

## Tedaviye Dirençli Depresyon



Doç. Dr. Çağdaş EKER  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Psikiyatri AD - Affektif Hastalıklar Birimi



## Açıklama 2011-2012

Araştırmacı: Yok

Danışman: Yok

Konuşmacı: Janssen - Cilag

### Depresyon neden remisyona kadar tedavi edilmeli?

- Akut dönemin getirdiği yükler:
  - Hastalık yükü:
    - Özkayıp riski
    - Tıbbi hastalık riski
      - İlaç uyumu ve önlemlerin aksaması
      - Hareketsizlik
      - Obezite, insulin direnci, metabolik sendrom, ateroskleroz, kalp hızı esnekliği
      - Kanser, inflamatuvar ve nörolojik hastalıklar
  - AHA koroner arter hastalarında depresyon taraması öneriyor

### Depresyon neden remisyona kadar tedavi edilmeli?

- Akut dönemin getirdiği yükler:
  - Sosyal yük:
    - Yaşam kalitesi
    - Bozulan kişilerarası ilişkiler: “Depresyonun olduğu yerde ilişki sorunları, ilişki sorunlarının olduğu yerde depresyon”
    - Kuşaklara etkisi: çocuk sağlığı üzerine etki

### Depresyon neden remisyona kadar tedavi edilmeli?

- Akut dönemin getirdiği yükler:
  - Ekonomik yük: İş yaşamında zihinsel çabaya gereksinim fazla.
    - iş kaybı (RA'ın 5 katı)
    - iş günü kaybı
    - tedavi masrafları

### Depresyon neden remisyona kadar tedavi edilmeli?

- **DALY:** Disability adjusted life years
  - Hastalığın sıklığı
  - İşgöremezlik
  - Erken ölüm
  - Hastalığın **süresi**

### Depresyonun süresi

- İlk atak hastaların sadece %45'inde 3 aydan kısa
- İlk atak hastaların %20'sinde 24 aydan uzun
- İlk atak hastaların %15'inde 5 yıldan uzun
- Süre uzadıkça düzelme şansı düşüyor

### Tedavinin Önemi

- Uzun dönemde ortaya çıkan yükler:
  - Yineleme (hastaların % 50-80'inde)
  - Kalıntı belirtiler (hastaların % 30-40'ında)

### Akut tedavi dönemi

- Tam bir tanısal değerlendirme
- Kendine veya başkalarına zarar verme riski
- Yaşam olayları ve sağlıkla ilgili sorunlar
- Ölçeklerle izlem
- Uygun tedavi ortamının belirlenmesi

### Akut tedavi dönemi

- Bireysel tedavi planı
- Uzun dönemli tedavi gerekliliğinin açıklanması
- Uygun (?) doz ve süre tedavi
- **REMİSYONA KADAR TEDAVİ!**
- Remisyona girmiyorsa?

### Tedaviye Dirençli Depresyon

- Kaba tanımıyla: "Uygun doz ve süredeki iki tedavi protokolüne yanıt vermeyen depresyon"
- Kaba tanımın sorunları:
  - Uygun doz? Uygun süre?
  - Yanıt mı düzelme mi?
- Bu tanıma göre hastaların %30-45'inde yetersiz yanıt

### Tedaviye Dirençli Depresyon

- TDD'yi en iyi öngörenler:
  - Anksiyete bozuklukları (PB ve SAB)
  - Yaşam boyu ilk AD ilaca yanıtızlık
  - Melankolik özellikler
  - Özkıym riski (indeks dönem)

### Tedaviye Dirençli Depresyon

- Antidepresan Tedavi Öyküsü Formu (ATHF; 1990, 2003)
- Thase Rush Evreleme Modeli (TRSM; 1997)
- Avrupa Evreleme Modeli (ESM;1999)
- Massachusetts Genel Hastanesi Evreleme Modeli (MGH-s; 2003)
- Maudsley Evreleme Modeli (MSM; 2009)

### Tedaviye Dirençli Depresyon

- Maudsley Evreleme Modeli (MSM, 2009)
  - 3-15 arası puan
  - 3 kategoriye de ayrılabilir:
    - Hafif (3-6)
    - Orta (7-10)
    - Ağır (11-15)
  - En fazla 15 puan
  - Tedavi denemeleri ile süre ve şiddeti de dikkate alır
  - Alınan puanlar tedavi yanıtını öngörmeye çok başarılı (%85)
  - **Ektani** varlığı (anksiyete bzk) veya **özkıym** riskinin katkısı?

