

## Clozapine Effektif pada Pasien Skizofrenia yang Resisten terhadap Pengobatan

Natasha Syifa Rachman\*, Siti Annisa Devi Trusda, Dede Setiapriagung

Prodi Pendidikan Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung, Indonesia.

\*natashasyifar@gmail.com, siti.anisa@unisba.ac.id, dede.setiapriagung@unisba.ac.id

**Abstract.** Schizophrenia is a neuropsychiatric disorder with a high morbidity rate. One of the therapies to treat schizophrenic patients is to use antipsychotics such as typical and atypical drugs. Typical antipsychotics are the first line of treatment for schizophrenia but recently resistance is often developed, so that therapy is switched to atypical antipsychotics. Clozapine is the most commonly used atypical antipsychotic. The aim of this study was to determine the effectiveness of clozapine in schizophrenic patients who were resistant to other antipsychotics. The method used in this study is a scoping review, with research articles from international journals that meet the inclusion and exclusion criteria. This article was then selected using the PRISMA diagram by considering Population (schizophrenic patients), Intervention (giving clozapine), Comparison (placebo or other antipsychotic), Outcome (reduction in psychotic symptoms), Study (RCT, clinical trial, case report, and meta analysis). The results of this study indicate that clozapine is one of the most effective atypical antipsychotics compared to other antipsychotic drugs to treat patients suffering from schizophrenia, especially for schizophrenic patients who are resistant to other antipsychotic treatments.

**Keywords:** *Atypical Antipsychotic, Clozapine, Schizophrenia, Typical Antipsychotic, Resistant.*

**Abstrak.** Skizofrenia merupakan gangguan neuropsikiatrik dengan angka morbiditas yang masih tinggi. Salah satu terapi untuk menangani pasien skizofrenia adalah dengan menggunakan antipsikotik berupa tipikal dan atipikal. Antipsikotik tipikal menjadi lini pertama pengobatan skizofrenia. Dewasa ini berkembang penelitian bahwa sering terjadi resistensi terhadap antipsikotik tipikal, sehingga terapi beralih ke antipsikotik atipikal. Clozapine merupakan antipsikotik atipikal yang paling sering digunakan. Tujuan penelitian ini adalah mengetahui efektifitas clozapine terhadap pasien skizofrenia yang resisten terhadap antipsikotik lain. Metoda yang digunakan dalam penelitian ini adalah scoping review, dengan bahan penelitian artikel dari jurnal internasional yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel ini kemudian diseleksi menggunakan diagram prisma dengan mempertimbangkan Population (pasien skizofrenia), Intervention (pemberian clozapine), Comparison (plasebo atau antipsikotik lain), Outcome (penurunan gejala psikotik), Study (RCT, clinical trial, case report, dan meta analysis). Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa clozapine merupakan salah satu antipsikotik atipikal yang paling efektif dibandingkan dengan obat antipsikotik lainnya untuk mengobati pasien yang menderita skizofrenia, khususnya untuk pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan antipsikotik lain.

**Kata Kunci:** *Antipsikotik Atipikal, Antipsikotik Tipikal, Clozapine, Skizofrenia, Resisten.*

## A. Pendahuluan

Skizofrenia merupakan gangguan mental yang kompleks, menurut penelitian mengenai epidemiologi global pada tahun 2016 diperkirakan bahwa 21 juta orang menderita skizofrenia secara global dan angka ini terus meningkat seiring bertambahnya usia dan pertumbuhan populasi. Resiko terjadinya kekambuhan pada pasien skizofrenia 3,5% perbulan dan 40% mengalami kekambuhan dalam satu tahun setelah masuk rumah sakit.

