



Şizofreni

- Şizofreni Tedavisinde Hangi Olguda Hangi Antipsikotik? İki Meta-analizin Analizi

Şizofreni Tedavisinde Hangi Olguda Hangi Antipsikotik? İki Meta-analizin Analizi



Uzm. Dr. Murat YAYCI

Dr. F. Frik İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş. İSTANBUL

Şizofreni tedavisinde 1990'lı yıllar yeni bir dönemin başlangıcı olarak kabul edilmektedir.

Şizofreni tedavisinde ilaç seçiminde antipsikotikler arasında herhangi bir farklılık olup olmadığı Leucht ve ark.nın 2009 yılında yayınladıkları iki meta-analizde değerlendirilmiştir. Bu meta-analizlerin ilkinde ikinci jenerasyon antipsikotikler

ile birinci jenerasyon antipsikotikler karşılaştırılmış, ikinci meta-analizde ise ikinci jenerasyon antipsikotikler kendi aralarında karşılaştırılmıştır.

Bu derleme, iki meta-analizin kendi içinde değerlendirmesini yapacaktır.

Şizofreni tedavisinde 1990'lı yıllar yeni bir dönemin başlangıcı olarak kabul edilmektedir. Şizofreni tedavisinde ilk kullanılmaya başlanan antipsikotiklerin etkinliği yüksek olmasına karşın yan etkileri nedeni ile tedaviyi bırakma oranları da yüksek olduğundan, ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar geliştirilerek piyasaya çıkmıştır.

2009 yılında Leucht ve ark. yayınladıkları en kapsamlı iki meta-analizle tüm antipsikotikleri masaya yatırarak aralarında herhangi bir farklılık olup olmadığını incelemiştir.

İki meta-analizde de aşağıdaki sorulara yanıt aranmıştır:

1. meta analiz:

İkinci jenerasyon antipsikotikler ile birinci jenerasyon antipsikotikler arasında aşağıdaki parametreler açısından farklılık var mı?

- Tüm etkinlik
- Pozitif, negatif ve depresif semptomlar
- Nüks
- Yaşam kalitesi
- Ekstrapiramidal yan etkiler
- Kilo artışı
- Sedasyon

2. meta analiz:

İkinci jenerasyon antipsikotikler arasında aşağıdaki parametreler açısından farklılık var mı?

- Pozitif ve negatif semptom skalası
- Pozitif ve negatif semptom skorları
- Etkisizlik nedeni ile tedaviyi bırakma

1. meta-analiz
150 çalışma
21.533 olgu

İkinci jenerasyon antipsikotikler ile birinci jenerasyon antipsikotikler arasında farklılık var mı?

Leucht ve ark. birinci meta-analizde 21.533 olgunun katıldığı 150 çift-kör çalışmayı incelemiştir.¹ Şizofreni tedavisinde ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar (amisülprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon ve zotepin) birinci jenerasyon ajanlar ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırılan ajan olarak çalışmaların 95'inde haloperidol, 28'inde klorpromazin, 5'inde perfenazin ve diğerlerinde flufenazin, flupentiksol, perazin ve levomepromazin kullanılmıştır.

Etkinlik parametrelerinin değerlendirilmesi

Tüm etkinlik

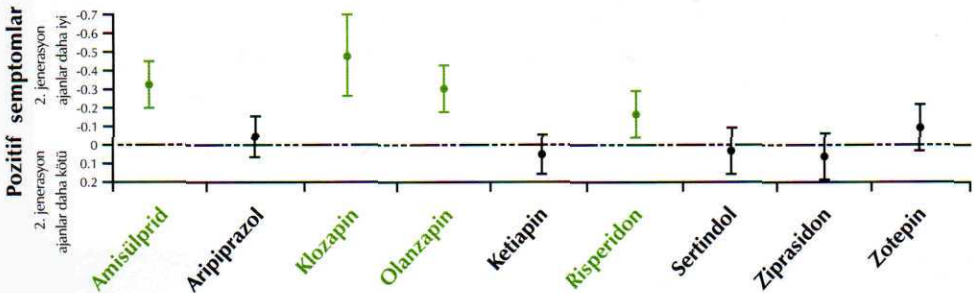
İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların birinci jenerasyon ajanlar ile farklı parametreler açısından karşılaştırılması Şekil 1, 2, 3 ve Tablo 1'de görülmektedir.

