



Hartfalen: clozapine

6735

NYHA klasse = New York Heart Association Classification

Datum literatuursearch: 19-09-2017

CONCLUSIE

De alfa-1-blokkerende werking van verschillende antipsychotica kan dilatatie van de arteriolen en venen veroorzaken waardoor orthostatische hypotensie en tachycardie kunnen optreden. Patiënten met hartfalen hebben een verhoogd risico op orthostatische hypotensie. Echter, er zijn geen gegevens bekend in de literatuur dat het risico op orthostatische hypotensie verhoogd is bij patiënten met hartfalen na gebruik van antipsychotica met alfablokkerende werking. Daarnaast is er ook geen informatie in de literatuur gevonden over verergering van hartfalen na gebruik van deze middelen. Op basis van de beschikbare literatuur is er onvoldoende evidence voor een contra-indicatie. Dat geldt niet voor clozapine. Er is een aantal case-reports over door clozapine geïnduceerde cardiomyopathie of myocarditis die leidde tot hartfalen bij patiënten zonder hartfalen in de voorgeschiedenis. In de praktijk wordt clozapine geprotocolleerd toegepast bij hartfalen. Een extra controle op eosinofilie is nodig.

PICO

P(atient)	Patiënten met hartfalen
I(ntervention)	Clozapine
C(omparison / Control)	Patiënten zonder hartfalen
O(utcome)	Verergering van hartfalen

PUBMED (aangevuld met literatuur die gevonden is via Embase)

Zoekterm:

("Heart Failure"[Mesh] OR "heart failure"[All Fields]) AND ("Clozapine"[Mesh] OR "Clozapine"[All Fields] OR "olanzapine"[Supplementary Concept] OR "olanzapine"[All Fields] OR "Quetiapine Fumarate"[Mesh] OR "Quetiapine Fumarate"[All Fields] OR "Chlorprothixene"[Mesh] OR "Chlorprothixene"[All Fields] OR "Paliperidone Palmitate"[Mesh] OR "Paliperidone Palmitate"[All Fields] OR "periciazine"[Supplementary Concept] OR "periciazine"[All Fields] OR "pipamperone"[Supplementary Concept] OR "pipamperone"[All Fields] OR "Risperidone"[Mesh] OR "Risperidone"[All Fields] OR "sertindole"[Supplementary Concept] OR "sertindole"[All Fields] OR "Fluphenazine"[Mesh] OR "Fluphenazine"[All Fields] OR "Flupenthixol"[Mesh] OR "Flupenthixol"[All Fields] OR "Clopenthixol"[Mesh] OR "Clopenthixol"[All Fields] OR "Aripiprazole"[Mesh] OR "Aripiprazole"[All Fields] OR "bromperidol"[Supplementary Concept] OR "bromperidol"[All Fields] OR "Haloperidol"[Mesh] OR "Haloperidol"[All Fields] OR "Penfluridol"[Mesh] OR "Penfluridol"[All Fields] OR "Perphenazine"[Mesh] OR "Perphenazine"[All Fields] OR "Pimozide"[Mesh] OR "Pimozide"[All Fields])

("antipsychotic agents"[Pharmacological Action] OR "antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields]) AND induced[All Fields] AND ("heart failure"[MeSH Terms] OR ("heart"[All Fields] AND "failure"[All Fields]) OR "heart failure"[All Fields])

