

# Myocarditis en cardiomyopathie; ernstige complicaties van clozapinetherapie

H. KAMPHUIS, J. ARENDS, L. TIMMERMAN, J. VAN MARLE,  
J. KAPPERT

**ACHTERGROND** Cardiale bijwerkingen van clozapinegebruik zoals myocarditis en cardiomyopathie zijn ernstig. Tijdige diagnose van beide aandoeningen is moeilijk, wat de uitkomst van de complicaties ongunstig beïnvloedt. Recente analyses van clozapinedatabestanden suggereren dat vooral myocarditis wellicht minder zeldzaam is dan tot heden aangenomen.

**DOEL** Bepalen hoe frequent deze complicaties optreden, welke diagnostische mogelijkheden er zijn en of aanpassing van de monitoringsrichtlijn voor deze complicaties noodzakelijk en mogelijk is.

**METHODE** Literatuuronderzoek in PubMed, Embase Psychiatry en PsycINFO met trefwoorden 'clozapine' en 'myocarditis', 'cardiomyopathy' en 'heart failure'.

**RESULTATEN** De incidentie van myocarditis varieerde in onderzoeken van 0,015-1,3%. Cardiomyopathie was minder onderzocht, één studie meldde een incidentie van 0,022%. Meer dan 50% van myocarditiden ontstond in de eerste vier weken van behandeling met een mediaan van rond de vijftien dagen. Voor tijdige diagnostiek zijn monitoring van verschijnselen, vooral de eerste vier weken, laboratoriumonderzoek en ecg belangrijk. In voorkomende gevallen kan men deze aanvullen met echografie en MRI.

**CONCLUSIE** Tijdige diagnostiek van myocarditis is belangrijk vanwege de ernst van het ziektebeeld. Het onderkennen van subklinisch verlopende myocarditis kan wellicht een late complicatie als cardiomyopathie voorkomen. Op grond van de literatuur wordt een voorstel voor een richtlijn gepresenteerd.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 223-233]

**TREFWOORDEN** cardiomyopathie, clozapine, monitoring, myocarditis, richtlijn

Zeker 10-20% van de patiënten met schizofrenie, die lege artis achtereenvolgens behandeld worden met ten minste twee reguliere antipsychotica, blijft last houden van positieve symptomen zoals wanen, hallucinaties of verwardheid (Kane e.a. 1988; Stephens 1990). Bij dergelijke therapieresistentie is clozapine nog altijd het middel van eerste keuze (Wahlbeck e.a. 1999; Wardenier e.a. 2000). Diverse onderzoeken laten zien dat gedurende clozapinebehandeling bij 30-50% van de therapiere-

sistente patiënten alsnog een klinische verbetering optreedt (Kane e.a. 1988; Meltzer e.a. 1998). Met andere nieuwe antipsychotica zijn vergelijkbare resultaten niet aangetoond.

Naast de werkzaamheid bij therapieresistentie zijn er bij clozapinegebruik ook minder klachten van het bewegingsapparaat, zoals parkinsonisme, dystonie en tardieve dyskinesie, en minder verslavingsneiging (Wahlbeck e.a. 1999). Verondersteld wordt dat het specifieke receptorprofiel

van clozapine ( $D_1/D_2$  en  $5-HT_2$ ) hieraan ten grondslag ligt. Dit profiel is richtinggevend geweest voor de ontwikkeling van andere antipsychotica van de tweede generatie.

Echter, van clozapine zijn ook potentieel letale complicaties bekend, waardoor het middel geldt als een tweedekeuzebehandeling bij schizofrenie. Zo moet van de aan clozapine blootgestelde patiënten uiteindelijk 2-4% het gebruik van het middel staken omdat het leukocytenaantal daalt tot minder dan  $1,5 \times 10^9/l$ . Van hen krijgt twee derde een lichte tot ernstige granulocytopenie ( $0,5-1 \times 10^9/l$ ); bij één derde ontwikkelt zich uiteindelijk agranulocytose (Mendelowitz e.a. 1995).

Voorts zijn hyperglykemische ontregeling bij diabetes mellitus, hyperosmolaire non-ketotische hyperglykemie en diabetische keto-acidose als ernstige complicaties van clozapinegebruik beschreven. Ook zijn potentieel ernstige cardiale bijwerkingen gemeld, zoals myocarditis, pericarditis, cardiomyopathie en plotse hartdood.

In de huidige richtlijn voor monitoring houdt men in het geheel geen rekening met cardiale bijwerkingen en de diagnose wordt soms niet tijdig gesteld.

In dit artikel beschrijven wij twee casussen, waarna we in de bespreking een literatuuroverzicht geven van de epidemiologie, de diagnostiek en de pathofysiologische aspecten van myocarditis en cardiomyopathie als complicatie van clozapinegebruik. Tot slot doen wij een voorstel om de richtlijn voor monitoring van clozapinegebruik aan te passen.

## GEVALSBESCHRIJVINGEN

Patiënt A, een 57-jarige man, was jarenlang bekend wegens paranoïde schizofrenie en verbleef ruim 30 jaar als patiënt op het terrein van een algemeen psychiatrisch ziekenhuis. Patiënt functioneerde redelijk met sporadisch een seksueel grensoverschrijdend incident.

