

Efektivitas Penggunaan Antipsikotik Injeksi Jangka Panjang pada Pasien Skizofrenia: Sebuah Studi Pustaka

Nanda Restiana, Dwi Aulia Ramdini, Ramadhan Triyandi
Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Skizofrenia merupakan sindrom kompleks dengan kombinasi gejala heterogen yang dapat dibagi menjadi gejala positif, gejala negatif dan kognitif. Berdasarkan data *World Health Organization (WHO)* tahun 2019 prevalensi skizofrenia di seluruh dunia mempengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang dengan persentase 0,32%. Pengobatan farmakologis utama untuk skizofrenia yaitu dengan obat golongan antipsikotik. Penggolongan antipsikotik dibagi menjadi dua yaitu antipsikotik generasi pertama yang dikenal sebagai tipikal atau konvensional dan antipsikotik generasi kedua yang dikenal sebagai antipsikotik atipikal atau non konvensional. Perkiraan tingkat penghentian pengobatan untuk antipsikotik oral berkisar antara 26 hingga 44% yang menyebabkan kekambuhan gejala serta peningkatan risiko rawat inap. Antipsikotik injeksi jangka panjang dikembangkan untuk mengatasi masalah ini dan telah terbukti lebih efektif daripada antipsikotik oral dalam mencegah kekambuhan serta rawat. Tujuan dari penulisan artikel ini untuk memaparkan efektivitas penggunaan antipsikotik injeksi jangka panjang pada pasien skizofrenia. Metode penelusuran pustaka dilakukan secara *online* dengan menggunakan *database* elektronik yaitu Pubmed NCBI dan *Google Scholar*. Antipsikotik jangka panjang yaitu risperidon, paliperidon palmitat, fluphenazine dekanat, dan flupentixol dekanat efektif digunakan pada pasien skizofrenia untuk mengurangi keparahan gejala yang dilihat dari skor *Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)*, kekambuhan dan risiko rawat inap.

Keyword: Dekanoat, efektivitas, injeksi, skizofrenia

Effectivity of Long-Acting Injectable Antipsychotics Use In Schizophrenia Patients: A Literature Study

Abstract

Schizophrenia is a complex syndrome with a heterogeneous combination of symptoms that can be divided into positive, negative and cognitive symptoms. Based on data from the World Health Organization (WHO) in 2019 the prevalence of schizophrenia worldwide affects around 24 million people or 1 in 300 people with a proportion of 0.32%. The main pharmacological treatment for schizophrenia is antipsychotic drugs. Classification of antipsychotics is divided into two, namely first generation antipsychotics which are known as typical or conventional and second generation antipsychotics which are known as atypical or non conventional antipsychotics. Estimates of the discontinuation rate for oral antipsychotics range from 26 to 44%, leading to symptomatic recurrence as well as an increased risk of hospitalization. Long-acting injectable antipsychotics were developed to address this problem and have been shown to be more effective than oral antipsychotics in preventing relapse and treating them. The purpose of writing this article is to describe the effectiveness of long-term injectable antipsychotic use in schizophrenic patients. The library search method is carried out online using electronic databases, namely Pubmed NCBI and Google Scholar. Long-acting injectable antipsychotics namely risperidone, paliperidone palmitate, fluphenazine decanoate, and flupentixol decanoate were effective in being used in schizophrenic patients to reduce the severity of symptoms as seen from the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) score, recurrence and risk of hospitalization.

Keyword: Decanoate, effectivity, injectable, schizophrenia

Korespondensi: Nanda Restiana, alamat Jl. Cengkeh No. 14, Kec. Gedong Meneng, Rajabasa, Bandar Lampung, hp 085794122955, e-mail: nandarestiana@gmail.com

Pendahuluan

Skizofrenia adalah sindrom kompleks dengan kombinasi gejala heterogen yang dapat dibagi menjadi gejala positif, gejala negatif dan kognitif. Gejala positif adalah perilaku dan pikiran yang biasanya tidak ada, seperti psikosis berulang, kehilangan kontak dengan kenyataan yang terdiri dari delusi, halusinasi, serta ucapan dan perilaku yang

tidak teratur. Gejala negatif merupakan sindrom amotivasi yang ditandai dengan penarikan sosial, afek yang tumpul, anhedonia atau ketidakmampuan untuk merasakan kesenangan, serta berkurangnya inisiatif dan energi. Gejala kognitif dinyatakan sebagai serangkaian disfungsi kognitif yang luas¹. I

Skizofrenia merupakan gangguan psikotik yang paling sering terjadi. Prevalensi skizofrenia di dunia hampir 1% penduduk menderita skizofrenia selama hidup mereka. Gejala skizofrenia biasanya muncul pada usia remaja akhir atau dewasa muda. Onset pada laki-laki biasanya antara 15-25 tahun dan pada perempuan antara 25-35 tahun².

Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO) tahun 2019 prevalensi skizofrenia di seluruh dunia mempengaruhi sekitar 24 juta orang atau 1 dari 300 orang dengan persentase 0,32%. Di antara orang dewasa skizofrenia mempengaruhi 1 dari 222 orang atau 0,45%. Onset usia yang paling sering mengalami skizofrenia yaitu selama masa remaja akhir dan usia dua puluhan, namun pada laki-laki sering terjadi lebih awal dibandingkan dengan perempuan³. Indonesia sebagai negara dengan jumlah penduduk yang banyak dapat memiliki prevalensi skizofrenia yang tinggi. Tahun 2018 di Indonesia menunjukkan terdapat peningkatan jumlah kasus gangguan jiwa menjadi 7 permil rumah tangga yang artinya per 1.000 rumah tangga terdapat 7 rumah tangga dengan gangguan jiwa berat seperti skizofrenia atau gangguan psikosis⁴.

Obat golongan antipsikotik digunakan sebagai pengobatan farmakologis utama untuk skizofrenia dan gangguan psikosis⁵. Penggolongan antipsikotik dibagi menjadi dua yaitu antipsikotik generasi pertama yang dikenal sebagai tipikal atau konvensional dan antipsikotik generasi kedua yang dikenal sebagai antipsikotik atipikal atau non konvensional. Efek samping khusus yang terkait dengan antipsikotik generasi pertama adalah efek samping ekstrapiramidal yaitu distonia akut, akatisia, parkinsonisme, dan tardive dyskinesia. Antipsikotik generasi kedua cenderung lebih sedikit menyebabkan efek samping ekstrapiramidal, namun banyak efek samping yang terkait dengan peningkatan risiko kelainan kardiometabolik, termasuk penambahan berat badan, dislipidemia dan disregulasi glukosa⁶.

Pengobatan antipsikotik jangka panjang yang konsisten diperlukan untuk mengontrol gejala. Perkiraan tingkat penghentian pengobatan untuk antipsikotik oral berkisar antara 26 hingga 44% yang menyebabkan kekambuhan gejala serta peningkatan risiko

rawat inap. Kekambuhan gejala dapat berefek pada perjalanan penyakit dan struktur otak, menyebabkan berkurangnya respons terhadap antipsikotik yang sebelumnya efektif sehingga berpotensi terhadap terjadinya resistensi pengobatan⁷. Salah satu instrumen yang dapat mengukur keparahan gejala skizofrenia adalah *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS). Antipsikotik injeksi jangka panjang dikembangkan untuk mengatasi masalah ini dan telah terbukti lebih efektif daripada antipsikotik oral dalam mencegah kekambuhan serta rawat inap⁸.

Isi

Artikel ini dibuat dengan metode *literature review* atau studi pustaka/tinjauan pustaka yang bertujuan untuk memaparkan efektivitas penggunaan antipsikotik injeksi jangka panjang pada pasien skizofrenia. Penelusuran pustaka dilakukan secara *online* dengan menggunakan *database* elektronik yaitu Pubmed NCBI dan *Google Scholar*. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci '*Effectivity*', '*Decanoate*', '*Long acting*', '*Injectable*', '*Schizophrenia*'.

Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) adalah skala medis yang digunakan untuk mengukur tingkat keparahan gejala pada pasien skizofrenia. PANSS pertama kali diperkenalkan pada tahun 1987 dan dirancang khusus untuk batasan psikometrik. PANSS terdiri dari 30 soal tentang 3 gejala, yaitu 7 soal tentang gejala positif, 7 soal tentang gejala negatif dan 16 soal tentang gejala psikopatologi umum. Jika nilai PANSS asli pasien terus menurun hingga akhir pengobatan, maka pengobatan dapat dikatakan berhasil. PANSS adalah salah satu alat klinis yang biasa digunakan untuk menentukan tingkat keparahan gejala dan status kekambuhan pada skizofrenia⁹.