Tüm etkinlik açısından yalnızca ikinci jenerasyon dört antipsikotik birinci jenerasyon ajanlara göre daha üstün bulunmuştur (Şekil 1 ve Tablo 1):

Klozapin, amisülprid, olanzapin ve risperidon

Diğer ikinci jenerasyon ajanlarla (aripiprazol, ketiapin, sertindol, ziprasidon ve zotepin) birinci jenerasyon ajanlar arasında ise herhangi bir farklılık bulunmamıştır.

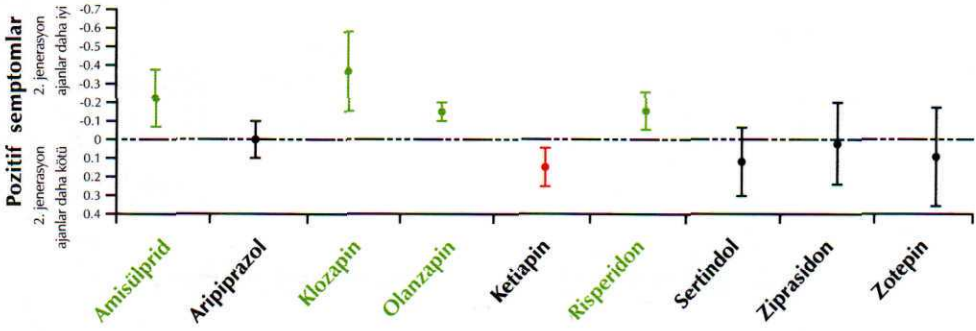
Şekil 1: İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların tüm semptomlar açısından birinci jenerasyon ajanlar ile karşılaştırılması



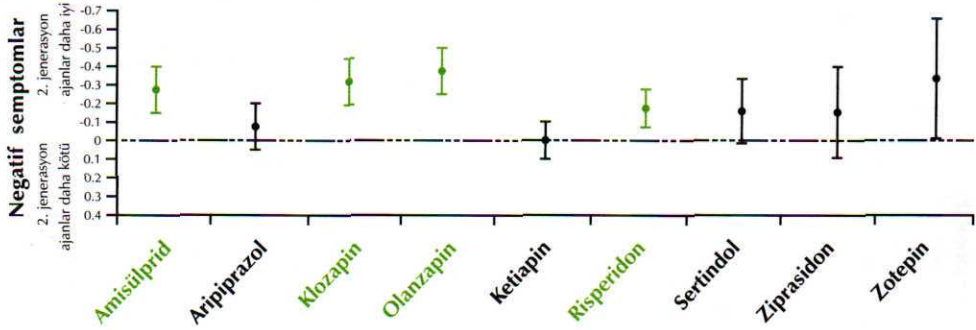
Pozitif, negatif ve depresif semptomlar:

Bu dört ajan (**klozapin, amisülprid, olanzapin ve risperidon**) pozitif ve negatif semptomların iyileştirilmesinde de birinci jenerasyon ilaçlardan daha etkili bulunmuştur. (Şekil 2, 3, Tablo 1) Ketiapinin ise pozitif semptomların düzeltilmesinde birinci jenerasyon antipsikotiklerden daha az etkili olduğu meta-analiz sonucunda ortaya çıkmıştır.

Şekil 2: İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların pozitif semptomlar açısından birinci jenerasyon ajanlar ile karşılaştırılması



Şekil 3: İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların negatif semptomlar açısından birinci jenerasyon ajanlar ile karşılaştırılması



Depresyonda ise **amisülprid, klozapin, olanzapin, aripiprazol ve ketiapin** birinci jenerasyon ajanlardan daha etkili bulunmuştur.

