

Der folgende Text wurde von Gabriel Eckermann (Externer Mitarbeiter am BKH Kaufbeuren) und Monika Singer (OÄ der PIA der kbo-Lech-Mangfall-Kliniken, BKH Agatharied) verfasst und allen PIA-Beauftragten in Bayern zugeschickt.

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

bitte bedenken Sie in der jetzigen Situation, dass es bei einer Infektionskrankheit mit Fieber und korrelierend mit einem Anstieg des CRP durch Cytokine zu einer Hemmung des Abbaus von bestimmten Medikamenten mit einem Anstieg der Wirkstoffkonzentrationen im Blut kommen kann. Ein erhöhter Medikamentenspiegel steigert die Gefahr unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit z. B. Vigilanzstörungen, erhöhtem Delir- und EPMS-Risiko.

Bei fieberhaften Infektionen mit CRP-Anstieg ist also an eine potenziell notwendige Reduktion der Medikamentendosierungen zu denken! Bestimmte Antibiotika mit Hemmeffekt auf CYP-Enzyme wie Ciprofloxacin oder Clarithromycin können den Spiegelanstieg noch zusätzlich verstärken. Bei Medikamenten wie Clozapin und Olanzapin sowie Duloxetin ist ebenfalls zu bedenken, dass das Pausieren oder Reduzieren des Rauchens normaler Zigaretten (nicht E-Zigaretten) während eines Infektes ebenfalls - durch Deinduktion von CYP1A2 - zu einem Anstieg des Spiegels bis zum Doppelten oder gar Dreifachen führen kann. Diese Patienten sind besonders gefährdet in Bezug auf eine Intoxikation.

Von einem Spiegelanstieg bei Fieber betroffen sind nachgewiesenermaßen Medikamente wie Clozapin (!), Risperidon, Quetiapin. Aber auch andere Substanzen sowie internistische Medikamente, z. B. auch Theophyllin, könnten dadurch betroffen sein, so dass auf Vigilanz, EPMS, Blutdruck, Herzfrequenz, QTc-Strecke etc. gut zu achten ist.

Insbesondere bei Clozapin-Patienten, die Fieber haben, aber auch bei Risperidon (und evtl. Quetiapin) sollte überlegt werden, die Dosierung zu verringern. Eine feste Regel hierfür ist nicht aufstellbar, jedoch ist eine ca. 30-50%ige Reduktion zu empfehlen. Klinische Überwachung und Spiegelkontrollen sollten unbedingt durchgeführt werden (Talspiegel morgens vor der Einnahme). Es sollte mit der Reduktion nicht auf das Spiegelergebnis gewartet werden, denn die Latenz von der Blutabnahme bis zur Übermittlung des Ergebnisses beträgt evtl. mehrere Tage und in dieser Zeit sind die Effekte der überhohen Medikamentenspiegel dann schon ausgeprägt vorhanden. Die Dosisreduktion sollte also erfolgen, sobald das Fieber und die CRP-Erhöhung auftreten.

Bei Depotpatienten ist im Einzelfall kritisch zu überlegen, wie derzeit vorzugehen ist. Das Depot ist nach Verabreichung über Wochen im Organismus wirksam, so dass die Dosis nicht mehr reduziert werden kann, wenn ein Patient Fieber bekommt. Die Überwachung ist daher bei einer Infektionserkrankung mit Fieber und CRP-Anstieg besonders sorgfältig vorzunehmen. Bei besonders gefährdeten Patienten ist eine Umstellung auf eine orale Gabe zu erwägen, jedoch **sehr kritisch** zu überdenken, da eine psychotische Exazerbation natürlich zu befürchten ist. Zudem ist einzukalkulieren, dass die Medikamentenspiegel bei Depotverabreichung niedriger sind als bei der oralen Gabe, also bei der Depotapplikation mehr „Luft nach oben“ ist. Und gerade Patienten mit Psychose sind in der derzeitigen Situation teilweise durch die Coronavirus-Angst mehr belastet und neigen eher zur Dekompensation. Dies ist immer zu bedenken.

Vor der Umsetzung der angeführten Überlegungen und Empfehlungen ist unbedingt die Anwendbarkeit beim individuellen Patienten zu überprüfen.

Medikamentenspiegel bei Fieber s. auch:

Haack M-J et al (2003), Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation, *European Neuropsychopharmacology* 13 (2003) 381-385

Hefner G et al, Inflammation and psychotropic drugs: the relationship between C-reactive protein and antipsychotic drug levels. Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016 May;233(9):1695-705
[Psychopharmacology \(Berl\)](#). 2016 May;233(9):1695-705. doi: 10.1007/s00213-015-3976-0. Epub 2015 Jun 3.

Abstract

RATIONALE:

In psychiatric clinical practice, there is a need to identify psychotropic drugs whose metabolisms are prone to be altered with increased inflammatory activity in an individual patient.

OBJECTIVES:

The aim of this study was to find out whether elevated serum levels (≥ 5 mg/l) of C-reactive protein (CRP), an established laboratory marker of infection and inflammation, are associated with increased serum concentrations of the atypical antipsychotic drugs clozapine, quetiapine, and risperidone.

METHODS:

Therapeutic drug monitoring request forms of patients whose antipsychotic drug concentrations had been measured under conditions of normal (< 5 mg/l) and pathological (> 5 mg/l) levels of C-reactive protein were retrospectively screened. The serum concentrations in relation to the daily doses [concentration per dose (C/D) (ng/mL/mg)] and the metabolic ratios [ratio of concentrations (metabolite/drug)] were compared intraindividually by the Wilcoxon signed rank test. To the study effects of the intensity of infections on drug concentrations, C-reactive protein and C/D levels were submitted to Spearman's correlation analysis.

RESULTS:

Elevated levels of C-reactive protein were found in 105 patients. They were significantly associated with elevated values in C/D for clozapine ($n = 33$, $P < 0.01$) and risperidone ($n = 40$, $P < 0.01$). A trend for an increase was found for quetiapine ($n = 32$, $P = 0.05$). Median increases were 48.0 % (clozapine), 11.9 % (quetiapine), and 24.2 % (active moiety of risperidone), respectively.

CONCLUSIONS:

In patients who exhibit signs of inflammation or infection with increased C-reactive protein values during psychopharmacological treatment, especially under clozapine and risperidone, therapeutic drug monitoring is recommendable in order to minimize the risk of intoxications due to elevated drug concentrations.

KEYWORDS:

Antipsychotics; C-reactive protein; Clozapine; Drug metabolism; Inflammation;
Pharmacokinetics; Psychiatry; Quetiapine; Risperidone; Therapeutic drug monitoring

PMID: 26032842