

Şizofreni Hastalarında Klozapin ile İlişkili Tardif Distoni Tedavisinde Düşük Doz Aripiprazolün Etkililiği



Lyang HUH¹, Bong Ju LEE²

ÖZET

Tardif distoni (TDt) uzun süreli antipsikotik tedavinin sakatlayıcı bir yan etkisidir. Tardif distoninin psikiyatrik morbidite ve mortaliteyi artırması, yaşam kalitesini düşürmesine rağmen kesin bir tedavi yöntemi yoktur. Tardif distonisi olan şizofreni hastaları için bir tedavi seçeneği klozapindir. Fakat, ilginçtir ki yakın zamanda yayınlanan bir çok olgu sunumu klozapinin de TDt'ye yol açabildiğini ya da arttırabildiğini ortaya koymaktadır. Bu yazıda, klozapinle ilişkili olarak ortaya çıkan tardif distoninin tedavisinde düşük doz aripiprazol (günlük 0.5 mg) kullanımıyla ilgili bir olgu örneği bildirmektedir. Sunduğumuz olgudaki hastamız açık psikotik belirtileri nedeniyle psikiyatri servisine yatırılan 51 yaşında şizofreni hastası Koreli bir kadındır. Tardif distoni belirtileri bir yıl klozapin (günlük 200 mg) kullandıktan sonra ortaya çıkmıştır. Günlük klozapin (175 mg/gün) kullanımına düşük doz aripiprazol (günlük 0.5 mg) eklenmesiyle birlikte hastanın motor belirtilerinde belirgin bir şekilde düzelme sağlanmıştır. Aripiprazol, serotonin 1A (5-HT1A) reseptörlerinde kısmi agonistik ve 5HT2A reseptörlerinde tam antagonist etkinlik sergileyen bir dopamin D2 reseptörü kısmi agonistidir. Aripiprazolün etkinliği açısından ortamın dopaminerjik niteliği önemlidir. Ek olarak, aripiprazolün antioksidatif etkileri de klozapinin nörotoksik etkileriyle baş etmek için değerli olabilir. Bildiğimiz kadarıyla, klozapine bağlı gelişen tardif distoni tedavisinde orta düzeydeki dozlarda aripiprazol (10-15 mg) kullanıldığına ilişkin tek bir olgu sunumu yayınlanmıştır. Burada sunduğumuz olgu klozapine bağlı olarak ortaya çıkan tardif distoni tedavisinde düşük doz aripiprazol kullanımının ilk örneği olabilir.

Anahtar Sözcükler: Aripiprazol, klozapin, tardif distoni, şizofreni

SUMMARY

Efficacy of low-Dose Aripiprazole to Treat Clozapine-Associated Tardive Dystonia in a Patient with Schizophrenia

Tardive dystonia (TDt) is a debilitating side effect of long-term antipsychotic treatment. Even though TDt is associated with increased psychiatric morbidity, mortality, and severely decreased quality of life, there are no treatment modalities for TDt. Clozapine has been used as a treatment option for TDt in patients with schizophrenia. Interestingly, several recent case reports have indicated that it can enhance or induce TDt. We report a case of clozapine-associated TDt that was treated with low-dose aripiprazole (0.5 mg/day). The patient was a 51-year-old Korean woman with schizophrenia that had been admitted to the psychiatric ward for her florid psychotic symptoms. The patient's TDt symptoms began to develop after 1 year of clozapine (200 mg/day) treatment. Her motor symptoms improved markedly after adding low-dose aripiprazole (0.5 mg/day) to clozapine (175 mg/day). Aripiprazole is a dopamine D2 receptor partial agonist that exhibits partial agonistic activity against serotonin-1A (5-HT1A) receptors and full antagonistic activity against 5-HT2A receptors. The dopaminergic tone in the surrounding milieu is important for aripiprazole activity. In addition, antioxidative effects of aripiprazole may manage the neurotoxic effects of clozapine. To our knowledge, only one report has described a patient with clozapine-associated TDt that was treated with moderate doses of aripiprazole (10–15 mg). This case report may be the first report of low-dose aripiprazole treatment of clozapine-associated TDt.

Keywords: Aripiprazole, clozapine, tardive dystonia, schizophrenia

Geliş Tarihi: 03.06.2015 - **Kabul Tarihi:** 07.03.2016

¹Asis., ²Doç., Inje Üniv. Tıp Fak., Psikiyatri Bl., Haeundae Paik Hastanesi, Busan, Güney Kore.

