

Major Depresif Bozukluk Tedavisinde Yetersiz Yanıtın Yönetimi ve Yeni Tedavi Seçenekleri

Oğuz Karamustafaloğlu¹, Burcu Goksan Yavuz²

ÖZET:

Major depresif bozukluk tedavisinde yetersiz yanıtın yönetimi ve yeni tedavi seçenekleri

Amaç: Uzatılmış salımlı ketiapiin'in (ketiapiin XR) major depresif bozukluk ekleme tedavisinde ve monoterapide etkinliğini ve güvenilirliğini inceleyen makalelerin gözden geçirilmesidir.

Yöntem: Medline/Pubmed arama motorunda "quetiapine XR", "depression" ve "anxiety" anahtar kelimelerini kullanarak yapılan taramada ulaşılan dokuz çalışma incelenmiştir. Bu tarama Mart 2011'de yapılmıştır. Gözden geçirilen çalışmalar 2009-2011 yılları arasında yayınlanmıştır.

Bulgular: Ketapiin XR'in ekleme tedavisi olarak kullanıldığı çalışmalarda düzelme oranları %31-%42,5 oranları arasında bulunmuştur. Monoterapide etkinliğini inceleyen çalışmalarda düzelme oranları %20,8-%34,7 arasında bulunmuştur. Çalışmalarda 1.haftadan itibaren MADRS toplam puanlarında plaseboya oranla anlamlı düşüş görülmüştür. HAM-D, HAM-A toplam puanları ve HAM-A psikişik anksiyete alt ölçeğinde plaseboya göre anlamlı düzelme saptanmıştır. Depresif belirtilerin yanı sıra eşlik eden anksiyete belirtilerinin tedavisinde de plaseboya göre daha etkindir.

Sonuç: Ketapiin XR belirgin etkinlik ve yüksek tolerebilite oranlarının olması sebebiyle major depresif bozukluğu olan hastalarda yetersiz yanıt, tedaviye direnç, eşlik eden anksiyete semptomlarının olduğu durumlarda yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca ilk haftadan itibaren içsel gerginlik, uykuda azalma, karamsarlık semptomlarında anlamlı düzelmenin görülmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Anahtar sözcükler: Ketapiin XR, depresyon, anksiyete, ekleme tedavisi, monoterapi

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(Suppl. 1):S20-S25

ABSTRACT:

Management of inadequate response in major depressive disorder and new treatment options

Objective: Purpose of this study is to review the studies investigating the efficacy and tolerability of extended-release quetiapine (quetiapine XR) as adjunctive therapy and monotherapy in major depressive disorder.

Method: Nine articles were reviewed that were reached after the search in Medline/pubmed search engine by using "quetiapine XR", "depression", "anxiety" key words. The search was done in March 2011. The reviewed articles were published between 2009 and 2011.

Results: In studies that investigate the efficacy of quetiapine XR as adjunctive therapy remission rates were found between 31%-42.5%. Remission rates were found between 20.8%-34.7% in studies that investigate the efficacy of quetiapine XR monotherapy. Studies showed that MADRS total scores were significantly reduced compared to placebo at week 1.

Statistically significant improvements were seen in HAM-D total, HAM-A total, and HAM-A psychic anxiety cluster scores. Besides reducing depressive symptoms, quetiapine XR is also significantly effective in anxiety symptoms compared to placebo.

Conclusion: Because of significant effectiveness, high tolerability rates, quetiapine XR emerges as a new treatment option in patients with major depressive disorder with an inadequate response, treatment resistance, concomitant anxiety symptoms. Moreover significant improvement in inner tension, reduced sleep, pessimistic thoughts as early as week 1 is clinically important

Key words: Quetiapine XR, depression, anxiety, adjunctive therapy, monotherapy

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 1):S20-S25

¹Doç. Dr., ²Uzm. Dr., Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, İstanbul-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Doç. Dr. Oğuz Karamustafaloğlu, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Kliniği, 34377 Şişli, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-373-5000

Elektronik posta adresi / E-mail address: oguzkaramustafa@superonline.com

Bağıntı beyanı:

O.K.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.

