

Clopin; Elcrit; Lanolept; Leponex (Clozapin)

[Clozapin](#) ist das erste atypische Antipsychotika. Es gibt mittlerweile auch viele Generika davon.

[Clozapin](#) ist ein [Arzneistoff](#) aus der Gruppe der [Neuroleptika](#), der in der Behandlung von [therapieresistenten Psychosen](#) eingesetzt wird. Der 1972 im deutschen Sprachraum eingeführte Arzneistoff gilt als der erste Vertreter der [atypischen Neuroleptika](#). Atypische Neuroleptika lösen im Gegensatz zu den klassischen Neuroleptika nur selten [extrapyramidal-motorische Störungen](#), wie z. B. eine [tardive Dyskinesie](#), aus.

[Clozapin](#) gilt als mittelstark wirksames Neuroleptikum. Aufgrund seines andersartigen Wirkmechanismus wird es jedoch häufig bei solchen [Schizophrenien](#) eingesetzt, die auf klassische Neuroleptika nicht oder nur unzureichend [medikamentös](#) ansprechen. Ein Einsatz als Mittel der ersten Wahl verbietet sich jedoch wegen teilweise lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, darunter die sehr seltene, aber häufig lebensbedrohliche [Agranulozytose](#).

Chemie:

[Clozapin](#) ist ein trizyklisches Dibenzodiazepin-[Derivat](#) (8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-5H-dibenzo[b,e]-[1,4]-diazepin). Die Substanz ist stark [lipophil](#) und daher gut [ZNS](#)-gängig.

Pharmakologie:

Wirkprofil:

[Clozapin](#) interagiert mit verschiedenen [Transmittersystemen](#). Es werden das *dopaminerge*, das *adrenerge*, das *cholinerge*, das *serotonerge* und das *histaminerge* System durch die [Clozapin](#)-Wirkung beeinflusst. [Clozapin](#) ist ein potenter [Antagonist](#) an [?1-Adrenozeptoren](#), [muskarinischen Acetylcholin M1-Rezeptoren](#), [Serotonin-Rezeptoren](#) (insbesondere 5-HT2A- und 5-HT2C-Rezeptoren) sowie [Histamin H1-Rezeptoren](#). Von besonderem Interesse ist die Wechselwirkung von [Clozapin](#) mit [Dopamin-Rezeptoren](#). [Clozapin](#) blockiert vorrangig den [D4-Dopaminrezeptor](#) und mit deutlich geringerer [Affinität](#) auch D1-, D3- und D5-Rezeptoren. Die D2-Blockade, die bei den „klassischen“ Neuroleptika vermutlich für den Großteil der antipsychotischen Wirkung verantwortlich ist, ist ebenso nur gering ausgeprägt.

Obwohl die Pharmakologie des Clozapins auf Rezeptorebene sehr gut untersucht wurde, lässt sich bislang seine antipsychotische Wirkung nicht vollständig erklären. So soll die antiserotonerge, über 5-HT2A-Rezeptoren vermittelte, Wirkung mittels einer „kompensatorischen“ [Dopamin](#)-Ausschüttung in bestimmten [Hirnarealen](#) ([Substantia nigra](#)) für das Ausbleiben der Störwirkung sorgen.

Pharmakokinetik:

[Clozapin](#) wird zu über 90 % [resorbiert](#), hat eine [Bioverfügbarkeit](#) von ca. 50–60 % und eine [Plasmahalbwertszeit](#) von 8 bis 14 Stunden, im Schnitt 12 Stunden. Der einzig wirksame [Metabolit](#) ist das [Desmethyl-Clozapin](#). Die [Elimination](#) erfolgt durch Metabolisierung und die Exkretion (Ausscheidung) der Metabolite vorwiegend [renal](#).

Klinische Indikationen:

[Clozapin](#) ist nur unter sehr strenger Indikationsstellung bei [therapieresistenten Psychosen](#) [indiziert](#). Es kann darüber hinaus als Mittel der ersten Wahl (gemäß Zulassung) vor Quetiapin wegen der fehlenden extrapyramidal-motorischen Störwirkungen bei [Parkinson](#)-Patienten eingesetzt werden, wenn unter [dopaminergem Medikation](#) behandlungsbedürftige [psychotische Symptome](#) auftreten, ferner bei [Chorea Huntington](#)-Erkrankten.

Unerwünschte Wirkungen:

[Clozapin](#) führt sehr häufig zu multiplen Nebenwirkungen. Da diese bei Disposition ([Fettsucht](#), Diabetes) langfristige Folgen haben können, sollte unbedingt die Packungsbeilage beachtet werden und mögliche Nebenwirkungen mit dem Arzt besprochen werden. Oft kommt es zu einer [Hypersalivation](#) (verstärkte Speichelabsonderung), besonders im Schlaf.

