

Atomoksetin Kullanımına Bağlı Motor Tikler: Olgu Sunumu

Mustafa Küçükköse¹, Nazlı Burcu Özbaran², Sezen Gökçen Köse³

ÖZET:

Atomoksetin kullanımına bağlı motor tikler: Olgu sunumu

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) hastalarında, tik bozukluğu (TB) ya da Tourette sendromu (TS) eş hastalanım oranları yüksektir. DEHB ve TB/TS komorbiditesi yanısıra, DEHB tedavisinde kullanılan psikostimulan ilaçların var olan tiklerde artışa ya da yeni tik oluşumuna neden olabileceği de bilinmektedir. Bu nedenle, DEHB ile birlikte TB/TS olan hastalarda seçici noradrenalin geri alım inhibitörü olan atomoksetin, hem DEHB belirtilerinde etkili olması hem de TB/TS tedavisinde kullanılabilecek bir alternatif olması nedeniyle önemli bir tedavi seçeneği olarak klinik pratiğe girmiştir. Ancak son yayınlarda, atomoksetin'in mevcut tiklerin artışına ya da yeni tik oluşumuna neden olmadığına ve hatta tikleri azalttığına dair genel bilgilerimizin aksini bildiren sunumlar da görülmektedir. Bu olgu sunumunda, atomoksetin kullanımına bağlı var olan tiklerin şiddetinde artış ve yeni tik oluşumu görülen bir olgu sunumu literatür ışığında tartışılmıştır.

Anahtar sözcükler: Atomoksetin, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, tik bozukluğu

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(4):364-7

ABSTRACT:

Motor tics due to atomoxetine use: a case report

The comorbidity ratio of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) and tic disorders (TD) or Tourette's syndrome (TS) is very high. It is also known that, psychostimulant use in the treatment of ADHD can increase existing tics or cause new tics. Therefore, a selective noradrenaline reuptake inhibitor, atomoxetine, which is effective in the treatment of tics and ADHD symptoms, was introduced into clinical practice as a treatment choice in patients with ADHD and TD/TS comorbidity. However, recently there have been reports about reverse effects of atomoxetine on tics. In this report, we discuss a clinical case that had an increase in existing tic severity and developed new tics during atomoxetine treatment.

Key words: Atomoxetine, attention deficit and hyperactivity disorder, tic disorders

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(4):364-7

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Etlik, Ankara-Türkiye
²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Bornova, İzmir-Türkiye
³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Bornova, İzmir-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Mustafa Küçükköse, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Çocuk Psikiyatri Anabilim Dalı, Etlik, Ankara-Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address: mustafakucukkose79@mynet.com

Gönderme tarihi / Date of submission: 22 Mart 2011 / March 22, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance: 29 Nisan 2011 / April 29, 2011

Bağın beyanı:

M.K., N.B.Ö., S.G.K.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

M.K., N.B.Ö., S.G.K.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ile tik bozukluğu (TB) ya da tourette sendromu (TS) birlikteliği sık olup; DEHB olan olgularda TB sıklığının %14 olduğu gösterilmiştir (1). Bununla birlikte TS olan hastalarda DEHB sıklığının %50'den daha yüksek olduğu belirtilmiştir (2).

DEHB tedavisinde çok sayıda farmakolojik ajan kullanılmasına rağmen uygulama kılavuzları stimulanların ilk sırada yer aldığını ortaya koymaktadır (3,4). DEHB ile TB eştanısı olan hastalarda yapılan bazı çalışmalarda psikostimulan kullanımının tiklerin ortaya çıkışına ya da artışına neden olmadığına dair veriler olsa da (5,6) bazı yayınlarda

psikostimulan ve bupropion gibi ilaçların kullanımının tiklerin ortaya çıkışına veya varolan tiklerin artışına neden olduğu bildirilmiştir (7,8,9).

Seçici noradrenerjik geri alım inhibitörü olan atomoksetin, 2002 yılında 6 yaş ve üzerindeki çocuklarda DEHB tedavisinde kullanımı ile ilgili onayı almıştır (10). Etki mekanizması, presinaptik norepinefrin taşıyıcısını bloke ederek sinaptik norepinefrin düzeyini artırma şeklinde olup; karaciğerde sitokrom P450 2D6 tarafından metabolize olmaktadır (11). Atomoksetin'in, DEHB ile birlikte TB/TS olan olgularda psikostimulanlara alternatif bir ajan olarak kullanılabileceği belirtilmektedir (12,13). DEHB ve TB ya da TS eştanılı 148 hastada randomize, plasebo-kontrollü yapılan bir çalışmada atomoksetin alan hasta grubu-

nun tiklerinde herhangi bir artış saptanmamıştır (14). Başka bir çift-kör, plasebo-kontrol çalışmasında DEHB ve TS eşanlı 7-17 yaş arasındaki 117 hasta 18 hafta boyunca izlenmiş; atomoksetin tedavisi alan grupta tiklerde önemli derecede azalma olduğu gösterilmiştir (15).

