

DİRENÇLİ DEPRESYON TANISI KONAN 60 YAŞ ÜSTÜ HASTALARDA OLANZAPİN EKLEME TEDAVİSİ

Dr.Hasan MIRSAL, Dr.Ayhan KALYONCU,
Dr.Özkan PEKTAŞ, Dr. Ahmet TIRYAKI,
Dr.Mansur BEYAZYÜREK

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı,
Balıklı Rum Hastanesi Anatolia Klinikleri

ÖZET

Amaç: Yaşlılardaki dirençli majör depresyonun tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaşlı hastalardaki depresyonun tedavisi ile ilgili uygulamalar daha çok gençlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler yorumlanarak yapılmaktadır. Dirençli depresyonda tedavi stratejilerinden birisi de eklemedir. Bu çalışmada dirençli depresyon tanısı alan 60 yaş üstü hastalarda olanzapin ekleme tedavisinin etkinliği araştırılmıştır. **Yöntem:** Çalışma Aralık 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya DSM IV ölçütlerine göre Yineleyici Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 60 yaş üstü 23 hasta alınmıştır. Hastaların % 65,2'si (n=15) olanzapin kullanımı sırasında bir süre kliniğe yatırılmıştır. Psikotik özellikli majör depresyon, distimik bozukluk, kişilik bozukluğu ve demans tanısı alanlar dışlanmıştır. Hipertansiyon dışında fiziksel hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Dirençli hastalar, geriye doğru değerlendirmede farklı iki grup antidepresan ilacı yeterli süre ve dozda kullanmış olma ve son değerlendirmede Hamilton Depresyon Ölçeği'nden (HDÖ) 20'nin üzerinde puan alma ölçütü kullanılarak seçilmiştir. Çalışma iki aşamada yapılmıştır. Birinci aşamada hastanın kullandığı antidepresan ilaç iki hafta süre ile en yüksek düzeye çıkarılmış (optimizasyon), ikinci aşamada olanzapin ekleme tedavisi verilmiştir. Hastalardan ve yakınlarından bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. İstatistik işlemlerde t-testi kullanılmıştır. **Bulgular:** Çalışmaya 15 kadın (%65,2), 8 erkek (%34,8) hasta alınmıştır. Yaş ortalaması 65,5 (ss=5,6)'dir. Kullanılan

antidepresanın optimizasyonu öncesi HDÖ ortalama puanı 25,6 (ss=3,1)'dir. Optimizasyon sonrası HDÖ ortalama puanı 25,2 (ss=2,9)'dir; ortalamalar arasındaki farklılık anlamlı değildir. Olanzapin eklenmesinin birinci haftasının sonunda HDÖ ortalama puanı 15,8 (ss=1,9), dördüncü haftasının sonunda 12,6 (ss=2,1), altıncı haftasının sonunda 11,3 (ss=2,7) olarak bulunmuştur. Bu ortalamalar arası farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $t=10,9$ $p=0$; $t=8,5$ $p=0$; $t=4,6$ $p=0$). Olanzapin eklenmesi sonunda hastaların %65,2 (n=15)'sinde HDÖ puanlarında %50'nin üzerinde azalma olmuştur. Altı hafta sonunda ortalama kilo artışı 2,8 kg (ss=0,7)'dir. **Tartışma:** Vaka serisi olarak yaptığımız bu çalışmada dirençli yineleyici depresyonu olan 60 yaş üstü hastalarda antidepresan tedaviye olanzapin eklenmesinin tedavi yanıtını güçlendirdiği görülmektedir. Bu çalışmanın bulguları örneklem grubunun yaş ortalaması dikkate alındığında dirençli depresyonu olan “yaşlı” hastalarda atipik antipsikotiklerle yapılacak ekleme tedavileri için dikkate değer bir ön sonuç olarak görünmektedir.