Seseorang yang menderita skizofrenia memiliki kesulitan dalam menjalani kehidupan sehari-hari, hal ini dipengaruhi oleh faktor lingkungan seperti munculnya stigma, keadaan sosial-ekonomi yang menurun karena tidak dapat bekerja, dan dengan keadaan tersebut seseorang dengan skizofrenia seringkali berujung depresi dan memiliki kemungkinan untuk bunuh diri. Bunuh diri merupakan salah satu penyebab utama kematian dini di antara penderita skizofrenia, investigasi epidemiologi telah menetapkan perilaku bunuh diri lebih sering terjadi pada pasien skizofrenia dibandingkan dengan populasi umum, dimana pasien skizofrenia memiliki resiko bunuh diri 8,5 kali lipat lebih besar dibandingkan dengan populasi umum. Pasien skizofrenia mempunyai keinginan untuk bunuh diri setidaknya satu kali selama sakit, pada skizofrenia perkiraan tingkat bunuh diri adalah 579 /100.000 orang per tahun dan resiko untuk bunuh diri sebesar 5,6%. Antara 40% dan 50% penderita skizofrenia dilaporkan memiliki keinginan untuk bunuh diri, dan 20-50% memiliki riwayat upaya bunuh diri dan 4-13% penderita skizofrenia dilaporkan melakukan bunuh diri. Tingkat kematian pada pasien skizofrenia yang tidak menggunakan antipsikotik clozapine lebih tinggi. Analisis kematian pada 2.141 pasien skizofrenia menunjukkan 125 (5,8%) meninggal, diantaranya adalah pasien yang tidak menggunakan clozapine 1,74 bunuh diri, 1,41 kematian disebabkan karena penyakit atau kondisi medis lain, dan 0,77 kematian disebabkan karena penyebab eksternal lainnya.

Terapi untuk pasien skizofrenia yaitu dengan menggunakan antipsikotik, yang tergolong menjadi dua kelas yaitu *First Generation Antipsychotic* (FGA) dan *Second Generation Antipsikotik*. FGA telah memberikan dampak yang baik dalam perawatan schizophrenia, FGA baik dalam menangani gejala positif seperti delusi dan halusinasi, namun tidak membantu dalam menangani gejala negatif, kognitif, afektif, dan motorik. 30% pasien dengan eksaserbasi akut memiliki sedikit atau bahkan tidak sama sekali memiliki respon terhadap FGA dan hingga 50% hanya memiliki respon parsial. Selain efektivitasnya yang kurang, FGA dapat menghasilkan berbagai efek samping termasuk gejala ekstrapiramidal akut, hiperprolaktinemia, serta *tardive dyskinesia*. Bahkan dengan antipsikotik yang adekuat, masih terdapat pasien skizofrenia yang mengalami gejala-gejala, menurut studi W-SOHO, 15-39% mengalami gejala yang persisten dan 14-21% mengalami remisi kemudian kambuh dalam periode 3 tahun. Respon pasien skizofrenia terhadap antipsikotik sangat bervariasi salah satunya terdapat data epidemiologis pada literatur ilmiah yang menunjukkan bahwa 30% pasien skizofrenia tergolong kategori *Treatment Resistance Schizophrenia* (TRS). Pasien skizofrenia dengan TRS dapat mengalami gejala depresi yang berat dan beresiko untuk melakukan bunuh diri. SGA memiliki efektifitas yang lebih baik untuk menangani gejala negatif dan memiliki kemungkinan yang kecil untuk memunculkan gejala ekstrapiramidal dibandingkan dengan FGA. *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) *guidelines* CG178 merekomendasikan antipsikotik atipikal yaitu clozapine untuk pasien skizofrenia yang tidak ada respon terhadap pengobatan menggunakan 2 atau setidaknya 1 antipsikotik non-clozapine dengan dosis yang adekuat.

Pada hasil *systematical review* Samara Jerman, 2014 mengenai efikasi antipsikotik pada pasien skizofrenia resisten terhadap pengobatan menunjukkan data bahwa clozapine lebih efektif dibandingkan dengan haloperidol. Namun, clozapine memiliki berbagai macam efek samping yang dapat merugikan pasien, dimana salah satu dari efek samping clozapine mempengaruhi sistem saraf pusat, sistem kardiovaskular, sistem pencernaan, dan lainnya, salah satu efek samping yang paling sering disebabkan clozapine dalam hematologis adalah neutropenia 3,2 % dan agranulositosis 0,8%. Karena adanya efek samping yang dapat mengancam kondisi pasien, FDA mengeluarkan suatu program wajib yaitu *Clozapine Risk Evaluation and Mitigation Strategy* (REMS) yang merupakan strategi untuk mengelola resiko yang diketahui atau potensial terkait obat atau kelompok obat, dengan adanya program REMS ini adalah untuk memastikan lebih besar dibandingkan resikonya. Adanya implementasi program REMS, pada rumah sakit

psikiatrik di Kentucky telah terbukti secara statistik adanya peningkatan pemberian clozapine pada pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan.