Skizofrenia adalah gangguan perkembangan saraf kronis yang melibatkan disregulasi pada beberapa jalur sistem neurotransmitter seperti dopaminergik, glutamatergik, *gamma-aminobutyric acid* (GABA), dan kolinergik¹⁰. Skizofrenia juga melibatkan mekanisme neurodegeneratif, yang ditandai dengan periode remisi penuh atau sebagian yang berganti-ganti dan sering kambuh dengan kembalinya gejala setelah pemulihan setidaknya sebagian. Walaupun

ketersediaan obat antipsikotik generasi pertama dan generasi kedua efektif untuk pengobatan skizofrenia akut dan kronis, namun 80% pasien kambuh dalam 5 tahun, dan tingkat kejadian bunuh diri terjadi hingga 10%. Kekambuhan pada skizofrenia yang diobati disebabkan karena ketidakpatuhan terhadap pengobatan oral yang didefinisikan sebagai sejauh mana pasien meminum obat sesuai dengan resep¹¹.

Antipsikotik injeksi jangka panjang dikaitkan dengan tingkat kekambuhan yang lebih rendah dibandingkan antipsikotik oral¹². Antipsikotik injeksi jangka panjang dapat meningkatkan keberlangsungan terapi dan memperkuat kepatuhan karena waktu paruh farmakokinetiknya yang lebih lama serta

frekuensi pemberian dosis yang lebih jarang⁷. Antipsikotik injeksi jangka panjang memiliki beberapa keunggulan dibandingkan antipsikotik oral, yaitu dapat mengidentifikasi dini ketidakpatuhan, tidak perlu mengingat untuk minum obat setiap hari, mengurangi frekuensi kambuh dan angka rehospitalisasi, mengobati pasien dengan konsentrasi plasma yang lebih stabil daripada obat oral, menghindari metabolisme lintas pertama, tingkat plasma puncak yang lebih rendah, dan mengurangi efek samping¹³.

Beberapa studi telah menunjukkan efektivitas penggunaan antipsikotik injeksi jangka panjang dibandingkan dengan penggunaan antipsikotik oral pada pasien skizofrenia yang dirangkum pada Tabel 1.

Tabel 1. Efektivitas penggunaan antipsikotik injeksi jangka panjang pada pasien skizofrenia

<i>Author</i>	<i>Studi/Desain</i>	Antipsikotik injeksi jangka panjang	Populasi	Outcome yang diukur
Alphs dkk., (2018) ¹⁴	Studi multi-fase: fase terbuka dan fase pencegahan kekambuhan, <i>double blind</i>	Risperidon	Pasien dengan rata-rata durasi penyakit: Onset baru-baru ini: 1,4 tahun tahun Kronis: 9,78 tahun	Efek samping, Kekambuhan, Penghentian remisi, Perbaikan gejala.
Schreiner dkk., (2015) ¹⁵	Studi multisenter, acak, prospektif, terkontrol aktif, label terbuka	Paliperidon Palmitat	Pasien dengan diagnosis skizofrenia baru-baru ini (dalam 1-5 tahun) dan memasuki fase pengobatan oral akut awal 2 minggu.	Pasien dievaluasi untuk kekambuhan, gejala, fungsi, kualitas hidup, kepuasan pengobatan, dan tolerabilitas.
Kishimoto dkk., (2014) ⁸	Studi meta analisis dari percobaan acak	Fluphenazine Dekanoat	21 studi RCT	Hasil utama adalah kekambuhan yang ditentukan studi pada titik waktu terlama; hasil sekunder termasuk kekambuhan pada 3, 6, 12, 18, dan 24 bulan, semua penyebab penghentian pengobatan, penghentian karena efek samping, kekambuhan,

				rawat inap, dan ketidakpatuhan.
Yu dkk., (2015) ¹⁶	Studi pra-pasca satu tahun	Flupentixol Dekanoat	Semua pasien yang didiagnosis menderita skizofrenia yang menerima injeksi jangka panjang antipsikotik selama studi berlangsung	Pasien dievaluasi untuk jumlah kunjungan ruang gawat darurat, jumlah rawat inap akut lama rawat inap, dan jumlah kekambuhan

