

# Periorbitaal oedeem en therapieresistente hypertensie als zeldzame bijwerkingen van clozapine

A. J. E. VISSCHER, D. COHEN

Een 49-jarige man had sinds 10 jaar schizofrenie van het paranoïde type, waarvoor hij tweemaal werd ingesteld op clozapine. Hoewel dit effectief was tegen zijn psychose, kreeg patiënt bij herhaling periorbitaal oedeem, wat hem deed verzoeken om een ander antipsychoticum. Daarnaast bemoeilijkte gebruik van clozapine regulering van zijn hypertensie.

Een mogelijke verklaring voor beide verschijnselen zou blokkade van de renale D<sub>4</sub>-receptor door clozapine kunnen zijn, die normaliter een natriuretisch en diuretisch effect heeft. Gezien de relatief hoge, maar onderbelichte incidentie van hypertensie bij clozapinegebruik (4%), adviseren wij een somatische screeningsschema voor de klinische praktijk.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)8, 555-559]

TREFWOORDEN clozapine, hypertensie, periorbitaal oedeem

Psychofarmacagebruik leidt naar schatting bij 2-5% tot een huidreactie (Kimyai-Asadi e.a. 1999). Frequent voorkomende en goed behandelbare huidreacties worden niet altijd herkend, ook al is bekend dat veel patiënten ze als zorgwekkend en cosmetisch ontsierend ervaren, wat tot therapie-ontrouw kan leiden (Kimyai-Asadi e.a. 1999).

Wij beschrijven een casus van een zeldzame, onschuldige huidreactie op clozapine die voor de patiënt aanleiding vormde de behandeling te staken. Tevens trad een paradoxaal hypertensief effect op dat aandacht behoeft bij patiënten met een pre-existente hypertensie of cardiovasculaire belasting (Henderson e.a. 2005).

## GEVALSBESCHRIJVING

Patiënt A, een 49-jarige blanke man, had sinds 9 jaar paranoïde schizofrenie. Zijn somatische voorgeschiedenis was blanco. Hij rookte 35

sigaretten per dag, gebruikte minder dan 3 eenheden alcohol per week en geen drugs. Vanaf zijn 40ste levensjaar werd hij behandeld met clozapine 325 mg per dag (plasmaspiegel: 355 ng/ml), oxazepam 40 mg per dag en temazepam 10 mg per dag.

Na 6 jaar ontstond spontaan binnen enkele weken een zwelling van beide oogleden met een scherp begrensd periorbitaal oedeem beiderzijds, links meer dan rechts, 's ochtends erger dan 's avonds. Elders op het lichaam werden geen afwijkingen gevonden; het oedeem beperkte zich tot de orbita.

De atopieanamnese was negatief, evenals de multi-radioallergosorbenttest (RAST) voor IgE-antistoffen. De uitslag van aanvullend laboratoriumonderzoek was normaal. Er waren geen aanwijzingen voor auto-immuunaandoeningen of het nefrotisch syndroom. Behandeling met antihistaminica had geen effect: het periorbitale oedeem persisteerde totdat 2 jaar later een chirurg-

gische correctie plaatsvond. Patiënt continueerde de clozapinebehandeling.

Toen anderhalf jaar na de ingreep het periorbitale oedeem eenzijdig onder het linker oog recidiveerde, werd de antipsychotische medicatie op verzoek van patiënt gewijzigd in risperidon 2 mg. Vanwege extrapiramidale klachten staakte men het gebruik van de risperidon enkele weken later per direct tijdens een ziekenhuisopname voor somatische problematiek (zie verder) in een universitair medisch centrum en verving deze door quetiapine 75 mg per dag, met de intentie deze dosering te verhogen. Na een televisie-uitzending over door atypische antipsychotica veroorzaakte diabetes staakte patiënt het gebruik van quetiapine aan het einde van het jaar echter, en weigerde hij nadien elke antipsychotische medicatie. Hierop verdween het periorbitale oedeem.

