

Dirençli obsesif kompulsif bozukluklu hastalarda tedaviye olanzapin eklenmesi¹

Murad ATMACA,² Murat KULOĞLU,² A.Ertan TEZCAN³

ÖZET

Amaç: Serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ), obsesif kompulsif bozukluğun (OKB) tedavisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen; hastaların yaklaşık % 40-60'ı bu tedaviye yeterli ölçüde cevap vermemektedir. Çalışmamızda dirençli OKB olarak değerlendirdiğimiz hastalarda tedaviye atipik bir antipsikotik olan olanzapin eklenmesinin sonuçlarını tartışmayı amaçladık. **Yöntem:** Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Kliniğine Ekim 1999 - Mart 2000 tarihleri arasında başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konarak en az üç aylık izlemde tek başına SGİ ya da ek olarak anksiyolitik, duygudurum düzenleyicisi ve nöroleptik kullanımıyla hedeflenen tedavi yanıtının alınamadığı 12 hasta oluşturdu. Hastalarda OKB'nun şiddeti Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Ölçeği (Y-BOKÖ) ile izlenerek tedavi yanıtı alınamayan olgularda doz arttırımına gidildi. **Sonuçlar:** Hastaların 7'sinde Y-BOKÖ skorlarında belirgin (en az % 60 düşme ile belirli) ve iki hastada kısmi bir düzelme (% 30 düzelme) belirlendi. Bir hasta Y- BOKÖ puanı çalışma öncesine göre anlamlı değişiklik göstermezken, bir hasta daha da kötüleşti. Bir hasta ise iştah artması ve aşırı sedasyon nedeniyle tedaviyi bıraktı. **Tartışma:** Sonuçlar tedaviye dirençli OKB'ta olanzapinin etkili ve iyi tolere edilen bir alternatif ekleme tedavisi olduğunu düşündürmektedir. (Anadolu Psikiyatri Dergisi 2000; 1(4):215-219)

Anahtar Sözcükler: Olanzapin, OKB, direnç, atipik antipsikotik

SUMMARY

Objective: Although serotonin reuptake inhibitors (SRI) are used at the treatment of obsessive compulsive disorder (OCD) widely, almost 40-60 % of patients do not response to these medications. In our study, it was aimed to determine consequences of an atypical antipsychotic olanzapine augmentation in the patients with refractory OCD. **Methods:** The sample consisted of 12 patients who had applied to Psychiatry Department of Fırat University Medical Faculty and diagnosed as OCD according to DSM- IV and used SRI alone or with another agent such as anxiolytic, mood stabilisator or neuroleptic at three months follow-up between October 1999- May 2000. The severity of OCD was evaluated by Yale-Brown Obsession Compulsion Scale (Y-BOCS) and the doses were increased in patients with insufficient response. **Results:** Seven of the patients exhibited significant (at least 60 % decrease) and partial improvement (30 % decrease) at Y-BOCS scores. While one patient had insufficient score changes, another patient became worse. One patient discontinued the treatment because of increasing body weight and excess sedation. **Conclusions:** Consequently, the results suggest that olanzapine is efficacious and tolerable alternative augmentation. (Anatolian Journal of Psychiatry 2000; 1(4):215-219)

Key words: Olanzapine, OCD, refractory, atypical antipsychotic

¹ 36.Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde bildiri olarak sunulmuştur. (Antalya, 2000)

² Yrd.Doç.Dr., ³ Doç.Dr., Fırat Üniv. Tıp Fak. Psikiyatri Anabilim Dalı, Elazığ.
Yrd.Doç.Dr. Murad ATMACA, Fırat Tıp Merkezi, Psikiyatri Kliniği 23119 Elazığ.

GİRİŞ

Serotonin geri alım inhibitörleri (SGİ), obsesif kompulsif bozukluklu (OKB) hastalarda en etkili birinci seçenek ilaçlar olarak kullanılmaktadır.¹ Bununla birlikte, bu grup hastaların % 40-60'lık kısmında belirgin obsesif kompulsif semptomlar direnç göstermekte ve tedaviye yeterli cevap vermemektedir.¹ Tedaviye dirençli hastalarda gösterilen yaklaşımlardan birisi SGİ'ne başka grup ilaçların eklenmesidir. Lityum² ve buspiron³ gibi merkezi serotoninini (5-HT) artıran ilaçların eklenmesinin OKB'lu hastalarda etkili olmadığı, bununla birlikte; pimozid⁴ ve haloperidol⁵ gibi dopamin reseptör antagonistlerinin özellikle şizotipal kişilik bozukluğu veya kronik tik bozukluğu^{4,5} eş tanımlı dirençli hastalarda % 65'in üstünde belirgin düzelmeye yol açtığı belirlenmiştir. Klozapin ve risperidon gibi daha ılımlı yan etki profiline sahip yeni antipsikotikler dirençli OKB vakalarında yeni tedavi seçenekleri olarak denenmeye başlanmıştır. Bununla birlikte, yeni antipsikotiklerle obsesif kompulsif semptomlar arasında karışık bir ilişkinin varlığı da söz konusudur.⁶⁻¹¹ Klozapinin tek başına kullanıldığı bazı olgu bildirilerinde obsesif kompulsif semptomları alevlendirdiği bildirilmişse de,⁶⁻⁹ SGİ ile klozapin kombinasyonunun bazı hastalarda etkili olduğu belirlenmiştir.^{8,9}

