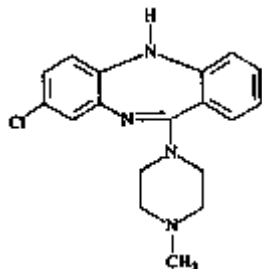


Clozapin

Synonyma:

8-Chlor-11-[4-methyl-1-piperazinyl]-5-H-dibenz[b,e]-1,4-diazepin; trizyklisches Neuroleptikum mit Piperazinylseitenkette; Dibenzodiazepinderivat.

Chemische Formel:



Handelspräparate:

neuraxpharm:

Clozapin-neuraxpharm

Novartis Pharma:

Leponex

Parke-Davis:

Elcrit

Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

Wirkungscharakter:

Clozapin ist ein Neuroleptikum mit ausgeprägter initial dämpfender Wirkung, mittelstarken antipsychotischen Eigenschaften und fehlenden extrapyramidalmotorischen Nebenwirkungen. Es hat starke anticholinerge Eigenschaften, auf die ein Teil der Nebenwirkungen zurückgeführt werden kann. Strukturchemisch gehört Clozapin zu den trizyklischen Neuroleptika und hier als Dibenzodiazepin zur Gruppe der Dibenzozepine. Durch die von den bisher bekannten Neuroleptika weitgehend abweichenden pharmakologischen und klinischen Wirkungen kommt der Substanz als *atypischem* Neuroleptikum eine besondere Bedeutung in der Psychopharmakologie zu.

Stoffwechselverhalten:

Clozapin erreicht nach oraler Aufnahme seine maximale Plasmakonzentration nach durchschnittlich 3 h. Es wird zu N-oxid- und N-desmethyl-Clozapin metabolisiert; während der N-Oxid-Metabolit kaum pharmakologisch aktiv ist, blockiert der N-Desmethyl-Metabolit die 5-HT_{2A/C}-Rezeptoren stärker als die Muttersubstanz. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt für Clozapin etwa 16 h und für die beiden Metaboliten durchschnittlich 23 h.

Indikationen:

Eine Abgabe dieses Präparates erfolgt nur im Sinne einer *kontrollierten Anwendung*. Clozapin sollte nur nach Ausschöpfung aller anderen Therapiemöglichkeiten gegeben werden. Diese restriktive Indikationsstellung ist notwendig geworden, weil die zur Früherkennung einer Blutzellschädigung erforderlichen Kontrollmaßnahmen nicht in ausreichendem Maße beachtet wurden.

Die *kontrollierte Anwendung* engt die mögliche Verwendung von Clozapin erheblich ein. Obwohl Clozapin eine gute initial dämpfende, *schlafanstoßende* und *antipsychotische Wirkung* hat, kann das Präparat in der Regel nur gegeben werden, wenn andere Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft worden sind. Ein Versuch mit Clozapin ist auch bei Patienten mit überwiegender *Negativ-Symptomatik* gerechtfertigt, da Clozapin hier möglicherweise den herkömmlichen Neuroleptika überlegen ist.

Clozapin hat auch eine gute *antimanische Wirksamkeit*; wenn mit konventionellen Therapieverfahren keine ausreichende Wirkung erzielt werden kann, ist ein Versuch mit Clozapin indiziert. In Einzelfällen wurde Clozapin auch bei schizoaffectiven Psychosen und wahnhaften Depressionen mit gutem Erfolg angewendet. Clozapin ist jedoch vom BfArM bei diesen Indikationen nicht zugelassen.

Da bisher kein Fall von *Spätdyskinesien* unter Clozapintherapie bekannt geworden ist, können Patienten, die unter dieser Komplikation leiden, ggf. auf Clozapin umgestellt werden. Es gibt Hinweise, dass die Substanz bei dystonen Bewegungsstörungen im Rahmen von Spätdyskinesien zu einer Symptomreduktion führen kann.

Bei *therapierefraktären extrapyramidal-motorischen Syndromen* unter herkömmlichen Neuroleptika ist ein Versuch mit Clozapin indiziert.

