

Sehr geehrter Herr Prof. Dr. Freund,

vielen Dank für Ihre Anfrage vom 12.11.2024.

Anbei erhalten Sie die Antwort des Pharmakotherapie-Beratungsdienstes der Abteilung Klinische Pharmakologie des Universitätsklinikums Tübingen auf Ihre Anfrage.

Bitte beachten Sie, dass sich die nachfolgenden Inhalte ausschließlich auf medizinische oder pharmakologische Sachverhalte beziehen, nicht auf leistungsrechtliche Aspekte.

Bei Fragen zur Verordnungsfähigkeit bestimmter Therapien zu Lasten der GKV wenden Sie sich bitte an das Ordnungsmanagement der KVBW, per E-Mail zu erreichen unter verordnungsbearbeitung@kvbwue.de. Dieser Arzneimitteltherapie-Informations- und –Beratungsdienst wird von der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg unterstützt.

Unsere Beratung erfolgt nach bestem Wissen und Gewissen. Bitte beachten Sie, dass die Anwendung der ausgesprochenen Empfehlungen erst nach Ihrer umfassenden Berücksichtigung des einzelfallbezogenen Gesundheitszustands Ihres Patienten von Ihnen vorgenommen werden darf, da Ihnen die Behandlungsverantwortung aus dem Behandlungsvertrag obliegt.

Sie haben in der Vergangenheit Fluvoxamin zur Augmentation von Clozapin über eine CYP1A2 Wechselwirkung eingesetzt. Da das Medikament nicht mehr verfügbar sein wird, fragen Sie nach alternativen Möglichkeiten nach dem gleichen Prinzip.

Konkret:

- 1.) M.E. ist aus der Gruppe der Antidepressiva nur Fluvoxamin ein relevanter Enzyminhibitor für Cyp1A2 bezüglich Clozapin. Die Enzymhemmung von Cyp2C19 durch Fluoxetin wird nicht relevant sein. Können Sie eine andere antidepressive Substanz vorschlagen?
- 2.) Es ist zu vermuten, dass unter einer enzyminhibierenden Kombination gastrointestinale Nebenwirkungen niedrigerer Dosis von Clozapin geringer sind. Ist es aber plausibel, dass zentralnervöse Nebenwirkungen bei gleichem Blutspiegel unterschiedlich sind?
- 3.) Macht es pharmakologisch Sinn, statt einer Dosiserhöhung von Clozapin eine Kombination mit einem anderen Cyp1A2 Inhibitor wie Propranolol oder Verapamil anzustreben, falls der Blutdruck des Patienten das mitmacht.

Vorbemerkung: Laut Auskunft des Herstellers (Stand 28.11.2024) wird Fluvoxamin von Neuraxpharm zum 01.12.2024 nicht mehr verfügbar sein.

Zu 1.) Clozapin wird vorwiegend hepatisch über **CYP1A2 (30 %)**- hier insbesondere klinische Relevanz bei Induktion/Hemmung-, CYP2C19 (24 %), CYP3A4 (22 %), CYP2C9 (12 %) und CYP2D6 (6 %) zu dem wichtigsten **Metaboliten Norclozapin** verstoffwechselt, der **psychopharmakologisch aktiv, aber nicht antipsychotisch wirksam ist**. Die Halbwertszeit von Clozapin beträgt etwa 14 Stunden.

In seltenen Fällen kann ohne erkennbare Ursache auch bei hohen Dosen kein suffizienter Clozapinspiegel erreicht werden (**Rapid-metabolizer-Status**), weswegen eine Augmentation mit Fluvoxamin eine Option darstellt: 25-50 mg Fluvoxamin führt zu einem Anstieg des Clozapinspiegels innerhalb von circa zwei bis vier Wochen um das circa Fünf- bis Zehnfache sowie zur Verdreifachung der Halbwertszeit. (Szegedi et al. 1999, Qudab et al. 2022, vgl auch Wagner et al. 2020). Der CYP1A2*1F-Polymorphismus verringert die klinische Wirksamkeit von Clozapin bei Patienten mit Schizophrenie. (Balibey et al 2011) Die DPWG Guideline gibt allerdings keine Empfehlungen für die klinische Praxis im Falle des Vorliegens dieses Genotyps. (Vgl. Annotations PharmGkB) Eine Genotypisierung wäre daher nicht zielführend. Rauchen kann durch CYP Induktion auch zu suboptimalen Wirkspiegeln führen.

