

Depresyon Tedavisinde Karşılanmamış İhtiyaçlar: Eşanlı Anksiyete ve Yaklaşım

Nesrin Dilbaz¹, Aslı Enez Darçın², Serçin Yalçın Çavuş³

ÖZET:

Depresyon tedavisinde karşılanmamış ihtiyaçlar: Eşanlı anksiyete ve yaklaşım

Depresif bozukluklar, insanları en fazla etkileyen psikiyatrik bozukluklardandır. Buna karşın mevcut veriler halen depresyonu olan erişkinlerin sadece üçte birinden azının uygun profesyonel tedavi alabildiğini göstermektedir. Depresyon ve anksiyete bozuklukları sıklıkla birlikte görülmektedir. Bu eşanlılık hastalığın daha şiddetli, daha uzun süreli, tedaviye daha dirençli olması ve intihar riskinin yüksekliği ile ilişkilidir. Buna rağmen mevcut tedavi kılavuzları halen bu bozuklukların tek başına görülmesi üzerine odaklıdır. Bu gözden geçirme hem tedavi kılavuzları hem de son literatür kullanılarak, anksiyete bozukluğu ile eş tanımlı depresyonu olan hastaların tanınması ve tedavisi konusundadır.

Anahtar sözcükler: Depresyon, karşılanmamış ihtiyaçlar, eşanlı anksiyete, STAR*D

Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2011;21(Suppl. 1):S10-S19

ABSTRACT:

Unmet needs in treatment of depression: comorbid anxiety and management

Depressive disorders are among the most common psychiatric disorders currently affecting individuals. Yet, available data indicate that fewer than one third of adults with depression obtain appropriate professional treatment. Depression and anxiety disorders frequently co-occur. This type of co-morbidity is associated with higher severity, suicidality, chronicity and treatment resistance. However, available treatment guidelines mainly focus on treatment for singular disorders. The current paper describes diagnostic and treatment issues relevant for adequately addressing patients with depression and an anxiety disorder, using information from both guidelines and a search of recent literature.

Key words: Depression, unmet needs, comorbid anxiety, STAR*D

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2011;21(Suppl. 1):S10-S19

¹Doç. Dr., Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Psikiyatri Kliniği, Ankara-Türkiye
²Uzm. Dr., Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kayseri-Türkiye
³Uzm. Dr., Aksaray Devlet Hastanesi, Aksaray-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Nesrin Dilbaz, Tunali Hilmi Caddesi, No: 70/27 Kavaklıdere, Ankara-Türkiye

Telefon / Phone: +90-312-466-1013

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

Bağıntı beyanı:

N.D.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir.
A.E.D., S.Y.Ç.: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Declaration of interest:

N.D.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies.
A.E.D., S.Y.Ç.: The authors reported no conflict of interest related to this article.

GİRİŞ

Depresyon ABD’de her sekiz kişiden birini etkileyen ve 2020 yılı itibari ile dünyada yeti yitimine neden olan hastalıklar sıralamasında ikinci sıraya yerleşmesi beklenen bir hastalıktır (1). Buna rağmen birinci basamakta major depresif bozukluğu olan bir olgunun tanınma ve yeterli bakımı alma olasılığı %38 olarak bildirilmiştir ve bu oran hastaların büyük kısmının tedavisiz kaldığını göstermektedir (2). Depresyonun tanınma ve yeterli tedavi edilme oranları bu kadar düşük olmasına rağmen, depresyon tedavisi için ayrılan para 2004 yılı itibariyle yıllık 2 milyar dolar olarak belirlenmiştir (3).

Bu denli önemli bir hastalık olan depresyon için var olan tedavilerin hastaların yalnızca küçük bir kısmında akut ya da uzun süreli remisyon sağladığı bilinmektedir. Randomize ve kontrollü antidepresan tedavisi çalışmaları

rında, uygun şekilde farmakoterapi alan hastaların ancak %30 ila %40’ının tam remisyona ulaştığı (belirtilerin tümüyle ya da tama yakın kaybolduğu), yani %60 ile %70’inin remisyona ulaşmadığı gösterilmiştir (4). Hastaların %10-15’inde ise tedaviye yanıt (en az %50’lik düzelleme) alınmamaktadır (5).

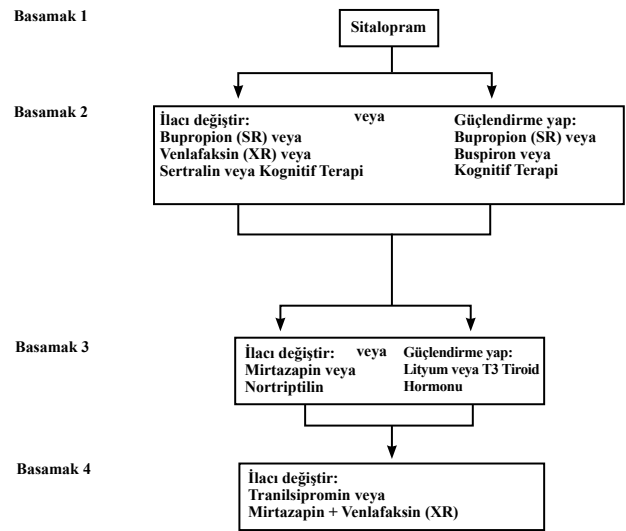
Major depresif bozukluk (MDB) tedavisinde asıl hedef “yanıt”; yani depresif belirtilerde %50 azalma değil, “remisyon”; yani depresif belirtilerin tümüyle ortadan kalkması olmalıdır. Son zamanlarda, major depresyon için farmakoterapi, psikoterapi ve elektrokonvulsif terapi (EKT) dışında, ablatif limbik sistem cerrahileri (anterior singulatom, subkaudat traktotomi), vagus sinir stimülasyonu (VSS), transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve derin beyin stimülasyonu (DBS) tedavi seçenekleri olabilmesine rağmen son kırk yıldır ana tedavi farmakoterapi olmaktadır (6).

Depresyon tedavisinde karşılanmamış ihtiyaçlar; STAR*D çalışmasının öğrettikleri

2006 yılında yayınlanmış olan Depresyon Tedavisi için Dizili Tedavi Alternatifleri çalışması (STAR*D; Sequenced Treatment Alternatives To Relieve Depression), halihazırda kullanılan antidepresanların ilk tedavi olarak ve tedaviye dirençli depresyonu olanlarda, gerçek etkinlikleri ile ilgili uzunlamasına bilgi sağlamaktadır. Pek çok klinik çalışmada, eşlik eden genel tıbbi hastalık veya komorbid psikiyatrik hastalığı olan hastalar veya antidepresan dışında başka bir ilaç alan hastalar çalışmaya dahil edilmemektedir. Yine kronik depresyonu olan veya özkiyım düşüncesi olan hastaların çalışma dışı bırakıldıkları göze çarpmaktadır. Komplike olmamış saf depresyon hastalarından oluşan bu tür bir popülasyonun klinik pratikte sıkça karşılaştığımız hasta tipi olmadığı da bir gerçektir (7-10). Şekil 1'de tedavi basamakları verilen STAR*D çalışması, daha önceden bir veya fazla tedavi almış ve başarısız olunmuş "gerçek" hastaları içermesi bakımından dikkatleri üzerine çekmiştir. STAR*D çalışmasının amacının; belirtilerinde yatışma olmayan veya bir önceki tedaviyi tolere edememiş hastalarda, bir sonraki tedavi adımını belirlemek olduğu söylenebilir. Cevap aranan soru; tedavi başarısızlığının nedeninin hastalığın karmaşıklığı mı yoksa zayıf tedavi etkinliği mi olduğudur.

