

# Myokarditis unter Clozapin

Katharina Burda, Hannover, Detlef Degner, Göttingen, Renate Grohmann, München, Udo Bavendiek und Sermin Toto, Hannover

Bei einem Patienten ohne kardiale Vorgeschichte wurde innerhalb des ersten Monats der Behandlung mit Clozapin eine Myokarditis diagnostiziert. Nach Absetzen der Medikation war die Symptomatik vollständig rückläufig. Der Fall wurde im Rahmen des Pharmakovigilanz-Projekts AMSP (Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie) dokumentiert und diskutiert. Myokarditis ist neben Agranulozytose eine relevante, potenziell lebensbedrohliche unerwünschte Arzneimittelwirkung unter einer Behandlung mit Clozapin. Die Diagnostik ist aufgrund der oft unspezifischen und nur gering ausgeprägten Symptomatik komplex. Daher sollten Behandler über entsprechende Frühsymptome informiert sein, um schnell geeignete Maßnahmen einleiten zu können.

**Schlüsselwörter:** Clozapin, Myokarditis, unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW), AMSP

*Psychopharmakotherapie* 2016;23:254–7.

## Fallbericht

Der zum damaligen Zeitpunkt 32-jährige Patient wurde zur erweiterten Diagnostik und Therapieoptimierung bei vorbeschriebener paranoider Schizophrenie (ICD-10: F20.0) stationär allgemeinpsychiatrisch aufgenommen. Eine floride psychotische Symptomatik bestand nicht. Das klinische Bild war vorwiegend durch eine Negativsymptomatik geprägt. Acht Jahre zuvor sei der Patient für etwa drei Monate in stationär-psychiatrischer Behandlung in einer anderen psychiatrischen Klinik gewesen. Seither sei die Behandlung ambulant erfolgt. An Medikamenten seien Zotepin, Quetiapin, Aripiprazol, Oxcarbazepin, Sertralin und Haloperidol verordnet worden. Auf Letzteres habe er „allergisch“ reagiert, eine genauere Differenzierung war nicht möglich. Nebenbefundlich bestand eine bekannte Epilepsie. Zuletzt war es im Oktober 2015 zu einem generalisierten Krampfanfall gekommen.

Der klinische internistische sowie neurologische Untersuchungsbefund bei Aufnahme war ohne pathologischen Befund. Ein drei Monate nach Aufnahme durchgeführtes EKG war ebenfalls unauffällig (Sinusrhythmus, Herzfrequenz 84/min, Indifferenztyp, keine

Erregungsrückbildungsstörung). Der Patient verneinte bei Aufnahme den regelmäßigen Konsum von Nicotin, Alkohol oder Drogen. Es wurde bei Aufnahme eine Medikation mit 8 mg Risperidon, 37,5 mg Melperon, 8 mg Biperiden und 1500 mg Levetiracetam eingenommen. Im Verlauf erfolgte zunächst eine medikamentöse Umstellung von Risperidon auf Aripiprazol mit dem Ziel der Reduktion der Negativsymptomatik. Unter 20 mg Aripiprazol kam es zu einer Zunahme von inhaltlichen Denkstörungen und fremdaggressiven Impulsen, sodass zeitweise eine Unterbringung auf einer geschützten Station nötig war. Daher wurde eine Medikation mit Clozapin (Leponex®) begonnen und die Dosis schrittweise erhöht auf insgesamt 150 mg/Tag. Am 17. Behandlungstag äußerte der Patient, dass er sich nicht wohl fühle und zog sich in sein Zimmer zurück. Eine weitere Diagnostik erfolgte zu diesem Zeitpunkt nicht.

Am 20. Behandlungstag fiel im Routinelabor eine erhöhte Creatinkinase (CK) auf (5435 U/l; Normwert: bis 171 U/l). Die CK-MB (47 U/l, Normwert: bis 11 U/l) sowie cTroponin-T (37 ng/l, Normwert: bis 14 ng/l) wurden nachbestimmt und waren jeweils leicht

erhöht. Zusätzlich waren die Transaminasen leicht erhöht (Aspartat-Aminotransferase [AST] 83 U/l, Normwert: <35 U/l; Alanin-Aminotransferase [ALT] 54 U/l, Normwert: 45 U/l), es bestand eine leichte Lymphopenie (0,8 Tsd/ $\mu$ l; Normbereich: 1,1–4,5 Tsd/ $\mu$ l) und eine Erhöhung des Monozytenanteils (13,3%; Normbereich: 2,0–9,5%) bei normwertiger absoluter Monozytenzahl. Das übrige Differenzialblutbild, insbesondere die Eosinophilen, waren normwertig. Das C-reaktive Protein (CRP) wurde nicht bestimmt. Der Clozapin-Spiegel lag im therapeutischen Bereich (567  $\mu$ g/l; Normwert:

---

*Katharina Burda, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, E-Mail: burda.katharina@mh-hannover.de*  
*Priv.-Doz. Dr. med. Detlef Degner, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsmedizin Göttingen, von-Siebold-Straße 5, 37075 Göttingen*  
*Priv.-Doz. Dr. med. Udo Bavendiek, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover*  
*Dr. med. Renate Grohmann, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Nussbaumstraße 7, 80336 München*  
*Dr. med. Sermin Toto, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover*

350–600 µg/l). Im EKG zeigte sich bis auf eine leichte Sinustachykardie (105/min) kein richtungsweisender Befund. Der Patient selbst war zu diesem Zeitpunkt beschwerdefrei. Fieber wurde nicht gemessen. Es bestanden keine klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz. Am Folgetag erfolgte eine Kontrolle der Laborwerte. CK (3396 U/l), CK-MB (50 U/l) und cTroponin-T (18 ng/l) waren rückläufig. Zusätzlich wurde NT-proBNP bestimmt und war deutlich erhöht (1668 ng/l; Normwert: bis 84 ng/l). Am selben Tag wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt. Hier zeigte sich eine leicht reduzierte linksventrikuläre Funktion. In Zusammenschau der Befunde und nach konsiliarischer Rücksprache mit den Kardiologen ergab sich der Verdacht auf eine Clozapin-induzierte Myokarditis. Clozapin wurde daraufhin am 21. Behandlungstag abgesetzt. Alternativ wurde sukzessive eine Medikation mit Amisulprid 800 mg/Tag begonnen. Zusätzlich erhielt der Patient eine kardioprotektive Medikation mit Ramipril (2-mal 1,25 mg/Tag). Fünf Tage nach Absetzen von Clozapin lag die CK bei 191 U/l und das NT-proBNP bei 179 ng/l und 23 Tage nach Absetzen lagen beide Werte im Normbereich. Die Kontroll-Echokardiographie zeigte vier Wochen nach Absetzen von Clozapin eine normale linksventrikuläre Funktion. Im EKG lag die Herzfrequenz bei 55/min, darüber hinaus zeigten sich keine pathologischen Befunde.

## Diskussion

Clozapin ist anderen Second-Generation-Antipsychotika hinsichtlich klinischer Wirksamkeit bei Therapieresistenz überlegen [13]. Dennoch ist man aufgrund der zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen häufig zurückhaltend bei der Anwendung. Neben der Agranulozytose stellt die Clozapin-induzierte Myokarditis und Kardiomyopathie eine wichtige, potenziell lebensbedrohliche Komplikation dar. Myokarditis wird gemäß den Dallas-Kriterien definiert als ein inflammatorisches zelluläres Infiltrat mit oder ohne

nekrotische Myozyten in herkömmlich gefärbten Herzgewebeschnitten [5]. Neuere Kriterien beruhen auf zellspezifischen Immunperoxidasefärbungen von Oberflächenantigenen und haben eine höhere Sensitivität und einen größeren prognostischen Wert [12]. Die Myokarditis tritt in der Regel im ersten Behandlungsmonat auf [16].

Bei Erstmanifestation einer Myokarditis reicht die Symptomatik von subklinischen Beschwerden bis hin zum plötzlichen Herztod [5]. Die möglichen kardialen Symptome sind variabel und beinhalten Müdigkeit, reduzierte Leistungsfähigkeit, Palpitationen und Brustschmerz bis hin zu Synkopen [5]. Biomarker einer Myokardschädigung können zur Diagnosesicherung beitragen, sind allerdings nur bei der Minderheit der Patienten erhöht [5]. In der Fachliteratur wird die Bestimmung von Troponin I und T sowie CRP zu Beginn der Therapie und im ersten Monat wöchentlich empfohlen [2]. Im EKG kann man eine Sinustachykardie mit unspezifischen Veränderungen der ST-Strecke und T-Welle sehen, die zum Teil den Veränderungen bei einem akuten Myokardinfarkt ähneln können [5]. Eine Echokardiographie hilft, differenzialdiagnostisch zu berücksichtigende nichtentzündliche Herzerkrankungen, Veränderungen der Wanddicke, Ventrikelfunktion und -größe zu identifizieren sowie einen eventuell vorhandenen Perikarderguss zu überwachen [4]. Eine kardiale Magnetresonanztomographie wird zunehmend in der Diagnostik eingesetzt, unter anderem auch um geeignete Biopsiestellen zu lokalisieren [5]. Ob eine Myokardbiopsie durchgeführt wird, sollte jedoch vom klinischen Bild und der vermuteten Ursache abhängig gemacht werden [6]. Insbesondere bei arzneimittelinduzierten Myokarditiden, die nach Absetzen des auslösenden Agens in der Regel selbstlimitierend sind [14], erscheint die routinemäßige Durchführung einer Myokardbiopsie nicht angemessen. Generell entspricht die Behandlung einer Myokarditis der einer linksventrikulären Dysfunktion mit Gabe von Angiotensin-Konversionsenzym-(ACE-)Hemmern, Angio-