Anahtar sözcükler: Dirençli depresyon, güçlendirme, olanzapin, yaşlılık

GİRİŞ

Yaşlılardaki dirençli majör depresyonun tedavisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yaşlı hastalardaki depresyonun tedavisi ile ilgili uygulamalar daha çok gençlerde yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler yorumlanarak yapılmaktadır (1,2). Tedaviye dirençli depresyon (TDD) tanımı konusunda da farklı görüşler vardır. Birçok araştırmacı TDD ölçütlerini farklı şekillerde tanımlamışlardır. Tüm antidepresan ilaçlar orta-şiddetli derecede depresyonu olan hastaların %60-70 kadarında etkili bir tedavi gücüne sahiptir. Buna karşılık hastaların %30-40'ı plasebo ile iyileşir (3). Bunun anlamı; hastaların üçte biri özgül bir ilaca yanıt vermekte, üçte biri de özgül olmayan bir tedavi ile düzelmekte, üçte bir hasta ilk ilaç denemesine yanıt vermemektedir.

Antidepresan ilaca yanıt konusunda araştırmalarda yaygın olarak kullanılan tanım; Hamilton Depresyon Ölçeği'nden alınan puanda (HDÖ) %50'den fazla bir azalma olması şeklinededir (4). Başka bir ölçüt ise HDÖ puanlarının 7'nin altına düşmesinin "iyileşme" olarak kabul edilmesidir (5).

Tedaviye Dirençli Depresyonda Önerilen Tedavi Yaklaşımları (6)

1-Yararlanımın artırılması (Optimization)

Antidepresan ilacın dozu, serum seviyesi ve kullanım süresi yanıtı belirleyen önemli etkenlerdir. İlacın dozu artırılır veya azaltılır, kullanma süresi uzatılır.

2- İlacın değiştirilmesi (Substitution)

Bir antidepresanın yerine bir başkası kullanılır. TCA (Trisiklik) antidepresan yerine SSGİ (seçici serotonin gerialım inhibitörü) veya diğer ikinci kuşak bir antidepresan kullanılabilir. Diğer bir durum ise SSGİ yerine diğer SSGİ kullanımudur.

3- İlaç eklenerek etkinin artırılması (Augmentation)

Tedaviye birincil olarak antidepresan olmayan bir ilacın eklenmesidir. TCA veya SSGİ'ne lityum veya TCA veya SSGİ'ne T3 eklenebilir. Son zamanlarda bir atipik nöroleptik olan olanzapin ile etkinin artırılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır.

4-Birlikte kullanma (Combination)

İki birincil antidepresanı birlikte kullanma durumudur. Örneğin; TCA + MAOI veya SSRI + TCA gibi.

Tedaviye Dirençli Depresyon tanımı konusundaki karmaşa yaşlı hastalarda daha da artmaktadır. Yaşlı hastalarla ilgili tedavi karar ve stratejilerinin genellikle gençlerdeki bulgulara göre yapıldığı ileri sürülmüştür (2). Yaşlı hastalarda olanzapinin etkinliği ve tolere edilmesi üzerine bazı çalışmalar yapılmış olmasına rağmen "dirençli depresyon" tanımı içinde antidepresan tedaviye eklenerek etkinin artırılmasına yönelik çalışmaya rastlanmamıştır (7,8). Bu çalışmada farklı gruptan iki antidepresan ilaca etkin dozda, en az iki ay kullanıma rağmen yeterli yanıt alınmayan 60 yaş üstü, dirençli

depresyon hastalarında 6 hafta süre ile 10mg/gün olanzapin ekleme tedavisinin etkinliği araştırılmıştır.