Vervolgens ontstond geleidelijk een recidief van de paranoïde psychose, waarvoor hij gedwongen werd opgenomen op een gesloten psychiatrische afdeling. Toen behandeling met 5 mg haloperidol per dag gedurende ruim 4 weken zonder effect bleef, werd patiënt opnieuw op clozapine ingesteld: binnen 10 dagen 250 mg per dag, na 19 dagen 500 mg per dag (plasmaspiegel: 329 ng/ml), psychiatrisch met goed resultaat. Vier weken na herstart ontwikkelde zich echter dubbelzijdig periorbitaal oedeem, links meer dan rechts.

De huisarts diagnosticeerde 7 jaar na het begin van de behandeling met clozapine bij patiënt hypertensie: 200/120 mmHg. Het ecg vertoonde tachycardie met linkerventrikelhypertrofie. Behandeling middels metoprolol 50 mg per dag werd gestart. Toen een jaar later een lichte nierinsufficiëntie ontstond met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) van 66 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (normaalwaarde: > 90), werd de dosis metoprolol verdubbeld. Dit sorteerde onvoldoende effect, waarna 2 jaar later de metoprolol werd omgezet naar enalapril 10 mg per dag.

Kort daarop werd patiënt wegens een complex somatisch beeld met spoed opgenomen op een somatische afdeling van een universitair medisch centrum: patiënt had angio-oedeem van

de tong, een hypertensieve crisis (173/117 mmHg) en een hemiparese van rechter arm en rechter been. Aanvullend beeldvormend onderzoek van het cerebrum – MRI, CT en MR-angiografie – liet slechts oude ischemieschade zien. Het bloedbeeld was normaal, behoudens een verlaagde concentratie foliumzuur (5,8 nmol/l; referentiewaarde: > 6,8) en vitamine B<sub>12</sub> (100 pmol/l; referentiewaarde: 145-625). Ondanks negatieve bevindingen bij beeldvormend onderzoek, werd ‘hemiparese door lacunair infarct bij hypertensie e.c.i.’ gediagnosticeerd.

Omdat men dacht aan angio-oedeem als allergische reactie op enalapril, werd gebruik van dit middel gestaakt. De ernstige hypertensie werd gereguleerd met metoprolol 200 mg, amlodipine 5 mg en hydrochloorthiazide 25 mg, carbasalaatcalcium 100 mg en dipyridamol 200 mg, waarop de tensie daalde tot 140/90 mmHg. Daarnaast gebruikte patiënt de eerder genoemde quetiapine 75 mg, simvastatine 40 mg per dag (secundaire preventie na een CVA),esomeprazol 40 mg per dag, oxazepam 20 mg per dag, temazepam 10 mg per dag, foliumzuur en vitamine B<sub>12</sub> ter suppletie van de gebleken deficiëntie.

Tijdens de gedwongen opname in het psychiatrisch ziekenhuis wegens het recidief van het paranoïde psychotische toestandsbeeld na het staken van antipsychoticagebruik, mat men een tensie van 190/110 mmHg. Bij lichamelijk onderzoek bleek toen geen periorbitaal oedeem; wel pitting oedeem aan beide enkels als bijwerking van de amlodipine, die daarom werd vervangen door barnidipine 10 mg per dag. De tensie zakte hierop naar 140/90 mmHg. Na herstart van de clozapine 500 mg per dag liep de tensie hoog op, tot 175-165/125-105 mmHg, waarna besloten werd tot een verlaging naar 300 mg per dag. Het resultaat na 2 weken was een verslechtering van de tensie (225-145/150-95 mmHg), waarop de dosis barnidipine werd verhoogd naar 20 mg per dag en losartan 100 mg per dag werd toegevoegd. Het laboratoriumonderzoek bleef ongewijzigd.

Vanwege de tweeledige problematiek, te weten het gerecidiveerde periorbitale oedeem en de moeilijk te reguleren hypertensie, werd beslo-

ten tot wijziging van de antipsychotische medicatie: deze werd klinisch omgezet van clozapine naar 600 mg quetiapine met vertraagde afgifte. Vanaf 2 weken na deze omzetting daalde de bloeddruk geleidelijk tot 140/90 mmHg. Het periorbitale oedeem was 3 maanden na het staken van de clozapine verdwenen.