tensin-Rezeptorblockern, Betablockern und gegebenenfalls Diuretika [5]. Zusätzlich sollten die Patienten nach einer Myokarditis für bis zu sechs Monate auf Sport verzichten, abhängig von der linksventrikulären Dysfunktion [5]. Das Ausmaß der Myokardbeteiligung ist unterschiedlich. Es kommt jedoch selten zu fulminantem Herzversagen oder hämodynamischem Kollaps [14]. Die Pathophysiologie einer Clozapin-induzierten Myokarditis ist noch weitgehend unklar. Viele Hinweise sprechen jedoch für eine Typ-1-Immunglobulin-E-vermittelte Hypersensitivitätsreaktion; so ist häufig eine periphere Eosinophilie sowie ein interstitielles eosinophiles Infiltrat im Myokard nachweisbar [15]. Andere Hypothesen sehen einen Zusammenhang mit einer Clozapin-induzierten Zytokinfreisetzung und Hyperkatecholämie [15]. Neben Clozapin ist eine Hypersensitivitätsmyokarditis auch unter der Therapie mit Antibiotika, Antikonvulsiva, anderen Antipsychotika und Antidepressiva beschrieben [5, 7, 14].

Aufgrund der zum Teil geringen und unspezifischen Symptomatik ist die Diagnosestellung einer Myokarditis nicht immer trivial. In unserem Fall zeigte der Patient nahezu keine klinischen Symptome. Richtungsweisend waren die bei der Routinekontrolle festgestellte CK-Erhöhung sowie die Sinustachykardie und schließlich die leicht eingeschränkte Funktion des linken Ventrikels. Die CK-Erhöhung war überproportional hoch im Vergleich zu CK-MB und zum Troponin-T, was für einen zusätzlichen muskuloskeletalen Schaden spricht. Hinweise auf eine entsprechende Ursache, insbesondere einen stattgehabten generalisierten Krampfanfall, gab es jedoch nicht. Eine Sinustachykardie ist auch unabhängig von einer Myokarditis ein häufiges Begleitphänomen bei der Eindosierung von Clozapin. Das gleiche gilt für unspezifische ST-Strecken- und T-Wellen-Veränderungen. Daher weist die Fachinformation darauf hin, dass insbesondere bei anhaltenden Ruhetachykardien in den ersten beiden Behandlungsmonaten und/oder Palpitationen,

Arrhythmien, Brustschmerzen, Anzeichen einer Herzinsuffizienz oder Myokardinfarkt-ähnlichen Symptomen immer auch an eine Myokarditis gedacht werden sollte. Patienten, die einmal eine Myokarditis unter Clozapin entwickelt haben, dürfen dies laut Fachinformation nicht erneut erhalten [9]. Eine Bestimmung von Herzenzymen insbesondere als Baseline vor erstmaliger Clozapin-Gabe erscheint sinnvoll. Darüber hinaus sollten regelmäßige Puls-, Blutdruck- und EKG-Kontrollen erfolgen, um möglichst frühzeitig weitere diagnostische und therapeutische Maßnahmen einleiten zu können, bevor es zu einem Fortschreiten der kardialen Entzündungsreaktion kommt.

