

Clozapin und Rauchstop: Tabakrauch, nicht Nikotin induziert CYP1A2

Patrik Lukas Stephan, Irene Baltensperger, Mario Etzensberger, Eveline Jaquenoud Sirof


Psychiatrische Dienste Aargau AG, Klinik Königsfelden, Brugg

Summary

Clozapine and smoking cessation: tobacco smoke, not nicotine induces CYP1A2

A 50-year-old female patient, a heavy smoker, was treated for an organic psychotic disorder and epilepsy with clozapine 75 mg/d, fluvoxamine 150 mg/d and valproate 1,5 g/d. After smoking cessation supported by nicotine replacement therapy (transdermal patch) and during concomitant bronchitis (elevated CRP levels), the serum level of the CYP1A2 substrate clozapine increased by a factor of two. The dosages, as well as comedication with valproate and the strong CYP1A2 inhibitor fluvoxamine, were all kept at the above level. CYP1A2 is induced by polycyclic aromatic hydrocarbons (and not by nicotine) in tobacco smoke, and probably inhibited by infection-related cytokines. The lack of induction (smoking cessation) and the transient inhibition of CYP1A2 (bronchitis) caused an additional rise in the patient's clozapine levels despite the presence of fluvoxamine. Patients who stop smoking and/or develop a serious (bacterial) infection while on clozapine therapy must be screened for signs of clozapine toxicity and may require a reduction in dosage. Nicotine substitution after smoking cessation does not prevent the clozapine levels from increasing.

Fallbeschreibung

Eine 50jährige starke Raucherin (40–60 Zigaretten täglich) mit langjähriger organisch-wahnhafter Störung und Epilepsie nach Enzephalitis im Kindesalter musste wegen psychotischer Dekompensation unter Medikation mit Olanzapin, Chlorprothixen und Carbamazepin stationär aufgenommen werden. Ihr Body-Mass-Index betrug 20,7 kg/m²; Kreatinin, Leberwerte und Albumin waren im Normbereich. Die Patientin trank seit Jahren drei bis vier Tassen Filterkaffee täglich, diätetisch bestanden keine Besonderheiten. Medikamentös wurde die Behandlung schrittweise auf Clozapin und Valproat umgestellt. Wegen Therapieresistenz durchgeführte Kontrollen der Serumkonzentration von Clozapin (Steady-State, kontrollierte Einnahme) zeigten – vier Wochen nach dem Absetzen von Carbamazepin – dosiskorreliert deutlich subtherapeutische Werte, weswegen mit Fluvoxamin kombiniert wurde, was zu einer deutlichen Besserung der psychopathologischen Symptome führte. Mit 75 mg Clozapin und 150 mg Fluvoxamin täglich konnten nunmehr auch therapeutische Serumspiegel von 515 bzw. 470 ng/ml (Zielbereich Clozapin 350–600 ng/ml) [1] dokumentiert werden (Abb. 1 , Tag –7, Tag –4),

wobei die Patientin kurz zuvor (ab Tag –11) bronchitische Symptome (CRP maximal 88 mg/L, radiologisch kein pneumonisches Infiltrat) entwickelte, den bis zu diesem Zeitpunkt immer noch ausgeprägten Zigarettenkonsum zu reduzieren begann und später (Tag 0), nach Beginn einer transdermalen Nikotinsubstitution, gänzlich einstellte. Die Bronchitis bildete sich unter Therapie mit Amoxicillin/Clavulansäure (Tag –6 bis +4) vollständig zurück. Später (Tag 10) fand sich – bei unveränderter Dosierung von Clozapin und Fluvoxamin – eine deutlich höhere Serumkonzentration von Clozapin (969 ng/ml). Klinisch bestanden zu diesem Zeitpunkt, abgesehen von einer leicht vermehrten Müdigkeit, keine Zeichen einer Überdosierung, und der therapeutische Effekt war gut. Nach einer Reduktion auf 62,5 mg Clozapin täglich konnte die Patientin in die ambulante Nachbehandlung entlassen werden. Eine Kontrolle des Clozapinspiegels acht Tage später (Tag 23) zeigte einen Abfall auf 349 ng/ml bei erhaltener Compliance (kontrollierte Einnahme) und persistierender Rauchabstinenz, wobei jedoch die morgendliche Blutentnahme bei unveränderter Einnahmezeit (21.00 Uhr) rund zwei Stunden später erfolgte.

