



Tedaviye Dirençli Şizofreni

Dr. Ömer BÖKE
16. Şubat. 2013
ADANA

When the patient lashes out against "them"—
 Thorazine® quickly puts an end to his violent outburst.

THORAZINE®
 (chlorpromazine hydrochloride)
 100 mg tablets

International Herald Tribune
 THE GLOBAL EDITION OF The New York Times

Clozapine's Price, and Value
 Published June 3, 1991

Clozapine, a highly effective new treatment, promises relief for thousands of schizophrenics, and Federal administrators merit praise for insisting that all states make it available to the poor under Medicaid. It can save millions and reclaim lives.

Concerns remain that the drug's manufacturer, Sandoz Pharmaceuticals, is trying to profiteer from the desperation of mental patients and their families. But that no longer seems a compelling reason to deny patients the drug.

Psychiatrists say clozapine works wonders, often enabling hospital-bound patients to lead nearly normal lives. It also promises new help for the hc jobs and lead nearly normal lives. It also promises new help for the hc



Tedaviye İstenen Yanıt Alınamıyor %20-50



Chart	Red Sector (%)	Blue Sector (%)
Left	80	20
Right	50	50

Javier Quintero, et al, Actas Esp Psiquiatr 2011

Kane Kriterleri

KLİNİK ÖYKÜ

- Son beş yılda işlevselliliğin bozuk olması
- Üç dönem antipsikotik tedavi
(iki farklı sınıf, 100mg/gün klorpromazin, altı hafta)

KESİTSEL DEĞERLENDİRME

- CGI ≥4
- BPRS >45
- BPRS 2 belirti ≥4
(kavramsal dezorganizasyon, şüphecilik, varsızlık davranışları, alışımının dışında düşünceler)

PROSPEKTİF DEĞERLENDİRME

Haloperidole yanıtızılık
(6 HAFTA 60±14mg/gün prospektif tedavi)



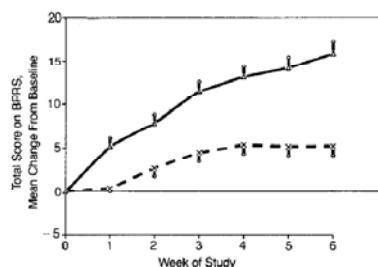
Original Articles

Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic

A Double-blind Comparison With Chlorpromazine

John Kane, MD; Gilbert Hoenigfeld, PhD; Jack Singer, MD; Herbert Meltzer, MD; and the Clozaril Collaborative Study Group

The treatment of schizophrenic patients who fail to respond to adequate trials of neuroleptics is a major challenge. Clozapine, an atypical antipsychotic drug, has long been of refractory subgroup remains a major public health problem—these individuals require more intensive care and are subject to the persistent disabilities associated with



Klozapine yanıt=BPRS %20 azalma ve (CGI ≤3 veya BPRS ≤35)

Altı haftada %30 klozapin %4 klorpromazin olguları tedaviye yanıt veriyor.

Kane 1988

"tedaviye direnç" kavramının bugüne yolculuğu

J Clin Psychiatry, 2007 Feb;68(2):215-23.
Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia: results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine.

Kane JM, Melcher HY, Carson WH Jr, McQuade RD, Marcus RN, Sanchez R: Aripiprazole Study Group.
Zucker Hillside Hospital and The Albert Einstein College of Medicine, Glen Oaks, NY 11004, USA; psychiatry@jnj.edu

Tek merkez çift kör
Uygun antipsikotik tedavi
Tarama sırasında olanzapin ya da risperidon
PANSS, CGI ile değerlendirme

J Clin Psychiatry, 2011 Feb;72(2):194-204. Epub 2010 Jul 27.
A double-blind, randomized study comparing the efficacy and safety of sertrindole and risperidone in patients with treatment-resistant schizophrenia.