YÖNTEM

Çalışmaya DSM IV tanı ölçütlerine göre Yineleyici Majör Depresif Bozukluk tanısı alan 60 yaş üstü 27 hasta alınmış ancak çalışmayı 23 hasta tamamlamıştır (9). Hastaların % 65,2'si (n=15) olanzapin kullanımı sırasında bir süre kliniğe yatırılmıştır. Bunun dışında hastalar tedavi süresince ayaktan izlenmiştir. Çalışma süresince hastaların toplam izlenme süresi 8 haftadır. Psikotik özellikli majör depresyon, distimik bozukluk, kişilik bozukluğu ve demans tanıları dışlama ölçütü olarak alınmıştır. Hipertansiyon dışında fiziksel hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma Aralık 1998-Aralık 2001 tarihleri arasında yürütülmüştür. Direnç tanımı geriye doğru değerlendirme yapılarak farklı iki grup antidepresan ilacın yeterli süre ve dozda kullanılmasına rağmen son değerlendirmede Hamilton Depresyon Ölçeği'nden (HDÖ) 20'nin üzerinde puan almak olarak yapılmıştır. Çalışma iki aşamada yürütülmüştür. Birinci aşamada hastanın halen kullandığı antidepresan ilaç iki hafta süre ile en yüksek düzeye çıkarılmış (optimizasyon), ikinci aşamada ekleme tedavisine ilk hafta 5 mg/gün olanzapin ile başladıktan sonra izlem süresince 10 mg/gün olanzapin sabit doz olarak verilmiştir. Hastalar optimizasyon öncesi, olanzapin tedavisi öncesi, olanzapin eklenmesinin birinci, dördüncü ve altıncı haftalarında HDÖ ile değerlendirilmişlerdir. Son değerlendirmede (olanzapin eklenmesinin 6. haftasında) HDÖ ortalama puanlarındaki değişime göre hastalar iki alt gruba ayrılmıştır. Son değerlendirmede HDÖ puanlarında %50 ve üzerinde azalma olanlar "yanıt"; olmayanlar "yanıt yok" olarak iki alt gruba ayrılmıştır. Hastaların gerektiğinde hipnotik (zopiklon) ve anksiyolitik (alprazolam) kullanımına izin verilmiştir. Tüm hastalardan ve yakınlarından yazılı kabul alınmıştır. Hastalar fiziksel işlevler ve yan etkiler açısından yakın olarak izlenmiş, 4 hasta yan etkiler ve/veya izlemiden çıkmaları nedeniyle değerlendirme dışı bırakılmıştır.

Ölçme araçları

1- Sosyodemografik-klinik veri formu: Çalışmanın amaçları gözönünde bulundurularak sosyodemografik bilgileri almak ve klinik özellikleri öğrenmek amacıyla araştırmacılar tarafından hazırlanan bir form kullanılmıştır.

2- Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (10) : Hastadaki depresyon düzeyi ve şiddetini ölçen 17 maddelik klinisyen tarafından uygulanan bir ölçektir. Türkiye’de geçerlik güvenirlik çalışması yapılmıştır (11).

3- Yan etki değerlendirme formu: Fiziksel yorgunluk, uyku bozukluğu, baş ağrısı, baş dönmesi, çarpıntı, titreme, terleme, ağız kuruması, kabızlık, idrar yapma güçlükleri, uyuklama, ödem, kilo alımı başlıkları altında hastaya doğrudan sorularak değerlendirilmiştir. Yan etkiler; kilo alımı dışında hastanın bildirimine göre HDÖ uygulaması ile eş zamanlı “var-yok” olarak saptanmıştır. Yan etkiler istatistik işlemlerde toplam sayı olarak değerlendirmeye alınmıştır.

İstatistiksel değerlendirmeler

Bu çalışmada istatistiksel değerlendirmeler için SPSS 10.0 paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin tanımlanmasında sıklık, HDÖ ve yan etkilerin değerlendirme noktaları arasındaki farkların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t-testi (paired t-test) kullanılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya 15 kadın (%65,2), 8 erkek (%34,8) hasta alınmıştır. Yaş ortalaması 65,5 (ss=5,6)’dir. Eğitim durumu; ilkokul %56,5 (n=13), orta öğretim %30,4 (n=7), yüksek okul %13,0 (n=3); medeni durum: evli %69,6 (n=16), eşi ölmüş %30,4 (n=7) şeklindedir. Hastaların depresyon nöbeti sayıları dağılımı; ikinci atak % 43,5 (n=10), üçüncü nöbet %30,4 (n=7), dördüncü nöbet %21,7 (n=5), altıncı nöbet %4,3

