

Reactie op 'Myocarditis en cardiomyopathie;
ernstige complicaties van clozapinetherapie'

Clozapine is een antipsychoticum met een uitzonderlijk goede werking bij verschillende indicaties (Clozapinepluswerkgroep 2009). Het middel kent echter vier ernstige, potentieel letale complicaties, namelijk agranulocytose, gastro-intestinale hypomotiliteit, diabetische ketoacidose en myocarditis. Vooral nog is de absolute mortaliteit ten gevolge van de schijnbaar onschuldige obstipatie bij clozapinegebruik het hoogst. Kamphuis e.a. (2010) vragen terecht aandacht voor de eveneens gevaarlijke myocarditis en cardiomyopathie. Zij stellen dat de huidige richtlijn voor monitoring 'in het geheel niet gericht (is) op het voorkómen van cardiale bijwerkingen'. Dit is echter onjuist (ClozapinePlusWerkgroep 2009).

De richtlijn voor het gebruik van clozapine richt zich wat betreft myocarditis op stepped risico-management met als eerste stap een algemene screening door oplettendheid op klachten gedurende het tijdsvak met het hoogste risico: 'Clozapine is geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis. 62% van de gevallen treedt in de eerste vier weken van de behandeling op en in 85% binnen twee maanden. Myocarditis kan tot de dood leiden. De symptomen kunnen aanvankelijk lijken op goedaardige bijwerkingen die vaker tijdens de instelling van clozapine optreden, zo als griepachtige verschijnselen (onverklaarde koorts, vermoeidheid, lethargie), hypotensie of tachycardie.'

De richtlijn noemt vervolgens als tweede stap laboratoriumonderzoek (hypereosinofilie, C-reactieve proteïne, creatininekinase-MB, troponine) om bij deze klachten verder te differentiëren. Als ook dyspneu, orthopneu, een verhoogde centraal-veneuze druk, derde of vierde toon, pericardwrijven, soufflé passend bij een mitralis- of tricuspida-lisinsufficiëntie, perifeer oedeem en/of crepitaties over de longen worden waargenomen, beveelt de richtlijn als derde stap aan de patiënt met spoed naar een cardioloog te verwijzen. Als men bij de door Kamphuis e.a. beschreven casus van patiënt A

dit beleid zou hebben gevolgd, was nader onderzoek naar myocarditis door een cardioloog gestart.

Kamphuis e.a. bepleiten regelmatig laboratoriumonderzoek gericht op myocarditis gedurende de eerste twee maanden van de instelling op clozapine. Op het eerste gezicht is dit niet belastend voor de patiënt, omdat sowieso wekelijks bloed geprikt moet worden. Onbekend is echter hoeveel fout-positieve bevindingen dit zal opleveren en hoe groot de schade door angst bij de patiënt en overbodige diagnostiek (endomyocardiale biopsie) zal zijn. Nog ernstiger zijn wellicht de gevolgen van een verplicht ecg vooraf, in de tweede, vierde en zesde week en vervolgens jaarlijks. Dergelijke eisen kunnen behandelaar en patiënt doen afzien van een behandeling met clozapine omdat een ecg praktisch lastig te realiseren kan zijn en omdat clozapine gevaarlijker lijkt dan andere antipsychotica, waarbij immers tot nu geen ecg-controle gebruikelijk is. Onderzoek wijst er echter op dat de algehele mortaliteit onder clozapine (zonder verplichte ecg-controles) juist lager is dan bij andere antipsychotica (Tiihonen e.a. 2009; Walker e.a. 1997). Een onbedoeld gevolg van een richtlijnwijziging zou dan een verhoging van de mortaliteit door afzien van instelling op clozapine zijn. Registratieautoriteiten houden de afgelopen jaren in toenemende mate rekening met dit soort afwegingen.

Een ander gezichtspunt van het verplicht stellen van ecg's bij instelling op clozapine is de (o.a. tuchtrechtelijke) aansprakelijkheid. Bij niet volgen van een richtlijn ligt de bewijslast dat adequaat medisch is gehandeld immers bij de behandelaar. Een dergelijk voorschrift van een richtlijn zou dus gebaseerd moeten zijn op goede evidence, wat bij de door Kamphuis e.a. voorgestelde controles niet het geval is. Prospectief onderzoek dat het nut van laboratorium- en ecg-onderzoek aantoonst, ontbreekt. Voorzichtiger formuleringen zoals 'kan worden overwogen' of 'wordt aanbevolen' zijn dan op zijn minst op hun plaats.

Tot slot nog de vraag van een *rechalleng*e na (een vermoeden van) myocarditis. Kamphuis e.a. vinden één succesvolle casus. Er zijn echter meer

publicaties over rechallenge, soms succesvol, soms niet (onder andere Grgas e.a. 2010; Reinders e.a. 2004). Kamphuis e.a. raden terecht een dergelijke rechallenge af, maar beschrijven duidelijk welke overwegingen in uitzonderlijke gevallen tot een andere conclusie kunnen leiden.

VERBETERING

In 'De redactie dankt' van 2009 (978-9) dient te worden toegevoegd: B.C.M. Raes, Utrecht.

LITERATUUR

- ClozapinePlusWerkgroep. Richtlijn voor het gebruik van clozapine. 2009. <http://clozapinepluswerkgroep.nl>.
- Grgas M, Washburn CF, Caley CF. (2010). Clozapine-induced myocarditis. 2 case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2010; 30: 9-92.
- Kamphuis H, Arends J, Timmerman L, van Marle J, Kappert J. Myocarditis en cardiomyopathie; ernstige complicaties van clozapinetherapie. *Tijdschr Psychiatr* 2010; 52: 223-33.
- Reinders J, Parsonage W, Lange D, Potter JM, Plevier S. Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Aust N Z J Psychiatry* 2004; 38, 915-22.
- Tiihonen J, Lönnquist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen A, Tanskanen A, e.a. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374: 620-7.
- Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothman KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology* 1997; 8: 671-7.

AUTEUR

P.F.J. SCHULTE is psychiater en A-opleider, divisie Langdurende Psychiatrie, GGZ Noord-Holland Noord, Heiloo en bestuurslid ClozapinePlusWerkgroep.

Correspondentieadres: dr. P.F.J. Schulte, divisie langdurende psychiatrie, GGZ Noord-Holland Noord, Kennemerstraatweg 464, 1811 CA Heiloo.

E-mail: r.schulte@ggz-nhn.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH Reaction on 'Myocarditis and cardiomyopathy underestimated complications resulting from clozapine therapy'