Dalam studi *Randomized Control Trial* (RCT) label terbuka yang dilakukan oleh Malla dkk (2016)¹⁷, risperidon injeksi jangka panjang dan antipsikotik oral ditemukan sama efektifnya, dengan rata-rata penurunan total skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) sebesar -18,1 (22,48); $p < 0,05$ ditemukan pada kelompok risperidon injeksi jangka panjang dan penurunan pada kelompok antipsikotik oral sebesar -17,7 (16,45); $p < 0,05$.

Antipsikotik injeksi jangka panjang paliperidon memiliki perubahan skor total skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) dari *baseline* ke titik akhir (bulan ke 18). Jumlah dan persentase pasien yang melaporkan peningkatan (penurunan 20%) atau perburukan (peningkatan 20%) dalam skor total PANSS dari awal dihitung pada setiap penilaian yang dijadwalkan. Paliperidon palmitat secara signifikan ($P \leq 0,0001$) mengurangi rata-rata jumlah hari rawat serta persentase pasien yang membutuhkan rawat inap dalam 12 bulan terakhir. Efek samping paliperidon palmitat (15%), terkait dengan gejala ekstrapiramidal (31,3%), nyeri di tempat suntikan (18,6%), dan insomnia (15,2%)¹⁸⁻¹⁹.

Penggunaan fluphenazine dekanat dibandingkan dengan plasebo, tidak menghasilkan perbedaan kematian yang signifikan, juga tidak mengurangi kekambuhan selama enam bulan hingga satu tahun, tetapi satu penelitian jangka panjang menemukan bahwa kekambuhan berkurang secara signifikan pada kelompok fluphenazine. Fluphenazine dekanat tidak mengurangi kekambuhan lebih dari neuroleptik oral dalam jangka menengah. Efek samping ekstrapiramidal secara signifikan lebih sedikit untuk orang yang menerima fluphenazine

dekanat dibandingkan dengan neuroleptik oral ($n = 259$, 3 RCT, RR 0,47 CI 0,24 hingga 0,91, bukti kualitas sangat rendah)²⁰.

Dalam studi prospektif yang dilakukan oleh Chiliza et al., (2015)²¹, pengurangan PANSS sebesar 43,6% ditemukan pada pasien yang memakai Flupentixol Dekanoat dan 82% pasien mengalami peningkatan 50% dalam total skor PANSS. Remisi penuh (pemeliharaan 6 bulan) dicapai oleh 60% pasien dalam periode studi 12 bulan. Dari pasien yang mengalami respon pengobatan, 19% kambuh²². Selain itu, 23% pasien dirawat di rumah sakit pada awal dan 4% dirawat di rumah sakit selama penelitian. Efek samping yang dilaporkan termasuk akatisia (13%), parkinsonisme (14%), kekakuan (9%), tremor (11%), distonia (10%), dan diskinesia (10,5%). Peningkatan berat badan yang signifikan ditemukan, dengan 56% pasien mengalami penambahan berat badan 7% atau lebih²¹.

Simpulan

Injeksi antipsikotik jangka panjang dapat efektif dalam pengurangan skor *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS) yaitu risperidon, paliperidon palmitat, fluphenazine dekanat, dan flupentixol dekanat. Antipsikotik injeksi jangka panjang memiliki beberapa lebih efektif dan unggul dibandingkan antipsikotik oral, yaitu dapat mengidentifikasi dini ketidakpatuhan, tidak perlu mengingat untuk minum obat setiap hari, mengurangi frekuensi kekambuhan dan angka rehospitalisasi serta mengurangi rata-rata jumlah hari rawat inap. Namun, terdapat beberapa efek samping terkait antipsikotik injeksi jangka panjang diantaranya yaitu nyeri di tempat suntikan, peningkatan berat badan serta gejala ekstrapiramidal.