Kane JM, Yilmaz SG, Dosen DG, Burkett PF.
Department of Psychiatry, The Zucker Hillside Hospital, 75-59 253rd St, Glen Oaks, NY 11004, USA; psychiatry@jnj.edu

Cok merkezli, cift kör
6 ay içinde uygun antipsikotik tedavi
Tarama sırasında 6 hf haloperidol
BPRS, PANSS, CGI ile değerlendirme

"tedaviye direnç" kavramının bugüne yolculuğu

- İki farklı gruptan antipsikotik
- 400-600 mg klorpromazin eşdeğer dozlarında
- 4-6 hafta

Tedaviye direnç kabul edilir.



Çok Boyutlu Değerlendirme

Şizofrenide tedaviye yanıt ve direnci değerlendirme ölçüği

- Seviye 1: Klinik Remisyon
 - Antipsikotikle hızlı yanıt
 - Sınırlı anhedoni ve silik negatif belirtiler
 - BPRS bütün maddeler ≤ 2 CGI=1
 - Tek başına işlevselliği tam
- Seviye 2: Kismi Remisyon
- Seviye 3: Hafif Direnç (slight resistance)
 - Antipsikotikle yavaş ve yetersiz yanıt
 - Rezidual pozitif ve negatif belirtiler
 - BPRS psikotik belirtiler sadece bir madde ≥ 4 , CGI=3
 - Kişiye ve sosyal işlevsellüğü ara sıra denetim gerekliliyor
- Seviye 4: Orta Düzeyde Direnç (moderate resistance)

Brenner 1990, Schizophrenia Bulletin

Şizofrenide tedaviye yanıt ve direnci değerlendirme ölçeği

- Seviye 5 Ciddi Direnç (severe resistant)
 - Antipsikotik ilaç menisirli belirtiler
 - BPRS psikotik belirtiler üç maddesi ≥ 4 BPRS ≥ 50 CGI=5
 - Semptomları işlevsellikin 6 veya daha fazla alanını etkiliyor, yakın denetim gerekiyor
- Seviye 6 İnatçı Hastalık (refractory)
- Seviye 7 Ciddi İnatçı Hastalık (severely refractory)
 - Antipsikotik ilaç menisirli belirtiler azalmıyor
 - Bütün BPRS psikoz maddeleri ≥ 5 en az bir tanesi=7 CGI=7
 - İşlevsellikin bütün alanları yakın denetim gerektiriyor, tehlikeli

Brenner 1990, Schizophrenia Bulletin

Psikososyal müdahaleler direnç tanımı içine girmeli mi?

Psikososyal tedavi ilaçla sağlanan iyiliği ileri götürür (Mojtabai R. Schzophr Bull 1988).

Tedaviye dirençli hezyan ve halusinasyonlar DBT ile tedavi edilir (Silverstein S Psychol Serv 2006).

...ve 8 haftalık DBT tedavisinden fayda görmemiş hastalar...

Tedaviye Direnç ve Klinik Uygulama

- İlacı yanıt
- Devam eden klinik belirtiler ve CGI
- İşlevsellik

İyileşmeyen Nedir?

POZİTİF	NEGATİF	ANKSİYETE/ DEPRESYON	TAŞKINLIK	BİLİŞSEL
<ul style="list-style-type: none"> ■ Sannılar ■ Düşünce dağlığı ■ Büyüklük duyguları ■ Varsanılar ■ Şüphecilik ■ Yargılama ve içgörü eksikliği ■ Bedensel kaygı 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Konuşmanın azalması ■ Duyusal içe çekilme ■ Sosyal içe çekilme (pasif) ■ Duygulanımda küntleşme ■ Motor yavaşlama ■ Sosyal kaçınma(aktif) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Anksiyete ■ Depresyon ■ Suçluluk Duyuları ■ Gerginlik 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Düşmanca tutum ■ İşbirliği kuramama ■ Dürüt Kontrolsüzlüğü ■ Taşkınlık 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Düşünce dağlığı ■ Dikkat azalması ■ Stereotipik düşünme ■ Yönetim Bzk. ■ İrade Bzk. ■ Preoccupation ■ Soyut düşünme eğilimi

İyileşmemeye Sonucunda...