(n=1)'dir. Tedavi gerektirecek düzeyde hipertansiyon varlığı %26,1 (n=6)'dir. Tedavi boyunca aralıklı olarak alprazolam ve/veya zopiklon alan hastaların oranı %65,2 (n=15)'dir. Kullanılan antidepresanların sayı dağılımı ve optimizasyon sonrası ortalama günlük dozları; Sertralin (n=8) 200mg/gün, Sitalopram (n=6) 60mg/gün, Venlafaksin (n=4) 300mg/gün, Fluoksetin (n=2) 60mg/gün, fluvoksamin (n=1) 300mg/gün, paroksetin (n=1) 50mg/gün şeklindedir. Optimizasyonu öncesi HDÖ ortalama puanı 25,6 (ss=3,1), optimizasyon sonrası olanzapin eklenmeden önce HDÖ ortalama puanı 25,2 (ss=2,9) olarak bulunmuştur. Bu ortalamalar arasındaki farklılık anlamlı değildir. Olanzapin eklenmesinin birinci haftasının sonunda HDÖ ortalama puanı 15,8 (ss=1,9), dördüncü haftasının sonunda 12,6 (ss=2,1) ve altıncı haftasının sonunda ise 11,3 (ss=2,7) olarak bulunmuştur. Bu ortalamalar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $t=10,9$ $p=0$; $t=8,5$ $p=0$; $t=4,6$ $p=0$). Olanzapin eklenmesi sonrasında HDÖ puanlarındaki en fazla düşme birinci hafta sonunda görülmektedir. Altı haftalık olanzapin eklenmesi sonunda hastaların %65,2 (n=15)'sinde HDÖ puanlarında %50 nin üzerinde azalma olmuştur. Altı hafta sonunda ortalama kilo alımı 2,8 kg (ss=0,7)'dir. Bildirilen yan etkilere göre ortalamalar arasında yapılan değerlendirmelerde olanzapin ekleme öncesi ve sonrası birinci haftadaki anlamlı fark ($t=7,6$ $p<0,01$) dışında diğer değerlendirmelerde farklılık bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Son yıllara kadar Tedaviye Dirençli Depresyonda (TDD) genel yaklaşım ikinci antidepresan denemesinden sonra lityum veya tiroid hormonu eklenmesi olmuştur (12). Antipsikotikler psikotik özellikli depresyonlarda kullanılmıştır ve bu çalışmalarda “dirençli” tanımı yapılmamıştır (13,14). Atipik antipsikotik olan olanzapin ile ilgili olarak ise son yıllarda olgu serileri şeklinde de olsa TDD’da kullanımı ile ilgili yayınlar vardır. Richard ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada bildirilen 5 olgudan yalnızca biri unipolar depresyondur. Bu olguda tedaviye olanzapin eklenmesinin iyilik sağladığı ileri sürülmektedir.

Olanzapin thienobenzodiazepin türevi atipik bir antipsikotiktir. Yarılanma ömrü 24 saatten daha uzundur ve bu nedenle 5-20 mg dozunda günde bir kez verilebilir. Etki mekanizmasının dopamin ve serotonin tip 2 reseptörlerinin bloke edilmesi olduğu düşünülmektedir. Shelton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada olanzapinin TDD’da “yeni bir güçlendirme stratejisi” olabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmada fluoksetin tedavisine olanzapin eklenmiş ve bu stratejinin TDD’da etkili olduğu gösterilmiştir. Olgu sayısının az olduğu bu çalışmanın sonuçları dirençli depresyonun topluma olan yükü düşünülduğünde dikkate değer bulunmuştur (16).

Bilebildiğimiz kadar yaşlı TDD hastalarında olanzapin kullanımı ile ilgili yayın mevcut değildir. Bunun yanında yaşlı hastalarda değişik tanı gruplarında olanzapinin etkinliği ve özellikle güvenliği konusunda bir çok yayın vardır. Bu yayınlarda başka bazı ilaçlarla birlikte de olsa olanzapin kullanımının güvenli olduğu ileri sürülmüştür (7,8,17).