Tiobenzodiazepin yapısında yeni bir atipik antipsikotik olan olanzapinin yalnız başına veya SGİ'yle kombine olarak etkinliği konusunda oldukça sınırlı bilgi bulunmaktadır. Dirençli OKB'un tedavisinde SGİ'ne dopamin D₂ reseptör antagonisti kombinasyonunun etkinliği temelinde⁵ biz de dirençli kabul ettiğimiz OKB'lu hastalarda olanzapin eklenmesinin sonuçlarını belirlemeyi amaçladık.

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışma grubunu Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezi Psikiyatri kliniğine Ekim 1999 - Mart 2000 tarihleri arasında başvuran ve DSM-IV tanı ölçütlerine göre OKB tanısı konarak en az üç aylık izlemle tek başına SGİ başlanıp yanıt alınmadığı ve yeni bir SGİ'ye geçildiği ve yine istenilen yanıt alınmadığı ek olarak

anksiyolitik, duygudurum düzenleyicisi ve nöroleptik kullanımıyla Yale-Brown Obsesyon Kompulsiyon Derecelendirme Ölçeği (Y-BOKÖ)12 puanlarının halen 18 ve üstü puanda kaldığı ve dirençli olarak kabul ettiğimiz 12 hasta oluşturdu. Üç aylık izlemin başlangıcında Y-BOKÖ skor ortalaması 27.3 iken; sürenin sonunda, olanzapin ekleme öncesi ortalama skor 24.2 puandı.

Hastaların 8'inde (% 66.6) eşlik eden Eksen I tanısı belirlendi. Bu tanılar major depresif bozukluk (s=3), panik bozukluğu (s=2), vücut dismorfik bozukluğu (s=1), yaygın anksiyete bozukluğu (s=1) ve bipolar bozukluk (s=1).

Hastalarda olanzapin eklenmesinden önce en az üç ay boyunca tek başına SGİ [fluoxetine (maks. 80 mg/gün, ortalama 66.6±11.6 mg)], fluvoksamin (maks. 300 mg/gün, ortalama 233.3±57.7 mg), sertralin (maks. 200 mg/gün, ortalama 166.6±28.9 mg), klomipramin (maks. 300 mg/gün, ortalama 258.3±38.2 mg)] veya ekleme amacıyla ya da eş tanımlar nedeniyle anksiyolitik (klonazepam, lorazepam), nöroleptik (haloperidol, pimozid) veya duygudurum düzenleyicisi (lityum, karbamazepin) kullanılmıştı. Hastaların onayı alındıktan sonra olanzapin 2.5 mg/gün dozunda başlanarak Y-BOKÖ OKB'un şiddeti ve kliniği Y-BOKÖ ile iki haftalık periyodlar halinde izlenerek yanıt alınamayan olgularda doz artırıldı.

Y-BOKÖ, OKB'un şiddetini obsesyon ve kompulsiyonların içeriklerine bakılmaksızın değerlendiren bir ölçektir. On madde halindeki sorulara uygulayıcı tarafından 0-4 arasında puanlar verilerek değerlendirilmektedir. Ülkemizdeki geçerlilik ve güvenilirliği Karamustafalıoğlu ve ark.¹³ tarafından gösterilmiştir.

SONUÇLAR

Çalışma grubunun yaşları 19 ile 42 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 28.9±9.5 yıldır.