Berdasarkan uraian diatas peneliti tertarik untuk mengetahui efek clozapine terhadap pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan.

## B. Metodologi Penelitian

Metoda yang digunakan dalam penelitian ini adalah *scoping review*, dengan bahan penelitian artikel dari jurnal internasional yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel ini kemudian diseleksi menggunakan diagram prisma dengan mempertimbangkan *Population* (pasien skizofrenia), *Intervention* (pemberian clozapine), *Comparison* (plasebo atau antipsikotik lain), *Outcome* (penurunan gejala psikotik), *Study* (RCT, *clinical trial*, *case report*, dan *meta analysis*).

Skizofrenia merupakan salah satu gangguan mental yang berefek pada bagaimana seseorang berfikir, merasakan dan bertindak yang ditandai dengan adanya manifestasi psikotik yang parah dan persisten disertai dengan disfungsi kognitif variable gangguan psikososial yang parah. Antipsikotik merupakan obat yang mampu mengurangi gejala psikotik pada pasien skizofrenia. Antipsikotik yang di klasifikasikan menjadi tipikal dan atipikal. SGA atau antipsikotik atipikal merupakan antipsikotik yang efektif untuk pasien skizofrenia terutama dalam menangani gejala negatif dan depresi. SGA dikembangkan untuk mengurangi frekuensi gejala ekstrapiramidal. Obat-obat antipsikotik atipikal diantaranya yaitu clozapine, asenapine, olanzapine, quetiapine, paliperidone, risperidone, sertindone, ziprasidone, zotepine, dan aripiprazole. Clozapine merupakan prototype sementara paliperidone merupakan 9-hydroxyrisperidone, yang merupakan metaboli risperidone, dimana risperidone secara cepat berubah menjadi 9-hydroxyrisperidone in vivo pada sebagian besar pasien terkecuali 10% pasien yang mempunyai metabolisme yang buruk. SGA memiliki farmakologi yang kompleks namun mereka mempunyai kemampuan yang besar dalam menghambat aktifitas reseptor 5-HT<sub>2A</sub> dibandingkan untuk menginterferensikan aksi reseptor D<sub>2</sub>, pada sebagian besar kasus mereka bekerja sebagai agonis parsial pada reseptor 5-HT<sub>1A</sub>, dimana memproduksi efek sinergistik dengan reseptor 5-HT<sub>2A</sub> antagonis.

SGA memiliki efek samping yang bermacam-macam setiap obatnya, salah satu efek nya itu dalam efek kardiometabolik, olanzapine dan quetiapine memiliki efek yang parah dengan meningkatnya total kolesterol hingga 5-10 mg/dL dan 20 mg/dL trigiserida.

## C. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Pada pencarian awal literatur yang berkaitan dengan efek obat clozapine terhadap pasien skizofrenia didapat 1.423 jurnal publikasi dari 5 data base, setelah dilakukan penyaringan dengan menyesuaikan dengan kriteria inklusi dan eksklusi jumlah jurnal yang didapatkan sebanyak 11 jurnal. Dari 11 jurnal tersebut dapat disimpulkan bahwa clozapine merupakan antipsikotik atipikal yang efektif untuk menangani pasien skizofrenia, terutama pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan.

Beberapa jurnal menjelaskan efek clozapine yang baik dalam memperbaiki gejala negatif, positif, dapat mengurangi keinginan untuk bunuh diri pada pasien skizofrenia, efektif dalam menangani gejala depresi dibandingkan dengan antipsikotik atipikal lainnya dan hanya sedikit atau tidak sama sekali menimbulkan gejala ekstrapiramidal. Namun, meskipun memiliki efektifitas yang tinggi, clozapine memiliki efek samping yang serius yaitu salah satunya adalah agranulositosis, yang mengakibatkan clozapine seringkali tidak direkomendasikan pada beberapa negara.

## D. Kesimpulan

Clozapine merupakan antipsikotik atipikal yang efektif dalam menangani pasien skizofrenia terutama pasien skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan.

