

**Bipolar bozukluk idame tedavisi:
duygudurum düzenleyiciler mi
atipik antipsikotikler mi?**

Prof. Dr. Cengiz AKKAYA

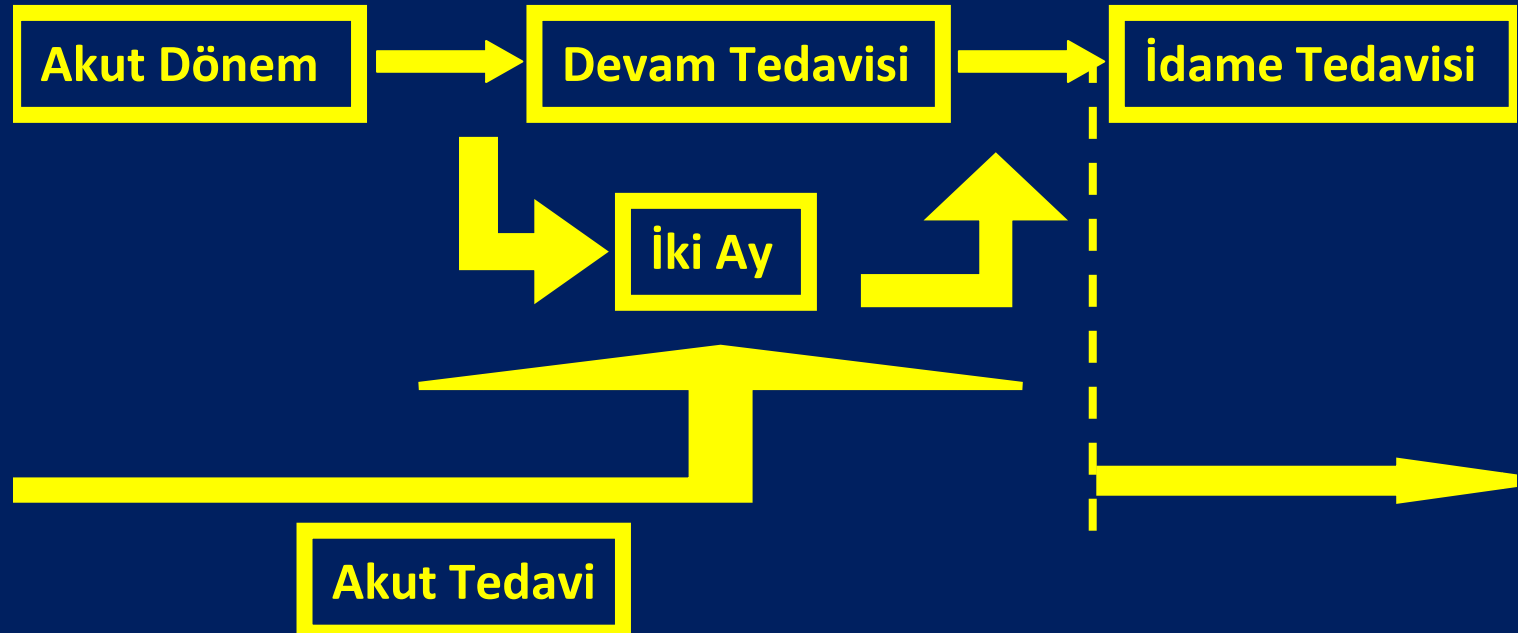
Bipolar Bozukluk Ömür Boyu Süren Bir Hastalıktır

