

# DÜŞÜNEN ADAM

The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences



## Author's Accepted Manuscript

Vortioksetine bağı ciddi dermatolojik bir yan etki: Bir olgu sunumu

Burak Okumus, Kader Semra Karatas, Asli Enzel Koc

To appear in: *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*

DOI: 10.14744/DAJPNS.2019.00064

Cite this article as: Burak Okumus, Kader Semra Karatas, Asli Enzel Koc. Vortioksetine bağı ciddi dermatolojik bir yan etki: Bir olgu sunumu, *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences*, DOI: 10.14744/DAJPNS.2019.00064

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted by the *Dusunen Adam The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences* editor for publication. As a service to our researchers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting galley proof before it is published in its final citable version. Please note that during the production process, typos or errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers pertaining to the manuscript.

Burak Okumuş, Kader Semra Karataş, Aslı Enzel Koç

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize

**Sorumlu Yazar:**

Burak Okumuş, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Rize

E-mail: okumusband@gmail.com

Tel: +90 553 773 4334

Accepted Manuscript

**Vortioxetine bağlı ciddi dermatolojik bir yan etki: Bir olgu sunumu****Özet**

Major depresif bozukluk, bir hastalığın neden olduğu özürllük açısından dünya çapında en büyük ikinci sağlık sorunudur ve ikinci kuşak antidepresanlar bu bozuklukta en sık kullanılan tedavilerdir. Vortioxetin, multimodal bir etki mekanizması olan son zamanlarda kullanıma giren bir antidepresandır. Vortioxetin kullanımı ile ilişkili bazı yan etkiler bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda ortaya çıkmayan yan etkiler, faz IV çalışmaları sırasında rapor edilebilir. Bu olgu sunumunda vortioxetin kullanımını takiben dermatolojik yan etki gelişen bir hastayı sunuyoruz.

**Anahtar kelimeler:** vortioxetin, döküntü, ekimoz

**A serious dermatological side effect due to vortioxetine: a case report****Abstract**

Major depressive disorder is the second largest health care problem worldwide in terms of illness-induced disability and second-generation antidepressants are the most commonly used treatments in this disorder. Vortioxetine is a recently introduced antidepressant with a multimodal mechanism of action. Some side effects associated with the use of vortioxetine have been reported. Side effects that do not occur in clinical trials can be reported during phase IV studies. In this case report, we present a patient who developed dermatological adverse reactions following vortioxetine use.