POZİTİF INTİHAR UZUN YATIŞ	NEGATİF İŞLEVSELLİK sosyal sorunlar	ANKSİYETE/ DEPRESYON ÖZNEL HUZURSUZLUK (Yaşam kalitesinde yükselme)	TAŞKINLIK ???????????	BİLİŞSEL İŞLEVSELLİK meslek Sosyal sorunlar

Tedaviye direnci etkileyen faktörler

Hasta	Tedavi	Hastalık
<ul style="list-style-type: none"> ■ Tedavi uyum ■ Tedavi işbirliği ■ Madde sorunu ■ Sosyal destek ■ Komorbidite ■ Yan etkiler ■ Tedavisi geçen süre ■ Farmakogenetik 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Uygun doz yeterli süre ■ Çoklu tedavi ■ Yan etkilerle mücadele ■ Yetersiz zaman 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Klinik belirtiler ■ Başlangıç yaşı ■ Başlangıç şekli ■ Doğum komplikasyonu ■ Nörolojik bulgular ■ Genetik yükümlülük ■ Başlangıçtan itibaren direnç

Şizofreni Tedavi Algoritmaları

Table 2 Antipsychotic Guideline/Algorithm Recommendations*

	Expert [†] 1999	APA [‡] 2004	PORT [§] 2004	IPAP 2005	TMAP [¶] 2006	NICE ^{**} 2009
First Episode	SGA	SGA	SGA, FGA	SGA	SGA	SGA, FGA
Second Choice	SGA	SGA, FGA, Clozapine	SGA, FGA	SGA	SGA, FGA	SGA, FGA
Third Choice	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine	Clozapine
Fourth Choice	Clozapine Augmentation	Clozapine Augmentation	–	Clozapine Augmentation, SGA	Clozapine Augmentation	Clozapine Augmentation
Fifth Choice	–	–	–	–	SGA, FGA	–
Sixth Choice	–	–	–	–	Combinations	–

2011

AP Değiştirme (Clozapin Dışında)

- İlk AP → %50
- İkinci AP → %20
- Üçüncü AP → %5

CATIE ve AP Değişimi

- Faz II
 - Clz, Ris ve Ketyapinden üstün olanzapindenden değil.
 - CLZ için NNT 3, Olz için NNT 5-10

İkinci AP 'denemeye değer'
İkinci AP TDŞ yi netleştirir.

Klozapin

- İk İKAP
- Klozapin tedavisi bırakıldığında ortaya çıkan relapsa, tekrar klozapinin yanıt verme oranı düşük(Castle DJ 2008)
- CYP 1A2 metaboliti
 - (Sigara, Fluvoxamin, Ciprofloksasin ve kafein kan düzeyini artırır.
- Kişiler arası doz-serum konsantrasyon ilişkisi çok farklı
- Kan düzeyi ölçülmeli
 - 350-420 ng/dl kabul edilen teropatik aralık
 - Bazı olgularda 250ng/dl de etkinlik (hastaların 1/3 içinde)
 - 350 ng/dl de YE iki misli fazla
 - 900 ng/dl üstü toksik
- Ortalama etkin doz 300-400 mg/gün, Max Doz 900 mg
- Kan kararlılık seviyesi 5- 7 gün sonra
- Etkinin değerlendirilmesi en az 6 hafta sonra

19

Klozapin Doza Bağımlı Yan Etkiler

	Önerilen Tedavi
SSS Nöbet Sedasyon OK Belirtisi	Valproat, lamotrigin Modafinil, metilfenidat DBT, SSRI, Klomipramin
Kardiyak Taşikardi Ortostatik Hipotansiyon	Beta bloker Eğitim, yeterli sıvı
Diger Konstipaasyon Enüresis Hipersalivasyon	Diet, yeterli sıvı, laksatif Desmopressin Atropinli göz damlası amitriptilin, amisülpirdi, difenhidramin