Diskussion

Clozapin spielt nach wie vor eine wichtige Rolle in der Behandlung therapieresistenter psychotischer Erkrankungen. Die Substanz wird komplex metabolisiert, wobei das Zytochrom P4501A2 (CYP1A2), das durch Tabakrauch relevant induziert und vermutlich durch (v.a. bakterielle) Infekte inhibiert wird [2, 3], für die N-Demethylierung zu Norclozapin von grosser Bedeutung ist. Dementsprechend sind nach plötzlicher Rauchabstinenz durch den Wegfall der Induktion beträchtliche Erhöhungen des Clozapinspiegels möglich und auch schon Intoxikationen beschrieben worden [4, 5]. Der Abfall der CYP1A2-Aktivität nach Rauchstop erfolgt mit einer mittleren Halbwertszeit von durchschnittlich 39 (27–54) Stunden [6], was diesbezüglich einen neuen Steady-State nach 10 bis 14 Tagen erwarten lässt. Verantwortlich für diese Induktion sind vor allem im Tabakrauch enthaltene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, nicht aber Nikotin. Dies im Kontrast zur (kompetitiv) inhibitorischen Wirkung von beispielsweise

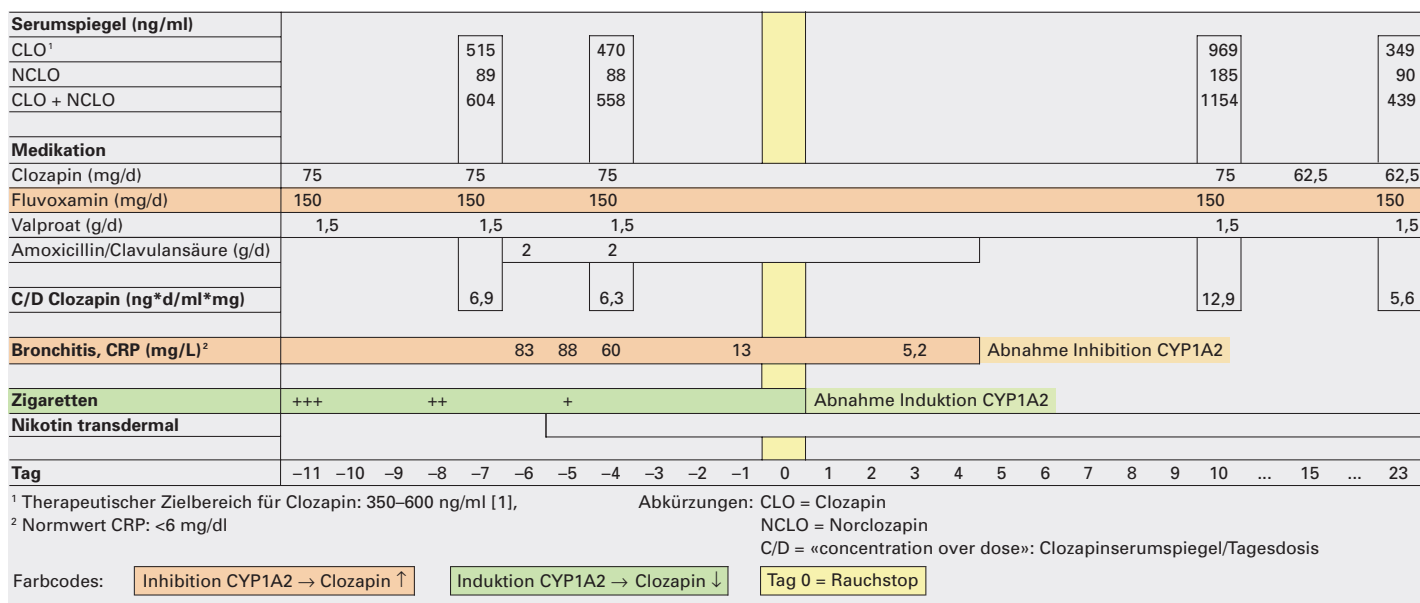


Abbildung 1 Medikationsverlauf, Clozapinserumspiegel und klinische Befunde.

Kaffee, bei der das Koffein – und somit alle koffeinhaltigen Produkte – als affines Substrat von CYP1A2 für die Interaktion verantwortlich ist. Es bestehen weiter Hinweise darauf, dass die Induzierbarkeit von CYP1A2 – und damit der spiegelerhöhende Effekt anlässlich einer Rauchabstinenz – bei homozygoten Trägern des CYP1A2*1F-Allels besonders ausgeprägt ist [7, 8]. Im beschriebenen Fall konnten vor der in Abbildung 1 dokumentierten Episode mit Tagesdosen bis 400 mg keine therapeutischen Clozapinspiegel erreicht werden, was sich klinisch – damit zusammenhängend – in einer Therapieresistenz äusserte. Die Ursache dafür ist mit grosser Wahrscheinlichkeit die starke Induktion von CYP1A2 durch den beträchtlichen Zigarettenkonsum. Zu berücksichtigen ist auch die vorbestehende Medikation mit Carbamazepin, einem potenten Induktor verschiedener Zytochrome, wobei aber vier Wochen nach der letztmaligen Gabe diese Wirkung abgeklungen sein dürfte. Erst nach der pharmakokinetisch motivierten Zugabe des Serotoninwiederaufnahme-Hemmers (SSRI) Fluvoxamin, einem starken Inhibitor von CYP1A2, konnten im weiteren Verlauf – während einer Bronchitis – therapeutische Clozapinspiegel, verbunden mit einer klinischen Verbesserung, registriert werden. Die Aufgabe des Rauchens innert weniger Tage mit Unterstützung von transdermaletem Nikotinersatz anlässlich dieses Infekts führte dann, auch in Anwesenheit der CYP1A2-hemmenden Komedikation Fluvoxamin, zu einer Verdoppelung der dosis-korrelierten Clozapinkonzentration im Serum (Tag 10). Die Zieldosis von 150 mg Fluvoxamin wurde bereits acht Tage vor der erstmaligen Bestimmung der Serumspiegel (Tag –7) erreicht, so dass von Steady-State-Bedingungen ausge-