Unter der Therapie mit [Clozapin](#) kommt es häufig bis sehr häufig zur Gewichtszunahme (4–31 %), zum Teil in erheblichem Ausmaß. Dies erschwert vielmals die [Compliance](#) des Patienten. Sehr häufig kommt es zu Müdigkeit bzw. Schläfrigkeit. Andere [Clozapin](#)-spezifische Risiken sind die Ausbildung eines [Diabetes mellitus](#), eine Beeinträchtigung der körpereigenen Temperaturregulation (Erzeugung von [Hyper-](#) und [Hypothermien](#)), erhöhte Gefahr für [epileptische Krampfanfälle](#) sowie die [Kardiotoxizität](#) der Substanz. Auch gibt es den Verdacht, dass es einen [Selenmangel](#) verursachen kann.

Agranulozytose:

Die gefährlichste [Nebenwirkung](#) ist die während der gesamten Einnahmezeit mögliche Ausbildung einer [Agranulozytose](#). Eine Verminderung der weißen Blutkörperchen (siehe [Leukopenie](#), [Neutropenie](#)) ist unter [Clozapin](#)-Einnahme häufig; daher muss das Blutbild engmaschig überwacht werden, um ein ernsthaft gefährliches Absinken der [Granulozytenzahl](#) rechtzeitig zu erkennen. Wird das Medikament nicht *sofort* abgesetzt, besteht *Lebensgefahr* – bis etwa 1976 ist weltweit bei einigen Hundert [Clozapin](#)-Patienten eine Agranulozytose aufgetreten.

Die meisten Agranulozytosen (ca. 80 %) treten in den ersten 18 Wochen der Einnahme auf, darum muss während dieser Zeit das Blutbild *wöchentlich*, später dann *monatlich* kontrolliert werden. Nach neueren Daten aus England liegt die Agranulozytose-Wahrscheinlichkeit bei 0,83 %.

Absetzpsychosen:

Beim *Absetzen* von [Clozapin](#) kann es zu so genannten *Absetzpsychosen* kommen, die vom klinischen Bild her gravierender als die ursprünglich behandelte Psychose sein können. Diese Reaktionen treten besonders nach lang andauernder, hochdosierter Einnahme auf und werden im Allgemeinen als „Hypersensibilisierungsreaktionen“ interpretiert und sind meist auf die anticholinerge Wirkung des Medikamentes zurückzuführen. Im Extremfall kann dadurch ein Absetzen des Präparats vollkommen scheitern. Sorgsames, langsames Ausschleichen ist in diesen Fällen notwendig. Dies kann in seltenen Fällen Wochen benötigen.

Wechselwirkungen:

[Clozapin](#) wird über das [Cytochrom-P450-1A2-Isoenzym](#) verstoffwechselt. Entsprechend führen Stoffe, die als [Inhibitoren](#) dieses Enzyms wirken (z. B. [Koffein](#), [Fluvoxamin](#), [Ritonavir](#)) zu einer Steigerung und solche, die es in seiner Tätigkeit [induzieren](#) (z. B. [Carbamazepin](#), [Phenytoin](#), [Rifampicin](#), [Omeprazol](#), [Rauchinhaltstoffe](#)) zu einer Verminderung der [Plasmakonzentration](#) von [Clozapin](#). Im Weiteren kann die [knochenmarksdepressive](#) Wirkung mancher Arzneimittel verstärkt werden, ebenso wie die Wirkung [anticholinerg](#) und [zentral](#) dämpfender Medikamente. Bei Patienten, die rauchen, kann es unter bestimmten genetischen Konstellationen zu einem Anstieg des Clozapinspiegels kommen, sobald sie das Rauchen aufgeben. Außerdem sind Fälle bekannt, bei denen der Clozapinspiegel durch Einnahme von Omeprazol reduziert wurde.

Geschichte:

[Clozapin](#) wurde 1958 im Rahmen eines etwa 2000 Substanzen umfassenden [Screenings](#) für neue [Antidepressiva](#) durch die Chemiker Hunziker, Smutz und Eichenberger bei der [Wander AG](#) in [Bern](#) [synthetisiert](#) und 1960 patentiert. Die antipsychotische Wirksamkeit wurde zunächst nicht erkannt; der potenzielle Arzneistoff blieb wegen seiner [sedierenden](#) Effekte im [Tierversuch](#) ein Kandidat für weitere Tests.

Erste Versuchsreihen mit menschlichen Probanden erbrachten um 1962 eher unbefriedigende Resultate. Deshalb folgten erst ab 1966 weitere Studien am Menschen – nun an Patienten mit *chronisch-produktiver Schizophrenie* –, wobei die antipsychotische Wirkung auffiel. 1972 wurde [Clozapin](#) unter dem Warenzeichen [Leponex](#) auf den Markt gebracht. 1975 kam es zur sogenannten „Finnischen Epidemie“. Innerhalb kurzer Zeit erkrankten 16 Patienten an [Granulozytopenie](#), 8 starben.