1. Ömür boyu idame tedavisi

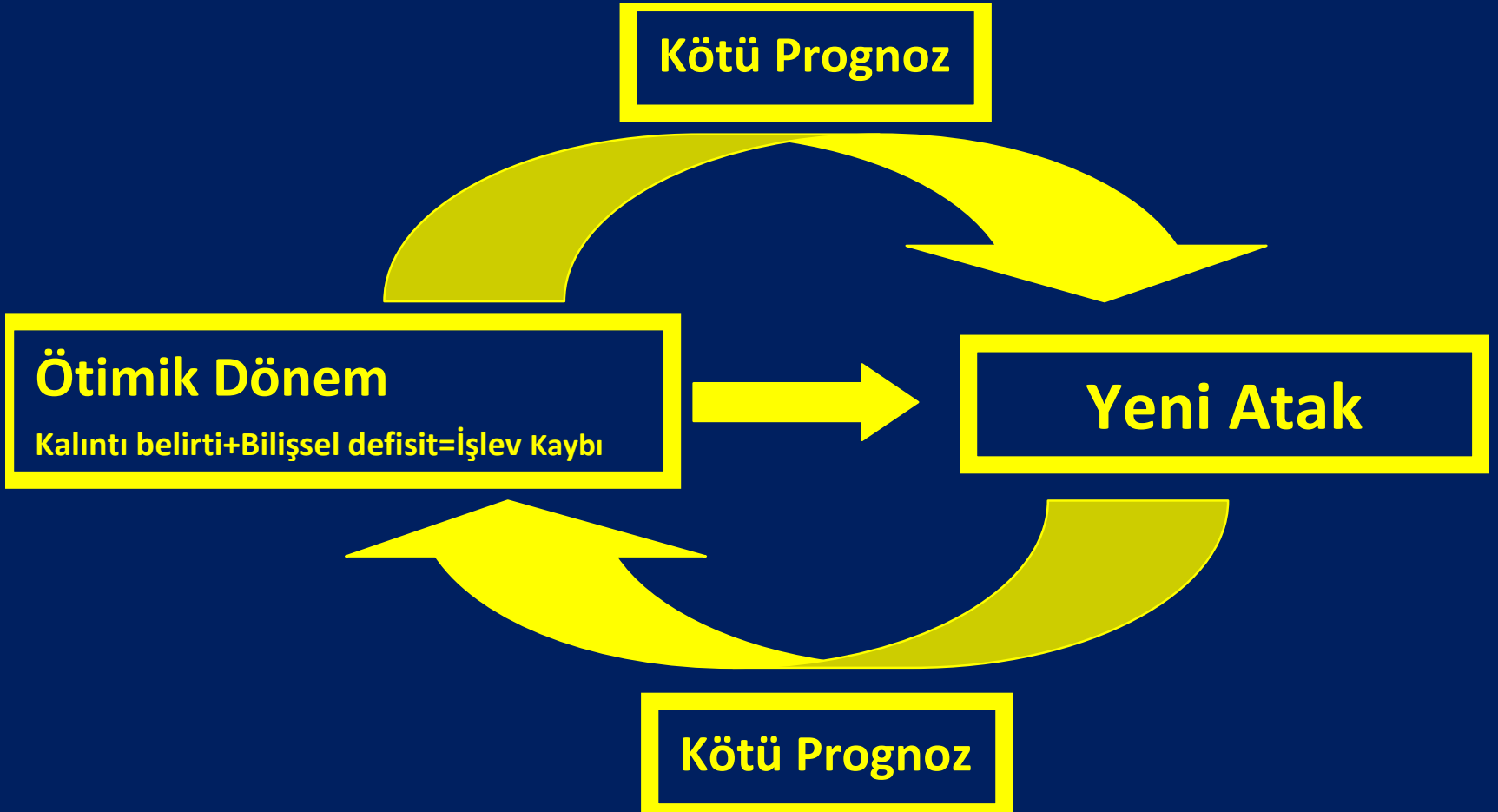
2. Atak tedavisi

- Çok fazla yan etki ve ilaç etkileşimi
- Yavaş başlangıç ve sinyal belirtiler
- Hastalığı kabul eden bilinçli hasta
- Aile desteği
- Seyrek ve yıkıcı olmayan ataklar

İdame Tedavi Nedir?



İdame Tedavisi Neden Önemlidir?



