

**PALİPERİDON PALMİTAT AYLIK UZUN ETKİLİ ENJEKSİYON KULLANAN ŞİZOFRENİ VE BİPOLAR BOZUKLUK TİP 1 TANILI HASTALARIN İNCELENMESİ****EXAMINATION OF PATIENTS DIAGNOSED WITH SCHIZOPHRENIA AND BIPOLAR DISORDER TYPE 1 USING PALIPERIDONE PALMITATE ONCE-MONTHLY LONG-ACTING INJECTABLE**Mehmet Hamdi ÖRÜM<sup>1</sup>**ÖZET**

**AMAÇ:** İlaç tedavisine uyumsuzluk, şizofreni ve bipolar bozukluk (BB) tanılı hastalardaki önemli bir sorundur. Uzun etkili antipsikotik (AP) enjeksiyonlar bu tür durumlarda önemli avantajlar sağlamaktadır. Biz bu çalışmada hastanemizin psikiyatri polikliniğinde takip edilen ve paliperidon palmitat aylık uzun etkili enjeksiyon (PP1A) kullanan hastaları incelemeyi amaçladık.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu geriye dönük kohort çalışmada, 10/06/2019-10/06/2020 tarihleri arasında şizofreni ve bipolar bozukluk tip 1 (BB1) tanısıyla PP1A başlanan, tedaviye en az altı ay devam eden ya da tedaviyi bırakan hastaları inceledik. Verilerin tamamı hastane kayıt sisteminden elde edildi. Klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) skorları kullanıldı.

**BULGULAR:** Yirmi sekiz (9 kadın [7 şizofreni+2 BB1], 19 erkek [13 şizofreni + 6 BB1]) hastanın dâhil edildiği çalışmada cinsiyetler arasında ortalama yaş, tanı, hastalık başlangıç yaşı, PP1A kullanım süresi, KGİÖ skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Cinsiyetler arasında darp edilme öyküsü ( $p=0,035$ ), zekâ geriliği eş tanısı ( $p=0,047$ ), depo AP kullanım öyküsü ( $p=0,010$ ) açısından anlamlı farklılık saptandı. Totalde sadece BB1 tanılı bir kadın hasta PP1A'yı tolere edememiş ve tedaviyi bırakmıştı. BB1 hastalarında tip 2 diyabetes mellitus ( $p=0,026$ ) ve hipertansiyon ( $p=0,020$ ) eş tanısı ve PP1A'ya ek oral AP kullanımı ( $p=0,021$ ) daha fazlaydı. Yedi tane şizofreni hastasında PP1A kullanımından fayda görüldüğü için paliperidon palmitat 3 aylık depo enjeksiyon (PP3A)'ya geçmişti. BB1 hastalarında PP1A sonrası PP3A'ya geçilen hasta yoktu. Altıncı ayın sonunda uygulanan KGİÖ'ye göre PP1A, şizofreni hastalarında BB1'e göre daha anlamlı bir klinik düzelmeye sağlanmıştı ( $p=0,009$ ).

**SONUÇ:** Alan yazında, BB'de PP1A kullanımı ile ilişkili veriler sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda BB alt tipi konusunda bilgi verilmemiştir. Bu anlamda çalışmamız BB1'de PP1A kullanımını inceleyen ilk çalışmadır. Ayrıca bulgularımız alan yazındaki diğer çalışmalarla uyumlu olarak PP1A'nın şizofreni hastalarında klinik düzelmeye olumlu etkisi olduğunu göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Paliperidon palmitat, aylık uzun etkili enjeksiyon, şizofreni, bipolar bozukluk, hasta uyumu

**ABSTRACT**

**AIM:** Compliance with drug therapy is an important problem in patients diagnosed with schizophrenia and bipolar disorder (BD). Long-acting antipsychotic (AP) injectables provide important advantages in such situations. In this study, we aimed to examine the patients who were followed up at the psychiatry outpatient clinic of our hospital and who used paliperidone palmitate once-monthly long-acting injectable (PP1A).

**MATERIAL AND METHOD:** In this retrospective cohort study, we examined patients who were managed by PP1A with a diagnosis of schizophrenia and BD type 1 (BD1) between 10/06/2019-10/06/2020, who continued treatment for at least six months, or discontinued the treatment. All of the data was obtained from the hospital registration system. Clinical global impression scale (CGI) scores were used.