OVERIGE

Bron	Bewijs	Resultaten/Opmmerkingen
Alawami, M., Wasywich, C., Cicovic, A., & Kenedi, C. (2014). A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy. <i>International journal of cardiology</i> , 176(2), 315-320.	Systematische review	- 17 artikelen met 26 case-reports en 11 additionele artikelen zonder case reports data. - gemiddelde leeftijd 33.5 jaar - gemiddelde dosis clozapine 360 mg - symptomen van hartfalen traden gemiddeld na 14.4 maanden op na start clozapine. - klinische presentatie gelijk aan hartfalen: kortademigheid, palpitaties. - verwijde cardiomyopathie in 39% van casus bevestigd met ECG. - weinig data bekend over re-challenge met clozapine geïnduceerde cardiomyopathie. - advies goede monitoring en controle op cardiovasculaire aandoeningen bij start/gebruik clozapine - bij cardiomyopathie stoppen met clozapine Opmmerkingen SHB: - er wordt geen contra-indicatie afgegeven bij hartfalen voor clozapine
Mackin, P. (2008). Cardiac side effects of psychiatric drugs. <i>Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental</i> , 23(S1).	Review artikel	• Orthostatische hypertensie meest bekende bijwerking van antipsychotica. • Van de atypische antipsychotica zijn de middelen met een lage potentie (bv. chloorpromazine en thioridazine) meer geassocieerd met hypotensie dan de middel en hoge potentie middelen. • Clozapine, olanzapine, quetiapine en risperidon zijn geassocieerd met veranderingen in bloeddruk. • Oorzaak van clozapine is de antagonistische werking op cholinerge en alfa1-adrenerge receptoren. • Uit studies blijkt clozapine (25 mg) in gezonde vrijwilligers het risico op orthostatische hypotensie met tweederde te verhogen. • Orthostatische hypertensie is een risicofactor bij patiënten met cardiale dysfunctie. Advies: deze patiënten monitoren, vooral bij start therapie. • Hartspierziekte uit zich bij ouderen vaak in hartfalen, myocarditis en cardiomyopathie. ○ Clozapine is meest gelinkt aan myocarditis en cardiomyopathie van de antipsychotica. Incidentie myocarditis: variërend van 1 op de 500-10.000 patiënten. ○ Risico op cardiomyopathie is 5x hoger bij behandeling met clozapine. • Myocarditis kan resulteren in cardiomyopathie waarbij symptomen van hartfalen kunnen optreden.
Slørdal, L., & Spigset, O. (2006). Heart failure induced by non-cardiac drugs. <i>Drug safety</i> , 29(7), 567-586.	Review artikel	• Review van niet cardiale geneesmiddelen die geassocieerd zijn met ontwikkeling of verergering van hartfalen.

		• Relatie tussen antipsychotica en hartfalen wordt gelegd door veroorzaken van cardiomyopathie waardoor contractiliteit van het hart beïnvloed wordt. • Meerdere antipsychotica zijn gelinkt met myocarditis en/of cardiomyopathie. Voor clozapine is het meest bewijs. • Risico op myocarditis is 1 op 2000 tot 1 op 500 patiënten met clozapine gebruik. •
Haas, S. J., Hill, R., Krum, H., Liew, D., Tonkin, A., Demos, L., ... & McNeil, J. (2007). Clozapine-associated myocarditis. <i>Drug Safety</i> , 30(1), 47-57.	Retrospectieve studie N = 116 patiënten met clozapinegebruik	• Onderzoek naar optreden myocarditis bij clozapine gebruik van 1993-2003. • 116 case reports gevonden. • Gemiddelde leeftijd patiënten 30 jaar • Gemiddelde clozapinedosis 100-450 mg/dag • Gemiddelde duur optreden myocarditis 16 dagen • 51.8% hersteld, 14.7% niet hersteld; 23.3% onbekende uitkomst en 10.3% overleden. Opmerking auteurs: • Clozapine is enige antipsychoticum dat geassocieerd is met ontwikkelen van myocarditis. • Meer onderzoek (bv. case-controle studie) nodig naar relatie clozapine met myocarditis en andere cardiale condities zoals hartfalen. Opmerkingen SHB: • Voldoet niet aan de PICO • Myocarditis is wat anders dan hartfalen Vrij jonge patiënten; geen goede weerspiegeling van patiënten met hartfalen.
Nederlof, M., Benschop, T. W., de Vries Feyens, C. A., & Heerdink, E. R. (2017). Clozapine re-exposure after dilated cardiomyopathy. <i>BMJ Case Reports</i> , 2017, bcr-2017.	Case-report N=1	• 63-jarige vrouw ontwikkelde hartfalen NYHA klasse IV (verwijde linkerventrikel met slechte linker ventrikel systolische functie/ ejectiefraction 25%). • Differentiaal diagnose: genetische factor (broer en 2 neven ook cardiomyopathie, voorkomen van myocardinfarct in familie); chemotherapie, diabetes type 2 en clozapine of lithium gebruik. • Hartfalen verbeterde na staken clozapine en behandeling van hartfalen met medicatie. • Na rechallengen met clozapine (gedurende 2 jaar) onder strikte monitoring door cardioloog, bleef hartfalen stabiel. Opmerkingen SHB: • Voldoet niet aan de PICO • Ontwikkelen van hartfalen lijkt niet direct clozapine gerelateerd te zijn. • Cardiomyopathie door clozapine treedt vaak na eerste weken van start op, patiënt gebruikt dit al > 10 jaar.
Bugge, E., Nissen, T., & Wynn, R. (2016). Probable clozapine-induced parenchymal lung disease	Case-report N=1	• 23-jarige man ontwikkelde parenchymale longziekte en perimyocarditis (hartfalen) na 1 week na start clozapine voor schizofrenie. • Geen cardiale of longziekte in medische historie

