Off label léčba antidepresivy a antipsychotiky

prof. MUDr. Eva Češková, CSc.^{1,2,3,4}

¹CEITEC-MU, Brno

²Psychiatrická klinika FN Brno

³KNP LF Univerzity Ostrava

⁴Oddělení psychiatrie, FN Ostrava

Podávání antidepresiv (AD) i antipsychotik (AP) včetně jejich aplikace off label roste. Údaje o situaci v ČR nejsou přesně známy. Dle dostupné literatury zhruba 1/3 antidepresiv je indikována off label, u antipsychotik toto procento může být ještě vyšší. Nepochybně existuje řada důvodů, zahrnujících rozšiřující se indikace a možnost preskripce AD nepsychiatry. Nejčastější indikací off label AD je insomnie, AP psychologické a behaviorální příznaky u demencí. Důkazy pro jejich účinnost v uvedených off label indikacích jsou v průměru malé. Obor, ve kterém je off label indikace velmi častá, je pedopsychiatrie. Zavedení elektronických receptů by mohlo umožnit získat relevantní data i u nás.

Klíčová slova: off label preskripce, antidepresiva, antipsychotika, dětská psychiatrie, gerontopsychiatrie.

Off-label treatment with antidepressants and antipsychotics

The use of antidepressants and antipsychotics including their off-label indications is increasing. The data concerning the situation in the Czech Republic are not well known. According the available literature circa 1/3 of antidepressants is given off-label; the percentage could be even higher with antipsychotics. There are many reasons, including larger indications and prescribing by primary care physicians. The most frequent off-label indications of antidepressants are insomnia, as for antipsychotics dementia. Evidence for their efficacy in off label indications is generally low. The child psychiatry is undoubtedly the speciality with a very frequent off label use of psychopharmacs. With introduction of electronic prescribing system, the possibility to get relevant data could be easier.

Key words: off-label prescribing, antidepressants antipsychotics, child psychiatry, gerontopsychiatry.

Úvod

Off label léčba znamená použití léku pro jiné léčebné účely nebo jiným způsobem, než je uvedeno v souhrnu informací o léku. Do této léčby patří jakékoliv aplikace mimo stanovené indikace, podání jiné dávky a jinou aplikační cestou, v jiné věkové kategorii pacientů. Off label léčba přitom neznamená nesprávné nebo nezákonné použití léku a v určitých případech má své nezpochybnitelné místo, neboť může zaplnit terapeutické mezery, které nelze odstranit schválenou léčbou.

K obecným důvodům preskripce off label patří volba na základě symptomů, různé finanční

úhrady, předpoklad o skupinovém efektu, sdílené patofyziologické mechanismy, stále se rozšiřující indikace psychofarmak, i když nejsou pro tyto účely registrovány. Farmaceutické firmy o registraci léčby v nové indikaci nežádají (může to být složitá a drahá procedura). Toto do určité míry odráží např. i skutečnost, že amitriptylin má více než 10 schválených indikací, zatímco nejčastěji předepisované specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) kolem pěti.

Pokud se zaměříme na preskripci off label dvou nejvýznamnějších skupin psychofarmak, tj. AD a AP, lze konstatovat, že preskripce AD off

label je stále více aktuální, protože ve světě včetně ČR se preskripce AD zvyšuje, více než jiných psychotropních látek. Přispívá k tomu uvolnění preskripce řady AD pro jiné specializace (včetně praktických lékařů). Zvyšuje se také preskripce AP off label, i když ne tak výrazně.

V ČR údaje o preskripci off label indikací nejsou známy (indikace u většiny receptů nejsou uváděny). U elektronické preskripce je možná vazba na indikace, zatím však elektronická preskripce plošně zavedena není. Jsou k dispozici údaje, které ukazují, jak ovlivnilo množství preskripce vybraných psychofarmak

rozšíření schválených indikací americkou Food and Drug Administration (FDA). V období od 2005–2013 se zvýšila preskripce AD pro úzkostné stavy (o 3,4 %), AP pro depresi (o 8,3 %), bipolární poruchu (3,4 %), tikové poruchy a autismus (1,5 %). Naopak došlo ke snížení preskripce AD pro depresi (o 5,6 %) a AP pro demence (4,6 %) a hyperkinetický syndrom (Attention Deficit Hyperactivity disorder, ADHD v americkém pojetí) o 2,7 %, zřejmě jako důsledek varování o nežádoucích účincích (1).

Antidepressiva – preskripce off label

Diagnostika a léčba depresivní poruchy přechází do kompetence lékařů prvního kontaktu a preskripce řady AD byla uvolněna jiným odborníkům. Psychiatrům zůstávají těžké, psychotické, farmakorezistentní deprese. Tematika preskripce AD off label zazněla v ČR na řadě odborných akcí včetně Československé psychofarmakologické konference a Česko-slovenského psychiatrického sjezdu.

Nejčastější AD v off label indikaci

Nedávno byla publikována velmi zajímavá studie, zaměřená na rozbor preskripce AD lékaři prvního kontaktu v Kanadě, v období od r. 2003–2015. Zahrnovala analýzu 100 000 receptů na AD předepsaných celkem 174 lékaři. Bylo zjištěno, že jedna třetina z nich nebyla předepsána pro depresi. Pouze 16 % off label těchto receptů pro jiné indikace bylo podloženo důkazy (tj. studiemi s kvalitní metodikou), konkrétně amitriptylinu pro bolest, escitalopramu pro panickou poruchu a venlafaxinu pro obsedantně kompulzivní poruchu. U 40 % byly dostupné důkazy pro lék ze stejné skupiny, ne však pro konkrétní předepsané AD a u 44 % nebyla nalezena žádná opora ve výzkumných datech (2). Dále z rozboru vyplynulo, že tricyklická AD (TCA) měla nejvyšší prevalenci off label indikací (81 %) a nejčastěji byl předepisován amitriptylin (93 %). Jeho nejčastější off label indikací byla bolest (48 %), nespavost (22 %) a migréna (17 %). Následoval trazodon (82 %) pro insomnii (26 %), dále bupropion a mirtazapin a méně často SSRI a venlafaxin (2). Autoři také provedli srovnání s doposud publikovanými studiemi s touto tematikou. Další kanadská studie zaměřená na AD a CNS léky off label

udávala podobné výsledky, tj. 26 % preskripce off label a pouze 18 % z nich mělo silnou evidenci pro jejich účinnost (3). Americká studie sledovala všechna psychofarmaka a zjistila, že 31 % je předepisováno off label (4). Další americká studie se soustředila pouze na několik vybraných AD a podobně jako kanadská studie zjistila, že trazodon a amitriptylin byly nejčastěji předepisovány off label (5).

Nejčastější off label indikace AD

Pokud se na problematiku podíváme z druhé strany, je nepochybně jednou z nejčastějších off label indikací insomnie.

Insomnie je definována jako nespokojenost s kvalitou nebo kvantitou spánku spojenou s obtížností iniciovat a/nebo udržet spánek a/nebo s časným ranním probouzením provázanými denními symptomy. Chronická insomnie je velmi častá, udávaný výskyt se pohybuje v rozmezí 5–10 % v industrializovaných zemích. Významně vyšší výskyt je udáván u somaticky a psychicky nemocných. Je nepochybně spojena s horším fungováním a nižší kvalitou života. Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, 5. vydání (6), a Mezinárodní klasifikace poruch spánku (7) spojily primární a sekundární insomnie do jedné kategorie. Dodržování obecných principů v léčbě insomnie (léčba somatické a psychické komorbidity, úprava se spánkem interferující medikace, optimalizace spánkového prostředí) nebývá dostačující a pak přichází ke slovu specifická farmakologická léčba. Nejnovější doporučené postupy farmakoterapie chronické insomnie Americké akademie spánkové medicíny (8) uvádí jako schválenou první volbu doxepin, eszopiklon, ramelteon, suvorexant, temazepam, triazolam, zaleplon, zolpidem. Od r. 1970 dochází postupně ke snižování preskripce benzodiazepinových hypnotik a zvyšování preskripce sedativních AD, nejvíce trazodonu. Nejvíce je ve Spojených státech amerických (USA) v současné době předepisován pro insomnii agonista benzodiazepinových receptorů zolpidem, dále trazodon, benzodiazepiny, quetiapin a doxepin. Trazodon u insomnie je indikace off label s překvapivě malou evidencí zahrnující jednu malou studii srovnávající trazodon 50 mg a placebo (9). Doporučené postupy farmakoterapie insomnie v ČR byly upgradovány, diskutovány, připomínkovány oponenty určenými Českou

psychiatrickou společností a jsou volně dostupné ke stažení z webových stránek společnosti (10). Schválená léčba u nás zahrnuje agonisty benzodiazepinových receptorů (zolpidem, zopiklon), melatonin s prodlouženým uvolňováním. Dále zahrnuje sedativní AD přes skutečnost, že jejich hypnotický efekt byl prokázán jen u deprese s insomnií, s výjimkou malé, staré, již citované studie s trazodonem (9). U trazodonu je v této indikaci uváděna dávka 50–150 mg, u mirtazapinu 7,5–30 mg a amitriptylinu 12,5–50 mg.

Obor s nejčastější preskripcí AD off label

Specializační obor s nejčastější preskripcí AD off label je nepochybně pedopsychiatrie. V průběhu 90. let došlo ke zvýšení prevalence preskripce AD u dětí a adolescentů v USA a západních zemích. V období 2002–2006 pak bylo zaznamenáno výrazné snížení, zřejmě spojené s varováním (zvýšené riziko suicidálního jednání) u jedinců mladších než 18 let. Poté bylo pozorováno soustavné zvyšování a v r. 2014 prevalence preskripce AD u dětí ve Spojeném království překročila úroveň před zveřejněním varování (11). Za toto zvýšení byla zodpovědná hlavně preskripce dívkám ve věku 15–17 let. Podobně jako u dospělých byla nejčastěji předepisována off label TCA. 90 % TCA preskripce tvořil amitriptylin a většina TCA byla předepsána pro bolest, migrénu nebo enurézu. Ve shodě s doporučenými postupy NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 43 % farmakoterapie deprese u dětí s depresí tvořil fluoxetin, který byl v této indikaci schválený jako první volba FDA v r. 2009. Při neúspěchu fluoxetinu další volba spočívala v off label indikaci sertralinu a citalopramu (12). Velmi podobné jsou doporučené postupy farmakoterapie deprese u dětí v nás. Jako první volba je fluoxetin, první AD schválené pro léčbu deprese u dětí (od 8 let) a adolescentů a escitalopram (schválen pro léčbu deprese 12 let), další volby jsou off label, tj. sertralin, citalopram (neúspěch fluoxetinu) a za AD třetí linie považován venlafaxin, mirtazapin a bupropion (13).

Antipsychotika preskripce off label

Zatímco preskripce AD nepsychiatrie včetně preskripce off label je vysoká, v případě AP

zůstává tato skupina psychofarmak u nás spíše v rukou psychiatrů. Na základě přehledu a analýzy různých databází bylo od r. 2000–2015 identifikováno 77 studií, které se zabývaly touto problematikou. Off label preskripce AP tvořila 40–75 % celkové preskripce AP. Quetiapin byl nejčastěji off label předepisovaným AP zvláště pro úzkost a nespavost. U dětí to činilo 36–93,1 % celkové preskripce. Risperidon a aripiprazol patřily k nejčastěji předepisovaným, a to u ADHD, úzkosti a poruch nálad. U starší jedinců se hodnoty pohybovaly v rozmezí 22–86 %, nejvíce pro agitovanost, i když v poslední době byla zaznamenána v této indikaci určitá redukce (14).

Nejčastější off label indikace AP

Nejčastější užití AP off label tvořila dle dostupných údajů nemocných zahrnutých do programu Medicare demence (36 % v r. 2006, 42 % v r. 2012). Další nemoci s výskytem nad 10 % byly úzkostné poruchy (14 %), malá deprese a ostatní psychózy. Nejvyšší nárůst v rámci sledovaného období byl u ADHD (136 %), úzkostných poruch (113 %) a insomnie (102 %). V diskuzi autoři uvádí, že procenta neodráží sílu důkazů pro tuto léčbu – zatímco je více důkazů pro úzkostné poruchy, není tomu tak u insomnie. Za zmínku stojí zvyšování preskripce off label AP přes varování iniciovaná FDA (15).

Cílem léčby AP u demencí jsou behaviorální a psychologické příznaky (Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD), které se vyskytují v určité fázi progresu onemocnění. Soustavně je vyvíjena snaha minimalizovat užití AP v této indikaci, avšak přes veškeré úsilí jsou AP předepisována u řady institucionalizovaných seniorů. AP mají nejvyšší evidenci účinku pro BPSD, i když jejich účinnost je krátkodobá. Rizika zahrnují rozvoj extrapyramidového syndromu, sedaci, zmatenost, pády, aspiraci. Zvýšený výskyt cévních a srdečních příhod vedl k vydání „black box“ u demence (16). Většina doporučených postupů včetně mezinárodních uvádí, že AP by měla být u BPSD použita pouze v situaci, kdy ostatní opatření byla neúspěšná.

LITERATURA

1. O'Brien PL, Cummings N, Mark TL. Off-Label Prescribing of Psychotropic Medication, 2005–2013: An Examination of Potential Influences. *Psychiatr Serv* 2017; 68: 549–558.
2. Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M et al. Off-label indications for antidepressants in primary care: descriptive

V nedávno publikované americké studii se autoři snažili zjistit, proč jsou farmakologické strategie u BPSD preferovány oproti nefarmakologickým strategiím. S 26 lékaři primární péče bylo provedeno telefonické interview, které pak bylo pečlivě a sofistikovaně analyzováno. Byly identifikovány 4 hlavní výstupy: 1. pro aplikaci nefarmakologických přístupů je řada bariér, 2. medikace nemá tyto bariéry a je považována za snadnou, bezpečnou a účinnou, 3. snaha snížit medikaci, např. AP, může vést ke zvýšenému užívání alternativní riskantní medikace, 4. lékaři potřebují praktické, na důkazech založené postupy pro všechny aspekty BPSD (17).

Naše doporučené postupy léčby nekliďu u demencí na prvním místě uvádí tiaprid a melperon, při neúspěchu haloperidol a AP 2. generace (AP2G), konkrétně risperidon, další z doporučovaných již jsou indikací off label, tj. olanzapin a quetiapin (18).

AP 2G jsou stále častěji užívána v léčbě insomnie. Byly využity informace z různých databází, ve kterých byli začleněni dospělí s užíváním AP 2G pro primární nebo komorbidní insomnii po dobu delší než týden a kde byla srovnávána aktivní látka s placebem. Pouze 1 dvojité slepá kontrovaná studie, zahrnující 13 pacientů, splnila vstupní kritéria. Nebyl zjištěn rozdíl mezi quetiapinem a placebem v žádném ze sledovaných kritérií, tj. celková doba spánku, snížení spánkové latence nebo spokojenosti měřeno analogovou škálou (19). Situace je zde podobná jako s nejčastěji předepisovaným AD trazodonem v této indikaci. Z toho vyplývá, že síla důkazů pro nejčastěji off label předepisované AP2G je minimální (19).

Obor s nejčastější preskripcí AP off label

Tak jako u AD je i v případě AP nejméně schválených indikací pro psychofarmakoterapii u oblasti pedopsychiatrie. V posledních dekádách dochází k nárůstu preskripce AP, hlavně AP2G. Prevalence preskripce u dětí a adolescentů ve sledovaném období (2005/6–2012) vzrostla z 0,78 na 1,03 % v Nizozemí, z 0,26 na 0,48 %

v Dánsku a z 0,23 na 0,32 % v Německu a 0,1 na 0,4 % v Anglii. Naopak v USA se snížila z 0,94 na 0,79 %. S výjimkou Nizozemí, AP prevalence nejvyšší u kohorty 15–19 roků (20).

Brněnská data

Na Psychiatrické klinice v Brně bylo 3× s delším časovým odstupem hodnoceno podávání AP, AD a thymoprofaktik ve vztahu k diagnóze, tj. zda indikace byla on či off label. Bylo zařazeno 130 hospitalizovaných pacientů, více žen než mužů (39 vs. 61 %), průměrný věk byl 47 roků. Off label indikace byla nalezena u thymoprofylaktik v 45 %, AP 2G 44 %, AD 21 % (21). Lze spekulovat, že u psychiatricky hospitalizovaných nemocných s depresí se jedná nejspíše o farmakorezistentní deprese a vzhledem k tomu, že nejčastější augmentací jsou AP 2G, je procento předepisovaných off label indikací u hospitalizovaných pacientů poněkud odlišné od spektra off label indikací u ambulantních pacientů.

Shrnutí a závěry

Ve světě i u nás se preskripce AD (včetně off label indikací, které tvoří cirka jednu třetinu u praktických lékařů) zvyšuje více než jiných psychofarmak. Podobné trendy jsou pozorovány v preskripci AP, hlavně AP 2G. Zavedení elektronického preskripčního systému může být účinný prostředek pro sledování off label preskripce, tento systém však není ani v ČR povinně zaveden. Lze však předpokládat, že se situace nebude příliš lišit od jiných zemí. U většiny off label indikací chybí důkazy pro jejich účinnost; za určitou přijatelnou alternativu lze brát důkaz účinnosti pro jiný lék stejné skupiny. Nepochybně jsou nutné studie hodnotící prognózu nemocných s užíváním psychofarmak off label. Problematice bychom se měli více věnovat, hlavně z důvodů ochrany nemocného i lékaře.

Podpora projektem CEITEC (CZ.1.05/1. 1. 00/02.0068), výzkumný projekt MŠMT ČR (0021622404)

- study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017; 356:j603. doi: 10.1136/bmj.j603.
3. Egale T, Buckeridge DL, Winslade NE et al. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. *Arch Intern Med* 2012; 356: 781–788.

4. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 356: 1021–1026.
5. Walton SM, Schumock GT, Lee K-V et al. Prioritizing future research on off-label prescribing results of a quantitative eva-

lation. *Pharmacotherapy* 2008; 356: 1443–1452.

6. DSM-5 - Diagnostický a statistický manuál duševních poruch, Editoři české verze: Jiří Raboch, Michal Hrdlička, Pavel Mohr, Pavel Pavlovský, Radek Ptáček 1. české vydání, Hogrefe – Testcentrum, Praha 2015, S. 1088.

7. Sateia MJ. International classification of sleep disorders, third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014; 146: 1387–1394.

8. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13: 307–349.

9. Walsh JK, Erman M, Erwin CW et al. Subjective hypnotic efficacy of trazodone and zolpidem in DSM-III-R insomnia. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13: 191–198.

10. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Šonka K, Espa-Červená K. Insomnie dospělých - terapie. www.psychiatrie.cz

11. Sarginson J, Webb RT, Set al. Temporal trends in antide-

pressant prescribing to children in UK primary care, 2000–2015. *J Affect Disord* 2017; 210: 312–318.

12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) NICE guidelines [CG28] Depression in children and young people: identification and management. [accessed 06.09.15]; 2005 b (https://www.nice.org.uk/guidance/cg28/chapter/1-guidance#ftn.footnote_4).

13. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Dudová I. Deprese u dětí a dospívajících. www.psychiatrie.cz

14. Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M et al. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: A systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3280–32897.

15. Driessen J, Baik SH, Zhang Y. Trends in off-label use of second-generation antipsychotics in the medicare population from 2006 to 2012. *Psychiatric Services* 2016; 67: 898–903.

16. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis

of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 191–210.

17. Kerns WJ, Winter JD, Winter KM et al. Primary care physician perspectives about antipsychotics and other medications for symptoms of dementia. *J Am Board Fam Med* 2018; 31: 9–12.

18. Doporučené postupy psychiatrické péče Psychiatrické společnosti ČLS JEP. Jiráček R. Farmakoterapie neklidu u demencí www.psychiatrie.cz

19. Thompson W, Quay TAW, Rojas-Fernandez C et al. Atypical antipsychotics for insomnia. A systematic review. *Sleep Med* 2016; 22: 13–17.

20. Kalverdijk LJ, Bachmann CJ, Aagaard L, et al. A multi-national comparison of antipsychotic drug use in children and adolescents, 2005–2012. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* (2017) 11:55 DOI 10.1186/s13034-017-0192-1

21. Stojarová Š, Barteček R, Ustohal L et al. Off label užití psychofarmak v klinické praxi. *Psychiatrie* 2018; 22: Supl 1, s. 42.