Lityum Monoterapisi ile ilgili çalıřmalar

- 4 adet plasebo kontrollü RCT (Birisi negatif) bulunmaktadır. Pozitif çalışmalardan yalnızca birisi hem depresif hem de manik epizodları engellemekte başarılı bulmuştur. Miks epizod ve hızlı döngülülük için veri yok (Bowden et al 2000; Bowden et al 2003; Calabrese et al 2003; Weisler et al 2011).
- Metaanaliz alışmaları lityumun depresif atakları engellemekte yetersiz olduğunu iddia etmektedir (Burgess et al. 2001; Geddes et al 2004; Severus et al 2014).

Diğer DDD'ler ile Monoterapi

- VPA ile gerçekleştirilen tek çalışma Lityum ile kontrollü bir RCT ile sınırlıdır (Bowden et al 2000).
- CBZ ile gerçekleştirilen küçük bir RCT ise metodolojik sorunlar içermektedir (Okuma et al 1981). CBZ'nin profilaktik etkisinin olmadığını iddia eden bir metaanaliz vardır (Dardennes et al 1995).
- LGT ile yapılmış 3 RCT bulunmaktadır. Bu çalışmalardan ikisi yalnızca depresif atağın engellemesinde etkili olduğunu bulmuştur (Bowden et 2003; Calabrese et al 2003).

Antipsikotikler ile Monoterapi

- **OLZ:** 3 çalışma ile manik ve depresif atak profilaksisinde etkili olduğu tespit edilmiştir (Tohen et al 2006; Berwaerts et al 2012; Vieta et al 2012).
- **Arip:** 2 çalışma ile yalnızca manik epizodları engellediği tespit edilmiştir (Keck et al 2006; Keck et al 2007)
- **Ketiapin:** Atak profilaksisinde lityuma eşit plasebodan üstün (weisle et al 2011), index epizod depresyon olan hastalarda depresif atak profilaksisinde etkili ama manik atakları engellemede etkisiz (Young et al 2014)
- **Paliperidon:** Manik atak profilaksisinde etkili depresif de değil (Berwaerts et al 2012)
- **RLAI:** Manik atak profilaksisinde etkili depresif de değil (Quiroz et al 2010; Vieta et al 2012)

Etkinlik Derecelendirmesi

1. Seviye: En az 2 plasebo kontrollü çalışma ile desteklenmiş
2. Seviye: 1 plasebo kontrollü çalışma ile desteklenmiş
3. Seviye: Plasebo kolunun olmadığı ya da posthoc analizin yapılmadığı karşılaştırmalı çalışma ile desteklenmiş
4. Seviye: Kötü kalitede RCT ile desteklenmiş
5. Seviye: Negatif sonuç

İdame Döneminin Monoterapi ile Tedavisi

Table 4. Monotherapy Treatment during the Maintenance Phase, Grading on Basis of Efficacy

Agent/modality (alphabetical order)	Index episode	Enriched sample	Any episode	Manic	Depressive
Aripiprazole	m*	Yes	-	1	5
Carbamazepine	-	-	4	4	4
Fluoxetine	d	Yes	-	-	2
Imipramine	d	?	5	5	5
Lamotrigine	m/d	Yes	1	3	1
Lithium	m/d	No	1	1	3
Olanzapine★	m	Yes/No	1	1	1
Paliperidone	m	Yes	1	2	5
Quetiapine	m/d	Yes	2	2	2
Risperidone, LAI	m	Yes	1	1	5
Valproate	m	Yes	4	4	3

Abbreviations: -, no data; m, mania/mixed; d, depression; m/d, both mania and depression.

The treatment options are rated according to the rating system shown in Table 1. Enriched sample: the sample is enriched on the basis of remission after treatment with the agent under consideration during the acute phase (index episode).

SONUÇ

- Li, Olz, Ketiapin, Aripiprazol, Paliperidon ve RLAI index epizod manik ya da miks ise idamede manik atak tekrarına engel olmaktadır.
- Olz ve ketiapin, depresif atakların engellenmesinde etkilidir.
- Olz miks atak tedavisi ve tekrarında etkilidir (Tek ajan).
- CBZ ve VPA'nın etkinliği ile ilgili verinin bilimsel kalitesi düşüktür.
- LTG depresif ataların engellenmesinde etkili, manik atakların engellenmesinde etkisizdir.

