

Olanzapin Kullanımı ile İlişkili Epileptik Nöbet: Olgu Sunumu

Gülcan Güleç¹, Rukiye Yasemin Kılıç²

ÖZET:

Olanzapin kullanımı ile ilişkili epileptik nöbet: olgu sunumu

Antipsikotik ilaçların epileptik nöbet eşliğini düşürebildikleri bilinmektedir. Ancak bu etki tipik antipsikotiklerle belirgin olarak ortaya çıkmamaktadır. Bir atipik antipsikotik olan klozapin özellikle orta ve yüksek dozlarda epileptik nöbet riski ile ilişkilidir. Olanzapinin kimyasal yapı ve reseptör bağlanma profili gibi kimi özellikleri klozapin ile benzerdir. Bununla birlikte olanzapin ile ilişkili epileptik nöbet nadir olarak bildirilmiştir. Bu olgu sunumunda başka hiçbir epileptik nöbet riski olmayan ancak olanzapin kullanmaya başladıktan sonra nöbet geçiren iki olgu tartışılmıştır. Piyasaya sunulmadan önceki çalışmalar olanzapinin epileptik nöbet ile ilişkisinin minimal olduğuna işaret etse de klinisyenler olanzapinin epileptik nöbetlere neden olabileceğini göz önünde bulundurmamalıdır.

Anahtar sözcükler: Nöbet, antipsikotik, olanzapin, yan etki

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:134-137

ABSTRACT:

Seizure associated with olanzapine: case report

Although it is well known that antipsychotic drugs can lower the seizure threshold, the traditional antipsychotic drugs usually do not substantially affect seizure risk. Clozapine has a clinically relevant seizure risk especially in middle and high doses. Olanzapine shares with clozapine some aspects of its chemical structure and receptor binding profile. However olanzapine related seizures have rarely been reported. We report two cases of seizures in olanzapine receiving patients that they have no additional seizures risk. Although premarketing studies have indicated that olanzapine may be associated with minimal seizure liability, clinicians should be aware that olanzapine may cause seizures.

Key words: Seizure, antipsychotic, olanzapine, adverse effect

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2007;17:134-137

GİRİŞ

Atipik antipsikotikler tipik antipsikotikler ile karşılaştırılabilir etkinlikte sahip olmakla birlikte yapıları, reseptör afiniteleri ve yan etki profilleri açısından onlardan farklıdır. Bu yeni grup antipsikotiklerin striatal dopamin sistemine kıyasla mezolimbik dopamin sisteminde daha etkin olması ve 5HT₂/D₂ reseptör blokaj oranlarının daha yüksek olması ekstrapramidal sistem yan etkilerinin tedavi edici dozlarda çok daha az ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte atipik antipsikotiklerin yaygın kullanımı ile kilo alımı, insülin duyarlılığı, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi gibi tipik antipsikotiklerin yaygın kullanıldığı dönemlerde sık rastlanmayan metabolik sorunlar daha fazla ortaya çıkmaktadır (1).

Antipsikotik ilaçların epileptik nöbet eşliğini düşürebileceği ve bu yolla nöbet riskini artırabileceği bilinmesine rağmen, tipik antipsikotiklerin epileptik nöbet riskine önemli bir katkısı bulunmamakta ve nöbet eğilimi olan kişilerde yüksek potensli tipik antipsikotiklerin tercih edilmesi önerilmektedir (2,3). Atipik antipsikotikler için ise epileptik nöbet oluşturma etkisi en iyi bilineni klozapin olup, doza bağlı olarak tedavi sırasında nöbet insidansı %1.3-%10 olarak bildirilmektedir (3-5).

Olanzapin yapısal olarak bir thienobenzodiazepin derivativesi olan ve farmakolojik profili klozapin benzeyen atipik bir antipsikotiktir. Şizofreni hastalarında ilk kez 1995 yılında kullanılmış olup (6), piyasaya sunulmasından önce yapılan çalışmalar sonucunda epileptik nöbet oluşturma riski %0.88 olarak bildirilmiştir.

¹Öğr. Gör. Dr., ²Araş. Gör., Psikiyatri AD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Eskişehir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Dr. Gülcan Güleç, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Psikiyatri AD, Eskişehir-Türkiye

Telefon / Phone: +90-222-239-2979
Faks / Fax: +90-222-229-2811

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

Kabul tarihi / Date of acceptance: 5 Eylül 2006 / September 5, 2006

tir (7). Konu ile ilgili literatür incelendiğinde 1995 yılından bu yana geçen zaman içinde olanzapin tedavisi altında epileptik nöbet geçiren az sayıda vaka bildirildiği görülmektedir.