B.G.Y.: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Declaration of interest:

O.K.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.

B.G.Y.: The author reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Yaşam boyu yaygınlığı %17-21 olarak bildirilen Major Depresif Bozukluk (MDB) depresme, yineleme ve süregenleşme oranları yüksek olan ve Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre fiziksel, sosyal ve mesleki yeti yitimine yol açan

sebepler arasında ilk sırada yer alan ruhsal hastalıktır (1,2).

Depresyon tedavisinde ilaç etkinliği ile ilgili yapılan randomize kontrollü çalışmalarda hastaların ancak %30 - %40'ının tam düzelmeye ulaştığı (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolması), %60 ila %70'inin halen depresif belirtilerinin devam ettiği, hatta %10-15 hastada hiç

yanıt olmadığı gösterilmiştir (3-5).

Depresyon tedavisinde ana hedef düzelmeyi (remisyon) sağlamaktır. Düzelmeye ulaşma yineleme, süregelenleşme oranlarını azaltması, işlevselliğin artması ve bu bağlamda yaşam kalitesinin artması açısından önemlidir. Tam remisyona giren hastalarla kıyaslandığında kısmi remisyonda olanlarda, kalıntı belirtileri devam edenlerde depresme riskinde artma, ataklar arası süresinde kısalma ve süregelenleşmede artma, iş ve sosyal işlevsellikte bozulma ve intihar riskinde artış gözlenmektedir (6-9).

MDB tedavi algoritmasında birinci basamak tedavi seçeneği olarak SSRI ve SNRI'ları içermektedir. Etkinlikleri kanıtlanmış olsa da (10) yeterli doz ve sürede hastaların %30-45'inin kısmi yanıt gösterdikleri veya hiç yanıt vermedikleri bildirilmiştir (5). Ayrıca semptomlarda yatışma iki üç haftadan önce gözlenmemekte ve 10-14 hafta sonunda hastaların yalnızca %28'i tam düzelmeye ulaşabilmektedir (11). Bu bağlamda yeni tedavi seçenekleri devreye girmektedir.

Tedaviye dirençli depresyon ile ilgili çalışmalarda direnç kavramı iki farklı antidepresana yanıt alınamaması olarak tanımlanmıştır. Yeterli doz ve sürede antidepresan tedavisine direnç ile karşılaşılan durumlarda klinisyenin önünde şu seçenekler vardır: aynı gruptan başka bir antidepresana geçiş, farklı gruptan antidepresana geçiş, farklı gruptan antidepresanların birlikte kullanımı, lityum, tiroid hormonu, pindolol, triptofan, buspiron, antikonvülzanlar, dopaminerjik agonist ve psikostimulanlar ile güçlendirme stratejisi, ve elektrokonvülsif tedavi (12,13). Ayrıca son yıllarda yetersiz yanıtın ve direnç durumlarının yönetiminde atipik antipsikotiklerin ekleme tedavisinde etkili olabileceği gösterilmiştir. Tedaviye dirençli major depresyon hastalarının dahil edildiği plasebo kontrollü çalışmalarda antidepresan tedaviye eklenen risperidon, aripiprazol, olanzapin ve fluoksetin kombinasyonunun etkili olduğu bildirilmiştir (14-18).

Ketiapinin şizofreninin depresif semptomlarının (19), bipolar depresyon (20,21) tedavisinde ve anksiyetenin eşlik ettiği major depresyonda antidepresan monoterapisi-ne ekleme tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (22,23)

Yakın zamanda uzatılmış salınımlı ketiapiin'in (ketiapiin XR) MDB'ü olan hastalarda hem monoterapide hem ekleme tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir.

Bu makalede yaptığımız tarama sonucunda ketiapiin XR'ın major depresif bozuklukta etkinliğini inceleyen mevcut çalışmaları gözden geçirdik.