Dr. Bong Ju Lee, e-posta: bongjulee@empal.com

doi: 10.5080/u13690

GİRİŞ

Antipsikotik ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkan tardif distoni (TDt) şizofreni tedavisinde görülen sakatlayıcı bir yan etkidir (Adityanjee ve ark. 1993). Tardif distoni belirlendikten sonra hekim antipsikotiklerin dozunu azaltmalı hatta ilaç tedavisini tamamen kesmelidir. Hekimin bir başka seçeneği ise klozapin tedavisine ya da daha yeni bir antipsikotik ilaç tedavisine geçmesidir (Charfi ve ark. 2004). Alternatif bir yaklaşım olarak tetrabenazin ve triheksifenidil kullanımının tardif distonisi olan bazı hastalarda yaralı olduğu gösterilmiştir (Simpson 2000). Fakat, bu ilaçlar hastaların ancak %40-50'sinde işe yarar (Bhidayasiri ve ark. 2011). Biz bu olgu sunumunda klozapinle ilişkili olarak ortaya çıkan tardif distoninin gözlemlendiği bir şizofrenin hastasının düşük doz aripiprazol kullanımı ile tedavi olduğunu bildirmektediriz.

Olgu

Bayan K. şizofreni belirtileri için antipsikotik ilaçlarla tedavi edilen 51 yaşında Koreli bir kadın hastadır. İştme varsanıları, kötülük görme sanrıları ve saldırgan konuşmalar yirmili yaşlarının ortasında başlamıştır. Hasta 10 yıl boyunca haloperidol, sonraki 4 yıl boyunca ise pimozid ile tedavi görmüştür. Fakat ilaçlara uyum göstermemiştir. İlaç tedavisi görmediği birkaç ayın sonunda şiddetli psikotik belirtilerle hastalığı depresmiş, üç hafta süreyle günlük 6 mg risperidon tedavisi uygulanmıştır. Hastada akut distoni gelişmesi sonucu risperidon (günlük 6 mg) tedavisi aripiprazol (günlük 25 mg) ile değiştirilmiştir. Fakat, hastanın psikotik belirtilerini kontrol etmesi zorlaşmıştır ve hasta hastanemizin psikiyatri servisine yatırılmıştır. Hastanın belirtilerinin arttırılan aripiprazol dozuna cevap vermediği ve psikotik belirtilerin alevlendiği gözlenmiştir. Bunun üzerine dozu günlük 8 mg'a çıkarılarak risperidon tedavisine geri dönmüş ve belirtilerde yatışma sağlanmıştır. Fakat, aniden dil protrüzyonu ve orofasiyal diskinezi hareketleri ortaya çıkmıştır. Hastaya günlük 200 mg klozapin başlanmıştır. Hasta iyileşmeye başlamış ve tardif diskinezi belirtileri dört hafta sonunda tamamen düzelmiştir. Anormal İstemsiz Hareketler Ölçek skoru 15'ten 0'a düşmüştür. Hasta belirtisiz bir şekilde taburcu edilmiş ve taburcu edildikten sonra da belirtiler uzun süre görülmemiştir. Ne yazık ki, 12 ay süren klozapin tedavisi sonunda, 2014 yılının Aralık ayında, hastanın boynunda yavaş yavaş gelişen distonik postür bozukluğu ortaya çıkmıştır. Distoni, tedaviye 2 mg benzotropin eklenmesine ve klozapinin günlük dozunun 175 mg'a düşürülmesine rağmen devam etmiştir. Hastanın aile ağacında distoni dahil hiç bir nörolojik bozukluk yoktur. Yapılan, beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRI), EEG, ve hematolojik çalışmalar (tam kan sayımı, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, kan prolaktin düzeyi, kan glukoz düzeyi, bakır, seruloplazmin, antinükleer antikor testi, hepatit B yüzey antijeni, hepatit C antikor testi) gibi incelemelerde herhangi bir anormallik saptanmamıştır. Şubat 2015'te tardif

distoni devam ederken, hastanın günlük 175 mg klozapin tedavisine düşük doz aripiprazol (günlük 0.5 mg) eklenmiştir. Takip eden 4. haftanın sonunda hasta TDt belirtilerinin belirgin bir şekilde düzeldiğini belirtmiştir. Bu süre içinde, distonisi için uygulanan Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği toplam puanı 4'ten 0'a düşmüştür. Klozapin (175 mg/gün), aripiprazol (0.5 mg/gün) ve benzotropine (2 mg/gün) tedavisi ile hastanın psikotik belirtileri yatışmış ve anormal hareketleri düzelmiştir.

