

Bitte bei der Verordnung von Antipsychotika beachten:

Bei der medikamentösen Therapie somatisch kranker Menschen mit psychotischen Symptomen und bei der Auswahl der Psychopharmaka sind verschiedene Vorsichtsmaßnahmen zu beachten. Hierbei sollte eine sorgfältige Medikamentenauswahl unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Interaktionen erfolgen.

Rauchstopp und Clozapin-Behandlung

Die Auswirkungen einer Reduktion des Tabakkonsums auf die Verordnung und Gabe von Clozapin sollten berücksichtigt werden. Die im Tabakrauch enthaltenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe sind potente Induktoren von CYP1A2. Ein Rauchstopp bzw. ein verringerter Tabakkonsum kann eine Deinduktion von CYP1A2 bewirken und einen klinisch relevanten Anstieg des Wirkstoffspiegels nach sich ziehen. Daher sollten auch stabil auf Clozapin eingestellte Patienten hierauf aufmerksam gemacht werden. Eine Kontrolle des Wirkstoffspiegels bei verändertem Rauchverhalten, ggf. eine Dosisanpassung ist empfohlen.

Da E-Zigaretten keine Auswirkung auf den Arzneistoffmetabolismus haben ist auch beim Umstieg von Zigarette auf E-Zigarette auf den Clozapin-Spiegel zu achten!⁴

⁴ Anderson GD, Chan LN (2016) Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. Clin Pharmacokinet 55:1353–1368

Empfehlungen für Routineuntersuchungen unter Antipsychotika

Untersuchung	Vorher	Monate						monatlich	1/4 jährlich	1/2 jährlich
		1.	2.	3.	4.	5.	6.			
Differenziertes Blutbild										
Trizyklische AP ^a	*	*	*	*	*	*	*	–	*	–
Clozapin	*	4*	4*	4*	4*	**	*	*	–	–
andere Antipsychotika	*	*	–	*	–	–	*	–	* ^c	–
Blutzucker ^b , Blutfette										
Clozapin, Olanzapin	*	* ^h	–	*	–	–	*	–	*	–
Quetiapin, Risperidon	*	* ^h	–	*	–	–	* ^h	–	–	*
andere Antipsychotika	*	–	–	*	–	–	* ^h	–	–	*
Kreatinin	*	*	–	*	–	–	*	–	–	*
Leberenzyme										
Trizyklische AP ^a	*	*	*	*	–	–	*	–	*	–
andere Antipsychotika	*	*	–	*	–	–	*	–	*	–
EKG (QTc), Elektrolyte										
Clozapin ⁿ	*	**	–	*	–	–	*	–	*	–
andere Antipsychotika ^d	*	*	–	–	–	–	*	–	–	* ^e
EEG ^f										
Clozapin	*	–	–	*	–	–	*	–	–	*
RR, Puls	*	*	–	*	–	–	*	–	*	–
Körpergewicht (BMI) ^g , Taillenumfang	*	*	*	*	–	–	*	–	*	–

Erläuterung

* monatlich, ** alle 14 Tage, 4* wöchentlich, – keine

- * Anzahl der notwendigen Routinekontrollen; bei einmaliger Messempfehlung im 1. Monat kann die Messung zwischen der 4. und 6. Woche erfolgen.
- a Die AAP Olanzapin, Quetiapin und Zotepin sind strukturell chemisch ebenfalls Trizyklika.
- b Ggf. auch Blutzuckertagesprofil, Glukosetoleranztest und HbA_{1c}, insbesondere bei Clozapin und Olanzapin.
- c Bei unauffälligen Konstellationen bzw. stabilen Patienten können halbjährliche Kontrollen ausreichen.
- d Ein EKG vor Behandlungsbeginn wird grundsätzlich empfohlen. Bei Vorliegen oder Auftreten kardialer Symptome oder einer signifikanten QTc-Zeit-Verlängerung ist eine kardiologische Abklärung notwendig.
- e Kontrolle bei allen Patienten > 60 J. empfehlenswert sowie bei kardialen Risiken, ggf. auch häufiger; bei Ziprasidon, Perazin, Fluspirilen und hochpotenten Butyrophenonen sowie bei aufgetretenen QTc-Zeit-Verlängerungen und bei Kombinationstherapien mit anderen potenziell QTc-Zeit-verlängernden Substanzen sind häufigere EKG-Kontrollen empfohlen.
- f Häufigere EEG-Kontrollen auch bei zerebraler Vorschädigung, erhöhter Anfallsbereitschaft und ggf. bei sehr hohen Dosierungen (Kombinationen) vor und während einer AP-Behandlung sowie bei unklaren Bewusstseinsveränderungen (DD: nichtkonvulsiver Status).
- g Messungen des Taillenumfangs werden empfohlen; zusätzlich monatliche Gewichtskontrollen durch den Patienten selbst.
- h Nur Blutzucker, bei Auffälligkeiten und ^b, ggf. Therapie und monatliche Kontrollen; bei Vorliegen eines metabolischen Syndroms monatliche BZ-Kontrollen.

Bei Dyspnoe oder unklarer Erschöpfung unter antipsychotischer Therapie wird ein EKG empfohlen (S3-Leitlinie), v. a. unter Clozapin, Olanzapin, Quetiapin. Die Empfehlungen entsprechen aktuellen Leitlinien, gehen teilweise jedoch darüber hinaus.

