

Venlafaksin Kullanımına Bağlı Akut Distoni: Olgu Sunumu

İpek Sönmez¹, Ferdi Köşger²

¹Doç. Dr., Yakınoğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı, Lefkoşa - KKTC
²Yard. Doç. Dr., Eskişehir Osmangazi Üniversitesi,
Tıp Fakültesi, Eskişehir - Türkiye

ÖZET

Venlafaksin kullanımına bağlı akut distoni: Olgu sunumu

Antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal sendromlar iyi araştırılmış olmasına rağmen, antidepresanlara bağlı ekstrapiramidal sendromlar yeterince incelenmemiştir. Bugüne kadar yapılan araştırmalar daha çok Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri ile ilgilidir. Antidepresan kullanımına bağlı ekstrapiramidal sendrom gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyet ve eş zamanlı kullanılan ilaçların CYP2D6 inhibisyonu etkileşimidir. Bu olgu klinik olarak son derece önemli ve müdahale gerektiren bir yan etki olan ekstrapiramidal sendromun, venlafaksin gibi bir Serotonin Noradrenalin Gerilim İnhibitörüne bağlı olarak da gelişebileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Distoni, ekstrapiramidal sendrom, venlafaksin

ABSTRACT

Venlafaxine-induced acute dystonia: a case report

Although mechanisms underlying neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms have been well researched, extrapyramidal symptoms associated with antidepressants are understudied. Research conducted to date is more concerned with selective serotonin reuptake inhibitors. Recognized risk factors for extrapyramidal symptoms associated with antidepressants are advancing age, female sex, and pharmacokinetic interaction of concurrently used drugs with CYP2D6 inhibition effect. This case is presented to emphasize that the occurrence of extrapyramidal symptoms, which are clinically important side effects requiring intervention, may be related with venlafaxine, a serotonin noradrenaline reuptake inhibitor.

Keywords: Dystonia, extrapyramidal syndrome, venlafaxine



Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Doç. Dr. İpek Sönmez,
Yakınoğu Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri
Anabilim Dalı, Lefkoşa, KKTC

Telefon / Phone: +90-392-675-1000

Elektronik posta adresi / E-mail address:
dr_ipeks@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
9 Şubat 2015 / February 9, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:
7 Mart 2015 / March 7, 2015

GİRİŞ

Antipsikotiklere bağlı ekstrapiramidal sendromlar (EPS) nöroanatomik, nörofizyolojik ve nörokimyasal olarak iyi araştırılmış olmasına rağmen, antidepresanlara bağlı EPS yeterince incelenmemiştir (1). Antidepresanlara bağlı EPS ile ilgili ilk bildiri 1959'da yayınlanmıştır (2), fakat 1980'lerde Seçici Serotonin Gerilim İnhibitörleri (SSGİ)'nin yaygın kullanıma girmesine kadar bu alanda önemli çalışma yapılmamıştır. Antidepresan ilaç kullanan birçok olguda parkinsonizm, distoni, akatizi ve diskinezi gibi ekstrapiramidal semptomlar bildirilmiştir (3). Bugüne kadar yapılan araştırmalar daha çok SSGİ'leri ile ilgilidir. Hareket bozukluğuna neden olan SSGİ'ler fluoksetinin yanı sıra, paroksetin, fluvoksamin, essitalopram, sitalopram ve sertralindir (1). Hollanda'da yapılan ve 1985-1999 yılları arasındaki 24263 ilaç yan etki bildirilerini inceleyen bir çalışmada SSGİ'lerinin diğer antidepresanlara göre daha sık EPS'ye neden olduğu bildirilmiştir (4).

Olgu bildirimleri sayısı ve serotoninin striatumdaki antidopaminerjik etkisine dayanarak, SSGİ'lerinin diğer antidepresanlara göre daha sık EPS oluşturduğu söylenebilir (5). SSGİ kullanımında EPS yan etkisi sıklığının 1/1000 veya daha az olduğu bildirilmiştir (6).