YÖNTEM

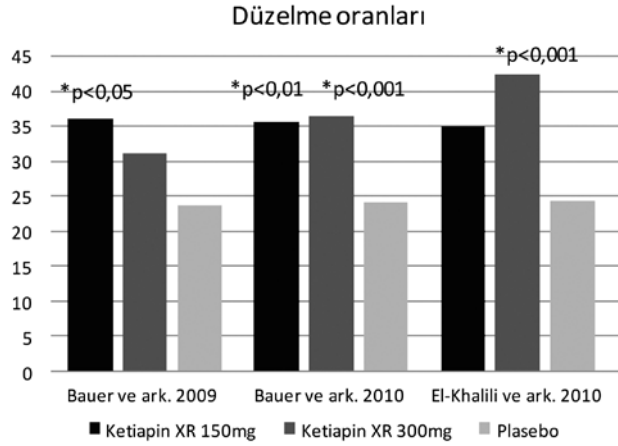
Meline/Pubmed arama motorunda "quetiapine XR", "depression" ve "anxiety" anahtar kelimelerini kullanarak yapılan taramada dokuz çalışmaya ulaştık. Bu makalelerden ikisi ketiapiin XR'ın anksiyete tedavisinde etkinliğine yönelik verileri içermektedir. Depresyon ekleme tedavisinde ketiapiin XR'ın etkinliğine yönelik 3 çift kör plasebo kontrollü çalışma, monoterapide etkinliğine yönelik 3 çift kör plasebo kontrollü çalışma ve idame dönemde ketiapiin XR monoterapisinin etkinliğine yönelik 1 çalışmanın verileri incelenmiştir. Bu tarama Mart 2011'de yapılmıştır. Gözden geçirilen çalışmalar 2009-2011 yılları arasında yayınlanmıştır.

Monoterapide ve Antidepresana Ekleme Tedavide Ketapiin XR'ın Etkinlik Verileri

Ekleme Tedavide Ketapiin XR'ın Etkinliği

Çalışmalarda ketiapiin XR'ın majör depresif bozuklukta hem ekleme stratejisi olarak hem de monoterapide etkinliği yanıt ve düzelmeye oranlarına göre incelenmiştir. Çalışmalara 18-65 yaş arası DSM-IV tanı kriterlerine göre majör depresif bozukluğu bulunan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmalarda Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS), Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D), Klinik Global İzlenim Ölçeği (KGI), Hamilton Anksiyete Ölçeği (HAM-A) kullanılmıştır. Çalışmalarda etkinliği belirlemek üzere esas olarak MADRS ölçeğindeki değişimler ele alınmıştır. MADRS toplam puanında ≥ 50 'nin üzerinde düşme yanıt ve MADRS toplam skorunun ≤ 8 olması düzelmeye (remisyon) olarak tanımlanmıştır.

Bauer ve ark'larının 2009 ve 2010 yıllarında yaptıkları 6 haftalık çift kör plasebo kontrollü iki çalışmada antidepresan tedavisine ekleme olarak kullanılan ketiapiin XR 150mg/g ve ketiapiin XR 300mg/g tedavisinin plaseboya oranla anlamlı olarak etkin olduğu gösterilmiştir (24,25). 2009 (Bauer ve ark.) yılında yapılan çalışmada düzelmeye oranları Ketapiin XR 150mg, 300mg ve plasebo için sırasıyla %36,1 ($p<0,05$), %31,1 ($p=0,126$), %23,8 olarak bulunmuştur. 2010 yılında yapılan çalışmada (Bauer ve ark.) ketiapiin XR 150mg/g ketiapiin XR 300mg/g ve plasebo ile düzelmeye oranları sırasıyla %35 ($p<0,01$) %36,5 ($p<0,001$), %24,1 olarak bulunmuştur (Şekil 1). Benzer

