



Myocarditis, pneumonie en ileus bij clozapine

20 jarig Lustrumcongres CPW

9 februari 2023

Bert Bakker, internist i.r.



Myocarditis is een diffuse of lokale ontsteking van de hartspier



- **Chronisch persisterende myocarditis**
- **Chronisch actieve myocarditis**
- **Actieve myocarditis**
- **Fulminante myocarditis**



65 procent ontstaat binnen 4 weken en 85 procent binnen 8 weken.



Klinisch beeld.

Het onderkennen van een myocarditis is lastig gezien de vaak weinig specifieke symptomen. De meest voorkomende symptomen zijn :

- griepachtige verschijnselen, koorts, vermoeidheid
- pijn op de borst
- tachycardie
- hypotensie, kleine polsdruk
- verhoogde CVD, derde of vierde toon, perifeer oedeem
- dyspnoe en crepitaties over de longen



Aanvullend onderzoek

- Lab. onderzoek: CRP,
CK-MB, troponine, hypereosinofilie
BNP of N-pro-BNP
- ECG
- Beeldvormend onderzoek: X-thorax, Echo, MRI
- (Biopt) Gouden standaard



Behandeling

- Clozapine stoppen
- Verder vooral gericht op hartfalen (diuretica, ACE-remmers, beta-blokkers)
- Immunosuppressiva/corticosteroiden



Predispositie voor myocarditis

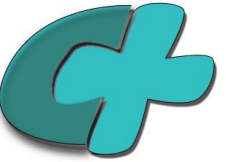
- Genetisch?
- Combinatie clozapine/ SSRI?
- Combinatie clozapine/ valproïnezuur (De Leon)
- Snelle titratie (De Leon ea 2015; Copra, De Leon 2016)
- Combinatie met alcohol, cocaïne?
- Diuretica, lithium?
- Hoge leeftijd.



Het is een relatief zeldzame bijwerking, die vooral voorkomt in de eerste weken na het starten van clozapine.

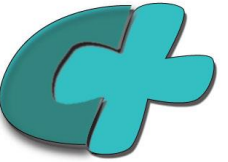
Australië/ Nieuw-Zeeland: 0.7 - 3.4 %

Rest van de wereld : 0.007- 0.06%



Mogelijke oorzaken?

- Snelle titratie
- Meer langzame metaboliseerders
- Uitgebreid en meer cardiologisch monitoren



De mortaliteit is hoog en varieert in de verschillende publicaties tussen de 12 en 30 %.



Oorzaak myocarditis nog niet geheel duidelijk.

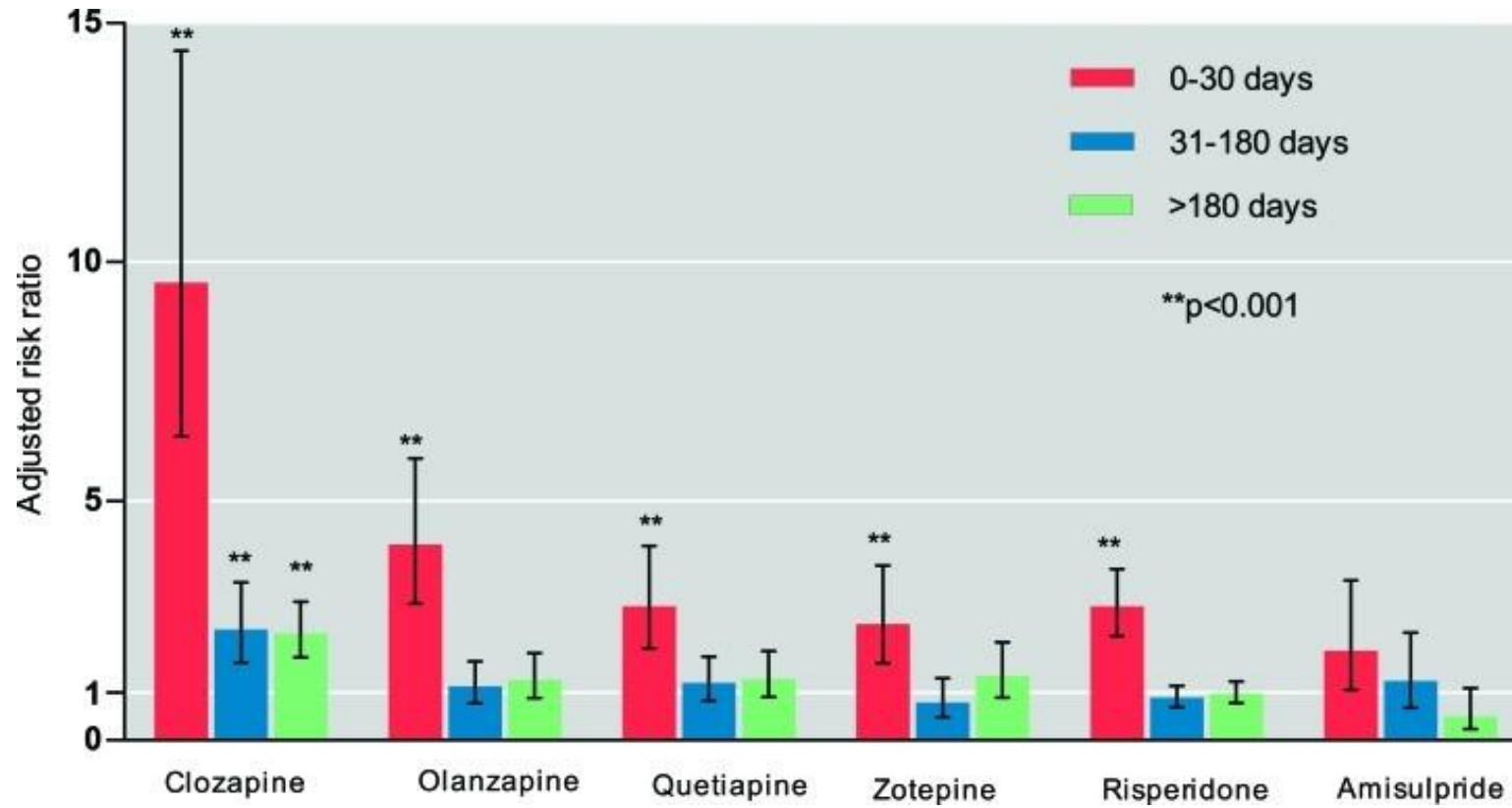
- Mogelijk een direct toxische reactie.
- Of een IgE gemedieerde overgevoeligheidsreactie gezien de regelmatig voorkomende perifere eosinofilie en eosinofiele filtraten in cardiale biopten.