## BESPREKING

Wegens het recidiverende periorbitale oedeem en de herhaaldelijke therapieresistente hypertensie in deze casus, werd tweemaal literatuuronderzoek in PubMed verricht: de zoektermen waren 'clozapine' en 'periorbitaal oedeem' respectievelijk 'clozapine' en 'hypertensie'. Tevens zochten wij in Nederlandstalige tijdschriften en werden de literatuurreferenties gescreend. De twee bijwerkingen bleken destijds nog niet bij Lareb te zijn gemeld.

### Clozapine en periorbitaal oedeem

In de literatuur zijn 3 patiënten met periorbitaal oedeem bij clozapine beschreven. Mishra e.a. (2007) beschrijven 2 patiënten die werden ingesteld op clozapine, 150 mg respectievelijk 50 mg per dag. Na enkele dagen ontwikkelden zich koorts, periorbitaal oedeem en blaarvorming op het gelaat. In beide gevallen werd leukocytose met neutrofilie aangetroffen. Na staken van het gebruik van clozapine en behandeling met antihistaminica en corticosteroïden volgde binnen enkele dagen volledig herstel. De auteurs stellen een IgE-gemedieerde allergische reactie op clozapine als diagnose (Mishra e.a. 2007).

Durst e.a. (2000) beschrijven een 24-jarige patiënte die met goed resultaat op clozapine (400 mg per dag) werd ingesteld, maar na 6 weken periorbitaal oedeem en enkeloedeem kreeg. Het laboratoriumonderzoek toonde enkel een niet gespecificeerde eosinofilie. Na halvering van de dosis verdwenen de eosinofilie en het enkeloedeem binnen 10 dagen (het beloop van het periorbitaal oedeem blijft onvermeld). Hoewel eosinofilie een allergische reactie doet vermoeden, pleit de normalise-

ring na halvering van de dosis clozapine hiertegen: eosinofilie bij allergieën zijn in de regel niet dosisafhankelijk, waarschijnlijk ook niet bij clozapine (Zipris e.a. 2007).

Durst e.a. (2000) noemen als alternatieve verklaring een antagonistisch effect van clozapine op de renale  $D_4$ -receptor: geactiveerd door dopamine en het sympathische systeem, heeft de  $D_4$ -receptor natriuretische en diuretische effecten. In dierproeven is blokkade van de  $D_4$ -receptor door clozapine aangetoond. De veronderstelde  $D_4$ -receptorblokkade bij mensen zou de natrium- en vochtretentie, de oedemen en de hypertensie kunnen verklaren. Het dosisgerelateerde enkeloedeem in de beschreven casus wordt verklaard middels een dosisgerelateerde  $D_4$ -receptorblokkade (Durst e.a. 2000).

*Vergelijking* In enkele opzichten verschilt onze patiënt van de gepubliceerde casuïstiek. Bij onze patiënt, met een blanco somatische voorgeschiedenis, ontstond de klacht van periorbitaal oedeem na 6 jaar probleemloos gebruik van clozapine. Overige oorzaken van periorbitaal oedeem (auto-immuunaandoeningen, nefrotisch syndroom en allergische reactie) werden uitgesloten. Na succesvolle chirurgische excisie keerde het oedeem bij voortgezet gebruik van clozapine eenzijdig terug, om te verdwijnen na staken van het gebruik van clozapine. De derde maal ontstond periorbitaal oedeem 4 weken na herstart van clozapine.

Een specifieke allergische reactie zonder eosinofilie en zonder verhoogde IgE-waarden lijkt onwaarschijnlijk. Vooral de tijdsrelatie pleit hiertegen: type 1-allergie treedt meestal binnen minuten tot uren op.

Het is niet uitgesloten dat renale  $D_4$ -receptorblokkade periorbitaal oedeem tot gevolg heeft, maar het ontbreken van oedeem elders op het lichaam maakt dit minder waarschijnlijk; het effect zou systemisch moeten gelden. Bovendien bleek hydrochloorthiazide, dat de door  $D_4$ -receptorblokkade veroorzaakte natriumretentie zou moeten tegengaan, als antihypertensivum onvoldoende werkzaam.