STAR*D çalışması, depresyon için mevcut tedavi yöntemlerinin daha önceleri bildirilenden çok daha az etkili olduğunu göstermiştir. 14 haftalık, ortalama 41.8 mg/gün dozlarında verilen sitalopram tedavisi sonrasında remisyon oranları %28 ile %33 oranında bulunmuştur. Bir sonraki adımda ilaç değişimi veya güçlendirme tedavisi yapılan hastalardaki remisyon oranları ise %50'lerde kalmıştır. Üçüncü basamaktaki ilaç değişiklikleri ve güçlendirme stratejileri sonrasında ulaşılan remisyon oranları ise %13 ile %14 olarak verilmektedir. 12 aylık takip sonunda, çalışmanın dördüncü basamağına gelindiğinde katılımcıların remisyon oranlarının %67'lerde seyrettiği göze çarpmaktadır. Burada şu sorun gündeme gelmektedir; 14 haftalık tedavi sonucunda %28 remisyon oranını bir başarı olarak kabul edilmesi ya da 1 yıllık tedavi sonucunda %70'lik remisyon oranı yeterli bir oran olarak kabul edilmesi tatmin edici bir durum değildir. Bu kadar çok yeti yitimine yol açan, bazen de ölümcül seyreden bu hastalığın tedavisinde hedeflerimizi ihtiyaç duyulan yeni tedavi seçenekleri belirleyecektir.

STAR*D Tedavi basamakları



Şekil 1: STAR*D tedavi basamakları

14 haftalık, ortalama 41.8 mg/gün dozlarında verilen sitalopram tedavisi sonrasında remisyon oranları %28 ile %33 oranında bulunmuştur. STAR*D çalışmasının ikinci basamağında sitaloprama yanıtız olgularda, başka bir seçici serotonin geri alım inhibitörüne (SSRI) geçiş (sertraline), serotonin noradrenalin geri alım inhibitörüne (SNRI) geçiş (venlafaksin) veya norepinefrin/dopamin geri alım inhibitörüne geçiş (bupropion) durumunda yaklaşık olarak %28 oranında remisyon sağlamıştır. Bu sonuçlar, ilaçların etki mekanizmalarının beklenenden daha az önemi olduğunu göstermiştir. Bu değiştirme sonrasında hala remisyon ulaşılamayan vakalarda bir sonraki basamağı geçilerek bir trisiklik antidepresan (TCA) olan nortriptylin veya mirtazapine değişim yapılmış ancak remisyon oranları ortalama %15'lerde seyretmiştir (11). Halen remisyon ulaşımayan olgular ise ya venlafaksin/mirtazapin ya da monoaminoksidaz inhibitörü (MAOI) olan tranilspromine randomize edilmişlerdir. Bu basamaktaki remisyon oranları ise %13'lerdir.

Depresyon tedavisinde güçlendirme seçenekleri için, sitalopram ile remisyon girmeyen hastalar, sitaloprama buspiron veya bupropion eklenmesi şeklinde randomize edilerek karşılaştırılmış, remisyon oranları %30'larda seyretmiştir, ikinci tedavi basamağı sonrasında remisyon ulaşılamamış hastalara ise lityum veya tiroid hormonu ile güçlendirme yapılmış başarı oranlarında istatistiksel anlamlı fark bulunamamış, remisyon oranları %15'lerde seyretmiştir (11,12). Tolerabilite açısından bakıldığında bupropionun buspirona göre, tiroid preparatlarının da lit-

yuma göre daha iyi tolere edildiği saptanmıştır. STAR*D çalışmasının herhangi bir basamağında remisyona giren hastalarla yapılan 1 yıllık izlem çalışmasında yaklaşık %50 hastada yineleme meydana geldiği, ikinci basamağında remisyona giren hastaların %70'inde yineleme olduğu, üçüncü basamaktan ayrılanlarda ise bu oranın %90'larında seyrettiği göze çarpmaktadır.

Bu güne kadar yapılmış en büyük tedaviye yanıt ve yineleme çalışması olan STAR*D'deki ana sonuç, her başarısız tedavi denemesi ile remisyon oranının düştüğü ve hastalığın tekrarlaması için geçen zamanın azaldığıdır (13).

Sorun alanları

Depresyon ve Anksiyete; Olasılığı ve Tedavi Güçlüğü Fazla Olan Birliktelikler

Tipik olarak tedaviye dirençli depresyon tanısı olan hastalar için tanısal bir yeniden değerlendirme yapmak ilk adım olmalıdır. Psikiyatrik eştanıların ilk anda atlanması, tedavi sonucunu olumsuz etkilemektedir. Ulusal Eşanlı Çalışmasından çıkarılan sonuçlardan biri, MDB'ye sahip hastaların birçoğunun, hem hastalığın yıkıcı etkisine, hem de tedaviye dirence katkıda bulunan birçok eştanının olduğudur. Son 12 ay içinde MDB tanısı olan hastalarda depresyona en sık eşlik eden psikiyatrik durumun %57'lik bir oranla anksiyete bozuklukları olduğu bildirilmiştir. Gerçekten de major depresif bozukluğu olan hastalar sıklıkla anksiyeteden, gerginlikten yakınır ve somatik yakınmalarla bu durumun da ilişkili olduğu düşünülmektedir (14). Major depresyona yüksek düzeyde anksiyetenin eşlik ettiği hastalarda depresif hastalığın ciddiyeti ve işlevsellikteki bozulma (15), hastalığın kronikleşmesi (16) ve intihar riski artışı (17) gösterilmiştir.

DSM-IV (18) anksiyeteli depresyon gibi bir tanısal alt tip tanımlanmamış olsa bile, bazı ayırt edici özelliklerin bu potansiyel alt tipe ihtiyaç duyulduğunu desteklediği açıktır (15,16,19). Major depresyonu olan ayaktan hastalarda anksiyete bozuklukları ile yaşam boyu eş tanıluluk eski çalışmalarda %40 ila 50 düzeyindedir (20,21). Ulusal Mental Sağlık Enstitüsünün ortak olduğu depresyon çalışmasında 2 yıllık izlem süresince panik atakların depresyona eşlik etmesinin daha düşük düzeyde iyileşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (22). Benzer olarak Grunhaus da depresif hastalarda eşanlı panik bozukluğun olmasının panik bozukluğu olmayan hastalara kıyasla daha kötü tedavi sonuçlarına neden olduğunu göstermiştir (23). 8

aylık bir izlem çalışmasında birinci basamakta yaygın anksiyete bozukluğu (YAB) ya da panik bozukluk öyküsü olan depresif hastaların epizodlarının daha az iyileştiği saptanmıştır (24). Gaynes ve arkadaşlarının çalışmasında major depresif bozukluğu olan hastalar 1 yıl süre ile üçer aylık aralıklarla değerlendirilmiş, başlangıçta hastaların yarısında eş zamanlı anksiyete bozukluğu olduğu ve en fazla görülen anksiyete bozukluğu da sosyal anksiyete bozukluğu olduğu saptanmıştır. 12 haftanın sonunda hastalardan anksiyete bozukluğu eş tanısı olanların halen bir depresif epizod içerisinde olması anlamlı olarak daha siktir (%82'ye %57, risk oranı:1,44) ve anksiyete bozukluğu olmayan hastalara göre 12 aylık süreçte işlevsel olmadıkları günler daha fazladır (67,1 güne 27,5) (25).