Aşağıda her hangi bir epileptik nöbet riski ve eşlik eden bedensel ya da nörolojik hastalığı bulunmayan, tedavi edici dozlarda olanzapin alırken epileptik nöbet geçiren iki olgu sunulmaktadır.

OLGU 1

F, 27 yaşında, evli, kadın hasta. Son bir ay içinde üç gün süren uykusuzluğu takiben başlayan aşırı hareketlilik, hızlı konuşma, sürekli gülme, zaman zaman öfke patlamaları şikayetleri ile başvurduğu psikiyatri uzmanı tarafından günde iki kez 5 mg olanzapin başlanmış. İki gün bu tedaviyi düzenli alan hastanın, tedavinin üçüncü gününde sabah 5 mg olanzapin dozunu aldıktan birkaç saat sonra yaklaşık 30-40 saniye kadar süren bilinç kaybı, tüm vücudunda tonik-klonik kasılma, gözlerinin bir noktaya odaklanması, çenesinde kilitlenme ve idrar kaçırması olmuş. Aynı gün götürüldüğü nöroloji uzmanının muayenesi sırasında ikinci kez benzer şekilde gelişen tablo söz konusu hekimin klinik gözlemi ile sağ advers sekonder jeneralize tonik klonik nöbet olarak değerlendirilmiş ve hasta yatırılarak takip ve tedaviye alınmış. Hastanede yattığı üç gün oksikarbamazepin 600 mg/gün ile izlenen ve tetkikleri tamamlanan hastanın, beyin manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde özellik saptanmaması üzerine psikiyatrik semptomlarının devam etmesi nedeni ile kliniğimize gönderilmiş. Hasta acil serviste konsülte edildiğinde ruhsal durum muayenesinde duygulanımı canlı, konuşması hızlı ve fikir uçuşmaları vardı. İşitsel halüsinasyonları, grandiyöz ve referans hezeyanları olan hastanın psikomotor hareketliliği mevcuttu. Bu haliyle İki Uçlu Duygudurum Bozukluğu- manik atak tanısı düşünülen hasta yatırılarak takibe alındı. Kafa travması, her hangi bir ilaç, alkol ya da madde kullanım öyküsü mevcut olmayan, daha öncesine ait epilepsi ya da başka bir nörolojik hastalık ve psikiyatrik bozukluğu bulunmayan hastanın nöroloji bölümünce çekilip değerlendirilen elektroensefalografisi (EEG) normaldi. Elektrolit ve kan biyokimyasını da içeren laboratuvar tetkikleri sonucunda da olanzapin tedavisi altında geçirdiği nöbeti açıklayabilecek herhangi bir bulgu saptanamadı. Soy geçmi-

şinde psikiyatrik bozukluk ya da epilepsi öyküsü bulunmayan hastaya olanzapin tedavisinin kesilmesinden sonra servisimizde yatarken risperidon 4 mg/gün ve ketiapin 800 mg/gün tedavisi başlandı. Semptomların yatışmasını takiben risperidon 4 mg /gün azaltılarak kesildi ve günde 3 kez lityum karbonat 300 mg başlandı. Servisimizde yattığı 53 gün boyunca ve taburcu olduktan sonraki 8 ay içinde başka bir nöbet geçirmedi.