Nüks:

Meta-analizde incelenen çalışmalarda nüks yalnızca 14 uzun ölçekli çalışmada bildirilmiştir. Bu 14 çalışmanın sonucuna göre; **olanzapin, risperidon ve sertindol** birinci jenerasyon ajanlardan daha iyi iken, amisülprid, aripiprazol ve klozapin ile birinci jenerasyon ajanlar arasında herhangi bir farklılık gözlenmemiştir.

Yaşam kalitesi:

Yaşam kalitesi 17 çalışmada değerlendirilmiştir. Yalnızca **amisülprid, klozapin ve sertindol** birinci jenerasyon ajanlara göre daha iyi bulunmuştur.

Güvenilirlik parametrelerinin değerlendirilmesi

Ekstrapiramidal yan etkiler

İkinci jenerasyon tüm ajanlar haloperidole göre daha düşük ekstrapiramidal yan etkiler göstermesine rağmen düşük potense sahip birinci jenerasyon antipsikotikler ile karşılaştırıldığında yalnızca **klozapin, olanzapin ve risperidon** daha düşük ekstrapiramidal yan etkiler göstermiştir.

Kilo artışı

Haloperidol ile karşılaştırıldığında, daha fazla kilo artışına yol açmayan ajanlar yalnızca **aripiprazol ve ziprasidon** olmuştur. Diğer tüm ajanlar ile daha fazla kilo artışı gözlenmiştir.

Sedasyon

Klozapin, ketiapin ve zotepin haloperidolden daha sedatif iken, aripiprazolün belirgin şekilde daha az sedatif olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1: İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların farklı parametreler açısından birinci jenerasyon ajanlar ile karşılaştırılması

	Olanzapin	Risperidon	Amisülprid	Aripiprazol	Klozapin	Ketiapin	Sertindol	Ziprasidon	Zotepin
Tüm etkinlik	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Pozitif semptomlar	😊	😊	😊	😊	😊	😞	😊	😊	😊
Negatif semptomlar	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Depresyon	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Nüks	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yaşam kalitesi	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Yan etkiler	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Ekstrapiramidal yan etkiler	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
Kilo artışı	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞

😊 Birinci jenerasyon ajanlara göre daha iyi, 😞 Birinci jenerasyon ajanlar ile benzer, 😞 Birinci jenerasyon ajanlardan daha kötü, (-) Veri yok.