and perimyocarditis: a case report. <i>BMC psychiatry</i> , 16(1), 438.		• Patiënt herstelde zich langzaam na staken clozapine. • Perimyocarditis en parenchymale longziekte zijn zeldzame bijwerkingen van clozapine. Opmerkingen SHB: • Voldoet niet aan de PICO • Klachten lijken op bijwerkingen van clozapine te zijn.
Finsterer, J., & Stöllberger, C. (2016). Noncompaction and Dilated Cardiomyopathy in a Patient with Schizophrenia. <i>Case reports in cardiology</i> , 2016.	Case-report N= 1	• 47 jarige man ontwikkelde hartfalen NYHA klasse 1. • Differentiaal diagnose: enkele jaren clozapine in gebruik voor schizofrenie; alcoholisme sinds 33-jarige leeftijd, cannabis gebruik. • Verbetering hartfalen na medicinale behandeling. Weigert clozapine te staken. Opmerkingen SHB: • Voldoet niet aan de PICO. • Causaal verband niet aangetoond in casus tussen clozapine en hartfalen.
Malik, S. A., Malik, S., Dowsley, T. F., & Singh, B. (2015). Left ventricular thrombus as a complication of clozapine-induced cardiomyopathy: a case report and brief literature review. <i>Case reports in cardiology</i> , 2015.	Case-report N=1	• 48-jarige man zonder cardiale voorgeschiedenis ontwikkelt hartfalen met een linker ventrikel ejectie fractie van 15%. • Auteurs wijzen clozapine gebruik aan als veroorzaker van cardiomyopathie. • Clozapine was al 5 jaar in gebruik (verder ook aripiprazol, benztropine, lamotrigine en olanzapine in gebruik). • Patiënt verbeterde na staken clozapine en behandeling voor hartfalen. Na 3 maanden follow-up geen verbetering van ejectiefractie.
Cohen, R., Lysenko, A., Mallet, T., Mirrer, B., Gale, M., Loarte, P., & McCue, R. (2015). A case of clozapine-induced myocarditis in a young patient with bipolar disorder. <i>Case reports in cardiology</i> , 2015.	Case-report N= 1	• 20-jarige man ontwikkelde myocarditis 14 dagen na start clozapine (250 mg/dag). Uiting acuut hartfalen (LVEF 20%) • Overige medicatie in gebruik: benztropine, lithium, zolpidem en chloorpromazine. • Na staken clozapine en behandeling hartklachten verbetering klachten.
Pastor, C. A., & Mehta, M. (2008). Masked clozapine-induced cardiomyopathy. <i>The Journal of the American Board of Family Medicine</i> , 21(1), 70-74.	Case-report n = 1	• 33-jarige vrouw met schizofrenie & bipolaire stoornis zonder voorgeschiedenis van hartfalen kreeg symptomen van hartfalen na 6 weken gebruik van clozapine 100 mg mo/150mg av en olanzapine 20mg/dag. • Overige medicatie gestaakt naar eigen zeggen van patiënt voor opname maar niet geverifieerd (divalproex, lithium, lorazepam en clonazepam). • Na 2 dagen staken met clozapine en olanzapine: linker ventrikel ejectie fractie = 38%. • Na 1 maand staken clozapine/olanzapine + behandeling met clonazepam, enalapril + metoprolol: linker ventrikel ejectie fractie: 53%. Opmerkingen auteurs: • Cardiomyopathie is sterk gerelateerd aan clozapine gebruik. • Theorie: cardiomyopathie is gelinkt aan effecten van antipsychotica zoals alfa-adrenerge blokkerende eigenschappen. Echter,