Op 55-jarige leeftijd trad er een ernstige psychotische ontregeling op, mogelijk geluxeerd door afbouw van comedatie met thioridazine. Dit

leidde mede tot seksueel agressief delictgedrag met aanranding en driekwart jaar later tot een indexdelict in de vorm van aanranding/verkrachting van een medepatiënte.

Bij opname in de forensische kliniek 2 jaar na dit delict bleek patiënt te lijden aan een aanhoudend ernstig psychotisch beeld, met invaliderende hallucinaties, waanachtige belevingen en desorganisatiesymptomen. Dit ondanks gebruik van het depotpreparaat haloperidoldecanoaat 200 mg eenmaal per 2 weken. De therapieresistente psychotische klachten brachten een grote lijdensdruk mee, compromitteerden de kwaliteit van leven van patiënt en maakten de kans op een uitplaatsing naar een woonsituatie bijna nihil.

Na zorgvuldige afweging, mede ook gezien insulineafhankelijke diabetes mellitus, extreem overgewicht en hypertensie, werd besloten patiënt in te stellen op clozapine. Gezien de risicoverhogende factoren werden electieve onderzoeken ingezet. Het ecg bleek niet afwijkend.

Op de zevende dag van behandeling met clozapine kreeg patiënt koorts. In overleg met de dienstdoende arts werd besloten tot afwachtend beleid met extra controles. De volgende dag verergerde het klinische beeld. Patiënt kreeg een temperatuursverhoging tot  $40^\circ C$ , wisselende tensies en tachycardie tot 140/min.

Aanvullend laboratoriumonderzoek toonde geen leukocytose. Bij lichamelijk onderzoek was er sprake van een nieuwe soufflé, waarna patiënt direct naar het algemeen ziekenhuis werd gebracht omdat men myocarditis vermoedde.

Bij aankomst daar gaf patiënt aan dat hij moe was en het liefst alleen maar wilde slapen. Andere klachten had patiënt anamnestic niet. Bij onderzoek werden de volgende bevindingen gedaan: bloeddruk 160/80 mmHg, puls 120/min en lichaamstemperatuur  $41^\circ C$ . Over het hart werd een systolische soufflé graad 2/6 gehoord, met punctum maximum aan de apex. Over de longen was er normaal ademgeruis.

De thoraxfoto van patiënt in liggende houding bij opname was zonder afwijkingen. Het laboratoriumonderzoek bij opname in ziekenhuis

gaf de volgende uitslagen (tussen haakjes de referentiewaarden): Hb: 7,8 mmol/l (8,7-10,9); aantal trombocyten:  $171 \times 10^9/l$  ( $150-400 \times 10^9$ ); aantal leukocyten:  $11,5 \times 10^9/l$  ( $4,0-10,0 \times 10^9$ ); natriumconcentratie: 136 mmol/l (135-145); kaliumconcentratie: 3,0 mmol/l (3,5-5,0); creatinine: 71  $\mu$ mol/l (50-110); de activiteit van creatinekinase bedroeg 3453 U/l (0-200); de glucosewaarden waren niet afwijkend.

Patiënt werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde waarbij maligne neurolepticasyndroom dan wel een bacteriële infectie werd vermoed. Voor behandeling werd besloten tot toediening van amoxicilline en clavulaanzuur, in combinatie met ciprofloxacine en ruim infuus.

Ondanks de ingestelde behandeling raakte patiënt de volgende twee dagen toenemend kortademig. De derde dag van opname (10 dagen na de start van het clozapinegebruik) werd hij overleden aangetroffen.

Bij obductie vond de patholoog bij macroscopie van het hart behoudens atherosclerose van coronairvaten geen afwijkingen. Bij microscopie werd mede op grond van aanwezigheid van eosinofiele granulocyten myocarditis vastgesteld. Ook werd hepatitis met eosinofilie vastgesteld. De belangrijkste verklaring zou een medicatiereactie zijn. Tevens werden aanwijzingen voor decompensatio cordis gemeld, die al enige tijd zou hebben bestaan.

Patiënte B, een 62-jarige vrouw, was vanaf 41-jarige leeftijd bekend wegens schizofrenie van het paranoïde type. Het beloop werd gekenmerkt door meerdere psychotische episodes met veel restsymptomen.

Patiënte kreeg de eerste 13 jaar van de ziekte haloperidoldecanoaat voorgeschreven tot 100 mg per 4 weken. Ondanks deze medicatie had patiënte invaliderende paranoïde wanen, visuele en akoestische hallucinaties, apathie en een povere zelfzorg.

Bij de overschakeling naar quetiapine (400 mg dd) trad een verergering van psychotische klachten op. Patiënte weigerde verdere verhoging

en de behandeling werd weer voortgezet met haloperidol. Een proefbehandeling met risperidon had een vergelijkbaar beloop. Wel bleek gedurende de behandeling met beide laatste medicamenten dat patiënte veel minder apathisch was.

Hierop werd aan patiënte en haar familie behandeling met clozapine voorgesteld. Op een dosis van 250 mg ervoer patiënte al een zeer sterke verbetering van haar psychotische klachten. Veel psychofarmacologische comedicaatie kon worden gesaneerd.

