



# Tipik ve Atipik Antipsikotikler Üzerine Yapılan Son Meta-analizleri Nasıl Anlamalıyız?

Mesut Çetin<sup>1</sup>, Selim Kılıç<sup>2</sup>

## ÖZET:

Tipik ve atipik antipsikotikler üzerine yapılan son meta-analizleri nasıl anlamalıyız?

Son zamanlarda tipik ve atipik antipsikotiklerle ilgili yayınlanan meta-analizler antipsikotik tedavi ile ilgili bilinenleri oldukça sarsmıştır. Bu yazıda bunlardan Leucht ve arkadaşlarının American Journal of Psychiatry Şubat 2009 son versiyonu yayınlanan ve şizofreni tedavisinde kullanılan ikinci kuşak antipsikotiklerin kafa kafaya karşılaştırılmalarının meta-analizleri ile, yine Leucht ve arkadaşlarının Lancet dergisi Ocak 2009 sayısında yer alan şizofreni tedavisinde kullanılan birinci ve ikinci kuşak antipsikotiklerin karşılaştırılmalarının meta-analizinin yer aldığı güncel iki çalışma irdelenektir.

**Anahtar sözcükler:** Farmakoterapi, antipsikotik tedavi, tipik antipsikotikler, atipik antipsikotikler, meta-analiz, etkinlik, etkililik, yan etki

Klinik Psikiyatri Bülteni 2009;19:1-4

## ABSTRACT:

How to comprehend the recent meta-analyses conducted on typical and atypical antipsychotics?

The recently published meta-analyses of typical and atypical antipsychotics have perturbed what was known about antipsychotic treatment quite a bit. Here, we are going to analyze and critique the following two articles both written by Leucht and et al: "A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia" published in February 2009 issue of the American Journal of Psychiatry and "Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis" published in January issue of the Lancet.

**Key words:** Pharmacotherapy, antipsychotic treatment, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, meta-analysis, efficiency, effectiveness, side effects

Bulletin of Clinical Psychopharmacology 2009;19:1-4

<sup>1</sup>Klinik Psikiyatri Bülteni Editörü, Prof. Dr. GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye  
<sup>2</sup>Klinik Psikiyatri Bülteni Biyoistatistik Editörü, Doç. Dr. GATA Halk Sağlığı AD Öğretim Üyesi, Etlik, Ankara-Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to: Prof. Dr. Mesut Çetin, GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Üsküdar, İstanbul-Türkiye

Telefon / Phone: +90-216-349-3517

Faks / Fax: +90-216-349-3517

Elektronik posta adresi / E-mail address: mesutcetin@yahoo.com

## Bağlantı beyanı:

M.Ç.: Çok sayıda ilaç firmasından bilimsel aktiviteleri karşılığı honorarium kabul etmiştir. S.K.: yok.

## Declaration of interest:

M.Ç.: Received honoraria for scientific activities from various pharmaceutical companies. S.K.: none.

American Journal of Psychiatry’de 2008 Aralık ayında yayınlanan sayıda, Stefan Leucht ve arkadaşları (1) Mayıs 2007-Eylül 2007 arası literatür taraması ile şizofreni tedavisinde kullanılan amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin gibi 9 ikinci kuşak yeni(atipik) antipsikotikler (YAP)’i içeren çift kör randomize çalışmaları değerlendirmişler ve şizofreni tedavisinde kafa-kafaya etkinlikleri karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak, 78 çalışmada 13558 katılımcının sonuçlarını içeren meta analizde olanzapin’in aripiprazol, ketiapin, risperidon ve ziprasidona üstünlüğü kanıtlanmıştır. Risperidon’un ise ketiapin ve ziprasidon’dan daha etkin olduğu bulunmuştur. Klozapin’in zotepin’e ve 400 mg/gün dozdan fazla dozlarda risperidon’a üstün olduğu da kanıtlanmıştır. Bu düzelmeler pozitif semptomlarda negatif semptomlara göre daha belirgindir. Sonuçlar endüstri desteği, çalışma kalitesi, dozaj ve çalışma süresi dikkate alınarak irdelenmiştir. Bu çalışmada ayrıca ülkemizde

