

## LET OP!

### Myocarditis en cardiomyopathie als bijwerkingen van clozapine

Clozapine (Leponex<sup>®</sup>) is een atypisch antipsychoticum dat is geïndiceerd voor patiënten die niet reageren op andere antipsychotica bijvoorbeeld wanneer bij de andere antipsychotica hinderlijke extrapiramidale bijwerkingen optreden.<sup>1</sup> Het gebruik van clozapine is beperkt vanwege een verhoogd risico van agranulocytose. Om de risico's van deze ernstige bijwerking te beperken, worden in een aantal landen patiënten die clozapine krijgen voorgeschreven, verplicht geregistreerd.

Onlangs rapporteerde de FDA over de tussen september 1989 en december 1999 in de VS gemelde gevallen van myocarditis en cardiomyopathie. Het betrof 28 meldingen van myocarditis (waaronder 18 doden) en 41 meldingen van cardiomyopathie (10 doden) met een plausibele tijdsrelatie met het clozapinegebruik.<sup>2</sup> Uit de beschikbare gegevens konden enkele risicofactoren voor sterfte door myocarditis worden afgeleid: langduriger gebruik (4 vs. 2 weken bij overlevenden) en een hogere dagdosering (450 vs. 250 mg bij overlevenden). Incidentiecijfers konden worden berekend door gebruik te maken van de centraal in de 'U.S. Clozaril National Registry' opgeslagen gegevens van alle 189.405 patiënten die in de VS clozapine kregen voorgeschreven. Het absolute risico is echter zeer gering: 0,015% voor myocarditis en 0,022% voor cardiomyopathie. Hoewel het risico in deze beginperiode het hoogst is, blijven patiënten een verhoogd risico houden zolang zij clozapine gebruiken.

Al eerder werd gewezen op de cardiale bijwerkingen van clozapine (*Gebu 2000; 34: 62-63*). Tussen januari 1993 en maart 1999 werden bij de 'Australian Adverse Drug Reaction Committee' 15 gevallen van myocarditis (5 doden) en 8 gevallen van cardiomyopathie (1 dode) gemeld als bijwerking van clozapine.<sup>3</sup> Ook in Australië werden alle 8.000 patiënten die in deze periode clozapine kregen voorgeschreven, verplicht geregistreerd. Op grond van de Australische gegevens kan voor clozapinegebruikers een absoluut risico voor myocarditis van 0,19% en voor cardiomyopathie 0,1% worden berekend.

Sinds maart 1999 werden bij de Stichting Lareb twee meldingen van myocarditis (1 dode) en drie meldingen van cardiomyopathie (geen doden) geregistreerd (in het eerste kwartaal van dit jaar zijn per maand ongeveer 5.000 voorschriften voor clozapine via de openbaar apotheken verstrekt. Bron: Stichting Farmaceutische Kengetallen, SFK). Bovendien werd één geval van acute hartdood ten gevolge van een ritmestoornis geregistreerd als vermoede bijwerking van clozapine. Bij de melding van de niet-fatale myocarditis kon een positieve 'rechallenge' worden gedocumenteerd: bij herhaalde toediening van clozapine trad hetzelfde beeld op als na eerdere toediening, maar dan

wel sneller! Hieruit blijkt dat de bijwerking reversibel kan zijn. Twee patiënten met cardiomyopathie en van wie vervolgegevens beschikbaar zijn, herstelden eveneens. Granulocytopenie en agranulocytose zijn bekende potentieel fatale bijwerkingen van clozapine. Door frequente controle van het bloedbeeld tracht men het risico van deze bijwerking te verkleinen. Myocarditis als gevolg van clozapinegebruik wordt wel vermeld in de bijsluiter tekst, maar is veel minder goed bekend. Wanneer patiënten die clozapine gebruiken cardiale verschijnselen krijgen, kan extra oplettendheid van de arts mogelijk een fatale afloop van myocarditis of cardiomyopathie voorkómen.

**1.** IB-tekst Leponex. [www.cbg-meb.nl/IB-teksten/10459-10460.pdf](http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/10459-10460.pdf). **2.** La Grenade L, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine use in the United States. N Engl J Med 2001; 345: 224-225. **3.** Killian JG, et al. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. Lancet 1999; 354: 1841-1845.

Men wordt verzocht bijwerkingen te melden aan de Stichting Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).