TARTIŞMA

TDt erkeklerde daha sık görülür; ilişkili diğer risk faktörleri arasında ergenlik, zekâ geriliği, konvülsif terapi ve akut distoni öyküsü sayılabilir (Ryu ve ark. 2015; van Harten ve ark. 1999). TDt'nin patofizyolojisi hâla tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Alttı yatan nörofarmakolojik değişiklikler anlaşılmasa da, TDt'yi açıklamak bir kaç varsayım öne sürülmüştür. TDt hastaları için, kolinerjik yolların serotonerjik ve noradrenerjik düzenlemesinin olası bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Remington 1988). Bir başka popüler varsayım ise D1 reseptörlerinin endojen dopaminle yineleyici uyarılması sonucu D2 reseptör blokajı sırasında D1 aracılı striatal çıkıntının duyarlılığının artmasıdır (Burriss ve ark. 2002; Mailman 2010).

Klozapinin tardif sendromlu hastalarda olası bir tedavi yöntemi olarak öne sürülmesi ilacın striatal D2 reseptörlerine düşük ilgisinin yanı sıra anti-serotonerjik (5HT₂ ve 5HT_{1C}) ve anti-kolinerjik etkileri nedeniyle (Richelson 1999; Bolden ve ark. 1991). Klozapin TDt tedavisi için en sık kullanılan seçenek olmasına karşın TDt gelişimi ile de ilişkilendirilmektedir (Bruneau ve ark. 1998; Duggal ve ark. 2007; Garcia-Lado ve ark. 2005; Huang ve ark. 2012; Hung ve ark. 2007; Mendheka ve ark. 2011 Molho ve ark. 1999). Klozapinle ortaya çıkan tardif sendrom için klinik öncesi modellere dayanan bir nörotoksite varsayımı da öne sürülmüştür. Klozapin uygulanması haloperidole benzer şekilde reaktif oksijen türlerinin artışıyla ilişkilidir (Fehsel ve ark. 2005; Moghaddam ve ark. 1990). Dolayısıyla, klozapin ile reaktif oksijen türlerinin üretimi, nörotoksik etkilere yol açabilir.

Aripiprazol, serotonin 1A (5-HT_{1A}) reseptörlerine kısmi agonistik ve 5HT_{2A} reseptörlerine tam antagonist etkinlik sergileyen bir dopamin D2 reseptörü kısmi agonistidir (Burriss ve ark. 2002). Eşsiz etki mekanizması sayesinde, aripiprazolün dopamin stabilize edici ve dopamin upregülasyonunu normalleştirici bir etkisi vardır (Inoue ve ark. 1997). Aripiprazol 5-HT_{1A}-oto reseptörünü aktive eden 5-HT_{1A} kısmi agonistidir, bu da dopamin salınımında artışa neden olur (Eskow ve ark. 2007). Aripiprazolün mikrogliyalardan süperoksit üretimini düzenlemesiyle antipsikotikler üzerinde antioksidan etkisi olduğu gösterilmiştir (Kato ve ark. 2011). Bu mekanizmalar aripiprazol alımı sonrası klozapinle ortaya çıkan TDt belirtilerinin azalmasını açıklayabilir.

TABLO 1. Farklı Tardif Distoni Vakalarının Özeti ve Karşılaştırması.