Die Inzidenz einer Clozapin-induzierten Myokarditis wird insgesamt in der Literatur sehr uneinheitlich gesehen. Die Auswertung von Fallmeldungen an das „Australian Adverse Drug Reaction Committee“ von 1999 kam auf einen von 500 schizophrenen Patienten, welcher unter einer Clozapin-Therapie eine Myokarditis entwickelte [11]. Eine andere Auswertung von 116 Fällen aus Australien kommt auf eine Inzidenz zwischen 0,7 und 1,2% [10]. Ronaldson et al. nehmen in ihrem Review zur Clozapin-induzierten Myokarditis eine generelle Inzidenz von 3% an, unter der Voraussetzung, dass ein entsprechend sorgfältiges klinisches Monitoring stattfindet [17]. Haas et al. kommen bei der Untersuchung von 116 Fallberichten zu einer Mortalität von 10,3% [10].

Eine Suche in der UAW-Datenbank des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte ergab insgesamt neun Verdachtsfälle einer Clozapin-induzierten Myokarditis [3]. Zwei der Fälle verliefen tödlich. In nur einem der Fälle bestand keine antipsychotische Kommedikation zur Clozapin-Therapie. In einem der Todesfälle bestand eine Kommedikation mit Valproinsäure. In einer Fall-Kontroll-Studie von 2012 zeigten Ronaldson et al., dass neben einer schnellen Dosiserhöhung zu Beginn der Therapie, insbesondere eine gleichzeitige Therapie mit Valproinsäure das Risiko für die Entwicklung einer Myokarditis verdoppelte [18]. Dies soll-

te bei der Eindosierung von Clozapin berücksichtigt und somit auf Valproinsäure nach Möglichkeit verzichtet werden. Darüber hinaus sollte die Titrationdosis möglichst gering gewählt werden.

In der AMSP-Datenbank liegen insgesamt 32 Fälle einer medikamentös-induzierten Myokarditis vor. Dabei wurde in 29 Fällen Clozapin allein angeschuldigt. Darüber hinaus wurde zweimal Haloperidol (einmal in Kombination mit Perazin, einmal mit Pipamperon) und einmal Olanzapin in Kombination mit Quetiapin angeschuldigt. In unserem Fallbericht bestand gleichzeitig zur Clozapin-Therapie eine Therapie mit Aripiprazol. Dies wurde aber bereits 82 Tage vor UAW-Erstmanifestation angesetzt ohne dass es in den Routineuntersuchungen zu Auffälligkeiten gekommen ist. Der zeitliche Zusammenhang zur Clozapin-Gabe passt zu den Angaben, die sich in der Literatur finden. Berichte über Aripiprazol-induzierte Myokarditiden gibt es in der Literatur nicht. Im Tiermodell konnten Gruppeneffekte bei der Kombination von Antipsychotika bei der Induktion von kardialen Läsionen gezeigt werden [1]. Ein additiver Effekt der Kombination aus Clozapin und Aripiprazol wäre somit denkbar, ist aber vom Zeitverlauf her eher unwahrscheinlich. Aripiprazol wird hauptsächlich über Cytochrom P450 (CYP) 3A4 und geringfügig über CYP2D6 abgebaut. Clozapin hingegen wird vorwiegend über CYP1A2 und daneben von CYP2C19, CYP3A4 und CYP2D6 abgebaut [2]. Aufgrund der unterschiedlichen Abbauewege sowie einer fehlenden Induktion oder Inhibition ist eine CYP450-Interaktion in diesem Fall nicht anzunehmen.

Degner et al. berichten von drei Fällen einer Clozapin-induzierten Myokarditis, die zwischen 1995 und 1998 bei AMSP erfasst wurden [8]. In allen drei Fällen handelte es sich um junge, schizophrene Männer im Alter zwischen 22 und 27 Jahren. In der Literatur finden sich jedoch bislang keine systematischen soziodemographischen Daten, aus denen entsprechende Risikofaktoren ableitbar wären.

Die Falldarstellung unterstreicht die Bedeutung von Myokarditis als eine relevante unerwünschte Arzneimittelwirkung von Clozapin insbesondere in den ersten zwei Behandlungsmonaten. Behandler sollten die Symptome kennen und wissen, wie das diagnostische Vorgehen bei Verdacht ist, um gegebenenfalls zeitnah eine Behandlung zu beenden und somit lebensbedrohliche Zustände zu vermeiden.

#### Interessenkonflikterklärung

Keine Interessenkonflikte: KB, DD, UB; Honorare für Vorträge: ST von Janssen, Servier, RG von Pfizer Austria.

#### Myocarditis under clozapine

A patient without a cardiac medical history was diagnosed with myocarditis within the first month of clozapine treatment. After stopping of the medication the pathological findings were totally reversible.