Erst 1990 wurde [Clozapin](#) in den [USA](#) unter dem Handelsnamen *Clozaril* mit großem werblichem Aufwand eingeführt. In mehrseitigen Anzeigen in Fachzeitschriften wurde es als der bedeutungsvollste Durchbruch in der antipsychotischen Therapie seit zwei Jahrzehnten bezeichnet.^[6]
Anti-paradigmatische Wirkung, Namensgebung [\[Bearbeiten\]](#)

Bis zur Mitte der 1960er Jahre war die von dem [Psychiater Hans-Joachim Haase](#) formulierte [Theorie](#) der „[neuroleptischen Schwelle](#)“ weithin anerkannt, wonach eine (auf der [Dopamin](#)-Blockade beruhende) antipsychotische Wirkung erst mit dem Auftreten der unerwünschten [Parkinson-Symptome](#) einsetzen sollte.

Das [Clozapin](#) *widerlegte* diese Theorie sehr eindrucksvoll. Nach einer Legende, die allerdings nie vom Hersteller bestätigt wurde, soll dieser das 1972 im deutschen Sprachraum zugelassene Präparat deshalb [Leponex](#)® genannt haben: der Name sei danach von den Begriffen *lepus* (*lat.* für [Hase](#)) und *nex* (*lat.* für [Tod](#)) abgeleitet und bedeute demnach soviel wie „Ha(a)se tot“.

Gehäufte Todesfälle, Konsequenzen:

In den folgenden Jahren wurde [Clozapin](#) in [Europa](#) zunehmend häufig verordnet, da es von vielen Patienten im Vergleich etwa zum [Haloperidol](#) wesentlich besser toleriert wurde. Mit der stark steigenden Verschreibungszahl häuften sich um 1975 Meldungen über tödlich verlaufende [Agranulozytose](#)-Fälle – zuerst in [Finnland](#), wo das Präparat in jenem Jahr erst neu zugelassen wurde.

Nachdem das [Clozapin](#) als Auslöser feststand, folgten sehr unterschiedliche Reaktionen der einzelnen Regierungen, beziehungsweise staatlichen Zulassungsbehörden – von der konsequenten Marktrücknahme (Finnland) bis zum Weiterbestehen der Zulassung mit einigen Warnhinweisen (Deutschland).

Hier wurden erst 1979 spezielle Regelungen für die Verordnung von [Leponex](#)® getroffen, die allerdings einzigartig auf dem gesamten Arzneimittelmarkt waren: eine beabsichtigte [Clozapin](#)-Verordnung musste der betreffende Arzt dem Hersteller melden, erhielt ein Informationspaket, dessen Beachtung er schriftlich zusichern musste, und erst dann die Berechtigung zur Verordnung. In Deutschland bietet heute [Novartis](#) über

eine spezielle Service-Homepage [7] eine Kontrolle für das Fachpersonal an. Diese Website ermöglicht Apothekern die Kontrolle über die Einhaltung der Richtlinien zur kontrollierten Anwendung von [Leponex](#). Dadurch wurde ein staatliches Verbot der [Clozapin](#)-Abgabe vermieden.

In der Schweiz ist das Vorgehen etwas einfacher: Die Rezepte für [Leponex](#)® und [Clopin](#)® eco müssen vom Arzt mit dem Vermerk «BBK sic» (BBK = Blutbildkontrolle) versehen werden. Der Apotheker klebt den an der Originalpackung haftenden Kleber mit obigem Vermerk auf das Rezeptformular. So hat die Krankenkasse die Kontrolle über die regelmäßigen Laboranalysen.

Aktuelle Situation:

Trotz jahrelanger Bemühungen verschiedener Hersteller, vom [Clozapin](#) ausgehend ein ebenbürtiges Antipsychotikum ohne die gefährlichen Schadeffekte zu finden, ist dieser Wirkstoff der einzige geblieben, der auch in Hochdosis keine [Parkinson-Symptome](#) auslöst. Eine verwandte und mittlerweile sehr häufig eingesetzte Substanz ist das [Olanzapin](#), das hinsichtlich seiner Langzeitsicherheit noch nicht zuverlässig zu beurteilen ist.

[Olanzapin](#) und andere neuere Neuroleptika wie [Quetiapin](#) und [Risperidon](#) bringen jedoch offenbar *kein erhöhtes Agranulozytose-Risiko* mit sich und werden deshalb gegenüber dem [Clozapin](#) bevorzugt.

Seit Ende der 1990er Jahre kamen mehrere [Clozapin-Generika](#) auf den Markt, von denen einige ohne die besonderen Vorsichtsmaßnahmen des Originals [Leponex](#)® verordnet werden können.

Handelspräparate:

Darreichungsformen:

[Clozapin](#) ist im Handel als [Tablette](#) zur [oralen](#) Einnahme sowie als Injektionslösung verfügbar; die Lösung eignet sich nur zur [intramuskulären](#) Anwendung.

Handelsnamen:

[Clopin](#) (CH), [Elcrit](#) (D), [Lanolept](#) (A), [Leponex](#) (D, A, CH), diverse Generika (D)

[Packungsbeilage Leponex 25 mg-Tabletten.pdf](#)