Kontraindikationen:

Akute Alkohol-, Schlafmittel-, Analgetika- und Psychopharmakaintoxikationen; schwere Herz-, Leber- und Nierenschäden; Engwinkelglaukom, Prostatahypertrophie. Weitere Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen Clozapin, bekannte Blutbildveränderungen unter Clozapin, Krankheiten des blutbildenden Systems sowie eine medikamentös ungenügend kontrollierte Epilepsie.

Relative Kontraindikationen: Vorsicht bei kardialer oder zerebraler Vorschädigung. Vorsicht auch bei Kombination mit *sedierenden Medikamenten*. Bei Kombination mit Benzodiazepinen wurden mehrfach Atemstillstände beschrieben, in einem Fall führte wiederholte i.v.-Injektion von Lovazepam bei Clozapintherapie sogar zum Tode. Auf eine Kombination mit Medikamenten, die ebenfalls eine Leukopenie verursachen können, muss verzichtet werden.

Nebenwirkungen:

Clozapin kann, häufiger als andere Neuroleptika, zur Agranulozytose (Abfall der Granulozyten unter $500/\text{mm}^3$) führen; die Häufigkeit dieser ernststen Komplikation beträgt unter Clozapin in Mitteleuropa 2-3 Fälle/1000 Patienten (in einzelnen amerikanischen Studien bis zu 1-2 Fälle/100 Patienten!). Patienten sowie deren Angehörige bzw. Betreuer sind vor Behandlungsbeginn auf die Gefahren der Clozapintherapie hinzuweisen; neben dem Hinweis auf die Notwendigkeit der Blutbildkontrollen gehört zur Aufklärung eine Beschreibung der Symptome der Agranulozytose. Die *notwendigen, aber aufwendigen Routineuntersuchungen* - insbesondere wöchentliche Leukozytenkontrolle mittels Differenzialblutbild (während der ersten 18 Behandlungswochen, danach monatlich - sind der Informationsbrochüre der Herstellerfirma zu entnehmen. Für Clozapin sind zwar nur Kontrollen der Leukozytenzahl vorgeschrieben; dennoch sollte u.E. immer ein Differenzialblutbild angefertigt werden, da eine Agranulozytose bei Vorliegen einer Lymphozytose auch bei normaler Leukozytenzahl auftreten kann. Beim Auftreten einer Granulozytopenie (Granulozytenzahl $< 1500/\text{mm}^3$) muss Clozapin *sofort* abgesetzt werden. Darüber hinaus empfiehlt der Hersteller, bei einem Absinken der Leukozytenzahl unter $3500/\text{mm}^3$ bzw. der Granulozytenzahl unter $2000/\text{mm}^3$ die Kontrolle des Differenzialblutbildes zweimal wöchentlich durchzuführen; bei einer Leukozytenzahl unter 3000 Leukozyten/ mm^3 muss Clozapin abgesetzt werden.

Nach Unterbrechung einer Therapie mit Clozapin sind erneut wöchentliche Blutbildkontrollen notwendig. Wenn unter Clozapin eine Agranulozytose aufgetreten ist, muss von einem erneuten Therapieversuch nach Normalisierung des Blutbildes dringend abgeraten werden, da es in allen publizierten derartigen Fällen erneut sehr rasch zu einer Agranulozytose gekommen ist. Nicht selten wird bei einer Behandlung mit Clozapin auch eine Eosinophilie beobachtet; meist ist diese reversibel und zwingt nicht zum Absetzen. Der Hersteller empfiehlt jedoch, Clozapin bei Werten über 4000 Eosinophilen/ mm^3 abzusetzen und ein Absinken der Eosinophilenzahl bis auf $3000/\text{mm}^3$ abzuwarten, bevor Clozapin erneut verordnet werden kann. Bei persistierenden Leukozytosen, für die keine infektiöse Ursache gefunden werden kann, sollte ein Hämatologe konsultiert werden.