Tiklerin azaldığını belirten çalışmaların bu dışında, literatürde atomoksetin kullanımının tiklerin ortaya çıkışına neden olduğuna ya da varolan tiklerin şiddet ve sıklığında artış yarattığına dair olgu sunumları mevcuttur (16-18).

Bu yazıda; DEHB, obsesif kompulsif bozukluk (OKB) ve kronik TB tanıları konan ve verilen atomoksetin tedavisine bağlı olarak, var olan motor tiklerin şiddet ve sıklığında artış ve yeni motor tik oluşumu saptanan bir olgu sunulmaktadır.

OLGU

Polikliniğimizde takip edilen 17 yaşındaki erkek hastanın öyküsünde, 5 yaşından itibaren başlayan kafa ve omuz oynatma, el koklama, yere dokunma, pencereyi açma-kapama şeklinde tekrarlayıcı hareketler ile aşırı hareketlilik ve dikkatsizlik belirtileri olduğu öğrenilmiştir.

Hastanın öyküsünde, 15 yaşında iken aynı yakınmalarla bir sağlık merkezindeki Çocuk Psikiyatrisi polikliniğine başvurduğu ve burada kronik TB, OKB ve DEHB tanıları konduğu belirtilmiştir. Hastaya mevcut kompulsyonları için sertralin 50 mg/gün ve DEHB'si için imipramin 25 mg/gün tedavilerinin başlandığı öğrenilmiştir. Ancak hastanın yaklaşık 1 ay sonraki kontrolünde bulgularında herhangi bir gerilemenin olmadığı ve imipramin tedavisi ile motor tiklerinin şiddet ve sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Bunun üzerine imipramin tedavisinin kesildiği ve sertralin'e ek olarak risperidon 0,5 mg/gün başlandığı, ancak 6 aylık tedavi sonrasında da mevcut bulgularında herhangi bir gerileme olmadığı anlaşılmıştır.

Hasta polikliniğimize ilk olarak 16 yaşında başvurmuştur. Hastanın tiklerinin şiddeti Yale Genel Tik Ağırliğini Derecelendirme Ölçeği (YGTADÖ) kullanılarak değerlendirilmiştir (19,20). YGTADÖ'nin Hareket Tikleri Toplam Puanı (HTTP): 16, Ses Tikleri Toplam Puanı (STTP): 0, Genel Bozulma Puanı (GBP): 30 ve Toplam Puanı (TP): 46 olarak saptanmıştır. Organik etiyoloji açısından çocuk nörolojisi tarafından değerlendirilmiş ve herhangi bir organik patoloji belirlenmemiştir. Bir ay içinde kademeli olarak sertralin 150 mg/gün ve risperidon 1 mg/gün'e çıkılmış, ancak 3 ay içinde yanıt alınamayınca fluoksetin 20 mg/gün

tedavisine geçilmiş, risperidon tedavisine 1,5 mg/gün olarak devam edilmiştir. Beşinci aydaki kontrolünde el koklama, pencereyi açma-kapama şeklindeki tekrarlayıcı kompulsyonları kaybolan hastanın yere dokunma kompulsiyonu ve kafa ve omuz oynatma tiklerinin sıklığının ve şiddetinin aynı olduğunun saptanması üzerine fluoksetin 40 mg/gün ve risperidon 2 mg/gün'e çıkılmıştır. Olgunun 7. aydaki kontrolünde yere dokunma kompulsiyonunun tamamen geçmesi ancak boyun ve omuz oynatma tiklerinde azalma olmaması üzerine risperidon 2,5 mg/gün'e çıkılmıştır. 9. aydaki kontrolde var olan motor tiklerde azalma olmaması üzerine risperidon kesilip; haloperidol başlanmış, 2 ay içinde kademeli olarak artırılarak 2 mg/gün olarak düzenlenmiştir. 12. aydaki kontrolde tiklerin sıklık ve şiddetinde belirgin düzeyde bir gerileme kaydedilmiştir (YGTADÖ puanları HTTP: 5, STTP: 0, GBP: 5 ve TP: 10). Bu kontrolde hastaya mevcut tedavisine ek olarak DEHB'si için kilosuna uygun dozda atomoksetin (25 mg/gün) başlanmıştır. Ancak atomoksetin başlandıktan bir hafta sonra olguda var olan kafa oynatma tikinin şiddet ve sıklığında artış olmuş, ayrıca göz kırpması ortaya çıkmıştır. YGTADÖ puanları HTTP: 17, STTP: 0, GBP: 35 ve TP: 47 olarak belirlenmiştir. Hastanın öyküsünde tiklerin artışına neden olarak gösterilebilecek herhangi bir psikososyal stres etkeni tespit edilmemiştir. Tikleri nedeniyle okul performansı önemli derecede etkilenen olgunun atomoksetin tedavisi kesilmiştir. Hastanın ilaç kesiminden 2 gün sonra göz tikinin kaybolduğu, kafa oynatma tikinde de azalma olduğu saptanmıştır.

