

Behandeling van clozapinegeïnduceerde tachycardie met propranolol gecompliceerd door psoriasis

D. VAN DAM, T.M. BOSCH, E.J. MOOKHOEK, J.E. HOVENS

SAMENVATTING Bij een 25-jarige man ontstond sinustachycardie als gevolg van clozapine die hij kreeg als behandeling wegens therapieresistente psychose in het kader van schizofrenie. Na enkele weken propranololgebruik ter behandeling van de sinustachycardie kreeg hij huidafwijkingen die werden gediagnosticeerd als psoriasis. Van propranolol is bekend dat het psoriasis kan veroorzaken, luxeren of doen opvlammen. Hetzelfde geldt voor andere veelgebruikte medicamenten in de psychiatrische praktijk. Artsen moeten alert zijn op deze bijwerking vanwege de mogelijke invloed ervan op het welzijn van de patiënt en op het verloop van de psychiatrische behandeling.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 285-289]

TREFWOORDEN clozapine, tachycardie, psoriasis, bèta-antagonisten

Clozapine is een effectief atypisch antipsychoticum in de behandeling van therapieresistente psychosen (Asenjo Lobos e.a. 2010; Conley 1998). Clozapine veroorzaakt minder bewegingsstoornissen dan klassieke antipsychotica, maar heeft diverse bijwerkingen (Peacock e.a. 1996). Deze betreffen onder andere sedatie, metabool syndroom, tachycardie, ernstige obstipatie en in zeldzame gevallen en potentieel levensbedreigend agranulocytose, maligne neurolepticasyndroom en cardiomyopathie (Atkin e.a. 1996; Cohen 2010; Kilian e.a. 1999; Sachdev e.a. 1995).

Sinustachycardie, gedefinieerd als een hartfrequentie van meer dan 100 slagen per minuut, is een bijwerking die bij 10 tot 30% van de clozapinegebruikers optreedt (Merrill e.a. 2005; Yusufi e.a. 2007). Deze behoeft veelal behandeling vanwege het ervaren ongemak en de gejaagdheid door een snelle hartslag. Ook in ons algemeen psychiatrisch ziekenhuis vonden wij in heel 2010 een vergelijkbaar percentage, dat werd afgeleid uit het gebruik van een bètablokker door 27 van de 187 (14,4%) kli-

nische patiënten die wegens een psychotische stoornis met clozapine werden behandeld. De geadviseerde behandeling voor clozapinegeïnduceerde sinustachycardie is het verlagen van de dosis clozapine indien mogelijk, of starten van een bètablokker zoals propranolol. Dit middel is veilig en effectief gebleken in de behandeling van clozapinegeïnduceerde tachycardie (Stryjer e.a. 2009). Propranolol heeft een groot aantal mogelijke bijwerkingen waaronder symptomen zoals duizeligheid en hoofdpijn, maar, hoewel sporadisch, ook depressie, psychotische fenomenen en verergering van huidaandoeningen. Het is vanwege het bronchospastische effect gecontra-indiceerd bij patiënten met asthma bronchiale.

Aanleiding voor het schrijven van dit artikel was het gecompliceerde beloop van de medicamenteuze behandeling bij een 25-jarige patiënt met schizofrenie.

GEVALSBESCHRIJVING

Bij patiënt A, een man van 25 jaar, was als kind een autistiforme stoornis gediagnosticeerd. Tussen zijn 16de en 23ste levensjaar gebruikte hij diverse drugs, waaronder speed, cocaïne en cannabis. Een jaar geleden werd hij voor het eerst opgenomen op een open opnameafdeling vanwege een paranoïde psychose. Hij werd later dat jaar heropgenomen op de vroege psychoseafdeling, waar de diagnose schizofrenie werd gesteld. De klinische symptomen waren paranoïde wanen, auditieve hallucinaties, desorganisatie, angst, cognitieve problemen zoals beperkte concentratie en slechtere informatieverwerking, en apathie.