Enkele maanden na de instelling op clozapine kreeg patiënte diabetes mellitus type 2, maar desondanks wilde patiënte ingesteld blijven op clozapine.

Vanaf de instelling op clozapine op 54-jarige leeftijd tot haar 62ste bezocht patiënte maandelijks de polikliniek voor de noodzakelijke controles. In al die jaren deden zich zowel op psychiatrisch als somatisch gebied weinig verdere bijzonderheden voor.

De behandeling van de diabetes mellitus bestond op 62-jarige leeftijd uit orale antidiabetica en cholesterolverlagende middelen, te weten metformine, tolbutamide en atorvastatine. Zij had een lichte hyperlipidemie. Er was geen cardiale voorgeschiedenis en geen familiair belaste familiaanamnese voor hart- en vaatziekte.

In die tijd werd patiënte aangetroffen liggend op de grond, nauwelijks merkbaar ademend en met sterke oedeemvorming aan de extremiteiten. Zij werd met spoed vervoerd naar het algemeen ziekenhuis. Bij het onderzoek daar gaf patiënte aan sinds enkele weken kortademigheidsklachten te hebben, ook bij liggen en 's nachts. Zij zou hierbij ook last hebben van overmatige transpiratie, zij had geen pijn op de borst. Voorts gaf zij aan zomaar ineens weg te vallen.

Bij lichamelijk onderzoek was de bloeddruk 90/70 mmHg en was er een snelle regulaire pols. De centraalveneuze druk was niet te beoordelen en er was een soufflé die wees op mitralisinsufficiëntie. De longen lieten vesiculair ademgeruis met crepiteren horen. Tevens bestond er ernstig oedeem aan de onderbenen.

Het laboratoriumonderzoek liet de volgende waarden zien: bezinkingssnelheid erythrocyten 21 mm in het 1ste uur (0-20); Hb: 7,0 mmol/l; mean corpuscular volume: 92 fl (87-98); aantal leukocyten:  $12,2 \times 10^9/l$ ; natriumconcentratie: 142 mmol/l; kaliumconcentratie: 2,6 mmol/l; ureum: 4,8 mmol/l (2,5-7,5); creatinine: 72  $\mu\text{mol/l}$ ; breinnatriuretisch peptide: 1957 ng/l (< 125); thyreïdstimulerend hormoon: 1,1 mU/l (0,3-4,0); glucose: 4,1 mmol/l (4,0-7,8).

Dopplerechografie toonde een slechte linker-ventrikelfunctie, met een geschatte ejectionfracctie < 20%.

Als diagnose werd gesteld: cardiomyopathie, waarschijnlijk op basis van clozapinegebruik.

Behandeling met diuretica gaf een gewichtsreductie van 83 naar 69,7 kg en duidelijke klinische verbetering. Diagnostiek van de coronairvaten was op het moment van ontslag nog niet ingezet.

Na beraad tussen psychiater en behandelend cardiologen besloot patiënte samen met haar familie het gebruik van de clozapine te continueren; dit gebruik was gedurende het verblijf in het ziekenhuis niet gestaakt. Dit ondanks de melding in de literatuur dat cardiomyopathie ten gevolge van clozapine reversibel kan zijn. In patiëntes besluit speelde een rol dat de behandelend cardiologen aangaven geen aanmerkelijke verbetering van haar situatie te verwachten.

Recentelijk was echter haar cardiale conditie aanmerkelijk verslechterd, waardoor opnieuw beraad nodig werd tussen de betrokken artsen en patiënte over de vraag of staken van het clozapinegebruik toch niet raadzaam zou zijn.

## METHODE

Om beide beschreven casussen in het perspectief te zetten van hetgeen bekend is over deze complicaties verrichtten wij een literatuuronderzoek. Publicaties werden gezocht in PubMed (National Library of Medicine), Embase Psychiatry (Winspurs) en PsycINFO van 1972 tot september 2008, met als trefwoorden 'clozapine', 'myocarditis', 'cardiomyopathy' en 'heart failure'. Vervolgens wer-

den de literatuurlijsten van de gevonden artikelen gescreend op voor het onderwerp relevante kruisreferenties.

## RESULTATEN

### Myocarditis

Myocarditis kan zowel een acuut als een chronisch proces zijn en kan een zeer verschillend beloop hebben, van *self-limiting* asymptomatische ziekte tot potentieel letale aandoening met hartfalen. De anamnese bevat klachten zoals recent ontstane vermoeidheid, gedaalde inspanningstolerantie, dyspneu, pijn op de borst, thoracale last bij ademen en hartkloppingen. De klachtenpresentatie is nogal eens aspecifiek. De meest gerapporteerde symptomen ten tijde van het stellen van de diagnose bij clozapinegeïnduceerde myocarditis zijn: koorts (48%), dyspneu (35%), griepachtig ziek-zijn (30%), pijn op de borst (22%) en moeheid (17%) (Merrill e.a. 2005).

Myocarditis kan veroorzaakt worden door diverse infectieuze oorzaken, zoals virussen, bacteriën, schimmels en parasieten, toxische oorzaken (koolmonoxide of zware metalen), geneesmiddelen en auto-immuunziekten.

