

Hızlı salıverilen venlafaksin kullanımı sırasında dilde ödem ve dilde parestezi*

Birgül ELBOZAN CUMURCU,¹ Gül ÖZBEY,² Feryal ÇAM ÇELİKEL,¹
Serhat ÇELİKEL,³ Ekrem HASBEK,¹ Engin SEZER⁴

ÖZET

Otuz dört yaşında ve majör depresyon tanısı ile 37.5 mg/gün ile venlafaksin (hızlı-salıverilen tablet form) başlanan olgumuzda, üçüncü gün dozundan 10-15 dakika sonra 'dilde şişme ve uyuşma', 'yutkunmada güçlük' yakınmaları ortaya çıkmış ve gün içinde yakınmaları gerilemiştir. Hasta dördüncü gün dozunu aldıktan sonra aynı sürede benzer yakınmaların ortaya çıkması üzerine tablonun bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği ve dildeki ödemin larinkse ilerleyebileceği düşünülerek venlafaksin kesilmiştir. Tedavisi sertralinele değiştirilen hastada tanımlanan belirtiler görülmemiştir. Bilgilerimize göre hastamızda gördüğümüz Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 'beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu' tanımına uyan bu tablo, venlafaksin indüklediği lokal anjioödem tablosu şeklinde bildirilen ilk psödoalerjik reaksiyon olgusudur. Bu nedenle, venlafaksine bağlı olduğunu düşündüğümüz ve beklenmeyen advers ilaç reaksiyonları olarak değerlendirdiğimiz bu tabloyu 'advers etki bildirim formu'nu doldurarak Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) de bildirdik. İlaçların kullanımı sırasında görülen beklenmeyen advers ilaç reaksiyonlarının Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) spontan bildiriminin piyasadaki ilaçların güvenli kullanımı açısından önem taşıdığını düşünmekteyiz. (*Anadolu Psikiyatri Derg* 2009; 10:246-248)

Anahtar sözcükler: Venlafaksin, advers ilaç reaksiyonu, prospektüs, lokal anjioödem, psödoalerjik

Tongue edema and tongue paresthesia during immediate-release venlafaxine treatment

ABSTRACT

The patient was a 34-year-old woman who was diagnosed with major depressive disorder and was started on venlafaxine 37.5 mg/day (immediate-release tablet formula). On the third day of venlafaxine treatment, she has developed tongue edema and paresthesia and difficulty in swallowing 10-15 minutes after ingestion of the pill. The symptoms resolved throughout the day. On the 4th day of the treatment, the same symptoms appeared once again. The case was diagnosed as hypersensitivity reaction. To our knowledge, this is the first case report presented with angioedema induced by venlafaxine, which is in line with the World Health Organization's 'unexpected adverse drug reactions' definition; we reported these adverse events to Turkey Pharmacovigilance Center (TUFAM) by means of the 'adverse effects reporting form'. Spontaneous reporting of the unexpected adverse events to TUFAM are necessary for the safe use of the prescribed drugs. (*Anatolian Journal of Psychiatry* 2009; 10:246-248)

Key words: venlafaxine, adverse drug reactions, prospectus, local angioedema, pseudoallergic

* 44. Ulusal Psikiyatri Kongre'sinde bildiri olarak sunulmuştur.

¹ Gaziosmanpaşa Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri ABD; ² Farmakoloji ABD; ³ Göğüs Hast. ABD; ⁴ Dermatoloji ABD; Tokat

Yazışma adresi/Address for correspondence

Yrd.Doç.Dr. Birgül ELBOZAN CUMURCU, İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Psikiyatri ABD, Malatya
E-mail: birgulelbozan19@hotmail.com

GİRİŞ

Venlafaksin hidrokloridin, görülme oranı %1'in üzerinde olduğu belirtilen yan etkileri, kuvvetsizlik/halsizlik, hipertansiyon, vazodilatasyon, iştah azalması, kabızlık, mide bulantısı, kusma, serum kolesterol düzeyinin yükselmesi, kilo kaybı, anormal rüya görme, libido azalması, baş dönmesi, ağız kuruluğu, kas tonusunun artması, uykusuzluk, sinirlilik, parestezi, sedasyon, tremor, esneme, terleme, gözde uyum bozukluğu, midriyazis, görme bozuklukları, anormal ejakülasyon/orgazm, anorgazmia, erektil işlev bozukluğu ve idrar yapma bozukluğudur.¹ 'Dilde ödem', %0.1-1 arasında görülebilen bir advers olay olarak bildirilmektedir.²