Hastalarda olanzapin eklenmesinden önce Y-BOKÖ puanları 18 ile 33 arasında değişmekte idi. En sık gözlenen temel obsesyon kir ve pislik bulaşması (s=5) içerikli iken, en sık belirlenen kompulsiyon ise (s=6) temizlik

içerikliydi. Toplam 12 hastanın sadece birisi (% 7.5) tedavinin başlangıç döneminde (2.hafta) aşırı sedasyon ve iştah artması nedeniyle tedaviyi bıraktı. En az sekiz haftalık olanzapin ekleme periyodunda kalan 11 hastanın 7'sinde (% 63.6) Y-BOKÖ skorlarında en az % 60 ve üstü düşme ile belirli 'belirgin' ve iki hastada (% 18.2) % 30 düzelme ile 'kısmi' bir düzelme belirlendi. Belirgin düzelmenin görüldüğü hastalarda olanzapin eklenmeden önce Y-BOKÖ puan ortalaması 24.8 iken, eklendikten sonra 11.9'du. Kısmi düzelmenin görüldüğü iki hastada olanzapin eklenmeden önce Y-BOKÖ puan ortalaması 23.2 iken, eklendikten sonra 15.5'di. Bir hastada (% 9.1) Y-BOKÖ puanı çalışma öncesine göre anlamlı değişiklik gözlenmezken; bir hastada (% 9.1) tedavi öncesine göre daha kötüleşti.

Hastaların 4'ü (% 36.3) 2.5 mg/gün, 2'si (% 18.2) 5 mg/gün, 2'si (% 18.2) 10 mg/gün, bir hasta (% 9.1) 15 mg/gün ve 2 hasta ise (% 18.2) 20 mg/gün olanzapin aldı.

Onbir hastanın 8'inde (% 72.7) olanzapine bağlı yan etki gözlemlendi. Bu yan etkiler arasında, iştah artması ve buna bağlı olarak kilo alma (s=5) ilk sırayı alırken; bunu sırasıyla sedasyon (s=4), akatizi (s=2) ve kusma (s=1) izledi. Hastalarda ortalama kilo artışı 4.4 ± 2.1 kg'dı.

TARTIŞMA

Çalışmamızın bulguları SGİ'ye yeterli cevap vermeyen dirençli OKB'lu hastalarda olanzapinin oldukça etkili ve güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Hasta grubunun % 63.6'sı belirgin düzeyde ve % 18.2'si kısmi olmak üzere % 81.8'i düzelme gösterdi. Weiss ve ark.¹⁴ selektif serotonin geri alım inhibitörüne (SSRI) olanzapin ekledikleri dirençli OKB'lu 10 olguda % 40'ı tama yakın olmak üzere % 70 oranında başarı elde etmişlerdir. Saxena ve ark.¹⁵ çalışmasında dirençli OKB'lu hastaların % 87'sinin tedaviye başka bir atipik antipsikotik olan risperidonun eklenmesi sonucu klinik yanıtın arttığı bildirilmiştir. Koran ve ark.¹⁶ fluoksetine yanıtız 10 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında, olanzapin eklenmesiyle üç hastada belirgin düzelme gözlenmiştir.

Çalışmamızın bulguları bildirilen çalışmaların sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Olanzapin dahil olmak üzere atipik antipsikotiklerin SGİ ve tipik nöroleptik kombinasyonuna cevap vermeyen olgularda da etkili olması değişik serotonin reseptör alt tiplerinde (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D} ve 5-HT₇) daha güçlü antagonistik etkilerine bağlanmıştır.¹⁷ Bu reseptörler kronik SGİ kullanımıyla down regülasyona uğramakta ve beraberinde atipik antipsikotik uygulanmasıyla serotonin reseptörlerinin blokajı SGİ'nin etkinliğini artırmaktadır.

Risperidonun OKB'de tek başına kullanıldığında obsesif kompulsif semptomları alevlendirdiği, SGİ eklenmesiyle yakınmaların belirgin ölçüde düzeldiği bildirilmiştir.^{10,11} McDougale ve ark.¹⁸ 12 dirençli OKB'lu hastayla gerçekleştirdikleri ve hastaları 10 hafta süreyle izledikleri bir çalışmada ise hastalara yalnız başına klozapin verilmiş ve etkisiz bulunmuştur. Baker ve ark.¹⁹ şizofren hastalarda olanzapinin yalnız başına obsesyon ve kompulsiyonları provoke edici etkisini plaseboyla karşılaştırmışlar ve plasebodan farksız bulmuşlardır. Aslında olanzapin de klozapin ve risperidon gibi 5-HT_{1C} ve 5-HT₂ reseptörleri üzerinde güçlü antagonistik etkiye sahiptir ve bu özelliği nedeniyle onlar gibi obsesyon ve kompulsiyonları artırması beklenbilir. Fakat muhtemelen bu antagonizmin düzeyi olanzapinde diğerlerinden farklı ve merkezi sinir sisteminin değişik bölgelerindeki etkileri değişiklik göstermektedir.²⁰