### Maudsley Evreleme Modeli

Boyut	Açıklama	Puan
Süre	Akut (12 aydan kısa)	1
	Subakut (13-24 ay)	2
	Kronik (24 aydan uzun)	3
Başlangıçtaki belirti şiddeti	Eşikaltı	1
	Sendromal	
	Hafif	2
	Orta	3
	Psikotik olmayan ağır	4
	Psikotik ağır	5
Tedavi girişimleri	1. Basamak: 1-2 ilaç	1
	2. Basamak: 3-4 ilaç	2
	3. Basamak: 5-6 ilaç	3
	4. Basamak: 7-10 ilaç	4
	5. Basamak: ilaç sayısı >10	5
Güçlendirme	Yok	0
	Var	1
EKT	Yok	0
	Var	1
Toplam		3-15

### Major Depresyon Güncel Tedavi Kılavuzları

	Web siteleri adresi	Yayın tarihi	Grup	Bozukluklar
Amerikan Psikiyatri Birliği (APA)	<a href="http://www.psychiatryonline.com/practiceguide/pracGuideTopic_7.aspx">www.psychiatryonline.com/practiceguide/pracGuideTopic_7.aspx</a>	2000, 2005'de kısmen, 2010'da revizyon	Psikiyatristler	MDB, Distimi, Mevsimsel duygudurum bzk
İngiliz Psikiyatristler Birliği (BAP)	<a href="http://www.bap.org.uk/docs/category.php?docCatID=2">www.bap.org.uk/docs/category.php?docCatID=2</a>	2008	Psikiyatristler, 1. basamak hekimleri	MDB, eşikaltı depresyon
Kanada Duygudurum ve Anksiyete Tedavileri Ağı (CANMAT)	<a href="http://www.canmat.org">www.canmat.org</a>	2009	Psikiyatristler	MDB
NICE	<a href="http://guidance.nice.org.uk/CG90">http://guidance.nice.org.uk/CG90</a>	2009	Psikiyatristler, 1. basamak hekimleri	MDB, Distimi, Minor depresyon,
Texas Tedavi Algoritma Projesi	<a href="http://www.pbhcare.org/pubdocs/upload/documents/TMAP%20Depression%202010.pdf">http://www.pbhcare.org/pubdocs/upload/documents/TMAP%20Depression%202010.pdf</a>	2008	Psikiyatristler	MDB
Dünya Biyolojik Psikiyatri Birlikleri Grubu (WFSBP)	<a href="http://www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html">www.wfsbp.org/treatment-guidelines/unipolar-depressive-disorder.html</a>	2002, 1. basamakta revizyon 2007	Psikiyatristler, 1. basamak hekimleri	MDB, Distimi

### Major Depresyon Güncel Tedavi Kılavuzları

- TPD'nin depresyon tedavisi için bir algoritması (görüşbirliği) yok ama kaynak kitabı var.

### Major Depresyon Güncel Tedavi Kılavuzları

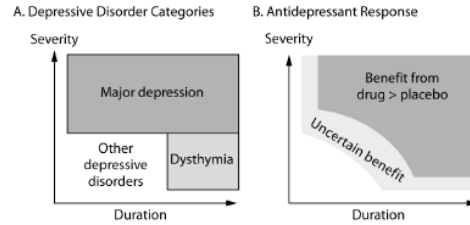
- Hastalık şiddetine göre basamaklı yaklaşım
- Şiddet belirleme:
  - Klinik gözlem, belirtilerin şiddeti
  - Belirti sayısı? (ICD-10)
  - **HDÖ-17**: 8<14<19<23
  - **BDE**: <17 (10<19<30)
  - **MADRS**: <10<29<36 (TR)
  - **PHQ-9** (DSM-V)
  - **KGİ** (DSM-V)

**PHQ-9 SCORING CARD FOR SEVERITY DETERMINATION***for healthcare professional use only***Scoring—add up all checked boxes on PHQ-9**

For every ✓: Not at all = 0; Several days = 1;  
More than half the days = 2; Nearly every day = 3

**Interpretation of Total Score**

Total Score	Depression Severity
1-4	Minimal depression
5-9	Mild depression
10-14	Moderate depression
15-19	Moderately severe depression
20-27	Severe depression

**Eşikaltı Depresyon-Distimi**Figure 2. Severity and Duration Dimensions in Relation to (A) Depressive Disorder Categories and (B) Antidepressant Response<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reprinted with permission from the British Association for Psychopharmacology (BAP).<sup>4</sup>

**Hafif Depresyon**

- Psikoterapi: BT, BDT, IPT ve etkinlik çizelgesi içeren DT
- Psikoeğitim
- Yakın takip ve psikososyal girişimler
- Antidepresan ilaç

**Hafif Depresyon****AKTİVİTE TABLOSU**

Aşağıdaki çizelgeye hafta boyunca her gün yaptığınız işleri ve ne kadar hoşunuza gittiğini yazarak puanlayın, ayrıca uygun olanlar için kendinizi ne kadar başarılı bulduğunuzu da ekleyin.