Olgumuzda görülen dil ödemi ve parestezi tablosuna venlafaksinle indüklenen lokal anjiyoödem yol açabileceğini düşünmekteyiz. Literatürler gözden geçirildiğinde venlafaksinin neden olduğu bir olguda geri dönüşümlü blepharoödem, bir olguda anazarka tablosunun geliştiği görülmektedir,^{3,4} olgumuzda lokal anjiyoödem tablosu şeklinde bildirilen ilk psödoalerjik reaksiyon olması ile dikkat çekmektedir.

OLGU

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Polikliniği'nde yapılan muayenesi sonucunda DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders)⁵ tanı ölçütlerine göre majör depresyon tanısı konan 34 yaşındaki bayan hastaya 37.5 mg/gün venlafaksin (hızlısalıverilimli tablet formu) başlandı. Hastamız ilaç tedavisinin ilk gününde 'bulantı ve kusma', ikinci gününde 'bulantı'dan yakındı. Bu yan etkiler, venlafaksin tedavisinin ilk günlerinde sık görülebilen ve daha sonra gerileyebilen¹ yan etkiler olduğundan tedavi sürdürüldü. Üçüncü günde ise, hasta venlafaksin tabletini aldıktan yaklaşık 10-15 dakika sonra 'dilde şişme ve uyuşma', 'yutkunmada güçlük' yakınmalarının olduğunu ve gün içinde yakınmalarının azaldığını, dördüncü gün sabah venlafaksin tabletini aldıktan yaklaşık 10-15 dakika sonra yakınmalarının yinelediğini ve yine gün içinde giderek azaldığını söyledi.

Üçüncü ve dördüncü günlerde aynı şekilde yineleyen 'dilde ödem ve uyuşma' yakınmalarının bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olabileceği ve dildeki ödemin larinkse ilerleyebileceği düşünülerek venlafaksin kesildi. Hastanın öyküsünden benzer bir ilaç reaksiyonu yaşamadığı öğrenildi.

Hastanın tedavi öncesi ve anjiyoödem tablosu sırasında yapılan tetkiklerinde böbrek ve karaciğer işlev testleri normaldi. Yeni düzenlenen tedavi ile hastanın belirtilerinin yinelememesi ve hastanın yan etki olarak sıklıkla anjiyoödem neden olan 'angiotensin converting enzim inhibitörü', non-steroid antienflamatuar ilaçlar da dahil olmak üzere düzenli hiçbir ilaç kullanmaması nedeniyle, görülen belirtiler venlafaksine bağlandı. Bilgilerimize göre, hastamızda gördüğümüz Dünya Sağlık Örgütü'nün⁶ (DSÖ) 'beklenmeyen advers ilaç reaksiyonu' tanımına uyan bu tablo, venlafaksinindüklediği lokal anjiyoödem tablosu şeklinde bildirilen ilk psödoalerjik reaksiyon olgusudur. Hastamızda gözlediğimiz bu lokal anjiyoödem tablosu, 'Advers Etki Bildirim Formu' da doldurularak Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TUFAM) bildirildi ve hastamızın onayı da alınarak yayınlanması uygun görüldü.

TARTIŞMA

Tıptaki hızlı gelişmeler, çok sayıda yeni ilacın kullanıma girmesine neden olmaktadır. Giderek daha çok sayıda ilaç kullanımı ise advers ilaç reaksiyonlarının sıklığını artırmaktadır. Ürtiker ve anjiyoödem, ilaca bağlı gelişen immünolojik veya anafilaktoid reaksiyonların en sık görülenlerindendir.^{7,8} Lokalize veya yaygın olabilir. Olgumuzda dil ödemi ve parestezi tablosuna venlafaksinle indüklenen lokal anjiyoödem yol açabileceğini düşünmekteyiz. Bilindiği gibi anjiyoödem, yer aldığı bölgeye göre farklı belirtilere neden olabilmektedir. Anjiyoödem, palmoplantar alanda yerleşim gösterdiği durumlarda ağrı, dudak mukozasında yerleşim gösteren olgularda uyuşukluk hissine neden olabilmektedir. Bu durumda hasta tarafından hissedilen dildeki parestezinin dilde ödeme neden olan lokal anjiyoödem nedeniyle geliştiği düşünülebilir.