**RESULTS:** In the study, which included twenty-eight (9 female [7 schizophrenia + 2 BD1], 19 male [13 schizophrenia + 6 BD1]) patients, no significant difference was found between the genders in terms of mean age, diagnosis, disorder onset age, duration of PP1A use, CGI scores ( $p>0,05$ ). There was a significant difference between genders in terms of assault history ( $p=0,035$ ), mental retardation comorbidity ( $p=0,047$ ), depot AP usage history ( $p=0,010$ ). In total, only one woman with BD1 could not tolerate PP1A and discontinued treatment. The comorbidity of type 2 diabetes mellitus ( $p=0,026$ ) and hypertension ( $p=0,020$ ) and the use of additional oral AP to PP1A ( $p=0,021$ ) were more frequent in patients with BD1. Since seven patients with schizophrenia benefited PP1A, paliperidone palmitate was switched to 3-monthly depot injectable (PP3A). There was no patient who switched to PP3A after PP1A in BD1 patients. According to the CGI applied at the end of the sixth month, PP1A provided a more significant clinical improvement in schizophrenia patients than BD1 ( $p=0,009$ ).

**CONCLUSION:** In the literature, data related to the use of PP1A in BD is limited. In the current studies, no information was provided about the subtype of BD. In this sense, our study is the first study to examine PP1A usage in BD1. In addition, our findings show that PP1A has a positive effect on clinical improvement in schizophrenia patients in line with other studies in the literature.

**Keywords:** Paliperidone palmitate, once-monthly long-acting injectable, schizophrenia, bipolar disorder, patient compliance

<sup>1</sup> Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, Adıyaman, Türkiye

Geliş Tarihi / Submitted : Haziran 2020 / June 2020

Kabul Tarihi / Accepted : Aralık 2020 / December 2020

**Sorumlu Yazar / Corresponding Author:**

Mehmet Hamdi ÖRÜM

Kahta Devlet Hastanesi Psikiyatri Bölümü, 02100, Adıyaman, Türkiye

Tel: +90 416 216 10 15 / 1186

E-posta: mhorum@hotmail.com

**Yazar Bilgileri / Author Information:**

Mehmet Hamdi ÖRÜM (ORCID: 0000-0002-4154-0738)

Bu çalışmaya, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020/5-4 karar sayısı ile etik kurul onayı verilmiştir (18/05/2020).

## GİRİŞ

Depo ya da diğer adıyla uzun etkili antipsikotik (AP) formülasyonlar 1970'li yıllardan beri şizofreninin tedavisinde kullanılmaktadır (1). Hastalar ve psikiyatristler olası yan etkilerinin uzun sürmesi nedeniyle uzun etkili birinci kuşak AP (BKAP)'lara karşı mesafeli davranmıştır (2). İkinci kuşak AP (İKAP)'ların daha düşük ekstrapiramidal sistem (EPS) yan etkisine sahip olması, uzun etkili tercihlerinin değişmesine neden olmuş ve uzun etkili İKAP'ların kullanım sıklığı artmıştır. İlk atak psikoz ve maliyet-etkinlik çalışmalarının bulguları arasında çeşitli uyumsuzluklar bulunmakla birlikte, çalışmalar genellikle uzun etkili İKAP'ların BKAP'lara göre daha üstün özellikleri olduğunu bildirmiştir (3, 4).

Uzun etkili İKAP'ların bir diğer önemli avantajı nüsleri azaltmasıdır. Etkililiği Gösteren Paliperidon Palmitat Araştırması (PRIDE) (5) çalışmasına göre, paliperidon palmitat aylık uzun etkili enjeksiyon (PP1A); şizofrenide aripirazol, haloperidol, olanzapin, paliperidon, perfenazin, ketiapin ve risperidon gibi oral AP'lere göre ilk tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi anlamlı olarak uzatmaktadır. Alphs ve ark. (6), oral AP'lerle karşılaştırıldığında PP1A'nın ilk tedavi başarısızlığına kadar geçen süreyi uzatmakla kalmadığı, bir yıllık takipte aynı zamanda tedavi başarısızlığı sayısını ve hastane yatış sayılarını da azalttığını bildirmiştir. Fu ve ark. (7), PP1A'nın şizoaffektif bozukluk-taki akut alevlenmelerde, psikotik, depresif ve manik belirtilerde hızlı, kalıcı bir azalma sağladığını ve işlevselliği artırdığını bildirmiştir. PP1A'nın şizofreni ve şizoaffektif bozukluk hastalarındaki etkinliği hakkında kayda değer bir alan yazın bilgisi bulunmakla birlikte, bipolar bozukluk (BB)'deki kullanımı daha az araştırılmıştır (8). Buoli ve ark. (9) BB tanılı olup PP1A başlanan 3 hastada, 12 aylık takip sonrasında nüks ya da rekürrens bildirmemiştir. Deslandes ve ark. (10) BB tanılı beş hastanın da yer aldığı çalışmada PP1A'nın etkinliğini araştırmış ancak sonuçların tanı alt gruplarına göre herhangi bir karşılaştırmasını yapmamıştır.