**Key words:** Vortioxetine, skin eruption, ecchymosis

## GİRİŞ

Major depresif bozukluk (MDB) oldukça yaygın görülen ve hayat kalitesini düşürebilen bir durumdur (1). MDB' nin biyolojik alt zemini yeterince aydınlatılamamış olsa da mevcut teoriler nöroplastisite, nörotrofin sinyalizasyonu, nöroinflamasyonun rolü, hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin hiperaktivitesi ve en önemlisi monoaminerjik nörotransmisyon ile ilgili sorunlara odaklanmaktadır (2). MDB' de serotonerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerin anormalliklerine vurgu yapan son hipotez, antidepresan ilaç gelişiminin temel taşı olmaya devam etmekte ve buna uygun şekilde literatürde genellikle orta veya şiddetli depresif epizodlar için selektif serotonin (5-HT) geri alım inhibitörleri (SGAİ) ve 5-HT, noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNGAİ) olan antidepresanların tedavide tercih edildiği gözlenmektedir (1,2). Ancak sınırlı etkinlik, düşük remisyon oranları, hastanın tedaviye uyumunu etkileyebilecek kilo değişiklikleri, cinsel işlev bozukluğu, uykusuzluk gibi istenmeyen ilaç yan etkileri ve tedaviye direncin gözlenmesi nedeniyle yeni tedavi stratejilerine ihtiyaç duyulmaktadır (1,3). Bu amaçla klinik kullanıma dahil olan vortiksetin ise farklı etki mekanizması olan güncel bir antidepresandır (1). Vortiksetin; 5-HT taşıyıcı inhibitörü, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> ve 5-HT<sub>1</sub> - D reseptör antagonisti, 5-HT<sub>1</sub> - B kısmi agonisti ve 5HT<sub>1</sub> - A agonisti gibi etkileri bulunan multimodal aktiviteye sahip yeni bir antidepresandır (4). İn vivo klinik olmayan çalışmalar vortiksetinin beyin belirli alanlarında 5-HT, noradrenalin, dopamin, asetilkolin ve histamin seviyelerini arttırdığını göstermiştir (5). Plasebo kontrollü bir çalışma koşulu altında değerlendirilen antidepresanlar arasında, vortiksetin psikomotor hızı, yürütme kontrolü ve bilişsel kontrol üzerinde en büyük etkiye sahip ilaç olarak bulunmuştur (6). MDB' de kullanılan vortiksetinin; hastalarda subjektif olarak bildirilen halsizliği veya uyku halini arttırmadığı düşünülmektedir (7). Diğer SSRI'lar göre önemli bir kilo alımının olmaması ve daha düşük cinsel işlev bozukluğu yapması MDB tedavisinde avantaj olarak kabul edilmiştir. Vortiksetin kullanımıyla gastrointestinal yan etkiler (bulantı, kusma), baş dönmesi, terleme, baş ağrısı, ağız kuruluğu, hiponatremi ve uyku bozuklukları bildirilmiştir (5). Klinik kullanım için üretilen yeni ilaçların faz 4 öncesinde yürütülen ilaç geliştirme çalışmalarında yeterli popülasyona ulaşılamayacağından, tüm yan etki reaksiyonlarını (ADR) tespit etmek mümkün olmayacaktır. Bu nedenle, ADR'lerin tespiti ve ilaçların güvenilirliğiyle ilgili sonuçlar çok önemlidir (8). Olumsuz ilaç reaksiyonlarının erken tanınması ilaç yönetiminde çok önemlidir. Olumsuz ilaç reaksiyonları morbiditenin, acil servis başvurularının ve hastane yatışlarının ana nedenlerindedir. MDB tedavisi için önerilen vortiksetin dozu 5–20 mg / gündür (5). Vortiksetin kaynaklı dermatolojik yan etkiler yüz, boyun, kollar ve üst göğüs bölgesinde kızarıklık, kırmızı-mor lekeler ve cilt üzerinde kaşıntı olabilmektedir (9). Biz bu olgu sunumuyla, vortiksetin 20 mg/gün tedavisi alırken peteşial döküntülerle başlayan ve ardından kaşıntı, ödem ve ekimoz ile devam eden ciddi dermatolojik yan etkilerin gelişebileceğini bildirmeyi hedefliyoruz.