OLGU 2

B, 23 yaşında, kadın hasta. Son dört yıldır giderek artan içe kapanma, konuşmasında ve çevreye ilgisinde azalma, kendi kendine konuşma, şüphecilik, işlevsellikte ve kişisel bakımda giderek bozulma şikayetleri ile ailesi tarafından kliniğimize getirildi. Daha önce hiçbir tedavi almayan hastanın ruhsal durum muayenesinde duygulanımı künttü. Aloji, avolisyon, paranoid ve persekutif hezeyanları, psikomotor retardasyonu mevcuttu. Ailesinden hastalık öncesi kişilik yapısının sessiz ve içine kapanık olduğu, soy geçmişinde psikiyatrik bozukluk ya da epilepsi hikayesinin olmadığı öğrenildi. Daha öncesinde tanı konmuş bedensel ya da nörolojik hastalığı, kafa travması, her hangi bir ilaç, alkol ya da madde kullanım öyküsü mevcut olmayan hasta psikoz tanısıyla yatırılarak günde iki kez 10 mg olanzapin ve 300 mg/gün ketiapin başlandı. Tedavinin dördüncü gününde sabah yaklaşık 20 saniye kadar süren, bilinç kaybı, gözlerini bir noktaya dikme, kol ve bacaklarında tonik klonik kasılmalarla karakterize olan, idrar ve gaita inkontinansının olmadığı bir nöbet ve sonrasında 5-10 dakika kadar süren bir postiktal konfüzyon durumu gelişti. Olaydan beş dakika sonra alınan vital bulguları, olaydan önceki vital bulgularından farklı değildi. Meydana gelen klinik durumun değerlendirilmesi için hastaya nöroloji konsültasyonu istendi. Konsültasyon sonucunda tablonun tonik klonik epileptik nöbet olduğu bildirildi ve etyolojiyi aydınlatmak için kan biyokimyası ve elektrolitlerin bakılması, serebral MR ve EEG çekilmesi, sonuçlar çıkana kadar nöbetin tekrarlaması durumunda 10 mg intra muskuler diazepam ile müdahale edilmesi önerildi ve sonuçlar ile hastanın tekrar değerlendirileceği bildirildi. İstenecek tetkikler tamamlanırken hasta ilk nöbetten iki gün sonra, 5-10 saniye kadar süren, dizlerinin üstüne çökme ve kollarında tonik klonik kasılmalarla seyreden ikinci nöbetini geçirdi. İlk

nöbetten hemen sonra değerlendirilen kan elektrolitleri normal olan hastanın ertesi gün kan biyokimyası tamamen normaldi. İlk nöbetten sekiz gün sonra nöroloji bölümünde çekilen ve değerlendirilen EEG ve on gün sonra çekilen serebral MR da normal olarak değerlendirildi. Epileptik nöbet için hiçbir organik neden saptanamayan hastada mevcut tabloya iki atipik antipsikotik ilacın kombine kullanımının sebep olabileceği düşünüldü. Hastanın psikotik bulgularının şiddeti göz önünde tutularak klinik gözlemlerimize göre daha potent olduğu düşünülen olanzapin tedavisi yerinde bırakılarak sedasyon amacı ile kullanılmakta olan ketiapin 300 mg/gün tedavisi onuncu günde kesildi ve ajitasyonları için 100 mg/gün klorpromazin başlandı. Olanzapin 20 mg/gün tedavisinin onyedinci, klorpromazin tedavisinin yedinci gününde hasta serviste aniden yere düşme, kollarında bacaklarında tonik klonik kasılmalar şeklinde seyreden üçüncü nöbetini geçirdi. Nöbetlerin devam etmesi üzerine olanzapin kesildi, ziprasidon 160 mg/gün ve klorpromazin 100mg/gün ile tedavisine devam edildi. Olanzapin tedavisi kesildikten sonra ve taburculuğunu takip eden 6 ay içinde tekrar nöbet geçirmediği tespit edildi.

TARTIŞMA

Tipik ve atipik antipsikotiklerle tedavi sırasında EEG anormalliklerinin araştırıldığı retrospektif bir çalışmada antipsikotik tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmıştır (8). Herhangi bir antipsikotik almayan hastalar ile alanlar arasındaki EEG anormalliği oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, tedavi alanlar arasında EEG anormalliği riski atipiklerde tipiklere göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (%31.6-14.5). EEG anormalliği oluşturma riski klozapin ile %47.1, olanzapin ile %38.5, risperidon ile %28.5, ketiapin ile %0.0 olarak saptanmıştır (8). Kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllülerin kullanıldığı bir başka çalışmada ise haloperidol, ketiapin ve olanzapin EEG anormalliği oluşturma riski açısından karşılaştırılmıştır (9). Çalışmanın sonucunda olanzapin grubu ile kontrol grubu ve ketiapin grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Ayrıca olanzapin grubunun %11'inde epileptiform aktivite tespit edilirken bu etki ile doz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirilmiştir (9). Yazarlar H1, Ach-Mus res blokajının

epileptik nöbet geçirme riskindeki artışı açıklayabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Özellikle olanzapinin EEG üzerindeki etkisine yoğunlaşan iki çalışmanın sonucunda ise olanzapinin klozapinden daha az EEG yavaşlamasına sebep olduğu (4) ancak epileptik aktiviteyi artırmadığı bildirilmiş (4,10) olup; epileptik nöbet riski olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunması önerisinde bulunulmuştur (10).

