

Parkinson hastalarında antipsikotik kullanımı

Antipsychotic medication in patients with Parkinson's disease

Acarer A¹ Kıraç L B¹ Bademkiran F¹ Karapınar N² Çolakoğlu Z¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Seda Hastanesi, Nöroloji Birimi, İzmir, Türkiye

Özet

Amaç: Parkinson hastalarında psikotik bir tablonun gelişmesi, mortaliteyi ve bakıcıların bakım yükünü arttıran, hastaneye veya bakım evlerine yatışa neden olan ciddi bir klinik tablodur. Bu nedenle Parkinson Hastalığında psikozun tedavisi önemlidir. Bu çalışmada psikoz gelişmiş Parkinson hastalarında, olanzapin ve ketiyapin kullanımını retrospektif olarak değerlendirilerek, olanzapin ve ketiyapinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Parkinson polikliniğimize başvuran Parkinson hastalarının dosyaları tarandı. Psikotik tablo gelişmiş olan olgulardan ketiyapin ve olanzapin kullanan 32 olgu belirlendi. Olanzapin ve ketiyapin kullanan hastalar tedaviye yanıt verme, motor semptomlarda kötüleşme ve yan etkiye bağlı ilaç bırakma açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Antipsikotik kullanan 32 hastanın 20 tanesi olanzapin, 12 tanesi ise ketiyapin kullanmaktaydı. Olanzapin kullanan hastalardan yedisinde iyileşme, yedisinde motor bulgularında kötüleşme, üçünde etkisizlik görülürken, diğer üç olguda ise yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmiştir. Ketiyapin kullanan hastalarda ise, 10 olguda düzelme saptandı. Bir olgu etkisizlik nedeniyle, bir olgu ise yan etki nedeniyle ketiyapin kullanımını bırakmıştır.

Sonuç: Bu çalışmada Parkinson hastalarında gelişen psikoz tablosunun tedavisinde ketiyapin, Parkinson Hastalığının motor bulgularında kötüleşme sağlamaması ve daha az yan etki gelişmesi açısından olanzapine üstün bulunmuştur.

Anahtar Sözcükler: Ketiyapin, olanzapin, Parkinson hastalığı, psikoz, antipsikotik ilaçlar.

Summary

Aim: Psychotic symptoms associated with Parkinson's disease (PD) can lead to a serious condition that can increase mortality and hospitalization rates and can have a major impact on caregivers' quality of life. In this study, we evaluated the efficacy and safety of olanzapine and quetiapine treatments in patients with PD who suffer from psychosis.

Materials and Methods: We retrospectively inspected the files of patients who were diagnosed with PD. Among the patients who developed psychosis, 32 of them who used or were using quetiapine and olanzapine were enrolled in the study. The treatment response, deterioration of motor symptoms and interruption of treatment due to adverse effects were all evaluated.

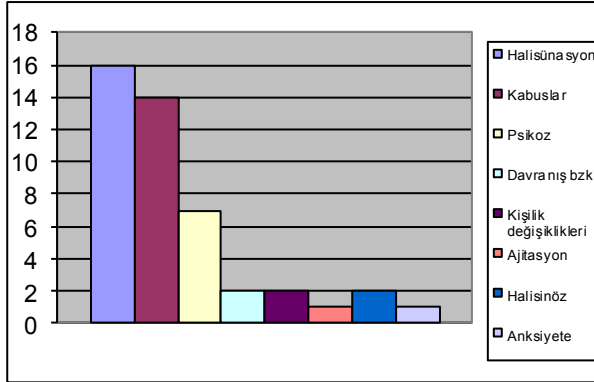
Results: In the group of the 32 patients, 20 had received olanzapine and 12 received quetiapine. Seven patients who received olanzapine presented an improvement of their condition, seven patients had motor worsening. Three subjects interrupted the use of olanzapine since it failed to induce the desired effect and three subjects interrupted due to adverse effects. Among the patients who received quetiapine, 10 presented an improvement. In one patient quetiapine was discontinued due to ineffectiveness and in another patient due to adverse effects.

Conclusion: In our study treatment with quetiapine was found to be superior to olanzapine since it causes less worsening of motor functions and fewer side effects.

Key Words: Quetiapine, olanzapine, Parkinson's disease, psychosis, antipsychotic drugs.