Fava ve arkadaşları yaklaşık olarak 300 depresif hastayı fluoksetinle tedavi etmiş ve anksiyete bozukluğu eştanısı olanların olmayanlara göre tedaviye daha az cevap verdiklerini bulmuşlardır (tedaviye yanıtızlık oranları %25,8'e %13,8) (26). Brown ve arkadaşları ise depresif hastaları nortriptilin ve kişilerarası terapi ile tedavi etmişlerdir. Bu çalışmaya göre eş zamanlı anksiyete bozukluğunun olması tedaviden daha erken ayrılmalara ve yaşam boyu panik bozukluk eş tanısının bulunması daha düşük iyileşme oranlarına neden olmuştur (27). Dilbaz ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada venlafaksin major depresyon tedavisinde etkili olduğunu ve depresif hastalarda anksiyete, ümitsizlik ve intihar düşüncesinin şiddetinde de belirgin bir azalma oluştuğunu bildirmişlerdir (28). Levitt ve arkadaşları, 31 mevsimsel afektif bozukluğu olan depresif hastayı ışık terapi ile mevsimsel afektif hastalığı olmayan 25 hastayı ise desipramin ya da imipramin ile tedavi etmişlerdir (29). Bir anksiyete bozukluğu eş tanısının bulunması ışık tedavisine yanıtı öngörmezken, mevsimsel afektif bozukluğu olmayan hastalarda eş zamanlı anksiyete bozukluğunun bulunması tedaviye zayıf cevap ile ilişkili bulunmuştur. Anksiyeteli depresyonu olan hastaların anksiyeteli olmayanlara kıyasla daha zayıf tedavi yanıtlarının olması, tedavi sonuçlarının öngörülmesi açısından anksiyete bozukluklarının taranmasının önemini ortaya koymaktadır.

Son olarak, STAR*D çalışmasında, major depresyonu olan ayaktan hastalardan oluşan iki ayrı büyük alt örneklemede (19,30), anksiyeteli depresyon (başlangıçta 17-maddeli Hamilton Depresyon Değerlendirme Skalasında [HAM-D] anksiyete/somatizasyon faktör puanı ≥ 7) oranları %44-46 arasında bulunmuştur. Her iki alt örneklemede de, depresyon şiddeti dengelendikten sonra dahi anksiyeteli depresyonu

olan hastalar daha fazla işsiz olma, daha az eğitim almış olma, daha şiddetli depresyonu olma, eşlik eden anksiyete bozukluklarının daha sık olması ve daha fazla melankolik/ endojen özellikler gösterme eğiliminde bulunmuştur.

Bu çalışmada yüksek düzeyde anksiyete belirtilerinin eşlik ettiği major depresyon hastalarının diğer depresyonlu hastalara kıyasla tedaviye daha yavaş cevap verdikleri (31) ve bazı (26,32,33)-ancak tamamı değil (17,34)- kısa süreli çalışmalarda kullanılan antidepresanın tipine bağlı olmaksızın antidepresan tedaviye daha az yanıt verdikleri gösterilmiştir. Anksiyeteli depresyon ve antidepresan tedavisine zayıf yanıt arasındaki ilişki, depresyonu olan yaşlı erişkinlerde yapılan bir çalışmanın eş zamanlı anksiyolitik ya da sedatif/hipnotik kullanımının tedaviye direncin göstergesi olduğuna dair sonucunu açıklayabilir (35).

Anksiyete özellikleri gösteren major depresyonun, anksiyete özellikleri göstermeyene göre tedaviye farklı cevabı olacağına ilişkin yapılan en geniş örneklemlili çalışma Fava ve arkadaşları tarafından STAR*D çalışması bünyesinde yapılmıştır (36). Yine önceki literatürle uyumlu olarak STAR*D çalışmasının birinci basamağında anksiyeteli depresyonu olan hastalar olmayanlara göre sitalopram tedavisine daha az yanıt vermiş ve daha az remisyona girmişlerdir. Bu hastaların genel olarak remisyona girmeleri daha uzun zaman almıştır. Anksiyeteli depresyon ile tedaviye yanıtızsızlık arasındaki ilişki anksiyeteli depresyonun tanımlanma şekli ile de ilişkisiz görünmektedir. HAM-D anksiyete/somatizasyon faktörü tedaviye yanıtı ile ilişkili en iyi öngörücü olarak kabul edilirken bunu HAM-D psikişik ve somatik anksiyete maddeleri ile anksiyeteli depresyonun varlığı (HAM-D anksiyete/somatizasyon faktör puanının ≥ 7) takip etmiştir; eş zamanlı anksiyete bozukluğunun varlığı tedaviye yanıtın en zayıf öngörücüsü olarak kabul edilmektedir.

STAR*D çalışmasının ikinci basamağına bakıldığında ise, ikinci basamağın bir ilaç değişim seçeneği ya da bir güçlendirme seçeneği olmasına bakılmaksızın anksiyeteli depresyonu olan hastaların olmayanlara kıyasla daha az remisyona ulaştıkları görülmüştür. Fava ve arkadaşları, depresyonun anksiyete özellikleri taşımasının, daha önce bir tedavi direnci öyküsü bulunmayan bir popülasyon içerisinde antidepresan tedaviye kötü yanıt için belirlenmiş ilk öngörücü olduğunu belirtmektedirler.

Bu çalışmada anksiyeteli depresyonu olan gruptaki düşük HAM-D remiyon oranlarının, HAM-D puanlarını yükselten kalıntı anksiyete belirtilerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Ancak anksiyeteli depresyon için

STAR*D çalışmasının hem 1. hem de 2. basamağında görülen düşük remiyon oranları, aynı zamanda yalnızca depresyonun çekirdek belirtilerini ölçen ve anksiyete belirtilerini ölçmeye ilişkin herhangi bir madde taşımayan QIDS-SR (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report) ölçeğinde de gözlenmiştir.

STAR*D çalışmasının 1. basamağında antidepresan tedavi ile ilişkili yan etki sıklığı, yoğunluğu ve şikayetleri anksiyeteli depresyonu olanlarda olmayanlara göre daha fazladır. Ayrıca çalışmada kalış süreleri ve final sitalopram dozuna ulaşma oranları da bu grupta düşük bulunmuştur. Bu durum anksiyeteli depresyonu olan grubun antidepresan tedavisi altında oluşan somatik değişikliklere olan artmış duyarlılığı ile açıklanmıştır (36).

