PENGURUS PUSAT
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA
(*Indonesian Psychiatric Association*)

SEKRETARIAT
Apartemen Menteng Square Tower A
Lt.3 Unit Office (AO - 01);
Jl. Matraman 30 E, Kel.Kenari,
Kec.Senen Jakarta Pusat 10320
Email : pp_pdskji@yahoo.com;
pp.pdskji@gmail.com
Website: www.pdskji.org

Masa Bakti 2022-2025

Ketua Umum:
Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Kolegium Psikiatri Indonesia:
Prof. DR. Dr. Aris Sudiyanto, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
Dr. Eka Viora, Sp.KJ

Wakil Ketua
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ, MH

Sekretaris Umum
Dr. Desmiarti, Sp.KJ, MARS

Wakil Sekretaris
DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ.,M.Sc, Sp.KJ(K)

Bendahara Umum
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

Bidang-Bidang

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Anisa Renang Yulianti, M.Sc, SpKJ. MARS
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Pelatihan dan Penelitian**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum, Organisasi, Profesi**
   Dr. Dradjad Witjaksono, Sp.KJ
5. **Ketua Bidang Humas dan Kemitraan**
   Dr. Ida Rochmawati, SpKJ(K), M.Sc
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ
7. **Ketua Bidang Usaha Dana Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
8. **Ketua Bidang Publikasi Ilmiah dan Jurnal**
   Dr. Isa Multazam Noor, M.Sc, Sp.KJ(K)
9. **Ketua BP2KB**
   Dr. Sylvia Detri Elvira, Sp.KJ(K)

SURAT KEPUTUSAN
PENGURUS PUSAT
PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA INDONESIA
No.040/SK/PDSKJI/V/2023

Tentang

PEDOMAN PELAYANAN SKIZOFRENIA

MENIMBANG :

1. Bahwa Pelayanan pasien dengan gangguan jiwa Skizofrenia merupakan salah satu kompetensi di bidang kedokteran jiwa.
2. Bahwa Pelayanan pasien dengan gangguan jiwa Skizofrenia harus dilakukan secara profesional sesuai kaidah dan etika keilmuan.
3. Berdasarkan poin 1 dan 2 diatas maka dibutuhkan Pedoman pelayanan profesi sebagai acuan pelayanan pasien Skizofrenia di fasilitas pelayanan kesehatan.

MENGINGAT :

1. UU No.29 Tahun 2004tentang Praktik Kedokteran Undang - Undang (UU) tentang Praktik Kedokteran.
2. Peraturan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 1438/Menkes/Per/IX/2010 Tentang Standar Pelayanan Kedokteran.
3. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor HK.02.02/Menkes/73/2015 Tentang Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Jiwa.
4. Anggaran Dasar PDSKJI Bab III pasal 7 tentang Visi dan Misi PP PDSKJI.

MEMPERHATIKAN : Pedoman Pelayanan Skizofrenia yang sudah dibuat dan difinalisasi oleh Pengurus Pusat Perhimpunan Kedokteran Jiwa Indonesia.

M E M U T U S K A N

MENETAPKAN : Keputusan Ketua Umum Pengurus Pusat Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia tentang Pedoman Pelayanan Skizofrenia.

SEKRETARIAT
Apartemen Menteng Square Tower A Lt.3 Unit Office (AO - 01);
Jl. Matraman 30 E, Kel.Kenari, Kec.Senen Jakarta Pusat 10320
Email : pp_pdskji@yahoo.com; pp.pdskji@gmail.com
Website: www.pdskji.org

Masa Bakti 2022-2025

Ketua Umum:
Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

Ketua Majelis Kehormatan & Etika Profesi:
Dr. Danardi Sosrosumihardjo, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Kolegium Psikiatri Indonesia:
Prof. DR. Dr. Aris Sudiyanto, Sp.KJ(K)

Ketua Majelis Pengembangan Pelayanan Keprofesian Psikiatri:
Dr. Eka Viora, Sp.KJ

Wakil Ketua
Dr. Agung Frijanto, Sp.KJ, MH

Sekretaris Umum
Dr. Desmiarti, Sp.KJ, MARS

Wakil Sekretaris
DR. Dr. Mustafa M. Amin, M.Ked.KJ.,M.Sc, Sp.KJ(K)

Bendahara Umum
Dr. Prasila Darwin, Sp.KJ

Wakil Bendahara
Dr. Arundhati Nugrahaning Aji, Sp.KJ(K)

Bidang-Bidang

1. **Ketua Bidang Pelayanan**
   Dr. I Dewa Gede Basudewa, Sp.KJ
2. **Ketua Bidang Pengabdian Masyarakat**
   Dr. Anisa Renang Yulianti, M.Sc, SpKJ. MARS
3. **Ketua Bidang Pendidikan, Pelatihan dan Penelitian**
   DR. Dr. Suzy Yusna Dewi, Sp.KJ(K), MARS
4. **Ketua Bidang Hukum, Organisasi, Profesi**
   Dr. Dradjad Witjaksono, Sp.KJ
5. **Ketua Bidang Humas dan Kemitraan**
   Dr. Ida Rochmawati, SpKJ(K), M.Sc
6. **Ketua Bidang Hubungan Luar Negeri**
   Dr. Era Catur Prasetya, Sp.KJ
7. **Ketua Bidang Usaha Dana Kesejahteraan Anggota**
   Dr. Rosmalia Suparso, Sp.KJ
8. **Ketua Bidang Publikasi Ilmiah dan Jurnal**
   Dr. Isa Multazam Noor, M.Sc, Sp.KJ(K)
9. **Ketua BP2KB**
   Dr. Sylvia Detri Elvira, Sp.KJ(K)

Kesatu : Mengesahkan dan memberlakukan Pedoman Pelayanan Skizofrenia sebagaimana tercantum dalam Lampiran yang merupakan bagian tidak terpisahkan dari Keputusan ini.