Na onvoldoende effectieve behandelingen met risperidon tot 4 mg per dag en aripiprazol tot 30 mg per dag in de maanden na opname werd patiënt behandeld met clozapine op geleide van bloedspiegels, in een dosering van 400 mg met fluvoxamineadditie om de clozapinespiegel te verhogen en omdat patiënt niet meer dan 5 tabletten per dag wilde slikken. Hierop gingen de positieve symptomen geleidelijk in gedeeltelijke remissie, met name had hij minder last van becommentariserende auditieve hallucinaties, maar ook verminderde de paranoïdie. Patiënt kreeg obesitas (de body-mass index nam toe van 22,4 kg/m² bij opname tot 30,8 kg/m²) en daarnaast een hinderlijke tachy-

cardie van 110 tot 120 slagen per minuut. Propranolol werd gestart in een dosering tot 60 mg per dag met redelijk goed effect: de hartfrequentie werd teruggebracht naar 90 slagen per minuut, waardoor patiënt een minder gejaagd gevoel had.

Een aantal weken later werd opgemerkt dat patiënt rode schilferende huidlaesies op de handpalmen, voetzolen en behaarde hoofdhuid kreeg (zie foto 1 en 2). De differentiaaldiagnose was een allergische huidreactie door latex werkhandschoenen of psoriasis. Hij werd verwezen naar een dermatoloog die de diagnose psoriasis stelde en beta-methasoncrème voorschreef. Patiënt meldde dat hij nooit eerder soortgelijke huidklachten had gehad, maar zijn moeder vertelde dat hij als kind licht eczeem had. In de familie kwamen geen huidproblemen voor.

Elf maanden na de eerste opname werd patiënt gedurende drie weken opgenomen op de medisch psychiatrische unit van een algemeen ziekenhuis vanwege de in ernst toenemende psoriasis. Aldaar werd propranolol vervangen door ivabradine, dat een direct remmend effect heeft op de depolarisatie in de sinusknoop (DiFrancesco & Camm 2004) en ervoor zorgde dat de hartfrequentie gelijk bleef: gemiddeld 90 slagen per minuut. Door het staken van de propranolol verminderden de huidafwijkingen in ernst en grootte, maar ze verdwenen niet helemaal. Daarnaast was patiënt

FIGUUR 1 Rode schilferende huidlaesies aan de handpalmen ten tijde van het stellen van de diagnose



FIGUUR 2 Schilferende erosieve afwijkingen aan de voetzool passend bij psoriasis



zeer inactief en weet dat aan de last die hij ondervond van zijn psoriasis.

Bij patiënt ontwikkelde zich tevens een metabool syndroom met obesitas, hypertensie, marginale dyslipidemie en hyperglykemie. Een half jaar na ontslag uit de kliniek was de metabole stoornis redelijk stabiel, evenals de psoriasis. Deze bijwerkingen hadden echter het resocialisatietraject ernstig vertraagd vanwege de door patiënt ervaren beperkingen in dagelijks functioneren, in combinatie met de op dat moment onhaalbare toekomstplannen over zelfstandig wonen en werken.

BESPREKING

Clozapinegeïnduceerde tachycardie

De versnelde hartslag die bij gebruik van clozapine regelmatig voorkomt, treedt waarschijnlijk op als gevolg van het directe anticholinerge effect of secundair aan de bloeddrukdaling die clozapine kan veroorzaken. Deze tachycardie wordt gezien als een onschuldige bijwerking die meestal voor weinig klachten zorgt en goed behandelbaar is. Het is echter ook bekend dat clozapine kan zorgen voor repolarisatieafwijkingen op het ecg en het zorgt tevens voor een verhoogde kans op acute hartdood, evenals alle andere antipsychotica (Kang e.a. 2000; Ray e.a. 2009; Warner e.a. 2000).

Er is een ecg verricht bij deze patiënt ten tijde van clozapinegeïnduceerde tachycardie, nog voor deze behandeld werd met propranolol. Het ecg is beoordeeld door een ervaren internist. De frequentie was 102 slagen per minuut, er was sprake van een sinustachycardie met premature ventriculaire complexen en er waren geen verdere afwijkingen te zien die zouden kunnen duiden op ernstiger cardiologische afwijkingen.

Medicatiegeïnduceerde psoriasis

Huidaandoeningen zijn veelvoorkomend in de psychiatrische patiëntenpopulatie. In een algemeen psychiatrisch ziekenhuis werd een prevalentie van 77% gevonden (Mookhoek e.a. 2010).

Psoriasis is relatief zeldzaam in de algemene populatie, maar komt tevens veel meer voor bij opgenomen psychiatrische patiënten, met een prevalentie van 2% op woonafdelingen en een incidentie van 2% in de hele populatie binnen dezelfde instelling (Mookhoek e.a. 2011).