Ollafax®

Olanzapin



Hayatın renklerine dönüş

OLLAFAX® 5 mg ve 10 mg FİLM TABLET

FORMÜLÜ: Her bir film tablet, etken madde olarak 5 ve 10 mg olanzapin içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER:** Farmakodinamik Özellikler: Olanzapin, serotonin 5 HT_{2A/2C}, 5 HT₃, 5 HT₆; dopamin D₁, D₂, D₃, D₄, D₅; kolinerjik muskarinik reseptörler m₁-m₅; a₁ adrenerejik ve histamin H₁ reseptörleri gibi geniş bir reseptör sistemine afinitesi olan, antipsikotik bir ajandır. Olanzapin, in vivo olarak D₂ aktivitesinden çok daha fazla 5 HT₂ aktivitesi göstermiştir. **Farmakokinetik Özellikler:** Olanzapin oral uygulamadan sonra iyi emilir, düşük plazma konsantrasyonlarına 5-8 saatte ulaşır. **ENDİKASYONLAR:** Olanzapin, şizofreni tedavisinde etkilidir. Olanzapin, başlangıç tedavisine yanıt vermiş hastaların idame tedavisinde klinik düzelmeyen sağlanmasında etkilidir. Olanzapin, orta derece ile ağır manik dönemlerin tedavisinde etkilidir. **KONTRENDİKASYONLAR:** OLLAFAX, olanzapine ya da ilacın içeriğindeki maddelere karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda ve dar açılı glokom riski olanlarda kontrendikedir. **UYARILAR/ÖNEMLER:** Demansa bağlı psikoz ve/veya davranış bozukluklarının tedavisinde kullanılmamalıdır. Bu hasta grubunda kullanıldığında mortalitede ve serebrovasküler olaylarda artış görülmüştür. Ketoasidoz veya komaya bağlı hiperglisemi veya varolan diyabetin alevlenmesi, bazı ölümcül vakalar da dahil olmak üzere çok nadir olarak bildirilmiştir. Gebelikte kullanımı: Gebelik kategorisi: C. Arac ve Makine Kullanımı Üzerine Etkisi: Olanzapin uyku hali oluşturabileceği için hastalar, OLLAFAX tedavisi süresince motorlu araçlar da dahil araç ve makine kullanımında dikkatli olmaları konusunda uyarılmalıdır. **YAN ETKİLER /ADVERS ETKİLER:** Çok Sık (≥ %10): Kilo alımı, somnolans, uykusuzluk, ajitasyon, Alzheimer hastalığı bulunan kişilerde katıdışı çalışmada durus bozukluğu gözlemlenmiştir. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ. İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ ve DİĞER ETKİLEŞİMLER:** Olanzapin merkezi sinir sisteminde etkili olduğu için, diğer merkezi etkili ilaçlarla ve alkolle birlikte alınması durumunda dikkatli olunmalıdır. **KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU:** Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde: Şizofreni: Olanzapinin önerilen başlangıç dozu genellikle aç veya tok karına uygulanan günde tek doz 10 mg'dır. Manik Dönem: Başlangıç dozu, monoterapide genellikle günde tek doz uygulanan 15 mg veya kombinasyon tedavisinde günde 10 mg. Şizofreninin ve manik dönemlerin tedavisi sırasında, günlük doz, kişisel klinik duruma bakılarak 5-20 mg/gün arasında ayarlanabilir. **DOZ ASIMI ve TEDAVİSİ:** Belirti ve Semptomlar: Doz aşımının en sık semptomu taşikardi, ajitasyon/saldırganlık, konuşma bozukluğu, çeşitli ekstrapiramidal semptomlar ve sedasyondan komaya kadar değişen azalmış bilinc seviyesidir. Akut doz aşımı durumunda hastanın birden fazla ilaç almış olma olasılığı değerlendirilmeli ve öncelikle gerektirdiğinde entübasyon da dahil olmak üzere hayatiyolların oksijenasyonu ve ventilasyonu garanti altına alınmalıdır. **SAKLAMA KOŞULLARI:** 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Çocukların goremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız. **TİCARİ TAMDİM ŞEKLİ ve FİYATI:** OLLAFAX 10 mg FİLM TABLET, 28 film tabletlik blister ambalajlarda, %8 KDV dahil 133,76 TL (Nisan 2009) **PIYASADA MEVCUT DİĞER FARMAŞÖTİK DOZAJ ŞEKLİLERİ ve FİYATI:** OLLAFAX 5 mg FİLM TABLET, 28 film tabletlik blister ambalajlarda, 67,21 TL (Nisan 2009) **RUHSAT TARİHİ ve NUMARASI:** 03.04.2008-215/27 **RUHSAT SAHİBİ ADI ve ADRESİ:** DR. F. FRİK İLAÇ SANAYİ ve TİCARET A.Ş. Aydinnevler Mah. Sanayi Cad. No: 42 34854 Küçükçekirli-İSTANBUL. Tel: (0216) 388 32 75. Faks: (0216) 417 10 06. **ÜRETİM YERİ İSİMİ ve ADRESİ:** YENİ İLAÇ ve HAMMADELERİ SAN. ve TİC. A.Ş. Esenyurt-İSTANBUL. **PROSEPTÜS ONAY TARİHİ:** 03.04.2008. Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz.





İkinci jenerasyon antipsikotikler arasında farklılık var mı?