İdamede Kombinasyon ve Ekleme Tedavileri

- Ketiapin, RLAI, Aripip veya ziprasidon+DDD tek başına DDD'den daha iyi (Vieta et al 2008; Suppes et al: 2009; Bowden et al 2010; Woo et al 2011).
- DDD+Ketiapin hızlı döngülüde etkili (Vieta et al 2008)
- DDD+OLZ tek başına DDD'ye göre bazı üstünlükler gösteriyor ama kilo artışı ile ilişkilendirilmiş (Tohen et al 2004).

İdame Döneminde Kombinasyon Tedavileri

Table 5. Combination treatment during the maintenance phase, grading on basis of efficacy.

Agent/modality (alphabetical order)	Index episode	Enriched sample	Overall				Manic			Depressive			
			MS	Lam	Li	Val	MS	Lam	Li	MS	Lam	Li	Val
Aripiprazole	m*	Yes	2	5	-	5	2	5	-	5	5	-	-
CBT	D	No	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gabapentin	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-	-	-
Imipramine	D	?	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-	-
Lamotrigine	m/d	Yes	-	-	4	-	-	-	-	-	-	-	5
Lithium	m/d	No	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Memantine	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	-	-	-
N-acetyl cysteine	D	Yes	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Olanzapine	M	Yes/No	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Oxcarbazepine	-	-	-	-	5	-	-	-	5	-	-	5	-
Paroxetine	-	-	3	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-
Perphenazine	m	Yes	5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Phenytoin	euth	No	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Quetiapine ★	m/d	Yes	1	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Risperidone, long-acting injectable	m	Yes	2	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-
Valproate	m	yes	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-
Ziprasidone	m	yes	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abbreviations: -, no data; CBT, cognitive behavioral therapy; Cbz, carbamazepine; d, depression; Lam: Lamotrigine; Li: Lithium; m, mania/mixed; m/d, both mania and depression; MS, mood stabilizer; Val, valproate.

Metaanaliz Sonuçları

- Atipikler, DDD'lerden idamede daha etkilidirler ancak daha fazla yan etkiye yol açarlar (Vasquez et al. 2015)
- Monoterapi atak profilaksisini sağlamakta yetersiz kalmaktadır, yalnızca ketiapin+Li ya da VPA bu riski azaltmaktadır (Vieta et al 2011).

İdamede Tedavi Önerileri

Table 7. Level of Recommendation during the Maintenance Phase and the Efficacy in the Prevention of Manic, Mixed, or Depressive Episodes as Well as Recommended Dosages

Agent/modality	Monotherapy			Combination					Recommended dosage
	Manic	depressive	Mixed	MS	Cbz	Lam	Li	Val	
Quetiapine	2	2	-	1	-	-	-	-	300–800 mg/d
Olanzapine	2	2	2	4	-	-	-	-	5–20 mg/d
Lithium	2	3	-	-	-	-	-	-	0.6–1.2 mEq/L
Lamotrigine	4	4	-	-	-	-	-	-	50–400 mg/d
Psychoeducation	-	-	--	3	-	-	-	-	
Aripiprazole	1	5	-	2	-	5	-	5	10–30 mg/d
RLAI	1	5	-	2	-	-	-	-	25–50 mg/biweekly
Paliperidone	2	5	-	-	-	-	-	-	3–12 mg/d
Valproate	4	3	-	-	-	-	-	-	45–100 mg/L
Carbamazepine	4	4	-	-	-	-	-	-	4–12 mg/L
Ziprasidone	-	-	-	4	-	-	-	-	80–160 mg/d
Fluoxetine	-	2	-	-	-	-	-	-	10–40 mg/d
CBT	-	-	-	2	-	-	-	-	
Phenytoin	-	-	-	2	-	-	-	-	Mean studied 380 mg/d (blood levels 10 microgram/mL)
Paroxetine	-	-	-	3	-	-	-	-	20 mg/d
N-acetyl cysteine	-	-	-	4	-	-	-	-	2 g/d
Imipramine	5	5	-	-	-	-	5	-	
Memantine	-	-	-	5	-	-	-	-	
Oxcarbazepine	-	-	-	-	-	-	5	-	
Perphenazine	-	-	-	5	-	-	-	-	