Ein anderes Antidepressivum, das in einer vergleichbare Augmentationsfunktion routinemäßig eingesetzt wird, ist uns nicht bekannt. Ähnliche Erhöhungen der Clozapin-Serumspiegel wurden bei zwei Patienten beobachtet, die Sertralin einnahmen. Allerdings zeigen weitere Studien auch widersprüchliche Ergebnisse in Kombination mit Sertralin. (Edinoff et al 2021) **Daher stellt Sertralin unserer Einschätzung nach keine sinnvolle Alternative dar, da die Datenlage bisher unzureichend ist.**

Zu 2.) Die Augmentation von Clozapin mit Fluvoxamin führt zu (Leising et al 2021):

- Höheren Clozapin-Serumspiegeln bei niedrigeren Clozapin-Dosen: Durch die Hemmung des Abbaus wird eine niedrigere Dosis erforderlich, um therapeutische Konzentrationen zu erreichen, was potenziell die Nebenwirkungen verringern kann.
- **Erhöhtem Clozapin-zu-Norclozapin-Verhältnis:** Norclozapin, ein Hauptmetabolit von Clozapin, hat antipsychotische Eigenschaften, aber auch pro-krampfbildende und andere unerwünschte Wirkungen. Ein höheres Verhältnis zugunsten von Clozapin könnte die therapeutische Wirksamkeit verbessern und das Nebenwirkungsprofil modifizieren.
- Reduktion von Nebenwirkungen: **Die Anpassung der Dosierung und das modifizierte Verhältnis könnten unerwünschte Wirkungen wie Sedierung, Gewichtszunahme oder kardiovaskuläre Belastungen verringern. Auch dazu fehlen umfassende Daten.**

Zu 3.) Durch die serotonergen Effekte von Fluvoxamin könnte die Kombination mit Clozapin neben der gewünschten Augmentation einen zusätzlichen Nutzen bei verbleibenden negativen Symptomen, Zwangssymptomen und Angststörungen bieten. Macht es pharmakologisch Sinn, statt einer Dosiserhöhung von Clozapin eine Kombination mit einem anderen Cyp1A2 Inhibitor wie Propranolol oder Verapamil anzustreben, falls der Blutdruck des Patienten das mitmacht.

Eine Augmentation in diesem Sinne mit anderen CYP1A2 Inhibitoren ist in der Literatur nach unserer Recherche nicht beschrieben (womöglich wegen negativer Risiko-Nutzen-Abwägung). Derzeit gibt es zahlreiche Forschungsaktivitäten im Rahmen klinischer Studien, ob alternative psychoaktive Medikamente einen positiven Einfluss bei Clozapin-resistenten Patienten haben könnten (Cho et al 2024, Galletly et al 2024). Abschließende Aussagen v.a. mit Empfehlungen für die klinische Praxis sind leider nicht möglich und damit auch keine Empfehlung, welche der möglichen Substanzen angewendet werden sollte.

Propranolol wird zur Prävention und Behandlung von durch Clozapin induzierter Tachykardie eingesetzt. Eine Behandlung mit Clozapin führt bei 24 % der Patienten zu einer Hypotension und bei 54 % zu einer kompensatorischen Tachykardie. (Berger et al 2023) In einer retrospektiven Studie aus 2024 zeigte die Kombination von 10-60mg Propranolol mit Clozapin einen signifikanten Einfluss auf den Clozapinspiegel sowie die Halbwertszeit, ohne nähere Angaben zu Nebenwirkungen (Yang et al 2024). Die erhöhte systemische Exposition gegenüber Clozapin ist wahrscheinlich auf eine verringerte Clozapin-Metabolisierung durch CYP1A2- und CYP2D6-vermittelte Mechanismen zurückzuführen; systematische mechanistische Arbeiten fehlen dazu. Ob die zusätzliche Inhibition von CYP2D6 klinisch relevant ist, ist bisher nicht ausreichend untersucht.