Leo (7), SSGİ'lerine bağlı EPS gelişen 71 olgu bildirmiştir ve bu olgularda en sık görülen yan etkiler olarak akatizi (%45), distoni (%28), parkinsonizm (%14) ve tardiv diskinezi benzeri durumları (%11) belirtmiştir.

Venlafaksin ve aktif O-desmetil metaboliti serotonin, norepinefrin ve dopamin geri alımını inhibe eder. 75-150mg/gün dozlarında venlafaksin seçici olarak serotonin geri alımını inhibe eder. Bu durum venlafaksin SSGİ benzeri etki yapmasına neden olur. 150mg/gün üzerindeki dozlarda ise, venlafaksin seçici olmayan serotonin geri alım inhibitörü olarak etki eder (8). SSGİ'lere bağlı EPS'nin striatumda serotonin, dopamin nörotransmisyonunu inhibe edici etkisi nedeniyle ortaya çıkabileceği bildirilmiştir.

Tablo 1: Literatürde venlafaksin kullanımı ile ilişkili bildirilen ekstrapiramidal semptomlar

Hasta, yaş, cinsiyet	Günlük doz	Ekstrapiramidal semptomlar	Eş zamanlı tedavi	Tanı	Çalışma
A- 83, E	150mg	Parkinsonizm	Enalapril	Depresif bozukluk	Garcia-Parajua ve ark., 2003
B- 40, E	150mg	Akatizi	Yok	Depresif bozukluk	Lai CH, 2013
C- 69, E	150mg	Akatizi	Metoprolol, Glipizid, Metformin, Aspirin, Valproik asit	Demans	George ve Campbell, 2012
D- 53, K	150mg	Akatizi ve üst ekstremitelerde hareket bozukluğu	Methimazole, Amplodipine, Bisoprolol, Clopidogrel, Glipizide, Prednizon, Lansoprazol	Depresif bozukluk	Ng ve ark., 2009
E- 46, K	112.5mg	Tremor	Lityum	Depresif bozukluk	Geber ve ark., 2013
F- 50, E	150mg	Bruksizm	Klonazepam, omeprazol	Bipolar bozukluk Tip I	Brown ve Hong, 1999
G- 33, K	225mg	Akatizi	Mesolamin	Depresif bozukluk	Grover ve Valaparla, 2014
H- 29, K	75mg	Distoni	Yok	Depresif bozukluk	Fonseca ve ark., 2010

E: Erkek, K: Kadın

Striatumdaki antidopaminerjik etki, normal koordinasyon ve hareketi bozarak EPS'ye neden olur (4,9). Venlafaksin de serotonin geri alımını inhibe ettiği için, SSGİ'lere benzer yan etkiler ortaya çıkarabilir.

Antidepresan kullanımına bağlı EPS yan etkisinin kadınlarda erkeklere göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (10). Bu durum, kadınlarda antidepresana bağlı EPS yatkınlığının daha fazla olması ile birlikte, depresyon yaygınlığı ve tedavi için başvurunun kadınlarda daha yüksek olmasıyla ilişkili olabilir (7). EPS gelişimi için tanımlanmış risk faktörleri ileri yaş, kadın cinsiyet, eş zamanlı kullanılan ilaçların CYP2D6 inhibisyonu etkileşimidir (1). Günümüze kadar venlafaksine bağlı ortaya çıkan EPS olguları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Burada yazında bildiğimiz kadarıyla venlafaksine bağlı distoni gelişen ikinci olguyu sunuyoruz. Bu olgu klinik olarak son derece önemli ve müdahale gerektiren bir yan etki olan EPS'nin, venlafaksin gibi bir Serotonin Noradrenalin Geri Alım İnhibitörüne (SSGI) bağlı olarak da gelişebileceğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU

Yirmi iki yaşında, kadın, üniversite öğrencisi, bekar, öğrenci yurdunda yaşıyor. Psikiyatri polikliniğine mutsuzluk, karamsarlık, enerji azlığı, odasından dışarı çıkmak istememe ve ders başarısında düşme yakınmaları ile başvurdu. Yaklaşık 6 aydır yakınmaları olan hastaya

4 ay önce başvurduğu doktor tarafından fluoksetin 20mg/gün başlanıp doz 60mg/güne çıkılmış. Hasta tedaviyi 2 ay süresince kullanmış ancak yakınmalarında gerileme olmamış.