Giriş

Parkinson hastalarında atipik antipsikotikler primer hastalık tablosuna eşlik eden görsel halüsinasyonlar, sanrılar, elementer illüzyonlar ve kabuslar nedeniyle kullanılır. Parkinson Hastalığında görsel hallüsinasyonların ve sanrılarının görülme prevalansı %10 ile %50 arasında değişir (Şekil-1) (1-2).



Şekil-1. Olgularımızda antipsikotik başlama nedenleri.

İdrar yolu enfeksiyonu, pnömoni, flebit, elektrolit dengesizliği gibi bir neden yoksa mevcut psikotik tabloyu açıklayabilecek en olası neden, Parkinson tedavisinde kullanılan MAO-B inhibitörleri, dopamin agonistleri, amantadin, antikolinergikler ve levodopadır. Psikotik semptomlar hastanın bakım evlerine geçişinde rol oynayan en önemli nedenlerden birisidir (3). Halüsinasyon ve psikoz için risk faktörleri; yaş, hastalık süresi, eşlik eden demans ve kullanılan dopaminergik tedavi olarak özetlenebilir. Bu durumda böyle bir hasta ile karşılaşıldığında deliryumun diğer nedenleri dışlandıktan sonra, hastanın motor semptomlarını kötüleştirmeyecek şekilde uygun dozlarda dopaminergik tedavide azaltmalar yapılır. Birçok hastada bu çeşit tedavi planlanmasına rağmen psikotik semptomlar devam eder. Bu durumda atipik antipsikotikler tedavi için iyi bir seçenektir. Bu ilaçlar D2 dopamin reseptörlerini bloke ederek etki ederken istenmeyen motor komplikasyonlara neden olabilir (4). Klozapin, ketiapin, risperidon ve olanzapin Parkinson hastalarında yaygın olarak kullanılan atipik antipsikotiklerdir. Bu çalışmada olanzapin ve ketiapinin Parkinson hastalarındaki kullanımı retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem

Parkinson ve hareket bozuklukları polikliniğimizde yakın izlenen, periyodik kontrolleri yapılan ve değişik nedenlerle atipik antipsikotik kullanılmak zorunda kalan 32 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Elde edilen verilerin iyileşme oranları Ki kare testi ile karşılaştırıldı.

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların 20'sinde olanzapin, 12'sinde ketiapin ilk ilaç olarak başlanmıştır. Hastalara ait demografik veriler Tablo-1'de, olguların tanımlayıcı istatistikî değerleri Tablo-2'de, ilaca başlama nedenleri Tablo-3'te verilmiştir. İlaç kullanım süreleri olanzapin grubunda 10 ± 10 (1-48) ay, ketiapin grubunda 13 ± 8 (2-25) aydır. Olanzapin kullanan hastaların % 35'i (yedi olgu) iyileşme nedeniyle ilacı bırakmıştır. İyileşenlerin kullandığı ortalama doz 4.9 ± 2.2 , ortalama kullanım süresi 8 ± 5.2 aydır. Hastaların %35'inde (yedi olgu) Parkinson semptomlarında kötüleşme ortaya çıkmıştır ve bu nedenle ilaç kesilmiştir. Bu grupta ortalama olanzapin dozu 5.7 ± 1.9 (5-10) mg'dır. Olgulardan üçünde (%15) ilaç etkisiz olduğu için başka bir ilaca geçilmiştir. Ayrıca; konfüzyon, sedasyon, hipersomni, eksitus ve ilacın etkisiz olması nedenleriyle üç (%15) hasta ilacı bırakmıştır.

Tablo-1. Olguların demografik dağılımı.

Olgular	Cins	Psikiyatrik bulgu yaşı	Hastalık süresi
A.Ç	E	66	11
C.N	E	65	10
C.T	E	64	5
D.K	E	67	4
D.E	K	72	4
G.K	E	69	0
H.K	E	68	5
H.N	K	76	10
H.Ka	E	66	3
M.Ç	E	68	1
M.K	K	72	1
R.Ö	E	81	7
S.A	K	63	8
S.D	E	75	2
Ş.A	E	67	9
A.A	E	65	6
A.T	E	55	13
A.Al	K	74	9
D.A	K	64	8
F.U	K	55	5
H.U	E	69	10
H.Fi	E	69	19
K.B	E	54	2
M.D	E	68	5
M.K	K	70	14
N.K	E	75	2
N.A	E	74	7
P.A	K	85	12
M.K	K	70	5
P.A	K	85	12
Ş.K	K	62	14
Ş.D	K	69	5

Tablo-2. Olguların tanımlayıcı istatistik değerleri.