**OLGU**

34 yaş, kadın hasta, evli, psikiyatri kliniğimize isteksizlik, enerji kaybı, suçluluk duyguları, uykusuzluk, iştah kaybı, dikkat ve konsantrasyonda azalma, zaman zaman yaşadığı öfke patlamaları ile başvurdu. Alınan detaylı anamnezde 17 sene önce öfke patlamaları, isteksizlik, iştah kaybı ve buna bağlı istemsiz kilo verme şikayetleri ile ilk psikiyatri başvurusunu gerçekleştirdiğini ifade etti. Sertralin 50 mg/gün ve mirtazapin 15 mg/gün tedavisinin düzenlendiğini ve bu tedaviyi 2 sene düzenli kullandığını aktardı. 10 sene önce kendisinde benzer şikayetlerin tekrar olması üzerine essitalopram 10 mg/gün ve mirtazapin 15 mg/gün ile 9 ay tedavi edildiğini aktardı. 6 sene önce hastalığının nüksetmesi üzerine venlafaksin 300 mg/gün tedavisini 2 sene kullandığını ifade etti. Hasta bu tedavilerden kısmi fayda gördüğünü belirtti. Son 4 senedir tedavi görmeyen hasta keyifsizlik, konsantrasyon sorunları, öfke patlamaları, uyku miktarında azalma, iştahsızlık yakınmaları ile 2 ay önce kliniğimize başvurdu. Yapılan klinik görüşme neticesinde DSM-5'e göre Major depresif bozukluk tanısı koyulan hastaya ilk 4 gün vortiksetin 5 mg/gün ve devamında vortiksetin 10 mg/gün olacak şekilde tedavisi düzenlendi. İki ay vortiksetin 10 mg/gün tedavisi alan hastanın şikayetlerinde kısmi iyileşme tariflemesi üzerine, vortiksetin 20 mg/gün dozuna çıkarıldı. Dört gün sonrasında peteşial döküntü başlaması, ardından kaşıntı ve bilateral popliteal alanlarda ekimozun olması üzerine tekrar tarafımıza başvurdu. Hastanın hematolojik parametrelerinde patolojik bulgu elde edilmedi. Dermatoloji, hematoloji ve kardiyovasküler cerrahi kliniklerine yönlendirilen hastaya yapılan ileri tetkik ve incelemeler neticesinde altta yatan başka bir neden tespit edilemedi. Lezyonların ilaca bağlı olduğu düşünülerek ilaç kesildi. Hastanın dermatolojik lezyonları 4 gün içerisinde geriledi, iki hafta içinde de tamamen geçti.

Özgeçmiş: Normal doğumla hastanede komplikasyonsuz doğan hastanın bebeklik çağında geçirdiği hastalık tanımlanmadı. Temizlik eğitimi, yürüme ve konuşması zamanında olduğu ifade edildi. İlk adetini 10 yaşında gördüğünü belirtti. Üniversite mezunu, ailesi ve kendisinden alınan bilgilere göre sosyal ilişkilerinin hastalık dönemleri dışında iyi olduğu belirtildi. İki kere evlendiğini, birinci evliliğinden 1 çocuğu olduğunu, 3 ay önce ikinci evliliğini yaptığını ifade etti. Alkol, madde kullanmadığı, ek bir sistemik hastalığının olmadığı, benzer şikayetlerle major depresif bozukluk tanısı aldığı saptandı.

Soygeçmiş: Hastanın annesi, anneannesi ve 1 kız kardeşinin tekrarlayan dönemler şeklinde AD ilaç kullanımı öyküsü olduğu, babasının adını bilemediği kemik iliğini tutan hemotolojik bir maligniteden dolayı vefat ettiği öğrenildi.

Fizik muayene ve laboratuvar bulguları: Vital bulgularının, nörolojik ve diğer sistem muayenelerinin normal sınırlarda olduğu tespit edildi. Hematoloji, dermatoloji ve kalp damar cerrahisi

konsültasyonları yapılan hastanın ileri tetkik ve değerlendirmeleri sonucunda patolojik bulgu elde edilmedi. Boy: 160 cm, Ağırlık: 48 kg, Beden Kitle İndeksi (BKİ): 18.75 kg/m<sup>2</sup> tespit edildi.

Laboratuvar bulguları: Hematolojik ve biyokimyasal parametrelerinde normal sınırlarda olduğu tespit edilen hastanın hormon tahlillerinde olağan sonuçlar gözlemlendi (tiroid fonksiyon testleri (TSH, t3, t4), parathormon, serüloplazmin, vaskülit belirteçleri, vitamin B12, ferritin, folik asit normal sınırlarda). Protrombin zamanı, aktif parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen seviyesi, trombosit fonksiyon testleri, kanama zamanı periferik yayma testlerinin sonuçları normal tespit edildi.

Kraniyal Manyetik Rezonans görüntüleme (MRG) yönteminde patolojik bulgu tespit edilmedi. Elektro Ensefalogram (EEG)'da normal sınırlarda uyanıklık ritmi gözlemlendi.