Pneumonie en clozapine



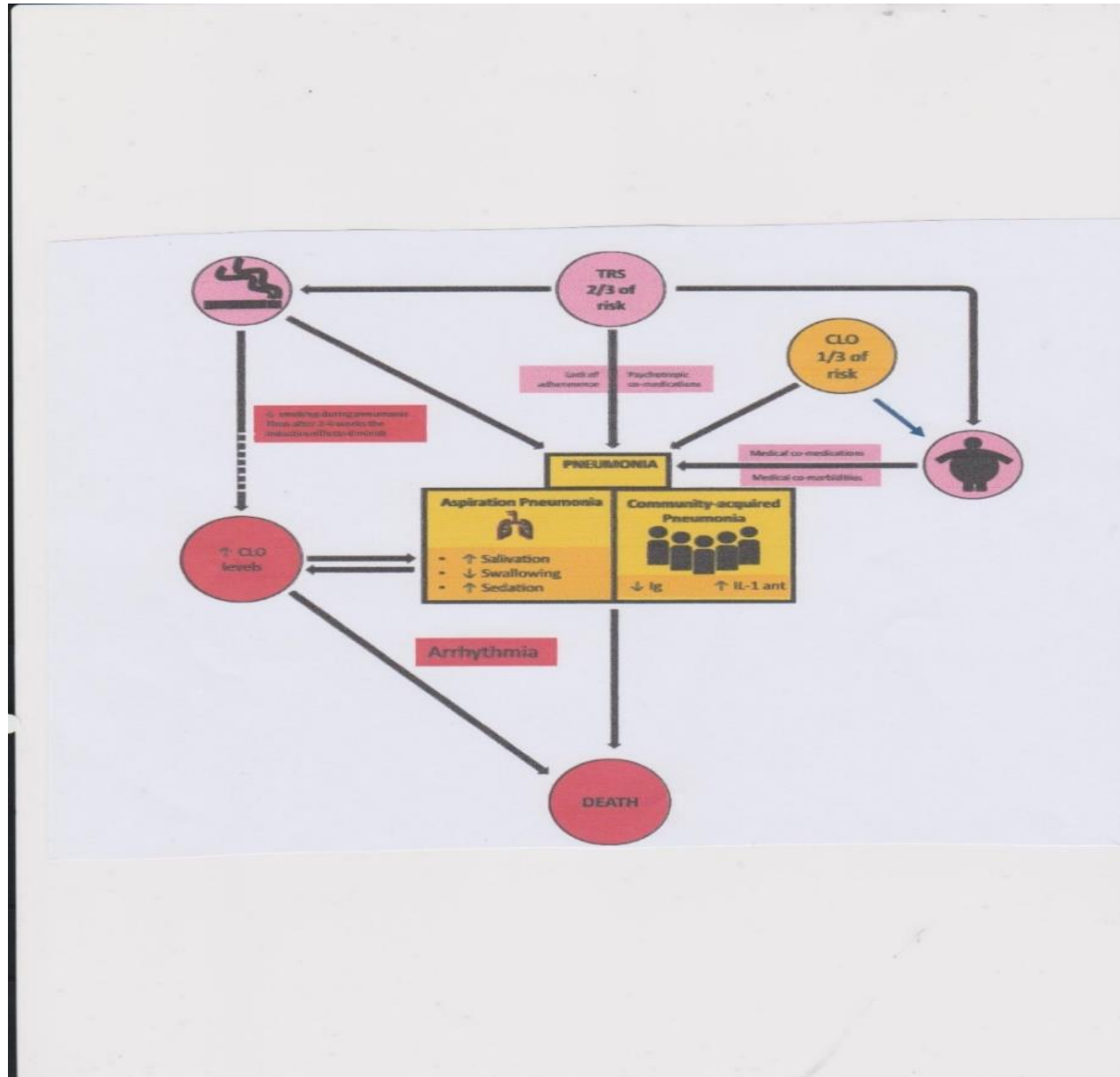
Van antipsychotica is bekend dat er een verhoogde kans bestaat op het krijgen van een pneumonie. Dit geldt met name voor de tweede generatie antipsychotica. En met name is de kans daarop bij clozapine aanzienlijk groter.