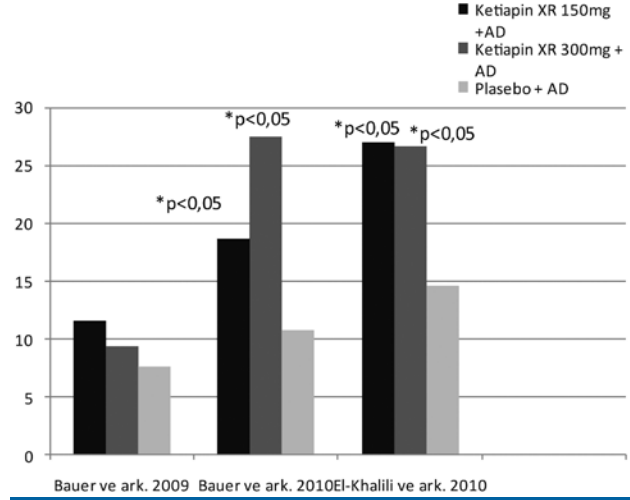


Şekil 1: 6. hafta sonunda düzelme (MADRS toplam skor ≤8) oranlarının ketiapiin XR ekleme tedavisi ve plasebo ile karşılaştırılması

şekilde El-Khalili ve ark.'larının major depresif bozukluğu olan 446 hastayı takip ettikleri 8 haftalık çift kör plasebo kontrollü çalışmada 6. hafta sonunda düzelme oranları (MADRS≤8) %35 (ketiapiin XR 150mg/g, $p=0,059$), %42,5 (ketiapiin XR 300mg/g, $p<0,01$) %24,5 (plasebo) olarak bildirilmiştir (26).

Her üç çalışmada da ekleme tedavisi olarak ketiapiin XR'ın ilk hafta sonunda plaseboya oranla MADRS skorlarında anlamlı düşüş sağladığı gösterilmiştir. Bauer ve ark.'larının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 1. hafta sonunda MADRS toplam puanında ketiapiin XR 150mg (-6,52 vs -4,16; $p<0,001$) ve 300mg (-6,52 vs -4,16; $p<0,001$) ile plaseboya oranla anlamlı düşüş saptanmıştır (24). Bu çalışmaya benzer şekilde 2010 yılında yaptıkları çalışmada 1. hafta sonunda MADRS toplam puanında ketiapiin XR 150mg ve 300mg ile plaseboya göre anlamlı düşüş tespit edilmiştir (sırasıyla -7,8, -7,3 ve -5,1; $p<0,001$) (25). MADRS'a göre (toplam puanda ≥ 50 düşüş) yanıt oranları 1. hafta sonunda ketiapiin XR 150mg (%18,6 vs 10,8; $p<0,01$) ve 300mg grubunda (%17,5 vs %10,8; $p<0,05$) plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (25). El-Khalili ve ark.'larının çalışmasında yanıt oranları ketiapiin XR 150mg, 300mg ve plasebo için sırasıyla %27, %26,6 ve %14,6 olarak bildirilmiştir (26). El-Khalili ve ark.'nın çalışmasında Bauer ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde ketiapiin XR 150mg ve 300mg ile 1. hafta sonunda yanıt oranları plaseboya göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır ($p<0,05$) (26) (Şekil 2).

Çalışmalarda 1. hafta sonunda ketiapiin XR 150mg ile



Şekil 2: Birinci hafta sonunda ketiapiin XR ile plasebonun yanıt oranları (yanıt MADRS toplam puanında ≥ 50 azalma olarak tanımlanmıştır) açısından karşılaştırılması

MADRS keder, içsel gerginlik, uyku, iştah ve karamsar düşünceler alt başlıklarında ketiapiin XR 300 mg ile keder, içsel gerginlik, uyku, halsizlik ve karamsar düşünceler, 6. hafta sonunda 150 mg ile görünen keder, içsel gerginlik, uyku ve hissedilen keder 300mg ile görünen keder, hissedilen keder, içsel gerginlik, uyku, karamsar düşünceler ve intihar düşünceleri alt başlıklarında anlamlı düzelme saptanmıştır ($p<0,05$) (25,26).