Tüm bu bulgular dikkate alındığında anksiyeteli depresyonun tanısının ve fark edilmesinin birçok pratik önemi olduğu açıktır. Belli birçok klinik ve sosyodemografik özelliğın varlığı, bizi anksiyetenin hastanın major depresif bozukluğunun belirgin özelliği olabileceğine ilişkin uyarıcı olmalıdır. Robins ve Guze'un önerdiği (37), ardından Kendler'in genişlettiği (38) gibi ailesellik, özel tedavi yanıtı ve özel bir gidişat kanıtlandığı takdirde ayrı bir psikiyatrik tanı olarak anksiyeteli depresyonu tanımlamak önemli ve değerli olabilir.

Depresyon ve Anksiyete; Klinisyenin yaşadığı güçlükler

Klinisyenler için bu tip bir eşanlılık birçok karışıklığı da beraberinde getirmektedir. Öncelikle belirtilerin büyük oranda örtüşmesi sebebi ile her bir hastalığın tanısının konmasında karmaşıklığa neden olmaktadır. Bu da birincil hastalığın belirlenmesi ve tedavi odağının saptanmasını güçleştirmektedir. İkincisi, hem depresyon hem de anksiyete bozuklukları için tedavi kılavuzları geliştirilmiş olmasına rağmen mevcut algoritmalar her zaman bu birlikteliğin sonuçlarını ve optimal tedaviyi belirleyecek şekilde tanımlanmamıştır. Üçüncüsü ise bu birlikteliğın her bir psikiyatrik durum için, tek başlarında görülmelerine göre farklı bir gidişat, daha fazla sosyal bozukluk ve daha şiddetli hastalık anlamına gelmesidir (25). Dahası, depresyonun bir antidepresan ile tedavisi sonrasında kalıntı anksiyete belirtilerigörülebilir (39). Benzer olarak anksiyete bozukluklarının tedavisi de eşlik eden depresyondan olumsuz olarak etkilenmektedir. Bu nedenlerle bu sık karşılaşılan birliktelik için daha kapsamlı tedaviler ya da tedavi kombinasyonlarının gerekliliği açıktır.

Depresyon ve Anksiyete; Tanısal değerlendirme;

Rutin olarak klinik uygulamada kullanılan yapılandırılmamış görüşmeler sıklıkla tanının atlanmasına yol açmaktadır. Ayaktan takip edilen deprese hastalarda DSM IV-TR'de tanımlanmış anksiyete bozukluklarını araştıran 5 çalışmada yarı yapılandırılmış görüşmelerle hastaların %40'ından fazlasında anksiyete bozukluğu eş tanısı saptandığı bildirilmiştir (20,21, 40-42). Buna karşın yapılandırılmamış klinik görüşmelerde bu eştanının belirlenme oranları çok daha düşük olmaktadır. Standardize araştırma görüşmelerine göre, yapılandırılmamış görüşmelerde eştanı oranının çok daha düşük saptandığını bildiren Rhode Island Tanısal Değerlendirme ve Hizmetleri Geliştirme Projesinde [The Rhode Island Methods to Improve Diagnostic Assessment and Services (MIDAS)] (43) psikiyatristlerin deprese hastalarda anksiyete bozuklukları eştanısını ne kadar iyi tanıdıkları ve bu hasta grubunun eş zamanlı anksiyete bozuklukları için tedavi isteğinde olup olmadıklarını da araştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda travma sonrası stress bozukluğu (TSSB) dışında diğer tüm anksiyete bozukluklarının DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşmeler (SCID) ile anlamlı olarak daha fazla tanı aldığı gösterilmiştir (Tablo 1).

Major depresif bozukluğu olan hastaların tedavisini almak istedikleri mevcut anksiyete bozukluklarının sıklığı (Klinik ve SCID ile tanı konmuş vakalar)

Klinik görüşmeye kıyasla sosyal anksiyete bozukluğu ve özgül fobi tanısı alma oranı SCID uygulandığında 15 misli daha fazladır. SCID ve klinik görüşmeler arasındaki bu tanı sıklıkları farklılıklarının anksiyete bozukluklarına özgü olup olmadıklarını araştırmak amacıyla en sık görülen madde kullanım bozukluklarında da benzer karşılaştırma yapılmış sosyal kaygı bozukluğu ve özgül fobi başta

olmak üzere anksiyete bozukluklarında görülen tanı koy-ma farklılıklarının bu grupta olmadığı belirlenmiştir.

Eşanlı anksiyete bozukluklarının tedavisi konusuna gelince, deprese hastaların büyük bir çoğunluğunun yaygın anksiyete bozukluğu, panik bozukluk ve travma sonrası stres bozukluğu belirtilerinin tedavisini istedikleri gözlemlenmiştir. En az bir anksiyete bozukluğu olan deprese hastaların %86'sı tedavilerinin özellikle anksiyete bozukluğunu hedeflemesini yeğlemektedir.

Özetle sonuçlar esas tanısı major depresif bozukluk olan hastalarda psikiyatristlerin anksiyete bozuklukları eştanısını yeterince tanımadıkları ve hastaların tedavilerinin eştanılı anksiyete bozukluğuna yönelik yapılmasını tercih ettiklerini göstermektedir (44,45).

Depresif bozuklukların ve anksiyete bozukluklarının birlikteliklerinde belirtiler örtüşmesi ve belirtilerin hangi hastalığa ait olduğunu belirlemek güç olabilir. Anksiyete belirtileri şiddetli olduğunda altta yatan depresyonun saptanmasını güçleştirebilir. Depresif bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının birliktelik durumlarında hastanın değerlendirilmesinde özel olarak dikkat edilmesi gereken bazı konularda bu bölümde belirtilecektir. Bunlardan ilki; hastanın madde kötüye kullanımını da içerecek şekilde birincil ve ikincil tanıların belirlenmesidir. Bunun dışında hastanın depresyon ya da anksiyetesini açıklaması muhtemel fiziksel hastalığının varlığı araştırılması gereken bir konudur. Hastalığın şiddeti, intihar riski, psikotik belirtilerin eşlik edip etmediği, işlevsellikte bozulma ve sosyal destekler belirlenmesi gereken diğer önemli noktalar. Depresyonun ayırıcı tanısı bu yazının konusu olmadığından diğer ayırıcı tanıların yapılması konusunda ayrıntıya girilmeyecek olmasına rağmen, bipolar bozukluğun da anksiyete bozuklukları ile birlikteliğinin yüksek olması sebebi ile mevcut depresif epizodun unipolar mı bipolar mı olduğu, özellikle eşlik eden anksiyetenin de varlığında seçilecek olan antidepresan teda-

Tablo 1: Major depresif bozukluğu olan hastaların tedavisini almak istedikleri mevcut anksiyete bozukluklarının sıklığı (Klinik ve SCID ile tanı konmuş vakalar)