Abbreviations: CBT, cognitive behavioral therapy; Cbz, carbamazepine; Lam, lamotrigine; MS, mood stabilizer; RLAI, risperidone long acting injection; Val, valproate. The grading method including the levels of recommendation are described in detail in the 1st and 2nd papers on CINP treatment guidelines, which are included in the current supplement.

Tedavi Klavuzlarının Karşılaştırılması

Table 9. Comparison of the CINP Guidelines to Other Previously Developed Guidelines for Maintenance Phase

	CINP 2017	WFSBP 2013 ^a	CANMAT and ISBD 2013	NICE 2014 ^b	BAP 2016 ^b
Aripiprazole	1	1	1	-	3
Lithium	1	1	1	1	1
Olanzapine	1	2	1	1	2
Paliperidone	1	3	2	-	3
Quetiapine	1	1	1	1	2
Risperidone	1	2	-	-	3
RLAI	1	-	1	-	2
OFC	2	-	2	-	-
Carbamazepine	2	4	2	-	2
Valproate	2	3	1	1	2
Lamotrigine	3	1	1	-	2
Haloperidol	4	-	-	-	3
Venlafaxine	4	-	-	-	-
ECT	5	4	3	-	-
Ziprasidone	5	3	-	-	3
Continue most recent episode treatment	NR	-	-	1	-
Antidepressants	-	3	NR	-	4
Asenapine	-	4	3	-	3
Gabapentin	-	4	NR	NR	-
Topiramate	-	4	NR	-	-

Abbreviations: ECT, electroconvulsive therapy; NR, not recommended; OFC, olanzapine-fluoxetine combination; RLAI, risperidone long-acting injectable.

The grading is not uniform; instead it reflects the grading utilized by individual guidelines and the table aims only to give an image of how different guidelines prioritize treatment options.

^a WFSBP: Recommendation grades and subsequent positioning could be either based on efficacy in the prevention of mania, depression or any episode. Thus, numbers do not reflect the sequence of treatment in an individual patient.

^b NICE and BAP ordering is on the basis of line of treatment.

İdame Tedavisine Başlarken

1. Hangi tip ataklar daha baskın
2. Psikotik belirti var mı
3. Hızlı başlangıç ya da miks epizod varlığı
4. Hızlı döngülülük varmı

CINP Tedavi Klavuzu İdame Tedavi Önerisi

Basamak	1.	2.	3.	4.	5.
Baskın olarak Depresif uçluluk gösteren ya da Baskın uçluluk göstermeyen hastalar	Ketiapin ya da Olanzapin monoterapisi	Fluoksetin ya da Lamotrijin ekle	N-acetylcystein ekle	Eğer depresif ataklar hala engellenemiyorsa idame tedavisinde etkinliğinin kanıtlanıp kanıtlanmadığına bakmadan akut bipolar depresyonda etkin bir ajan ekle. Venlafaksin ya da Li+LTG düşünülebilir.	. 1-4. basamaklardaki denenmemiş herhangi bir kombinasyonu düşün .İdame EKT .Hekimin kişisel deneyimine ya da anektodal bilgiye dayanan her çeşit kombinasyonu dene
Baskın olarak Manik uçluluk gösteren hastalar	Lityum, aripiprazol, olanzapin, paliperidon, ketiapin, ya da risperidon (RLAI dahil) ile başla	. 1. basamak tercihine Lityum ekle . Li+CBZ . Ketiapin+ Li ya da VPA	Eğer manik ataklar hala engellenemiyorsa mevcut tedaviye RLAI ekle, eğer hala yol alınmadıysa NAC ekle	Eğer manik ataklar hala engellenemiyorsa idame tedavisinde etkinliğinin kanıtlanıp kanıtlanmadığına bakmadan akut maniye etkili bir ajan ekle. Haloperidol ya da Li+LTG yi düşün	IPSRT hekimin uygun görmesi durumunda mevcut tedaviye eklenebilir. IPSRT kesinlikle monoterapi olarak uygulanamaz.
Mixt ataklar sıklıkla	Olanzapin ya da Aripirazol+DDD		VPA, CBZ ya da LTG ekle		
Hızlı döngülülük	Lityum monoterapisi		VPA, CBZ ya da LTG ekle		
Tüm vakalarda	KDT ya da psikoeğitim hekimin klinik değerlendirmesi ya da hastanın uygunluğu veya ihtiyaçları doğrultusunda mevcut tedavisine eklenebilir. KDT ya da psikoeğitim asla monoterapi olarak değerlendirilmemelidir.				