## Daftar Pustaka

[1] Charlson FJ, Ferrari AJ, Santomauro DF, Diminic S, Stockings E, Scott JG, et al. Global

- epidemiology and burden of schizophrenia: Findings from the global burden of disease study 2016. *Schizophr Bull.* 2018;44(6):1195–203.
- [2] Ayano G, Duko B. Relapse and hospitalization in patients with schizophrenia and bipolar disorder at the St Amanuel Mental Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia: A comparative quantitative cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:1527–31.
  - [3] Van Zelst C. Stigmatization as an environmental risk in schizophrenia: A user perspective. *Schizophr Bull.* 2009;35(2):293–6.
  - [4] Agarwal G, Pirigy M, Meltzer H. Schizophrenia and Suicide: Treatment Optimization. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2014;1(2):149–62.
  - [5] Kasckow J, Felmet K, Zisook S. Managing suicide risk in patients with schizophrenia. *CNS Drugs.* 2011;25(2):129–43.
  - [6] Ventriglio A, Gentile A, Bonfitto I, Stella E, Mari M, Steardo L, et al. Suicide in the early stage of schizophrenia. *Front Psychiatry.* 2016;7(JUN):1–9.
  - [7] Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sørensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. Mortality and self-harm in association with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2017;174(10):990–8.
  - [8] Solmi M, Murru A, Pacchiarotti I, Veronese N. TCRM-117321-the-safety--tolerability--and-risks-associated-with-first--a. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2017;(13):757–77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5499790/pdf/tcrm-13-757.pdf>
  - [9] Miyamoto S, Miyake N, Jarskog LF, Fleischhacker WW, Lieberman JA. Pharmacological treatment of schizophrenia: A critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents. *Mol Psychiatry.* 2012;17(12):1206–27.
  - [10] Herz MI, Liberman RP, McGlashan TH, Lieberman JA, Wyatt RJ, Marder SR, et al. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1997;154(4 SUPPL.):1–63.
  - [11] Vita A, Minelli A, Barlati S, Deste G, Giacobuzzi E, Valsecchi P, et al. Treatment-resistant schizophrenia: Genetic and neuroimaging correlates. *Front Pharmacol.* 2019;10(APR):1–16.
  - [12] Duggan A, Warner J, Knapp M, Kerwin R. Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br J Psychiatry.* 2003;182(JUNE):505–8.
  - [13] de Araújo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: Efficacy and safety in schizophrenia. *Drug Healthc Patient Saf.* 2012;4(1):173–80.
  - [14] Pilon D, Joshi K, Tandon N, Lafeuille MH, Kamstra RL, Emond B, et al. Treatment patterns in Medicaid patients with schizophrenia initiated on a first- or second-generation long-acting injectable versus oral antipsychotic. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:619–29.
  - [15] Cohen D, Bonnot O, Bodeau N, Consoli A, Laurent C. Adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A bayesian meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2012;32(3):309–16.
  - [16] Raja M. Clinical Medicine : Therapeutics pharmacotherapy Update : Risperidone in the Treatment of schizophrenia. :1199–214.
  - [17] Surv Surveillance eillance report 2017 – Psoriasis : assessment and management (2012) NICE guideline CG153. 2017;(June).
  - [18] Samara MT, Dold M, Gianatsi M, Nikolakopoulou A, Helfer B, Salanti G, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: A network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):199–210.
  - [19] Curry B, Palmer E, Mounce C, Smith G, Shah V. Assessing prescribing practices of clozapine before and after the implementation of an updated risk evaluation and mitigation strategy. *Ment Heal Clin.* 2018;8(2):63–7.
  - [20] Khan AH, Zaidi S. Clozapine: Improvement of Negative Symptoms of Schizophrenia. *Cureus.* 2017;9(12).
  - [21] Amir, Weber, Beard, Bomyea T. 基因的改变NIH Public Access. *Bone* [Internet].

- 2008;23(1):1–7. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
- [22] Correll CU, Brevig T, Brain C. Exploration of treatment-resistant schizophrenia subtypes based on a survey of 204 US psychiatrists. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:3461–73.
- [23] Menkes DB, Glue P, Gale C, Lam F, Hung CT, Hung N. Steady-State Clozapine and Norclozapine Pharmacokinetics in Maori and European Patients. *EBioMedicine* [Internet]. 2018;27:134–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.11.030>
- [24] Every-Palmer S, Inns SJ, Ellis PM. Constipation screening in people taking clozapine: A diagnostic accuracy study. *Schizophr Res* [Internet]. 2020;220:179–86. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.03.032>