Son YGTADÖ puanları HTTP: 4, STTP: 0, GBP: 5 ve TP: 9 olarak saptanmıştır. Hasta halen kliniğimizde haloperidol 2 mg/gün ve fluoksetin 40 mg/gün tedavisi ile takip edilmektedir.

TARTIŞMA

Bu sunumda vurgulanmak istenen nokta atomoksetin'e bağlı tiklerde artış olabileceği ve klinik pratikte dikkat edilmesinin gerektiğidir. DEHB, OKB ve kronik TB olan olgunun atomoksetin tedavisiyle varolan motor tiklerinde artış olduğu ve ek motor tiklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Serotoninerjik, noradrenerjik ve dopaminerjik sistemlerinin TS'nin etyopatogenezinde rol oynadığına dair kanıtlar bulunmaktadır (21).

Dopamin reseptörü blokajı yapan antipsikotik ilaçlar TS olan hastaların tiklerinde kısmi azalma sağlarken; metilfenidat, pemolin ve dextroamfetamin gibi dopami-

nerjik sistem aktivitesini artıran ilaçlar bazı hastaların tiklerinde artışa neden olabilmektedir (22). Ancak dopamin-nerjik sistem TS'nda rol oynamasına rağmen, bozukluğun oluşumu dopamin-nerjik sistem ile tam olarak açıklanamamaktadır. Bundan dolayı açığa kavuşması gereken birçok mekanizma vardır (23).

Alfa-2 adrenerjik reseptör agonisti olan klonidin'in tiklerde azalmaya neden olduğunun saptanması da, noradrenerjik sistemdeki anormalliklerin tiklerin oluşumunda etkisi olduğuna dair bilgi vermektedir (24). Atomoksetin presinaptik geri alım engelleyici olarak sinaptik aralıkta norepinefrin düzeyini artırmaktadır (25). Böylece dolaylı yoldan dopamin düzeyini etkileyerek tiklerdeki azalma ve artıştan ya da yeni tiklerin oluşumundan sorumlu olabileceği konusunda görüşler mevcuttur (17).

TB/TS ile beraber DEHB ve OKB eş tanılarının sık olması nedeniyle bu hasta grubunda kombine ilaç tedavisine gereksinim olabilmektedir. Bununla birlikte kombine ilaç tedavisi neticesinde ilaç-ilâç etkileşimi ortaya çıkabilmektedir. Antidepresanların (fluoksetin, paroksetin) sitokrom P450-2D6 enzimi üzerinde inhibitör etkisinden dolayı, aynı enzim üzerinden metabolize olan atomoksetin'in kan

düzeyinde artışa neden olmaktadır (26,27). Bizim hastamızda OKB ve DEHB eş tanılarının olması nedeniyle fluoksetin ve atomoksetin kombinasyonu kullanılmıştır. Fluoksetin'in sitokrom P450-2D6 enzim inhibisyonu etkisine bağlı olarak atomoksetin'in kan düzeyinde oluşabilecek bir artışın var olan tiklerde artışa ve yeni tik oluşumuna neden olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde, atomoksetin'in TS ya da TB eştanılı DEHB hastalarının tiklerinde düzelme sağladığına dair yayınlar bulunmaktadır (15, 28). Ancak bu olguda da sunulduğu gibi; DEHB tedavisinde giderek daha sık kullanılan atomoksetin'in tiklerde artışa ve yeni tiklerin ortaya çıkmasına neden olduğunu belirten olgu bildirimlerinde artış olduğu dikkati çekmektedir.

Sonuç olarak; atomoksetin'in tikler üzerine etkisi hakkında tartışmalar henüz devam etmektedir. Bu olgunun, atomoksetin'in tik artışına neden olabileceği verisinin önemini altını çizmesi bakımından dikkat çekici olduğu düşünülmekle birlikte, atomoksetin'in hangi etkenlere bağlı olarak tiklerde azalmaya, artışa ya da yeni tik oluşumuna neden olduğunu belirleyecek ileri çalışmalara gereksinim olduğunu düşünülmektedir.