**Hoşlanma Düzeyi**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

En sıkıcı

Çok sıkıcı

Biraz sıkıcı

Orta

Biraz hoşlanma

Çok hoşlanma

Harika

**Başarı Düzeyi:**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

En başarısız

Çok başarısız

Biraz başarısız

Orta

Biraz başarılı

Çok başarılı

Mükemmel

**Günlere Göre Yapılan İşler**

Saat

06.00

07.00

08.00

09.00

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

...

**NICE - Hafif Depresyon**

- **Düşük yoğunluklu** psikososyal girişimler:
  - Self-help BDT, bilgisayarlı BDT
  - Yapılandırılmış grup sporları
  - Yakın takip ve psikososyal girişimler
  - Uyku hijyeni

**APA – Kimlere psikoterapi?**

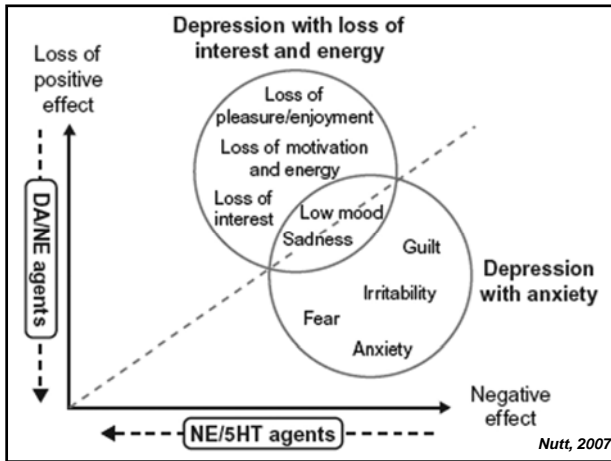
- Belirgin psikososyal stresörler
- İntrapsişik çatışma
- Kişilik bozukluğu
- Psikoterapi alma imkanı bulunanlar
- Gebe, emziren veya gebe kalmayı planlayan kadınlarda depresyon odaklı psikoterapi

### NICE - Hafif Depresyon

- AD ilaç kullanımı:
  - Geçmişte orta-ağır MDB **veya**
  - Eşikaltı belirtiler en az 2 yıl önce başlamışsa **veya**
  - Diğer yöntemler etkisiz kalmışsa

### APA- İlaç seçimi

- Beklenen YE'ler
- Güvenlik ve tolerabilite
- İlacın farmakokinetik etkileri ve ilaç etkileşimleri
- Önceki ilaç denemelerine yanıt
- Maliyet
- Hasta tercihi



### Orta Şiddette Depresyon

- APA: AD (± psikoterapi)
- TMAP: SSGi / SNGi/ BUP/ MİR/ PSK
- NICE: düşük yoğunluklu psikososyal girişimlere yanıt vermeyenlere AD (jenerik SSGi) ve/veya BDT-IPT
- WFSBP: AD ve/veya PSK ve psikososyal girişimler
- BAP: AD/BDT/IPT/DT + EÇ
- CANMAT: AD (SSGi/VEN) /BT/IPT

### Ağır Depresyon

- Hemen tüm algoritmalarda ilk basamakta:
  - Elektro konvulzif tedavi (6-10 seans, max. 20) WFSBP EKT önerisi: bilateral
  - AD + PSK
  - CANMAT: AD + IPT
  - NICE: AD + BDT
  - Psikotik bulgu varsa AD + AP ilaç kullanımı
- WFSBP: TSA/ SNGi de ilk basamakta yer alıyor