Asla yapılmayacaklar

DDD+ memantine ya da perfenazine
Aripirazol+LTG ya da VPA
LTG+VPA
Li+imipramin ya da okskarbazapin

Bipolar Bozukluk Hastalarının İlaç Kullanım Sürelerinin Sosyodemografik ve Hastalık Özellikleri ile İlişkisi



Dr. Cengiz AKKAYA¹, Dr. Gülnihal DENİZ², Dr. Şengül CANGÜR³, Dr. Selçuk KIRLI⁴

TABLO 2. İlk Hastalık Dönemine Göre Tedavi Sürelerinin Tanımlayıcı Değerleri.

	İlk hastalık dönemi			
	Mani	Depresyon	p	MW-z
İlaç kullanma süreleri				
Ortanca (aşgari-azami)				
AP	810 (0-7117)	553 (0-4061)	0,012	-2,515
Etkili dozda AP	643 (0-5873)	280 (0-4538)	0,001	-3,458
Birleşik AP	89,5 (0-3232)	0 (0-2117)	0,001	-3,290
Etkili dozda birleşik AP	17,5 (0-2628)	0 (0-1205)	0,002	-3,055
DDD	1001,5 (0-7673)	1206 (0-7812)	0,969	-0,039
Birleşik DDD	0 (0-4733)	0 (0-1910)	0,037	-2,088
Yalnızca DDD	10 (0-2360)	14 (0-4380)	0,905	-0,120
Yalnızca birleşik DDD	0 (0-1517)	0 (0-486)	0,017	-2,392
AD	0 (0-1517)	239 (0-6417)	<0,001	-3,533
Etkili dozda AD	0 (0-3889)	207 (0-6417)	0,001	-3,386
Birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,019	-2,342
Etkili dozda birleşik AD	0 (0-541)	0 (0-5835)	0,010	-2,563
Tedavi uyum süresi	1173 (52-9135)	1214 (15-8543)	0,995	-0,006

Tüm süreler gün olarak belirtilmiştir.

AP: antipsikotik; DDD: duygudurum düzenleyici; AD: antidepresan.

TARTIŞMA

Bu çalışma BB tedavisinde psikotrop ilaç kullanım süreleri hakkında yapılmış az sayıdaki çalışmalardan birisidir. Sonuç olarak tedavi kılavuzlarının önerilerinin günlük klinik pratikte nispeten az uygulandığını ortaya koyan bulgular elde edilmiştir. BB tedavisi ile ilgili yerleşmiş geleneksel klinik uygulama; hastalık dönemleri sırasında DDD, AP veya AD kullanmak, remisyon dönemlerinde ise tedaviyi yalnızca DDD ile sürdürmektedir (Sachs 1996). Ancak özellikle son yıllarda, ikinci kuşak AP'lerin keşfiyle gerek AP, gerek AD, gerekse de DDD olarak AP kullanımının arttığı ve kullanım sürelerinin ise uzadığı belirtilmektedir (Wolfsperger ve ark. 2007). BB tanısı alan 151 hastanın geriye dönük olarak dosyalarının incelendiği bu çalışmada, BB tedavisinde AP kullanımının yoğunlaştığına işaret eden verilere ulaşılmıştır.

