitätspotenzials für Lithium obligatorisch.
Verdacht auf unzuverlässige Einnahme der Medikamente, unzureichende Adhärenz	Im Fall 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.
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.
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.
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).
Arzneimittelumstellung auf Generikum	Abfall der Wirkung oder Auftreten von Nebenwirkungen als Folge unterschiedlicher pharmakokinetischer Eigenschaften zwischen Originalpräparat und Generikum.

TDM: Therapeutisches Drug Monitoring, SSRI: selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer