



Teilnehmen und Punkte sammeln unter: [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME)

© somenski / stock.adobe.com

Chancen und Risiken abwägen

Clozapin aus Sicht des Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“

Dominik Dabbert – Bremen, Sermin Toto, Johanna Seifert – Hannover

Die Behandlung der Schizophrenie mit Clozapin eröffnet Chancen durch die besondere anti-psychotische Wirkung, birgt aber auch durch die speziellen Risiken der Substanz Gefahren. Im vorliegenden Artikel werden die Chancen für die Behandlung, auf der anderen Seite aber auch relevante Risiken und Empfehlungen zum Umgang damit auf Grundlage des Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (ASMP) herausgearbeitet.

Nach seiner initialen Entwicklung in den 1950er-Jahren machte Clozapin erst im Jahr 1972 sein Debüt auf dem deutschen Arzneimittelmarkt. Clozapin stellte den ersten Wirkstoff dar, der trotz nahezu fehlendem Dopamin-D2-Rezeptorantagonismus und ohne unerwünschte extrapyramidalmotorische Störungen (EPMS) antipsychotisch wirksam war. Aufgrund dieser neuen Eigenschaft galt Clozapin als erstes „atypisches“ Antipsychotikum („Antipsychotikum der zweiten Generation“, engl.: „second-generation antipsychotic drug“, SGA). Neben der einzigartig niedrigen Affinität für Dopamin-D2-Rezeptoren zugunsten einer hohen D1- und D4-Rezeptor-Affinität fiel ein potenter Agonismus an serotonergen und α -adrener-

gen Rezeptoren auf. In den Jahren nach seiner initialen Markteinführung wurde Clozapin zunehmend verordnet, da es im Vergleich zu anderen damals verfügbaren Antipsychotika eine extrem niedrige Rate an EPMS aufwies [1]. Wenige Jahre später meldete zunächst Finnland ein gehäuftes Auftreten tödlich verlaufender Agranulozytosen bei mit Clozapin behandelten Patienten. Nach vorübergehender Marktrücknahme erfolgte die Wiederezulassung wegen der unverzichtbaren besonderen Wirkung von Clozapin nur unter der Auflage strenger Blutbildkontrollen (wöchentlich in den ersten sechs Monaten nach Behandlungsbeginn, danach monatlich). Neben dem Auftreten von Agranulozytosen ist Clozapin mit einer Reihe

anderer, seltener, jedoch schwerwiegender, potenziell lebensbedrohlicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) wie Pneumonie, Myokarditis, Kardiomyopathie und paralytischer Ileus assoziiert [2]. Deshalb bedarf die Anwendung von Clozapin trotz seiner guten Wirksamkeit und vorteilhaften Eigenschaften hinsichtlich des seltenen Auftretens von EPMS einer strengen Indikationsstellung und ist bei den verordnenden Ärzten oftmals mit vielen Unsicherheiten vergesellschaftet [3]. Clozapin ist somit ein Arzneimittel, bei dem die Pharmakovigilanz einen besonders hohen Stellenwert einnimmt.

Das Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ (AMSP) wurde 1993 gegründet und erfasst seitdem das Auftreten schwerwiegender, neuer und/oder seltener UAW unter Psychopharmakotherapie im klinischen Alltag im deutschsprachigen Raum. Im AMSP-Projekt werden nur schwerwiegende, klinisch bedeutsame UAW erfasst, welche projektintern in einem umfangreichen Manual eingehend definiert wurden. Schwerpunkt der auf AMSP-Daten beruhenden Auswertungen besteht unter anderem in der Risikoabschätzung von UAW unter Psychopharmakotherapie bei „Real-life“-Bedingungen. AMSP stellt somit ein Qualitätssicherungsprogramm dar, erhöht die Patientensicherheit und dient gleichzeitig der Schulung und Fortbildung von Klinikern sowie dem kollegialen Austausch über die Psychopharmakotherapie [4]. Bislang verzeichnet AMSP 603 schwerwiegende UAW-Fälle unter Clozapin. Somit war Clozapin bisher an 16,1 % aller Antipsychotika-assoziierten UAW beteiligt, die im Rahmen des AMSP-Projektes erhoben worden sind.

Chancen/Wirkung

Clozapin in der Behandlung der therapieresistenten Schizophrenie

Clozapin ist das einzige Antipsychotikum mit nachgewiesener Wirksamkeit bei therapieresistenter Schizophrenie und gilt hier als Goldstandard [5, 6, 7]; es ist ausschließlich dafür zugelassen. Eine Schizophrenie wird dann als therapieresistent bezeichnet, wenn eine Behandlung mit mindestens zwei verschiedenen Antipsychotika in ausreichend hoher Dosis (bzw. mit ausreichend hohen Blutspiegeln) über jeweils mehr als sechs Wochen erfolglos verblieb. Ein Behandlungserfolg ist erreicht, wenn sich die Symptomatik der Schizophrenie um mindestens 20 % verbessert und der Schweregrad der Symptome maximal „mild“ ist [3]. Schätzungen zufolge erfüllen etwa 20–33 % aller an einer Schizophrenie erkrankten Personen die Kriterien der Therapieresistenz [8]. 40 % der mit Clozapin behandelten Patienten mit einer therapieresistenten Schizophrenie können erfolgreich therapiert werden [8]. In dieser Patientengruppe zeigt Clozapin im Vergleich zu anderen SGA eine signifikante Verbesserung der Symptome [9, 10, 11]. Zusätzlich verfügt Clozapin über antiaggressive Eigenschaften [12] und ist im Vergleich zu anderen Antipsychotika mit einer niedrige-

ren Rate von stationären Wiederaufnahmen assoziiert [13]. Zudem zeigt die Anwendung von Clozapin eine antisuizidale Wirkung [14, 15], was sonst nur noch bei der Einnahme von Lithium beobachtet werden konnte [16]. Die AMSP-Daten aus den Jahren 2000 bis 2015 zeigen, dass Clozapin mit 21,3 % das meistverwendete Antipsychotikum im stationären Setting darstellt [17]. Es wird jedoch seltener angewendet, als es indiziert ist [5, 6, 7].

Betroffenen Patienten sollte Clozapin leitliniengerecht zum frühestmöglichen Zeitpunkt angeboten werden [18], allerdings wird die Initiierung einer Behandlung mit Clozapin im klinischen Alltag oft verzögert [19]. Im Mittel vergehen mehr als fünf Jahre, in denen durchschnittlich fast sechs verschiedene Antipsychotika verordnet werden, ehe die Therapie mit Clozapin eingeleitet wird [20]. Häufig werden schwer behandelbare Patienten mit einer Kombination mehrerer Antipsychotika therapiert [17], obwohl diese Strategie insgesamt umstritten und wenig evidenzbasiert ist [21].

Clozapin als Antipsychotikum der ersten oder zweiten Wahl

Die Vielzahl an Studien und Metaanalysen, welche die bessere Wirksamkeit und höhere Responderaten von Clozapin darstellten, führte bereits vor vielen Jahren zu der Überlegung, ob Clozapin trotz seiner zahlreichen UAW auch als Antipsychotikum der ersten Wahl geeignet sein könnte [22]. Eine Metaanalyse untersuchte die Wirkung von Clozapin in der Anwendung als Antipsychotikum der ersten oder zweiten Wahl. Die insgesamt heterogenen Arbeiten, welche in dieser Metaanalyse betrachtet wurden, nutzten unterschiedliche Variablen/Messwerte, um die Effektivität der Clozapinbehandlung zu bestimmen: Verbesserte Punktwerte in der Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) oder Clinical Global Impression (CGI), oder die antiaggressive und antisuizidale Wirkung sowie Reduktion des Substanzgebrauches. Die Autoren bestätigten die bessere Wirksamkeit von Clozapin im Vergleich zu anderen Antipsychotika, wenn es nicht erst als drittes, sondern auch als Antipsychotikum der ersten oder zweiten Wahl eingesetzt wird. Diesbezüglich besteht insbesondere eine Überlegenheit gegenüber der Anwendung von Risperidon, was nicht zuletzt auch darauf zurückzuführen ist, dass der Vergleich von Risperidon mit Clozapin am häufigsten in der verfügbaren Literatur beschrieben wird [23].

Beginn einer Clozapinbehandlung

Aufgrund der sedierenden und atemdepressiven Wirkung von Clozapin kann zu Therapiebeginn die Dosierung nur langsam gesteigert werden, in Schritten von 6,25–50 mg täglich, je nach Alter und Vorerkrankungen des Patienten. Damit wird eine langsame Gewöhnung des Atemzentrums an die Clozapintherapie ermöglicht, denn der atemdepressive Effekt des Clozapins unterliegt einer solchen Ge-

Clozapin ist ein Reserveantipsychotikum mit überlegener Wirksamkeit.

kasuistik 1

Fehlende Gewöhnung

Eine 35-jährige Patientin mit bekannter Schizophrenie kommt mit leichter Agitiertheit, Unruhe und paranoidem Verfolgungserleben in die Notfallaufnahme einer psychiatrischen Klinik und bittet um stationäre Behandlung. Sie berichtet von einer durch ihren niedergelassenen Nervenarzt verordneten, bereits länger bestehenden Therapie mit 300 mg Clozapin täglich. Der aufnehmende Arzt nimmt einen Clozapinspiegel ab und nimmt die Patientin zur stationären Behandlung auf. Die Clozapingabe von 300 mg täglich wird fortgeführt. Nach zwei Tagen, in denen die Patientin eher übersiedert und zurückgezogen wirkte, verändert sich das klinische Bild deutlich: Sie zeigt eine auffällige motorische Unruhe, zieht sich

wiederholt aus, bespritzt sich immer wieder mit Wasser, zeigt eine prominente produktiv-psychotische Symptomatik, eine Tachykardie sowie eine auffällige trockene Haut.

Der diensthabende Arzt hält Rücksprache mit dem Labor, welches zum Aufnahmezeitpunkt keinen Clozapinspiegel nachweisen konnte. Letztlich war die Aussage der Patientin zum Aufnahmezeitpunkt insofern irreführend, als sie die etablierte Clozapintherapie abgesetzt, dieses jedoch weder ihrem behandelnden Arzt noch dem Aufnahmearzt gesagt hatte. Daher erfolgte die Behandlung ohne eine langsame Aufdosierung, was zum Vollbild eines anticholinergen Delirs führte.

wöhnung, so dass bei etablierter Clozapintherapie erheblich höhere Dosierungen vertragen werden als bei einem Neubeginn. Diese Gewöhnung geht nach einigen Tagen der Einnahmepause verloren. Daher muss nach einer Pause von länger als zwei Tagen wieder neu auftitriert werden [24], beginnend mit der Anfangsdosis.

Abbruch einer Clozapinbehandlung

Eine große Metaanalyse aus dem Jahr 2013 ergab, dass Clozapin mit einer Odds-Ratio (OR) von 0,46 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,32–0,65) im Vergleich zu Placebo und anderen Antipsychotika (Risperidon, Paliperidon, Zotepin, Haloperidol, Quetiapin, Aripiprazol, Sertindol, Ziprasidon, Chlorpromazin, Asenapin, Lurasidon und Iloperidon) zusammen mit Olanzapin (OR 0,46; 95 %-KI 0,41–0,52) die zweitniedrigste Behandlungsabbruchrate aufwies. Nur Amisulprid hatte eine noch etwas geringere Behandlungsabbruchrate (OR 0,43; 95 %-KI 0,32–0,57). Dagegen hatte Haloperidol mit einer OR von 0,8 (95 %-KI 0,71–0,90) die höchste Abbruchrate. Clozapin war das Antipsychotikum, das am seltensten aufgrund von EPMS abgesetzt wurde (OR 0,3; 95 %-KI 0,12–0,62), jedoch deutlich häufiger als andere Antipsychotika aufgrund einer übermäßigen Sedierung (OR 8,82; 95 %-KI 4,72–15,06) und Gewichtszunahme (OR 0,65; 95 %-KI 0,31–0,99) [25].

Die Entscheidung zur Beendigung einer Behandlung mit Clozapin – insbesondere bei darauf stabil eingestellten Patienten – sollte ebenso vorsichtig getroffen werden, wie die Entscheidung zur Behandlung mit dem Arzneimittel. Ein abruptes Absetzen der Therapie führt häufig zu einer raschen psychotischen Dekompensation des Betroffenen sowie einer deutlichen Erhöhung des Suizidrisikos [2]. Das Suizidrisiko ist im ersten Jahr nach dem Absetzen von Clozapin besonders erhöht [15]. Zudem besteht das Risiko eines cholinergen Rebounds, welches mit zentralnervösen Symptomen wie Agitiertheit, Verwirrtheit, Schlafstö-

rungen, EPMS und Psychose und peripheren Symptomen wie Diarrhoe, Schwitzen, Übelkeit und Dysregulation der autonomen Funktionen [26] bis hin zur Intensivpflichtigkeit einhergehen kann. Am häufigsten wird Clozapin noch während des ersten Behandlungsjahres abgesetzt. Während die Nonadhärenz der häufigste Grund für das Beenden der Einnahme von Clozapin ist, erfolgt in knapp einem Viertel der Fälle das Absetzen ärztlicherseits aufgrund medizinischer Gründe, wie zum Beispiel UAW [27]. Im Falle einiger UAW wie Agranulozytose, Myokarditis, Kardiomyopathie und einer Verlängerung der QTc-Zeit auf > 500 ms (unter der Voraussetzung einer korrekten Messung und idealerweise kardiologischen Mitbeurteilung) ist die sofortige Beendigung der weiteren Therapie mit Clozapin indiziert [2].

Wichtige unerwünschte Wirkungen von Clozapin

Die wichtigsten Aspekte zu den nachfolgend aufgeführten UAW-Arten wie Zeitpunkt des Auftretens, Risikofaktoren, geeignete Überwachungs- und Gegenmaßnahmen sowie die Möglichkeit eines Wiedereinsetzens von Clozapin nach Abklingen der UAW sind in den ►Tab. 1, 2 und 3 aufgeführt.

Hämatologische UAW

Clozapin ist mit einer Reihe hämatologischer UAW vergesellschaftet, die am häufigsten die neutrophilen Granulozyten (nG) betreffen. Neben der potenziell lebensbedrohlichen und daher prominenten UAW der Agranulozytose kann Clozapin zu Blutbildveränderungen wie Eosinophilien, Thrombozytopenien, Thrombozytosen und Leukozytosen führen, die nur in sehr seltenen Fällen schwerwiegende Ausmaße annehmen und dann eine Therapiebeendigung zur Folge haben [2]. Eine Agranulozytose ist definiert als Abfall der absoluten Anzahl der nG auf < 500/µl [2]. Dies betrifft in etwa 0,5 % (95 %-KI 0,3–0,6) aller Patienten, die mit Clozapin behandelt werden, und verläuft in

Ein abruptes Absetzen von Clozapin kann zu erheblichen unerwünschten Effekten führen.

kasuistik 2

Unerwartete Folge des Nichtrauchens

Ein 42 Jahre alter Mann mit vorbekannter Schizophrenie und lange unveränderter Clozapinbehandlung von 900 mg Tagesdosis kommt mit Somnolenz in die Notaufnahme einer psychiatrischen Klinik. Hier wird ein Natriumwert von 105 mmol pro Liter festgestellt und die Aufnahme auf die Intensivstation veranlasst. Er berichtet von einer Polydipsie mit einem Konsum von bis zu 10 Liter Wasser pro Tag, da sein Mund so trocken sei. Ein Clozapinspiegel wird in der Notaufnahme abgenommen. Drei Tage später erfolgt die Verlegung zur psychiatrischen Station in klinisch gebessertem Zustand mit einem Serumnatrium von 126 mmol pro Liter. Im weiteren Verlauf entwickelt er dort jedoch eine zunehmende Adynamie und Mundtrockenheit, schließlich wieder eine Somnolenz. Dann fällt auf, dass der als Raucher vorbekannte Patient (bei einem Voraufenthalt Konsum von bis zu 50 Zigaretten pro Tag) aktuell nicht mehr raucht. Durch Rückfrage beim Labor

kann der Clozapinspiegel vom Aufnahmetag prioritär ausgewertet werden mit 1.977 Nanogramm pro Milliliter, der Desmethylclozapinspiegel mit 1.440 Nanogramm pro Milliliter. Bei Vorbehandlungen hatte der Spiegel noch bei 134 Nanogramm Clozapin pro Milliliter bzw. 287 Nanogramm Desmethylclozapin pro Milliliter gelegen, der Quotient aus Clozapin und Desmethylclozapin noch bei etwa 0,5; nach dem Rauchstopp ist der Quotient auf knapp 1,4 gestiegen.

In Gesamtschau kann ein De-Induktionsphänomen nach Rauchstopp mit Clozapinintoxikation beobachtet werden, das klinische Bild mit der vorübergehenden Verbesserung war in dem zusätzlichen Effekt der Behandlung der schweren Hyponatriämie begründet. Diese ist letztlich aufgrund der starken Mundtrockenheit mit nachfolgender Polydipsie ebenfalls Folge der Clozapinintoxikation und hat wohl zur Somnolenz beigetragen.

10 % der Fälle (0,05 %; 95 %-KI 0,03–0,09) tödlich [28]. Eine Neutropenie (nG 500–1.500/ μ l) hingegen wird bei circa 3 % aller Patienten beobachtet. Bei rechtzeitigem Ergreifen von zusätzlichem Monitoring und gegebenenfalls Absetzen kann eine Agranulozytose vermieden werden [2]. Im Falle einer Agranulozytose besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit und ein erhöhtes Risiko eines schweren Verlaufes der Infektion mit Sepsis und septischem Schock bis zum Exitus [29]. Daher muss bei der Verordnung von Clozapin in den ersten 18 Wochen wöchentlich, danach monatlich, eine verlässliche Blutbildkontrolle erfolgen, insbesondere der nG. Sollte eine Behandlung mit Clozapin wegen einer Agranulozytose abgebrochen worden sein, ist eine Reexposition nicht möglich, wohingegen ein Wiedersetzen nach Auftreten einer Neutropenie erwogen werden kann [2] (►Tab. 1).

Kardiale UAW

Aufgrund seiner starken anticholinergen Wirkung kann Clozapin vor allem zu Beginn der Behandlung Sinustachykardien auslösen (in etwa bei 33 % der Clozapinanwender [30]), die in der Regel harmlos sind, bei langer Dauer aber eine kardiale Belastung bedeuten können. Es sollte jedoch bedacht werden, dass eine Tachykardie auch ein Symptom einer deutlich ernster zu nehmenden UAW ist, nämlich der Myokarditis. Das absolute Risiko hierfür beträgt 0,015–0,018 % und ist am höchsten während der ersten Behandlungsmonate [2], insbesondere während der ersten drei Wochen nach Behandlungsbeginn [31]. Eine Clozapin-induzierte Kardiomyopathie tritt mit einer circa achtmonatigen Latenz in der Regel deutlich später auf als eine Myokarditis und stellt möglicherweise eine Folge einer unbehandelten akuten Myokarditis dar. Am häufigsten kann eine Dila-

tation des Herzens nachgewiesen werden [32]. Eine weitere gefürchtete kardiale UAW von Clozapin ist die QTc-Zeit-Verlängerung, vor allem, wenn diese 500 ms überschreitet. Diese kann das Auftreten potenziell lebensbedrohlicher Torsades-de-pointes-Tachyarrhythmien begünstigen. Insgesamt kommt es jedoch nur in sehr seltenen Fällen zu einer relevanten Verlängerung der QTc-Zeit [33] (►Tab. 2).

Atemwege: Atemdepression und Pneumonie als Clozapin-induzierte UAW

Aufgrund der potenziell erheblichen Folgen verdient in der Clozapinanwendung das Risiko einer Atemdepression besondere Beachtung. Dieses führt auch zu einer Einschränkung in der Kombinierbarkeit mit Arzneimitteln, die ebenfalls eine atemdepressive Wirkung haben, insbesondere mit Benzodiazepinen. Da mit Clozapin behandelte Patienten häufig eine erhebliche Krankheitsbelastung haben, ist jedoch insbesondere in akuten Krankheitsphasen diese Kombinationstherapie klinisch indiziert. Dabei gibt es Hinweise darauf, dass die Kombination mit Lorazepam angesichts der Steuerbarkeit am sinnvollsten ist und das Risiko einer Atemdepression gering ist [34]. Diese darf nur unter besonderen Vorsichtsmaßnahmen (Testdosis) erfolgen: Eine morgens verabreichte Lorazepamgabe mit nachfolgender engmaschiger Überwachung belegt die Sicherheit der Kombination. In dieser Dosis kann die Gabe dann weiterhin erfolgen, am besten ein bis zwei Stunden versetzt zur Clozapineinnahme.

Zwar ist der Mechanismus der Genese aktuell noch ungeklärt, dennoch belegen einige Studien ein erhöhtes Risiko für Pneumonien bei mit Antipsychotika, auch mit Clozapin, behandelten Patienten insbesondere höheren Lebensalters [35, 36, 37, 38]. Zu

Das Agranulozytoserisiko von Clozapin erfordert ein verlässliches Monitoring.

T1 Überblick über klinische Aspekte, Risikofaktoren, Monitoring und Gegenmaßnahmen bei Clozapin-induzierter Hämato- und Pneumotoxizität

UAW	Zeit bis Auftreten der UAW	Risikofaktoren (RF)	Monitoring	Gegenmaßnahmen	Re-Exposition*
Hämatotoxizität					
Agranulozytose (neutrophile Granulozyten [nG] < 500/µl)	Meistens innerhalb der ersten 18 Behandlungswochen; selten nach 6-monatiger Behandlung [92]; in 10% der Fälle im zweiten Behandlungsjahr oder später [93]	Höheres Lebensalter, weibliches Geschlecht [92] Kombination mit anderen potenziell blutbildschädigenden Arzneimitteln aufgrund einer potenziell additiven Wirkung (z. B. Quetiapin, Risperidon, Haloperidol, Erythromycin) [94] – eine Kombination von Clozapin mit anderen potenziell blutbildschädigenden Arzneimitteln ist daher relativ kontraindiziert [35]. Diesbezüglich werden in den Fachinformationen der verschiedenen Clozapinpräparate zum Teil unterschiedliche Angaben gemacht; man sollte aber sicherheitshalber Kombinationen mit allen potenziell hämatotoxischen anderen Arzneimitteln vermeiden. Eine niedrige Anzahl der nG vor Beginn der Clozapinbehandlung ist kein Risikofaktor für eine Agranulozytose [2].	Regelmäßige Kontrollen der Leukozyten und nG nach folgendem Schema: Wöchentlich während der ersten 18 Wochen der Behandlung und danach mindestens alle 4 Wochen während der gesamten Behandlungszeit; Überwachung des Blutbildes muss während der gesamten Behandlung und über einen Zeitraum von weiteren 4 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Clozapin erfolgen [24]. Bei jeder Konsultation muss der mit Clozapin behandelte Patient daran erinnert werden, den behandelnden Arzt bei jeder Art von sich entwickelnder Infektion sofort zu kontaktieren. Besondere Aufmerksamkeit muss auf grippeähnliche Symptome wie Fieber, Halsschmerzen oder andere Anzeichen einer Infektion, die auf eine Neutropenie hindeuten können, gerichtet werden [24]. Wird Clozapin unabdingbar mit einer weiteren potenziell blutbildschädigenden Substanz verabreicht, sind wöchentliche Blutbildkontrollen während der Kombinationsbehandlung indiziert.	Sofortiges Absetzen von Clozapin; keine Re-Challenge [2]. Leukozytenzahl und Differenzialblutbild müssen täglich kontrolliert und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich grippeähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden. Empfohlen wird, sich die hämatologischen Werte durch zwei Untersuchungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bestätigen zu lassen; Clozapin sollte aber schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden. Auch nach Absetzen von Clozapin sind weitere Blutbildbestimmungen notwendig, bis das normale Blutbild wieder hergestellt ist [24]. Ggf. stationäre Aufnahme bei Infektion	X
Neutropenie (nG 1.500–2.000/µl), Leukopenie (3.000–3.500/µl)	Kann jederzeit, auch bei seit Monaten/Jahren stabil eingestellten Patienten, auftreten [2] Cave: Pseudoneutropenie (kann physiologisch sein: Unterdrückung der nG, wenn Kortisolspiegel am höchsten ist, d. h. früh morgens) [2]	Niedriger Ausgangswert der nG-Zahl [2]	Falls während einer Medikation mit Clozapin die Leukozytenzahl auf Werte zwischen 3.500/µl und 3.000/µl fällt oder die Zahl der nG auf Werte zwischen 2.000/µl und 1.500/µl absinkt, müssen die Blutbildkontrollen mindestens zweimal wöchentlich erfolgen, bis sich die Werte für die Leukozyten und Granulozyten in den Bereichen von 3.000–3.500/µl bzw. 1.500–2.000/µl oder darüber stabilisieren [24]. Wird Clozapin unabdingbar mit einer weiteren potenziell blutbildschädigenden Substanz verabreicht, sind wöchentliche Blutbildkontrollen während der Kombinationsbehandlung indiziert.	Zu Beginn der Behandlung: engmaschiges Monitoring Bei Auftreten nach stabiler Einstellung: Unterbrechung der Clozapintherapie, Wiederbeginn bei Erreichen einer normalen nG-Zahl [2]. Blutbildkontrolle auf spätmorgens verlagern bei Pseudoneutropenie [2] Clozapin muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Behandlung die Leukozytenzahl < 3.000/µl oder die Zahl neutrophiler Granulozyten < 1.500/µl ist. Leukozytenzahl und Differenzialblutbild müssen dann täglich kontrolliert werden und die Patienten müssen engmaschig hinsichtlich grippeähnlicher Symptome oder anderer Anzeichen von Infektionen überwacht werden. Empfohlen wird, sich die hämatologischen Werte durch zwei Untersuchungen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bestätigen zu lassen; Clozapin sollte aber schon nach der ersten Bestimmung abgesetzt werden. Auch nach Absetzen von Clozapin sind weitere Blutbildbestimmungen notwendig, bis das normale Blutbild wieder hergestellt ist [24].	✓

T1 Überblick über klinische Aspekte, Risikofaktoren, Monitoring und Gegenmaßnahmen bei Clozapin-induzierter Hämato- und Pneumotoxizität

UAW	Zeit bis Auftreten der UAW	Risikofaktoren (RF)	Monitoring	Gegenmaßnahmen	Re-Exposition*
Pneumotoxizität					
Pneumonie	Am häufigsten nach ca. 3-monatiger, kontinuierlicher Anwendung [95].	Gleichzeitige Behandlung mit Valproat [35] oder anderen Antipsychotika [95] Sialorrhoe, Sedierung, Schluckstörungen [96] Vorbestehende pulmonale Erkrankungen (z. B. Asthma bronchiale, COPD) [97] Höhere Dosis [95]	Regelmäßige Befragung von Patienten und Untersuchung auf Symptome einer Pneumonie [97] Regelmäßige Kontrolle der Infektparameter	Adäquate Behandlung vorbestehender pulmonaler Erkrankungen Ggf. Immunisierung (z. B. Influenza, COVID-19); Beachten von möglichen Clozapinspiegelveränderungen bis hin zur Intoxikation [98] Während einer akuten Infektion wird eine Dosisreduktion des Clozapins um ca. die Hälfte empfohlen [73]. Antibiotische und ggf. supportive Behandlung der Pneumonie (Cave: mögliche Interaktionen der antimikrobiellen Wirkstoffe mit Clozapin)	✓

*Eine Re-Exposition sollte nur dann erfolgen, wenn ein adäquates Monitoring und/oder die erforderliche Behandlung bzw. Prophylaxe durch den Behandler und den Patienten gewährleistet werden kann [2].

den möglichen Pathomechanismen gehören Sialorrhoe und Schluckstörungen mit daraus resultierendem Risiko einer Aspirationspneumonie, Sedierung, Unterdrückung des Hustenreflexes, Störungen der Zwerchfellmotilität, aber auch direkte und indirekte immunmodulatorische Effekte [35]. Eine retrospektive US-amerikanische Studie legte dar, dass mit Clozapin behandelte Patienten während des 25-monatigen Beobachtungszeitraums ein vierfach erhöhtes Risiko für eine Pneumonie gegenüber der Normalbevölkerung aufwies [39] (►Tab. 1).

(Kardio-)Metabolische UAW

Insgesamt haben mit Antipsychotika behandelte Patienten ein höheres Risiko für ein metabolisches Syndrom als unbehandelte Patienten. So ist die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei Patienten mit einer medikamentös behandelten Schizophrenie mit 35,3% mehr als dreifach so hoch wie die Prävalenz bei unbehandelten Patienten (9,8%) und Patienten mit Erstmanifestation einer Schizophrenie (9,9%) [40]. SGA sind im Allgemeinen mit einem erhöhten Risiko metabolischer UAW wie Gewichtszunahme mit Adipositas und Typ-2-Diabetes, arterieller Hypertonie und Hyperlipidämie/-cholesterinämie assoziiert. Clozapin birgt ein besonders hohes Risiko eines metabolischen Syndroms, das eine gewisse Dosisabhängigkeit aufweist [2]. Eine Studie aus dem Jahr 2016 zeigte, dass knapp 80% der Clozapinanwender übergewichtig sind und 58% die Kriterien eines metabolischen Syndroms erfüllen. Gleichzeitig waren die Risikofaktoren des metabolischen Syndroms bei der Mehrzahl der Patienten nur unzureichend oder gar nicht behandelt [41]. Kardiovaskuläre Erkrankungen, ein mögliches Resultat eines metabolischen Syndroms, stellen die häufigste Todesursache bei Personen, die an einer Schizophrenie leiden, dar [42]. Nichtsdestotrotz wird

in einer Studie aus dem Jahr 2001 gezeigt, dass die antisuizidale Wirkung von Clozapin gegenüber den Todesfällen, die auf eine Clozapin-induzierte Gewichtszunahme zurückzuführen sind, überwiegt [43]. Trotz des besonders hohen Risikos eines metabolischen Syndroms unter Clozapintherapie hat eine große dänische Kohortenstudie dargelegt, dass es keinen Unterschied zwischen der kardiovaskulären Mortalität von mit Clozapin behandelten Patienten im Vergleich zu mit anderen Antipsychotika behandelten Patienten gibt [15]. Eine kontinuierliche Therapie mit Clozapin ist sogar mit einer signifikant niedrigeren Gesamtmortalität im Vergleich zur Behandlung mit anderen Antipsychotika [44] assoziiert (►Tab. 3).

Antimuskarinerge UAW, Sialorrhoe und Inkontinenz

Clozapin gehört zu den Antipsychotika mit der stärksten anticholinergen – oder genauer antimuskarineren – Wirkung. Diese wird zentralnervös über den muskarinischen Acetylcholinrezeptor Typ 1 (M1-Rezeptor) vermittelt [45]. Hierüber können entsprechend neuropsychiatrische UAW auftreten, wie Sedierung, Müdigkeit und Verwirrtheit bis hin zum Delir. Letzteres tritt häufiger bei älteren Personen auf [46]. Obgleich eine Sedierung nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist, kann diese UAW sehr belastend für den Betroffenen sein und gehört zu den häufigsten Absetzgründen [47].

Zu den möglichen peripheren antimuskarineren UAW von Clozapin gehören Obstipation, Harnverhalt und Mundtrockenheit, die über M2- und M3-Rezeptoren, die sich an der glatten Muskulatur befinden, ausgelöst werden [48]. Obstipation ist eine Antipsychotika-induzierte UAW, die tendenziell insgesamt wenig Aufmerksamkeit erhält, trotz ihrer Häufigkeit. Dies stellt besonders deshalb ein Problem dar, da bei

Relevante Risiken betreffen auch weitere Organe.

T2 Überblick über klinische Aspekte, Risikofaktoren, Monitoring und Gegenmaßnahmen bei Clozapin-induzierten kardialen und neurologischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen

UAW	Zeit bis Auftreten der UAW	Risikofaktoren (RF)	Monitoring	Gegenmaßnahmen	Re-Exposition*
Kardiale UAW					
QTc-Zeit-Verlängerung	Sehr selten, Einzelfälle ohne Latenzzeit beschrieben	Zusätzliche Therapie mit anderen QTc-Zeit-verlängernden Arzneimitteln [2] Weibliches Geschlecht Höheres Lebensalter Kardiale Vorerkrankungen Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie und -magnesiämie) [102]	EKG, QTc, Elektrolyte (vorher, 2 x in Monat 1, Monat 3 und 6, anschließend vierteljährlich) [35]		✓ (bei QTc-Verlängerung < 500 ms) X (nur bei QTc-Zeit-Verlängerung > 500 ms unter Anwendung von Clozapin ohne zusätzliche Verabreichung anderer potenziell QTc-Zeit-verlängernder Wirkstoffe gerechtfertigt)
Myokarditis	Erhöhtes Risiko innerhalb der ersten 2–3 Behandlungswochen [31]	Schnelle Dosissteigerung Fragliche Assoziation zum Alter des Patienten Zusätzliche Anwendung von Valproat [103]	EKG, QTc, Elektrolyte (vorher, 2 x in Monate 1, Monat 3 und 6, anschließend vierteljährlich) [35] Bei Clozapin-Neueinstellung: vorher EKG, CRP und Troponin I oder T, Blutdruck, Puls, Temperatur messen empfohlen; dann für 4 Wochen wöchentlich CRP, Troponin I/T, alle 2 Tage Blutdruck, Puls, Temperatur messen [35]	Sofortiges Absetzen von Clozapin [2]	X
Kardiomyopathie	Später als Myokarditis; am häufigsten mit 8-monatiger Latenz [32]	Durchgemachte (unerkannte) Clozapin-induzierte Myokarditis Hoher Alkoholkonsum Übergewicht [32]	EKG, QTc, Elektrolyte (vorher, 2 x in Monat 1, Monat 3 und 6, anschließend vierteljährlich) [35] Bei Clozapin-Neueinstellung: vorher EKG, CRP und Troponin I oder T, Blutdruck, Puls, Temperatur messen empfohlen; dann für 4 Wochen wöchentlich CRP, Troponin I/T, alle 2 Tage Blutdruck, Puls, Temperatur messen [35]	Sofortiges Absetzen von Clozapin [2]	X
Neurologische UAW					
Epileptische Anfälle	Höheres Risiko während des ersten Monats der Behandlung [104], aber jederzeit möglich [55]	EEG-Auffälligkeiten im Sinne von Zeichen erhöhter zerebraler Erregbarkeit vor Beginn der Behandlung Hohe Clozapindosen bzw.-serumkonzentration Schnelle Aufdosierung Rauchstopp Anwendung weiterer Wirkstoffe mit potenziell senkender Wirkung auf die Krampfschwelle [54]	Regelmäßige EEG-Kontrollen (vorher, Monat 3 und 6, anschließend halbjährlich) [35]	Wählen einer niedrigeren Dosis, Aufteilen in mehrere Einzeldosen [2] Zugabe eines Antiepileptikums ohne zusätzlich hämatotoxische Wirkung [2] Am häufigsten werden Valproat und Lamotrigin erfolgreich eingesetzt [2] – diesbezüglich sollte aber auf die zusätzliche potenziell blutbildschädigende Wirkung des angewandten Antiepileptikums geachtet werden [94].	✓

*Eine Re-Exposition sollte nur dann erfolgen, wenn ein adäquates Monitoring und/oder die erforderliche Behandlung bzw. Prophylaxe durch den Behandler und den Patienten gewährleistet werden kann [2].

ausbleibender Behandlung einer Obstipation im schlimmsten Fall ein paralytischer Ileus mit potenziell lebensbedrohlichen Folgen droht [49]. Insgesamt führt ein Clozapin-induzierter paralytischer Ileus mit einer Mortalität von 15,0–27,5 % der Betroffenen sogar häufiger zum Tod als eine Clozapin-induzierte Agranulozytose mit einer Mortalität von 2,2–4,2 % [50].

Interessanterweise kann Clozapin nicht nur über seine antimuskarinerge Wirkung eine Mundtrockenheit bedingen, sondern andererseits auch zu einer oft ausgeprägten Sialorrhoe führen. Insgesamt werden die dahinterstehenden pathophysiologischen Hintergründe nur unzureichend verstanden. Eine Sialorrhoe betrifft bis zu 92 % der mit Clozapin behandelten Patienten und ist häufig nachts ausgeprägter [51]. Da es eine besonders stigmatisierende UAW ist, kann sie mit einer reduzierten Lebensqualität assoziiert sein und mit Schamgefühl und vermindertem Selbstwertgefühl einhergehen. Zugleich kann eine Sialorrhoe somatische Komplikationen wie Aspirationspneumonie, Schlafstörungen, schmerzhafte Entzündung der Speicheldrüsen, Mundgeruch und (Schleim-)Hautirritationen und -infektionen bedingen [51].

Auch bezüglich der Blasenentleerung kann es aufgrund des einzigartigen Rezeptorprofils von Clozapin eher zu Inkontinenz als zu Harnverhalt kommen (►Tab. 3) [52, 53].

Epileptische Anfälle

Die Senkung der Krampfschwelle und somit Erhöhung des Risikos für epileptische Anfälle ist eine UAW, die unter der Behandlung mit den meisten Antipsychotika auftreten kann [54]. Clozapin birgt jedoch im Vergleich zu anderen Antipsychotika wie Quetiapin, Risperidon und Haloperidol ein besonders erhöhtes Risiko [55]. Das kumulative 1-Jahres-Risiko eines epileptischen Anfalls unter Clozapintherapie beträgt 5 % und zeigt eine Dosisabhängigkeit insbesondere bei Dosen > 600 mg/Tag [54]. Auffälligkeiten im EEG treten insgesamt häufig unter Behandlung mit Clozapin auf und betreffen bis zu 60 % der hiermit behandelten Patienten [56]. EEG-Veränderungen können Vorboten eines epileptischen Anfalls sein, die sich als klonisch-tonische, einfach und komplex fokale und myoklonische Anfälle oder Absenzen ohne pathologischen Wert darstellen können, aber auch Allgemeinveränderungen [54]. Am häufigsten werden generalisierte tonisch-klonische Anfälle beobachtet [54]. Das Vorliegen einer bekannten Epilepsie stellt keine absolute Kontraindikation einer Clozapinbehandlung dar [2], jedoch ist hier besondere Vorsicht und eine Zusammenarbeit mit dem behandelnden Neurologen erforderlich (►Tab. 2).

Interaktionen: Schwerpunkt Inflammation und Tabakrauch

Clozapin kann an einer Vielzahl von Wechselwirkungen beteiligt sein, daher kann in diesem Rahmen nur für einige unerwünschte Wirkungen eine ausführlichere Darstellung erfolgen.

Beispiel für pharmakodynamische Interaktionen

Zur symptomatischen Behandlung einer Sialorrhoe unter Clozapin werden im klinischen Alltag gelegentlich Behandlungsversuche mit Pirenzepin unternommen. Die Sialorrhoe kann durch Pirenzepin antagonisiert werden [57]. Diese Kombination kann jedoch eine Summation anticholinergischer Effekte, insbesondere gastrointestinal, mit sich bringen, die bis zum paralytischen Ileus führen kann. Unter dieser Kombination wurden im Rahmen des AMSP-Projektes letale Ausgänge erfasst. Daher ist dieses Vorgehen nur bei zwingender Indikation, aktiv nachgehender Beobachtung und Untersuchung auf anticholinerge Summationseffekte vertretbar. Absetzversuche des Pirenzepins sollten wiederholt erfolgen, um eine eventuell langzeitige, nicht mehr erforderliche Kombinationstherapie zu vermeiden.

Beispiel für pharmakokinetische Interaktionen

Die Metabolisierung von Clozapin erfolgt in der Phase I über mehrere Isoenzyme des Cytochrom-P-450-(CYP-)Systems: Primär über CYP1A2, weitere relevante CYP-Isoenzyme sind 2D6 und 2C19. Der Metabolit Desmethylclozapin ist ebenfalls pharmakologisch wirksam. Das quantitative Verhältnis zwischen Clozapin und Desmethylclozapin kann Hinweise auf Veränderungen in der Metabolisierungssituation geben. Die geringe therapeutische Breite und das umfassende UAW-Spektrum von Clozapin können bei Induktionen der Metabolisierung zur Wirkungsabschwächung bis hin zum Wirkungsverlust und bei Inhibitionen der Metabolisierung zur Intoxikation führen.

Sowohl inflammatorische Prozesse als auch das Rauchverhalten eines Patienten können die Pharmakokinetik eines Medikamentes wesentlich beeinflussen. Während die im Tabak enthaltenen Inhaltsstoffe, vor allem die (poly)zyklischen Kohlenwasserstoffe, nicht aber Nikotin, einen induzierenden Effekt auf CYP-Enzyme (vornehmlich auf 1A1, 1A2, CYP1B1, 2S1 und 2E1) ausüben, wurde inflammatorischen Mediatoren wie IL-1, IL-6 und TNF- α eine inhibierende Wirkung zugeschrieben [58]. Die Auswirkungen akuter und chronischer entzündlicher Erkrankungen auf die Pharmakokinetik wurden noch nicht vollumfänglich charakterisiert; eine Involvierung von CYP1A2 oder CYP2C19, das heißt der für den Metabolismus von zum Beispiel Clozapin-relevanten Isoformen, konnte aber bereits durch zahlreiche präklinische Studien belegt werden [59, 60, 61, 62, 63, 64]. Im Falle des Rauchens wird die maximale Induktion von CYP1A2 nach dem Konsum von zehn Zigaretten täglich erreicht. Eine Änderung des Konsumverhaltens von zehn auf beispielsweise 30 Zigaretten pro Tag hat deshalb keinerlei Auswirkungen auf den CYP1A2-Metabolismus – ein Anstieg von fünf auf zehn Zigaretten hingegen schon [65, 66]. Im Vergleich zu Nichtrauchern ist bei Rauchern eine Reduktion von 20–40 % des Clozapinserumspiegels zu erwarten [67]. Um Intoxikationen zu vermeiden, wird bei einer vollständigen

Tabakrauch und Infektsituationen können den Clozapin Spiegel erheblich beeinflussen.

T3 Überblick über klinische Aspekte, Risikofaktoren, Monitoring und Gegenmaßnahmen bei Clozapin-induzierten kardiometabolischen und antimuskarineren unerwünschten Arzneimittelwirkungen

UAW	Zeit bis Auftreten der UAW	Risikofaktoren (RF)	Monitoring	Gegenmaßnahmen	Re-Exposition*
Kardiometabolische UAW					
Gewichtszunahme/ Adipositas	Insbesondere innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate [90]. Ein Plateau wird in der Regel nach 42- bis 46-monatiger Behandlung erreicht [99].		Regelmäßige Messung des Körpergewichts (Body-Mass-Index; BMI) und Messen des Taillenumfangs (vorher, Monate 1, 2, 3 und 6, anschließend vierteljährlich) [35]	Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis [2] Lifestyle-Modifikation (oft unzureichend) [2] Therapie mit Metformin (off-label) [100] Alternativ kann die Gabe von Topiramat oder Aripiprazol erwogen werden (off-label) [90].	✓
Komplikationen von Übergewicht (d. h., metabolisches Syndrom, arterielle Hypertonie, Typ-2-Diabetes, Hyperlipidämie)			Regelmäßiges Monitoring der Risikofaktoren: ► Nüchternblutglukose und HbA _{1c} ► Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin (vorher, Monate 1, 3 und 6, anschließend vierteljährlich) [35]	Management der kardiovaskulären Risikofaktoren: Bewegung, Gewichtsabnahme, natriumarme Kost Etablierung einer adäquaten medikamentösen Therapie, da durch Lifestyle-Veränderungen kardiovaskuläre Risikofaktoren meist nur unzureichend behandelbar sind [2] Absetzen von Clozapin ist in der Regel nicht indiziert und wird nicht empfohlen bei stabil eingestellten Patienten [21]	✓
Antimuskarinerge UAW					
Obstipation	Zu Beginn der Behandlung, Chronifizierung möglich [2]	Interkurrente Erkrankungen Höheres Lebensalter Weibliches Geschlecht [35]	Aufdosierungsphase: wöchentliche Abfrage; Erhaltungstherapie: monatliche Abfrage [2], engmaschige körperliche Untersuchungen (Peristaltik)	Ballaststoffreiche Kost, ausreichende Flüssigkeitszufuhr, sportliche Betätigung sind häufig unzureichend. Ggf. Gabe eines weichmachenden Laxans [2]	✓
Paralytischer Ileus/ Subileus	Kann jederzeit auftreten, auch erst nach jahrelanger Behandlung [101]	Weibliches Geschlecht Höheres Lebensalter Zusätzliche Verordnung anderer stark antimuskarinerer Arzneimittel und/ oder Opiode [101]	Regelmäßige Abfrage, Aufklärung des Patienten [2] Engmaschige körperliche Untersuchungen (Peristaltik)	Vorübergehendes Pausieren von Clozapin bis zur Wiederherstellung einer regelrechten Darmfunktion [2]	✓ Wenn sichergestellt ist, dass erneute Obstipation /Ileus vermieden werden kann

*Eine Re-Exposition sollte nur dann erfolgen, wenn ein adäquates Monitoring und/oder die erforderliche Behandlung bzw. Prophylaxe durch den Behandler und den Patienten gewährleistet werden kann [2].

gen Rauchtätigkeit empfohlen, die Clozapindosis um 30–50 % zu reduzieren [68, 69]. Die De-Induktion der entsprechenden CYP-Enzyme erfolgt mit einer Latenzzeit von circa drei bis zu sieben Tagen [70, 71]. Aufgrund der fehlenden (poly)zyklischen Kohlenwasserstoffe, welche im Tabakteeer enthalten sind, ist auch bei einem Wechsel von gewöhnlichen zu elektronischen Zigaretten oder Nikotinplastern mit einem Anstieg des Clozapinserumspiegels zu rechnen [70, 72].

Eine Halbierung der Clozapindosis ist auch während einer Infektion angeraten [73]. Studien belegen, dass bei einigen Patienten sogar eine Reduktion auf

ein Drittel der ursprünglichen Dosis sinnvoll sei [74]. Um schwerwiegende UAW wie epileptische Anfälle, Delirien oder eine respiratorische Insuffizienz zu vermeiden, erfordert insbesondere der von COVID-19 verursachte „Zytokinsturm“ laut einem Fallbericht eine signifikante Verringerung der Dosis oder die Unterbrechung der Einnahme [75]. Als Richtwert für die jeweilige Dosierung könnte der Serumspiegel des C-reaktiven Proteins (CRP) dienen: Laut einer Studie ist ein 100 %iger Anstieg des ursprünglichen Clozapinserumspiegels ab einem CRP-Wert von 25,5 mg/l zu erwarten [76]. Da eine Halbierung der Clozapindosis

bereits zu psychischer Exazerbation führen kann [75], ist eine vorsichtige Risiko-Nutzen-Abwägung unerlässlich. Diese ist auch insbesondere deshalb erforderlich, weil nicht bei allen Patienten mit erhöhten Clozapinserumspiegeln Intoxikationserscheinungen auftreten [77, 78]. Das Fehlen von Symptomen wird auf das Protein Orosomuroid (saures Alpha1-Glykoprotein) zurückgeführt, welches während einer Inflammation im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion ansteigt [79, 80]. Da Clozapin eine hohe Plasmaproteinbindung von circa 95 % aufweist, wird vermutet, dass der Anstieg an Orosomuroid zur Reduzierung der ungebundenen Clozapinfraktion führt und Intoxikationen trotz erhöhter Clozapinpiegel dadurch verhindert werden [77]. Neben CYP1A2-Enzymen sind auch Enzyme des Phase-II-Metabolismus von der Inhibition betroffen [61, 81, 82, 83, 84]. Da die Auswirkungen inflammatorischer Prozesse auf die Pharmakokinetik von Clozapin noch nicht gänzlich geklärt sind, ist bei einer Infektion (und bei Änderungen im Rauchverhalten des Patienten, d. h. vor allem während und nach einer stationären Aufnahme [67, 85]) die Messung beziehungsweise der Vergleich intraindividuelle Clozapinserumspiegel zu empfehlen. Da Clozapinwirkspiegel ohnehin einer starken interindividuellen Variabilität unterliegen (bedingt durch z. B. Pharmakogenetik, Geschlecht und Herkunft) und die von der Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug-Monitoring“ der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie e. V. (AGNP) empfohlenen therapeutischen Referenzbereiche (Clozapin: 350–600 ng/ml) und Warnwerte (> 1.000 ng/ml) nicht auf alle Patienten zutreffen, wird eine Messung der individuellen Clozapinpiegel (Therapeutisches Drug-Monitoring, TDM) sowohl vor, während und nach einer entzündlichen Erkrankung als auch bei Veränderungen des Zigarettenkonsums dringend angeraten [86, 87].

Viele unerwünschte Wirkungen von Clozapin sind dosisabhängig, treten also bei hohen Plasmaspiegeln auf. Die höchste Plasmakonzentration nach der oralen Einnahme ist nach zwei bis vier Stunden erreicht. Unerwünschte Effekte, die zeitlich dazu passend auf-

treten, können mittels einer Pharmakoenhancerstrategie, also der gezielten Kombination mit einer den Clozapinabbau hemmenden Komedikation vermindert werden. Diese sollte jedoch nur stationär mit der Möglichkeit engmaschiger Überwachung und Spiegelkontrollen nach genauer Abwägung der Risiken durch einen erfahrenen Facharzt bei sehr adhärennten Patienten erfolgen, da der Clozapinpiegel erheblich (bis zum Zehnfachen) erhöht werden kann und zudem pharmakodynamische Summationseffekte auftreten können. Die gleichzeitige Gabe von Clozapin und Fluvoxamin [88] kann durch die Fluvoxaminvermittelte Inhibition der für die Metabolisierung von Clozapin in der Phase I relevanten CYP-450-Isoenzyme durch niedrigere Clozapindosierungen und damit geringerer C_{max} zu gleichen Serumspiegeln führen. Der Anteil des unmetabolisierten Clozapins wird damit im Vergleich zu seinem Metaboliten Norclozapin erhöht. Damit können Gewichtszunahme und metabolische Veränderungen ohne antipsychotischen Wirkungsverlust vermindert werden [89, 90]. Das Agranulozytoserisiko bleibt unverändert [91].

Fazit für die Praxis

Clozapin stellt mit seinen antipsychotischen Wirkungen ein unverzichtbares Mittel zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie dar, mit dem oft bei schwierigen Patienten gute Effekte erreicht werden können. Aufgrund des relevanten Risikos erheblicher UAW sind jedoch regelmäßige Kontrolluntersuchungen, Wachsamkeit sowie Kenntnis der möglichen unerwünschten Wirkungen unerlässlich.

Literatur als Zusatzmaterial unter www.springermedizin.de/info-np

Interessenkonflikt

Der Autor und die Autorinnen erklären, dass sie sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen haben leiten lassen. Sie legen folgende potenzielle Interessenkonflikte offen: DD: keine. ST: in der Projektleitung von AMSP, Vortragshonorare von Janssen-Cilag, Recordati Pharma, Otsuka/Lundbeck, Servier, Advisory Board Otsuka u. Janssen-Cilag. JS: Teilnahme an einer von Otsuka/Lundbeck gesponserten Fortbildungsveranstaltung.

Der Verlag erklärt, dass die inhaltliche Qualität des Beitrags durch zwei unabhängige Gutachten bestätigt wurde. Werbung in dieser Zeitschriftenausgabe hat keinen Bezug zur CME-Fortbildung.

Der Verlag garantiert, dass die CME-Fortbildung sowie die CME-Fragen frei sind von werblichen Aussagen und keinerlei Produktempfehlungen enthalten. Dies gilt insbesondere für Präparate, die zur Therapie des dargestellten Krankheitsbildes geeignet sind.



Dr. med. Dominik Dabbert

Klinik für Forensische Psychiatrie und Psychotherapie, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Klinikum Bremen-Ost, Züricher Straße 40, 28325 Bremen
E-Mail: Dominik.Dabbert@klinikum-bremen-ost.de

Dr. med. Sermin Toto

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover. E-Mail: Toto.Sermin@mh-hannover.de



Dr. med. Johanna Seifert

Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover.
E-Mail: Seifert.Johanna@mh-hannover.de

Clozapin aus Sicht des Projekts „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“

FIN gültig bis 10.04.2022:

IN22N3V2

Teilnehmen und Punkte sammeln können Sie

- als e.Med-Abonnent*in von SpringerMedizin.de
- als registrierte*r Abonnent*in dieser Fachzeitschrift
- als Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN)
- zeitlich begrenzt unter Verwendung der abgedruckten FIN.



Dieser CME-Kurs ist auf [SpringerMedizin.de/CME](https://www.springermedizin.de/CME) zwölf Monate verfügbar. Sie finden ihn, wenn Sie die FIN oder den Titel in das Suchfeld eingeben. Alternativ können Sie auch mit der Option „Kurse nach Zeitschriften“ zum Ziel navigieren oder den QR-Code links scannen.

? Welche Aussage ist falsch? Patienten, die mit Clozapin behandelt werden und zusätzlich eine metabolisierungs-inhibierende Komedikation einnehmen, sind unter anderem deshalb besonders gefährdet, weil ...