Kedua : Keputusan ini berlaku sejak tanggal ditetapkan dan dapat dilakukan perbaikan sebagaimana mestinya.

Ditetapkan di : Jakarta
Tanggal : 26 Mei 2023

Pengurus Pusat PDSKJI
Ketua Umum



Prof. Dr. Andi Jayalangkara Tanra, Sp.KJ(K), Ph.D

PANDUAN NASIONAL PRAKTIK KEDOKTERAN TATALAKSANA GANGGUAN SKIZOFRENIA DEWASA

Seksi Skizofrenia

PERHIMPUNAN DOKTER SPESIALIS KEDOKTERAN JIWA (PDSKJI) 2022

Tim Penyusun

Dr. dr. Khamelia M, SpKJ

dr. A.A.A. Kusumawardhani SpKJ(K), MPH

Dr. dr. Nurmiati Amir, SpKJ(K)

Tim Panel

dr. Danardi Sosrosumihardjo SpKJ(K)
dr. Charles E Damping SpKJ(K)
dr. Agustina Konginian, SpKJ(K)
dr. Desmiarti Pamusu SpKJ, MARS
Dr. Gerald Mario Semen, Sp.KJ(K), SH
Dr. Lucky Saputra, Sp.KJ(K)
Dr. Petrin Redayani Lukman, Sp.KJ(K)
Dr. Gina Anindyajati, SpKJ

Sekretariat

dr. Alya Bhakti
dr. Priskila M. Yortuwu

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Daftar Isi

Bab 1. Pendahuluan ……..5
Bab 2. Metodologi……...9
Bab 3. Hasil dan Pembahasan……..…12
Bab 4. Ringkasan Peringkat Bukti Derajat Rekomendasi ……131
Bab 4. Simpulan ……..136
Lampiran 1 Pertanyaan Klinis ……....140
Lampiran 2 Pencarian, Seleksi dan Hasil Artikel……...141
Lampiran 3 Alur dan Algoritma ……...144

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Daftar Tabel

Tabel 1 Peringkat bukti sebuah studi
Tabel 2 Derajat rekomendasi berdasarkan tingkat kesahihan suatu studi
Tabel 3 Pemeriksaan Psikiatri Awal
Tabel 4 Ringkasan Diagnosis Skizofrenia menurut DSM dan ICD
Tabel 5 Stadium Klinis Skizofrenia dan Gangguan Terkait
Tabel 6 Pemeriksaan fisik dan laboratorium yang direkomendasikan
Tabel 7 Golongan, Sediian dan Dosis Anti Psikotik
Tabel 8 Farmakokonetik dan Farmakodinamik Obat Anti Psikotik
Tabel 9 Ikatan Reseptor Anti Psikotik
Tabel 10 Pengobatan Antipsikotik: Efek Samping dari Sediaan Oral
Tabel 11 Obat Antipsikotik Injeksi
Tabel 12 Konversi Dosis
Tabel 13 Obat Antipsikotik Injeksi Jangka Panjang
Tabel 14 Obat untuk pengobatan parkinsonisme yang diinduksi obat
Tabel 15 Inhibitor reversibel dari transporter monoamina vesikular tipe 2a

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Daftar Singkatan

ACT Assertive community treatment
AIMS Abnormal Involuntary Movement Scale
APG 1 Antipsikotik generasi pertama
APG 2 Antipsikotik generasi kedua
BAP British Association of Psychopharmacology
BPRS Brief Psychiatric Rating Scale
CATIE Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CBT Cognitive Behavior Therapy
CBTp Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis
CGI Clinical Global Impression
CYP Cytochrome P450
DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DSM-5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition
ECT Electroconvulsive Therapy
EEG Electroencephalography
EKG Elektrokardiografi
ESRS Extrapyramidal Symptom Rating Scale
FGA First Generation Antipsychotic
GAF Global Assessment of Functioning
HIV Human Immunodeficiency Virus
ICD International Classification of Disease
LAI Long Acting Injection
NICE National Institute of Health and Care Excellence
NMDA N-Methyl-D-Aspartate
PANSS-6 Positive and Negative Syndrome Scale 9-item version
PANSS-30 Positive and Negative Syndrome Scale 30-item version
RANZCP Royal Australian and New Zealand College of Psychiatry
RCT Randomized Control Trial
SANS Scale for the Assessment of Negative Symptoms
SAPS Scale for the Assessment of Positive Symptoms
SD Standard Deviation
SFS Social Functioning Scale
SGA Second generation antipsychotic
SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SNM Sindrom Neuroleptik Malignan
SOFAS Social and Occupational Functioning Assessment Scale
TKL Terapi Kejut Listrik
TMS Transcranial Magnetic Stimulation
tDCS trans Direct Current Stimulation
TRRIP Treatment Response and Resistance in Psychosis
VMAT2 Vesicular monoamine of Societies of Biological Psychiatry
WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHODAS 2.0 World Federation of Societies of Biological Psychiatry
WHOQOL-BREF World Health Organization Quality of Life Scale
XR Extended release

Draft PNPK Skizofrenia 2022

BAB I
PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Skizofrenia adalah gangguan neuropsikiatri kompleks yang dialami jutaan orang di seluruh dunia. Angka prevalensi skizofrenia bervariasi namun hampir sama di berbagai negara yaitu antara 0.5-1% populasi, estimasi 24 juta orang di dunia. Di Indonesia, gangguan jiwa berat skizofrenia diperkirakan 2,6 juta orang. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) menunjukkan prevalensi psikosis di Indonesia sebanyak 6,7 per 1000 rumah tangga. Angka ini meningkat dibanding data tahun 2013 prevalensi gangguan jiwa berat mencapai 1,7 per mil. Berarti 1-2 orang dari 1.000 penduduk di Indonesia mengalami gangguan jiwa berat.