Bij lichamelijk onderzoek kan een (nieuwe) soufflé worden gevonden. Voorts vindt men vaak zwakke pulsaties (hypotensie, tachycardie), cyanose en een opgezette V. jugularis. Bij een ernstiger beloop worden reutels, opzetting van halsvenen, perifeer oedeem en hepatomegalie gevonden.

Aanvullende diagnostiek omvat laboratoriumonderzoek, zoals troponine 1, creatinekinase spier-hersenfractie (CK-MB) en microbiologische bepalingen, een ecg en echocardiografie. Cardiale MRI is in opkomst als diagnostisch middel (Belloni e.a. 2007). Endomyocardiale biopsie *in vivo* is de gouden standaard.

In tabel 1 zijn de resultaten van een onderzoek van Annamraju e.a. 2007 samengevat naar de sensitiviteit van de diverse aanvullende diagnostische procedures.

TABEL 1		Sensitiviteit van diagnostische onderzoeken naar myocarditis
Diagnostische procedure		Sensitiviteit (in %)
	Cardiale MRI	75
Hypokinesie en verminderde ejectiefractie van linker ventrikel		48
	Troponine I	39
Ecg-afwijkingen, vooral T-golfveranderingen		35
	Perifere eosinofilie	35
	Verhoogde creatinekinase(CK)-waarde	22
	Pericardeffusie	17
	Klinisch of radiografisch bewijs van hartfalen	13
	Afwijkende waarden CK-MB (spier-hersenfractie)	5,7

## Cardiomyopathie

Ook de klachtenpresentatie van cardiomyopathie kan specifiek zijn; de symptomen bij clozapinegerelateerde cardiomyopathie zijn vaak die van hartfalen. Bij de vorm die samenhangt met clozapinegebruik gaat het om congestieve cardiomyopathie: bij deze vorm is de linker kamer vergroot. In het beginstadium van cardiomyopathie bestaan er vaak nog geen klachten. In latere fasen van de cardiomyopathie ontstaan klachten door hartfalen of door hartritmestoornissen.

Hartfalen wordt onder meer gekenmerkt door kortademigheid bij inspanning, in liggende houding (orthopneu) of 's nachts plotseling opkomend tijdens de slaap (paroxismale nachtelijke dyspneu). Een gevoel van zwakte, vermoeidheid en opgezette enkels zijn andere symptomen van hartfalen. Buikpijn als gevolg van leververgroting en pijn op de borst kunnen in een later stadium voorkomen.

Er zijn veel uiteenlopende oorzaken voor cardiomyopathie bekend, onder andere aangeboren afwijkingen (vaak erfelijk), infecties, stofwisselingsziekten, hormonen, medicatie, alcoholgebruik en intoxicaties. In de differentiaaldiagnose van cardiomyopathie moet men eerst ook aan andere oorzaken van myocardschade denken, zoals hypertensie, hartklepziekten en coronairziekten.

Problematisch in de diagnostiek is dat cardiomyopathie vele jaren na de start van clozapinegebruik kan ontstaan. La Grenade e.a. (2001) rappor-

teren 9 maanden als mediane duur van behandeling tot het ontstaan van cardiomyopathie.

Bij clozapinegebruik wordt cardiomyopathie als late complicatie veel vaker gemeld dan bij andere antipsychotica. Hoewel dit voor een groot gedeelte nog onbegrepen is, legt men in de literatuur een relatie met het optreden van subklinische myocarditis, die uiteindelijk resulteert in cardiomyopathie (Brown & O'Connell 1995; Merrill e.a. 2005).

De diagnostiek van cardiomyopathie omvat lichamelijk onderzoek inclusief vitale parameters en aanvullend onderzoek met echocardiogram, ecg of thoraxfoto.

Verbetering van cardiale functie na staken van clozapinegebruik is gemeld (De Knijff e.a. 2001; Khokhar e.a. 2007; Kilian e.a. 1999); ook terugkeer van cardiomyopathie bij hervatting van het gebruik van clozapine (*rechallenge*) is beschreven (Roh e.a. 2006).

## Epidemiologie

Casuïstiek en onderzoeken naar de epidemiologie van clozapine-gerelateerde myocarditis (MC) en cardiomyopathie (CMP) suggereren dat het relatief zeldzame bijwerkingen betreft.

In een studie bij 8000 patiënten die in de periode 1993-1999 met clozapine startten, vond men 15 gevallen van myocarditis (0,18%) en 8 gevallen van cardiomyopathie (Kilian e.a. 1999). De geschatte incidentie van cardiomyopathie komt daarmee op 51,5 gevallen per 100.000 behandeljaren; dit komt

overeen met ongeveer 5 maal het risico in de algemene populatie.

Andere analyses van vergelijkbare databestanden lieten de volgende incidenties zien: in Duitsland en Zwitserland: MC: 0,029% (Degner e.a. 2000), in de VS: MC: 0,015% en CMP: 0,022% (La Grenade e.a. 2001) en in het VK: MC: 0,08% (Wehmeier e.a. 2005).