- es dabei zu toxischen Konzentrationen des im Abbau gehemmten Clozapins kommen kann.
- es unter Substanzen mit geringer therapeutischer Breite eher zu Intoxikationen kommen kann.
- Effekte auf die Metabolisierung nicht immer erkannt werden.
- durch die veränderte Metabolisierung der Plasmaspiegel sinken kann.
- es nach dem Absetzen der Komedikation zum Wirkungsverlust des Clozapins kommen kann.

? Welche Antwort bezüglich des Blutspiegels von Clozapin ist falsch?

- Die Dosis ist nur ein grobes Maß für die Einstellung einer wirksamen und verträglichen Plasmakonzentration von Clozapin.
- Für die Kontrolle der Wirkstoffkonzentration ist das Therapeutische Drug-Monitoring unerlässlich.
- Verschiedene Faktoren führen inter- und intraindividuell zu hoch unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen von Clozapin.
- „Unterdosierung“, das heißt zu geringe Blutspiegel von Clozapin, können die „Liegezeit“ im Krankenhaus und die Krankheitsdauer verlängern, ebenso die

Risikozeit für schwerwiegende psychotisch motivierte Ereignisse.

- Die Pharmakovigilanz inklusive regelmäßigem Therapeutischem Drug-Monitoring ist bei Clozapin nicht wichtig.

? Was stimmt zu epileptischen Anfällen unter Clozapin?

- Das Risiko von epileptischen Anfällen unter Clozapin ist geringer als bei anderen Antipsychotika.
- Das Risiko von epileptischen Anfällen unter Clozapin ist dosisabhängig.
- Eine Epilepsie ist eine Kontraindikation für eine Clozapintherapie.
- Bei EEG-Veränderungen muss Clozapin abgesetzt werden.
- Das kumulative 1-Jahres-Risiko eines epileptischen Anfalls unter Clozapintherapie beträgt 10 %.

? Welche Aussage zu Wechselwirkungen stimmt?

- Entzündungsprozesse inhibieren den Abbau von Clozapin über eine Hemmung von Phase-I-Enzymen.
- Nikotin induziert den Abbau von Clozapin.
- Entzündungsprozesse induzieren den Abbau von Clozapin.
- Fluvoxamin zusätzlich zu Clozapin ist kontraindiziert wegen verschiedener Hemmungen der Clozapinmetabolisierung.
- Ein Rauchstopp kann über eine De-Inhibition zu einem Wirkungsverlust von Clozapin führen.

? Welche Aussage zu den Wirkungen von Clozapin ist falsch?

- Clozapin hat eine antisuizidale Wirkung.
- Clozapin wirkt bei therapieresistenter Schizophrenie.
- Clozapin verursacht weniger extrapyramidale Effekte als die Antipsychotika der ersten Generation.
- Clozapin hat ein relevantes Risiko der Auslösung einer Agranulozytose.
- Der Einsatz als First-line-Therapie ist etabliert.

? Welche Aussage zu unerwünschten Effekten von Clozapin ist falsch?

- Clozapin kann eine Myokarditis auslösen.
- Gewichtszunahmen unter Clozapin sind ein häufiges Problem.
- Eine Obstipation bis zum Ileus ist ein relevanter Effekt.
- Eine Akathisie ist keine typische Wirkung.
- Eine Agranulozytose tritt meist erst nach mehrjähriger Behandlungszeit auf.

? Welche Aussage zu den Effekten von Clozapin stimmt?

- Clozapin hat antiaggressive Effekte.
- Clozapin wird oftmals zu schnell eingesetzt.
- Absetzeffekte kommen nicht vor.
- Clozapin wird häufig wegen extrapyramidaler Effekte abgesetzt.
- Der antipsychotische Effekt bleibt nach dem Absetzen meist noch über Monate bestehen.

Dieser CME-Kurs wurde von der Bayerischen Landesärztekammer mit zwei Punkten in der Kategorie I (tutoriel unterstützte Online-Maßnahme) zur zertifizierten Fortbildung freigegeben und ist damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

Für eine erfolgreiche Teilnahme müssen 70% der Fragen richtig beantwortet werden. Pro Frage ist jeweils nur eine Antwortmöglichkeit zutreffend. Bitte beachten Sie, dass Fragen wie auch Antwortoptionen online abweichend vom Heft in zufälliger Reihenfolge ausgespielt werden.

Bei inhaltlichen Fragen erhalten Sie beim Kurs auf SpringerMedizin.de/CME tutorielle Unterstützung. Bei technischen Problemen erreichen Sie unseren Kundenservice kostenfrei unter der Nummer 0800 7780777 oder per Mail unter kundenservice@springermedizin.de.

? Welche der folgenden Aussagen stimmt *nicht*?

- Bei Infekten sollte die Clozapindosis angepasst werden.
- Nicht alle Patienten mit einer infektionsbedingten Clozapinspiegelerhöhung entwickeln eine typische klinische Symptomatik.
- Nach Rauchstopp tritt die volle De-Induktion erst mit einer Verzögerung von etwa drei bis sieben Tagen ein.
- Bei Konsum von zehn Zigaretten täglich ist bereits eine relevante Metabolisierungsinduktion zu erwarten.
- Nikotinpflaster können bei Clozapinpatienten den Induktionseffekt auf-

rechterhalten und werden daher regelmäßig eingesetzt.

? Welche Aussage zu Nebenwirkungen von Clozapin stimmt *nicht*?

- Unter Clozapin treten häufiger tödliche Nebenwirkungen als unter anderen Antipsychotika auf.
- Eine Tachykardie unter Clozapin ist häufig, aber nicht immer harmlos.
- Eine Kardiomyopathie tritt in der Regel mit einer mehrmonatigen Latenz auf.
- Eine relevante Verlängerung der QTc-Zeit ist selten.
- Clozapinpatienten entwickeln häufig ein metabolisches Syndrom.

? Welcher Effekt tritt unter einer Therapie mit Clozapin *nicht* auf?

- Erhöhter Speichelfluss (Sialorrhoe)
- Mundtrockenheit (Xerostomie)
- Delir
- Sedierung
- Starke Gewichtsabnahme

Aktuelle CME-Kurse aus der Psychiatrie

► **Diagnostik und Therapie katatoner Syndrome**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 2/2022
von: S. Walther, F. Weiss
Zertifiziert bis: 22.2.2022
CME-Punkte: 2

► **Lithium – ein Update**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 1/2022
von: U. Lewitzka, R. Haußmann
Zertifiziert bis: 19.1.2023
CME-Punkte: 2

► **Multidisziplinäre Diagnostik und individualisierte Therapie des Tinnitus**

aus: InFo Neurologie + Psychiatrie 12/2021
von: B. Langguth, P. Kreuzer
Zertifiziert bis: 17.12.2022
CME-Punkte: 2

Diese Fortbildungskurse finden Sie, indem Sie den Titel in das Suchfeld auf SpringerMedizin.de/CME eingeben. Zur Teilnahme benötigen Sie ein Zeitschriften- oder ein e.Med-Abo.

Effizient fortbilden, gezielt recherchieren, schnell und aktuell informieren – ein e.Med-Abo bietet Ihnen alles, was Sie für Ihren Praxis- oder Klinikalltag brauchen: Sie erhalten Zugriff auf die Premiuminhalte von SpringerMedizin.de, darunter die Archive von 99 deutschen Fachzeitschriften. Darüber hinaus ist im Abo eine Springer-Medizin-Fachzeitschrift Ihrer Wahl enthalten, die Ihnen regelmäßig per Post zugesandt wird.

Als e.Med-Abonnent*in steht Ihnen außerdem das CME-Kursangebot von SpringerMedizin.de zur Verfügung: Hier finden Sie aktuell über 550 CME-zertifizierte Fortbildungskurse aus allen medizinischen Fachrichtungen!

Unter www.springermedizin.de/eMed können Sie ein e.Med-Abo Ihrer Wahl und unser CME-Angebot 14 Tage lang kostenlos und unverbindlich testen.