Skizofrenia merupakan gangguan kronis dengan gejala yang cenderung menetap dan kekambuhan yang mempengaruhi kualitas hidup pasien yang menderitanya. Ditambah dengan awitan penyakit di usia produktif membuat gangguan ini menjadi salah satu dari 20 penyebab utama disabilitas di dunia menurut GBD *Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborator* 2018. Beban ekonomi yang diakibatkan tinggi, sepertiganya disebabkan hilangnya produktivitas karena tidak bekerja, sisanya karena biaya langsung pengobatan.

Skizofrenia bersifat heterogen dalam hal presentasi klinis, perjalanan, dan prognosisnya. Ada beberapa pasien yang gangguannya bersifat episodik, dengan periode pemulihan antar-episode yang lama. Namun ada pasien lain yang gejalanya hilang kambuh, dengan beberapa episode terjadi setiap tahun. Ada pasien lain yang memiliki gejala kompleks yang tidak pernah mereda dan selalu ada selama perjalanan penyakit dan tidak pernah bebas gejala, ada pula dengan tampilan gangguan yang kronis dan progresif. Heterogenitas dalam presentasi ini juga mempengaruhi perjalanan, pemulihan, dan luaran gangguan.

Orang dengan skizofrenia memiliki prevalensi penyakit fisik yang lebih tinggi dan umurnya lebih pendek jika dibandingkan dengan populasi umum.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Rasio mortalitas standar dua sampai empat kali lipat dibanding populasi umum. Rata-rata, mereka meninggal 10 sampai 25 tahun lebih awal dari populasi umum. Komorbitas dengan gangguan psikiatri lainnya cukup tinggi, dimana tingkat prevalensi 50% untuk depresi pada skizofrenia, 47% untuk penyalahgunaan zat, 29% untuk gangguan stres pasca-trauma (PTSD), 23% untuk gangguan obsesif. gangguan kompulsif (OCD), dan 15% untuk gangguan panik.

Waktu yang dibutuhkan dari munculnya gejala pertama kali hingga mendapatkan penangangan medis pertama kali atau *duration of untreated psychosis* (DUP) adalah 84 minggu atau 21 bulan.

Masalah lain adalah sebagian besar orang dengan skizofrenia di seluruh dunia tidak menerima perawatan kesehatan mental. Sekitar 50% orang di rumah sakit jiwa memiliki diagnosis skizofrenia. Namun hanya 31,3% orang dengan psikosis yang menerima perawatan kesehatan jiwa spesialistik. Organisasi kesehatan dunia (WHO, 2022) melaporkan terdapat bukti yang jelas bahwa rumah sakit tidak efektif dalam memberikan perawatan yang dibutuhkan oleh orang dengan gangguan jiwa (ODGJ) dan pelanggaran hak asasi manusia terjadi orang dengan skizofrenia (ODS).

Hasil riset Riskesdas 2018 juga menyebutkan sebanyak 84,9% pengidap skizofrenia/psikosis di Indonesia telah berobat. Namun, yang meminum obat tidak rutin hampir sama dengan yang meminum obat secara rutin. Sebanyak 36,1% penderita yang tidak rutin minum obat dalam satu bulan terakhir beralasan merasa sudah sehat. Sebanyak 33,7% penderita tidak rutin berobat dan 23,6% tidak mampu membeli obat secara rutin. Terdapat masalah lain di mana pengidap skizofrenia/psikosis dipasung oleh keluarganya. Proporsi rumah tangga yang memiliki ART pengidap skizofrenia/psikosis yang dipasung sebanyak 14%.

Oleh karena itu, penyusunan Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran (PNPK) Tata Laksana Gangguan Skizofrenia dilakukan sebagai salah satu upaya untuk memberikan pedoman praktis perihal diagnosis, penilaian, serta penatalaksanaan yang efektif pada gangguan skizofrenia. Dengan demikian, diharapkan dapat dilakukan usaha-usaha untuk mencegah meningkatnya prevalensi dan menurunkan angka rehospitalisasi, morbiditas dan mortalitas dengan tata laksana yang paripurna.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

B. Permasalahan

1. Makin besarnya angka kejadian dan jumlah gangguan skizofrenia namun hanya sedikit yang mendapatkan perawatan spesialistik yang efektif, mengakibatkan tingginya morbiditas dan mortalitas pada orang dengan gangguan skizofrenia.
2. Banyaknya masalah pada gangguan skizofrenia di Indonesia, baik dari penemuan kasus maupun terapi, jenis dan kesinambungannya
3. Beragamnya tenaga kesehatan yang menangani gangguan skizofrenia, baik di tingkat layanan maupun dalam hal kelimuan, yang meninmbulkan variasi layanan.
4. Beragamnya fasilitas pelayanan kesehatan, sumber daya manusia dan alat/sistem di setiap fasilitas pelayanan kesehatan, sehingga diperlukan standar profesional untuk mengotimalkan peran setiap institusi dalam penanganan gangguan skizofrenia dalam tingkat nasional.