Anksiyete Bozukluklar	Klinik olarak (n=160)		SCID ile (n=300) + tedavi isteyenler		x ²	p
	N	%	N	%		
Panik bozukluk	49	8,1	46	15,3	11,5	<0,05
Özgül fobi	5	0,8	21	7	27,7	<0,01
SAB	13	2,1	72	24	113,6	<0,01
OKB	20	3,3	21	7	6,5	<0,5
TSSB	47	7,7	30	10	1,4	NS
YAB	41	6,7	55	18,3	28,7	<0,01
Herhangi bir anksiyete bozukluğu	144	23,6	149	49,7	62,6	<0,01

MDB:Major depresif bozukluk, SCID:DSM-IV için yapılandırılmış klinik görüşme, SAB:sosyal anksiyete bozukluğu, OKB: obsesif kompulsif bozukluk, TSSB: travma sonrası stres bozukluğu, YAB: yaygın anksiyete bozukluğu, NS: anlamlı değil

vinin manik bir atağı tetikleme riski nedeni ile özel olarak değerlendirilmesi gereken bir konudur. Yine eşlik eden alkol ve madde kullanımı, depresif bozukluklar için %17, anksiyete bozuklukları için %14 düzeyinde olması ve tedaviye direnç için önem arz etmesi sebebi ile klinisyenin özel olarak sorgulaması gereken bir alandır (46).

Depresyon ve Anksiyete; Tedavi yaklaşımları

Birçok antidepresan ilaç seçenekleri olmasına karşın klinisyenleri seçimlerinde yönlendirebilecek çok az sayıda ampirik kanıt mevcuttur. Amerikan Psikiyatri Birliği'nin (APA) MDB Tedavi Kılavuzunda ve antidepresan tedavi ile ilgili birçok derlemede tüm ilaçların hemen hemen aynı etkinlikte olduğu bildirilmektedir (47,48).

APA kılavuzu, antidepresan seçiminin yan etki, tolerabilite, hastanın tercihi ve fiyatı göz önüne alınarak yapılmasını önermesine karşın hastaların klinik profillerine göre tedavinin farklılaştırılabileceğini gösteren kanıtlara da yer vermiştir. Kılavuza göre psikotik ve bipolar olmayan hastalarda anksiyete belirtileri, atipik özellikler, melankolik tip, belirti şiddeti ve sınır kişilik bozukluğu varlığı antidepresan tedaviye yanıtı etkilemektedir. Anksiyetesi yüksek olan hastalarda SSRIlar, OKB olanlarda SSRI ve klomipramin, melankoli ve şiddetli depresyonda trisiklik antidepresanlar ve atipik depresyonda da SSRI ve MAOI önerilmektedir.

Shelton ve Triverdi son olarak bir klinisyeni "büyük klinisyen" yapan özelliğın kanıta dayalı verileri kullanarak tedaviyi adım adım optimize etmesinin yanı sıra tedavi yanıtını işaret eden moderatörlere de dikkat etmesini vurgulamıştır. Tedaviye yanıtı öngören temel değişkenler olarak tanımlanan moderatörler prognostik ve preskriptif olarak ayrımlaştırılmıştır. Prognostik moderatörler tedavi tipine bağlı olmaksızın tedaviye yanıtı öngören özelliklerdir. Anksiyetesi olan hastaların olmayanlara kıyasla remisyon oranlarının düşük olması bu konuda ki en önemli örneklerdendir (49).

Diğer prognostik özellikler depresyonun kronikleşmesi (50), düşük zeka düzeyi, yaşın yüksek olması (>40 yıl), eğitimin sınırlı olması, yalnız yaşama veya bekar olma, işsiz olma (51-53), alkol veya madde kullanım bozukluğu, vasküler depresyon, TSSB ve A kümesi kişilik bozuklukları ile komorbid durumlardır (54,55).

Preskriptif moderatörler ise belirgin tedavilere farklı yanıtları öngörmektedir. Yaş, cinsiyet, menapoz durumu gibi demografik özellikler ile hastalığın alt tipi, başlangıç

yaşı, kronisitesi, şiddeti gibi hastalığa ait özellikler de bu gruba dahil edilmiştir (56).

Depresif bozukluklar ve anksiyete bozukluklarının tedavi yaklaşımının belirlenmesindeki önemli nokta; tedavi hedefindeki primer durumun belirlenmesidir. Bu seçim intihar girişimleri gibi ciddi ve önemli riskler temel alınarak belirlenebilir. Depresyonu olan hastalarda anksiyete bozukluklarının tedavisi için gerekli bazı özel psikoterapötik yaklaşımlar depresyona bağlı apati, negatif düşünce ve duygular gibi durumlara bağlı olarak uygulanamayabilir. Bu durumlarda birçok tedavi kılavuzuna göre kural olarak anksiyete bozukluğundan önce depresyonu tedavi etmek önerilir. Başlanacak olan antidepresan ilaç tedavisine eklenecek olan psikoterapinin tekli tedaviye göre daha etkin olacağı da belirtilmektedir (57).

Depresyona eşlik eden anksiyetenin tedavisinde önceden sıklıkla kullanılan ancak kötüye kullanım ya da bağımlılık potansiyelleri nedeni ile günümüzde kullanımına özel dikkat ve özen gösterilen bir ilaç grubu da benzodiazepinlerdir (58). Günümüzde gelişen antidepresan ve atipik antipsikotik ilaç profillerinin klinisyenlerin bu birlikteliği tedavisinde benzodiazepinlere olan ihtiyacı azaltmış olduğu düşünülmektedir.

Psikiyatristlerin depresyon tedavisi ilaç seçiminin hangi kriterlere göre olduğu Zimmerman ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada (2004) (o dönemde essitalopram ve duloksetinin kullanılır olmadığını belirtmişler) araştırılmıştır. Antidepresan seçimini etkileyen en önemli etmenlerin özgül klinik belirtilerin varlığı (%52.3), belirgin yan etkilerden kaçınmak (%48.7) eş zamanlı psikiyatrik hastalıklar (%45.6) daha önceki tedavinin başarısız olması (%25.9), daha önceki tedaviden pozitif sonuç alma (%17), günlük tek doz kullanım (%15.1) olduğunu bildirmişlerdir. Psikiyatristlerin yaklaşık üçte biri başta YAB ve panik bozukluk (PB) olmak üzere başka bir anksiyete bozukluğunun eş zamanlı olarak bulunmasının tedavi seçimini etkilediğini belirtmiştir. Eğer antidepresan seçimini PB tanısı etkilemişse paroksetin ve mirtazapin en fazla yeğlenen ilaçlar olurken; YAB tanısı eşlik ettiğinde tercihler venlafaksin, nefazodon, mirtazapine ve paroksetin lehine olmuştur (59).