20

Klozapin Doza Bağımlı Olmayan Yan Etkiler

- Agranulositoz
 - Lokopeni:%3-Agranulositoz %0,8
 - 6-18 hafta en riskli dönem
 - Lokopeni veya nötropeninin tekrarlama olasılığı %50
- Myokardit
 - Hastaların %80 i ilk 4 hafta, %90 ilk 8 hafta
 - Ateş, taşikardi g.b, nonspesifik semptomlar
 - Eozinofil, Sedimentasyon, C Reaktif Protein, CPK, Tropomin yüksekliği

21

Klozapine başka bir AP ekleme

- Kısmi yanıt aranmalı mı?
- Mümkünse 3-6 ay Klz. yalnız kullanılmalı.
- Amisülpirid, sülpirid, risperidon ve lamotrijin ile ilgili olumlu sonuçlar var.
- Herhangi bir ekleme tedavisinin sonucu 12 hafta beklenmeli.

Uygun Klz tedavisine yanıt vermeyen hastalar

- Kane kriterlerine göre dirençli olan hastaların %40-70 i Klozapine de yanıt vermez.
- Klozapin Direnci veya Süper Dirençli Sızofreni (Super Refractory Schizophrenia)
- En sık Risperidon eklenmiştir.
 - Açık çalışmalarla etkili. Kontrollü çalışmalarla placeboya üstün değil.
 - Kognitif bozulmaya neden oluyor.
 - Metabolik parametreleri bozuyor.
- Aripiprazol
 - Negatif belirtilere etkili
 - Metabolik YE azaltıyor.

Porcelli S 2012 European Neuropsychopharmacology

Uygun Klz tedavisine yanıt vermeyen hastalar

- Amisülpirid/Sülpirid
 - Çok çalışma var.
 - Kontrollü çalışma az.
 - Olumlu veriler çok ama sonuca varmak için yeterli değil.
- Ziprasidon, Haloperidol, Olanzapin, Pimozid
 - Kontrollü çalışma az.
 - Ağık çalışmalarla etkili
 - Olanzapin metabolik YE nedeni ile az verilmiş.

Porcelli S 2012 European Neuropsychopharmacology

Uygun Klz tedavisine yanıt vermeyen hastalar

SONUÇ:

Klz e yanıt vermeyen hastaların BKAP ve İKAP lara yanıt verenlere göre daha karmaşık bir fizyopatolojileri var.

Risperidon eklemek yararlı değil. Amisülpirid/sülpirid eklemek yararlı.

Porcelli S 2012 European Neuropsychopharmacology

Yüksek Doz işe yarar mı?

- 1970-1980 lerde BKAP için çok çalışma yapıldı.
 - HAYIR
- İKAP larda ilgili en önemli veri CATIE
 - Olanzapinin iyi sonuçları yüksek doza bağlıydı.
(Olz=23,4mg Klz=332 mg Ris=4,8 mg Ket=642,9mg)
 - Olanzapin ile ilgili yüksek doz (40-50mg) RCT olumlu çalışmalar var.
- Yanıtsız hastalarda yüksek doz çok sık yaptığımiz bir alışkanlık.

Yüksek Doz işe yarar mı?

YANIT:

- Klozapinden sonra düşünülebilir.
- Üç ayla sınırlı tutulmalı.
- Endikasyon dışı kullanım formu mutlaka doldurulmalı.

Yüksek Doz olgu

- 28 YE
- 6 yıldır devam eden paranoid hezeyan ve halusinasyonlar var. Ş tanısı almış.
- Olz 15 mg önerilmiş.
- 4 hafta sonra Valproat 1000 mg eklendiği Olz 20 mg a yükseltildi.
- Kilo sorunu nedeniyle 5 mg Arip. Eklendi. 2 hf sonra 10 mg
- Fayda olmayınca Olz Riz ile değiştirilmiş.
- Ris 6 mg 4 hafta kullanılmış. 8 mg a yükseltildi.
- 8 mg da kızımı fayda görüldüğünde doz yükselmesi tartışılmış.
- Alleyle konu tartışılmış. İzinler alınmış.
- Risperidon 16 mg a yükseltildi. Daha iyi yanıt.
- Ris 20 mg a yükseltildi. Tam remisyon.
- Valproat ve Arip. Kesilmiş.
- 15 kg kilo alması dışında YE yok.
- Prl:59,3. Başka labr bulgusu yok.
- İki yılda doz yavaşça 10 mg a düşülmüş. Tam remisyon sürüyor.