Psoriasis is een chronische huidaandoening waarbij de proliferatie van de epidermis versneld verloopt met als gevolg daarvan een rode huid met schilferende plaques. De exacte pathogenese van psoriasis is tot op heden niet ontdekt, wel is bekend dat het een auto-immuungemedieerde aandoening is en dat verschillende medicamenten psoriasis kunnen doen ontstaan, verergeren of doen opvlammen. Onder andere lithium, olanzapine, valproïnezuur, carbamazepine, fluoxetine en bètablokkers zijn bekend om dit psoriatogeen vermogen (Wolf & Ruocco 1999; Cohen e.a. 2005).

Er bestaan aanwijzingen dat de pathogenese van medicatiegeïnduceerde psoriasis anders is dan die van andere vormen van psoriasis (O'Brien & Koo 2006). Middels het invullen van de 'psoriatic drug eruption probability score' (Dika e.a. 2006), een vragenlijst om de waarschijnlijkheid van het oorzakelijk verband tussen medicatiegebruik en psoriasis vast te stellen, werd het als waarschijnlijk beoordeeld dat propranolol het middel is dat voor het ontstaan van psoriasis verantwoordelijk is in deze casus.

Een medicamenteus dilemma

Bij onze patiënt werd duidelijk dat het behandelen van bijwerkingen die medicatie heeft veroorzaakt voor nieuwe problemen kan zorgen. Het oorspronkelijke behandelingsdoel was de lijdensdruk door de positieve symptomen van schizofrenie te verlagen. Dat is gelukt dankzij clozapine. Helaas zijn andere aspecten die invloed hebben op de kwaliteit van leven door een cascade van gebeurtenissen verslechterd. Bij patiënt ontstond tachycardie, waarvoor propranolol gegeven werd, dat weer psoriasis luxeerde en waarvan hij veel last heeft. Patiënt geeft daarnaast zijn huidprobleem de schuld van zijn inactiviteit en zijn moeite

betaald werk te vinden terwijl het behandelteam inschat dat dit eerder het gevolg is van negatieve symptomen bij schizofrenie. Ook heeft zich bij hem inmiddels een metabool syndroom ontwikkeld als gevolg van de medicatie, en ook dit heeft een negatieve invloed op zijn niveau van functioneren en prognose.

De vraag achteraf is: wegen de voordelen van de behandeling op tegen de nadelen? Het huidige toestandsbeeld bij behandeling met clozapine – ondanks alle somatische problemen – is acceptabel voor het behandelteam en voor de patiënt. Het laatste is uiteraard de belangrijkste maatstaf. De kans dat een medicatiewisseling voor verbetering van de huidklachten zorgt, wordt klein geschat, en zou wél een risico op een recidiefpsychose vormen. Patiënt zet weer voorzichtig stappen richting een zelfstandig leven buiten een ggz-instelling en dat is mede te danken aan clozapine, ondanks de bijwerkingen.

CONCLUSIE

Het is voor artsen in het algemeen relevant om zich ervan bewust te zijn dat inductie of verergering van psoriasis als ernstige bijwerking op kan treden bij medicatie die frequent wordt voorgeschreven. Voor artsen werkzaam in de psychiatrie in het bijzonder is het belangrijk dat onder andere lithium, olanzapine, valproïnezuur, carbamazepine en fluoxetine een ongunstige invloed kunnen hebben op psoriasis of het ontstaan ervan kunnen luxeren. Daarnaast zijn bètablokkers een ‘beruchte’ medicijngroep wat betreft veroorzaken of verergeren van psoriasis. Artsen zouden bedacht moeten zijn op (een exacerbatie van) psoriasis als bijwerking van medicatie, en kunnen de ‘psoriatic drug eruption probability score’ invullen indien patiënten psoriatische huidrupties krijgen.

