

# Schwere Clozapin-Intoxikation bei einem Kleinkind

Hannah Mathieu, Johannes Nadler, Lea Wiedmann, Maren Hermanns-Clausen, Uwe Stedtler

Vergiftungs-Informationen-Zentrale Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Klinik für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Freiburg



## Einleitung

Clozapin gehört zu den atypischen Neuroleptika. Es verfügt über einen vielseitigen Wirkmechanismus und wird zur Behandlung bei therapieresistenter Schizophrenie eingesetzt. Clozapin ist Antagonist an Dopaminrezeptoren. Weiterhin werden unter anderem auch das serotonerge, adrenerge und das histaminerge System beeinflusst. [1]

Klinisch besonders bedeutsam sind auch die anticholinergen Effekte.

Wir präsentieren eine laborchemisch nachgewiesene akzidentielle Ingestion bei einem 35 Monate altem Kleinkind mit schweren Symptomen.

## Fallbericht

**Tag 1:** Den Eltern eines 35 Monate alten Mädchens fielen weiße Rückstände im Mund des Kindes auf, denen aber zunächst keine weitere Bedeutung zugewiesen wurde.

Als das Kind nach circa zwei Stunden zunehmend schläfrig wurde und nur noch schwer erweckbar war, bemerkten die Eltern, dass bei den Medikamenten des Cousins 4 bis 5 Tabletten Clozapin 100 mg im Blister fehlten. Bei Eintreffen der Notärztin war das Kind bereits soporös, die Vitalparameter zu diesem Zeitpunkt stabil, lediglich die Sauerstoffsättigung war etwas knapp. Transport unter Sauerstoffgabe in die nächste Kinderklinik.

**Aufnahmebefund:** GCS 6, Temperatur 38,1°C, Herzfrequenz 140/min, Blutdruck 94/34 mm Hg, Sauerstoffsättigung unter Raumluft 99 %.

Da die Ingestion nicht beobachtet wurde und das Mädchen bei Aufnahme tief soporös war, erfolgte zur weiteren Abklärung ein Schädel CT. Hier zeigte sich kein Anhalt für eine intrakranielle Blutung.

**Medikamentenspiegel bei Aufnahme:**

Clozapin 6900 µg/l (Therapeutischer Spiegel 50-600 µg/l)

Desmethylclozapin: 749 µg/l (Therapeutischer Spiegel 200 -700 µg/l)

**Tag 2:** Das Kind wurde zunehmend hypopnoeisch und entwickelte einen generalisierten Krampfanfall, bei GCS 4 erfolgte die Intubation und SIMV (synchronized intermittent mandatory ventilation)-Beatmung für insgesamt 30 h.

**Tag 3:** Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (bis 140 mm Hg systolisch), welche für 4 Tage mit Clonidin behandelt wurde. Als Ursache wird ein ausgeprägter Postaggressionsstoffwechsel vermutet.

Im Verlauf der nächsten Tage Temperaturerhöhung auf bis zu 39°C, sowie ein CRP-Anstieg von initial <1 mg/l am Aufnahmetag auf 116,1 mg/l am 3. Tag.

Radiologisch fand sich eine rechtsseitige, welche antibiotisch behandelt wurde und am ehesten als Aspirationspneumonie gedeutet wurde.

**Tag 7:** Entlassung im guten Allgemeinzustand

## Diskussion

Die aufgetretenen Symptome sind bei einem analytisch nachgewiesenem Medikamentenspiegel von 6900 µg/l Clozapin gut erklärbar. Bei Werten über 1.000 µg/l beginnt der toxische Bereich. Clozapin naive Patienten zeigen oft schon im niedrig-therapeutischen Bereich Symptome. Der kurzfristig vital bedrohliche Bereich liegt bei einem Clozapinspiegel von 2.000 µg/l [2, 3].

Auffällig ist der lange Verlauf und die verzögert progrediente Symptomatik. Bei Intoxikationen mit Clozapin tritt wegen seines ausgeprägten enterohepatischen Kreislaufs und der verlängerten Darmpassage das Maximum der Intoxikationssymptome häufig erst verzögert auf [4].

Die entwickelte Hypertonie lässt sich am ehesten durch einen Postaggressionsstoffwechsel erklären. Die für eine Clozapin typischen Kreislaufsymptome wie Hypotonie, Tachykardie und QT-Zeit-Verlängerungen zeigten sich in diesem Fall nicht. [5].

Die aufgetretene Aspirationspneumonie könnte durch eine clozapininduzierte Hypersalivation bei ungeschützten Atemwegen erklärt werden. Das erhöhte Risiko für Pneumonien ist eine relevante Nebenwirkung insbesondere auch zu Beginn der Therapie mit Clozapin, welche über einen CRP-vermittelten Anstieg des Clozapinspiegels weitere Komplikationen nach sich ziehen kann [6].

## Schlussfolgerung

Der hier vorgestellte Fall zeigt eine analytisch bestätigte schwere Clozapinintoxikation eines Kleinkindes. Der hohe Spiegel bei Aufnahme des Kindes spricht für die vermutete Anamnese, der unbeobachteten Aufnahme mehrerer Tabletten.

Im Vordergrund standen die ausgeprägten ZNS Symptome. Trotz potentiell letaler Spiegel überlebte das Kind ohne Folgeschäden. Insgesamt sind solche schweren Clozapin Intoxikationen im Kindesalter sehr selten und nur einige wenige Fallberichte beschrieben [7].

## Quellen

1. Fitton A, Heel RC. Clozapine. A review of its pharmacological properties, and therapeutic use in schizophrenia. *Drugs*. November 1990;40(5):722-47.
2. Qubad M, Bittner R. Die Behandlung mit Clozapin bei Patienten mit therapieresistenter Schizophrenie: Rationale, Dos und Don'ts [Internet]. *PsyArXiv*; 2021 Okt [zitiert 25. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://osf.io/bmr2a>
3. Hägg S, Spigset O, Edwardsson H, Björk H. Prolonged sedation and slowly decreasing clozapine serum concentrations after an overdose. *J Clin Psychopharmacol*. Juni 1999;19(3):282-4.
4. Sparve E, Nordberg P, Forsberg S, Helldén A. Acute clozapine intoxication. *J Clin Psychopharmacol*. Juni 2009;29(3):302-4.
5. Tan HH, Hoppe J, Heard K. A systematic review of cardiovascular effects after atypical antipsychotic medication overdose. *Am J Emerg Med*. Juni 2009;27(5):607-16.
6. Olsson M, Gerhard T, Huang C, Crystal S, Stroup TS. Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*. Dezember 2015;72(12):1172-81.
7. Antia SX, Sholevar EH, Baron DA. Overdoses and ingestions of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. Dezember 2005;15(6):970-85.
8. Bildquelle: Clozapin Mepha Tabletten 100mg 50 Stück in der Adler Apotheke [Internet]. [zitiert 25. Oktober 2022]. Verfügbar unter: <https://www.adler-shop.ch/p/204826/clozapin-mepha-tabletten-100mg-50-stueck>