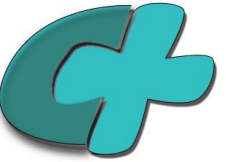




Mogelijke oorzaken?

- Ernst van de psychiatrische ziekte waarbij onder andere obesitas, diabetes en veel roken een belangrijke rol spelen.
- Obesitas is geassocieerd met een verlaagd metabolisme.
- Agranulocytose, hoewel zeldzaam, verhoogt de kans op infectie in zeer sterke mate
- Verlaging immuunglobulinen (IgG,IgM,IgA)
- Slikklachten, speekselvloed en sedatie verhogen de kans op aspiratiepneumonie
- Kan bij ernstige CIGH of myocarditis als complicatie optreden.
- Bij een ontsteking cytokines vrij. Deze remmen het cytochroom CYP1A2 met als gevolg een stijging van de clozapinespiegel.
- Stoppen van roken doet de clozapinespiegel stijgen.
- Verhogen van de spiegel kan een toename geven van sedatie en speekselvloed.



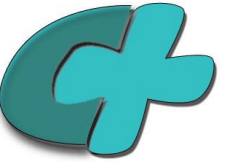


Mortaliteit is met 30% zeer hoog in vergelijking met agranulocytosis (2%) en myocarditis (12%)



Preventieve maatregelen.

- Informatie en educatie wat betreft begin symptomen voor patiënt en zijn omgeving.
- Pneumonie vooral in de eerste vier weken. Titreer daarom langzaam. Combinatie met valproïnezuur kan een ongunstige rol spelen.
- Verminder het risico op sedatie door zo laag mogelijk te doseren. Behandel overmatige speekselvloed.
- Vermijd of stop medicatie die sedatie versterken zoals benzodiazepinen. Benzo's kunnen ook sliklachten versterken.
- Pneumokokken vaccin?



Behandeling.

- Bepaal bij verdenking op een infectie zo snel mogelijk een CRP en indien mogelijk een clozapinespiegel.
- Halveerde dosering clozapine en let op intoxicatieverschijnselen. Mochten deze alsnog ontstaan stop dan de clozapine 2-3 dagen tot je een uitslag van de clozapinespiegel hebt.
- Antibiotica. Vermijd sterke CYP1A2-remmers als ciprofloxin of norfloxacin



Samenvattend:

Pneumonie bij clozapine is een ernstig ziektebeeld met een hoge mortaliteit. Treedt vooral op in de eerste vier weken van de behandeling. Zowel community acquired pneumonie welke vaak sluipend begint als een hoge luchtweginfectie als aspiratie spelen een rol evenals de ernst van het psychiatrisch beeld. Door verschillende factoren kan er een sterk verhoogde spiegel ontstaan wat kan leiden tot een ernstig toxisch beeld.

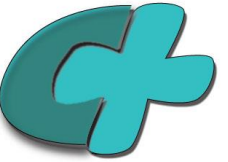


Ileus en clozapine



Figure 1: The air fluid level on abdominal X-ray.

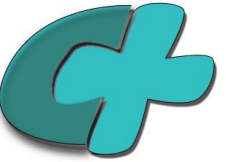




Gastro-intestinale hypomobiliteit (GIH) is een bekende bijwerking van clozapine die in ernstige gevallen kan leiden tot een ileus met een hoge mortaliteit.



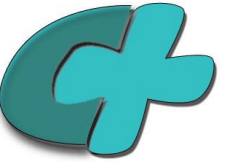
Het is daarom van belang patiënt en zijn omgeving hier over te informeren en als behandelaar alert te zijn en bij elk consult te informeren naar het defaecatiepatroon.



De oorzaak van een ileus kan het gevolg zijn van een ernstige facale impactie of een pseudo-obstructie het Ogilvie syndroom,



Het Ogilvie-syndroom is een acute pseudo-obstructie door een disbalans in de autonome regulatie van de darmtonus. Door deze disbalans ontstaat een ernstige motiliteitsstoornis met als gevolg een ernstige dilatatie met ischaemie van het colon.



Dit kan leiden tot een darmperforatie met als complicatie septische shock en multiorgaanfalen.

De mortaliteit is hoog 14-43 %.



GIH komt voor bij ruim 30 % (60%?) van de clozapinegebruikers.

Voorkomen met dieetadviezen en laxantia.

Vermijd anticholinerge middelen (TCA's) en/of het gebruik van meerdere antipsychotica.