Ek olarak bu çalışmalarda HAM-D, HAM-A ve KGI skorlarında da 6. Hafta sonunda ketiapiin XR 150mg ve 300mg ile plaseboya göre anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir (24-26).

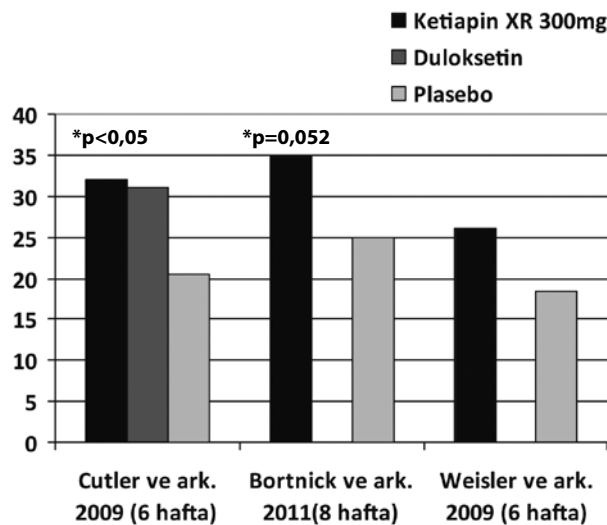
Bandelow ve ark.'larının yaptığı 6 haftalık çift kör randomize çalışmada major depresif bozukluğu ve eşlik eden şiddetli anksiyete belirtileri olan hastalarda ketiapiin XR 300mg ekleme tedavisi ile HAM-A toplam puanlarında plaseboya göre anlamlı düşüş olduğu bildirilmiştir (-12,19 vs -10,18; $p<0,05$) (27).

Monoterapide Ketiapiin XR'ın Etkinliği

Cutler ve ark.'larının MDB'da ketiapiin XR'ın monoterapide etkinliğinin incelendiği 612 hastanın dahil edildiği duloksetin karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü çalışmada 6 hafta sonunda ketiapiin XR'ın duloksetin kadar etkili olduğu tespit edilmiştir (28). MADRS, HAM-D, HAM-A ve KGI izlenim skorlarında ketiapiin XR 150mg ve 300mg ile plaseboya oranla anlamlı düşüş görülmüştür (28). 6. hafta sonunda remisyon oranlarının ketiapiin XR 300mg

(%32; $p<0,05$) ve duloksetin (%31,9; $p<0,05$) grubunda plasebo (%20,4) grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (28). MADRS toplam puanında 1. hafta sonunda hem ketiapin XR 150mg (-8,36; $p<0,01$) hem de 300mg (-8,19; $p<0,01$) ile plaseboya (-6,01) oranla anlamlı düşüş saptanmıştır ancak duloksetin (-6,81; $p=0,3$) grubu ile plasebo arasında anlamlı fark saptanmamıştır (28). HAM-D toplam puanında ve depresif duygudurum ve intihar düşünceleri ile ilgili sorularda, HAM-A toplam puanında ve psikik anksiyete alt ölçeğinde ketiapin XR 150mg ve 300mg ile plaseboya göre anlamlı düşüş saptanmıştır (28).

Benzer şekilde Bortnick ve ark.'larının 8 haftalık plasebo kontrollü çalışmasında ketiapin XR'ın monoterapide plasebodan anlamlı olarak daha etkin olduğu bildirilmiştir (29). Bu çalışmada 8 hafta sonunda MADRS toplam puanında ketiapin XR grubunda plaseboyla karşılaştırıldığında anlamlı düşüş saptanmıştır (-16,49 vs. -13,1; $p<0,01$). Remisyon oranları açısından plasebo ile karşılaştırıldığında ketiapin XR (%34,7 vs. %25; $p=0,052$) ile daha büyük oranda düzelmeye olduğu bildirilmiştir (Şekil 3). Birinci hafta sonunda ketiapin XR monoterapisi ile içsel gerginlik ($p<0,01$) ve uykuda azalma ($p<0,001$), 8. hafta sonunda görünen keder, ifade edilen keder, hissedememe ($p<0,05$), uykuda azalma ($p<0,001$), içsel gerginlik ($p<0,01$) maddelerinde anlamlı düzelmeye saptanmıştır (29). Cutler ve ark.'larının çalışmasına benzer şekilde Bortnick ve ark.'larının çalışmasında da HAM-D toplam ($p<0,05$) ve depresif duygudurum maddesinde ($p<0,05$), HAM-A toplam ($p<0,05$), HAM-A psikik anksiyete alt ölçeği ($p<0,05$)