ve Avrupa’da uzun yıllardır kullanılan, ancak Amerikan FDA’nın onayını alamayan amisulprid’in de PANSS toplamda FDA onayı alan YAP’lerden olanzapin, risperidon, ve ziprasidon kadar etkin; hatta negatif semptomlarda risperidondan anlamlı olarak üstün olduğu da ortaya konmuştur (1). Bu çalışma ile ilgili yorumumuzu bir önceki sayımızın editörden yazısında açıklamış (2) ve bu yazıdan çok daha güncel yine Stefan Leucht ve arkadaşlarının Lancet dergisinin 2009 Ocak sayısında yayınlanan bir başka meta-analizinde ise (3), oral formdaki birinci kuşak (tipik) antipsikotik (TAP)’ler ile YAP’ler dil kısıtlaması olmaksızın Cochrane Şizofreni grubunun kayıtları, US FDA web sitesi ve ikinci kuşak antipsikotiklerin birinci kuşakla karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmalar incelenmiştir. Her iki meta-analizin de Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü (National Institute of Mental Health= NIMH) desteği ile gerçekleştirilmiş olmasının meta-analizlerin sonuçlarının tarafsızlığı açısından önemli ol-

duğunu düşünmekteyiz.

Leucht ve arkadaşlarının Lancet dergisinin 2009 Ocak sayısında yayınlanan ikinci meta-analizlerini (3) biraz daha detaylı inceleyecek olursak: meta-analize kalite kriteri A'yı karşılayan (uygun randomizasyon yapılmış) ve B'yi (ayrıntı verilmeden randomize olduğu belirtilen) karşılayan çalışmalar alınmış, çalışma kalitesi yönünden ağırlıklandırma yapılmamıştır. Çift-kör çalışmalarla karşılaştırıldığında körlü olmayan veya tek-kör çalışmalarda sistematik biçimde ikinci kuşakların lehine durum belirlendiği için, daha sonraki analizler çift-kör çalışmalarda gerçekleştirilmiştir. Bu meta-analizde 411 çalışma incelenmiş ve 107'si dışlanmıştır. Dışlananlardan 50'si yetersiz randomizasyon, 29'u uygun müdahale veya kontrol grubu olmaması, 2'si uygunsuz katılımcı, 24'ü kullanılabilir veri olmaması, birer tanesi de sadece alt grup sunumu olması ve çok kısa süreli olmaları nedeni ile meta-analize alınmamıştır. Çalışmanın çift körlü olmamasının bias (yanlılık) oluşturduğu saptanınca körlü olmayan veya tek körlü 65 ayrı çalışmada analizden çıkarılmıştır. Sponsorların çalışma tasarımında, analiz, yorumlama ve raporun yazılmasında hiçbir etkileri olmamıştır. Bu meta-analizde de yine ilk meta-analizde yer alan şizofreni tedavisinde kullanılan amisulprid, aripiprazol, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol, ziprasidon, zotepin gibi 9 YAP ile gerçekleştirilen 150 çift-kör çoğu kısa süreli çalışmaya ait, 21533 hasta ve 239 yayın dahil edilmiş; açık çalışmaların çoğunda YAP'ler daha etkili bulunduğu için açık çalışmalar bu meta-analize dahil edilmemişlerdir. Bu çalışmaların 95'inde haloperidol, 28'inde klorpromazin karşılaştırılan TAP ilaç olmuştur. Meta-analizde YAP'ler ve TAP'ler etkinlik ,pozitif, negatif ve depresif semptomlar, relaps, yaşam kalitesi, ekstrapiramidal yan etkiler, kilo alımı ve sedasyon yönünden karşılaştırılmışlardır.