### NICE Depresyon Tedavi Kılavuzu “Basamaklı yaklaşım modeli”

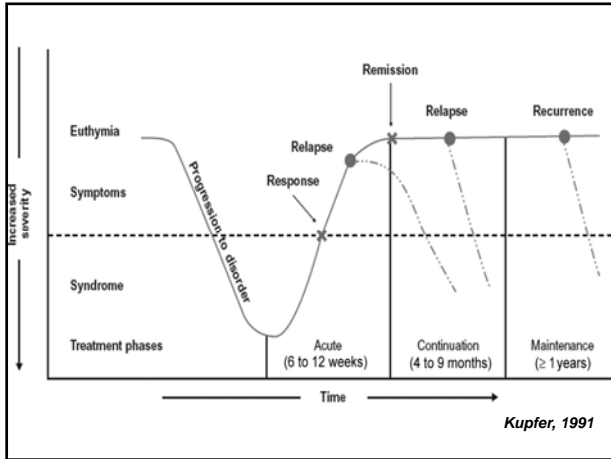
- 1. BASAMAK:** Tüm bilinen ve şüphe edilen depresyonlar
  - 2. BASAMAK:** Israrlı eşik altı depresif belirtiler; hafif ya da orta şiddette depresyon
  - 3. BASAMAK:** İlk girişimlere yanıt vermemiş ısrarlı eşikaltı depresif belirtiler, hafif ya da orta şiddette depresyon; orta ve ağır şiddette depresyon
  - 4. BASAMAK:** Ağır şiddette ya da dirençli depresyon; yaşamı tehdit eden; şiddetli kendini ihmal
- İlaç tedavisi, yüksek yoğunlukta psikososyal girişimler, elektrokonvülf terapi, kriz yönetimi, çoğul profesyonel yaklaşımlar, ve hastane de yatış
- İlaç tedavisi, yüksek yoğunlukta psikososyal girişimler, kombine tedaviler, disiplinler arası işbirliği ve daha ileri izlem için yönlendirme
- Düşük yoğunlukta psikososyal girişimler, psikolojik yaklaşımlar, ilaç tedavisi ve daha ileri izlem için yönlendirme
- Değerlendirme, destekleme, psiko-eğitim, aktif izleme ve daha ileri izlem için yönlendirme

### WFSBP 1. Basamakta Unipolar Depresyonun Biyolojik Tedavisi (2007)

Yataklı servis ekibi, kriz takımı	Şiddetli işlev bozukluğu ve hayatı tehdit eden durum	İlaç tedavisi, kombine tedaviler, EKT
Ruh sağlığı uzmanları ve kriz takımı	Tedaviye dirençli depresyon, yineleyici, atipik ve psikotik depresyon, özel risk altında olanlar	İlaç tedavisi, karmaşık psikoterapötik tedaviler, kombine tedaviler
Ruh sağlığı uzmanı, birinci basamak hekimi / Birinci basamak takımı	Orta ya da orta şiddetli depresyon	İlaç tedavisi ve/veya psikoterapötik tedavileri, psiko-sosyal girişimler
Birinci basamak hekimi, hemşire	Hafif depresyon	Gözetim, psiko-eğitim, psiko-sosyal girişimler, psiko-terapötik ya da ilaç tedavisi
<b>Sorumluluk</b>	<b>Odak</b>	<b>Girişimler</b>
	Tanı koyma	Değerlendirme

### Tedaviye yanıtın izlenmesi- Tanımlar

- **Yanıt:** belirtilerde %50 azalma
- **Düzelme:** hastalık öncesi işlevselliğe dönüş – KGI'de 1, MADRS'de 10
- **İyileşme:** 6-12 haftalık düzelme
- **Depreşme:** aynı dönemin yinelemesi
- **Yineleme:** farklı bir dönemin ortaya çıkması
- **Pürüzlenme:** eşikaltı belirtilerin ortaya çıkması



### Tedaviye yanıtın izlenmesi

- Ölçeklerle izlem, ama hangisi?
  - HDÖ-17
  - MADRS
  - QIDS-16 (TMAP)
- Tedaviye yanıtı: <%20-25
- Kısmi yanıt: %20-25<P<%50
- Tedaviye yanıtı: >%50

**WFSBP & CANMAT**

### Tedaviye uyumun izlenmesi

- “En iyi tedaviyi de verseniz, hasta ilacı kullanmadıktan sonra etkisizdir.”
- Hastaların:
  - %30’u 1. ayda
  - %40’ı 3. ayda tedaviyi kesmiştir
- İlaç günlüğü veya kontrol çizelgesi

