

# Interstitiële pneumonie bij venlafaxine-gebruik

V. Claerhout, J. De Fruyt, H. van den Ameele, C. Depuydt, K. Demyttenaere

**Samenvatting** We beschrijven een 71-jarige vrouw die een interstitiële pneumonie kreeg bij een complex somatisch toestandsbeeld. Diagnostisch onderzoek deed een venlafaxinegeïnduceerde interstitiële pneumonie vermoeden. In de literatuur vonden we 13 casussen van venlafaxinegeïnduceerde interstitiële pneumonie. Ook voor andere antidepressiva werden casussen beschreven. Op basis van deze casussen was er in de literatuur consensus dat antidepressiva in zeldzame gevallen kunnen leiden tot een (sub)acute of chronische interstitiële pneumonie. Hoewel een zeldzame bijwerking, lijkt het toch belangrijk hiervan als psychiater op de hoogte te zijn.

We beschrijven een casus waarin de diagnose werd gesteld van venlafaxinegeïnduceerde interstitiële pneumonie. Dit betreft een zeldzame bijwerking van venlafaxine en andere antidepressiva. We schetsen de ziektebeelden interstitiële longaandoeningen (ILD), druggeïnduceerde interstitiële longaandoeningen (DIILD) en gegevens over venlafaxine (op basis van de Drug Induced Respiratory Disease website pneumotox.com en eigen PubMed-onderzoek). We gaan kort in op de hypothetisch onderliggende pathofysiologische mechanismen. Op basis van deze gegevens reflecteren we op onze eigen casus en pogen de waarschijnlijkheid van deze uitsluitingsdiagnose te bepalen.

## CASUSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 71-jarige vrouw, meldde zich aan op de spoedeisendehulpafdeling met klachten van algemeen onwelbevinden, vermoeidheid, gedaalde eetlust en spierpijn sinds enkele dagen. De dag voor opname ontstonden er ook dyspnoe en hoest met gele sputa, tevens éénmalige diarree.

De medische voorgeschiedenis vermeldde een *gastric bypass*, resectie van enkele colonadenomen, arteriële hypertensie, jicht, recidiverende depressieve episodes en misbruik van alcohol met éénmalig een alcoholische hepatitis.

Een aantal maanden voor de huidige opname was er alcoholmisbruik van 14 eenheden wijn per dag. Patiënte gaf aan geen alcohol gebruikt te hebben in de week voor opname.

Naast tabagisme van 20 pakjaren waren er geen andere verslavingen. Er was geen dervingsinsult of ontweningsdelier in de voorgeschiedenis bekend. Als thuismedicatie gebruikte patiënte pantoprazol 40 mg/d, allopurinol 300 mg/d, bisoprolol 5 mg/d, foliumzuur 0,4 mg/d, een tablet vitamine B complex, mirtazapine 45 mg/d, venlafaxine 300 mg/d, quetiapine 50 mg/d en clorazepinezuur 10 mg (indien nodig).

Het klinisch onderzoek toonde bilaterale longcrepitaties en wheezing. Aan de onderste ledematen was er pitting oedeem. Het abdomen was opgezet, maar soepel met normale peristaltiek. Er was geen koorts. Verder waren er geen bijzonderheden.

Het eerste bloedonderzoek toonde een CRP van 160,7 mg/l en leukocytose van  $12,5 \times 10^9/l$ . De activiteit van leverenzymen was gestegen: aspartaataminotransferase (ASAT): 115 U/l; alanineaminotransferase (ALAT): 53 U/l en gammaglutamyltransferase (GGT): 1077 U/l. Het alcoholpromillage was  $< 0,1$  g/l.

Een röntgenopname van de thorax toonde gestuwde longhili en reticulo-nodulaire verdichtingszones perihilaair beiderzijds. Op computertomografie (CT) waren er thoracaal bilateraal matglasverdichtingen met *crazy paving* patroon. Het beeld deed sterk denken aan een COVID-19-pneumonie waardoor patiënte op de 'pre-cohorte' COVID-19-afdeling werd opgenomen in afwachting van de polymerasekettingreactie (PCR)-test.