	Bu yazıda sunulan olgu	Duggal ve ark. (2003)	Garcia Lado ve ark. (2005)	Huang ve ark. (2012)	Hazari ve ark. (2014)
Cinsiyet/ yaş	51 yaşında kadın	45 yaşında kadın	30 yaşında kadın	42 yaşında kadın	54 yaşında erkek
Tanı	Şizofreni	Şizoaffektif bozukluk, bipolar tip	Paranoid şizofreni	Dirençli şizofreni	Sanrılı bozukluk
Daha önceki tedavi ve tedaviye yanıt	Haloperidol, Pimozid, Risperidon, Aripiprazol, Klozapin Büyük oranda iyileşme gösterdi.	Depo haloperidol, Risperidon	Haloperidol, Olanzapin	Tam doz Aripiprazol, Paliperidon, Ketiapin, Amisülprid, ECT Hafif iyileşme gösterdi.	Risperidon 6mg Düzelme.
Tedavinin yan etkileri	Boyunda distonik duruş ortaya çıktı (Tardif distoni).	Orta derecede tardif distoni.	Distonik kasılma (Tardif distoni).	Boyunda sağa doğru tonik fleksiyon ile medial rotasyon.	Orofasiyal diskinezi, blefarospazm, servikal distoni, ekstremitelerde koreiform hareketler.
İlaç değişiklikleri	Klozapin tedavisine düşük dozda Aripiprazol (günlük 0.5mg) eklendi.	Risperidon ve Divalproex tekrar başlandı. (Yanıt alınmadı) Günlük 15 mg Aripiprazol eklendi.	Klozapin tedavisi başlandı ve günde 100 mg'a çıkıldı.	Günlük 30 mg aripiprazol eklendi.	Klozapin tedavisi başlandı ve günde 175 mg'a çıkıldı.
Yeni tedaviye verilen yanıt	Tardif distonide iyileşme görüldü.	3 gün içinde, koreoatetozis önemli ölçüde azaldı.	Distonik kasılmada önemli derecede azalma görüldü.	Tortikollis kısmen düzeldi. Klozapin dozunun günlük 325 mg'a çıkartılmasından etkilenmedi.	Hareket bozukluğunda düzelme ve ileri derecede iyileşme gösterdi.

Klozapine bağlı TDt üzerinde çok az çalışma bulunmaktadır (Hazari ve ark. 2014; Huang ve ark. 2012); bunlardan ikisinde diğer olgu sunumlarından farklı özellikler bildirmiştir (Duggal ve ark. 2003; Garcia-lado ve ark. 2005) (Tablo 1). Bir olgu çalışması aripiprazol (günlük 15-30 mg) eklenmesinin klozapinle ortaya çıkan TDt'ye iyi geldiğini öne sürmektedir (Huang ve ark. 2012). Öte yandan aripiprazolle ortaya çıkan TDt bildiren yayınlar da bulunmaktadır (De Berardis ve ark. 2013; Oommen ve ark. 2006). Aripiprazolün TDt tedavisindeki etkisi ile ilgili yayınlar büyük bir tartışma konusudur.

Daha önce, düşük doz aripiprazolün tardif distoniye (TD) karşı etkili olduğunu bildirmiştik (Huh ve ark. 2015). Bu çalışmada ise klozapin nedenli TDt'ye karşı tedaviye düşük doz

aripiprazol eklemenin etkisi tartışılmıştır. Fakat, aripiprazolün klozapinle ortaya çıkan TDt üzerindeki olumlu etkisinin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamaktadır. Bu terapötik etkinin nedeninin aripiprazolün D2 ve 5-HT1A reseptörlerine kısmi agonist etkisine bağlı olarak dopaminin stabilleşmesi olduğu düşünülmektedir (Inoue ve ark. 1997). Buna ek olarak aripiprazolün mikrogliyalardaki süperoksit üretimini düzenlemesi ile oluşan antioksidan etki de olası bir mekanizma olarak öne sürülmektedir.

Öte yandan aripiprazolün dikkate değer risklerini de unutmamak gerekir. Aripiprazolün klozapinle ortaya çıkan TDt geliştiren şizofreni hastalarındaki rolünü aydınlatmak için kontrollü çalışmaların yürütülmesi gereklidir.

KAYNAKLAR

- Adityanjee, Lindenmeyer JP (1993) Precipitation of dystonia by m-CPP in a schizophrenic patient treated with haloperidol. *Am J Psychiatry* 150:837-8.
- Bhidayasiri R, Boonyawairoj S (2011) Spectrum of tardive syndromes clinical recognition and management. *Postgrad Med* 87:132-41.
- Bolden C, Cusack B, Richelson E (1991) Clozapine is a potent and selective muscarinic antagonist at the five cloned human muscarinic acetylcholine receptors expressed in CHO-K1 cells. *Eur J Pharmacol* 192:205-6.

- Bruneau MA, Stip E (1998) Metronome or alternating Pisa syndrome: a form of tardive dystonia under clozapine treatment. *Int Clin Psychopharmacol* 13:229-2.
- Burris KD, Molski TF, Xu C ve ark. (2002) Aripiprazole a novel antipsychotic is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 302:381-9.
- Charfi F, Cohen D, Houeto JL ve ark. (2004) Tardive dystonia induced by atypical neuroleptics: a case report with olanzapine. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 149-52.