Coulter e.a. (2001) onderzochten een WHO-databestand met 2,5 miljoen geregistreerde bijwerkingen. Zij vonden een kans van minder dan 0,1% op myocarditis bij clozapinegebruik, met wel een statistisch significante relatie tussen clozapine, myocarditis en cardiomyopathie. Overigens vonden zij ook dat gebruik van lithium, flufenazine en risperidon statistisch significant samenhang met cardiomyopathie en haloperidolgebruik met myocarditis. De relatie van clozapinegebruik met deze bijwerkingen was echter veruit het sterkst.

Een Australische analyse van een databestand liet een incidentie zien van 0,7-1,2% (Haas e.a. 2007). De auteurs van een andere Australische studie kwamen tot een incidentie van 1,3% (Reinders e.a. 2004). Zij selecteerden alleen gevallen met een hoge waarschijnlijkheid van myocarditis.

In deze twee laatste studies vond men een incidentie die een factor 10 tot 100 hoger is dan die in de eerdere studies. De auteurs van de Australische studies schreven dit toe aan de strikte bewakings- en rapportagesystemen waaronder clozapine in Australië wordt toegepast. Dit suggereert dat bij strikte monitoring en melding, myocarditis veel minder zeldzaam is dan tot recent werd aangenomen.

In Australië vonden Haas e.a. (2007) dat ruim 79% van de myocarditiden optrad in de eerste vier weken van de behandeling, met een mediaan van 17 dagen. De patiënten waren gemiddeld 30 jaar oud en 77,6% was man.

La Grenade e.a. (2001) lieten zien dat patiënten die herstellen van de myocarditis korter behandeld (2 vs. 4 weken) waren en met een lagere dosis (225 vs. 450 mg dd).

## Pathofysiologie

Over de pathofysiologie van myocarditis en cardiomyopathie door clozapinegebruik is weinig bekend. Volgens sommigen kan er bij myocarditis sprake zijn van een door medicijnen geïnduceerde acute hypersensitiviteitsreactie (type 1, IgE-gemedieerd), gezien de tijd tussen het starten van medicatie en het optreden van symptomen en de aanwezigheid van eosinofielen in het infiltraat in het myocard (Kilian e.a. 1999). Bij verschillende medicamenten zoals sulfonamiden, hydrochloorthiazide, penicillinen en methyldopa treedt een soortgelijke allergische myocarditis op. Anderen brengen hier tegenin dat andere type 1-gemedieerde reacties zoals urticaria en anafylaxe zelden optreden tijdens clozapinegebruik (Hägg e.a. 2001). Zij suggereren dat er sprake van een hypereosinofiel syndroom zou kunnen zijn; daarbij moet opgemerkt worden dat het onderscheid tussen een hypersensitiviteitsreactie en hypereosinofiel syndroom moeilijk is.

In een literatuuronderzoek vonden Wehmeier e.a. (2004) dat bij 66,7% van de onderzochte patiënten met clozapinegebruik eosinofilie voorkwam op ten minste 1 meetmoment, gevolgd door een verhoogde activiteit van alanineaminotransferase (ASAT) en van lactaatdehydrogenase (LDH), beide bij 58,3% van de patiënten.

Ook aan een type 3-reactie (*serum sickness*) is gedacht. Deze vorm van allergie ontstaat wanneer antigeen-antistofcomplexen neerslaan en onder andere neutrofielen aantrekken en het complement-systeem activeren en zo weefselschade veroorzaken. Tegen deze hypothese pleit de selectieve betrokkenheid van slechts één orgaan, namelijk het hart.

Devarajan e.a. (2000) suggereren als mechanisme een clozapine-intoxicatie bij een deficiënt cytochromgerelateerd metabolisme. Hiertegen pleit dat postmortale clozapinespiegels meestal binnen de therapeutische waarden zijn.

Ondanks de beschreven hypothesen is een bevredigende verklaring voor het optreden van myocarditis en later in de behandeling cardiomyopathie niet voorhanden.

## DISCUSSIE

Myocarditis en cardiomyopathie zijn zeldzame, maar ernstige bijwerkingen van clozapinegebruik. Middels gevalsbeschrijvingen en analyses van grote databestanden is de causale relatie tussen het gebruik van clozapine en deze cardiale complicaties duidelijk komen vast te staan.

Recente analyses laten zien dat de incidentie van myocarditis bij clozapinegebruik minder laag is dan tot voor kort werd aangenomen. Analyses van het databestand met de grondigste monitoring brengen een incidentie van 1 op de 100 ingestelde behandelingen aan het licht.

De grote verschillen in incidentie roepen de vraag op of in de praktijk de diagnose niet vaak wordt gemist. Een factor 100 verschil in incidentie kan onmogelijk verklaard worden door regionale verschillen alleen. Gevalsbeschrijvingen suggereren dat de diagnose nogal eens te laat wordt gesteld. Vertraging in diagnose kan de prognose van de complicatie aanmerkelijk verslechteren en nogal eens fataal zijn.

Relatief nieuw is de notie dat myocarditis gedurende de behandeling mogelijk subklinisch kan verlopen en op termijn idiopathisch gedilateerde cardiomyopathie kan veroorzaken. Betere detectie van deze subklinisch verlopende myocarditis stelt de behandelend arts in staat om het risico van een relatief late complicatie zoals cardiomyopathie af te wegen tegen indicatie van de ingestelde behandeling.