De casus van onze patiënt wordt gecompliceerd door comorbide therapieresistente hypertensie, linkerventrikelhypertrofie, nierfalen en mogelijke interactie door bijbehorende medicatie. Wat dit laatste punt betreft: ten tijde van het ontstaan van de eerste episode van periorbitaal oedeem gebruikte patiënt clozapine, oxazepam en temazepam, wat interactie als oorzaak onwaarschijnlijk maakt.

### Clozapine en hypertensie

Tachycardie en orthostatische hypotensie komen voor bij respectievelijk 25 en 9% van de clozapinegebruikers (Miller 2000). Het zijn bekende cardiovasculaire bijwerkingen van clozapine, beide het gevolg van  $\alpha_1$ -adrenerge en muscarine-receptorantagonisme (George & Winther 1996). Paradoxaal genoeg ontstond bij 4% van de merendeels adolescente en jongvolwassen patiënten bij snelle titratie in het begin van de behandeling juist hypertensie (Shiwach 1998). In de regel normaliseert de bloeddruk spontaan. Oplettendheid is vooral geboden bij pre-existente hypertensie of cardiovasculaire afwijkingen (Miller 2000).

De-novohypertensie blijkt niet altijd te normaliseren: Henderson e.a. (2004) vonden na een jaar clozapinegebruik een significante stijging van de bloeddruk (systolisch en diastolisch) in vergelijking met klassieke of andere atypische antipsychotica. De systolische bloeddrukstijging bleek samen te hangen met gewichtstoename en behandeling van diabetes (Henderson e.a. 2004).

Shiwach (1998) beschrijft een patiënt met een persisterende hypertensie (> 7 weken) zonder metabole oorzaak. De hypertensie herstelde niet bij additie van een calciumantagonist, maar normaliseerde pas na behandeling met een bètablokker. George & Winther (1996) beschrijven een soortgelijke casus. Shiwach (1998) oppert als mogelijke verklaring voor de persisterende hypertensie een verhoging van de noradrenerge plasmaspiegel door een sterkere  $\alpha_2$ - dan  $\alpha_1$ -adrenoreceptorblokkade (die leidt tot hypotensie). Helaas ontbreekt een verklaring voor het uitblijven van adaptatie aan deze blokkade.

Onze patiënt was niet bekend wegens diabetes. Zijn gewicht bleef nagenoeg constant. Hoewel hij al lang clozapine gebruikte, werd de hypertensie bij een routinecontrole door de huisarts pas na 7 jaar gediagnosticeerd. De hypertensie was tijdens therapie met clozapine, zelfs met twee extra antihypertensiva, nauwelijks onder controle te krijgen, dit in tegenstelling tot de hypertensie tijdens behandeling met haloperidol of quetiapine. Dit suggereert een relatie tussen clozapine enerzijds en toename van de hypertensie en/of verminderde gevoeligheid voor antihypertensiva anderzijds.

Een individuele disbalans tussen  $\alpha_1$ - en  $\alpha_2$ -adrenoreceptorblokkade door clozapine zou een verklaring van de bloeddrukstijging kunnen zijn. Een blokkade van de renale  $D_4$ -receptor met als gevolg een afname van natriurese en diurese echter, speelt minder waarschijnlijk een rol in het ontstaan van de beduidend moeilijker te reguleren hypertensie.

### CONCLUSIE EN ADVIEZEN

Hoogstwaarschijnlijk is het periorbitale oedeem van onze patiënt een bijwerking van de clozapine. Daarvoor pleiten de terugkeer van het periorbitaal oedeem bij herstart van het clozapinegebruik en de vermindering bij het staken ervan. Ook de moeizaam te reguleren hypertensie lijkt verband te houden met clozapinegebruik. De genoemde pathofysiologische mechanismen verklaren beide bijwerkingen echter onvoldoende. Er zal meer observatie, onderzoek en discussie nodig zijn om de beschreven effecten adequaat te kunnen duiden.