Psikotik özellikli hastalarda tedaviye uyumsuzluk sık karşılaşılan bir durumdur (11). Tedaviye uyum problemleri hastaneye zorla yatışların artmasına, yatış süresinin uzamasına, psikotik belirtilerin daha uzun sürede iyileşmesine, kötü prognoza ve intiharlara neden olmaktadır (6, 12, 13). Tedaviye uyum problemleri, yeterli sosyal desteğin bulunmadığı kırsal kesimlerde daha fazla olabilmektedir (14, 15). Uzun etkili AP enjeksiyonlar ilaç takibi yapılamayan bu hasta kesiminde önemli faydalar sağlamaktadır (10). Bu çalışmadaki amacımız bir ilçe devlet hastanesinde takip edilen ve PP1A ile tedavi edilen psikiyatri hastalarının sosyodemografik özelliklerini, klinik karakteristiklerini incelemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### *Çalışma Deseni ve İzleme-Dışlama Kriterleri*

İlçemiz Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yer almak-

tadır ve nüfusu 123,861 kişidir (16). Bu geriye dönük kohort çalışmada ilçe devlet hastanemizin ayaktan psikiyatri polikliniğinde takip edilen ve PP1A ile tedavi edilen hastalara ait bilgiler ele alındı. Bu bilgilere elektronik hasta kayıt sistemi ile ulaşıldı. Hastalara ait sosyodemografik değişkenler, tıbbi özgeçmiş bilgileri kaydedildi. Hastanın ek tıbbi durumları ve kullandığı ek ilaçları değerlendirildi. Çalışmada 10/06/2019-10/06/2020 tarihleri arasındaki veriler kullanıldı. Hastaların tamamı bu süreler içerisinde aynı psikiyatrist tarafından takip ve tedavi edilmişti (MHO). Klinik global izlenim ölçeği (KGİÖ) skorları aynı psikiyatrist tarafından sisteme kaydedilmişti.

Çalışmaya sadece belirtilen tarih aralıklarında PP1A başlanan ve altı ay boyunca kullanan ya da tedaviyi yarım bırakan kişiler dâhil edildi. PP1A başlanmış, tedaviye devam eden ancak henüz altı aylık süreyi tamamlamamış kişiler çalışmaya dâhil edilmedi. Bu şekilde tedavisi altı aydan kısa bir süredir devam eden 8 kişi çalışma dışında bırakıldı. KGİÖ skorlarına ulaşamayan 2 kişi, sadece başlangıç KGİÖ skoru olup altı aylık tedavi sonrasında KGİÖ skoru olmayan şizoaffektif bozukluk tanılı 1 kişi çalışmaya dâhil edilmedi.

### *Ölçüm Araçları*

#### *Klinik Global İzlenim Ölçeği*

Guy (17) tarafından geliştirilmiş, klinik çalışmalarda hastaların değerlendirilmesini ve izlem sürecinde tedavinin ortaya çıkardığı değişiklikleri gözlemlemeyi amaçlayan, gözlemci tarafından puanlandırılan bir ölçektir. KGİÖ, hastalık şiddeti (A), düzelme (B) ve yan etki şiddetini (C) içeren üç bölümden oluşur. Hastalık şiddetini ele alan bölüm [1] 'normal, hasta değil'; [2] 'hastalık sınırında'; [3] 'hafif düzeyde hasta'; [4] 'orta düzeyde hasta'; [5] 'belirgin düzeyde hasta'; [6] 'ağır hasta'; [7] 'çok ağır hasta' olarak değerlendirildi. Düzelme bölümü [1] 'çok düzeldi'; [2] 'oldukça düzeldi'; [3] 'biraz düzeldi'; [4] 'hiç değişiklik yok'; [5] 'biraz kötüleşti'; [6] 'oldukça kötüleşti'; [7] 'çok kötüleşti' olarak değerlendirildi. Bizim çalışmamızda yan etki şiddeti bölümüne ait veriler kullanılmadı. Çalışmamızda, PP1A başlanmadan önce ölçeğin A bölümü, PP1A'nın altı aylık kullanımını sonrasında ölçeğin B bölümüne ait skorlar sisteme kaydedilmişti ve bunlar kullanıldı. Ölçeğin yan etki şiddetini değerlendiren C bölümüne ait skorlara sistem aracılığıyla ulaşamadığı için bu çalışmada kullanılmamıştır.

### *İstatistiksel Analiz*

İstatistiksel analizlerde SPSS 22.0 programı (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler ve sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde olarak verildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. İkili sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlı

lık düzeyi tüm değerler için  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Bu çalışmaya, Adıyaman Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 2020/5-4 karar sayısı ile etik kurul onayı verilmiştir (18/05/2020).