Antipsikotik ilaçların yüksek dozu, ani doz değişikliği, ilacın ani kesilmesi, sedatif özellikleri, organik ruhsal bozukluğun varlığı ve önceden epilepsi veya EEG anormalliklerinin varlığı, kafa travması öyküsü, ailede epilepsi varlığı ve alkol yoksunluğu gibi sebeplerin nöbet riskini artırdığı bildirilmiştir (11,12). Bununla birlikte antipsikotiklerin epileptik nöbet eşiğine etkileri ile ilgili literatürün önemli bir kısmı olgu sunumlarından oluşmaktadır. Literatürdeki olanzapin kullanımı ile ortaya çıkan epileptik nöbet vakalarını gözden geçirdiğimizde, olanzapin kullanımına ilave başka risk faktörlerinin de varlığı tespit edilmektedir. Oniki yıllık epilepsi hikayesi olan, 30 yaşındaki paranoid şizofreni hastasında haftada iki kez 400 mg züklopentiksol tedavisi yan etkiler nedeni ile olanzapin 10 mg/gün ile değiştirildikten sonraki üç ay içinde hastanın tonik-klonik epileptik nöbetlerinde artış olduğu bildirilmiştir (7). Huntington hastalığı olan 32 yaşındaki bir kadın hastaya psikotik atak nedeni ile artan dozlarda olanzapin verildiği ve günde 30 mg olanzapin alırken hastanın tonik-klonik nöbet geçirdiği bildirilmiştir (13). Haloperidol tedavisinden olanzapin tedavisine geçildikten sonra epileptik nöbet geçiren 31 yaşında bir diğer kadın hastada ise nöbetin ortaya çıkışını kolaylaştırabilecek organik mental bozukluk, generalize nöbet bozukluğu bulunmaktadır (14). Başka bir vakada epileptik nöbet gelişimine katkıda bulunan suisid amaçlı 700 mg gibi çok yüksek doz olanzapin kullanımı (15) söz konusudur. Bildirilen vakalar arasında en dramatik olanı ise 10 mg/gün olanzapin kullanımı ile meydana gelen uzamış status epileptikusa bağlı gelişen dissemine intravasküler koagülopati sonucu gerçekleşen ölüm vakasıdır (16). Bu vaka sunumundaki kadın hastada epileptik nöbetin ortaya çıkmasını kolaylaştırıcı bir faktör olup olmadığı bilinmemektedir. Olanzapine bağlı myoklonik nöbet tanımlanan bir diğer kadın hastada ise yine geç dönemlerde myoklonusun görülebildiği Alzheimer hastalığı, yüksek dozlarda prokonvulsant olduğu bildi-

rilen citalopram, donepezil kullanımı vardır (17).

Bizim vakalarımızdan ilkinde sayılan risk faktörlerinden hiç biri bulunmamaktadır. Hastaya verilen olanzapin günde iki kez 5 mg olup, aldığı toplam olanzapin dozu da oldukça düşüktü. Biz bu durumu bireysel aşırı duyarlılık olarak değerlendirdik. İkinci vakamızda ise yine organik bir risk etkeni bulunmamaktadır. Bununla birlikte ilk nöbetten sonra acil EEG, MR çekilememiş olması, ilaç değişikliğinin tetkiklerin tamamlanıp organik etyolojinin dışlandığı 10. günde yapılması, ketiapienin düşük doz da olsa klorpromazin gibi prokonvulsant bir ajanla değiştirilmesi bu vaka için bir sınırlılıktır. Ancak olanzapin ve ketiapien kombinasyonu sırasında iki, olanzapin ve klorpromazin kombinasyonu sırasında bir epileptik nöbet geçiren ve yakın gözlemler sırasında myoklonusları tesbit edilen hasta için kombine ilaç kullanımı risk faktörü gibi görünse de olanzapinin kesilmesinden sonra ziprasidon 160 mg/gün ve klorpromazin 100 mg/gün tedavisi altında epileptik nöbetlerin

tekrarlamamış olması bu yan etkinin olanzapin tarafından oluşturulduğunu düşündürmüştür.