Besonders zu Beginn der Therapie treten häufig Nebenwirkungen wie Sedierung, orthostatische Regulationsstörungen, Hypotonie, Tachykardie und Temperatursteigerung auf, manchmal auch Übelkeit, Erbre-

chen sowie Obstipation und allergische Hautreaktionen. Humorale Veränderungen (z.B. BSG-Erhöhung) kommen vor. Außerdem kann es zu passageren Leberenzym erhöhungen kommen, weiterhin können Störungen der Blasenentleerung (Harnverhalt, aber auch -inkontinenz) und in seltenen Ausnahmefällen Priapismus auftreten. Selten sind Hyperglykämien beobachtet worden. Besonders nach längerer Therapie kann es zur Gewichtszunahme kommen. Auffallend ist der Befund, dass es nach Clozapin zu einer Hyper-salivation kommen kann (nach Einnahme von Substanzen mit anticholinergischer Wirkung tritt i. allg. Mund-trockenheit auf). Bei sehr starker Speichelbildung kann als Gegenmittel das kaum ZNS-gängige Anticho-linergikum Pirenzepin (Gastrozepin) versucht werden. Bei anfänglich hoher Clozapin-Dosierung emp-fiehlt sich bei Müdigkeit und orthostatischen Regulationsstörungen die Verordnung von Bettruhe. Bei schneller Dosissteigerung, besonders zu Beginn der Behandlung, wird wie auch bei anderen initial dämp-fenden, anticholinerg wirkenden Neuroleptika ab und zu das Auftreten eines deliranten Syndroms beob-achtet. Dann muss die Dosis reduziert oder das Präparat abgesetzt werden. Nicht selten kommt es zu Beginn der Behandlung mit Clozapin zu Temperaturerhöhungen bis zu 39 °C; diese sind meist ohne weitere Therapie reversibel und zwingen nur selten zum Absetzen der Medikation. Es sollte keine Fiebersenkung mit anderen potentiell blutzellschädigenden Substanzen (z.B. Metamizol) durchgeführt werden. In einzel-nen Fällen ist unter Clozapin eine ausgeprägte Hyponatriämie beobachtet worden, die mit zerebralen Krampfanfällen assoziiert war. Selten wurde auch über clozapininduzierte Endo- und Myokarditiden mit und ohne Eosinophilie berichtet.

Clozapin senkt wahrscheinlich mehr als andere Neuroleptika vor allem in hohen Dosen und bei schnellem Dosisanstieg die Krampfschwelle. Zeichen gesteigerter Erregbarkeit im EEG und selbst das Auftreten eines Krampfanfalls sind jedoch keine absoluten Kontraindikationen gegen die Fortführung der Clozapinthera-pie. Sollte eine vorübergehende Dosisreduktion nicht ausreichend anfallsprotektiv wirken und auf die Gabe hoher Dosen nicht verzichtet werden können, muss die zusätzliche Gabe eines Antikonvulsivums erwogen werden; auf eine Kombination mit Carbamazepin sollte aber wegen der erhöhten Agranulozyto-segefahr in der Regel verzichtet werden. Es muss außerdem darauf geachtet werden, dass nicht gleichzeitig Präparate verordnet werden, die ebenfalls die Krampfschwelle senken (z.B. Maprotilin). Auch unter Clo-zapin ist in einzelnen Fällen ein *malignes neuroleptisches Syndrom* beobachtet worden. Nach längerfristi-ger Behandlung wurde nach raschem Absetzen von Clozapin mehrfach ein *Entzugssyndrom* mit Unruhe, Verwirrtheit, psychotischen Symptomen sowie aggressivem oder suizidalem Verhalten beobachtet.

Therapie:

Bei Überdosierung sofort Kohle-Pulvis, Klinikeinweisung unter Monitorkontrolle, Plasmaexpander.
Bei anticholinergischer Wirkung evtl. Antidot Physostigmin (Anticholinum, 2 mg, Wiederholung).