Şekil 3: Düzeltme oranlarının (MADRS≤8) ketiapin XR monoterapisi, plasebo ve aktif tedavi grubu ile karşılaştırılması

ve KGI puanlarında ($p<0,01$) ketiapin XR ile 8 hafta sonunda anlamlı düşüş bildirilmiştir.

Liebowitz ve ark.'larının ketiapin XR monoterapisinin etkinliğini değerlendirdikleri 52 haftalık çalışmada ketiapin XR'ın MADRS toplam puanı ($p<0,001$), KGI ($p<0,001$), HAM-A toplam ($p<0,001$), HAM-A psikik ($p<0,001$) ve somatik anksiyete ($p<0,05$) alt ölçeklerinde görülen düzelmenin sürdürülmesinde plaseboya oranla anlamlı olarak daha etkili olduğu bildirilmiştir (30). Bu çalışmada depresyon tekrarlama oranı %11 olarak bildirilmiştir. Sertralin ve sitalopram ile yapılan çalışmalarda tekrarlama oranı sırasıyla %13 (31) ve %13,8 (32) olarak bildirilmiştir.

Weisler ve ark.'larının 2009 yılında yaptıkları çalışmada 6 hafta sonunda ketiapin XR 50mg (%25,8), 150mg (%20,8), 300mg (%26,1) ve plasebo (%18,5) grupları arasında remisyon oranları açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (33). Ancak 4. gün sonunda ketiapin XR 50mg (-4,91; $p<0,01$), 150mg (-5,43; $p<0,001$), 300mg (-5,35; $p<0,001$) tedavi gruplarında plaseboya oranla MADRS puanlarında anlamlı düşme gözlenmiştir (33). Ayrıca 1. hafta sonunda yanıt oranları ketiapin XR 50mg, 150mg, 300mg ve plasebo için sırasıyla %17,5 ($p<0,05$), %11,3 ($p=0,413$), %18 ($p<0,01$) ve %8,5 olarak bildirilmiştir (33).

Güvenilirlik ve Tolere Edilebilirlik

En sık görülen yan etkiler ağız kuruluğu, sedasyon, somnolans, sersemlik, konstipasyon, bulantı ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir (24-26,28). Bauer ve ark.'larının çalışmasında en sık tedaviyi bırakmaya sebep olan yan etkiler somnolans (ketiapin XR 150mg/g, %2,9; 300mg/g, %3,2) ve sedasyon (ketiapin XR 150mg/g, %1,9; 300mg/g, %4,8) olarak bulunmuştur (25). Benzer şekilde Bortnick ve ark.'larının çalışmasında sedasyon (%3,9) ve somnolans (%2,6) en sık tedaviyi bırakmaya yol açan yan etkiler olarak bildirilmiştir (29). Çalışmalarda ekstrapiramidal sistem yan etkileri ketiapin XR 150mg ve 300mg ile sırasıyla %3,4-4,6 ve %4,6-8,1 oranında bildirilmiştir (24-26,28,29).

Cinsel işlev bozukluğu ile ilişkili yan etki sıklığı ketiapin XR 150mg ve 300mg için sırasıyla % 0,7-1,3 ve %1,3-2 oranında bulunmuştur (26,28-30).