Leucht ve ark. ikinci meta-analizde 13.558 olgunun katıldığı 78 çift-kör çalışmayı incelemiştir.² Şizofreni tedavisinde ikinci jenerasyon antipsikotik ajanların (amisülprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon ve zotepin) kendi aralarındaki karşılaştırmalı çalışmaları incelenmiştir.

Bu meta-analizin primer değerlendirme kriteri pozitif ve negatif semptom skalası (PANSS) skor analizi idi.

Etkinlik parametrelerinin değerlendirilmesi

Pozitif ve negatif semptom skalası:

İkinci jenerasyon antipsikotiklerin birbirleriyle karşılaştırmaları Tablo 2'de görülmektedir. Tabloda tüm sonuçlar iki kez gösterilmiştir. Örneğin; olanzapin satırında ketiapin ile karşılaştırmada olanzapinin ketiapine üstünlüğü 😊 sembolü ile gösterilirken, ketiapin satırında olanzapinden daha kötü çıkması ☹ sembolü ile gösterilmiştir.

PANSS skorları açısından; yalnızca 3 ajanın diğer 2. jenerasyon ajanlara üstünlüğü gösterilmiştir: Olanzapin, Risperidon, Klozapin

Olanzapin: Aripiprazol, ketiapin, risperidon ve ziprasidondan daha üstün çıkmıştır. Olanzapin, aripiprazolden 5 puan; ketiapinden 3.7 puan; risperidondan 1.9 puan ve ziprasidondan 8.3 puan daha fazla PANSS skorlarını geriletmiştir.

Risperidon: Ketiapin ve ziprasidondan daha üstün çıkmıştır. Risperidon, PANSS skorlarını ketiapine göre 3.2 ve ziprasidona göre 4.6 puan daha fazla geriletmiştir.

Klozapin: Zotepinden daha üstün çıkmıştır. Klozapin, zotepine göre PANSS skorlarını 6 puan daha fazla geriletmiştir.

Tablo 2: Pozitif ve negatif semptom skalası ikinci jenerasyon antipsikotiklerin açısından kendi aralarında karşılaştırılması

	Olanzapin	Risperidon	Amisülpriid	Aripiprazol	Klozapin	Ketiapin	Sertindol	Ziprasidon	Zotepin
Olanzapin	😊	😐	😐	😊	😐	😊	-	😊	-
Risperidon	😡	😡	😐	😐	😐	😊	😐	😊	-
Amisülpriid	😐	😐	-	-	-	-	-	😐	-
Aripiprazol	😡	😐	-	-	-	-	-	-	-
Klozapin	😐	😐	-	-	-	😐	😐	😐	😊
Ketiapin	😡	😡	-	-	😐	-	-	😐	-
Sertindol	-	😐	-	-	-	-	-	-	-
Ziprasidon	😡	😡	😐	-	😐	😐	-	-	-
Zotepin	-	-	-	-	😡	-	-	-	-



Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre daha iyi,

😊 Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre benzer,



😡 Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre daha kötü,

(-) Veri yok.

Pozitif semptom skorları

Pozitif semptomların karşılaştırılmasında **olanzapin**; ketiapin ve ziprasidon-dan üstün bulunmuştur. Risperidon; ketiapin ve ziprasidondan daha üstün çıkmıştır.

Negatif semptom skorları

Negatif semptomların karşılaştırılmasında **ketiapin**; klozapinden üstün bulunmuştur.

Etkisizlik nedeni ile tedaviyi bırakma

Etkisizlik nedeni ile tedaviyi bırakma oranları, primer değerlendirme kriteri ve-rileri ile uyumlu bulunmuştur. Yalnızca iki istisna saptanmıştır: Klozapin, risperi-dondan; amisülprid ise ziprasidondan daha üstün bulunmuştur (Tablo 3).

Tedavi seçiminde rol oynayan kriterler:

Tedavi seçiminde rol oynayan kriterlerin başında etkinlik farkları arasındaki bü-yüklük gelmektedir. Örneğin; olanzapin ile ziprasidon arasında PANSS skorla-rındaki fark 8.3 olarak bulunmuştur.