Der Einsatz von Verapamil ist nicht anzuraten, da neben fehlenden systematischen Daten zur Augmentation v.a. sicherheitsrelevante Aspekte bei dem Einsatz eines herzwirksamen Calcium-Kanal-Hemmstoff zu berücksichtigen sind.

Zusammenfassend:

Um nach ähnlichem Prinzip eine Augmentation von Clozapin über die CYP1A2 Inhibition zu erreichen, ist eine Kombination mit Propranolol im off-label use denkbar. Propranolol wird in der klinischen Praxis zur Prävention und Behandlung von Clozapin induzierter Tachykardie eingesetzt. Allerdings fehlen überzeugende Daten inwieweit auch die Clozapinwirkung signifikant positiv beeinflusst werden. Wenn

Propranolol im off label use eingesetzt wird, muss v.a. eine engmaschige Blutdruckkontrolle (z.B. Selbstkontrolle) wenigstens in den ersten Wochen der Kombinationstherapie sicher gestellt werden.

Es gibt zahlreiche weitere potentielle CYP2A1 Inhibitoren, wie sie in der international verfügbaren Liste zu Arzneimittelinteraktionen (<https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>) gelistet werden (z.B. Amiodaron, Cimetidine, Ciprofloxacin, Efavirenz, Fluvoxamin, Furafylin, Quercetin, Vemurafenib). Bei diesen Arzneistoffen ist von einer starken CYP1A2 Hemmung nur bei Fluvoxamin auszugehen, was die Problematik bei der Suche nach Alternativen zu Fluvoxamin aufzeigt.

Insofern ist eine wirkliche Alternative zu Fluvoxamin nicht verfügbar, was umso mehr die Problematik unterstreicht, wenn ein Medikament nicht mehr auf dem Markt verfügbar ist. Ggf. könnte aber Fluvoxamin aus dem Ausland für PatientInnen als Einzelimport besorgt werden, sobald auch das Originalpräparat- das laut Aussage der Apotheke derzeit wohl noch verfügbar sei- nicht mehr lieferbar ist, da es dann kein wirkstoffidentisches oder ähnlich wirksames Präparat auf dem deutschen Markt mehr gibt. Ein Kostenübernahmeantrag an die zuständige Krankenkasse sollte für dein Einzelfall gestellt werden (vgl. KVBW Verordnungsforum 37, Februar 2016*). Das Verordnungsmanagement der KV kann Ihnen im Einzelfall hier auch weiterhelfen.

Wir hoffen, wir konnten ihnen weiterhelfen und stehen für Rückfragen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. Matthias Schwab
Abteilung Klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum Tübingen



Diana Schneider
Apothekerin, Akad. Mitarbeiterin

Quellen:

Berger SJ, Hofer A. Sicherheitsaspekte bei der Behandlung mit Clozapin: : Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Titration und Therapeutisches Drug Monitoring – eine narrative Übersicht [Safety aspects during treatment with clozapine: : Adverse effects, titration, and therapeutic drug monitoring - a narrative review]. Neuropsychiatr. 2023 Sep;37(3):122-129. German. doi: 10.1007/s40211-023-00474-z. Epub 2023 Jun 22. PMID: 37349671; PMCID: PMC10491532.