Eş tanılı depresyon ve anksiyete durumlarında tedavi: antidepresanlar ve güçlendirme tedavileri

Tollefson ve arkadaşlarının metaanalizinde fluoksetin ve trisiklik antidepresanlar depresyonun ve anksiyete belirtilerini yatışması konusunda plaseboya göre karşılaştırılabilir düzeyde

etkin bulunmuştur (17). Fawcett ve arkadaşlarının metaanalizinde ise nefazodon ve imipramin karşılaştırılmasında yalnızca nefazodon depresyona eşlik eden anksiyete belirtilerin yatıştırılmasında etkin bulunmuştur (60). Bir başka metaanalizin sonuçlarına göre venlafaksin depresyon ve eşlik eden anksiyete ve somatizasyon belirtilerini yatıştırmada trazodon ve imipramine üstünlük göstermiştir (61). Fava ve arkadaşları, çalışmalarında anksiyeteli depresyonun tedavisinde fluoksetin, sertralin ve paroksetin arasında anlamlı farklılık bulmazken (62) bir başka çalışmada major depresif bozukluk ve yaygın anksiyete bozukluğu olan 368 hasta çift kör plasebo kontrollü olarak çalışılmış ve venlafaksin fluoksetine oranla hem depresyon hem de anksiyete puanlarında daha yüksek oranda düşüş yaptığı bulunmuştur (63). Sertralin ve bupropionun plaseboya üstün bulunduğu ancak aralarında fark bulunmadığı bir çalışma (64) ile birlikte obsesif kompulsif belirtilerin eşlik ettiği postpartum hastalarda tek başına ve bilişsel davranışçı terapi (BDT) ile birlikte uygulanan paroksetin tedavisinin birbirine üstünlüğünün bulunmadığı bir çalışma da (65) literatürde yerini almıştır. Buna karşılık panik bozukluk ya da travma sonrası stres bozukluğunun eşlik ettiği 1801 yaşlı depresif ya da distimik bozukluğu olan hastanın dahil edildiği bir çalışma medikasyon ve 'problem çözme terapisi'ni bir arada içeren tedavinin yalnızca ilaç tedavisine oranla daha etkin olduğunu gösterilmiştir (66). Ledley ve arkadaşları sosyal anksiyete bozukluğu belirtileri olan depresif hastalarda fluoksetinin plasebo ya da BDT ile kombinasyonu arasında fark bulmamıştır (67). Intrye ve arkadaşları en az 6 haftadır bir serotonin geri alım inhibitörü ya da venlafaksinle tedavi edilen ve halen kalıntı depresif belirtileri olan anksiyeteli depresyon hastalarının tedavilerine ketiapin eklemiş ve plaseboya göre tedavi etkinliğinin ketiapin grubunda üstün olduğunu belirtmişlerdir (68).

Bu çalışmaların sonuçlarına bütün olarak bakıldığında; sertralin, paroksetin, fluoksetin, venlafaksin, nefazodon ve bupropion gibi modern antidepresanların anksiyeteli depresyonu olan hastalarda hem depresif hem de anksiyete belirtilerini yatıştırma konusunda plaseboya üstün oldukları görülmektedir. Başa baş karşılaştırmalar nadirdir ve genel olarak üstünlükler trisiklik antidepresanlara karşı gibi görünmektedir. Hasta seçimi ve çalışma araçlarına dikkat edilmesi gerekmele birlikte birkaç çalışmada SNRIların SSRİlara üstün olduğu görülmektedir.

Atipik antipsikotik ilaçlar depresyon için güçlendirme tedavilerinde yerlerini almış olmalarına karşın (69) anksiyeteli depresyon hastalarında bu ilaçların karşılaştırıldığı az sayıda literatür vardır (70-72). Ketiapinin monoterapi veya

antidepresan tedaviye eklenerek bu alanda etkili olabileceğine ilişkin çeşitli çalışmalar mevcuttur (73-79). Bandelow ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yüksek düzeyde anksiyetesi olan hastalarda antidepresan tedaviye eklenen 300 mg ketiapin XR ve düşük düzeyde anksiyetesi olan hastalarda ise eklenen 150 mg ve 300 mg ketiapin XR'ın plasebodan daha etkili olduğu gösterilmiştir (80). Başka bir çalışma ise anksiyeteli depresyonu olan hastalarda günlük 150 mg ya da 300 mg/günlük ketiapin XR monoterapisinin hem depresyon hem de anksiyete belirtilerini tedavinin ilk haftasında dahi anlamlı düzeyde azalttığını göstermiştir (81).

Altı haftalık 3 ve 52 haftalık bir uzun süreli çalışma sonuçlarına göre major depresif bozuk tedavisinde aripiprazolun antidepresan tedavisine eklenmesi ile de belirli depresif alt gruplarda anksiyete üzerine plasebodan etkili olduğu bildirilmiştir (82).

Psikoterapinin medikal tedaviye eklenmesi genel olarak tek yönlü tedaviye üstün olarak görülmektedir. İlginç olarak bu grup hastalarda BDTye kıyasla kişilerarası terapinin daha fazla çalışılmıştır.

SONUÇ

Görece sık görülen ve kişisel ve toplumsal kayıpların yüksek oranda görüldüğü depresyon; 21. yüzyılda halen tedavisinde güçlükler çekilen ve karşılanmamış ihtiyaçların olduğu bir hastalıktır. Yapılan en kapsamlı ve değerli çalışmaların sonuçları, depresyon tedavisindeki mevcut tüm seçeneklerin bile tedavi hedeflerini yakalamaktan uzak olduğunu ortaya koyarak klinisyenleri bu tedavi yetersizliğini sorgulamaya ve hedeflerini yeniden belirlemeye zorlamaktadır. Bu noktada depresyonun tedavisinde yeterince başarılı olamama ve dirence neden olan konulardan birinin eş tanı durumlar ve özellikle de sıklıkla anksiyete bozuklukları ya da anksiyete ile birliktelikler olduğu göze çarpmaktadır. Ayrıca bu birliktelik ile hastalığın kronikleştiği, işlevselliğin bozulduğu ve intihar riskinin arttığı da gözlemlenmektedir. Depresyon ve anksiyete bozuklukları psikiyatristlerin tanı koymada sıklıkla en fazla atladıkları durumlardır. Yapılandırılmış tanı görüşmeleri ile doğru tanı koyma oranlarının artmasının tedavi başarısını artıracığı bir gerçektir.

Major depresyon tedavisinde prognostik etmenlerden en önemlisinin anksiyete bozuklukları eştanısı olduğu, bu hastalarda tedaviye yanıtın geç başladığı ve tedavinin bu birlikteliğin olmadığı durumlara göre daha uzun sürmesi gerektiği önemli noktalar olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu birlikteliğin bulun-

duğu hastalarda farmakoterapiye psikoterapinin eklenmesinin ve/veya antidepresan tedavinin yetersiz olduğu durumlarda ketiapin XR ve aripiprazol gibi atipik antipsikotiklerin antidepresan tedaviye eklenmesinin de tedavi etkinliğini artırıcı olacağı unutulmamalıdır. Antidepresan tedaviye yanıt alınamayan major depresyon tanısı alan hastalarda günlük tek doz 300 mg Ketiapin XR kullanımı ile bir hafta gibi kısa bir sürede depresif belirtilerde iyileşme sürecinin başladığı ve özellikle anksiyete

ile komorbid olan major depresyon hastalarında depresyonun çekirdek belirtilerinin iyileşmesinin yanı sıra komorbid anksiyete belirtilerinde de düzelme olması önemli bir sonuçtur. Anksiyete ve depresif bozukluklarının birlikteliğinin bir istisna değil nerede ise bir kural olduğu, tedavide önceliklerin ve hedeflerin belirlenmesi sırasında bu birlikteliğe ait güçlüklerin hatırlanması ve önlemlerin alınması klinisyenlerin göz ardı etmemesi gereken konular olarak görülmektedir.