Hastada venlafaksine bağlı gelişen lokal anjiyoödem tablosunun düzeneği tam olarak bilinmemektedir. Bu reaksiyonların en önemli özelliği ilk kullanımda ortaya çıkmamasıdır. Olgumuzda daha önce venlafaksin kullanımı öyküsü bulunmaması ve ilk kez üçüncü günde dilde anjiyoödem ortaya çıkması, ilk planda daha önce duyarlanmayı gerektirmeyen psödoalerjik reaksiyonu düşündürmektedir. Hastanın venlafaksin dışında kullandığı bir ilacın olmaması ve belirtilerin ilaç alımını takiben ortaya çıkması, reaksiyonunun venlafaksin ile ilişkisini göstermek açısından önemli bir kanıttır. Dördüncü gün aynı ilacın alımını takiben benzer belirtilerin ortaya

çıkması ve ilacın kesilmesi ile belirtilerin kaybolması, ilaç reaksiyonu tanısı açısından karakteristiktir.

Venlafaksinın yan etkileri ile ilgili literatürde ilacın ruhsatlandırma öncesi Faz-III çalışmalarında (ilacın İngilizce prospektüsünde yer almaktadır), venlafaksin kullanımı sırasında bildirilen anazarka ve tersinir blefaroödem olgularında farklı klinik görünümlemlerle ödem yapabildiği görüldü. Venlafaksinın ruhsatlandırma öncesi yapılan Faz-III çalışmalarında 'dil ödemi' 1/100-1000 oranında görülen bir advers olay olarak belirtilmiştir.^{3,4,9} Ballon ve Schulman tarafından bildirilen anazarka olgusunda ise, majör depresyon nedeniyle başlanan venlafaksin tedavisinin ikinci haftasında yüz, eller ve kollarda şişme olduğu, fakat bu belirtilerin tedavi kesilmeden kendiliğinden gerilemesinin ardından venlafaksin tedavisinin altıncı haftasında üç gün içinde alt, üst ekstremiteler ve yüzde gode bırakan ödem ile

karakterize anazarka tablosu geliştiği belirtilmiştir.⁴ Yazarlar 75 mg/gün venlafaksin ile oluşan bu anazarka tablosunu ikinci haftada minör reaksiyon ile başlayan allerjik ya da geç tip hipersensitivite reaksiyonu olarak tanımlamıştır.

Tüm ilaçlar gibi, yaklaşık 15 yıldır majör depresif bozukluğun tedavisinde yaygın olarak reçete edilen bir antidepresan olan venlafaksinın kullanımı sırasında hastalar ilaç prospektüsüne girmemiş, ilaca bağlı olabileceği düşünülen advers olaylar açısından daha iyi sorgulanmamıştır. En az ruhsatlandırma öncesi ve sonrası yapılan klinik çalışmalar ve bildirilen olgu sunumları kadar, ilaçlara bağlı olabileceği düşünülen 'ciddi' ve 'beklenmeyen' advers olayların spontan bildirimi (TÜFAM'a ya da hastanelerdeki Farmakovijilans birimlerine) de piyasadaki ilaçların güvenli kullanımı açısından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Yüksel N. *Psikofarmakoloji. Üçüncü baskı*, Ankara, MN Medikal & Nobel, 2007, s.205.
2. Wheyt Pharmaceutical. *Effexor XR (package insert)*. Philadelphia, PA, 2005.
3. Reif A, Pfuhlmann B. Venlafaxine and reversible blepharodema. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5:413-414.
4. Ballon JS, Schulman MC. Venlafaxine and the rapid development of anasarca. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:97-98.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition Text Revision*, Washington, D.C., American Psychiatric Association, 2000.
6. WHO. *Safety of Medicines: A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions*. Geneva, WHO, 2002.
7. Demoly P, Viola M, Gomes E, Romano A. *Epidemiology and causes of drug hypersensitivity*. WJ Pichler (Ed.), *Drug Hypersensitivity*, Basel, Karger, 2007, p.2-17.
8. Zin AZ. *İlaç allerjilerinin immünpatogenezi. İlaç Allerjileri*. S Bavbek, Z Mısırlıgil (Eds.), Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 2005, s.21-24.
9. <http://www.wyeth.com/content/showlabeling.asp?id=99> (Effexor USA prospectus).