## BULGULAR

Çalışmaya 28 hasta dâhil edildi. Totalde; ortalama yaş  $41,78 \pm 10,90$  yıl, hastalık başlangıç yaşı  $19,71 \pm 3,66$  yıl, PP1A kullanım süresi  $13,64 \pm 17,11$  aydı. Dokuz (%32,14) kadın, 19 (%67,86) erkek hasta vardı. Kadınlarda ortalama yaş  $42,00 \pm 11,11$  yıl; erkeklerde ortalama yaş  $41,68 \pm 11,10$  yıldır ( $p = 0,825$ ). Cinsiyetler arasında hastalık başlangıç yaşı, PP1A kullanım süresi, KGIÖ skorları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1).

Kadınların 7 (%77,8)'sinde, erkeklerin 13 (%68,4)'ünde şizofreni tanısı vardı. Diğer 8 hasta bipolar bozukluk tip 1 (BB1) tanılıydı. Cinsiyetler arasında tanı açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p = 0,609$ ). Cinsiyetler arasında darp edilme öyküsü ( $p = 0,035$ ), kendine zarar verme davranışına bağlı sütür atılma öyküsü ( $p = 0,010$ ), zekâ geriliği eş tanısı ( $p = 0,047$ ), depo AP kullanım öyküsü ( $p = 0,010$ ), sigara kullanımı ( $p < 0,001$ ) açısından anlamlı farklılık saptandı. Totalde sadece BB1 tanılı bir kadın hasta PP1A'yı tolere edememiş ve tedaviyi bırakmıştı. Diğer bütün hastalar PP1A tedavisine uyum sağlamıştı (Tablo 2).

Şizofreni ve BB1 tanılıları arasında darp edilme öyküsü ( $p > 0,999$ ), sütür atılma öyküsü ( $p = 0,549$ ), ek tıbbi ilaç kullanımı ( $p = 0,150$ ), zekâ geriliği ( $p = 0,172$ ), psikiyatrik yatış öyküsü ( $p = 0,791$ ), BKAP kullanım

öyküsü ( $p = 0,184$ ), İKAP kullanım öyküsü ( $p = 0,246$ ), antidepresan (AD) kullanım öyküsü ( $p = 0,066$ ), depo AP kullanım öyküsü ( $p = 0,055$ ), PP1A öncesi kullanılan ilaç ( $p = 0,073$ ), PP1A başlanma nedeni ( $p = 0,174$ ), PP1A sonrası kullanılan ilaç ( $p = 0,393$ ), PP1A başlangıç dozu ( $p = 0,259$ ), PP1A idame dozu ( $p = 0,100$ ), risperidon öyküsü ( $p = 0,119$ ), PP1A'ya ek AD kullanımını ( $p = 0,121$ ), alkol ve madde kullanımı ( $p = 0,353$ ), sigara kullanımı ( $p = 0,901$ ), klozapin kullanım öyküsü ( $p = 0,847$ ), biperiden kullanımını ( $p = 0,103$ ) açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Tanılar arasında tip 2 diyabetes mellitus (DM) eş tanısı ( $p = 0,026$ ), hipertansiyon (HT) eş tanısı ( $p = 0,020$ ) ve PP1A'ya ek oral AP kullanımını ( $p = 0,021$ ) açısından anlamlı farklılık vardı. BB1 hastalarında DM ve HT eş tanısı ve PP1A'ya ek oral AP kullanımını daha fazlaydı. Yedi tane şizofreni hastasında PP1A kullanımından fayda görüldüğü için paliperidon palmitat 3 aylık depo enjeksiyon (PP3A)'ya geçilmişti. BB1 hastalarında PP1A sonrası PP3A'ya geçilen hasta yoktu.

Şizofreni hastalarında ortalama yaş  $40,15 \pm 11,56$  yıl, BB1 hastalarında ortalama yaş  $45,87 \pm 8,25$  yıldır ( $p = 0,274$ ). Her iki tanı grubu arasında KGIÖ1 ( $p = 0,477$ ), hastalık başlangıç yaşı ( $p = 0,574$ ), PP1A kullanma süresi ( $p = 0,091$ ) açısından anlamlı farklılık yoktu. KGIÖ2 skoru BB1 grubunda, şizofreni grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ( $p = 0,009$ ).

Spearman's korelasyon analizine göre totalde ( $n = 28$ ) sayısal değişkenler arasında herhangi bir korelasyon yoktu ( $p > 0,05$ ). Kadınlarda hastalık başlangıç yaşı ile KGIÖ1 arasında ters korelasyon vardı ( $r = -0,870$ ;  $p = 0,002$ ).