Bizim olgularımızda olduğu gibi altta yatan herhangi bir risk faktörü olmaksızın tedavi edici dozlarda olanzapin kullanımına bağlı epileptik nöbet daha önce literatürde tanımlanmamıştır. İlaçların piyasaya sunulduktan sonraki izlenimler ve olgu sunumları yan etkilerin tespiti için faydalı uyarı sistemleridir. Sertindolün kardiyotoksik etkisi veya olanzapinin glukoz toleransına olumsuz etkisinin tespiti bunun en iyi örnekleridir (7). Atipik antipsikotiklerin artan endikasyon alanlarında gittikçe daha yaygın olarak kullanılması epileptik nöbet gibi nadir yan etkiler ile artık daha sık karşılaşmamıza neden olabilecektir. Sonuç olarak atipik antipsikotikler ile epileptik nöbet arasındaki ilişkiye yönelik bilgiler artana dek, şu an için eldeki verilere dayanarak epilepsi için her hangi bir risk faktörüne sahip kişilerde olanzapin kullanırken dikkatli olunması önerilebilir.

Kaynaklar:

1. Van Kammen DP. Serotonin-dopamine antagonists (atypical or second-generation antipsychotics). In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA (editors). Eighth ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2915-2938
2. Haberfellner EM. Myoclonic and generalized tonic clonic seizures during combined treatment with low doses of clozapine and haloperidol. Eur Psychiatry 2002; 17: 55-56
3. Marder SR, Van Kammen DP. Dopamin receptor antagonists (typical antipsychotics). In Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry, Sadock BJ, Sadock VA (editors). Eighth ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 2817-2838
4. Schuld A, Kuhn M, Haack M, Kraus T, Hinze-Selch D, Lechner T, Pollmacher T. A comparison of the effects of clozapine and olanzapine on the EEG in patients with schizophrenia. Pharmacopsychiatry 2000; 33: 109-111
5. Landry P. Gabapentin for clozapine-related seizures. Am J Psychiatry 2001; 158: 1930-1931
6. Schulz SC, Olson S, Kotlyar M. Olanzapine. In Textbook of psychopharmacology, Schatzberg AF, Nemeroff CB (editors). Third ed., Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc, 2004: 457-472
7. Woolley J, Smith S. Lowered seizure threshold on olanzapine. The British Journal of Psychiatry 2001; 178: 85-86
8. Centorrino F, Bruce HP, Tuttle M, Bahk WM, Hennen J, Albert MJ, Baldessarini RJ. EEG abnormalities during treatment with typical and atypical antipsychotics. Am J Psychiatry 2002; 159: 109-115
9. Amann BL, Pogarell O, Mergl R, Juckel G, Grunze H, Muler C, Hegerl U. EEG abnormalities associated with antipsychotics: a comparison of quetiapine, olanzapine, haloperidol and healthy subjects. Human Psychopharmacol Clin Exp 2003; 18: 641-646
10. Pillmann F, Schlote K, Broich K, Marneros A. Electroencephalogram alterations during treatment with olanzapine. Psychopharmacology (Berl) 2000; 150: 216-219
11. Balcıoğlu İ. Antipsikotiklerin yan etkileri. İÜ cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Depresyon, Somatizasyon ve psikiyatrik aciller Sempozyumu, 2-3 Aralık 1999, İstanbul, 157-168
12. Hedges DW, Jeppson KG. New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. Ann Pharmacother 2002; 36: 437-439
13. Bonelli RM. Olanzapine-associated seizure. Ann Pharmacother 2003; 37: 149-150
14. Lee JW, Crismon ML, Dorson PG. Seizure associated with olanzapine. Ann Pharmacother 1999; 33: 554-556
15. Bhanji NH, Chouinard G, Hoffman L, Margoless HC. Seizures, coma, and coagulopathy following olanzapine overdose. Can J Psychiatry 2005; 50:126-127
16. Wyderdski RJ, Starrett WG, Abou-Saif A. Fatal status epilepticus associated with olanzapine therapy. Ann Pharmacother 1999; 33: 787-789
17. Camacho A, Garcia-Navarro M, Martinez B, Vilarejo A, Pomares E. Olanzapine-induced myoclonic status. Clin Neuropharmacol 2005; 28: 145-147