İkinci kriter olarak ilacın maliyeti gelmektedir.

Üçüncü kriter ise ilaçlara ait gözlenen yan etkilerdir. İkinci jenerasyon antipsi-kotiklerin yan etkileri arasında önemli farklılıklar mevcuttur (Tablo 4).

Klozapin ve olanzapin en fazla kilo artışı ve lipid bozukluklarına yol açan mole-küllerdir. Bunları ketiapin ve risperidon izlemektedir.

Amisülprid ve risperidon ile doza bağlı ekstrapiramidal yan etki riski gözlen-mektedir.

Klozapin ile agranülositoz riski ile birlikte kasılmalar, antikolinerjik yan et-kiler, konstipasyon, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, miyokardit ve pank-reatit gözlenebilmektedir.

Sertindol ve ziprasidon ise QT uzamasında en yüksek riske sahip iki mole-küldür.

Tablo 3: Etkisizlik nedeni ile tedaviyi bırakma açısından ikinci jenerasyon antipsikotiklerin kendi aralarında karşılaştırılması

	Olanzapin	Risperidon	Amisülpriid	Aripiprazol	Klozapin	Ketiapin	Sertindol	Ziprasidon	Zotepin
Olanzapin	😊	😊	😊	😊	😊	😊	-	😊	-
Risperidon	😞	😞	😊	😞	😞	😊	😊	😊	-
Amisülpriid	😊	😊	😊	-	-	-	-	😊	-
Aripiprazol	😊	😊	-	-	-	-	-	-	-
Klozapin	😊	😊	-	-	-	-	-	😊	-
Ketiapin	😞	😊	-	-	-	-	-	😊	-
Sertindol	-	😊	-	-	-	-	-	-	-
Ziprasidon	😞	😊	😊	-	😊	😊	-	-	-
Zotepin	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre daha iyi,

😊 Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre benzer,



Sol sütündeki ikinci jenerasyon antipsikotik ajanlar yukarı satırdaki ikinci jenerasyon ajanlara göre daha kötü,

(-) Veri yok.

Tablo 4: İkinci jenerasyon antipsikotik ajanlar ile gözlenen yan etkiler

Advers Etki	Amisülprid	Aripirazol	Klozapin	Olanzapin	Ketiapin	Risperidon	Sertindol	Ziprasidon	Zotepin
Kilo/lipid/glukoz üzerine etki	+	0	+++	+++	++	++	++	0	+++
Ekstrapiramidal semptomlar	+	0	0	0	0	+	0	0	+
Prolaktin artışı	+++	0	0	0	0	+++	0	+	++
Sedasyon	0	+	+++	+	++	+	0	0	+++
QT uzaması	0	0	0	0	0	+	++	++	+

İki meta-analizin analizi:

İkinci jenerasyon antipsikotikler ile birinci jenerasyon antipsikotiklerin karşılaştırıldığı ilk meta-analiz sonucuna göre:

Primer değerlendirme kriteri olan "tüm etkinlik" açısından karşılaştırıldığında yalnızca dört ajan ön plana çıkmıştır:

Olanzapin, Risperidon, Amisülprid, Klozapin

Bu dört ajan birinci jenerasyon antipsikotiklere göre daha üstün bulunmuştur.

İkinci jenerasyon antipsikotik ajanların kendi aralarında karşılaştırıldığı ikinci meta-analiz sonucuna göre ise; primer değerlendirme kriteri PANSS skorları açısından karşılaştırıldığında yalnızca üç ajan ön plana çıkmıştır:

Olanzapin, Risperidon, Klozapin

Olanzapin, aripirazol, ketiapin, risperidon ve ziprasidonan daha üstün çıkmıştır.

Risperidon, ketiapin ve ziprasidonan daha üstün çıkmıştır.

Klozapin ise zotepinden daha üstün çıkmıştır.

*** KAYNAKLAR ***

1. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. Lancet 2009;373(9657):31-41.
2. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, et al. A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. Am J Psychiatry 2009;166(2):152-63.