Tablo 1. Cinsiyetlere Göre Bazı Değişkenlerin İncelenmesi

Değişkenler		Kadın (n=9)	Erkek (n=19)	p
Yaş (yıl)	Ortalama±SS	42,00±11,11	41,68±11,10	0,825
	Ortanca (Min-Max)	44,0 (22,0-60,0)	42,0 (20,0-61,0)	
	Ortalama Sıralama	15,0	14,26	
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)	Ortalama±SS	19,55±3,81	19,78±3,69	0,961
	Ortanca (Min-Max)	20,0 (14,0-25,0)	19,0 (14,0-29,0)	
	Ortalama Sıralama	14,39	14,55	
PP1A Kullanım Süresi (ay)	Ortalama±SS	5,44±3,20	17,52±19,62	0,070
	Ortanca (Min-Max)	4,0 (3,0-13,0)	7,0 (3,0-63,0)	
	Ortalama Sıralama	10,44	16,42	
KGIÖ1	Ortalama±SS	6,55±0,52	6,31±0,67	0,394
	Ortanca (Min-Max)	7,0 (6,0-7,0)	6,0 (5,0-7,0)	
	Ortalama Sıralama	16,22	13,68	
KGIÖ2	Ortalama±SS	2,44±1,58	2,68±0,58	0,196
	Ortanca (Min-Max)	2,0 (1,0-6,0)	3,0 (1,0-3,0)	
	Ortalama Sıralama	11,94	15,72	

\* $p < 0,05$ ; İstatistiksel analizde Mann Whitney U testi kullanıldı.

**Kısaltmalar:** SS=Standart Sapma; Min=En Küçük Değer; Max=En Büyük Değer; PP1A= Paliperidon Palmitat Aylık Depo Enjeksiyon; KGIÖ= Klinik Global İzlenim Ölçeği; Ortalama Sıralama= Mean Rank

Tablo 2. Hastaların Bazı Klinik Değişkenler Açısından İncelenmesi

		Kadın n (%)	Erkek n (%)	p
Tanı	Şizofreni	7 (%35,0)	13 (%65,0)	0,609
	BB1	2 (%25,0)	6 (%75,0)	
Tedavi Devamı	Evet	8 (%29,62)	19 (%70,38)	0,139
	Hayır	1 (%100,0)	0 (%0,0)	
Ek Tıbbi Hastalık	Evet	4 (%23,52)	13 (%76,48)	0,225
	Hayır	5 (%45,45)	6 (%54,55)	
Ek Tıbbi İlaç	Evet	4 (%26,66)	11 (%73,34)	0,505
	Hayır	5 (%21,73)	18 (%78,27)	
Darp Edilme Öyküsü	Evet	0 (%0,0)	7 (%100,0)	0,035*
	Hayır	9 (%42,85)	12 (%57,15)	
Sütür Atılma Öyküsü	Evet	1 (%7,69)	12 (%92,31)	0,010*
	Hayır	8 (%53,33)	7 (%46,67)	
DM	Evet	1 (%25,0)	3 (%75,0)	0,741
	Hayır	8 (%33,33)	16 (%66,67)	
HT	Evet	2 (%33,33)	4 (%66,67)	0,944
	Hayır	7 (%31,81)	15 (%68,19)	
Yatış Öyküsü	Evet	5 (%25,0)	15 (%75,0)	0,201
	Hayır	4 (%50,0)	4 (%50,0)	
Zekâ Geriliği	Evet	3 (%75,0)	1 (%25,0)	0,047*
	Hayır	6 (%25,0)	18 (%75,0)	