Ruhsal Durum Muayenesi: Dış görünümünde hastanın öz bakımı kısmi azalmış ve zayıf olduğu gözlemlendi. Yaşında gösteren hastanın görüşmeye istekli olduğu, ancak konuşma miktarının azalmış olduğu gözlemlendi. Duygudurum deprese, duygulanımı disforikti. Bilinç açık, oryante ve koopereydi. Algılamada patolojik bulgu saptanmadı. Düşünce içeriğinde mevcut klinik tablo ve yan etkilerin ruminatif şekilde yoğunlaşma saptandı. Yakın bellekte çağırma sorunu olduğu, dikkatinin azaldığı tespit edildi. Soyut düşünce, gerçeği değerlendirme ve yargılama sürecinin olağan olduğu gözlemlendi. Dışa vuran davranışlarında psikomotor yavaşlama ve yardıma ihtiyacı olduğu gözlemleniyordu.

## TARTIŞMA

Klinik kullanıma giren ilaçların faz 4 çalışmalarının devam etmesinin amaçları içerisinde düşük frekanslı olumsuz olayların tespiti, bilinen risklerin daha güvenli izleminin yapılabilmesi, pediatrik ve farklı klinik popülasyonlar için tedavi rehberleri oluşturulabilmesi bulunmaktadır. Aday bileşiğin gerçek dünyadaki etkinliği ve klinik denemeler sırasında oluşmayan yan etkileri bu aşamada tespit edilebilir. Klinik denemeler çok özel koşullar altında yapıldığından gözlemlenen yan etki oranları, klinik uygulamada gözlenen oranları yansıtmayabilir. Son yirmi yılda yeni klinik kullanıma giren ve büyük umutlarla kullanılmaya başlanan psikotrop ilaçlardan vortiksetinin etkinliği hakkında diğer SGAİ' lere göre daha iyi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır (5). Diğer SGAİ' lere göre önemli bir kilo alımının olmaması, daha düşük cinsel işlev bozukluğu yapması ve hastalarda subjektif olarak bildirilen halsizliğin veya uyku halinin olmaması vortiksetinin MDB tedavisinde avantajlı olabileceğini düşündürmektedir (5, 7). Ancak ilacın monografında sadece kaşıntı olduğu bildirilmiştir (5). Geçmişte yapılan literatür çalışmaları incelendiğinde antidepresan kaynaklı cilt reaksiyonlarının; genellikle hafif ilaç kaynaklı eksantemlerle kendini gösterebildiği, nadir olarak yaşamı tehdit eden sistemik reaksiyonlar şeklinde olabildiği tespit edilmiştir. Antidepresan kullanımı ile ilişkili ciddi cilt komplikasyonları; eritema multiforme (EM), Stevens-johnson sendromu (SJS), toksik epidermal