- De Berardis D, Serroni N, Moschetta FS ve ark. (2013) Reversal of aripiprazole-induced tardive akathisia by addition of pregabalin. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 25:9-10.
- Duggal HS (2003) Aripiprazole-induced improvement in tardive dyskinesia. *Can J Psychiatr* 48:771-2.
- Duggal HS, Mendhekar DN (2007) Clozapine-induced tardive dystonia (blepharospasm). *Neuropsychiatry Clin Neurosci* 19:86-7.
- Eskow KL, Gupta V, Alam S ve ark. (2007) The partial 5-HT(1A) agonist bupirone reduces the expression and development of l-DOPA-induced dyskinesia in rats and improves l-DOPA efficacy. *Pharmacol Biochem Behav* 87:306-14.
- Fehsel K, Loeffler S, Krieger K ve ark. (2005) Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients. *J Clin. Psychopharmacol* 25:419-26.
- Garcia Lado I, Garcia Caballero A, Recimil JM ve ark. (2005) Reappearance of tardive dystonia with olanzapine treated with clozapine. *Schizophrenia Research* 76:357-8.
- Hazari N, Grover S, Kate N ve ark. (2014) Management of tardive syndrome with clozapine: A case series. *Asian J Psychiatr* 8:111-4.
- Huh L, Lee BJ (2015) Efficacy of aripiprazole in antidepressant-induced tardive dystonia and tardive dyskinesia: a case report. *Psychiatr Danub* 27:195-7.
- Hung TH, Lee Y, Chang YY ve ark. (2007) Reversible Pisa syndrome induced by clozapine: a case report. *Clin Neuropharmacol* 30:370-2.
- Huang WL, Chang HC, Tsai YF ve ark. (2012) Aripiprazole augmentation for clozapine-associated tardive torticollis. *The J Neuropsychiatr and Clin Neurosci* 24:4 E49.
- Inoue A, Miki S, Seto M ve ark. (1997) Aripiprazole, a novel antipsychotic drug, inhibits quinpirole-evoked GTPase activity but does not up-regulate dopamine D2 receptor following repeated treatment in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 321:105-11.
- Isabel GL, Alejandro GC, Maria JR, ve ark. (2005) Reappearance of tardive dystonia with olanzapine treated with clozapine. *Schizophrenia Res* 15:76.
- Kato TA, Monji A, Yasukawa K ve ark. (2011) Aripiprazole inhibits superoxide generation from phorbol-myristate-acetate (PMA)-stimulated microglia in vitro: implication for antioxidative psychotropic actions via microglia. *Schizophr Res* 129:172-82.
- Keegna DL, Rajput AH (1973) Drug induced dystonia tarda: treatment with L-dopa. *Dis Nerv Syst* 34:167-9.
- Mailman RB, Murthy V (2010) Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? *Curr Pharm Des* 16:488-501.
- Mendhekar DN, Andrade C (2011) Prochlorperazine-induced tardive dystonia and its worsening with clozapine in a non-mentally ill patient with migraine. *Ann. Pharmacother* 45:545-6.
- Moghaddam B, Bunney BS (1990) Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: an in vivo microdialysis study. *J Neurochem* 54:1755-60.
- Molho ES, Factor SA (1999) Possible tardive dystonia resulting from clozapine therapy. *Movement disorders* 4:873-4.
- Oommen E, Chand PK, Sharma PS (2006) Aripiprazole-induced tardive dystonia. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 8:378-9.
- Remington GJ (1988) The Pisa syndrome: possible role for serotonin and noradrenaline. *J Clin Psychopharmacol* 8:228-9,14.
- Richelson E (1999) Receptor pharmacology of neuroleptics: relation to clinical effects. *J Clin. Psychiatr* 60:5-14.
- Ryu S, Yoo JH, Kim JH ve ark. (2015) Tardive dyskinesia and tardive dystonia with second-generation antipsychotics in non-elderly schizophrenic patients unexposed to first-generation antipsychotics: a cross-sectional and retrospective study. *J Clin Psychopharmacol* 35:13-21.
- Simpson GM (2000) The treatment of tardive dyskinesia and tardive dystonia. *J Clin Psychiatry* 61:39-44.
- Trugman JM, Leadbetter R, Zalis ME ve ark. (1994) Treatment of severe axial tardive dystonia with clozapine: case report and hypothesis. *Mov Disord* 9:441-6.
- Van Harten PN, Kahn RS (1999) Tardive dystonia. *Schizophr Bull* 25:741-8.