Wegens dalende zuurstofsaturaties ( $< 90\%$ ) kreeg patiënte 4 l zuurstof/ minuut. Er werd een waakin fusus met amoxicilline-clavulaanzuur gestart, dat patiënte gedurende 7 dagen zou krijgen. De tweede nacht van opname kreeg zij een hyperactief delier, waarvoor een medica-

## AUTEURS

**Virginie Claerhout**, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven; thans: psychiater.

**Jürgen De Fruyt**, psychiater-diensthoud Psychiatrie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

**Hans van den Aemele**, psychiater, ten tijde van het schrijven van dit artikel psychiater AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

**Charlotte Depuydt**, arts-diensthoud Pneumologie, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

**Koen Demyttenaere**, psychiater en hoogleraar, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven.

### Correspondentie

Virginie Claerhout (virginie.claerhout@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 18-4-2023.

### Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2023;65(7):443-446

menteus beleid met lorazepam 1 mg, thiamine en indien nodig haloperidol werd ingesteld.

Het vermoeden van COVID-19-pneumonie werd echter niet bevestigd via PCR, ook niet na 48 h. De SARS-CoV-2-antistoffen waren negatief en patiënte werd overgeplaatst naar een niet-COVID-afdeling Interne geneeskunde. Overige respiratoire pathogenen werden niet aangetoond en ook auto-immuunserologische bevindingen bleven negatief. Bronchoalveolaire lavage (BAL), PCR en cultuur waren negatief. Patiënte had een kanarie als huisdier, maar de precipitines voor kanarieveren waren negatief.

Het longfunctieonderzoek, niet significant obstructief/restrictief, toonde een gedaalde diffusiecapaciteit (DLCO) van 74%. Perifere longbiopten toonden longparenchym met intra-alveolaire en deels interstitiële macrofagen. Er waren geen granulomen. Men besloot dat het ging om een niet-specifiek beeld van interstitiële pneumonie.

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht aan een medicamenteus geïnduceerde interstitiële pneumonie. Via [www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com) kon enkel venlafaxine gevonden worden als mogelijke oorzaak. Een psychiatrisch advies werd gevraagd. De venlafaxinedosis bleek 3 maanden voor opname verhoogd te zijn geweest van 225 mg/d naar 300 mg/d. Een venlafaxinespiegel werd bepaald en de dosis werd verlaagd naar 150 mg/d. De spiegelwaarde van venlafaxine was 355 ng/ml, de spiegelwaarde van de actieve metaboliet O-desmethylvenlafaxine 412 ng/ml; samen 767 ng/ml, een hoge spiegelwaarde.

Binnen de eerste dagen na de dosisvermindering was er een verbetering van de zuurstofsaturatie. Gezien de snelle respons op dosisvermindering werden geen corticosteroïden gestart en de zuurstoftoediening kon geleidelijk afgebouwd worden. Ook een hercontrole met een CT-scan van de thorax wees op een afname van de

wazige matglasverdichtingen en zones van crazy paving. Het beeld werd opnieuw beschreven als niet specifiek, maar passend bij een atypische pneumonie in het kader van COVID-19 of een medicatiegeïnduceerde pneumonitis. Venlafaxine werd verder afgebouwd en vervangen door duloxetine 60 mg/d.

Patiënte klaarde verder op en kon 14 dagen na opname het ziekenhuis verlaten. Bij ontslag waren de volgende diagnoses gesteld: een venlafaxinegeïnduceerde interstitiële pneumonie, een gedecompenseerde alcoholische levercirrose met acute alcoholische steatohepatitis, een infectieuze enteritis op basis van een aspecifieke enteropathogene *Escherichia coli* en een multifactorieel delier.

## BESPREKING

### Interstitiële longaandoeningen (ILD)

De interstitiële longaandoeningen zijn een heterogene groep ziektebeelden met chronische, subacute of acute inflammatie van het longparenchym. Op termijn kan er ombouw zijn van de interstitiële ruimte naar fibrotisch weefsel.<sup>1</sup>

De symptomen zijn algemene vermoeidheid en zwakte, droge hoest en progressieve dyspnoe bij inspanning. Het klinisch onderzoek is weinig specifiek. Bij longauscultatie zijn er basale eindinspiratoire rhonchi of crepitaties, wheezing is zeldzaam. Longfunctiemeting toont een restrictief patroon met verminderde diffusiecapaciteit. Een hogeresolutie-CT-scan van de thorax is het standaard diagnostisch onderzoek. Kenmerkend zijn noduli en reticulaire patronen (crazy paving), longparenchymverdichtingen (matglasverdichtingen) of opklaringszones die wijzen op cysteachtige letsels en emfyseem. BAL en longbiopsie zijn aangewezen als er geen diagnostische duidelijkheid is.<sup>1</sup>