nekrolizis (TEN), akut yaygın eksantematöz püstülozis (AYEP), ilaç kaynaklı hipersensitivite sendromu (İKHS) şeklinde sıralanabilir (10). Psikiyatrlar ve Dermatologlar; buna benzer durumların veya farklı bozuklukların tedavisinde beraber çalışarak, son yıllarda psikodermatolojinin konsültasyon liyezon psikiyatrisi içinde önemli bir çalışma alanı olmasına neden olmuştur(11). Bu açıdan bakıldığında literatürde EM ile ilişkili antidepresanlar; mianserin, sertralin, trazodon ve bupropion olarak tespit edilmiştir(12, 13). Antidepresan ilaçlardan sonra SJS / TEN' in olası oluşumuyla ilgili ilk bilgilerden biri 1990' larda ortaya çıktı ve SSRI grubundaki fluoksetin ve sertralin gibi ilaçların kullanımına dikkat çekildi. 1994 yılında paroksetin başlandıktan sonra şiddetli TEN gelişen ilk hasta bildirildi. Geçmiş yıllarda mirtazapin sonrası ortaya çıkan SJS semptomlarının olasılıkları ile ilgili yeni raporlar yayınlandı (10). Olgumuzunda SJS olasılığı göz önüne alınarak yapılan dermatoloji konsültasyonunda SJS ile ilişkili bir klinik olmadığı ancak vortiksetin ile ilişkili bir dermatolojik yan etki olabileceği düşünülmüştür. Literatürde AYEP ile ilişkili olduğu düşünülen antidepresanlar arasında sertralin ve amoksapin bulunmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalar içerisinde, sitalopram, fluoksetin ve amitriptilin sonrası sistematik semptomların eşlik ettiği İKHS olasılığı tanımlandı (10). Literatürde sertralin, venlafaksin ve essitalopram kullanımı sonucu oluşan ekimoz ile ilgili olgu bildirimleri mevcut olsa da vortiksetin ile ilgili kısıtlı sayıda olgu bildirimleri mevcuttur (14 -17). Özellikle 5-HT geri alım inhibitörleri olmak üzere antidepresan tedavileri ardından anormal kanamalar bildirilmiştir (18). Bu ilaçlara bağlı hematolojik yan etkiler nadir değildir ve en sık görülen bulgular vajinal kanama, epistaksis, purpura, hematüri, intrakraniyal kanama ve rektal kanamadır. Bu hematolojik yan etkilerin altında yatan moleküler mekanizmalar 5-HT'nin periferik etkilerini, özellikle trombosit agregasyonu ve vasküler düz kas tonusu üzerindeki normal sürecin bozulmasını içerir (19). Ek olarak norepinefrin geri alım inhibitörleri (duloksetin, milnasipran ve venlafaksin) ilaca bağlı kan basıncındaki artışın etkisiyle kanama riskini dolaylı olarak artırabilmektedirler. Norepinefrin ve 5-HT geri alım inhibitörleri (duloksetin ve venlafaksin) yalnızca norepinefrin geri alım inhibisyonuna kıyasla artmış bir kanama riski ile ilişkili olabilir (20). Vortiksetin ise 5-HT, norepinefrin, dopamin, asetilkolin, histamin, glutamat, gama-aminobütirik asit sistemleri dahil olmak üzere bir çok sistemde nörotransmisyonu module ederek antidepresan etkisini gösterir (20).

Bir psikotropun neden olduğu hematolojik yan etkinin teşhisi, ancak altta yatan fonksiyonel bir trombosit bozukluğu olasılığı dışlandıktan sonra yapılabilir. Vakamızda hematolojik parametreler ve periferik yaymalarda normal sınırların dışında veri elde edilmedi (20). Olgunun tedavisinin kesilmesinin ardından ek tedavi gereksinimi olmaksızın lezyonların gerilemesi mevcut tablonun vortiksetine ve doz artışıyla (10 mg/gün'den 20 mg/gün'e çıkılması) ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Ciddi advers olayların insidansının vortiooksetin 5-10 mg/gün dozlarında %2.9 ve vortiooksetin 15-20 mg dozlarında ise %2.2 olduğu belirtilmektedir (21). Literatüre baktığımızda vortiooksetin 10 mg ile 3. ayında ekstremitelerinde ödem peteşi ve ekimoz gelişen, vortiooksetin 5 mg ile 5. haftasında aşırı kaşıntısı olan ilacın kesilmesiyle dermatolojik bulguları gerileyen 2 vaka sunumu vardır (5). Bizim olgumuzda vortiooksetin 10 mg/gün tedavisinin 20 mg/güne çıkılmasının 4. gününde ortaya çıkan peteşiyal döküntüler ardından başlayan kaşıntı ve buna sekonder oluşan ekimotik lezyonun oluşması; vortiooksetinin yüksek dozlarında ciddi yan etki sıklığının daha düşük görülebileceğine yönelik literatür bulguları ile uyumsuzdur. Farklı dozlarda benzer yan etkilerin görülmesi, major depresif bozukluk tedavisinde kişilerarası farklılıklara vurgu yapması açısından önemlidir.