Hastanın özgeçmişinde daha önce geçirdiği bir ruhsal bozukluk ve fiziksel hastalık öyküsü yoktu. Ruhsal durum muayenesinde psikomotor aktivitesi yavaşlamıştı. Depresif duygulanım gözlemlendi, depresif duygudurum tanımlandı. Alçak ses tonu ile konuşuyordu. Çağrışımlar düzgün, amacına uygundu. Düşünce içeriğinde başarısızlık, değersizlik, umutsuzluk düşünceleri vardı. Algı kusuru saptanmadı. Gerçeği değerlendirmesi tamdı. Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) (11) uygulanan hastanın puanı 45 idi. Soygeçmişinde teyzesinde yineleyici depresif bozukluk tanısının olduğu düşünüldü.

Hastaya ICD 10'a (12) göre depresif nöbet tanısı konuldu. Venlafaksin XR 75mg/gün tedavisi başlanıp 1 hafta sonra dozun 150mg/güne çıkılması ve iki hafta sonra poliklinik kontrolü önerildi. Hasta tedavinin beşinci günü acil servise boynunda kasılma yakınması ile başvurdu. Acil serviste değerlendirilen hastada boyun bölgesinde distoni saptandı. Biperiden ampul kas içi uygulanan hastada distoni bulgusu otuz dakika içinde geriledi. Hastanın öyküsünde ve kayıtlarında bir gece önce de akut distoni nedeniyle acil servise başvurduğu ve biperiden ampul ile rahatladıktan sonra taburcu edilip psikiyatri poliklinik kontrolü önerildiği öğrenildi. Hasta venlafaksini düzenli olarak

kullanmış ve başka bir yan etki yaşamamış. Nöroloji konsültasyonunda organik nedenleri dışlamak için istenen Beyin Bilgisayarlı Tomografi Görüntüleme, tam kan sayımı, biyokimya, tiroid fonksiyon testleri, B12 vitamin düzeyi testlerinin sonucu normaldi. Hastada venlafaksine bağlı ekstrapiramidal yan etki düşünülerek farklı bir gruptan antidepresan olan sitalopram 20mg/gün başlandı ve hasta bir hafta sonra poliklinik kontrolüne çağrıldı. Kontrol muayenesinde EPS saptanmadı. Depresif yakınmaları devam ediyordu. Bir ay sonraki kontrolde ise yine EPS yoktu ve BDÖ puanı 30'du. Sitalopram 40mg/güne çıkıldı. İkinci aydaki görüşmede hastanın BDÖ puanı 16 idi ve Bilişsel Davranışçı Terapi de başlanarak tedavisinin devamı önerildi.

TARTIŞMA

Hastamıza distoni bulgusunun venlafaksin kullanımından sonra gelişmesi ve ilaç kesildikten sonra tekrarlamaması, hastamızın genç olması, fiziksel hastalık öyküsü ve başka ilaç kullanımının olmaması, laboratuvar tetkiklerinin normal sınırlarda olması nedeniyle venlafaksine bağlı distoni tanısı koyduk.