Quelle: Benkert/Hippius, 2021 (DOI: 10.1007/978-3-662-61753-3)



ANTIPSYCHOTIKA

Was ist bei der Verordnung zu beachten?

Was ist bei Clozapin-Verordnung zu beachten?

Clozapin – Agranulozytoserisiko!

- Vor Beginn: Leukozytenzahl $\geq 3500/\text{mm}^3$; Zahl der neutrophilen Granulozyten $\geq 2000/\text{mm}^3$
- Wöchentliche Kontrollen der Leukozytenzahl und der Zahl der neutrophilen Granulozyten in den ersten 18 Wochen, danach monatlich; nach Absetzen von Clozapin Kontrolle über weitere 4 Wochen;
- **Clozapin muss abgesetzt werden, wenn Leukozyten $< 3000/\text{mm}^3$ oder neutrophile Granulozyten $< 1500/\text{mm}^3$ absinken.**

Clozapin-Myokarditisrisiko!

- Inzidenz am häufigsten innerhalb von 3-4 Wochen nach Behandlungsbeginn;
- Rasche Aufdosierung ($> 25 \text{ mg/d}$), Komedikation mit Valproinsäure und höheres Lebensalter sind mit höherem relativen Risiko für eine Myokarditis verbunden.

In den ersten 4 Wochen

- Jede Woche zusätzlich zum BB Bestimmung CRP, Trop I/T + EKG
- Tägliche RR/HF Messung
- Regelmäßige Symptomerhebung und körperliche Untersuchung

Auf Zeichen der Clozapinintoxikation achten

- Depression des zentralen Nervensystems (63 %)
- Tachykardie (40 %)
- Unruhe/Agitation (16 %)
- Verwirrtheit/Desorientiertheit (15%)
- Dysarthrie (15 %), arterielle Hypertension (11 %)
- Bradykinesie (10 %)
- Atemdepression (10 %)
- QTc-Zeitverlängerung (8 %)

Seltener können Patienten eine Hypersalivation, extrapyramidal-motorische Symptome, Tremor, Schwindel, epileptische Anfälle, Hyperthermie, Hypotonie oder gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Erbrechen entwickeln.¹

Maßnahmen

- **Absetzen** von Clozapin
- **kardiologisches Konsil** bei **Erhöhung von Trop I/T** auf das **>2-fache** des oberen Grenzwertes oder **CRP $>100\text{mg/l}$**

Vorsicht bei COVID-19 Infektion und Clozapin-Behandlung

Bei einer Infektion mit Erhöhung des C-reaktiven Proteins kann es zu Veränderungen des Arzneistoffmetabolismus über die Enzyme des CYP-Systems kommen. Die bei einer Infektion freigesetzten Zytokine können zu einer Hemmung des Abbaus von Psychopharmaka führen. Entsprechend sind Erhöhungen des Wirkstoffspiegels von Clozapin zu befürchten. Es ist mit einer durchschnittlichen infektionsbedingten Erhöhung des Wirkstoffspiegels um 48 % zu rechnen.

Die Clozapin-Dosis sollte im Fall von Fieber/grippalen Symptomen halbiert werden. Bestätigt sich der Verdacht einer SARS-CoV-2-Pneumonie, so sollte kritisch die weitere Reduktion auf ein Drittel der Ausgangsdosis oder ein vollständiges Absetzen von Clozapin diskutiert werden.²

Vorsicht bei COVID-19-Impfung und Clozapin-Behandlung

Aufgrund der beobachteten Zytokin-vermittelten inhibitorischen Effekte auf CYP1A2 im Zuge einer COVID-19-Impfung sollte sorgfältig auf Zeichen einer Clozapinintoxikation geachtet werden. Der Patient und seine Angehörigen und/oder Betreuer sollten hierüber ausführlich aufgeklärt werden. Bei begründetem Verdacht sollte eine Bestimmung des Clozapinspiegels im Serum erfolgen.³

Quellen:

¹ Moschny N, Hefner G, Grohmann R, Eckermann G, Maier HB, Seifert J, Heck J, Francis F, Bleich S, Toto S, Meissner C. Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs-Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. Pharmaceuticals (Basel). 2021 May 27;14(6):514.

² Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Toto S. Psychopharmakotherapie in Zeiten der COVID-19-Pandemie [Psychopharmacotherapy during the COVID-19 pandemic]. Nervenarzt. 2020 Jul;91(7):604-610.

³ Seifert J, Heck J, Eckermann G, Singer M, Bleich S, Grohmann R, Toto S. COVID-19-Impfung unter Psychopharmakotherapie [Vaccination Against COVID-19 in Patients Treated with Psychotropic Drugs]. Psychiatr Prax. 2021 Nov;48(8):399-403. German. doi: 10.1055/a-1531-4460.

Erstellt

Natalia Wege, Kerstin Viehmann, Hee-Jeong Lochmann, Lena Köpke, Catharina Scholl, Rebecca Weber, Bärbel Möllmann, Martina Hahn. [Stand 17.01.2023]



Klinikum Christophsbad



Klinik für Psychiatrie,
Psychosomatik und Psychotherapie



Klinik und Poliklinik
für Psychiatrie und Psychotherapie



Alexius/Josef Krankenhaus Neuss

Sie haben Fragen?

Eine schnelle Einschätzung zu **Arzneimittel-Interaktionen** und **Nebenwirkungen** über das Telefonkonsil der Experten-Hotline:

 **+ 49 (0) 152 04 59 82 63**