Etkinlik yönünden yapılan değerlendirmelerde: amisulprid, klozapin, olanzapin ve risperidon (amisulprid -0.31 [95% CI -0.44 to -0.19, p<0.0001], klozapin -0.52 [-0.75 to -0.29, p<0.0001], olanzapin -0.28 [-0.38 to -0.18, p<0.0001], ve risperidon -0.13 [-0.22 to -0.05, p=0.002]) TAP'lerden üstün olarak bulunmuşken; aripiprazol, ketiapin, sertindol, ziprasidon ve zotepin istatistik olarak anlamlı olarak birinci kuşaklardan daha etkili bulunmamışlardır. Amisulpridin birinci kuşak antipsikotiklere göre fazladan bir hasta tedavi etmesi (NNT) için 6 hasta tedavisi gerekli iken, bu değer risperidon için 15 olarak bulunmuştur. Amisulprid, klozapin, olanzapin ve risperidon po-

zitif ve negatif semptomların tedavisinde de üstün bulunmuştur.

Relaps açısından bakıldığında, sadece 14 uzun süreli çalışmada tekrarlama durumu rapor edilmiştir. Olanzapin, risperidon, sertindol relaps gerçekleşme olasılığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde TAP'lere üstün bulunmuşken, amisulprid, aripiprazol ve klozapin için anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Yaşam kalitesi 17 çalışmada incelenmiş ve amisulprid, klozapin, sertindol birinci kuşaklardan üstün bulunmuştur.

Ekstrapiramidal yan etkiler açısından bakıldığında, tüm ikinci kuşaklar haloperidolden daha az yan etkiye sahip iken, düşük potensli birinci kuşak klorpromazin ile yapılan karşılaştırmalarda sadece klozapin, olanzapin ve risperidon daha üstün bulunmuştur.

Kilo artışı ile ilgili yapılan analizde ise, amisulprid, klozapin, olanzapin, ketiapin, risperidon, sertindol ve zotepin haloperidole göre istatistiksel olarak anlamlı kilo artışı ile ilişkili bulunurken, aripiprazol ve ziprasidon için anlamlı fark bulunmamıştır. İkinci kuşaklarla düşük potensli birinci kuşak klorpromazin arasında yapılan karşılaştırmalarda ise anlamlı fark saptanmamıştır.

Sedasyon açısından bakıldığında, klozapin, ketiapin ve zotepin haloperidolden daha fazla sedatif etkiliyken, aripiprazol'un anlamlı olarak daha az sedatif etkiye sahip olduğu anlaşılmıştır. Düşük potensli birinci kuşak klorpromazin ile yapılan karşılaştırmalarda ise sadece klozapin anlamlı daha fazla sedatif etkili bulunmuştur.

Endüstri sponsorluğu açısından ise, sadece klozapin, olanzapin, ketiapin ve risperidon için yeterli sayıda endüstri destekli olmayan çalışma mevcuttur. Endüstri destekli olan ve olmayan çalışmalar arasında sadece klozapinin pozitif semptomlara etkisi yönünden fark saptanmıştır. Her ne kadar endüstri destekli çalışmalar çıkarıldığında bu ilaçların etkinliği azalmış olsa da, hala anlamlı şekilde TAP'lerden üstün bulunmuşlardır. Endüstri destekli çalışmalar çıkarıldığında; semptomlardaki genel iyileşme yönünden risperidon birinci kuşak antipsikotiklerden istatistiksel olarak daha etkili değildir.

Huni grafiği ile incelendiğinde olası bir pozitif sonuçlu çalışmaların yayımlanması yanlılığı (publication bias) varlığı görülmemiştir.

Sonuç olarak, dört YAP (amisulprid, klozapin, olanzapin, risperidon), TAP'lerden anlamlı olarak etkili bulunmuşlarken, diğerleri (aripiprazol, ketiapin, sertindol, ziprasidon, zotepin) ancak birinci kuşaklar kadar etkili bu-

lunmuşlardır.