C. Tujuan

1. Tujuan Umum
   Menjadi pedoman praktis dan arahan dalam melakukan diagnosis, penilaian dan penatalaksanaan gangguan skizofrenia pada orang dewasa

2. Tujuan Khusus
   a. Meningkatkan pengetahuan tenaga kesehatan mengenai penanganan gangguan skziofrenia
   b. Membuat pernyataan secara sistematis berdasarkan bukti ilmiah (*scientific evidence based*) untuk membantu dokter dan perawat tentang pencegahan dan tatalaksana gangguan skizofrenia sesuai dengan standar global
   c. Memberikan rekomendasi berbasis bukti bagi fasilitas pelayanan kesehatan primer sampai tersier pada sistem rujukan nasional serta penentu kebijakan untuk penyusunan protokol setempat

Draft PNPK Skizofrenia 2022

D. Sasaran

1. Semua tenaga kesehatan di bidang penanganan gangguan skizofrenia di Indonesia, yang mencakup dokter, perawat dan dokter spesialis yang terkait penanganan holistik skizofrenia
2. Direktur/kepala fasilitas pelayanan kesehatan sebagai penanggung jawab penanganan gangguan skizofrenia di fasilitas kesehatan masing-masing
3. Semua pihak yang bekerja sama meningkatkan pelayanan gangguan skizofrenia di Indonesia

Draft PNPK Skizofrenia 2022

BAB II
METODOLOGI

A. Penelusuran Pustaka

Panduan ini mengacu pada 2021 *Practice guideline for the treatment with schizophrenia* oleh *The American Psychiatric Association*, 2021 *Guidance for Prescribing Guidance for the Treatment of Schizophrenia Adult* oleh *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) UK, 2020 EPA *Guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia* oleh *European Psychiatry Association*, 2016 *Practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders* oleh *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZC), 2016 *Practice guidelines psychiatric evaluation of adults schizophrenia* oleh *The American Psychiatric Association*, 2015 *Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia* oleh *World Federation of Society of Biological Psychiatry,* dan PNPK Psikiatri Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa tahun 2012 digunakan sebagai pedoman dalam penulisan buku ini.

B. Kajian Telaah Kritis Pustaka

Telaah kritis dilakukan oleh setiap kontributor dan dikaji oleh tim *Evidence Base Medicine* (EBM). Khusus untuk panduan dan pedoman penanganan skizofrenia, derajat rekomendasi ditetapkan melalui proses ADAPTE. Adapun pertimbangan melakukan proses adaptasi ini karena pembuatan panduan nasional membutuhkan sumber daya yang banyak dan besar. Organisasi profesi diharapkan menghasilkan lebih banyak panduan dalam waktu yang pendek dengan sumber daya yang terbatas. Setelah sekian tahun, sebenarnya metodologi dasar untuk pengembangan panduan telah sama, sehingga sejumlah besar organisasi profesi di dunia menghasilkan panduan tentang topik yang sama. Untuk memanfaatkan panduan yang ada dan mengurangi duplikasi upaya ini, opsi untuk pengembangan pedoman dengan cara melakukan adaptasi panduan yang telah ada. Fase pertama proses ADAPTE yaitu fase pengaturan, meliputi persiapan untuk proses adapatasi. Fase kedua

Draft PNPK Skizofrenia 2022

dari proses ADAPTE yaitu fase adaptasi, meliputi identifikasi pertanyaan kesehatan tertentu; mencari dan mengambil panduan; menilai kualitas pedoman, praktik terbaru, konten, konsistensi, dan penerapan; pengambilan keputusan seputar adaptasi; dan menyiapkan draft panduan versi adaptasi. Rekomendasi dari masing-masing pedoman diekstraksi dan dibagi berdasarkan konten dan ditinjau oleh masing-masing kelompok kerja. Setelah proses ADAPTE, kelompok kerja memilih pedoman dan rekomendasi untuk membuat panduan versi adaptasi. Setiap kelompok kerja dengan cermat memeriksa setiap rekomendasi, bukti dari mana rekomendasi berasal, dan penerimaan dan penerapan rekomendasi untuk konteks Indonesia. Setelah meninjau rekomendasi dari panduan, kelompok kerja memutuskan rekomendasi mana yang akan diterima dan mana yang harus ditolak serta rekomendasi mana yang diterima tetapi perlu dimodifikasi.

Pada fase finalisasi, dradt PNPK Skizofrenia ditinjau secara eksternal oleh mereka yang akan terpengaruh oleh implemetasinya seperti praktisi, pembuat kebijakan, administrator kesehatan, pasien, dan pelaku rawat. Tinjauan eksternal diajukan pertanyaan tentang apakah pengguna menyetujui rancangan pedoman, mengidentifikasi kekuatan dan kelemahan, dan modifikasi yang disarankan. Proses ini difasilitasi melalui pertemuan oleh PP PDSKJI.

C. Peringkat bukti (*Level of Evidence*)

Peringkat bukti yang digunakan berdasarkan atas *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* 2011 *Levels of Evidence*, seperti pada tabel 1.

Tabel 1. Peringkat bukti sebuah studi berdasarkan *Oxford Center for Evidence Based Medicine* 2011 Levels of Evidence

	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5
Diagnosis	Telaah sistematis studi potong lintang dengan acuan baku dan ketersamaran	Studi potong lintang tunggal dengan acuan baku dan ketersamaran	Studi non-konsekutif atau studi tanpa acuan baku yang konsisten	Studi kasus-kontrol atau acuan baku yang kurang baik atau non-independen	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit (mechanism-based reasoning)

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	yang konsisten	yabg konsisten			
Terapi (manfaat)	Telaah sistematis studi acak, telaah sistematis studi nested case-control, n-of-1 trial menggunakan pasien yang bersangkutan, atau studi observasional dengan efek dramatis	Studi randomisasi tunggal atau studi observasional dengan efek yang luar biasa dramatis	Studi kohort terkontrol tanpa randomisasi (surveilans pasca pemasaran) dengan syarat jumlah subyek cukup besar untuk memastikan tidak adanya suatu efek buruk (untuk efek buruk jangka panjang, durasi follow-up harus cukup lama)	Seri kasus, studi kasus-kontrol, atau studi dengan kontrol masa lampau (historical control)	Penalaran atas dasar mekanisme penyakit (mechanism-based reasoning)
Terapi (efek samping)	Telaah sistematis studi acak atau studi n-of-1	Studi acak atau studi observasional dengna efek yang luar biasa dramatis			
Prognosis	Telaah sistematis studi kohort insepsi (inception cohort)	Studi kohort insepsi	Studi kohort atau kelompok kontrol studi acak	Seri kasus atau studi kasus kontrol, atau studi kohort prognostic bermutu rendah	Tidak aplikabel

Catatan:
*) Peringkat dapat diturunkan atas dasar kualitas studi, presisi yang buruk, inkonsistensi antar studi, atau karena effect size sangat kecil. Peringkat dapat dinaikkan apabila effect size sangat besar.
**) Telaah sistematis umumnya selalu lebih baik dibandingkan studi tunggal
Diterjemahkan dengan modifikasi dari Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

D. Derajat Rekomendasi

Tabel 2. Derajat rekomendasi berdasarkan tingkat kesahihan suatu studi. Ini tidak menggambarkan pentingnya secara klinis.

