



## BÖLÜM 13

### Tedaviye Dirençli Şizofrenide Psikofarmakolojik Yaklaşımlar

Didem Şule ERDEM<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Şizofreni sıklıkla erken yetişkinlikte başlayan sanrılar, halüsinasyonlar, çağrışımlarda bozulma gibi pozitif semptomlar, duygusal küntlük, içe kapanıklık gibi negatif belirtiler ve dikkat eksikliği, bellek bozuklukları gibi bilişsel belirtilerin görüldüğü kronik yetiyitimi ile giden önemli bir mental hastalıktır. Hastalığın kronik seyri, beraberinde getirdiği yetiyitimi ve kalıntı belirtiler, hastaların tedavi uyumsuzluğu, sık sık antipsikotik ilaç değişimi, yetersiz dozlarda uygulanan tedaviler... gibi birçok sebep tedavide zorlanılan vakaların çoğunun 'tedaviye dirençli' olarak adlandırılmasına neden olur.

Tedaviye dirençli şizofreninin sıklığı ile ilgili geçmiş yıllarda yapılan çalışmalar %40-60 gibi yüksek oranlar bulsa da (1)(2), yakın zamanlı çalışmalar tedaviye direnç oranlarının yaklaşık %30 olduğunu göstermektedir (3)(4). Ülkeler arasında prevalansta gözlenen değişiklikler muhtemelen farklı tedavi klavuzlarının uygulanmasına bağlanmıştır (5)(6). Tedaviye dirençli hastaların yetiyitimi daha fazla, hastalık daha ağır seyirli ve yaşam kalitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (7) (8). Ayrıca bu grup hastaların mali yükünün de diğer şizofreni hastalarından fazla olduğu tespit

edilmiştir (9). Tüm bu sebepler tedaviye dirençli şizofreni hastalığının ciddi bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (10).

Tedaviye dirençli şizofreni (TDŞ) kavramı önceden uzun süre hastanede yatan ve tedavilerden fayda görmeyen hastalar için kullanılırken, Kane ve ark. 1988'de yaptıkları çalışma sonrasında TDŞ kavramı Kane kriterleri denilen ölçütlerle belirlenmiştir (11)(12). Kane kriterleri aslında yapılan bir ilaç etkinlik çalışmasında çalışmaya alınacak hasta grubunun kriterleridir. Klozapin yan etkileri sebebiyle piyasadan çekilmiş fakat ilacın etkili olduğu agranülositoz yan etkisinin takip edilebileceğine dair görüşler neticesinde yeniden piyasaya sürülmesinden önce ilaç firması tarafından yapılacak ilaç etkinlik çalışmasında çalışmaya alınacak hasta grubu Kane kriterleri ile belirlenmiştir. İlerleyen süreçte Kane kriterleri klozapin başlama kriterleri olarak klinik kullanımda yer bulmuştur. Klozapin kullanımı yaygınlaşması ile tedaviye dirençli sanılan hastaların bir kısmının klozapinden fayda görmesi ile tedaviye direnç kriterleri yumuşatılmıştır.

Günümüzde TDŞ kavramı konusunda kesin bir fikir birliği olmamakla birlikte Türkiye Psikiyatri Derneğini Şizofreni Tedavi Klavuzunda ol-

<sup>1</sup> Uzm. Dr., Madalyon Psikiyatri Merkezi, didemsule1@hotmail.com

risklerin kullanımını kısıtlayacağı kanaati oluşmuştur. Yine bu çalışmanın sonuçları seçici östrojen reseptör blokölerinin umut vaad edebileceğini düşündürmüştür (41). Glisin eklenmesinin negatif belirtileri olumlu etkileyeceği düşünülse de kanıt düzeyi yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır.

TDŞ tedavisinde EKT'nin etkinliğine dair kısıtlı çalışma vardır. Şizofreni hastalarında ağır depresif belirtiler, ajitasyon, intihar düşünceleri ve katatoni durumlarında etkili olduğuna dair kanıtlar yaygın olsa da TDŞ tedavisinde daha kısıtlı sonuçlar elde edilmiştir. Yapılan çalışmalarda EKT-risperidon kombinasyonu ve EKT-klozapin kombinasyonu etkili bulunmuştur (42)(43)(32). Bu konuda daha büyük örneklemler ve uzun süreli araştırmalara ihtiyaç vardır.