Olanzapin ve ketapin için sonuçlarda genel anlamda değişim olmadığından ilaç endüstri sponsorluğunun etkilikte bağıntılı bir etkisi olmadığını bulunmuştur. Klozapin ve risperidondaki olası sponsorluk etkileri ise daha ayrıntılı incelenmelidir. Bu durum çalışmalardaki araştırma sorusunun farklılığına, hatalı veya farklı çalışma tasarımlarına veya endüstri tarafından pozitif çalışmaların seçici yayımlanmasına bağlı olabilir.

Yazarlarca belirtilen bu meta-analizdeki ana kısıtlılık, çalışmaların çoğunda karşılaştırmada kullanılan ilacın haloperidol olması ve orta potensli tipik birinci kuşak antipsikotik ilaç çalışmaları sayısının yetersizliği olmuştur.

Stefan Leucht ve arkadaşlarının Amerikan Ulusal Akıl Sağlığı Enstitüsü ( NIMH) desteği ile gerçekleştirilmiş ve etki faktörü (impact factor) çok yüksek Lancet ve American Journal of Psychiatry gibi çok saygın iki dergide yayınlanan, antipsikotik tedavi ile ilgili hem YAP'lerin kendi aralarında ve hem de TAP ve YAP'leri birbiriyle karşılaştıran bu çok önemli ve güncel iki meta-analizin ne demek istediğini kısaca değerlendirdikten sonra; Türki-

ye'deki kendi günlük psikiyatri pratiğimize baktığımızda ve çoğu natüralistik olarak gerçekleştirilen ve çoğunluğu da dergimizde yayınlanmış bulunan(4-24) Türkiye'de antipsikotik tedavi ile ilgili yayınların çoğunluğu da daha yayımlandıkları dönemlerde Leucht ve arkadaşlarının bulgularına benzer bulguları tespit etmiş oldukları ve antipsikotik tedavi ile ilgili bu son ve önemli iki meta-analiz sonuçlarıyla uyumlu sonuçlara vardıkları görülmektedir.

Sonuç olarak, bu meta-analiz (3) ile de gösterilmiştir ki, atipik antipsikotikler olarak adlandırılan YAP'ler homojen bir grup olmayıp, etkinlik, yan etkiler ve maliyet açısından birbirlerinden oldukça farklı ilaçlardan oluşmaktadır. Bu nedenlerle, kanaatimizce, ruh sağlığı profesyonelleri hastalarında kullanacakları antipsikotik ilaçları seçerken, Leucht ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen tarafsız meta-analizleri gibi meta-analizlerin sonuçlarını akıllarında tutmaları yanında; hastalarının özelliklerini bireysel olarak ele almaları ve onların ruh sağlıklarını yeniden kazandırırken; beden sağlıklarını, yaşam kalitelerini, sosyal ve mesleki işlevselliklerini bozmayacak ve de maliyeti uygun ilaçları seçmeleri gerekmektedir.