Derajat	Rekomendasi
A	Paling tidak satu meta-analisis, telaah sistematis atau uji acak terkendali dengan level 1++ dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 1+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target
B	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2++

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 1++ atau 1+
C	Bukti ilmiah berasal dari beberapa penelitian dengan level 2+ yang menunjukkan adanya konsistensi hasil, dan dapat secara langsung diaplikasikan pada populasi target, atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2++
D	Bukti ilmiah level 3 atau 4 atau ekstrapolasi bukti ilmiah penelitian level 2+
Good Practice Point	Praktik terbaik yang direkomendasikan berdasarkan pengalaman klinis kelompok pengembangan panduan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

BAB III
HASIL DAN PEMBAHASAN GANGGUAN SKIZOFRENIA

A. Definisi

Skizofrenia adalah gangguan jiwa berat yang ditandai dengan hendaya dalam penilaian realita. Tanda dan gejalanya yaitu:

1. Gangguan Proses Pikir: assosiasi longgar, intrusi berlebihan, terhambat, klang asosiasi, ekolalia, alogia, neologisme.
2. Gangguan Isi Pikir: waham, adalah suatu kepercayaan yang salah yang menetap yang tidak sesuai dengan fakta dan tidak bisa dikoreksi.
   Jenis-jenis waham antara lain:
   - Waham kejar
   - Waham kebesaran
   - Waham rujukan
   - Waham penyiaran pikiran
   - Waham penyisipan pikiran
   - Waham aneh
3. Gangguan Persepsi: Halusinasi, ilusi, depersonalisasi, dan derealisasi.
4. Gangguan Emosi; ada tiga afek dasar yang sering diperlihatkan oleh penderita skizofrenia (tetapi tidak patognomonik):
   - Afek tumpul atau datar
   - Afek tak serasi
   - Afek labil
5. Gangguan Perilaku; pelbagai perilaku tak sesuai atau aneh dapat terlihat seperti gerakan tubuh yang aneh dan menyeringai, perilaku ritual, dan agresif serta perilaku seksual yang tak pantas.
6. Gangguan Motivasi; aktivitas yang disadari seringkali menurun atau hilang pada orang dengan skizofrenia. Misalnya, kehilangan kehendak dan tidak ada aktivitas.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

7. Gangguan Neurokognitif; terdapat gangguan atensi, menurunnya kemampuan untuk menyelesaikan masalah, gangguan memori (misalnya, memori kerja, spasial dan verbal) serta fungsi eksekutif.

A. Diagnosis

1. Anamnesis

Diagnosis skizofrenia cukup menantang, karena tidak ada tes khusus yang secara definitif menentukan apakah gejala-gejala disebutkan di atas adalah gangguan skizofrenia. Tantangan lain, beberapa pasien mungkin mencoba menyembunyikan gejalanya, sehingga perlu informasi dari keluarga atau orang terdekat tentang kondisi pasien ke petugas kesehatan.

Pengambilan riwayat medis menyeluruh adalah langkah pertama dalam menegakkan diagnosis skizofrenia. Termasuk pertanyaan tentang deskripsi gejala yang mengarah pada dugaan skizofrenia, serta riwayat perjalanan gejala pasien.

2. Faktor Risiko

Faktor risiko skizofrenia meliputi:

- Riwayat gangguan skizofrenia dalam keluarga
- Riwayat komplikasi obstetrik seperti pre-eklampsia dan prematur ekstrim
- Riwayat keterpaparan infeksi atau respon inflamasi prenatal seperti herpes simpleks (OR 1.5-1.8) dan toksoplasma (OR 1.79, 95% CI 1.01-3.15)
- Penyalahgunaan ganja/kanabis
- Riwayat infeksi sistem saraf pusat di masa kanak
- Status migran atau pencari suaka

3. Skrining atau Deteksi Awal

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Instrumen *Symptom Checklist 90 Revised* (SCL-90-SR) sub skala “Ide Paranoid” (PARA) dan “Psikotisisme” (PSYC) dapat digunakan untuk memeriksa gejala serupa-psikotik.

Sub-skala Ide Paranoid SCL-90-SR yaitu:

- Perasaan ingin menyalahkan orang lain untuk sebagian besar kesulitan yang anda hadapi
- Anda beranggapan bahwa orang-orang lain sebagian besar tidak dapat dipercaya
- Perasaan bahwa orang lain memperhatikan atau membicarakan anda
- Pikiran atau keyakinan bahwa orang lain tak mau bekerja sama
- Orang lain kurang menghargai apa yang telah anda capai
- Berteriak atau membuang barang-barang

Sub-skala Psikotisisme SCL-90-SR

- Anda merasa bahwa orang lain dapat mengkontrol pikiran
- Anda mendengar suara-suara, sedangkan orang lain disekitar anda tidak mendengarnya
- Anda merasa pikiran-pikiran pribadi anda diketahui oleh orang lain
- Anda mempunyai pikiran-pikiran yang bukan milik anda sendiri
- Merasa kesepian walaupun tidak sendirian
- Pikiran bahwa anda pantas mendapat hukuman karena dosa-dosa anda
- Pikiran bahwa ada sesuatu yang tidak beres dalam tubuh anda
- Anda tidak pernah dekat dengan orang lain
- Merasa ada yang tak beres dengan pikiran anda