LITERATUUR

- Asenjo Lobos C, Komossa K, Rummel-Kluge C, Hunger H, Schmid F, Schwarz S, Leucht S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD006633.
- Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O’Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry* 1996; 169: 483-8.
- Cohen AD, Bonneh DY, Reuveni H, Vardy DA, Naggan L, Halevy S. Drug exposure and psoriasis vulgaris: case-control and case-crossover studies. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 299-303.
- Cohen D, Clozapinepluswerkgroep. Clozapinescreening: leukocytenbepaling volstaat niet meer. *Tijdschr Psychiatri* 2010; 52: 785-90.
- Conley RR. Optimizing treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 3): 44-8.
- DiFrancesco D, Camm JA. Heart rate lowering by specific and selective I(f) current inhibition with ivabradine: a new therapeutic perspective in cardiovascular disease. *Drugs* 2004; 64: 1757-65.
- Dika E, Varotti C, Bardazzi F, Maibach HI. Drug-induced psoriasis: an evidence-based overview and the introduction of psoriatic drug eruption probability score. *Cutan Ocul Toxicol* 2006; 25: 1-11.
- Kang UG, Kwon JS, Ahn YM, Chung SJ, Ha JH, Koo YJ, Kim YS. Electrocardiographic abnormalities in patients treated with clozapine. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 441-6.
- Kilian JG, Kerr K, Lawrence C, Celermajer DS. Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet* 1999; 354: 1841-5.
- Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 32-41.
- Mookhoek EJ, van de Kerkhof PC, Hovens JE, Brouwers JR, Loonen AJ. Skin disorders in chronic psychiatric illness. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1151-6.
- Mookhoek E, van de Kerkhof P, Hovens J, Brouwers J, Loonen A. Substantial skin disorders in psychiatric illness coincide with diabetes and addiction. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 392-7.
- O’Brien M, Koo J. The mechanism of lithium and beta-blocking agents in inducing and exacerbating psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2006; 5: 426-32.

- Peacock L, Solgaard T, Lublin H, Gerlach J. Clozapine versus typical antipsychotics. A retro- and prospective study of extrapyramidal side effects. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 124: 188-96.
- Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009; 360: 225-35.
- Sachdev P, Kruk J, Kneebone M, Kissane D. Clozapine-induced neuroleptic malignant syndrome: review and report of new cases. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15: 365-71.
- Stryjer R, Timinsky I, Reznik I, Weizman A, Spivak B. Beta-adrenergic antagonists for the treatment of clozapine-induced sinus tachycardia: a retrospective study. *Clin Neuropharmacol* 2009; 32: 290-2.
- Warner B, Alphas L, Schaedelin J, Koestler T. Clozapine and sudden death. *Lancet* 2000; 355: 842-3.
- Wolf R, Ruocco V. Triggered psoriasis. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 221-5.
- Yusufi B, Mukherjee S, Flanagan R, Paton C, Dunn G, Page E, Barnes TR. Prevalence and nature of side effects during clozapine maintenance treatment and the relationship with clozapine dose and plasma concentration. *Int Clin Psychopharmacol* 2007; 22: 238-43.

SUMMARY

Treatment of clozapine-induced tachycardia with propranolol complicated by psoriasis – D. van Dam, T.M. Bosch, E.J. Mookhoek, J.E. Hovens –
A 25-year-old male developed sinus tachycardia after given clozapine for treatment-resistant psychosis in schizophrenia. The tachycardia was treated successfully with propranolol for several weeks. The patient developed skin eruptions, later diagnosed as psoriasis. Propranolol is known to be capable of causing, evoking or aggravating psoriasis. Several other drugs commonly used in psychiatric practice are also known to cause psoriasis. Doctors need to be aware to the possible side-effects of such drugs because they can jeopardise the patient's wellbeing and reduce the efficacy of psychiatric treatment.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 54(2012)3, 285-289]

KEY WORDS beta-antagonists, clozapine, psoriasis, tachycardia

AUTEURS

DAAN VAN DAM is AIOS psychiatrie in Delta psychiatrisch centrum.

TESSA BOSCH is hoofdapotheeker in Delta psychiatrisch centrum.

EVERT-JAN MOOKHOEK is specialist ouderengeneeskunde en hoofd van het medisch centrum in Delta psychiatrisch centrum.

HANS HOVENS is psychiater, A-opleider psychiatrie in Delta psychiatrisch centrum en buitengewoon hoogleraar psychologie aan de Erasmus universiteit te Rotterdam.

Correspondentieadres: Daan van Dam, Delta psychiatrisch centrum, Postbus 800, 3170 DZ Poortugaal.

E-mail: d.van.dam@deltapsy.nl

Geen strijdige belangen meegegeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 27-6-2011.