Ray A 2013 Indian J of Pharmacol

Kombine Antipsikotik Kullanımı

- AP alanlarının yaklaşık %50 si kullanıyor.
- TDŞ hastalarının hemen hepsi kombine AP kullanıyor.
- İlaç ilaç etkileşimleri, uyum problemleri ve YE sorunları ortaya çıkıyor.

Interactions between your selected drugs

 risperidone ↔ olanzapine
Applies to: risperidone, olanzapine

MONITOR: Agents with anticholinergic properties (e.g., sedating antihistamines; antispasmodics; neuroleptics; phenothiazines; skeletal muscle relaxants; tricyclic antidepressants; discoramide) may have additive effects when used in c **Interactions between your selected drugs**

 clozapine ↔ risperidone
Applies to: clozapine, risperidone

MONITOR CLOSELY: Coadministration with other psychotropic agents may potentiate the adverse effects of clozapine on cardiovascular function. Orthostatic hypotension with or without syncope, in rare cases accompanied by profound collapse and cardiorespiratory arrest, has

Interactions between your selected drugs

 risperidone ↔ quetiapine
Applies to: risperidone, quetiapine

GENERALLY AVOID: There is some concern that quetiapine may have additive adverse cardiovascular effects in combination with other drugs that are known to prolong the QT interval of the electrocardiogram. Data are conflicting. In clinical trials, there was no statistically

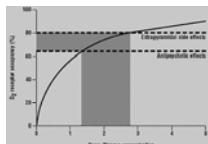
Interactions between your selected drugs

 haloperidol ↔ risperidone
Applies to: haloperidol, risperidone

MONITOR CLOSELY: Haloperidol can cause dose-related prolongation of the QT interval. Theoretically, coadministration with other agents that can prolong the QT interval may result in

AP kombinasyon rasyonelleri

- D2 işgali optimizasyonu
- Geniş reseptör işgali
- YE ile baş etme



Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 2 pp. 433-437, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp019
Advance Access publication on April 15, 2008

Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Christoph U. Correll^{1,2}, Christine Rummel-Kluge²,
Caroline Corves, John M. Kane^{2,3}, and Stefan Leucht⁴

- Monoterapi ve kombinasyon tedavisinin karşılaştırıldığı, kontrollü
- 19 çalışma
- 1216 olgu
- 17-233 olgu/çalışma

Bulgular: Kombinasyon tedavisi monoterapiye üstün.
NNT=5-7

Schizophrenia Bulletin vol. 35 no. 2 pp. 433-437, 2009
doi:10.1093/schbul/sbp019
Advance Access publication on April 15, 2008

Antipsychotic Combinations vs Monotherapy in Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

Christoph U. Correll^{1,2}, Christine Rummel-Kluge²,
Caroline Corves, John M. Kane^{2,3}, and Stefan Leucht⁴

Bazı koşullarda kombinasyon tedavisi faydalıdır.

- Çalışma süresi 10 haftadan uzunsa
- İlaçlardan biri klozapinse
- İki ilaç aynı anda başlanıyorsa
- İKAP ve BKAP kombinasyonu ise
- Çin çalışması ise

Negatif Belirtilerin Farmakolojik Tedavisi

- Yaklaşık 1/5 hasta ısrarlı negatif belirtiler gösterir.
- Pratikte TDŞ tedavisinde negatif belirtiler hedeflenmiyor.
- İKAP umudu?
- Klozapinin ekili olduğunu biliyoruz.
- Antipsikotikle antidepresan ekleme
 - Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sitalopram ve mirtazapin ile olumlu açık çalışmalar var.
 - Kontrollü çalışmalarla placeboya üstün değil
- Glisin ve D-Sikloserin ekleme ile ilgili olumsuz sonuçlar