AD Kullanım Öyküsü	Evet	5 (%29,41)	12 (%70,59)	0,700
	Hayır	4 (%36,36)	7 (%63,64)	
BKAP Kullanım Öyküsü	Evet	5 (%31,25)	11 (%68,75)	0,907
	Hayır	4 (%33,33)	8 (%66,67)	
İKAP Kullanım Öyküsü	Evet	7 (%28,0)	18 (%72,0)	0,175
	Hayır	2 (%66,66)	1 (%33,34)	
Depo AP Kullanım Öyküsü	Evet	8 (%53,33)	7 (%46,67)	0,010*
	Hayır	1 (%7,69)	12 (%92,31)	
PP1A'ya Hangi İlaçtan Geçildi	BKAP Oral	1 (%50,0)	1 (%50,0)	0,367
	BKAP Depo	3 (%60,0)	2 (%40,0)	
	İKAP Oral	2 (%18,18)	9 (%81,82)	
	İKAP Depo	2 (%50,0)	2 (%50,0)	
	Kombinasyon	1 (%16,66)	5 (%83,34)	
PP1A'ya Geçilme Nedeni	Etkisizlik	3 (%37,5)	5 (%62,5)	0,587
	Uyumsuzluk	2 (%20,0)	8 (%80,0)	
PP1A Sonrası Kullanılan İlaç	Avantaj	4 (%40,0)	6 (%60,0)	0,235
	Depo AP	2 (%50,0)	2 (%50,0)	
	Kombinasyon	2 (%66,66)	1 (%33,34)	
PP1A Başlangıç Dozu	Değiştirilmedi	5 (%23,80)	16 (%76,2)	0,609
	75 mg/0,75 ml	0 (%0,0)	1 (%100,0)	
	100 mg/1 ml	1 (%20,0)	4 (%80,0)	
	150 mg/1,5 ml	8 (%36,36)	14 (%63,64)	
PP1A İdame Dozu	75 mg/0,75 ml	0 (%0,0)	1 (%100,0)	0,151
	100 mg/1 ml	8 (%38,09)	13 (%61,91)	
	150 mg/1,5 ml	0 (%0,0)	5 (%100,0)	
	Devam Edilmedi	1 (%100,0)	0 (%0,0)	
Risperidon Kullanım Öyküsü	Evet	6 (%26,08)	17 (%73,92)	0,141
	Hayır	3 (%60,0)	2 (%40,0)	
PP1A'ya Ek Oral AP Kullanımı	Evet	4 (%21,05)	15 (%78,95)	0,068
	Hayır	5 (%55,55)	4 (%44,45)	
PP1A'ya Ek AD Kullanımı	Evet	0 (%0,0)	3 (%100,0)	0,207
	Hayır	9 (%36,0)	16 (%64,0)	
PP1A'ya Ek DDD Kullanımı	Evet	1 (%25,0)	3 (%75,0)	0,741
	Hayır	8 (%20,83)	16 (%79,17)	
PP1A'ya Ek Biperiden Kullanımı	Evet	4 (%40,0)	6 (%60,0)	0,507
	Hayır	5 (%27,77)	13 (%72,23)	
Alkol-Madde Kullanım Öyküsü	Evet	0 (%0,0)	9 (%100,0)	0,312
	Hayır	2 (%10,52)	17 (%89,48)	
Sigara Kullanımı	Evet	1 (%5,55)	17 (%94,45)	<0,001*
	Hayır	8 (%80,0)	2 (%20,0)	
Klozapin Öyküsü	Evet	1 (%33,33)	2 (%66,67)	0,963
	Hayır	8 (%32,0)	17 (%68,0)	
PP1A Sonrası Durum	Yan Etki	1 (%100,0)	0 (%0,0)	0,229
	Değiştirilmedi	5 (%25,0)	15 (%75,0)	
	PP3A'ya Geçiş	3 (%42,85)	4 (%57,15)	