Balibey et al 2011: CYP1A2*1F polymorphism decreases clinical response to clozapine in patients with schizophrenia, Psychiatry and Clinical Psychopharmacology 2011; 21: 93-99
DOI: 10.5455/bcp.20110622071701

Yang X, Yan Q, Yang L, Li J, Fan X, Chen J, Wu H, Yang Y, Zhu R, Fang P. Effect of propranolol on pharmacokinetics of clozapine in schizophrenic patients: a meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2024 Aug;80(8):1181-1187. doi: 10.1007/s00228-024-03690-w. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639762.

<https://www.pharmgkb.org/chemical/PA449061/clinicalAnnotation>
<https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotation/PA166265241>

Edinoff AN, Fort JM, Woo JJ, Causey CD, Burroughs CR, Cornett EM, Kaye AM, Kaye AD. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Clozapine: Clinically Relevant Interactions and Considerations. *Neurol Int.* 2021 Sep 1;13(3):445-463. doi: 10.3390/neurolint13030044. PMID: 34564289; PMCID: PMC8482107.

Szegedi A, Angheliescu I, Wiesner J, Schlegel S, Weigmann H, Härtter S, Hiemke C, Wetzel H. Addition of low-dose fluvoxamine to low-dose clozapine monotherapy in schizophrenia: drug monitoring and tolerability data from a prospective clinical trial. *Pharmacopsychiatry.* 1999 Jul;32(4):148-53. doi: 10.1055/s-2007-979221. PMID: 10505485.

Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996;51(1):73-8. doi: 10.1007/s002280050163. PMID: 8880055.

Leising J, Barr AM, Procyshyn RM, Ainsworth NJ, White RF, Honer W, Vila-Rodriguez F. High-Dose Fluvoxamine Augmentation to Clozapine in Treatment-Resistant Psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 Mar-Apr 01;41(2):186-190. doi: 10.1097/JCP.0000000000001342. PMID: 33587389.

Qubad et al 2022: Clozapin-Update 2022 in: *InFo Neurologie* 2022 Jun 21;24(6):44–53. [Article in German] doi: 10.1007/s15005-022-2342-0

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9208830/>

Tab. 2 zusammengefasst. Nach Möglichkeit sollte eine Umstellung der interagierenden Substanz erfolgen.

CYP-Induktoren	CYP-Inhibitoren
Omeprazol [71]	SSRI (v. a. Fluvoxamin und Fluoxetin; Sertralin nur in hohen Dosierungen) [47, 71]
Carbamazepin [67, 72]	Chinolone (z. B. Ciprofloxacin) [47, 71]
Johanniskraut [67]	Makrolide (z. B. Erythromycin) [71]
Polyzyklische Kohlenwasserstoffe (Zigarettenrauch) [71]	Koffein [47]
	Ethinylestradiol [47, 71]
	Prop ranol ol [73]

Wagner E, Kane JM, Correll CU, Howes O, Siskind D, Honer WG, Lee J, Falkai P, Schneider-Axmann T, Hasan A; TRRIP Working Group. Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia –Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group. *Schizophr Bull.* 2020 Dec 1;46(6):1459-1470. doi: 10.1093/schbul/sbaa060. PMID: 32421188; PMCID: PMC7846085. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7846085/>

Mishra A, Maiti R, Mishra BR, Srinivasan A. Augmentation Strategies for Partial or Non-responders to Clozapine in Patients with Schizophrenia: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2024 May 31;22(2):232-252. doi: 10.9758/cpn.23.1119. Epub 2023 Nov 30. PMID: 38627071; PMCID: PMC11024692.

VoFo 37 Seite 30: *Das Arzneimittel ist in Deutschland zugelassen, aber nicht auf dem Markt: Eine solche Situation kann z. B. bei Lieferschwierigkeiten des Herstellers auftreten oder wenn das Arzneimittel aus wirtschaftlichen Gründen außer Vertrieb ist. Zunächst sollte hier versucht werden, auf ein wirkstoffidentisches oder ähnlich wirksames Präparat umzusetzen. Nähere Informationen zu Lieferengpässen werden vom BfArM auf dessen Internetseite zur Verfügung gestellt [8]. Ist eine Umstellung nicht möglich, sollte ein Kostenübernahmeantrag an die zuständige Krankenkasse gestellt werden. Der Einzelimport eines solchen zugelassenen Fertigarzneimittels aus einem Mitgliedstaat der Europäischen Union oder einem anderen Vertragsstaat des Abkommens über den Europäischen Wirtschaftsraum ist nach § 73 Abs. 1 AMG arzneimittelrechtlich möglich. In Deutschland werden alle