Men onderscheidt 4 groepen. Een eerste groep omvat de ILD door bekende oorzaken waaronder professionele of omgevingsgebonden blootstelling, bindweefselziekten en druggeïnduceerde ILD (DIILD). Een tweede groep bevat de granulomatosen zoals sarcoïdose en een derde groep omvat de idiopathische ILD (IIP) zoals de idiopathische longfibrose. Een aantal overige ILD klasseert men in een vierde groep. De multidisciplinaire behandeling en prognose variëren volgens de oorzaken en het type ILD.<sup>1</sup>

### Druggeïnduceerde interstitiële longaandoeningen (DIILD)

Er zijn meer dan 400 geneesmiddelen die kunnen leiden tot DIILD. De kenmerken zijn echter weinig specifiek wat betreft andere vormen van ILD. Het klinisch beeld, de bevindingen bij beeldvorming en de histopathologische bevindingen verschillen naargelang het medicijn en zelfs per casus voor eenzelfde geneesmiddel. DIILD blijft daarom een moeilijke uitsluitingsdiagnose.

De auteurs van een systematische review (156 geïncludeerde artikelen met meer dan 6000 casussen) vermelden een geschatte incidentie van 4,1-12,4/1.000.000 per jaar. DIILD zou 3-5% van de ILD uitmaken. Vooral oncologische medicijnen (23-51% van de casussen) gevolgd door antireumatica (6-72%), het antiaritmicum amiodaron en antibiotica (6-26%) blijken oorzaak te zijn van DIILD. Slechts 0-9% van de DIILD-casussen worden gelinkt aan psychofarmaca.<sup>2,3</sup>

Op de Drug Induced Respiratory Disease website pneumotox.com registreert men geneesmiddelen en substanties die met respiratoire problemen gerelateerd worden. Stoppen van het oorzakelijk geneesmiddel is de voorname interventie, het gebruik van glucocorticoiden wordt beschreven bij ernstig ziekteverloop en/of onvoldoende effect van stopzetting.<sup>2,3</sup>

### DIILD en antidepressiva

Voor venlafaxine registreerde pneumotox.com 9 casusbeschrijvingen (deze betroffen 10 casussen) voor ILD.<sup>4-12</sup> Via eigen onderzoek in PubMed (zoekopdracht: 'interstitial pneumonia', 'interstitial lung disease', 'hypersensitivity pneumonitis', 'eosinophilic pneumonia', telkens in combinatie met 'venlafaxine') vonden we nog 3 extra casusbeschrijvingen.<sup>13-15</sup> In totaal gaat het over 13 casussen waarbij er een causaal verband lijkt te bestaan tussen de opstart of dosisverhoging van venlafaxine en de ontwikkeling van een interstitiële pneumonie. Ook voor fluoxetine registreerde men op Pneumotox.com 3 casussen. Voor sertraline registreerde de website een aantal publicaties waaronder 1 literatuuroverzicht uit 2021 waarin men 9 casussen selecteerde en een caserie van 12 patiënten gevolgd binnen één centrum.<sup>16</sup> Voor paroxetine en duloxetine vermeldde Pneumotox.com elk 1 geval. Wat betreft de tricyclische antidepressiva (TCA) rapporteerde Pneumotox.com voor imipramine 8 casussen, voor clomipramine 3 en voor desipramine en dosulepine elk 2 casussen. In een retro-

spectieve patiënt-controlestudie uit 2017 bij een oudere populatie vond men een significant verhoogd voorkomen van ILD bij blootstelling aan SSRI/SNRI: odds-ratio: 8,79; 95%-BI: 2,40-32,23 (p = 0,001). De auteurs vermoeden een sterke onderschatting van het aantal DIILD-gevallen bij ouderen.<sup>15</sup>