This case was documented and discussed in the context of the pharmacovigilance project AMSP (Drug safety in psychiatry). Myocarditis like agranulocytosis is a clinical relevant, potentially life-threatening adverse drug reaction towards a treatment with clozapine. Medical diagnosis is not generally simple due to often nonspecific and mild symptoms. Therefore, clinicians should be aware of early symptoms to initiate a proper treatment.

**Key words:** Clozapine, myocarditis, adverse drug reaction, AMSP

#### Literatur

1. Belhani D, Frassati D, Megard R, Tsbiribi P, et al. Cardiac lesions induced by neuroleptic drugs in the rabbit. *Exp Toxicol Pathol* 2006;57:207–12.
2. Benkert O, Hippus H. Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. 10. Auflage. Heidelberg: Springer, 2014.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Berlin – BfArM. UAW-Datenbank (Zugriff am 06.08.2016).
4. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, Basso C, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48, 2648a–d.
5. Cooper LT Jr. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009;360:1526–38.
6. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;116:2216–33.
7. Coulter DM, Bate A, Meyboom RH, Lindquist M, et al. Antipsychotic drugs and

- heart muscle disorder in international pharmacovigilance: data mining study. *BMJ* 2001;322:1207–9.
8. Degner D, Bleich S, Grohmann R, Bandelow B, et al. Myocarditis associated with clozapine treatment. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34:880.
  9. Fachinformation. Leponex Novartis Pharma. April 2016.
  10. Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, et al. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993–2003. *Drug Saf* 2007;30:47–57.
  11. Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999;354:1841–5.
  12. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, Klingel K, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008;118:639–48.
  13. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715–23.
  14. Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation* 2006;113:876–90.
  15. Merrill DB, Ahmari SE, Bradford JM, Lieberman JA. Myocarditis during clozapine treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:204–8.
  16. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013;74:603–13; quiz 613.
  17. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatr Scand* 2015;132:231–40.
  18. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, et al. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: a case-control study. *Schizophr Res* 2012;141:173–8.

## Termine

### 1. bis 3. Dezember 2016

Dresden

24. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e. V.

Information:

[www.dgsm-kongress.de](http://www.dgsm-kongress.de)

### 16. Dezember 2016

Berlin

12. GESENT-Kongress  
Deutsche Gesellschaft für experimentelle und klinische Neuro-Pharmakotherapie

Information:

<http://www.gesent.de>

### 16. bis 18. Februar 2017

Wien, Österreich

ANIM 2017

Arbeitstagung NeuroIntensivMedizin

Information:

[www.anim.de](http://www.anim.de)

### 22. bis 25. März 2017

Ulm

DGKJP Kongress 2017

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie e. V.

Information:

<http://www.dgkjp.de>

### 29. März bis 2. April 2017

Wien, Österreich

AD/PDTM 2017

The 13th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases

Information:

<http://www.adpd2017.kenes.com>

### 20. bis 23. April 2017

Vancouver, Kanada

6th World Congress on ADHD

Information: <http://www.adhd-congress.org>

### 27. bis 29. April 2017

Leipzig

61. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Klinische Neurophysiologie und Funktionelle Bildgebung (DGKN)

Information: <http://www.dgkn-kongress.de>

### 3. bis 6. Mai 2017

Wien, Österreich

Jahrestagung der Deutschen und Österreichischen Gesellschaften für Epileptologie und der Schweizerischen Epilepsie-Liga

Information: <http://www.epilepsie-tagung.de>

### 4. bis 6. Mai 2017

Baden-Baden

10. Deutscher Kongress für Parkinson und andere Bewegungsstörungen

## Kongresse · Symposien · Workshops

### und 6. Deutscher Botulinumtoxin Kongress

Information:

<http://www.dpg-kongress-2017.de>

### 16. bis 17. Mai 2017

Berlin

AGNP-Psychopharmakologie-Tage

Information:

<http://www.agnp.de>

### 24. bis 27. Juni 2017

Amsterdam, Niederlande

3rd Congress of the European Academy of Neurology

Information:

<https://www.ean.org/amsterdam2017/>

### 14. bis 16. September 2017

Berlin

6th European Conference on Schizophrenia Research

Information:

<http://www.schizophrenianet.eu/home/>

### 8. bis 12. Oktober 2017

Berlin

XVII. World Congress of Psychiatry

Information:

<http://www.wpaberlin2017.com>

Diese und weitere Veranstaltungstermine auch unter <http://www.ppt-online.de>