## Kaynaklar:

1. Leucht S, Komossa K, Rummel-Kluge C, Corves C, Hunger H, Schmid F, Lobos CA, Schwarz S, Davis JM. A Meta-Analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2009;166:152-163
2. Çetin M. Antipsikotikler, antidepresanlar: Meta-analiz güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18:245-250
3. 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;373:31-41.
4. Çetin M, Turgay A. Modern Psikofarmakolojinin Ellinci Yılında Klorpromazinden Günümüze Antipsikotik Tedavinin Dünü, Bugünü. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002;12:211-226
5. Herken H, Erdal ME, Esgü K, Virit O, Aynacıoğlu AŞ. Şizofrenide risperidon tedavisine olan yanıtla 5HT<sub>2A</sub> reseptör gen poliformizmi arasındaki ilişki. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2003; 13:161- 166
6. İnanlı İÇ, İ. Eren Olanzapinin şizofreni hastalarında bilişsel işlevlere olan etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16:213-222
7. Özcan Y, Özışık HI, Ünal S, ME Özcan. Risperidonun şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri ve bellek işlevi üzerine etkisi. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:182-188
8. Gönül AS, Süer C, Oğuz A, Özsmi C, Yılmaz A, Yabanoğlu İ. Şizofrenide yeni bir antipsikotik olan olanzapinin işitsel olaya ilişkin potansiyeller üzerine olan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:1-8
9. Yazıcı AE, Yazıcı K, Taneli B, Tot Ş, Kanık A. Şizofreni tanısı almış hastaların tedavisinde olanzapin ve risperidonun etkililiğinin karşılaştırılması: Bir açık klinik çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12:115-120
10. Ebrinç S, Semiz ÜB, Başoğlu C, Çetin M, Baykız AF, Kandilcioğlu H, Balıbey H. Şizofrenili hastaların tedavisinde amisulpiridin etkililiği ve emniyeti: Haloperidol ile bir karşılaştırma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2004; 14:143-149
11. Ebrinç S, Başoğlu C, Çetin M, Filiz M, Şendoğan N. Şizofrenili hastalarda haloperidol ve risperidonun klinik etki ve yan etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2002; 12:6-13
12. Atmaca M, Kuloğlu M, Tezcan AE. Monosemptomatik hipokondriak psikoz: Risperidon kullanılan bir olgu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2001; 11:41-45
13. Arman AR, Yazgan Y, Berkem M. Yaygın gelişimsel bozukluk ve mental retardasyonda risperidonun eğitim ortamındaki davranışlar üzerine etkileri. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni - Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2003;13:174-178

14. Öztürk M, Sayar MK, Tüzün Ü. Asperger bozukluğu olan çocuklarda risperidon kullanımı: Olgu sunumu. *Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:51-55
15. Yumlu M, Savaş HA, Kocaçaya MH, Vırit O. Şizofreni tedavisinde uzun etkili risperidon: Geriye dönük bir çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2007;17:119-123
16. Karaoğlan Kahiloğulları A, Örsel S, A. Sargın E, Hatiloğlu U, Berber MS, Özbay H. Şizofrenide ilaç reçeteleme eğilimindeki değişiklikler. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18:162-166
17. Sayın A, Karlıoğlu E, Yavaş G, Candansayar S, Bir üniversite kliniğinde reçete edilen antipsikotik ilaçlar: Bir retrospektif çalışma. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2006;16:160-166
18. Uzun Ö, Özşahin A, Özmenler KN, Doruk A, Battal S, Tedaviye dirençli şizofrenide klozapin: Üç yıllık izlem. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2000; 10:74-80
19. Soylu C, Bilici M, Bekaroğlu M, Yıldırım F. Tedaviye dirençli bir grup şizofrenili hastada klozapinin etkinliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 1999; 9:34-38
20. Herken, H Kaya N, Beşiroğlu L, Derman H, Özkan İ. Kronik şizofreni hastalarında klozapin ve sülpiridin etkinliğinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 1999; 9:148-151
21. Kurt E, Akman B, Alataş A, Dağdelen S, T Oral T, Şizofreni tanılı hastalarda antipsikotik ilaçların kardiyak etkilerinin karşılaştırılması. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2007;17:155-161
22. Karamustafaloğlu O, Karamustafaloğlu N, Şizofreni hastalarında aripiprazol'ün tolerabilitesi ve güvenilirliği. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni- Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(Suppl. 1): S35-S42
23. Alptekin K, Şizofreni tedavisinde yeni kuşak antipsikotikler: Dopamin sistemi dengeleyicileri ve aripiprazol. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2008;18(Suppl. 1): S21-S26
24. Danacı AE, Mızrak S, Hekimsoy Z, İçelli İ. Olanzapin'e bağlı diyabetes mellitus: Bir olgu sunumu. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology* 2003; 13:94-96