## SONUÇ

TDŞ halen hekimleri tanı ve tedavi sürecinde zorlamakta ve çaresizlik hissi uyandırmaktadır. TDŞ' den şüphelenildiğinde sadece hastanın mevcut durumunu değerlendirmek yeterli olmayacaktır. Hekimin tedavi sürecinin ilk dönemlerini de içeren detaylı semptom bilgisi alması, verilen tedavileri ve ilaç dozlarını bunların kullanım süresi ve şeklini gözden geçirmesi gerekmektedir. Bu süreçte hasta ve hasta yakınlarından ve geçmiş tıbbi evraklardan bilgi almak gerekebilir. Tedaviyi olumsuz etkileyen faktörler araştırılmalı mümkünse önlem alınmalıdır. Hekim tüm bu çabalar neticesinde iki ayrı antipsikotik için yeterli süre ve dozda kullanıldığından emin olduysa klozapin tedavisine geçmekte gecikmemelidir. Klozapin tedavisini 300 mg/g dozuna kadar artırmalı (sigara kullananlarda doz 350-450 mg/g) ve yanıtı görebilmek için birkaç ay beklemelidir. Mümkünse süreç başlangıcı ve devamında standart ölçeklerle iyileşme düzeyi kayıt altına alınmalı, plazma klozapin düzeylerine bakılmalı olası yan etkilere karşı önlemler alıp hasta ve yakınlarını bilgilendirmelidir. Uygun doz ve süre verilen klozapin tedavisine yanıt alınamazsa güçlendirme tedavilerine geçilmelidir. TDŞ'nin tedavisinin çok basamaklı,

uzun süreli olduğu, adımların henüz netlik kazanmadığı, hem hekim hem de hasta için zor bir yol olduğu bilinmeli tüm çabalara rağmen düzelme göstermeyen bir grup hastanın olduğu da unutulmamalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Juarez-Reyes MG, Shumway M, Battle C, Bacchetti P, Hansen MS, Hargreaves WA. Effects of stringent criteria on eligibility for clozapine among public mental health clients. *Psychiatr Serv.* 1995;46(8):801-6.
2. Essock SM, Hargreaves WA, Dohm F-A, Goethe J, Carver L HL. No Title. Clozapine eligibility among state Hosp patients *Schizophr Bull.* 1996;22:15-25.
3. Elkis H. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am.* 2007 Sep 1;30(3):511-33.
4. Lehman AF, Lieberman JA, Dixon LB et al. AJP. No Title. *Pract Guidel Treat patients with Schizophr Second Ed.* 2004;161:1-56.
5. Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):951-62.
6. Novick D, Haro JM, Suarez D, Vieta E, Naber D. Recovery in the outpatient setting: 36-month results from the Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Schizophr Res.* 2009 Mar 1;108(1-3):223-30.
7. Mamo DC. Managing Suicidality in Schizophrenia. *2007;52(June):59-70.*
8. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic. 2013;11004.
9. Kennedy JL, Altar CA, Taylor DL, Degtiar I, Hornberger JC. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. 2012;63-76.
10. Lindenmayer J-P. Treatment refractory schizophrenia. *Psychiatr Q.* :2000;71:373-84.
11. Psikiyatride Güncel - Tedaviye Dirençli Şizofreni Cilt: 5 Sayı:4;8-10. 2015. Ö. Böke. 2015;cilt 5:2015;265-8.
12. Conley RR, Buchanan RW. Evaluation of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin.* 1997; 663-74.
13. McNabb CB, Tait RJ, McIlwain ME, Anderson VM, Suckling J, Kydd RR, et al. Functional network connectivity as a biomarker of treatment resistance in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2018 May 1;195:160-7.
14. Andreasen NC, Carpenter WT, Kane JM, Lasser RA, Marder SR, Weinberger DR. Remission in schizophrenia: Proposed criteria and rationale for consensus. *American Journal of Psychiatry.* 2005; 441-9.
15. Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, Uchida H, Rajji TK, Graff-Guerrero A, et al. Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: A review and recommendation. *Psychiatry Res.* 2012 May 15;197(1-2):1-6.