Ada juga instrumen swa-periksa *Prodromal Questionnaire* (PQB) yang memiliki validitas yang baik untuk sindrom psikosis prodromal di kalangan remaja dan dewasa muda.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 1	Derajat Rekomendasi
Orang dengan faktor risiko skizofrenia dan gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengesampingkan diagnosis skizofrenia	A

4. Pemeriksaan Psikiatri

Pemeriksaan orang dengan dugaan skizofrenia terdiri dari pemeriksaan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik, pemeriksaan status mental dan pemeriksaan lanjutan atas indikasi. Asesmen biopsikososial penting untuk diagnosis skizofrenia. Tabel 3 merangkum pemeriksaan tersebut.

Tabel 3. Pemeriksaan Psikiatri Awal

Tabel 1. Aspek yang dianjurkan untuk evaluasi awal kondisi psikiatri

Riwayat penyakit sekarang

- Alasan pasien datang untuk evaluasi, termasuk keluhan pasien saat ini, perilaku, dan faktor yang dapat memicu keluhan pasien
- Diagnosis psikiatri saat ini dan meninjau aspek psikiatri lainnya

Riwayat penyakit psikiatri

- Riwayat rawat inap di rumah sakit dan datang ke unit gawat darurat di rumah sakit terkait keluhan psikiatri, termasuk apabila terdapat gangguan psikiatri karena penyalahgunaan zat
- Terapi untuk penyakit psikiatri (tipe terapi, lama terapi, dosis terapi, dan tempat terapi)
- Respon terapi dan kepatuhan pasien terhadap terapi untuk penyakit psikiatri. Terapi yang dimaksud antara lain adalah terapi psikososial, terapi farmakologi, dan intervensi lainnya seperti terapi elektrokonvulsif atau *transcranial magnetic stimulation*
- Riwayat diagnosis psikiatri dan keluhan psikiatri seperti:
  - Halusinasi (termasuk halusinasi perintah atau komentar), delusi, dan gejala negatif
  - Pemikiran dan perilaku agresif (misalnya seperti melukai orang lain, kekerasan di tempat kerja atau di rumah perilaku agresif yang mengancam secara fisik maupun seksual)
  - Ide bunuh diri, rencana untuk bunuh diri, dan usaha untuk bunuh diri. Termasuk rincian upaya bunuh diri seperti akses, metode, kerusakan, potensi, kematian, niat bunuh diri), serta upaya bunuh diri yang batal atau tidak jadi.
  - Perilaku menyakiti diri sendiri secara disengaja tanpa adanya keinginan untuk bunuh diri
  - Impulsivitas

Riwayat penggunaan zat

- Penggunaan tembakau, alkohol, atau zat lainnya (seperti rokok elektrik, marijuana/ganja, kokain, heroin, zat halusinogen). Serta penggunaan obat-obatan yang tidak sesuai indikasi dan dosis penggunaan yang seharusnya
- Penggunaan zat yang baru atau perubahan dalam konsumsi alkohol atau zat lain

Riwayat medis

- Riwayat medis perlu digali, tidak hanya tentang pengobatan rutin di fasilitas kesehatan, namun juga pengobatan yang menjadi tidak rutin lagi dilakukan.
- Riwayat alergi atau sensitif terhadap obat
- Semua obat-obatan yang dikonsumsi atau obat yang terakhir di konsumsi pasien. Efek samping dari obat yang diminum perlu di tanyakan kepada pasien (obat yang dimaksud termasuk obat yang diresepkan oleh dokter atau beli sendiri, suplemen herbal atau suplemen lainnya, dan vitamin)

Draft PNPK Skizofrenia 2022

- Riwayat kondisi medis atau kondisi medis saat ini yang berhubungan dengan kejadian rawat inap pasien di rumah sakit
- Keadaan kardiopulmoner pasien
- Keluhan atau kelainan neurologi atau neurokognitif saat ini atau di masa dahulu
- Riwayat trauma fisik, termasuk riwayat cedera kepala
- Kelainan endokrin baik saat ini maupun di masa dahulu
- Penyakit infeksi saat ini atau di masa dahulu, termasuk penyakit yang ditransmisi melalui hubungan seksual, HIV, tuberkulosis, hepatitis C, dan penyakit infeksi endemis lainnya seperti Penyakit Lyme
- Gangguan tidur saat ini atau di masa dahulu, termasuk *sleep apnea*
- Keluhan atau kondisi lain yang berhubungan dengan nyeri atau ketidaknyamanan
- Apabila dibutuhkan, lakukan penilaian sistem organ tubuh lainnya

Riwayat penyakit keluarga

- Riwayat perilaku punuh diri atau perilaku agresif yang terjadi pada keluarga yang memiliki hubungan darah dengan pasien

Riwayat kehidupan pribadi dan sosial

- Bahasa sehari-hari yang biasa digunakan pasien dan apakah pasien membutuhkan bantuan penerjemah
- Kepercayaan atau adat dari pasien, lingkungan sosiokultural pasien, dan penjelasan penyakit psikiatri secara kultur atau adat
- Stresor psikososial yang ada pada pasien (misalnya dalam segi finansial, rumah tangga, ranah hukum, sekolah atau tempat kerja, masalah interpersonal, kurangnya dukungan sosial, rasa nyeri, atau penyakit medis kronis)
- Paparan akan trauma fisik, seksual atau emosional
- Paparan akan kekerasan atau perilaku agresif, termasuk terpapar perang atau kekerasan yang dialami saat masa kanak
- Hukuman yang diterima karena pelanggaran aturan disiplin atau aturan legal karena perilaku agresif pada masa lalu