Sonuç olarak; vortiooksetin dirençli major depresif bozukluk tedavisinde alternatif bir ilaçtır. Ancak vortiooksetinin majör depresif bozukluk tedavisi veya farklı klinik nedenlerden ötürü kullanımının artmasıyla birlikte ciddi yan etki olaylarının tespiti ve yönetimi, klinisyenler açısından farkındalık gerektiren bir durum olacak gibi görünmektedir. Klinisyenlerin vortiooksetin gibi güncel klinik kullanıma dahil olan ilaçlar konusunda dikkatli olmaları ve literatüre ek katkılarda bulunmaları önem arz etmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sagud M, Nikolac Perkovic M, Vuksan-Cusa B, Maravic A, Svob Strac D, Mihaljevic Peles A, Zivkovic M, Kusevic Z, Pivac N. A prospective, longitudinal study of platelet serotonin and plasma brain-derived neurotrophic factor concentrations in major depression: effects of vortioxetine treatment. *Psychopharmacology* 2016; 233:3259-3267.
2. Sowa-Kucma M, Panczyszyn-Trzewik P, Misztak P, Jaeschke R, Sendek K, Styczen K, Datka W, Koperny M. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacological Rep* 2017; 69:595-601.
3. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Vortioxetine 10 mg and 20 mg in Adults With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76:575-582.
4. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016; 30:242-252.



5. Cetin M, Kose S. Serious dermatological adverse effects of vortioxetine: Two cases. *Psychiat Clin Psych* 2018; 28:355-357.
6. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The Cognitive Effects of Antidepressants in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2015; 19:1-13.
7. Theunissen EL, Street D, Hojer AM, Vermeeren A, Van OA, Ramaekers JG. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93:493-501.
8. Subeesh V, Singh H, Maheswari E, Beulah E. Novel adverse events of vortioxetine: A disproportionality analysis in USFDA adverse event reporting system database. *Asian J Psychiatr* 2017; 30:152-156.
9. Ay R, Aytas Ö. Acneiform eruption associated with the use of vortioxetine. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology* 2019; 29:226-228. (Turkish)
10. Herstowska M, Komorowska O, Cubala WJ, Jakuszkowiak-Wojten K, Galuszko-Węgielnik M, Landowski J. Severe skin complications in patients treated with antidepressants: a literature review. *Postepy Dermatol Alergol* 2014; 31:92-97.
11. Shah B., Levenson JL. Use of psychotropic drugs in the dermatology patient: When to start and stop? *Clin Dermatol* 2018; 36:748-755.
12. Ford HE, Jenike MA. Erythema multiforme associated with trazodone therapy. *J Clin Psychiatry* 1985; 46:294-295.
13. Khan MA, Fitzgerald K. Low dose sertraline induced erythema multiforme in a child. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2012; 22:179-180.
14. Kohn S, Labbate LA. Venlafaxine and Ecchymosis. *Can J Psychiatry* 1997; 42:91.
15. Sarma A, Horne MK. Venlafaxine induced ecchymoses and impaired platelet aggregation. *Eur J Haematol* 2006; 77:533-537.

16. Kocbiyik S, Batmaz S, Turhan L, Yuncu OA, Caykoylu A. Resolution of ecchymotic lesions due to fluoxetine and escitalopram after introduction of reboxetine. *Cukurova Med J* 2015; 40:90–93. (Turkish)

17. Calhoun JW, Calhoun DD. Prolonged bleeding time in a patient treated with sertraline. *Am J Psychiatry* 1996; 153:443.

18. Vandel P, Vandel S, Kantelip J. SSRI induced bleeding: two case reports. *Therapie* 2001; 56:445–447.

19. Akbulut S, Yagmur Y, Gumus S, Babur M. Breast ecchymosis: Unusual complication of an antidepressant agent. *Int J Surg Case Rep* 2014; 5:129-130.

20. Gahr M, Zeiss R, Lang D, Connemann BJ, Hiemke C, Muehe R, Freudenmann RW, Schönfeldt-Lecuona C. Association between haemorrhages and treatment with selective and non-selective serotonergic antidepressants: Possible implications of quantitative signal detection. *Psychiatry Res* 2015; 229:257-263.

21. Salagre E, Grande I, Sole B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 2018; 11:48–59.