Er zijn vele meldingen dat in de eerste weken van de behandeling subfebriële temperatuurstijgingen tot 38,5°C kunnen optreden. Deze werden als benigne beschouwd, maar kunnen mogelijk ook een reactie zijn op de ingestelde medicatie, waarbij ook het myocard betrokken is. Ditzelfde geldt voor de vaak gedocumenteerde tachycardie (Pastor & Mehta 2008; Tanner & Culling 2003).

De hogere incidentie dan tot voor kort gedacht, het ten onrechte niet stellen van de diagnose en de vertraging in diagnose, het mogelijk subklinisch verlopen van lichtere vormen van myocarditis met op termijn een cardiomyopathie

als uitkomst, dringen de vraag op of een betere monitoring op deze nogal eens letale complicatie vooral in de eerste vier weken niet gerechtvaardigd is. De huidige richtlijn voor monitoring is in het geheel niet gericht op het voorkómen van cardiale bijwerkingen.

Hierbij moeten wij opmerken dat de diagnostiek van myocarditis niet eenvoudig is. De gouden standaard voor de diagnose myocarditis *in vivo* is nog steeds endomyocardiale biopsie (Laser e.a. 1985), maar de sensitiviteit hiervan is nog vrij laag. In een onderzoek met obductie als gouden standaard waren sensitiviteit en specificiteit hiervan respectievelijk 60 en 80% (Hauck e.a. 1989). De gevonden percentages worden mede verklaard door het focale en voorbijgaande aspect van infiltraten (Aretz e.a. 1987; Baughman 2006; Hauck e.a. 1989). Cardiale MRI is in opkomst als onderzoeksmethode om myocarditis te diagnosticeren.

Al eerder suggereerden Annamraju e.a. (2007) om patiënten wekelijks gedurende de eerste acht weken te monitoren op zes symptomen, te weten extreme moeheid, dyspneu, borstpijn, palpitaties, koorts en perifeer oedeem. Indien één van deze symptomen aanwezig is, dient men nadere diagnostiek naar myocarditis uit te voeren. Het eerste symptoom is hierbij problematisch, omdat extreme moeheid vaak gedocumenteerd wordt gedurende de instelfase van de behandeling.

Op basis van alle literatuurgegevens komen wij tot een voorstel voor aanpassing van de richtlijn voor monitoring in de eerste vier weken van de clozapinebehandeling (zie tabel 2 en 3).

De huidige stand van de wetenschap maakt het staken van de clozapine bij het vermoeden van myocarditis onvermijdelijk. Over hernieuwd gebruik (rechallenge) van clozapine na het doormaken van een myocarditis zijn weinig meldingen in de literatuur. Reid e.a. (2001) beschrijven één casus met een succesvolle rechallenge.

Een advies anders dan 'niet doen' is op dit moment niet mogelijk. Dit ontslaat de clinicus niet van de plicht een afweging te maken van de risico's van de psychiatrische conditie zonder clozapine die in de praktijk ook ernstig kunnen zijn,

TABEL 2 Monitoring bij clozapinebehandeling, gericht op agranulocytose, myocarditis, metabole ontregelingen en andere somatische complicaties

tijd	0	1 wk	2 wk	3 wk	4 wk	6 wk	2 mnd	3 mnd	6 mnd	1 jr
Anamnese										
Medische voorgeschiedenis*	+									
Symptomen agranulocytose*		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Symptomen metabole ontregeling*		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Symptomen myocarditis**			+	+	+	+	+			
Andere somatische complicaties*		+	+	+	+	+	+	+	+	+
Lichamelijk onderzoek										
Bloeddruk, pols, temperatuur, gewicht***	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Body-mass index										
Bewegingsstoornissen	+M				+		+	+	+	+
Middelomtrek	+M				+	+	+	+	+	+
Hart/longen	+	i	i	i	i	i	i			
extremiteten (oedemen)	+	i	i	i	i	i	i			
Laboratoriumonderzoek										
C-reactief proteïne	+	+	+	+	+	+	+	+	+M	+
Hemoglobine/hematocriet	+									
Leukocytenaantal + differentiatie	de eerste 18 weken wekelijks, daarna maandelijks gedurende gehele behandeling									
Eosinofilie	+	+	+	+	+	+	+	+	+M	+
Leverenzymen	+	+	+	+	+					
Nierfunctie	+									
CK-MB/troponine	+	+	+	+	+					
Glucose/HbA <sub>1c</sub>	+				i		i	+	+	+
Vetspectrum	+							+	+	+
Hulponderzoeken										
Ecg	+		+		+	+				+J + i
Röntgenfoto thorax****		i	i	i	i					

M = maandelijks; J = jaarlijks en bij cardiale klachten; i = op indicatie.

\*Zie ook de richtlijn van de Clozapine Plus Werkgroep, die geldt als 'gouden standaard'

(zie [www.clozapinepluswerkgroep.nl](http://www.clozapinepluswerkgroep.nl), onder publicaties).