### Tedaviye uyumun izlenmesi

- Bilişsel işlevlerdeki bozulma
- Depresyon hastasının amotivasyonel durumu
- İlaç kullanımı konusundaki “damgalama”
- İlaç türünün ilaç bırakmaya etkisi tartışmalıdır
- Bilgilendirmenin arttığı ve tedaviye aktif katılımın sağlandığı hastalarda tedavi uyumu daha iyidir

### Düzelme

- Tüm klavuzlar düzelmeyi hedefliyor
- CANMAT: Sendromal düzeyde MDB kalmaması yeterli değil, belirti kalmamalı
- WFSBP:
  - Belirti kalmayacak
  - Eski psikososyal işlevsellığe dönmüş olacak

### TDD tanım

- Uygun doz:
  - YE'lere katlanılabilen maksimum doz
  - Prospektüstenin en az 2/3'ü
  - Doz - yanıt eğrisi dikkate alınmalı
- Uygun süre:
  - 4-6 hafta (ilk 4 hf.daki yanıt çoğunlukla öngörücü)
  - 8-12 hafta ?
- Farklı iki AD ilaca (aynı sınıftan da olabilir)
  - Sınıf değiştirmek için yeterli kanıt yok

### TDD tedavi algoritması

1. Tanı: BP? Alt tip? Özkıym riski?
2. İlaç uyumu
3. Psikiyatrik etkanılar:
  - anksiyete bzk?
  - alkol madde kullanımı?
4. Tıbbi etkanılar:
  - TFT, Hem, BK, PA AC, Kr. MRG (?)
  - Nörolojik veya endokrin hastalık ?
  - Enfeksiyon veya malignite (pankreas Ca)?

### Ayırıcı tanı

- Bipolar Bozukluk
  - Çocukluk ve ergenlik öyküsünde gözden kaçabilir
  - Hızlı döngülülük gözden kaçabilir
  - Karma özellikler gözden kaçabilir
  - Aile öyküsünü sorgulamak
  - Tedaviye direnç
  - Kalıntı belirtiler daha fazla
  - Bilişsel etkilenme daha fazla

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Anksiyete bozuklukları eşlik edebilir
  - Yaygın anksiyete bozukluğu
  - Travma sonrası stres bozukluğu
  - Sosyal anksiyete bozukluğu
  - Panik bozukluğu
  - Obsesif kompulsif bozukluk

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Alkol kullanımı eşlik edebilir
  - Alkol kullanımının depresif etkisi
  - Alkol kullanımının getirdiği ilişki sorunları
  - Alkol kullanımı – depresif belirtiler
  - Alkol – ilaç etkileşimi

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Nörolojik hastalıklar
  - MS
  - Tm
  - İnme
  - Parkinson
  - Nörodejeneratif

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Endokrin –enflamatuar
  - Hipotiroidi
  - Hipertiroidi
  - Addison – Cushing
  - SLE : MSS tutulumu olmadan da sitokinler ile

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Enfeksiyon –malignite
  - Riski artırır
  - Brucella, tbc
  - Pankreas kanserinin ilk belirtisi

### Ayırıcı tanı – Ek tanı

- Tetkikler
  - Hem- BK
  - TFT
  - PA AC
  - CRP
  - Kraniyal MRG
  - Kortizol- DST

### TDD tedavi algoritması

- Hastanın ihtiyacı nedir?
- Kanıta dayalı psikoterapi ekleme (BDT/IPT)
- Nörostimulasyon yöntemleri :EKT/ TMS (VNS?/DBS?)
- İlaç tedavisine devam:
  - 1. basamak: ilaç dozu
  - 2. basamak: ilaç değişikliği
  - 3. basamak: Ekleme tedavileri (eğer kısmi düzelme varsa 2. basamak da olabilir)

### Ekleme seçenekleri

- Çalışması yapılan ilaçlar daha çok yer buluyor
- Eklenen ilacın AD olması şart değil (güçlendirme = augmentasyon)
- Kombine AD kullanımını destekleyen yeterli veri yok
- İlaç etkileşimlerine dikkat
- Endikasyonu yoksa Sağlık Bakanlığından onay alınmalı



### Lityum ile güçlendirme

- CANMAT'a göre 1. dereceden kanıtlara sahip
- Ağır depresyon
- Kısa süreli depresyon
- Serum düzeyi 0,6'nın üzerinde olmalı
- SSGİ'lere ekleme çalışmaları sınırlı ama etkisinin 5HT üzerinden olduğu iddia ediliyor
- YE'ler ve ilaç uyumu sorun yaratabilir

### Antipsikotikler ile güçlendirme

- CANMAT'a göre 1. dereceden kanıtlara sahip
- Daha çok çalışma olduğu için kanıt düzeyi daha yüksek
- YE'ler sorun yaratabilir (EPS, NMS, metabolik, kilo)
- İlaç uyumu sorunlu (YE'ler, damgalanma?)