gangen werden kann. Überraschend ist der deutliche Abfall des Clozapinspiegels nach der Reduktion auf 62,5 mg täglich (Tag 23); ein Wert, der dosiskorrigiert sogar tiefer ist als vor dem Rauchstop (Abb. 1, C/D Clozapin an Tag –4 und 23). Dazu muss beachtet werden, dass in Anwesenheit des starken CYP1A2-Inhibitors Fluvoxamin die Kinetik von Clozapin möglicherweise nicht mehr linear verläuft und dass damit bereits eine geringe Reduktion der Dosis einen entsprechend stärkeren Abfall des Spiegels zur Folge haben kann. Hinzu kommt der spiegelerhöhende Einfluss des Infekts an Tag –7, Tag –4 und möglicherweise auch noch an Tag 10. Die unerwartet grosse Differenz zwischen den Werten unmittelbar vor und nach der Reduktion von Clozapin lässt sich somit erstens durch die veränderte Kinetik, zweitens durch den Wegfall der infekti-induzierten CYP1A2-Inhibition und drittens durch das etwas grössere Intervall zwischen abendlicher Tabletteneinnahme und der Serumspiegelkontrolle an Tag 23 annähernd erklären. Interaktionen zwischen Clozapin und Amoxicillin bzw. Clavulansäure sind nicht bekannt, eine antibiotikainduzierte Leberschädigung (cholestatistische Hepatitis) konnte ausgeschlossen werden (normale Cholestaseparameter und Transaminasen an Tag 10).

Schlussfolgerung

Die Konzentration von Clozapin im Serum korreliert reziprok mit der CYP1A2-Aktivität. Der beschriebene Fall illustriert drei wichtige exogene Faktoren, die zu einer potentiell toxischen Erhöhung des Clozapinspiegels führen können: Rauchstop (Wegfall der Induktion), Komedika-

tion mit einem starken Inhibitor (hier Fluvoxamin) und (bakterieller) Infekt.

Die plötzliche Rauchabstinenz oder bereits eine deutliche Reduktion des Konsums kann bei Patienten, die mit Clozapin oder anderen CYP1A2-Substraten behandelt werden, zu Überdosierungen oder sogar Intoxikationen führen; ein Effekt, der durch die Nikotinsubstitution nicht verhindert wird. Geplante Entwöhnungen, aber auch Verlegungen in Institutionen mit Rauchverbot, verlangen daher erhöhte klinische Aufmerksamkeit hinsichtlich unerwünschter Wirkungen, ein intensiviertes Drug Monitoring und individuell gestaltete Dosisreduktionen. Für Clozapin kann orientierend von einem mittleren Anstieg der Serumkonzentration um 50% innert zweier Wochen ausgegangen werden [4]. Vor-

sicht ist geboten bei der Kombination von Clozapin mit Fluvoxamin. Bereits geringe Dosierungen (25–50 mg/d) können zu einer Vervielfachung des Clozapinspiegels führen, weshalb eine prospektive Reduktion der Dosis, ein vorsichtiges Steigern und regelmässige Spiegelkontrollen erforderlich sind. Bei Infekten unter Therapie mit Clozapin schliesslich wurde bisher vor allem über einen Anstieg des Spiegels bei bakteriellen Pneumonien mit entsprechend erhöhtem CRP berichtet. Hier kann die Abgrenzung der möglichen Intoxikation von einem infektbedingten Delir erschwert sein, weswegen die Indikation zur Kontrolle des Serumspiegels – neben dem obligaten Differentialblutbild – grosszügig gestellt und ebenfalls eine Reduktion der Dosis erwogen werden muss.

Literatur

- 1 Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al.: The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines. Therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243–65.
- 2 De Leon J. Respiratory infections rather than antibiotics may increase clozapine levels. A critical review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1144–5.
- 3 Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13:381–5.
- 4 de Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491–3.
- 5 Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17:141–3.
- 6 Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178–84.
- 7 Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit* 2005;27:539–43.
- 8 Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C → A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:445–9.

Korrespondenz:

Eveline Jaquenoud Sirost
Psychiatrische Dienste Aargau AG
mediQ
Klinik Königsfelden
Postfach 298
CH-5201 Brugg
eveline.jaquenoudsirot@pdag.ch