\*p&lt;0,05; İstatistiksel analizde Ki-kare testi kullanıldı.

Kısaltmalar: BB1= Bipolar Bozukluk Tip 1; DM= Diyabetes Mellitus; HT= Hipertansiyon; AD= Antidepresan; BKAP= Birinci Kuşak Antipsikotik; İKAP= İkinci Kuşak Antipsikotik; AP= Antipsikotik; PP1A= Paliperidon Palmitat Aylık Depo Enjeksiyon; DDD= Duygudurum Düzenleyici



## TARTIŞMA

Çalışmamız, uyumsuzluk, etkisizlik ve bazı avantajları nedeniyle PP1A ile tedavi edilmeye başlanan hastaların klinik durumlarının iyiye gittiğini göstermiştir. PP1A'ya verilen olumlu yanıtın şizofreni tanılı hastalarda daha belirgin olmakla birlikte BB1 tanılı hastalarda da yüksek olduğu görülmüştür. Kadınlar ve erkekler arasında klinik değişimin benzer olduğu saptanmıştır.

İlaç tedavisine uyumsuzluk organik ve psikiyatrik birçok kronik hastalıkta önemli bir sorundur. Şizofreni tanılı hastalarda ilaç tedavisine uyumsuzluk oranları %34-81 olarak; BB1 tanılı hastalarda ilaçlara uyumsuzluk oranları %20-60 olarak bildirilmiştir (18). Bu hasta gruplarında uzun etkili depo AP'lerin kullanımı hastanın tedaviye uyumunu artırmaktadır (10). Bizim çalışmamızda sadece bir tane hasta PP1A'yı tolere edememiş, diğer bütün hastalar PP1A'yı uygun olarak kullanmıştır. Yedi tane şizofreni hastasında PP1A kullanımından fayda görüldüğü için PP3A'ya geçilmiştir. BB1 hastalarında PP1A sonrası PP3A'ya geçilen hasta yoktu. Depo AP'lerin her gün yerine belirli zaman aralıklarında yapılması önemli birer avantajdır (6). Zyklopentiksol ve risperidonun uzun etkili enjeksiyonları 2 haftada bir defa uygulanırken, PP1A ayda 1 defa, PP3A üç ayda bir defa uygulanmaktadır (3). PP3A'ya geçilmeden önce hastanın PP1A'yı tolere ettiğinin görülmesi gerekmektedir. PP1A ve PP3A'lara sadece tedaviye uyumsuzluk, etkisizlik gibi durumlarda değil aynı zamanda daha geniş aralıklarla yapılması avantajı nedeniyle hasta konforunun artırılması amacıyla da geçilebilir (19). Nitekim bizim çalışmamızda da PP1A kullanan hastaların 10'unda bu tedaviye daha uzun aralıklarla enjeksiyon yapabiliyor olmak amacıyla geçilmiştir. PP3A'ya geçişin de temel nedeni hasta uyumunun artırılması ve hasta konforunun sağlanmasıydı. Bununla birlikte, hastaların büyük çoğunluğunun geçmişte risperidon kullanmış olması ve risperidon türevi olan PP1A ile düzleme sağlanmış olması, temel sorunun ilaç tedavisine uyumsuzluk olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmadaki hasta grubunun yaş ortalaması benzer çalışmalardaki verilerle uyumludur. Taylor ve ark. (20) şizofreni tanılı hastalardan oluşan çalışma gruplarındaki ortalama yaşı 42,8 yıl; Cordiner ve ark. (3) ortalama yaşı 36 yıl; Whale ve ark. (21) ortalama yaşı 41 yıl olarak bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tüm gruptaki ortalama yaş 41,8 olarak saptandı. PP1A ile ilişkili çalışmaların büyük çoğunluğu şizofreni tanılı hastaları içermektedir. Az sayıda çalışmada BB hastaları çalışmaya dâhil edilmiştir. Buoli ve ark. (9) BB tanılı olup PP1A başlanan 3 hastaya; Deslandes ve ark. (10) 5 hastaya; Cordiner ve ark. (3) ise 7 hastaya ait verileri sunmuştur. Bu çalışmaların hiçbirinde BB alt tipi bildirilmemiştir. Biz bu çalışmaya 8 tane BB1 tanılı hastayı dâhil ettik. BB1 hastalarının klinik özellikleri şizofreni hastalarıyla benzerdi. Bununla birlikte metabolik sendroma yatkınlık BB1 hastalarında daha yüksekti. Ayrıca BB1 hastalarında uzun etkili depo AP'lere ek olarak oral AP kullanma oranı şizofreni hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksekti. PP1A tedavisinin başlangıcındaki KGIÖ skor-

ları şizofreni ve BB1 tanıları arasında değişiklik göstermezken; 6 aylık tedavi sonrasındaki KGIÖ skorları BB1 hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti. Yani şizofreni hastalarında PP1A kullanımı BB1'e göre daha yüksek bir klinik iyileşmeye neden olmuştu. Şizofreni ve BB1 tanılı hastaların klinik karakteristikleri benzerdi.

Uzun etkili depo AP'ler, öz kıyım girişimi riski yüksek, çevreye ya da kendisine zarar verme ihtimali olan ancak oral AP kullanmayan hastalarda önemli avantajlar sağlamaktadır. Bu tür zarar verme davranışlarının erkeklerde daha sık bildirildiği bilinmektedir (22). Bizim çalışmamızda da her ne kadar darp edilme ve sütür öyküsünün fiziksel şiddet maruziyeti ile ilişkisi tam olarak bilinmemese de darp ve sütür öyküsü oranı erkeklerde daha yüksekti. Bu hasta grubunda bir depo AP olan PP1A kullanımının olası darp ve zarar görme durumlarının önüne geçmede faydalı olabileceği düşünüldü. PP1A başlanan kişilerin tamamının tedaviye uyum sağladığı görüldü. Buna karşılık, kadınlarda geçmişte depo AP kullanma öyküsünün daha yüksek olduğu görüldü. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlardaki zekâ geriliği eş tanısının anlamlı olarak yüksek oluşunun buna katkısının olduğu düşünülmüştür. PP1A öncesi kullanılan ilaçlar açısından cinsiyetler arasında benzerlik vardı. PP1A'ya geçilme nedeni açısından cinsiyetler arasında belirgin bir farklılık bulunmamakla birlikte, erkeklerde en önemli sebep ilaç tedavisine uyumsuzluktu; kadınlarda PP1A'nın diğer oral ya da kombinasyon tedavilerine olan avantajlarıydı.

PP1A 75 mg, 100 mg, 150 mg'lık formülasyonlara sahiptir. Önerilen başlangıç dozu, tedavinin birinci gününde 150 mg, bir hafta sonra 100 mg'dır. Daha sonra önerilen aylık doz 75 mg veya 100 mg olmakla birlikte, idame dozun ne olacağı hastaya ve takip eden klinisyenin kararına bağlıdır (23). Bizim çalışmamızda da bu bilgilerle uyumlu olarak hastaların büyük çoğunluğunda tedavi 150 mg ile başlatılmış ve 100 mg ile idame tedaviye devam edilmiştir. Erkek hastalarda PP1A'ya ek olarak oral AP kullanma ihtiyacı daha fazlaydı.