Wij komen tot drie adviezen. Ten eerste dient men het lijden van patiënten aan huidreacties op clozapinegebruik serieus te nemen. Ten tweede dient de huisarts of de psychiater, gezien de incidentie van hypertensie van 4%, te zorgen voor regelmatige bloeddrukcontrole bij clozapinegebruik. Dat betekent controle bij de start van de therapie, na 3 maanden, na 6 maanden en vervolgens jaarlijks, conform het richtsnoer van de werkgroep Somatische Complicaties Antipsychoticagebruik (Cahn e.a. 2008). Hierbij dient een

somaticus geraadpleegd te worden bij een systolische tensie hoger dan 140 mmHg. Ten derde adviseren wij om de richtlijn van de Clozapine Plus Werkgroep (2010) overeenkomstig het richtsnoer van Cahn e.a. (2008) aan te passen.

## LITERATUUR

- Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, e.a. Preventie en behandeling van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. Tijdschr Psychiatr 2008; 50: 579-91.
- Durst R, Raskin S, Katz G, Zislin J, Durst R. Pedal edema associated with clozapine use. Isr Med Ass J 2000; 2: 485-6.
- George TP, Winther LC. Hypertension after initiation of clozapine. Am J Psychiatry 1996; 153, 1368-9.
- Henderson DC, Dailey TB, Kunkel L, Rodrigues-Scott M, Koul P, Hayden D. Clozapine and hypertension: a chart review of 82 patients. J Clin Psychiatry 2004; 65: 686-9.
- Henderson DC, Nguyen DD, Copeland PM, Hayden DL, Borba CP, Louie PM, e.a. Clozapine, diabetes mellitus, hyperlipidemia and cardiovascular risks and mortality: results of a 10-year naturalistic study. J Clin Psych 2005; 66: 1116-21.
- Kimyai-Asadi A, Harris JC, Nousari HC. Critical overview: adverse cutaneous reactions to psychotropic medications. J Clin Psychiatry 1999; 60: 714-25.
- Miller DD. Review and management of clozapine side effects. J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 8): 14-7.
- Mishra B, Sahoo S, Sarkar S, Akhtar S. Clozapine-induced angioneurotic edema. Gen Hosp Psych 2007; 29: 78-80.
- Richtlijn voor het gebruik van clozapine (versie 2010). Clozapine Plus WerkGroep. <http://clozapinepluswerkgroep.nl/pages/richt.html>
- Shiwach RS. Treatment of clozapine induced hypertension and possible mechanisms. Clin Neuropharmacol 1998; 21: 139-40.
- Zipris P, Melamed Y, Weizman A, Bleich A. Clozapine induced eosinophilia and switch to quetiapine in a patient with chronic schizophrenia with suicidal tendencies. Isr J Psychiatry Relat Sci 2007; 44: 54-56.

## AUTEURS

- A.J.E. VISSCHER is arts in opleiding tot psychiater, Altrecht, Utrecht.
- D. COHEN is psychiater, Vakgroep Klinische Epidemiologie, UMC Groningen, en divisie Langdurende Zorg, GGZ NHN, Heerhugowaard; tevens lid van de Clozapine Plus Werkgroep.
- Correspondentieadres: A.J.E. Visscher, Altrecht, Secretariaat A-opleiding Psychiatrie, Lange Nieuwstraat 119, 3512 PG, Utrecht.
- E-mail: [an.visscher@altrecht.nl](mailto:an.visscher@altrecht.nl).

Geen strijdige belangen meegeedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 7-3-2011

## SUMMARY

Peri-orbital oedema and therapy-resistant hypertension: unusual side-effects of clozapine – A.J.E. Visscher, D. Cohen –

*A 49-year-old male, known to have been suffering from paranoid schizophrenia for 10 years, was treated twice with clozapine. Although the clozapine alleviated his psychosis, the patient developed peri-orbital oedema repeatedly. As a result he requested a switch to a different antipsychotic. Also, while the patient was on clozapine, it proved difficult to regulate his hypertension. A possible explanation for these two side-effects is that clozapine blocks the renal dopamine D<sub>4</sub> receptor, preventing it from performing its normal natriuretic and diuretic function. In view of the high but largely unnoticed incidence of hypertension in patients on clozapine (4%), we advise that such patients should receive structured somatic screening in a clinical setting.*

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 53(2011)8, 555-559]

**KEY WORDS** clozapine, hypertension, peri-orbital oedema