\*\*Symptomen van myocarditis/cardiomyopathie zijn: algehele malaise, moeheid, dyspneu, benauwdheid, pijn op de borst, hartkloppingen, huiduitslag en oedemen. Bij aanwijzingen voor myocarditis overgaan op dagelijkse monitoring. Patiënten met een sterk vermoeden van of een hoog risico op hart-vaatziekte klinisch instellen met dagelijkse controle van bloeddruk, pols en temperatuur.

\*\*\*Bij aanwijzingen voor myocarditis overgaan op dagelijkse monitoring. Patiënten met een sterk vermoeden van of een hoog risico op hart-vaatziekte klinisch instellen met dagelijkse controle van bloeddruk, pols en temperatuur.

\*\*\*\*Geïndiceerd bij dyspneu en pijn op de borst.

tegen de risico's van een ernstige cardiale complicatie.

Monitoring om cardiomyopathie op het spoor te komen lijkt alleen vanwege het tijdsbestek waarin deze complicatie optreedt niet goed te doen. Hierbij willen wij opmerken dat het tijdig onderkennen van myocarditis, ook van subklinische vormen, waarschijnlijk oorzakelijk met de cardiomyopathie gerelateerd is. Voorts moeten dyspneu,

palpaties en perifere oedemen de behandelaar alarmeren om aan deze complicatie te denken en dienen deze hem of haar aan te zetten om diagnostiek naar cardiomyopathie te verrichten.

Er zijn aanwijzingen dat rechallengen na een cardiomyopathie leidt tot verergering van het hartfalen, maar ook hier geldt dat de psychiater gehouden is met de patiënt een afweging te maken van de diverse risico's.



TABEL 3	Diagnostische procedure bij vermoeden van myocarditis
Vermoeden	specifiek: malaise, koorts, eosinofilie, huiduitslag (rash) niet-specifiek: extreme moeheid, ecg-veranderingen, tachycardie, enzymverhogingen, souffle, dyspneu, pijn op de borst, hartkloppingen
Lichamelijk onderzoek	cyanose objectieve dyspneu bloeddruk, pols, temperatuur, centraalveneuze druk hart: ritme, cortonen, souffle, pericardwrijven longen: crepitaties abdomen: vergrote lever, ascites extremiteiten: oedemen
Laboratoriumonderzoek	C-reactief proteïne leukocytenaantal +differentiatie, eosinofilie leverenzymen/creatinekinase spier-breinfractie (CK-MB) troponine breinnatriuretisch peptide (BNP of precursor N-terminaal pro-BNP)
Hulponderzoeken	ecg: QTc, ST-segmentafwijkingen, aritmieën, geleidingsstoornissen, Q-golf, atrioventriculair blok echografie van het hart CT-scan of specifieke scan (gallium, technetium)

Bij het staken van de behandeling met clozapine zullen vooral de gegevens van de individuele medicatiegeschiedenis richting moeten geven op welk antipsychoticum men de patiënt gaat instellen. Immers, alle andere antipsychotica hebben ook een klein risico, maar onbekend is of het ene antipsychoticum gunstiger is dan het andere.

#### LITERATUUR

- Annamraju, S., Sheitman, B., & Saik, S. (2007). Early recognition of clozapine-induced myocarditis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 479-483.
- Aretz, H.T., Billingham, M.E., Edwards, W.D. e.a. (1987). Myocarditis. A histopathological definition and classification. *American Journal of Cardiovascular Pathology*, 1, 3-14.
- Baughman, K.L. (2006). Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria. *Circulation*, 113, 593-595.
- Belloni, E., De Cobelli, F., Esposito, A., e.a. (2007). Myocarditis associated with clozapine studied by cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 9, 591-593.
- Brown, C.A., & O'Connell, J.B. (1995). Myocarditis and idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Medicine*, 99, 309-314.
- Coulter, D., Bate, A., Meyboom, R.A., e.a. (2001). Antipsychotic drugs and heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ*, 322, 1207-1209.
- Degner, D., Bleich, S., Grohmann, R., e.a. (2000). Myocarditis associated with clozapine. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 34, 880.
- Devarajan, S., Kutcher, S., & Dursun, S.M. (2000). Clozapine and sudden death. *Lancet*, 355, 841.
- Haas, S.J., Hill, R., Krum, H., e.a. (2007). Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. *Drug Safety*, 30, 47-57.
- Hägg, S.J., Spigset, S., Bate, A., e.a. (2001). Myocarditis related to clozapine treatment. *Journal of clinical psychopharmacology*, 21, 382-388.
- Hauck, A.J., Kearney, D.L., & Edwards, W.D. (1989). Evaluation of post-mortem endomyocardial biopsy specimens from 38 patients with lymphocytic myocarditis: implications for role of sampling error. *Mayo Clinic Proceedings*, 64, 1235-1245.
- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., e.a. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison versus chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45, 789-796.
- Khokhar, W., Rele, K., Birkett, P. (2007). Clozapine related cardiomyopathy. *Journal of psychiatric intensive care*, 3, 55-57.
- Kilian, J.G., Kerr, K., Lawrence, C., e.a. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, 354, 1841-1845.
- Knijff, D.W.W. de, Schepers, P.H.M.W., Blanken-Meijis, J.T.H.M. (2001). Cardiomyopathie tijdens clozapinegebruik. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 145, 1697-1699.
- La Grenade, L., Graham, D., & Trontell, A. (2001). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United