16. Agid O, Board A, Johnson CJ, Lilly E, Company US, Canada EL. Europe PMC Funders Group Europe PMC Funders Author Manuscripts Europe PMC Funders Author Manuscripts Treatment resistant schizophrenia : Treatment Response and Resistance in Psychosis ( TRRIP ) working group consensus guidelines on diagnosis and terminolo. 2018;174(666):216–29.
17. Kuipers E, Yesufu-udechuku A. Management of psychosis and schizophrenia in adults : summary of updated NICE guidance. 2014;1173(February):10–3.
18. Citrome L, Volavka J. Optimal Dosing of Atypical Antipsychotics in Adults : A Review of the Current Evidence. 2002;280–91.
19. Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M. Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia : A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* [Internet]. 2021;236(September):142–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2021.07.040>
20. Grover S, Chakrabarti S, Kulhara P, Avasthi A. Clinical Practice Guidelines for Management of Schizophrenia. *Indian J Psychiatry*. 2017;59(Suppl 1):S19-S33. doi:10.4103/0019-5545.196972.
21. Meltzer HY, Bobo W, Roy A, et al. A randomized double blind comparison of clozapine and high dose olanzapine in treatment resistant patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:274–285.
22. Volavka J, Cooper TB, Czobor P, Lindenmayer JP, Citrome LL, Mohr P, Bark N. High-dose treatment with haloperidol: The effect of dose reduction. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 252–256.
23. Kelly DL, Richardson CM, Yu Y, Conley RR. Plasma concentrations of high-dose olanzapine in a double-blind crossover study. 2006;(July):393–8.
24. Moore TA, Buchanan RW, Buckley PF, Chiles JA, Conley RR, Crismon ML, et al. The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia : 2006 update. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1751–62.
25. Lehman AF, Kreyenbuhl J, Buchanan RW, Dickerson FB, Dixon LB, Goldberg R, et al. The Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT): updated treatment recommendations 2003. *Schizophr Bull*. 2004;30:193–217.
26. Lewis W, Barnes TRE, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP, et al. Randomized Controlled Trial of Effect of Prescription of Clozapine Versus Other Second-Generation Antipsychotic Drugs in Resistant Schizophrenia. 2006;32(4):715–23.
27. Mcevoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA, et al. Effectiveness of Clozapine Versus Olanzapine , Quetiapine , and Risperidone in Patients With Chronic Schizophrenia Who Did Not Respond to Prior Atypical Antipsychotic Treatment. 2006;(April):600–10.
28. Tabak Ö, Durak R. Delayed initiation of clozapine may be related to poor response in treatment-resistant schizophrenia Alp Üçok , Uğur Ç 1 kr 1 kç 1 l 1 , Sercan Karabulut , Ada Salaj , Meliha Öztürk . 2015;290–5.
29. Taylor DM, Young C, Paton C. Prior antipsychotic prescribing in patients currently receiving clozapine: a case note review. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:30-4.
30. Nielsen J, Damkier P, Lublin H, Taylor D. Optimizing clozapine treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123(6):411–22.
31. Siskind D, Siskind V, Kisely S. Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia: Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 2017;62(11):772–7.
32. Miyamoto S, Fredrik Jarskog L, Wolfgang Fleischhacker W. New therapeutic approaches for treatment-resistant schizophrenia: A look to the future. *J Psychiatr Res*. 2014 Nov 1;58:1–6.
33. Howes OD, Vergunst F, Gee S, Mcguire P, Kapur S, Taylor D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice : study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation { . 2012;481–5.
34. Porcelli S, Serretti A, Bianchini O. Clozapine augmentation with amisulpride. *J Psychiatry Neurosci*. 2014;39:E38-9.
35. Karunakaran K, Tungaraza TE, Harborne GC. Is clozapine-aripiprazole combination a useful regime in the management of treatment-resistant schizophrenia? *J Psychopharmacol*. 2007;21(4):453–6.
36. Barbui C, Signoretti A, Mule S, Boso M, Cipriani A. Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophr Bull*. 2009;35(2):458–68.
37. Basan A, Kissling W, Leucht S. Valproate as an adjunct to antipsychotics for schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Schizophr Res*. 2004 Sep 1;70(1):33–7.
38. Leucht, S.; McGrath, J.; White, P.; Kissling, W. Carbamazepine augmentation for schizophrenia: how good is the evidence? *J. Clin. Psychiatry*, 2002, 63, 218.
39. Zoccali R, Muscatello MR, Bruno A, Cambria R, Micò U, Spina E, et al. The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients: A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2007 Jul 1;93(1–3):109–16.
40. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2009 Apr 1;109(1–3):10–4.
41. Kulkarni J, Gavrilidis E, Wang W, Worsley R, Fitzgerald PB, Gurvich C, et al. Estradiol for treatment-resistant schizophrenia : a large-scale randomized-controlled trial in women of child-bearing age. 2014;(February):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.33>
42. Ravani DB, Pantovi MM, Milovanovi DR, Slavica Đ, Janji V, Risti D, et al. LONG-TERM EFFICACY OF ELECTROCONVULSIVE THERAPY COMBINED WITH DIFFERENT ANTIPSYCHOTIC DRUGS IN PREVIOUSLY RESISTANT SHIZOPHRENIA. 2009;21(2):179–86.
43. Flamarique I, Castro-fornieles J, Juan P, Garrido M, Serna E De, Pons PA, et al. Electroconvulsive Therapy and Clozapine in Adolescents With Schizophrenia Spectrum Disorders. 2012;32(6):756–66.