### Pathofysiologie

#### Cytochroom P450-polymorfisme als faciliterend mechanisme van DIILD

Cytochroom P450- of CYP450-enzymen zijn verantwoordelijk voor de metabolisatie van de meeste geneesmiddelen. Dit gebeurt hoofdzakelijk ter hoogte van de lever, maar ook ter hoogte van de longen is er CYP450-activiteit. De longen vormen door hun groot contactoppervlak een reservoir voor veel substanties, waaronder ook geneesmiddelen.<sup>17,18</sup> De belangrijkste CYP450-iso-enzymen voor metabolisatie van geneesmiddelen zijn CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 en CYP3A5. In de longen zijn CYP3A4 en CYP3A5 het actiefst, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6 in iets mindere mate en CYP1A2 het minst. Geneesmiddelen die met ILD worden geassocieerd, zouden vaak gemetaboliseerd worden door CYP450-iso-enzymen met sterke activiteit in de longen.<sup>17</sup>

Venlafaxine (VEN) wordt hoofdzakelijk via CYP2D6 gemetaboliseerd tot zijn actieve metabooliet O-desmethylvenlafaxine (ODV). Een andere metabole route via CYP2C19 of CYP3A4 leidt tot de vorming van N-desmethylvenlafaxine (NDV). ODV en NDV worden omgezet tot N,O-didesmethylvenlafaxine (DDV) door respectievelijk CYP2C19 en CYP2D6. DDV wordt verder getransformeerd of uitgescheiden als een glucuronide.<sup>19,20</sup>

CYP450-polymorfisme speelt wellicht een rol in de ontwikkeling van DIILD. Genetisch CYP450-polymorfisme veroorzaakt een interindividuele fenotypische variabiliteit waardoor er een normale, intermediaire, (ultra)snelle, trage tot afwezige metabolisatie ontstaat. Mensen met een trage tot afwezige metabolisatie krijgen hogere spiegels en zouden meer onderhevig zijn aan bijwerkingen. Ultrasnelle metabolisateurs zouden bij een normale dosis minder therapeutische respons vertonen en/of cytotoxische spiegels van reactieve metaboolieten kunnen bereiken.<sup>17,20,21</sup>

CYP2D6 kent de hoogste diversiteit van polymorfe varianten. De ODV/VEN-verhouding geeft dus informatie over de werking van het CYP2D6. Patiënten met deficiënte CYP2D6-allelen en dus een lage ODV/VEN-verhouding zouden meer onderhevig zijn aan bijwerkingen zoals gastro-intestinale klachten en tachycardie.<sup>19</sup> Een studie toont naast de klassieke bijwerkingen een specifiek verband aan tussen CYP450-polymorfisme en het ontstaan van DIILD. Bij 59 patiënten met DIILD bleek 91,5% ten minste één van de bestudeerde CYP450-variantiegenen te bevatten.<sup>21</sup>

Naast het CYP450-polymorfisme kunnen uiteraard ook geneesmiddelinteracties een rol spelen in het ontstaan van verhoogde spiegels.<sup>20</sup>

### Onderliggende pathofysiologische mechanismen.

Hoe antidepressiva in verband zouden staan met de ontwikkeling van een interstitiële pneumonie blijft hypothetisch. In het algemeen spreekt men bij DIILD van zowel direct cytotoxische effecten als immuun-gemedieerde mechanismen ter hoogte van de alveolaire epitheelcellen of het capillaire endotheel.<sup>17,18</sup> Er is uitgebreide literatuur over het fenomeen van druggeïnduceerde fosfolipidose (DIP). DIP is een fosfolipidestapelning ter hoogte van lysosomen onder invloed van *cationic amphiphilic drugs* (CAD's). Tot deze CAD's behoren antidepressiva, antipsychotica, antihistaminica, anti-aritmica, antimalariamiddelen en antibiotica. DIP wordt in verband gebracht met histopathologische inflammatoire veranderingen, macrofageninfiltraties en fibrose. CAD's zouden significant meer DIILD veroorzaken dan niet-fosfolipogene substanties.<sup>22-24</sup>

### Reflectie

De door ons beschreven patiënte meldde zich met een acute interstitiële pneumonie. De diagnose van venlafaxinegeïnduceerde DIILD, een vrij zeldzame geneesmiddelenreactie, werd gesteld op basis van klinische presentatie, longfunctieonderzoek, CT-scan van de thorax en uitsluiting van andere mogelijke verklaringen (bijv. infectie en andere vormen van ILD).