Kognitif Belirtilerin Farmakolojik Tedavisi

- BKAP>İKAP olmak üzere kognitif işlevlere olumlu etki biliniyor.
- Bu olumlu etki normalden çok uzak
- Kolinesteraz inhibitörlerinin eklenmesi ile ilgili olumsuz sonuçlar var.
- Glisin ve D-Sikloserin ekleme ile ilgili olumsuz sonuçlar

Şizofreni ve Depresyon

- Psikotik alevlenme mi?
 - Organik bir nedeni var mı?
 - AP ilaçın etkisine mi bağlı?
- (Doğrudan AP e bağlı depresyon ve EPS)
- Depresyon mu? Demoralizasyon mu?
 - Depresyona AD tedavi.
 - Akut epizod başlangıcında AD tedavi AP ye yanıtı geciktirir.
 - Epizodun ortalarında görülen depresyon psikozun tedavisi ile ortadan kaybolur.
 - Rezidüel belirtilerle beraber depresyon görüldüğünde AD tedavi verilir.
 - Öncelikle SSRI yanıt alınamazsa TCA

Şizofreni ve Anksiyete Bzk

- Şizofreni hastalarının %30 kadarında Anksiyete Bzk. Komorbid.
- Psikoza sekonder mi?
 - Şizofreni hastalığından önce var mı?
 - Psikotik semptomlarla birlikte mi?
 - Psikotik semptomlarla birlikte ise ilişkili mi?
 - Örnek: paranoid düşünceler ve anksiyete birbirini artırır obsesyon ve hezeyanlar üstünde (overlap) gelebilir.
 - Geçmiş öykü yardımcı olur.
 - Sadece psikotik belirtiler varken anksiyete belirtileri varsa öncelik AP tedavi
 - Psikotik alevlenme dışında da anksiyete belirtileri varsa anksiyete belirtilerini tedavi etmek için öncelik anksiyete tedavisindedir.
- Organik etyolojisi var mı?
- İlaçlara ikincil mi?
- Anksiyete Bzk tedavisi için DBT ve SSRI verilir.

Şizofreni ve Agresyon

- Agresyonun kaynağı pozitif belirtiler, dürtüselliğ ve psikopati olabilir.
- Klozapin bağımsız olarak agresyon ve hostilitiyi azaltır(Citrome 2001, Krakowsky 2006).
- Diğer AP lerin agresyon üzerindeki etkisi olabilir (sugestive but inconclusive).
- Benzodiazepinler acil tedavide yardımcı olur.
- Antiepileptiklerin (Karbamezapin, Valproat, Lamotrijin) uzun açık çalışmalarda faydalı olduğunu ilişkin bulgular var ama kontrollü çalışmalar bu bulguları desteklemiyor.

TDŞ ve Ekleme Tedavileri

- Lityum
 - Cochrane metaanalizi ile TDŞ de olumlu sonuç
 - Şizofrektif Bzk hastaların çıkarılınca placebo ile fark yok
 - Agresyonla ilgili olumlu bulgular
- Karbamezapin
 - Duygulanım ve agresif belirtilerde açık çalışmalarda olumlu sonuçlar
- Valproat
 - Tedaviye dirençli stabil olgularda faydası yok. Yeni yatan ajite, duygudurum belirtileri olan hastalarda AP ile birlikte verilirse daha hızlı yanıt alınıyor.
- Lamotrijin
 - Ekleme tedavisi olarak negatif ve kognitif belirtilere ilgili olumlu sonuçlar var. (çalışma sayısı ve olgu sayısı az)
 - Pozitif belirtilerle ilgili olumlu ve olumsuz sonuçlar var.

TDŞ ve EKT

Olumlu yanıt belirleyicileri

- Kısa hastalık süresi
- Genç yaş
- Affektif belirtilerin varlığı

Olumsuz yanıt belirleyicileri

- ECT öncesi işlevsellüğin kötü olması
- Ş. Aile öyküsü
- Paranoid tip

TDŞ hastalarında

Pozitif belirtilere olumlu yanıt.
Negatif belirtiler değişmiyor/hafif bozuluyor.
Kognitif belirtiler bozuluyor.