	N	Min	Max	Ortalama	Standart Hata	Standart Sapma
Başvuru yaşı	32	53,00	75,00	65,8667	1,1653	6,38281
İlk bulgu yaşı	32	42,00	74,00	61,0667	1,5040	8,23756
İlk semptomdan başvuruya kadar geçen süre	32	,00	20,00	4,8000	,9725	5,32658
Olanzapin başlangıç dozu	22	2,50	5,00	4,7727	,1568	,73561
Olanzapin max çıkılan doz	22	2,50	10,00	5,7955	,4470	2,09682
Olanzapin kullanım süresi	21	1,00	48,00	9,8571	2,3516	10,77630
Ketiapin başlangıç dozu	23	12,50	50,00	27,7174	1,9180	9,19835
Ketiapin max çıkılan doz	23	25,00	200,00	61,9565	9,1471	43,86806
Ketiapin kullanım süresi	23	2,00	25,00	12,5652	1,6271	7,80341
Psikiyatrik bulgu başlama yaşı	29	54,00	85,00	68,2414	1,3062	7,03387

Ketiapin grubunda ise olguların %83'ü (10 olgu) iyileşme nedeniyle ilacı bırakmışlardır. İyileşenlerin kullandığı ortalama doz: 30.6mg (25-50mg), kullanım süresi 7.7 (2-18) aydır. Bir olguda Parkinson semptomlarında kötüleşme gözlenmiştir ve bu nedenle ilaç kesilmiştir. Bu olguda maksimum ketiapin dozu 37.5 mg'dır (25-50 mg). Halsizlik, konfüzyon, sedasyon gibi nedenlerle bir hasta ilacı bırakmıştır.

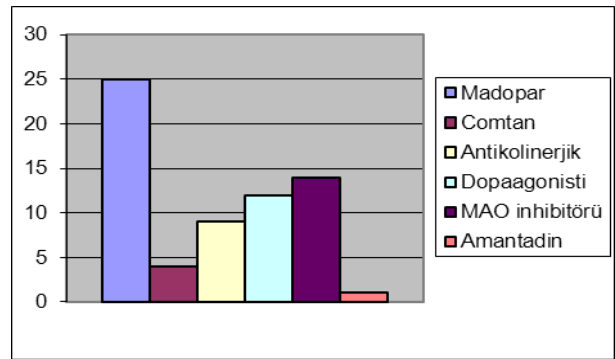
Olanzapini tolere edemeyen ya da etkisiz olan 11 hastada antipsikotik ilaç tedavisinde olanzapinden ketiapine geçiş yapılmıştır. Bu hastaların % 81'inde (dokuz olgu) iyileşme ortaya çıkmıştır. Ortalama doz 55 mg/gün (25-100 mg/gün), kullanım süresi 5.7 aydır. Bir hastada (%9) Parkinson semptomlarında artış ortaya çıkmıştır. Bir hastada yan etkiler nedeniyle ilaç kesilmiştir. Olanzapin ve ketiapin grupları iyileşme oranları Ki kare ve Fisher testi ile karşılaştırıldı ve anlamlı fark bulundu ($p=0.048$).

Tablo-3. Antipsikotik başlama nedenleri.

Halusinasyon	% 35,6
Kabuslar	% 31,1
Psikoz	% 15,6
Davranış bozukluğu	% 4,4
Kişilik değişiklikleri	% 4,4
Halusinöz	% 4,4
Ajitasyon	% 2,2
Anksiyete	% 2,2

Tartışma

Antiparkinson tedavisi altındaki hastalarda psikotik semptomlarla karşılaşmaktadır (1-2). Atipik antipsikotikler bu durumda iyi bir tedavi seçeneği olarak sunulmaktadır. En önemli avantajları, Parkinson hastasında motor yetersizliğe neden olabilecek antiparkinson ilaç azaltımına gerek kalmaksızın semptomları düzeltebilmeleridir (Şekil-2).



Şekil-2. Antipsikotik ilaç kullanan Parkinson olgularımızın psikotik bulgu esnasında kullandıkları ilaçlar (%).