Kaynaklar:

1. Kessler RC, Berlund P, Demler O, Jin R, Korets D, Merikangas K, Rush J, Walters E, Wang P. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama* 2003;289:3095-3105.
2. Wang PS, Lane M, Olfson M, Pinkus HA, Wells KB, Kessler RC. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:629-640.
3. Chen Y, Kelton CM, Jing Y, Guo J, Li X, Patel N. Utilization, price, and spending trends for antidepressants in the US Medicaid program. *Research in Social and Administrative Pharmacy* 2008;4:244-257.
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. Dilbaz N, Yalçın Çavuş S. Depresyon tedavisinde yetersiz yanıt durumunda güçlendirme tedavileri *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20: 4-14
7. Gaynes B, Davis L, Rush A, Trivedi M, Fava M, Wisniewski S. The aims and design of the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study. *Primary Psychiatry* 2005;12:36-41.
8. Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, Lavori PW, Trivedi MH, Sackeim HA, Thase ME, Nierenberg AA, Quitkin FM, Kashner TM, Kupfer DJ, Rosenbaum JF, Alpert J, Stewart JW, McGrath PJ, Biggs MM, Shores-Wilson K, Lebowitz BD, Ritz L, Niederehe G; STAR*D Investigators Group. Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D): rationale and design. *Controlled Clin Trials* 2004; 25:119-142.
9. Zimmerman M, Chelminski I, Posternak MA: Generalizability of antidepressant efficacy trials: differences between depressed psychiatric outpatients who would or would not qualify for an efficacy trial. *American Journal of Psychiatry* 2005;162:1370-1372.
10. Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, Gaynes BN, Warden D, Luther JF, McGrath PJ, Lavori PW, Thase ME, Fava M, Trivedi MH. Can Phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry* 2009; 166:599-607.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME, Ritz L, Biggs MM, Warden D, Luther JF, Shores-Wilson K, Niederehe G, Fava M; STAR*D Study Team. Bupropion-SR, sertraline or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006;354:1231-1242.
12. Neirenberg AA, Fava M, Trivedi MH, Wisniewski SR, Thase ME. A comparison of lithium and T3 augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1519-1530.
13. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-17.
14. Fawcett J, Kravitz HM: Anxiety syndromes and their relationship to depressive illness. *J Clin Psychiatry* 1983; 44:8-11
15. Joffe RT, Bagby RM, Levitt A: Anxious and nonanxious depression. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1257-1258
16. VanValkenburg C, Akiskal HS, Puzantian V, Rosenthal T: Anxious depressions: clinical, family history, and naturalistic outcome: comparisons with panic and major depressive disorders. *J Affect Dis* 1984; 6:67-82
17. Tollefson GD, Holman SL, Sayler ME, Potvin JH: Fluoxetine, placebo, and tricyclic antidepressants in major depression with and without anxious features. *J Clin Psychiatry* 1994; 55:50-59
18. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision. Washington, DC, American Psychiatric Press, 2000
19. Fava M, Alpert JE, Carmin CN, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, Shores-Wilson K, Morgan D, Schwartz T, Balasubramani GK, Rush AJ: Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR*D. *Psychol Med* 2004; 34:1299-1308
20. Sanderson WC, Beck AT, Beck J: Syndrome comorbidity in patients with major depression or dysthymia: prevalence and temporal relationships. *Am J Psychiatry* 1990; 147:1025-1028
21. Fava M, Rankin MA, Wright EC, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava J, Rosenbaum JF: Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry* 2000; 41:97-102
22. Coryell W, Endicott J, Andreasen NC, et al. Depression and panic attacks: The significance of overlap as reflected in follow-up and family study data. *Am J Psychiatry*. 1988;145:293-300.
23. Grunhaus L. Clinical and psychobiological characteristics of simultaneous panic disorder and major depression. *Am J Psychiatry*. 1988;145:1214-1221.
24. Brown C, Schulberg HC, Prigerson HG. Factors associated with symptomatic improvement and recovery from major depression in primary care patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2000;22:242-250.