Voor deze waarschijnlijkheidsdiagnose van venlafaxinegeïnduceerde DIILD zijn meerdere argumenten.<sup>3</sup> In de literatuur werden reeds eerdere casussen beschreven over venlafaxinegeïnduceerde DIILD. Er was een recente dosisverhoging, in het bloedonderzoek werd een hoge bloedspiegel vastgesteld en de ILD verdween met de afbouw van venlafaxine. Bij aanvullend onderzoek vonden we geen andere verklarende factoren. Hoewel er bij onze patiënte een complex somatisch toestandbeeld bestond met acute steatohepatitis en gastro-enteritis, kon dit niet als primaire oorzaak van ILD worden beschouwd. Het leverfalen kan zeker hebben bijgedragen aan de verhoogde bloedspiegelwaarde van venlafaxine.

Verder was er een aantal risicofactoren voor DIILD, waaronder hogere leeftijd.<sup>2</sup> Ouderen hebben minder longreserve en zijn meer onderhevig aan polytherapie met mogelijke geneesmiddelinteracties.<sup>15,18</sup> Controle van de medicatielijst via farmacotherapeutischkompas.nl toonde dat in deze casus naast venlafaxine tevens pantoprazol, mirtazapine en quetiapine door respectievelijk CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 gemetaboliseerd worden. Ook gedaalde leverfunctie en tabagisme zijn risicofactoren<sup>2</sup>

DIILD is dikwijls, maar niet altijd dosisgerelateerd, en wordt ook beschreven na langdurige inname.<sup>2,3</sup> In deze casus was sprake van een verhoogde venlafaxinespiegel (en recente dosisverhoging): 767 ng/ml (referentie-

waarde 100-400 ng/ml).<sup>20</sup> De ODV/VEN-verhouding hierbij was <sup>1,16</sup>. Bij een normale metabolisatie schommelt de verhouding rond 2.<sup>20</sup> In deze casus weten we dat er sprake was van een verlaagde leverfunctie en van mogelijke geneesmiddelinteracties. Meerdere factoren zouden dus een rol kunnen spelen in het ontstaan van de lagere ODV/VEN-verhouding en de suprathérapeutische spiegel.

Hoewel er in deze casusbeschrijving meerdere argumenten zijn voor een causale relatie tussen ILD en het gebruik van venlafaxine, is dit geen zekerheidsdiagnose en blijft een loutere coincidentie steeds mogelijk.

Er werd gekozen voor het voortzetten van een antidepressieve onderhoudsbehandeling gezien de voorgeschiedenis met meerdere depressieve episodes. Gezien het bestaan van alternatieven was een rechallenge met venlafaxine geen optie (met eventueel recidiveren van ILD; wat een bijkomend argument voor DIILD zou zijn). Met oog op de veiligheid werd ook niet geopteerd voor louter dosisverlaging en afwachten van reactie hierop. Venlafaxine werd afgebouwd en vervangen door duloxetine. De specifieke keuze voor duloxetine was gebaseerd op een vergelijkbaar werkingsmechanisme als venlafaxine en slechts één beschreven casus van DIILD op Pneumotox.com.

### CONCLUSIE

We beschrijven een casus waarin de diagnose van venlafaxinegeïnduceerde interstitiële pneumonie werd gesteld. DIILD is een relatief zeldzame aandoening, wordt meestal gelinkt met oncologische medicijnen, maar wordt ook beschreven bij psychofarmaca. In de literatuur vinden we een beperkt aantal casusbeschrijvingen voor venlafaxine en een aantal andere antidepressiva. Dit betreft een vrij zeldzame complicatie. Kennis van DIILD in het algemeen (die zich kan manifesteren met specifieke algemene en respiratoire klachten) en venlafaxinegeïnduceerde ILD in het bijzonder is nuttig, maar deze casus toont vooral dat frequent voorgeschreven psychofarmaca – naast de klasieke, bekende bijwerkingen – ook kunnen leiden tot zeldzame, meestal niet bekende bijwerkingen. Zorgvuldig uitsluiten van andere verklaringen en steeds kritisch evalueren van mogelijke causale relaties tussen geneesmiddel en bijwerking kunnen helpen bij het vaststellen hiervan. Daarbij moet men letten op: tijdsverloop (tijd tussen het opstarten van het geneesmiddel en mogelijke bijwerking), effect van dosisaanpassing (stopzetting of vermindering, opnieuw opstarten), al dan niet toxische dosis en bloedspiegel; daarnaast is het nuttig om eerdere beschrijvingen in de literatuur te bestuderen.

De literatuurverwijzingen zijn online te raadplegen.