Bu grup içerisinde klozapin ve ketiapin bu özellikleri en iyi karşılayan ilaçlardır. Klozapinin Parkinson hastalarında motor semptomları kötüleştirmeden antipsikotik etkinliğini gösteren, dört haftalık randomize kontrollü çalışmalar vardır (5-6). Lökopeni, klozapin kullanan hastalarda görülen nadir ancak ciddi bir yan etkidir. Görülme sıklığı %0.38 dir (7). Risperidon ise etkili dozlarda Parkinson semptomlarında belirgin kötüleşmeye yol açmaktadır. Çalışmamızda olanzapin kullanan olguların %35'inde, ketiapin kullanan olguların %9'unda Parkinson semptomlarında kötüleşme olduğunu göstermiştir. Olanzapin kullanan hastaların % 35'i ve ketiapin kullanan hastaların %83'ü çeşitli nedenlerle ilacı bırakmıştır (Tablo-4). Bu sonuçlar ketiapinin Parkinson semptomları üzerinde daha az etkisi olduğunu göstermiştir.

Her iki ilaç da Parkinson hastalarında birçok çalışmayla değerlendirilmiştir. Olanzapinin Parkinson semptomlarında kötüleşmeye neden olarak ortaya çıkan yetersiz antipsikotik etkinliği iki randomize kontrollü çalışmada gösterilmiştir (8-9). Ketiapin birçok açık çalışmada çalışılmıştır. %30 oranında motor semptomlarda kötüleşme gözlenmesine rağmen psikotik semptomlarda % 80'e varan düzelme gözlenmiştir (10).

Tablo-4: Olanzapin ve ketiapinin kesilme nedenleri.

İlk başlanılan ilaç	Olgu sayısı	İyileşme nedeniyle ilaç kesimi	Yan etki nedeniyle ilaç kesimi	İlacın etkisiz olması nedeniyle kesilen olgular
Olanzapin	20	% 35	% 50	% 15
Ketiapin	12	% 83	% 9	% 9

Klozapin, risperidon ve olanzapinden fayda görmeyen 29 hasta içeren açık bir çalışmada, 12.5-400mg/gün dozlarında ketiapine geçiş yapılmış ve fayda gözlenmiştir (11). Bu çalışmamızda olanzapinden ketiapine değişik nedenlerle geçmek zorunda kalan hastalara ait sonuçlar değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda Parkinson semptomlarının artışı, tolere edilememe, ya da etkisiz olma gibi nedenlerle olanzapinden ketiapine geçmek zorunda kaldığımız 11 hastada, atipik antipsikotik kullanmayı gerektirecek semptomlarda düzelme %81'inde saptandı. Bir olgu Parkinson semptomlarında artış, bir olgu ise yan etki gelişmesi nedeni ile ilacı bıraktı.

Sonuç

Parkinson hastalarında antipsikotik kullanımı gerektiğinde motor semptomlarda daha az kötüleşmeye neden olması ve daha iyi tolere edilebilmesi nedeniyle ketiapin ilk seçilecek ilaç olmalıdır. Ketiapinin etkisiz olduğu, motor bulguların kötüleştiği veya tolere edemeyen hastalarda klozapin veya olanzapin tercih edilmelidir.

Kaynaklar

1. Goodwin FK, Psychiatric side effects of levodopa in man. JAWA 1971;218:1915-1920.
2. Cummings JL. Behavioral complications of drug treatment of Parkinson's disease. J Am Geriatr Soc 1991;33:708-716.
3. Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. Neurology 1993;43:2227-2229.
4. Friedman JH. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of Parkinson's disease. J. Pharm Pract 2011;24:534-540.
5. Parkinson Study Group. Low-dose clozapine for treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. N Engl J Med 1999;340:757-763.
6. French Clozapine Parkinson Study Group. Clozapine in drug-induced psychosis in Parkinson's disease. Lancet 1999;353:2041.
7. Honigfeld G, Arellano F, Sethi J, Bianchini A, Schein J. Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clorazil National Registry. J Clin Psychiatry 1998;59:3-7.
8. Ondo W, Levy J, Vuong K, Hunter C, Jankovic J. Olanzapine treatment for dopaminergic induced hallucinosis. Mov Disord 2002;17:1031-1035.
9. Breier A, Sutton V, Feldman P, et al. Olanzapine in the treatment of dopaminergic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. Biol Psychiatry 2002;52:438-445.
10. Fernandez H, Friedman J, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. Mov Disord 1999;14:484-487.
11. Juncos JL, Roberts VJ, Evar ML, Jeward RD, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. Mov Disord 2004;19:29-35.