Kaynaklar:

1. The MTA Cooperative Group. Multimodal Treatment Study of Children with ADHD. A 14-Month Randomized Clinical Trial of Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56(12):1073-86.
2. Comings DE, Comings BG. Tourette's syndrome and attention deficit disorder with hyperactivity: Are they genetically related? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984; 23(2): 138-46.
3. Pliszka S, AACAP Work Group on Quality Issues. Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46(7): 894-921.
4. Ercan ES, Avcı A, Mukaddes NM, Semerci B, Şenol S, Yazgan Y. Dikkat eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu klinik uygulama kılavuzu, Türkiye-2008. Janssen-Cilag a Division of Johnson and Johnson. 2008
5. Tourette's Syndrome Study Group. Treatment of ADHD in children with tics: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2002; 58(4): 527-36.
6. Law SF, Schachar RJ. Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38(8): 944-51.
7. Denckla MB, Bemporad JR, MacKay MC. Tics following methylphenidate administration A report of 20 cases. *JAMA* 1976; 235(13): 1349-51.
8. Lipkin PH, Goldstein IJ, Adelman AR. Tics and dyskinesias associated with stimulant treatment in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148(8): 859-61.
9. Spencer T, Biederman J, Steingard R, Wilens T. Case study: Bupropion exacerbates tics in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and tourette syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1993; 32(1):205-10.
10. Michelson D, Allen AJ, Busner J, Casat C, Dunn D, Kratochvil C, et al. Once-daily atomoxetine treatment for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(11):1896-901.
11. Sallee FR, Smirnov A. Atomoxetine: Novel therapy for attention-deficit/hyperactivity disorder and potential therapeutic implications. *Primary Psychiatry* 2003; 10(4):41-8.
12. Pringsheim T, Steeves T. Pharmacological treatment for Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in children with comorbid tic disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (4):CD007990.
13. Bloch MH, Panza KE, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF. Meta-analysis: treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children with comorbid tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48(9): 884-93.
14. Lewis D, Linder S, Kurlan R, Winner P, Dunn D, Sallee FR, et al. Atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder and comorbid tics in children. *Annals of Neurology* 2003;54 (suppl 7): S106.

15. Spencer TJ, Sallee FR, Gilbert DL, Dunn DW, McCracken JT, Coffey BJ, et al. Atomoxetine Treatment of ADHD in Children With Comorbid Tourette Syndrome. *J Atten Disord* 2008; 11(4): 470-81.
16. Lee TS, Lee D, Lombroso PJ, King R. Atomoxetine and tics in ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 43(9): 1068-1069.
17. Ledbetter M. Atomoxetine use associated with onset of a motor tic. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15(2):331-3.
18. Párraga HC, Párraga MI, Harris DK. Tic exacerbation and precipitation during atomoxetine treatment in two children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37(4): 415-24.
19. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J, et al. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28(4):566-73.
20. Zaimođlu S, Arman A, Sabuncuođlu O. Yale Genel Tik Ağırılığının Derecelendirme Ölçeği Güvenirlik Çalışması. 5.Ulusal Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kongresi, Ankara, 1995.
21. King RA, Scahill L, Findley D, Cohen DJ. Psychosocial and behavioral treatments. Tourette's syndrome-Tics, obsessions, compulsions: Developmental psychopathology and clinical care, Leckman JF, Cohen DJ (Editors). New York: Wiley; 1999. p. 338-59.
22. Robertson MM. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain* 2000; 123(Pt 3): 425-62.
23. Leckman JF, Peterson BS, Anderson GM, Arnsten AF, Pauls DL, Cohen DJ. Pathogenesis of Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 1997; 38(1):119-42.
24. Leckman JF, Hardin MT, Riddle MA, Stevenson J, Ort SI, Cohen DJ. Clonidine Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48(4): 324-8.
25. Spencer T, Biederman J, Heiligenstein H, Wilens T, Faries D, Prince J, et al. An open-label, dose-ranging study of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2001; 11(3):251-65.
26. Ercan ES, Çuhadarođlu Çetin F, Mukaddes NM, Yazgan Y. Atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder-Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu tedavisinde atomoksetin. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi* 2009; 16(2): 113-8.
27. Gilbert D. Treatment of children and adolescents with tics and Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2006; 21(8): 690-700.
28. Allen AJ, Kurlan RM, Gilbert DL, Linder SL, Lewis DW, Winner PK, et al. Atomoxetine treatment in children and adolescents with ADHD and comorbid tic disorder. *Neurology* 2005; 65(12): 1941-9.