Daftar Pustaka

1. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Lindenbergh AM, Weinberger RM, Cannon TD, Dkk. Schizophrenia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1(15): 67.
2. Elvira SD, Hadisukanto G. Buku ajar psikiatri. Jakarta: Badan Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia; 2013.
3. WHO. Schizophrenia. America: World Health Organization; 2022.
4. Kemenkes RI. Situasi Kesehatan Jiwa Di Indonesia Pusat Data dan Informasi. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2019
5. Hany M, Rehman B, Chapman J. Schizophrenia. America: StatPearls Publishing; 2019.
6. Lally J, Gaughran F, Timms P, Curran SR. Treatment-resistant schizophrenia: current insights on the pharmacogenomics of antipsychotics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2016;9(1):117-129.
7. Correll CU, Kim E, Sliwa JK, Hamm W, Gopal S, Mathews M, Dkk. Pharmacokinetic Characteristics of Long-Acting Injectable Antipsychotics for Schizophrenia: An Overview. *CNS Drugs*. 2021;35(1):39-59.
8. Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, Watanabe K, Mimura M, Kane JM, Dkk. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull*. 2014;40(1):192-213.
9. Sugandi C, Rozalina, Kathan MI. Perbedaan Skor Positive and Negative Syndrome Scale (Panss) Awal dan Akhir Terhadap Status Kekambuhan Gangguan Pada Pasien Skizofrenia Rawat Inap di Rumah Sakit Jiwa Daerah Sungai Bangkong Kota Pontianak. *Jurnal FK Universitas Tanjungpura*. 2018; 4(1): 2-12.
10. Deng C, Dean B. Mapping the pathophysiology of schizophrenia: interactions between multiple cellular pathways. *Front Cell Neurosci*. 2013;7(2):238.
11. Kaplan HI, Saddock BJ, Grabb J. Kaplan and Saddock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences/Clinical Psychiatry. 10th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins and Wolter Kluwer Health.
12. Kaplan G, Casoy J, Zummo J. Impact of long-acting injectable antipsychotics on medication adherence and clinical, functional, and economic outcomes of schizophrenia. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7(2):1171-1180.
13. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D, Balanzá-Martinez V. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4(5):198-219.
14. Alphs L, Bossie C, Mao L, Lee E, Starr HL. Treatment effect with paliperidone palmitate compared with oral antipsychotics in patients with recent-onset versus more chronic schizophrenia and a history of criminal justice system involvement. *Early Interv Psychiatry*. 2018;12(1):55-65.
15. Schreiner A, Aadamsoo K, Altamura AC, Franco M, Gorwood P, Neznano NG, dkk. Paliperidone palmitate versus oral antipsychotics in recently diagnosed schizophrenia. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):393-399.
16. Yu HY, Hsiao CY, Chen KC, Lee LT, Chang WH, Chi MH, Dkk. A comparison of the effectiveness of risperidone, haloperidol and flupentixol long-acting injections in patients with schizophrenia--A nationwide study. *Schizophr Res*. 2015;169(1-3):400-405.
17. Malla A, Chue P, Jordan G, Stip E, Kocerginski D, Milliken H, Dkk. An Exploratory, Open-Label, Randomized Trial Comparing Risperidone Long-Acting Injectable with Oral Antipsychotic Medication in the Treatment of Early Psychosis. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;9(4):198-208.
18. Zhang F, Si T, Chiou CF, Harris AW, Kim CY, Jahagirdar P, Dkk. Efficacy, safety, and impact on hospitalizations of paliperidone palmitate in recent-onset schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11(1):657-668.

19. McEvoy JP, Byerly M, Hamer RM, et al. Effectiveness of paliperidone palmitate vs haloperidol decanoate for maintenance treatment of schizophrenia: a randomized clinical trial [published correction appears in JAMA. 2014 Oct 8;312(14):1473]. JAMA. 2014;311(19):1978-1987.
20. Maayan N, Quraishi SN, David A, Jayaswal A, Eisenbruch M, Rathbone J, Dkk. Fluphenazine decanoate (depot) and enanthate for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2015;(2):307.
21. Chiliza B, Asmal L, Emsley R. A prospective study of clinical, biological and functional aspects of outcome in first-episode psychosis: The EONKCS Study. South African Journal of Psychiatry. 2015; 21 (3):109.
22. Olivier MR, Killian S, Chiliza B, Asmal L, Schoeman R, Oosthuizen P, Dkk. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. Psychol Med. 2015;45(13):2873-2883.