İlaç yan etkileri Naranjo'nun ilaç yan etki olasılığı skalası (Adverse drug reaction (ADR) probability scale) ile değerlendirilebilmektedir (13). Bu ölçeğe göre 9 ve üzeri puan kesin, 5-8 puan arası kuvvetle muhtemel, 1-4 puan arası olası, sıfır puan şüpheli olarak değerlendirilmektedir. Olgumuza ölçek uygulandığında; venlafaksinle distoni oluştuğuna dair literatürde daha önceden yayınlar olması (1 puan), distoninin şüpheli ilacı verdikten sonra ortaya çıkması (2 puan), yan etkinin özgül bir antagonist verilmesinden sonra düzelmesi (1 puan), ilaç dışında distoniye neden olabilecek başka bir nedenin saptanmaması (2 puan), yan etkinin objektif bir kanıtla doğrulanması (1 puan) (hastamızda yan etki nörolojik muayene ile doğrulanmıştır) ile toplam 7 puan almaktadır. Bu bilgi yan etkinin kuvvetli olasılıkla venlafaksine bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Bugüne kadar venlafaksine bağlı distoni gelişen bir olgu bildirilmiştir (14). Depresyon tanısı ile venlafaksin başlanan 29 yaşındaki kadın hastada, ilacı aldıktan

iki saat sonra dilde hareket bozukluğu ve boyunda torsiyon gözlemlendiği, biperiden ile bulguların gerilediği bildirilen olgu sunumunda, hastada daha sonra yakınmaların çok sık tekrarladığı ve ilk başvurunun venlafaksine bağlı hareket bozukluğu, sonrakilerin ise hastanın ilk başvurudan öğrendiği konversiyon doğasında hareket bozuklukları olduğu belirtilmiştir. Şimdiye kadar venlafaksine bağlı akatizi gelişen 4 olgu bildirilmiştir (15-18). Bu olgular 53, 69, 40 ve 33 yaşlarında olan, üçünde eşlik eden fiziksel hastalık ve çoklu ilaç kullanımını saptanan hastalardı. Hastamızda ve daha önce sunulan venlafaksine bağlı distoni olgusunda (14) ise genç yaş, eşlik eden fiziksel hastalık olmaması ve venlafaksin dışında ilaç kullanmama ortak özelliklerdir. Venlafaksine bağlı akatizi ve distoni olguları arasındaki bu fark dikkat çekicidir. Bu bilgiler ışığında venlafaksine bağlı akatizinin distoniden farklı bir nedenle oluştuğu düşünülebilir. İlaça bağlı akatizide Lane'nin (19) bildirdiği gibi, ventral tegmental alana uyarı gönderen serotonerjik ve noradrenerjik nöronların dopamin transmisyonu üzerindeki inhibitör etkileri önemli olabilir. Bu durum SSGİ'lerine ve venlafaksine bağlı akatiziyi açıklayabilir.

Venlafaksin CYP2D6 tarafından metabolize edilmektedir. Preskorn ve arkadaşları (20) CYP2D6 polimorfizminden dolayı yavaş metabolize eden kişilerde yavaş salımlı venlafaksin kullanımından sonra daha yüksek ilaç plazma konsantrasyonu saptandığını bildirmişlerdir. Yapılan başka bir çalışmada da sitokrom P450 enzim ve serotonin-dopamin taşıyıcı ve reseptör polimorfizmlerinin SSGİ kullananlarda EPS oluşumu için önemli olduğu ileri sürülmüştür (21). Son yıllarda çalışılmakta olan P450 enzim sistemi ve serotonin-dopamin taşıyıcı ve reseptör polimorfizmleri olgumuzda da distoni gelişiminde rol oynayan etkenler olabilir.