Toplam 12 hastanın sadece birisi (% 7.5) tedavinin başlangıç döneminde (2.hafta) aşırı sedasyon ve iştah artması nedeniyle tedaviyi bıraktı. Kalan 11 hastanın 8'inde (% 72.7) olanzapine bağlı yan etki gözlemlendi. Bu yan etkiler arasında, iştah artması ve buna bağlı olarak kilo alma ilk sırayı aldı. Weiss ve arkadaşlarının¹⁴ çalışmasında iştah artması ve buna bağlı kilo alma sadece bir olguda bildirilmiştir. Çalışmamızda da bir hastada çalışmayı bıraktıracak düzeyde olmak üzere, çalışmaya devam eden hastaların beşinde (% 45.5) iştah artması ve buna bağlı kilo artışı gözlemlendi. Çalışmayı bırakan hastada eş tanı olarak vücut dismorfik bozukluğunun bulunması, tedaviyi bırakmada bu eş tanının

rol oynamış olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak dirençli OKB'lu hastalarda tedaviye olanzapin eklenmesi yüz güldürücü

sonuçlar vermektedir. Ancak plasebo kontrollü ve daha geniş hasta katılımıyla yapılacak çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA ve ark: Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:36-43.
2. McDougale CJ, Prive LH, Goodman WK ve ark: A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:175-184.
3. McDougale CJ, Goodman WK, Leckman JF ve ark: Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993; 150:647-649.
4. McDougale CJ, Goodman WK, Price LH ve ark: Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147:652-654.
5. McDougale CJ, Goodman WK, Leckman JF ve ark: Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:302-308.
6. Patil VJ: Development of transient obsessive-compulsive symptoms during the treatment with clozapine (letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149:272.
7. Baker RW, Chengappa KNR, Baird JW ve ark: Emergence of obsessive compulsive symptoms during treatment with clozapine. *J Clin Psychiatry* 1992; 53:439-442.
8. Young CR, Bostic JQ, McDanald CL: Clozapine and refractory obsessive-compulsive disorder: a case report (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:209-210.
9. Patel B, Tandon R: Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment (letter). *Am J Psychiatry* 1993; 150:836.
10. Remington G, Adams M: Risperidone and obsessive-compulsive symptoms (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14:358-359.
11. Kopala L, Honer WG: Risperidone, serotonergic mechanisms, and obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia (letter). *Am J Psychiatry* 1994; 151:1714-1715.
12. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA ve ark: The Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale I: Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46:1006.
13. Karamustafalıoğlu OK, Üçışık AM, Ulusoy M, Erkmén H: Yale-Brown Obsesyon- Kompulsiyon Ölçeğinin geçerlik ve güve-nirlik çalışması. 29. Ulusal Psikiyatri Kongresi Program ve Bildiri Özetleri Kitabı, Savaş Ofset, Bursa, 1993, s.86.
14. Weiss EL, Potenza MN, McDougale CJ ve ark: Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1999; 60:524-527.
15. Saxena S, Wang D, Bystritsky A ve ark: Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996; 57:303-306.
16. Koran LM, Ringold AL, Elliott MA: Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:514-517.
17. Richelson E: Preclinical pharmacology of antipsychotic drugs: relationship to efficacy and side effects. *J Clin Psychiatry Monograph* 1994; 12:13-17.
18. McDougale CJ, Barr LC, Goodman WK ve ark: Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152:1812-1814.

19. Baker RW, Ames D, Umbricht DSG ve ark: *Obsessive- compulsive symptoms in schizo-phrenia: a comparison of olanzapine and placebo. Psychopharmacol Bull* 1996; 32:89-93.
20. Wong DT, Calligaro DO, Bymaster FP ve ark: *Preclinical pharmacology of olanzapine: a novel antipsychotic agent. 9th World Congress of Psychiatry, Rio de Janeiro, Brazil, 1993 (19 no'lu kaynaktan site edilmiştir.)*

III. ULUSAL BİYOLOJİK PSİKİYATRİ KONGRESİ

18-21 Haziran 2001
Kapadokya/Nevşehir

DÜZENLEYENLER

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı
Biyolojik Psikiyatri Derneği

ANA KONU

Bipolar Affektif Bozukluk

BİLİMSEL SEKRETERLİK

Prof.Dr. Seher SOFUOĞLU
Erciyes Ü.T.F. Psikiyatri ABD 38039 Kayseri
Tel/Faks: 0352 4375702
e-posta: kongre@tbpd.org

ORGANİZASYON SEKRETERLİĞİ

Ajans Plaza Tanıtım ve İletişim Hizmetleri Ltd. Şti.
Valikonağı Cd. Şakayık Sk. İhlamur Palas Ap. No.40/3
Teşvikiye/İstanbul
Tel: 0212 2324717, 2256397
Faks: 0212 2250364
e-posta: ozleraykan@hotmail.com