25. Gaynes BN, Magruder KM, Burns BJ, Wagner HR, Yarnall KSH, Broadhead WE. Does a coexisting anxiety disorder predict persistence of depressive illness in primary care patients with major depression? *Gen Hosp Psychiatry*. 1999;21:158-167.
26. Fava M, Uebelacker LA, Alpert JE, Nierenberg AA, Pava JA, Rosenbaum JF. Major depressive subtypes and treatment response. *Biol Psychiatry*. 1997;42:568-576.
27. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, Shear MK, Houck PR. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1293-1300.
28. Dilbaz N, Özen AR, Ay M, Güz H, Karademir S. Venlafaksin'in majör depresyonda etkinlik ve emniyeti; ümitsizlik, intihar düşüncesi ve anksiyete üzerine etkisi: Bir açık çalışma Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 1999; 9: 197-202
29. Levitt AJ, Joffe RT, Brecher D, MacDonald C. Anxiety disorders and anxiety symptoms in a clinic sample of seasonal and non-seasonal depressives. *J Affect Disord*. 1993;28:51-56.
30. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Carmin CN, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Trivedi MH, Biggs MM, Shores-Wilson K: What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension. *Can J Psychiatry* 2006; 51:823-835
31. Clayton PJ, Grove WM, Coryell W, Keller M, Hirschfeld R, Fawcett J: Follow-up and family study of anxious depression. *Am J Psychiatry* 1991; 148:1512-1517
32. Flint AJ, Rifat SL: Anxious depression in elderly patients: response to antidepressant treatment. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5:107-115
33. Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, Cantillon M, Hackett D: Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms. *Depress Anxiety* 2002; 16:4-13
34. Russell JM, Koran LM, Rush AJ, Hirschfeld RM, Harrison W, Friedman ES, Davis S, Keller M: Effect of concurrent anxiety on response to sertraline and imipramine in patients with chronic depression. *Depress Anxiety* 2001; 13:18-27
35. Bosworth HB, Hays JC, George LK, Steffens DC: Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17:238-246
36. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, Balasubramani GK, Wisniewski SR, Carmin CN, Biggs MM, Zisook S, Leuchter A, Howland R, Warden D, Trivedi MH. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2008;165(3):342-51.
37. Robins E, Guze SB: Establishment of diagnostic validity in psychiatric illness: its application to schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1970; 126:983-987
38. Kendler KS: The nosological validity of paranoia (simple delusional disorder). *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:699-706
39. Nelson JC. Residual symptoms in depressed patients after treatment with fluoxetine or reboxetine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(11): 1409-14
40. Melartin T, Rytala H, Leskela U, Lestela-Mielonen P, Sokero T, Isometsa E. Current comorbidity of psychiatric disorders among DSM-IV major depressive disorder patients in psychiatric care in the Vantaa Depression Study. *J Clin Psychiatry*. 2002;63:126-134.
41. Zimmerman M, McDermt W, Mattia J. The frequency of anxiety disorders in psychiatric outpatients with major depressive disorder. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1337-1400.
42. Pini S, Cassano G, Simonini E, Savino M, Russo A, Montgomery S. Prevalence of anxiety disorders comorbidity in bipolar depression, unipolar depression and dysthymia. *J Affect Disord*. 1997;42:145-153.
43. Zimmerman M, Mattia JI. Psychiatric diagnosis in clinical practice: Is comorbidity being missed? *Compr Psychiatry*. 1999;40:182-191.
44. Shear MK, Greeno C, Kang J, Ludewig D, Frank E, Swartz HA et al. Diagnosis of nonpsychotic patients in community clinics. *Am J Psychiatry*. 2000;157:581-587.
45. Basco M, Bostic JQ, Davies D, Rush AJ, Witte B, Hendrickse W. et al. Methods to improve diagnostic accuracy in a community mental health setting. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1599-1605.
46. Regier DA, Rae DS, Narrow WE, Kaelber CT, Schatzberg AF. Prevalence of anxiety disorders and their comorbidity with mood and addictive disorders. *Br J Psychiatry Suppl* 1998; (34): 24-8
47. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 2000;157(suppl 4):1-45.
48. Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder. *Ann Intern Med*. 2005;143(6):415-26.
49. Papakostas GI, Larsen K. Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram [published online ahead of print September 22, 2010]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. doi:10.1007/s00406-010-0149-3.
50. Fournier JC, DeRubeis RJ, Shelton RC, Hollon SD, Amsterdam JD, Gallop R. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. *J Consult Clin Psychol*. 2009;77(4):775-787.
51. Friedman ES, Wisniewski SR, Gilmer W, Nierenberg AA, Rush AJ, Fava M, et al. Sociodemographic, clinical, and treatment characteristics associated with worsened depression during treatment with citalopram: results of the NIMH STAR*D trial. *Depress Anxiety*. 2009;26(7):612-621
52. Trivedi MH, Morris DW, Pan JY, Grannemann BD, John Rush A. What moderator characteristics are associated with better prognosis for depression? *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2005;1(1):51-57.
53. Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, et al. Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(4):417-422.
54. Davis LL, Wisniewski SR, Howland RH, Trivedi MH, Husain MM, Fava M, et al. Does comorbid substance use disorder impair recovery from major depression with SSRI treatment? an analysis of the STAR*D level one treatment outcomes. *Drug Alcohol Depend*. 2010;107(2-3):161-170.
55. Sheline YI, Pieper CF, Barch DM, Welsh-Bohmer K, McKinstry RC, MacFall JR, et al. Support for the vascular depression hypothesis in late-life depression: results of a 2-site, prospective, antidepressant treatment trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(3):277-285

56. Shelton RC, Triverdi MA. Moderators of Antidepressant Response in Major Depression CME activity. Release date feb 16 2011. <http://www.cmeinstitute.com/psychlopedia/depression/14mba/sec3/section.asp>
57. Thase ME, Greenhouse JB, Frank E, Reynolds CF 3rd, Pilkonis PA, Hurlley K, Grochocinski V, Kupfer DJ. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (11): 1009-15
58. Sürmeli A. Anksiyeteli depresyon kavramı ve psikiyatride benzodiazepin bağımlılığı sorunu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 1998; 8(3): 129-134
59. Zimmerman M, Posternak M, Friedman M, Attiullah N, Baymiller S, Boland R, et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressant? *Am J Psychiatry*. 2004;161:1285-1289.
60. Fawcett J, Marcus RN, Anton SF, O'Brien K, Schwiderski U. Response of anxiety and agitation symptoms during nefazodone treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 Suppl. 6: 37-42 72.
61. Rudolph RL, Entsuaeh R, Chitra R. A meta-analysis of the effects of venlafaxine on anxiety associated with depression. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (2): 136-44
62. Fava M, Rosenbaum JF, Hoog SL, Tepner RG, Kopp JB, Nilsson ME. Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depression: tolerability and efficacy in anxious depression. *J Affect Disord* 2000; 59 (2):119-26
63. Silverstone PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001;62 (7): 523-9
64. Rush AJ, Trivedi MH, Carmody TJ, Donahue RM, Houser TL, Bolden-Watson C, Batey SR, Ascher JA, Metz A. Response in relation to baseline anxiety levels in major depressive disorder treated with bupropion sustained release or sertraline. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25 (1): 131-8
65. Misri S, Reebye P, Corral M, Milis L. The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004; 65 (9): 1236-41
66. Hegel MT, Unutzer J, Tang L, Areán PA, Katon W, Noël PH, Williams JW Jr, Lin EH. Impact of comorbid panic posttraumatic stress disorder on outcomes of collaborative care for late-life depression in primary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13 (1): 48-58
67. Ledley DR, Huppert JD, Foa EB, Davidson JR, Keefe FJ, Potts NL. Impact of depressive symptoms on the treatment of generalized social anxiety disorder. *Depress Anxiety* 2005; 22 (4): 161-7
68. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007; 24 (7): 487-94,
69. Çetin M. Tedaviye dirençli depresyonlarda yeni antipsikotiklerin yeri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni* 2010; 20: 15-25
70. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD008121.
71. Gao K, Muzina D, Gajwani P, Calabrese JR. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(9):1327-40.
72. Galyner I, Khan A, Grebchenko Y, Ten A, Malaya L, Yanowitch P, Cohen LJ. Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):544.
73. Montgomery S, Weisler R, Earley W, Aström M, Lazarus A, Eriksson H. Analysis of pooled data: once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. Poster presented at the 17th European Congress of Psychiatry, Lisbon, Portugal, 24-28 January, 2009
74. Bauer M, Khalili NE, 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.
75. Khalili NE, 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. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2010;13:917–932.
76. Cutler AJ, Montgomery SA, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended Release Quetiapine Fumarate Monotherapy in Major Depressive Disorder: A placebo- and Duloxetine –Controlled Study. *J Clin Psychiatry* 2009;70:4
77. Bauer M, Pretorius WH, 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;70:540-549
78. Bortnick B, Khalili EN, 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.
79. 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.
80. Bandelow B, Vieta E, El-Khalili N, Udd M, Gustafsson U, Eriksson H. Extended release quetiapine fumarate as adjunct to antidepressants in MDD: pooled analysis in patients with low and high levels of baseline anxiety. Presented at the 163rd Annual Meeting of the American Psychiatric Association, New Orleans, LA, USA, May 22-26, 2010.
81. Thase ME, Demyttenaere K, Earley W, Eriksson H, Aström M. Once-daily extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder (MDD): analysis in patients with anxious depression. Poster presented at the 47th American College of Neuropsychopharmacology Annual Meeting, Scottsdale, AZ, USA, 7-11 December, 2008.
82. Pae CU, Forbes A, Patkar AA. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs*. 2011;25(2):109-27.