Zimmerman ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada iyileşme HDÖ puanlarının 7’nin altına düşmesi olarak tanımlanmıştır (5). Çalışmamızda en son değerlendirme noktasında HDÖ puanlarında bu sayının altına düşme olmamıştır. Bu nedenle çalışmada ortaya çıkan klinik sonuçlar tedaviye yanıt olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda; tekrarlayıcı depresif bozuklukta “direnç yordayıcı” olarak kabul edilen bir çok etmen dışlanmasına rağmen (kişilik bozukluğu tanısı, distimik bozukluk, 35 yaş altında olmak, hezeyanlara sahip olmak vd.) (18), “önceki depresyon nöbetlerinde tedavi yanıtı” bazı hastalarda belli tedavi dönemleri için tam olarak değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak; az sayıda olgu ile kontrolsüz ve açık olarak yaptığımız bu çalışmada dirençli depresyon tanısı alan 60 yaş üstü hastalarda standart antidepresan tedaviye olanzapin eklenmesinin tedavi yanıtını güçlendirdiği görülmektedir. Çalışmamızın sonuçları, bu konuda yaşlı hastalarla yapılmış kapsamlı bir çalışma olmaması nedeniyle önemli bulunmuştur. Bu çalışmanın bulguları örneklem grubunun yaş ortalaması dikkate alındığında dirençli depresyonu olan “yaşlı”

hastalarda atipik antipsikotiklerle yapılacak ekleme tedavileri için dikkate değer bir ön sonuç olarak görünmektedir.

KAYNAKLAR

1-Katz I.R., Drug treatment of depression in the frail elderly: discussion of the NIH consensus development conference on the diagnosis and treatment of depression in late life. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:101-108.

2-Schneider L.S., Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29:501-524.

3-Amsterdam J.D., Hornig-Rohan M. Treatment algorithms in treatment-resistant depression. *Psychiatric Clin N America* 1996; 19:371-86.

4-Endicott J., Cohen J., Nee J., Fleiss J., Sarantakos S., Hamilton depression rating scale. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:98-103.

5-Zimmerman M., Coryell W., Pfohl B., The treatment validity of DSM-III melancholic subtyping. *Psychiatry Res* 1985; 16:37-43.

6-Aksoy S., Demirarslan P., Dirençli Depresyon Tedavisi: Bir Gözden Geçirme. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1995; 6(2):138-143.

7-Solomons K., Geiger O., Olanzapine use in the elderly: a retrospective analysis. *Can J Psychiatry* 2000, 45(2):151-5.

8- Madhusoodanan S., Brenner R., Suresh P., Concepcion N.M., Florita C.D., Menon G., Kaur A., Nunez G., Reddy H., Efficacy and tolerability of olanzapine in elderly patients with psychotic disorders: a prospective study. *Ann Clin Psychiatry* 2000, 12(1):11-8.

9-APA (American Psychiatric Association). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4. Edition (DSM-IV)*, Washington DC. The American Psychiatric Press, 1994.

10-Hamilton M. A rating scale for depression. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960; 23:56-62.

11-Akdemir A., Örsel S.D., Dağ İ., Türkçapar H., İşcan N., Özbay H., Hamilton depresyon derecelendirme ölçeğinin geçerliliği-güvenilirliği ve klinikte kullanımı. Psikiyatri Psikoloji ve Psikofarmakoloji Dergisi 1996; 4(4):251-259.

12-Shelton R.C., Treatment options for refractory depression. J Clin Psychiatry 1999; 60(Suppl 4):57-61.

13-Nelson J.C., Price L.H., Jatlow P.I., Neuroleptic dose and desipramine concentrations during combined treatment of unipolar delusional depression. Am J Psychiatry 1986;143:1151-4.

14-Kaskey G.B., Nasr S., Meltzer H.Y., Drug treatment in delusional depression. Psychiatry Res 1980; 1:267-77.

15-Weisler R.H., Ahearn E.P., Davidson J.R., Wallace C.D., Adjunctive use of olanzapine in mood disorders: five case reports. Ann Clin Psychiatry 1997;9(4):259-62

16-Shelton R.C.,Tollefson G.D.,Tohen M., Stahl S., Gannon K.S., Jacobs T.G., Buras W.R., Bymaster F.P., Zhang W., Spencer K.A., Feldman P.D., Meltzer H.Y., A Novel Augmentation Strategy for Treating Resistant Major Depression. Am J Psychiatry 2001; 158:131-134.

17-Madhusoodanan S., Suresh P., Brenner R., Pillai R., Experience with the atypical antipsychotics--risperidone and olanzapine in the elderly. Ann Clin Psychiatry 1999;11(3):113-8.

18-Nelson J.C., Mazure Cm, Jatlow P.I., Characteristics of desipramine-refractory depression. J Clin Psychiatry 1994; 55:12-19.