- States. *New England Journal of Medicine*, 345, 224-225.
- Laser, J.A., Fowles, R.E., & Mason, J.W. (1985). Endomyocardial biopsy. *Cardiovascular Clinics*, 15, 141-163.
- Meltzer, H.Y., Lee, M., & Cola, P. (1998). The evolution of treatment resistance: biologic implications. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18 (Suppl. 1), 5S-11S.
- Mendelowitz, A.J., Gerson, S.L., Alvir, J.M.J., e.a. (1995). Clozapine-induced agranulocytosis. Risk factors, monitoring and management. *CNS Drugs*, 4, 412-421.
- Merrill, D.B., Dec, G.W., & Goff, D.C. (2005). Adverse cardiac effects associated with clozapine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 25, 32-41.
- Pastor, C.A., & Mehta, M. (2008). Masked clozapine-induced cardiomyopathy. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 21, 70-74.
- Pieroni, M., Cavallaro, R., Chimenti, C., e.a. (2004). Clozapine-induced hypersensitivity myocarditis. *Chest*, 126, 1703-1705.
- Reid, P., McArthur, M., & Pridmore, S. (2001). Clozapine rechallenge after myocarditis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35, 249.
- Reinders, J., Parsonage, W., Lange, D., e.a. (2004). Clozapine-related myocarditis and cardiomyopathy in an Australian metropolitan psychiatric service. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 38, 915-922.
- Roh, S., Ahn, D., Nam, J.H., e.a. (2006). Cardiomyopathy associated with clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 14, 94-98.
- Stephens, P. (1990). A review of clozapine: an antipsychotic for treatment-resistant schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 31, 315-326.
- Tanner, M.A., & Culling, W. (2003). Clozapine associated dilated cardiomyopathy. *Postgraduate Medical Journal*, 79, 412-413.
- Wahlbeck, K., Cheine, K. & Essali, M.A. (1999). Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD000059.
- Wardenier, M., Slooff, C.J., Arends, J., e.a. (2000). Risperidone, olanzapine and clozapine in treatment resistant schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 12, 183-192.
- Wehmeier, P., Heiser, P., & Renschmidt, H. (2005). Myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in patients treated with clozapine. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 30, 91-96.
- Wehmeier, P., Schüler-Springorum, M., Heiser, P., e.a. (2004). Chart review for potential features of myocarditis, pericarditis and cardiomyopathy in children and adolescents treated with clozapine. *Journal of Child and Adolescent psychopharmacology*, 14, 267-271.

## AUTEURS

H. KAMPHUIS is arts in opleiding tot psychiater bij GGZ Drenthe, Assen.

J. ARENDS is psychiater en plv. A-opleider, psychosencircuit GGZ Drenthe.

L. TIMMERMAN is psychiater en A-opleider, GGZ Drenthe.

J. VAN MARLE is psychiater, Forensische Psychiatrische Kliniek, GGZ Drenthe.

J. KAPPERT is verpleeghuisarts en hoofd somatische dienst bij GGZ Drenthe.

Correspondentieadres: H. Kamphuis, GGZ Noord-Drenthe, Dennenweg 9, 9400 RA Assen.

E-mail: Hans.Kamphuis@GZZdrenthe.nl.

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-10-2009.

## SUMMARY

Myocarditis and cardiomyopathy: underestimated complications resulting from clozapine therapy – H. Kamphuis, J. Arends, L. Timmerman, J. van Marle, J. Kappert –

**BACKGROUND** Treatment with clozapine can affect the heart, leading to serious complications such as myocarditis and cardiomyopathy. When in their early stages both illnesses are difficult to diagnose; this can have serious consequences. Recent analyses of clozapine data suggest that particularly myocarditis is possibly more common than has been assumed hitherto.

**AIM** To determine the frequency of these complications and to find out what diagnostic tests are available and whether it is necessary or possible to adjust current guidelines on these complications.

**METHOD** The relevant literature was consulted via PubMed, Embase Psychiatry and PsycINFO on the basis of the keywords ‘clozapine’ and ‘myocarditis’, ‘cardiomyopathy’ and ‘heart failure’.

**RESULTS** Studies showed that the incidence of myocarditis varied from 0.015 to 1.3%. Cardiomyopathy was the subject of fewer studies, one study reported an incidence of 0.022%. More than 50% of the cases of myocarditis developed during the first few weeks of treatment, the average time being about 15 days. For an early diagnosis it is important to monitor the patient’s symptoms carefully, especially during the first four weeks following the start of medication. Monitoring should include laboratory tests and electrocardiography. Echocardiography and MRI can be useful additions to the diagnostic process.

**CONCLUSIONS** Early diagnosis of myocarditis is important because it is a serious condition. Timely recognition of subclinical myocarditis could possibly prevent later complications such as cardiomyopathy. Clinical guidelines are proposed on the basis of the literature.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 52(2010)4, 223-233]

**KEY WORDS** cardiomyopathy, clozapine, guideline, monitoring, myocarditis