The efficacy of flupenthixol decanoate in bipolar disorder patients who have no sufficient remission with existing treatments

Salih Saygın EKER,¹ Cengiz AKKAYA,¹
Erdal PİRİNÇCİ,² Şengül CANGÜR,³ Selçuk KIRLI⁴

Amaç: Bu çalışmada flupentiksol dekanolatın remisyonadaki bipolar bozukluk hastalarındaki koruyucu etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. **Yöntem:** Yeterli farmakoterapiye karşın son beş sene içinde her yıl en az bir duygudurum atağı geçiren remisyonadaki hastalar alınmıştır. Hastalara iki haftada bir flupentiksol dekanolat 20 mg/ml uygulanmıştır. Hamilton Depresyon Derecelendirme (HDRS), Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMRS), Bipolar Bozukluk İşlevsellik Ölçeği (BDFQ), İşlevselliğin Genel Değerlendirilmesi (GAF) ve Yan Etki Derecelendirme Ölçeği (UKU) uygulandı. Hastalar 12 ay boyunca izlendi. **Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 34.7±7.5 yıl idi. Çalışma öncesi hastaların hiç birisi tekli farmakoterapi kullanmıyordu. Çalışmaya alınan sekiz hastanın üçü (%37.5) çalışma dışı kaldı. Kalan beş hastanın verileri değerlendirildi. Çalışma sonunda ortalama duygudurum atağı sayısı 0.2±0.4/yıla ve ortalama BDFQ puanı 119.6±2.7'ye düştü. **Sonuç:** Flupentiksol dekanolat işlevselliği belirgin ölçüde artırırken ortalama duygudurum sayısını da düşürmüştür. Flupentiksol dekanolat remisyonadaki hastalar için bile iyi bir seçenek oluşturmaktadır. (Anadolu Psikiyatri Derg 2015; 16(5):364-367)

- **Oldukça ufak bir hasta grubu ile gerçekleştirilen ve bir ön çalışma olan bu araştırmada, hastaların yalnızca depo antipsikotik ile 12 ay takibi sonucu atak sıklığının 1.3+/-0.4'den 0.2+/-0.4'e düştüğü görülmüştür.**

Hızlı Döngülü BB Hastalarının Klozapin ile İdamesi

- 13 HD'li hastanın 1 yıl boyunca Klozapin ile takip sonuçları incelenmiştir.
- 2 hasta bu bir yıllık sürede yalnızca klozapin ile takip edilirken, 2 hasta ikili DDD+KZP, 9 hastada tekli DDD+KZP kullanmıştır.
- Ortalama Klozapin dozu 180 mg/gün (25-600) olarak tespit edilmiştir.

	Klozapin Öncesi	Klozapin Sonrası	P
Depresyonda geçirilen ortalama gün	14 (0-45)	0 (0-35)	(p<0.001)
Manide geçirilen ortalama gün	35 (14-60)	0 (0-10)	(p<0.001)
Depresif atak ortalama sayısı	5 (2-11)	0 (0-2)	(p<0.001)
Manik atak ortalama sayısı	11 (3-21)	0 (0-1)	(p<0.001)
Hastaneye yatış	5 (1-14)	0 (0-3)	(p<0.001)
Özkıyım girişimi sayısı	1 (0-11)	0 (0-1)	(p<0.001)

İDAME TEDAVİSİ



BB tedavisinin karışık olduğu açıktır

BB bozukluk tedavisi; dibi tutmasın homojen karışsın ve taşmasın diye sürekli karıştırılan, tuzu ve biberi dengeli olsun diye sık sık kontrol edilen bir çorbaya benzemektedir. Yani ciddi bir deneyim ve bilgiye gereksinim duyulmaktadır.

TEŐEKKÖR EDERİM