		onwaarschijnlijk omdat cardiomyopathie niet gerelateerd is aan andere antipsychotica met alfablokkerende eigenschappen. Opmerkingen SHB: • Patiënt voldoet niet aan de PICO. • Effect olanzapine niet meegenomen in overweging. • Cardiomyopathie is oorzaak van hartfalen
Taneja, A. K., Wong, J., & Bayliss, J. (2009). Antipsychotic-drug-induced dilated cardiomyopathy. <i>BMJ case reports</i> , 2009, bcr0920080958.	Case-report N=1	• 30-jarige man met schizofrenie zonder voorgeschiedenis van hartfalen is opgenomen op SEH na 4 maanden klachten van kortademigheid. Gebruik clozapine 650 mg gedurende 3 jaar. • ECG: ejectie fractie 22%, bevestigd verwijde cardiomyopathie. • Behandeling voor hartfalen + staken clozapine: verbetering symptomen gezien. • Na 7 maanden controle: klachtvrij, normalisering van hart op ECG te zien en verbeterde ejectie fractie naar 43%. Opmerkingen SHB: • Patiënt voldoet niet aan de PICO • Geen rechallengen uitgevoerd • Toxische cardiomyopathie als veroorzaker van klachten.
Alexopoulos, G. S., Streim, J., Carpenter, D., & Docherty, J. P. (2004). Using antipsychotic agents in older patients. <i>The Journal of clinical psychiatry</i> , 65, 5-99.	Expert opinion survey on antipsychotic use in older patients	• Clozapine, ziprasidon en conventionele antipsychotica (vooral de lage en middelmatige potente middelen) moeten vermeden worden in patiënten met QT-verlenging of hartfalen. Opmerkingen SHB: • In uitleg wordt alleen ingegaan op risico van antipsychotica op QT-verlenging.
Cox A., Langford N. Drug-induced cardiac failure. <i>Adverse Drug Reaction Bulletin</i> 2003;220 (843-846)	review	• Clozapine is geassocieerd met myocarditis en cardiomyopathie. • Mechanisme is onbekend maar treedt vaak op in begin van behandeling. • Frequentie is 1 op 500 – 1 op 10000 voor myocarditis. Opmerkingen SHB: • In review worden andere antipsychotica of de alfablokkerende werking niet benoemd als oorzaak verergeren hartfalen.
SPC clozapine (Leponex) 25 mg en 100 mg tabletten 12-08-2017		<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> <i>Cardiovasculaire aandoeningen</i> Orthostatische hypotensie, met of zonder syncope, kan optreden tijdens Leponex-behandeling. In zeldzame gevallen kan een collaps ernstig zijn en gepaard gaan met hart- en/of ademhalingsstilstand. Zulke gevallen treden waarschijnlijk eerder op bij gelijktijdig gebruik van een benzodiazepine of een ander psychotropisch geneesmiddel (zie rubriek 4.5) en tijdens initiële titratie gepaard gaande met snelle dosisverhogingen. In zeer zeldzame gevallen kunnen deze zelfs na de eerste dosis optreden. Daarom hebben patiënten die beginnen met

		Leponex-behandeling streng medisch toezicht nodig. Controle van de bloeddruk in staande en liggende positie is noodzakelijk tijdens de eerste weken van behandeling bij patiënten met de ziekte van Parkinson. Analyse van veiligheidsgegevens wijst erop dat het gebruik van Leponex is geassocieerd met een verhoogd risico op myocarditis, met name tijdens, maar niet beperkt tot, de eerste twee maanden van de behandeling. Sommige gevallen van myocarditis hadden een fatale afloop. Pericarditis/pericardiale effusie en cardiomyopathie zijn eveneens gemeld in associatie met het gebruik van Leponex; deze meldingen bevatten eveneens fatale gevallen. Myocarditis of cardiomyopathie moeten vermoed worden bij patiënten die aanhoudende tachycardie tijdens rust hebben, met name in de eerste twee maanden van de behandeling, en/of palpaties, aritmieën, pijn op de borst en andere tekenen en symptomen van hartfalen (bijv. onverklaarbare moeheid, dyspnoe, tachypnoe), of symptomen die myocardinfarct voorwenden. Andere symptomen die aanwezig kunnen zijn in aanvulling op de bovengenoemde zijn griepachtige symptomen. Als myocarditis of cardiomyopathie wordt vermoed, moet de Leponexbehandeling onmiddellijk worden stopgezet en moet de patiënt onmiddellijk worden doorverwezen naar een cardioloog.
--	--	---

RISICOFACTOREN

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes en recente chemotherapie (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	15 november 2017