zugelassenen neuen Wirkstoffe nach § 35a SGB V im Rahmen der frühen Nutzenbewertung evaluiert. Einige wenige Hersteller haben im Zuge dieses Verfahrens ihr Arzneimittel nicht in Deutschland auf den Markt gebracht oder wieder vom Markt gezogen. Liegt eine zentrale Zulassung vor (gültig für EU- und EWR-Staaten), befindet sich das Fertigarzneimittel in Deutschland aber nicht (mehr) im Handel, so ist bei fehlender Feststellung eines Zusatznutzens durch den G-BA in der Regel von Unwirtschaftlichkeit des Arzneimittels auszugehen. Der Kostenübernahme durch die GKV stünde dann das Wirtschaftlichkeitsgebot nach V § 12 Abs. 1 SGB V entgegen. Ein Leistungsanspruch gemäß V § 31 Abs. 1 Satz 1 SGB V könnte dennoch unter bestimmten Umständen dann gegeben sein, wenn die seitens des G-BA geprüften Vergleichstherapien im individuellen Fall nicht wirksam waren oder aufgrund von Unverträglichkeit/Kontraindikationen nicht (mehr) eingesetzt werden können.

Ihre Anfrage

Wolfgang Freund <freund@bvdn-bawue.de>

Di 12.11.2024 11:15PKARZNEIINFOErdmann <t.erdmann@praxis-erdmann.de>;Sonja Faust (BVDN e.V.) <s.faust@berufsverband-nervenaerzte.de>;Vorstand BVDN Ba-Wü <vorstand@bvdn-bawue.de>

Sehr geehrte Damen und Herren,

eine interessante Fragestellung hat uns erreicht, die ich ungern ohne Ihre Einschätzung beantworten möchte.

"die Firma neuraxpharm stellt die Produktion von Fluvoxamin ein. Das ist sehr bedauerlich, da ich dieses Mittel bei einigen Patienten einsetze in Kombination mit Clozapin. Damit habe ich wiederholt bei sehr positive Erfahrungen gemacht. Der Clozapinspiegel stieg ohne UAW, die sich vorher unter Dosiserhöhung von allein eingesetztem Clozapin eingestellt hatten."

Folgende Fragen bitte ich zu beantworten:

1. M.E. ist aus der Gruppe der Antidepressiva nur Fluvoxamin ein relevanter Enzyminhibitor für Cyp1A2 bezüglich Clozapin. Die Enzymhemmung von Cyp2C19 durch Fluoxetin wird nicht relevant sein. Können Sie eine andere antidepressive Substanz vorschlagen?
2. Es ist zu vermuten, dass unter einer enzyminhibierenden Kombination gastrointestinale Nebenwirkungen niedrigerer Dosis von Clozapin geringer sind. Ist es aber plausibel, dass zentralnervöse Nebenwirkungen bei gleichem Blutspiegel unterschiedlich sind?
3. Macht es pharmakologisch Sinn, statt einer Dosiserhöhung von Clozapin eine Kombination mit einem anderen Cyp1A2 Inhibitor wie Propranolol oder Verapamil anzustreben, falls der Blutdruck des Patienten das mitmacht?

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Wolfgang Freund
Mitglied im Vorstand BVDN Baden-Württemberg,
BDN Landessprecher Baden-Württemberg
Mitglied im Vorstand BDN

Empfehlungen spiegeln die Einschätzung des Berufsverbandes wieder und ersetzen nicht eine Beratung oder Vertretung durch einen Juristen.