Çalışmalarda tedavi sonunda vital bulgular, EKG, açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi ve lipid profili parametrelerinde anlamlı değişiklik bildirilmemiştir. Liebowitz ve ark.'larının çalışmasında açlık kan şekerinde klinik olarak önemli de-ği-

şiklik ($AK\geq 126$) hastaların %2,5'unda saptanmıştır (30). Cutler ve ark.'larının çalışmasında bu oran ketiapiin XR 150mg, 300mg, duloksetin ve plasebo için sırasıyla %2,9, %6,3, %1,1 ve %0,9 olarak bildirilmiştir (28).

SONUÇ

Bu yazında ketiapiin XR'ın antidepresan etkinliğine ve güvenilirliğine yönelik mevcut çalışmalar irdelenmiştir. Sonuç olarak major depresif bozuklukta antidepresan tedaviye ketiapiin XR eklenmesi ile plaseboya oranla anlamlı oranda yüksek yanıt ve düzelme oranları gözlenmiştir. Ekleme tedavisinin yanı sıra monoterapi de ketiapiin XR'ın etkinliği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Ayrıca ilk haftadan itibaren içsel gerginlik, uykuda azalma, karamsarlık semptomlarında anlamlı düzelmenin görülmesi klinik açıdan önem taşımaktadır.

Atipik antipsikotiklerin major depresif bozuklukta ekleme tedavisi olarak kullanımını irdeleyen geçmiş çalışmalarda risperidon, aripiprazol ve olanzapinin güçlendirme ajanları olarak etkinliği araştırılmıştır (14-18). Risperidon, aripiprazol ve olanzapin ile düzelme oranları %24,5-36,8 olarak tespit edilmiştir. Ketapiin XR ile düzelme oranları %42,5'a ulaşmaktadır. Ayrıca aripiprazol ile ekstrapiramidal sistem yan etkileri ve akatizi sırasıyla %27,5 ve %18,2 (15) oranında görülürken ketiapiin XR 300mg ile bu oranlar %4,9-8,1 ve %2,7 oranında gözlenmiştir.

Kısa dönemde ekleme tedavide ve monoterapi de ketiapiin XR'ın etkinliği gösterilmiştir. Ketapiin XR'ın antidepresif etkinliğine ilave olarak ilk haftadan itibaren

HAM-A toplam puanlarında anlamlı düşüş sağlaması eşlik eden anksiyete semptomlarında da etkin olduğunu göstermektedir. Major depresif bozukluğu olan hastaların %58'inde eşlik eden anksiyetenin olduğunu göz önünde bulundurursak ketiapiin XR eşlik eden anksiyete semptomlarında da bu bağlamda önem kazanmaktadır.

Depresyon tedavisinde kombinasyon ve güçlendirme stratejilerinin amacı, yan etkileri azaltmak ve/veya farklı reseptörler üzerinden etkinin güçlendirilmesi esasına dayanır (34). Bu bağlamda ketiapiinin etki mekanizmasının farklı reseptörler üzerinden işlemesi önem kazanmaktadır. Ketapiin 5HT_{2A} reseptörleri ve $\alpha 2$ adrenoseptör antagonizması ve 5HT_{1A} kısmi agonistik etkisine bağlı olarak prefrontal alanda dopamin salınımını arttırmaktadır. Ayrıca ketiapiin 5HT_{2A} ve $\alpha 2$ reseptörleri üzerine antagonistik etkisi ile prefrontal kortekste serotonin iletimini arttırmaktadır. Diğer taraftan ketiapiin aktif metaboliti norketiapiin 5HT_{2C} antagonisti ve norepinefrin taşıyıcısının (NET) inhibitörü olarak davranmaktadır. NET inhibisyonu sinapta norepinefrin salınımını arttırmaktadır. Norketiapiin ve ketiapiinin multireseptör etki mekanizması norepinefrin, dopamin ve serotonin artışına yol açmakta ve bu yolla antidepresif etki sağlanmaktadır (35).