## SONUÇ

Sonuç olarak PP1A, başta ilaç tedavisine uyumsuzluk olmak üzere, etkisizlik ve hasta konforunun artırılması amacıyla kullanılacak etkili bir uzun etkili AP'dir. Çalışmamızın alan yazınla uyumlu bulguları yanında bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. İleriye dönük ve uzunlamasına tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Takip parametresi olarak kullanılacak ölçek çeşitliliğinin artırılması gerekmektedir. Bir yıllık süre hastaların tedaviye uyumlarının değerlendirilmesi için yeterli değildir, daha uzun bir zaman dilimini ele alan çalışmalar gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1.) Taylor D. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long acting injections. Br J Psychiatry. 2009; 195: S13-S19.
- 2.) Stone JM, Roux S, Taylor D, et al. First-generation versus second-generation long-acting injectable antipsychotic drugs and time to relapse. Ther Adv Psychopharmacol. 2018; 8: 333-6.

- 3.)Cordiner M, Shajahan P, McAvoy S, et al. Effectiveness of long-acting antipsychotics in clinical practice: 1. A retrospective, 18-month followup and comparison between paliperidone palmitate, risperidone long-acting injection and zuclopenthixol decanoate. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2016; 6: 22-32.
- 4.)Rauch AS, Fleischhacker WW. Long-acting injectable formulations of new-generation antipsychotics: a review from a clinical perspective. *CNS Drugs.* 2013; 27: 637-52.
- 5.)Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K, et al. Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to Daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: A randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry.* 2015; 76: 554-61.
- 6.)Alphs L, Mao L, Lynn Starr H, et al. A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016; 170: 259-64.
- 7.)Fu DJ, Turkoz I, Simonson RB, et al. Paliperidone Palmitate Once-Monthly Injectable Treatment for Acute Exacerbations of Schizoaffective Disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2016; 36: 372-76.
- 8.)Jawad I, Watson S, Haddad PM, et al. Medication nonadherence in bipolar disorder: a narrative review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8: 349-63.
- 9.)Buoli M, Ciappolino V, Altamura AC. Paliperidone palmitate depot in the long-term treatment of psychotic bipolar disorder: a case series. *Clin Neuropharmacol.* 2015; 38: 209-11.
- 10.)Deslandes PN, Ward EH, Norris K, et al. Effectiveness of paliperidone long-acting injection in clinical practice. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8: 139-45.
- 11.)Leclerc E, Noto C, Bressan RA, et al. Determinants of adherence to treatment in first-episode psychosis: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry.* 2015; 37: 168-76.
- 12.)Bitter I, Fehér L, Tényi T, et al. Treatment adherence and insight in schizophrenia. *Psychiatr Hung.* 2015; 30: 18-26.
- 13.)García-Cabeza I, Díaz-Caneja CM, Ovejero M, et al. Adherence, insight and disability in paranoid schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2018; 270: 274-80.
- 14.)Ran MS, Xiao Y, Zhao X, et al. Family history of psychosis and outcome of people with schizophrenia in rural China: 14-year follow-up study. *Asian J Psychiatr.* 2018; 32: 14-9.
- 15.)Rujkorakarn D, Buatee S, Jundeekrayom S, et al. Living with schizophrenia in rural communities in north-east Thailand. *Int J Ment Health Nurs.* 2018; 27: 1481-9.
- 16.)<http://www.adiyaman.gov.tr/nufus-bilgileri>. Erişim Tarihi: 17/06/2020.
- 17.)Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, Revised US Dept Health, Education and Welfare publication (ADM), Rockville, National Institute of Mental Health, s.76-338, 1976.
- 18.)Greene M, Yan T, Chang E, et al. Medication adherence and discontinuation of long-acting injectable versus oral antipsychotics in patients with schizophrenia or bipolar disorder. *J Med Econ.* 2018; 21: 127-34.
- 19.)Bioque M, Bernardo M. The current data on the 3-month paliperidone palmitate formulation for the treatment of schizophrenia. *Expert Opin Pharmacother.* 2018; 19: 1623-29.
- 20.)Taylor DM, Sparshatt A, O'Hagan M, et al. Effect of paliperidone palmitate on hospitalisation in a naturalistic cohort - a four-year mirror image study. *Eur Psychiatry.* 2016; 37: 43-8.
- 21.)Whale R, Pereira M, Cuthbert S, et al. Effectiveness and Predictors of Continuation of Paliperidone Palmitate Long-Acting Injection Treatment: A 12-Month Naturalistic Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35: 591-5.
- 22.)Chaudhary K, Patel MM, Mehta PJ. Long-Acting Injectables: Current Perspectives and Future Promise. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2019; 36: 137-81.
- 23.)Morris MT, Tarpada SP. Long-Acting Injectable Paliperidone Palmitate: A Review of Efficacy and Safety. *Psychopharmacol Bull.* 2017; 47: 42-52.