### Antipsikotikler ile güçlendirme

- En çok kanıt aripiprazol ve ketiyapin ile
- OLA + FLX kombinasyonu
- Risperidon
- Yaşlılarda demansa eşlik eden psikotik belirtiler için kullanımında mortaliteyi artırdığı unutulmamalı

### Tiroid hormonları ile güçlendirme

- SSGİ'lere eklenmesinde kanıt düzeyi daha düşük
- 25-50 mcg/gün T3
- T4?
- KVS riski olanlarda seçilmemeli
- YE'ler nedeniyle ilaç uyumu sorunlu
- 2 haftadan sonra yanıt yoksa başka seçeneklere geçilmeli

### 5HT1A üzerinden güçlendirme

- Buspiron
  - Plasebo etkisi?
  - Yanıtı hızlandırabilir
  - 40-60 mg
- Pindolol
  - Plasebo etkisi?
  - Yanıtı hızlandırabilir
  - 7.5 mg/G

### LTG ile güçlendirme

- Yeterli kanıt yok
- Titrasyonun yavaş olması nedeniyle akut etkinlik çalışması yapmak zor

### Cinsiyet hormonları ile güçlendirme

- Yeterli kanıt yok
- Testosteron düzeyleri düşük erkeklerde testosteron işe yarayabilir
- Östrojen, SSGİ'lere kısmi yanıt veren perimenapozal kadınlarda işe yarayabilir
- Sağlıkla ilişkili risklere dikkat edilmeli

### Psikostimulanlar ile güçlendirme

- Yeterli kanıt yok
- Yanıtı hızlandırabilir
- Uzun dönemde fark?
- Bitkinlik ve uykululuk
- Modafinil, metilfenidat, atomoksetin
- Pramipeksol
  - İmpulsif ve kompulsif davranışları artırabilir
  - Parkinson hastalarında paradoksik uyku atakları

### Diğer ilaçlar ile güçlendirme

- Omega-3
- Folat
- Uyku bozukluğu olanlarda zopiklon
- Yoğun anksiyetesi ve özkıyım riski olanlarda 4 haftadan kısa süreli BDZ

### Antidepresan Kombinasyonları

- Kanıt düzeyi ikinci dereceden
- En uygun ekleme seçenekleri SSGİ'lere mirtazapin, mianserin ve bupropion
- SNGİ'leri ilaç etkileşimleri nedeniyle kombinasyonda daha riskli

### Deneyisel Seçenekler

- Sağlık Bakanlığından onay alınmalı
- NMDA üzerinden: ketamin, riluzol
- mACh antag: skapolamin
- nACh antag: mekamilamin

### Nörostimulasyon

- EKT:
  - Hastanın ihtiyacı ve tercihi göre üst sıralara çıkabilir
  - Dirençli depresyonda etkisi sınırlı
- TMS:
  - Dirençli depresyonda endikasyon
  - Yüzeysel / derin?
  - Süre/ doz?

### Sürdürüm Tedavisi

- Düzelmeyi sağlayan dozda en az 6-9 daha tedavi
- Randevuların planlanması
- İlaça uyum ve yinelemenin gözlenmesi

### İdame Tedavisi

- Tedavi hastaların çoğunda en az 1 yıl sürmelidir
- İlacın kesilmesi planlanırsa aşamalı olarak kesilmelidir
- İlaça uyum ve yinelemenin gözlenmesi
- APA ve CANMAT: Psikoterapi olarak kognitif bilişsel terapi (relaps önleyici)

### APA -Depresyon Koruyucu Tedavisi

- KİMLERE:
  - 3 ya da daha fazla depresif dönem yaşamış olanlar ya da kronik depresyonu olanlar
- HANGİ İLAÇ:
  - Akut ve idame dönemde kullanılmış olan tedavi aynı dozda

### Sonuç

- Bireye özgü tedavi planlayın
- Uzun dönemli tedaviye hazırlayın
- Ölçeklerle izleyin
- Tam düzelmeyi hedefleyin
- Öneriler işe yaramazsa her aşamada tanı ya da ektanıları gözden geçirin

*İlginize teşekkürler*