Sonuç olarak ketiapiin XR etkinlik ve yan etkilerin tolere edilebilir düzeyde olması sebebiyle yetersiz yanıt, tedaviye direnç durumlarında, anksiyetenin belirgin olduğu durumlarda unipolar depresyon tedavisinde yeni bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber özellikle uzun dönemde etkinliği ve tolere edilebilirliğine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1. World Health Organization. Depression. www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/. Updated 2008. Accessed Oct. 23,2008.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:593-602.
3. Nemeroff CB. Prevalence and management of treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2007;68(8):17-25
4. Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E, Ninan PT, Thase ME, Gelenberg AJ, Kupfer DJ, Regier DA, Rosenbaum JF, Ray O, Schatzberg AF. Report by the ACNP Task force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1841-1853.
5. Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:179-200.
6. Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, Maser JD, Mueller T, Solomon DA, Keller MB. Does incomplete recovery from first life-time major depressive episode herald a chronic course of illness? *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-1504.
7. Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF. The treatment of chronic depression, pt 3: psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *J Clin Psychiatry*. 1998;59:608-619.
8. Judd LL, Akiskal HS, Paulus MP. The role and clinical significance of subsyndromal depressive symptoms (SSD) in unipolar major depressive disorder. *J Affect Disord*. 1997;45:5-18.
9. Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* 2008;69:246-258

10. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36
11. Rush AJ, Trivedi M, Fava, M. Depression, IV: STAR*D treatment trial for depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:237.
12. Yazıcı O. Tedaviye dirençli depresyon. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1999; 9: 68-77
13. Bird D, Haddad PM, Dursun SM. Tedaviye dirençli depresyonun tanımı ve tedavisinin gözden geçirilmesi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2002; 12: 92-101
14. Mahmoud RA, Pandina G, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM: Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder. *Ann Intern Med* 2007; 147:593-602
15. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A: The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:843-853
16. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009; 14:197-206
17. Marcus R, McQuade R, Carson W, Hennicken D, Fava M, Simon J, Trivedi M, Thase M, Berman R. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28:156-165
18. Thase M, Corya SA, Osuntokun O, Case M, Henley DB, Sanger TM, Watson SB, Dube S: A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68:224-236
19. Buckley PF. Efficacy of quetiapine for the treatment of schizophrenia : a combined analysis of three placebo-controlled trials. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(9):1357-1363.
20. Calabrese JR, Keck PE Jr, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry*. 2005;162(7):1351-1360.
21. Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, Calabrese JR; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(6):600-609.
22. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety and residual depressive symptoms : a randomized, placebo controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007;24:487-494.
23. Yargic LI, Corapcioglu A, Kocabasoglu N, Erdogan A., Koroglu G, Yılmaz D. A prospective randomized single-blind, multicenter trial comparing the efficacy and safety of paroxetine with and without quetiapine therapy in depression associated with anxiety. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004 8, 205-211.
24. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):540-549
25. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;127(1-3):19-30.
26. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010 Aug;13(7):917-32
27. Bandelow B, Chouinard G, Bobes J, Ahokas A, Eggens I, Liu S, Eriksson H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR): a once-daily monotherapy effective in generalized anxiety disorder. Data from a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(3):305-20
28. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Åström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatr* 2009;70(4):526-39
29. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 2011;128(1-2):83-94
30. Liebowitz M, Lam RW, Lepola U, Datto C, Sweitzer D, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate monotherapy as maintenance treatment of major depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial. *Depress Anxiety* 2010;27(10):964-76.
31. Doogan DP, Caillard V. Sertraline in the prevention of depression. *Br J Psychiatry* 1992;160:217-222
32. Robert P, Montgomery SA. Citalopram in doses of 20-60 mg is effective in depression relapse prevention:a placebo-controlled 6 month study. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:29-35
33. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H; Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr*. 2009;14(6):299-313.
34. Çetin M. Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20: 15-25
35. Prieto E, Mico JA, Meana JJ, Majadas S. Neurobiological bases of quetiapine antidepressant effect in the bipolar disorder. *Actas Esp Psiquiatr*. 2010;38(1):22-32