Sonuç olarak depresyon ve anksiyete bozukluklarında oldukça yaygın olarak kullanılan ilaçlardan olan venlafaksin ve diğer antidepresanların EPS yan etkilerinin olabileceği ve klinik deneyimde EPS saptanan hastalarda bu ilaç gruplarının da özellikle sorgulanması gerektiğini, bu konuda hastalara da bilgi verilmesinin uygun olacağını önerebiliriz. Antidepresanların EPS yan etkileri ile ilgili geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Madhusoodanan S, Alexeenko L, Sanders R, Brenner R. Extrapyramidal symptoms associated with antidepressants: a review of the literature and an analysis of spontaneous reports. *Ann Clin Psychiatry* 2010; 22:148-156.
2. Foster AR, Lancaster NP. Disturbance of motor function during treatment with imipramine. *Br Med J* 1959; 2:1452-1453. **[CrossRef]**
3. Gill HS, DeVane CL, Risch SC. Extrapyramidal symptoms associated with cyclic antidepressant treatment: a review of the literature and consolidating hypotheses. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17:377-389. **[CrossRef]**
4. Schillevoort I, Van Puijenbroek EP, de Boer A, Roos RA, Jansen PA, Leufkens HG. Extrapyramidal syndromes associated with selective serotonin reuptake inhibitors: a case-control study using spontaneous reports. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17:75-79. **[CrossRef]**
5. Kapur S, Remington G. Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1996; 153:466-476. **[CrossRef]**
6. Coulter DM, Pillans PI. Fluoxetine and extrapyramidal side effects. *Am J Psychiatry* 1995; 152:122-125. **[CrossRef]**
7. Leo RJ. Movement disorders associated with the serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:449-454. **[CrossRef]**
8. Venlafaxine and extrapyramidal effects. http://www.lareb.nl/LarebCorporateWebsite/media/publicaties/kwb_2004_2_venla.pdf. Accessed February 20, 2015.
9. Caley CF. Extrapyramidal reactions and the selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997; 31:1481-1489.
10. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother* 1998; 32:692-698. **[CrossRef]**
11. Hisli N. Beck Depresyon Envanteri'nin üniversite öğrencileri için geçerliği güvenilirliği. *Psikoloji Dergisi* 1989; 7:3-13.
12. Dünya Sağlık Örgütü. ICD-10 Ruhsal ve Davranışsal Bozukluklar Sınıflandırması Klinik Tanımlamalar ve Tanı Kılavuzları. Öztürk MO, Uluğ B (Çeviri Ed.) 1. Baskı, Ankara: Türkiye Sınır ve Ruh Sağlığı Derneği Yayını, 1993.
13. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E, Domecq C, Greenblatt DJ. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30:239-245. **[CrossRef]**
14. Fonseca L, Rodrigues M, Machado A. Psychogenic movement disorder after a venlafaxine-induced dystonia. *Mov Disord* 2010; 25:506-507. **[CrossRef]**
15. Ng J, Sansone RA, McDonald S. Akathisia and abnormal movements of the upper extremities with venlafaxine and methimazole. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31:388-390. **[CrossRef]**
16. George M, Campbell JJ 3rd. Venlafaxine causing akathisia: a case report. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24:E3-4. **[CrossRef]**
17. Lai CH. Venlafaxine-related akathisia side-effects and management in a depressed patient. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013; 67:127-128. **[CrossRef]**
18. Grover S, Valaparla VL. Venlafaxine induced akathisia: a case report. *Indian J Pharmacol* 2014; 46:660-661. **[CrossRef]**
19. Lane RM. SSRI-induced extrapyramidal side-effects and akathisia: implications for treatment. *J Psychopharmacol* 1998; 12:192-214. **[CrossRef]**
20. Preskorn S, Patroneva A, Silman H, Jiang Q, Isler JA, Burczynski ME, Ahmed S, Paul J, Nichols AI. Comparison of the pharmacokinetics of venlafaxine extended release and desvenlafaxine in extensive and poor cytochrome P450 2D6 metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29:39-43. **[CrossRef]**
21. Hedenmalm K, Guzey C, Dahl ML, Yue QY, Spigset O. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:192-197. **[CrossRef]**
22. Garcia-Parajua P, Alvarez Iniesta I, Magarinos M. Reversible and dose-related parkinsonism induced by venlafaxine. *Med Clin (Barc)* 2003; 120:759. (Spanish) **[CrossRef]**
23. Geber C, Ostad Haji E, Schlicht K, Hiemke C, Tadic A. Severe tremor after cotrimoxazole-induced elevation of venlafaxine serum concentrations in a patient with major depressive disorder. *Ther Drug Monit* 2013; 35:279-282. **[CrossRef]**
24. Brown ES, Hong SC. Antidepressant-induced bruxism successfully treated with gabapentin. *J Am Dent Assoc* 1999; 130:1467-1469. **[CrossRef]**