Pemeriksaan fisik, termasuk pemeriksaan status kesadaran

- Pemeriksaan fisik secara umum dan status gizi
- Tinggi badan, berat badan, dan indeks masa tubuh
- Tanda-tanda vital
- Pemeriksaan kulit, termasuk stigmata trauma, menyakiti diri sendiri, atau penyalahgunaan zat
- Sikap koordinasi tubuh dalam berjalan dan cara berjalan
- Gerakkan-gerakkan involunter dan abnormal pada tonus motorik
- Pemeriksaan mata dan telinga
- Cara bicara pasien, termasuk kelancaran dan artikulasi dalam berbicara
- Mood, keputusasaan, dan tingkat kecemasan pasien
- Isi pikir, proses pikir, dan persepsi pasien. Termasuk halusinasi, delusi, gejala negatif, dan tilikan pasien saat ini
- Fungsi kognitif
- Ide bunuh diri, rencana bunuh diri, dan hasrat bunuh diri. Termasuk pemikiran aktif maupun pasif mengenai bunuh diri dan kematian
    - Apabila terdapat ide bunuh diri, gali lebih dalam apa yang menjadi alasan pasien untuk melakukan aksi buuh diri (seperti perhatian dan reaksi dari orang lain, balas dendam, karena pasien merasa malu, pasien merasa di rendahkan, merasa bersalah karena delusi pasien, pasien mengalami halusinasi perintah); apakah pasien memiliki alasan untuk hidup (seperti rasa tanggung jawab untuk mengurus anak kandung atau orang lain, kepercayaan berdasarkan agama); serta kualitas dan kekuatan dari tatalaksana yang telah didapatkan.
- Ide agresif pada pasien, termasuk pemikiran untuk melakukan kekerasan fisik atau seksual atau membunuh seseorang
    - Apabila timbul ide agresif, maka lakukan wawancara secara spesifik dari pasien atau individu yang akan memiliki ide menyakiti orang lain pembunuhan atau perilaku agresif baik, baik di masa kini atau masa lampau, apakah pasien memiliki akses untuk menggunakan senjata api, dan impulsivitas termasuk masalah pada pengelolaan emosi marah.

Sumber. Diadaptasi dari Pedoman Klinis Untuk Evaluasi Kondisi Psikiatri Orang Dewasa Edisi ke-3 yang disusun oleh APA. Arlington VA, American Psychiatric Association, 2016. .

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Anggota keluarga, teman, dan orang terdekat pasien yang terlibat menjadi sistem dukungan (*support system).* Mereka dapat menjadi bagian penting dari tim yang merawat pasien, serta menjadi sumber informasi kolateral yang berharga tentang alasan dari evaluasi, riwayat pasien, dan gejala serta perilaku pasien saat ini. Pendekatan yang dilakukan melalui keluarga pasien, teman pasien, dan orang terdekat pasien biasanya akan dilakukan jika telah mendapat izin dari pasien. Apabila pasien tidak keberatan untuk memberikan kesempatan dan informasi mengenai kondisi psikiatrinya kepada orang-orang tersebut, maka informasi yang sekiranya penting dapat dibagikan oleh anggota keluarga atau orang lain yang terlibat dalam perawatan pasien atau membantu pembiayaan untuk terapi pasien.

Pengukuran Kuantitatif

Pada asesmen pasien yang mungkin mengalami gangguan psikotik, pengukuran kuantitatif dapat digunakan. Pengukuran ini selain membantu deteksi juga menentukan tingkat keparahan psikosis dan gejala lainnya. Maksud dari penggunaan pengukuran kuantitatif bukanlah untuk menegakkan diagnosis, melainkan untuk melengkapi aspek lain dari proses skrining dan asesmen. Tergantung pada pengukuran, alat ukur kuantitatif ini dapat memandu perencanaan perawatan dengan cara menyediakan struktur dalam mendokumentasikan gejala dasar atau baseline pasien. Ini juga dapat membantu untuk menentukan gejala mana yang menjadi target intervensi berdasarkan faktor-faktor berikut: frekuensi gejala, keparahan gejala, terdapat potensi bahaya terkait diri pasien sendiri atau orang lain, dan penderitaan subyektif yang dialami pasien.

Ketika pengobatan sudah berlangsung, pemakaian ukuran kuantitatif ini dapat membantu pemantauan seksama apakah terapi farmakologi dan non-farmakologi menghasilkan efek yang diharapkan atau perlu dilakukan perubahan rencana tatalaksana.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Untuk asesmen derajat keparahan umum digunakan *Positive and Negative Symptom Scale for Schizophrenia* (PANSS) atau *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS).

Skala PANSS versi 6-item Sindrom Positif dan Negatif terdiri dari item PANSS untuk waham, disorganisasi konseptual, halusinasi, afek tumpul, penarikan sosial, dan kurangnya spontanitas dan aliran percakapan. Riset menemukan PANSS-6 sangat berkorelasi dengan skor pada PANSS versi 30-item. PANSS-6 sensitif terhadap perubahan dengan pengobatan dan mampu mengidentifikasi remisi gejala dengan tingkat akurasi yang tinggi jika individu yang melakukan penilaian dilatih dengan tepat.

The Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity adalah pengukuran terdiri dair 8-item skala untuk menilai derajat keparahan gejala psikiatri yang penting pada gangguan psikotik, termasuk waham, halusinasi, bicara kacau, perilaku psikomotor abnormal, gejala negatif (yaitu, ekspresi emosional terbatas atau avolisi), gangguan kognisi, depresi, dan mania. Tingkat keparahan gejala dapat memprediksi aspek penting dari penyakit, seperti tingkat defisit kognitif dan/atau neurobiologi. Pengukuran ini dimaksudkan untuk menangkap variasi tingkat keparahan gejala, yang dapat membantu perencanaan pengobatan, pengambilan keputusan prognostik, dan penelitian tentang mekanisme patofisiologi. Pengukuran dilakukan oleh dokter saat penilaian klinis. Setiap item meminta dokter untuk menilai tingkat keparahan setiap gejala selama 7 hari terakhir.

The 4-item *Negative Symptom Assessment* (NSA-4) meliputi kuantitas bicara, emosi, dorongan sosial dan ketertarikan efektif untuk menilai cepat gejala negatif pada skizofrenia.

Untuk penilaian fungsi digunakan *Global Assessment of Functioning* (GAF), PANSS, *Quality of Life Scale* (QLS), *Clinical Global Impression Scale* (CGI-S) dan skala *Personal and Social Performance* (PSP).

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Asesmen neurokognitif dapat menggunakan *Brief Cognitive Assessment Tool for Schizophrenia* (B-CATS) dengan waktu pengerjaan sekitar 10 menit atau *Digit Symbol Coding Task* (DSCT) dapat digunakan sebagai instrumen skrining masalah kognitif pada psikotik.

Pernyataan 2	Derajat Rekomendasi
Orang yang diduga gangguan skizofrenia harus dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan status mental	A
Pada penilaian awal orang dugaan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan hendaya fungsi dari pasien yang menjadi fokus utama tatalaksana	A
Derajat keparahan skizofrenia dinilai berdasarkan psikopatologi dan asesmen risiko (menyakiti diri sendiri dan/atau orang lain). Psikopatologi dapat dinilai menggunakan skala keparahan gejala seperti PANSS, BPRS atau *The Clinician-Rated Dimensions of Psychosis Symptom Severity* oleh dokter terlatih menggunakan instrumen	A

5. Kriteria Diagnosis

Penegakan diagnosis skizofrenia menggunakan Diagnosis dan klasifikasi skizofrenia berdasarkan *International Classification of Diseases and Related Health Problem 10th Revision* (ICD-10) atau Pedoman Penggolongan dan Diagnosis Gangguan Jiwa III dan *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5).

Untuk penegakan diagnosis digunakan *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI) dan *Structured Clinical Interview for DSM Disorder* (SCID).

Draft PNPK Skizo

Pedoman Diagnosis menurut ICD-X atau PPDGJ III

a. Pikiran bergema (*thought echo*), penarikan pikiran atau penyisipan (*thought withdrawal* atau *thought insertion*), dan penyiaran pikiran (*thought broadcasting*).
b. Waham dikendalikan (*delusion of being control*), waham dipengaruhi (*delusion of being influenced*), atau "*passivity*", yang jelas merujuk pada

pergerakan tubuh atau pergerakan anggota gerak, atau pikiran, perbuatan atau perasaan (*sensations*) khusus; waham persepsi.

c. Halusinasi berupa suara yang berkomentar tentang perilaku pasien atau sekelompok orang yang sedang mendiskusikan pasien, atau bentuk halusinasi suara lainnya yang datang dari beberapa bagian tubuh.
d. Waham-waham menetap jenis lain yang menurut budayanya dianggap tidak wajar serta sama sekali mustahil, seperti misalnya mengenai identitas keagamaan atau politik, atau kekuatan dan kemampuan "manusia super" (tidak sesuai dengan budaya dan sangat tidak mungkin atau tidak masuk akal, misalnya mampu berkomunikasi dengan makhluk asing yang datang dari planit lain).
e. Halusinasi yang menetap pada berbagai modalitas, apabila disertai baik oleh waham yang mengambang/melayang maupun yang setengah berbentuk tanpa kandungan afektif yang jelas, ataupun oleh ide-ide berlebihan (*overvalued ideas*) yang menetap, atau apabila terjadi setiap hari selama berminggu-minggu atau berbulan-bulan terus menerus
f. Arus pikiran yang terputus atau yang mengalami sisipan (interpolasi) yang berakibat inkoheren atau pembicaraan tidak relevan atau neologisme.
g. Perilaku katatonik, seperti keadaan gaduh gelisah (*excitement*), sikap tubuh tertentu (*posturing*), atau fleksibilitas serea, negativism, mutisme, dan stupor.
h. Gejala-gejala negatif, seperti sikap masa bodoh (apatis), pembicaraan yang terhenti, dan respons emosional yang menumpul atau tidak wajar, biasanya yang mengakibatkan penarikan diri dari pergaulan sosial dan menurunnya kinerja sosial, tetapi harus jelas bahwa semua hal tersebut tidak disebabkan oleh depresi atau medikasi neuroleptika.
i. Perubahan yang konsisten dan bermakna dalam mutu keseluruhan dari beberapa aspek perilaku perorangan, bermanifestasi sebagai hilangnya minat, tak bertujuan, sikap malas, sikap berdiam diri (*self absorbed attitude*) dan penarikan diri secara sosial.

Pedoman Diagnostik

A. Minimal satu gejala yang jelas (dua atau lebih, bila gejala kurang jelas) yang tercatat pada kelompok a sampai d diatas, atau paling sedikit dua gejala dari kelompok e sampai h, yang harus ada dengan jelas *selama kurun waktu satu*

Draft PNPK Skizofrenia 2022

bulan atau lebih. Kondisi-kondisi yang memenuhi persyaratan pada gejala tersebut *tetapi lamanya kurang dari satu bulan* (baik diobati atau tidak) harus didiagnosis sebagai gangguan psikotik lir skizofrenia akut.

B. secara retrospektif, mungkin terdapat fase prodromal dengan gejala-gejala dan perilaku kehilangan minat dalam bekerja, dalam aktivitas (pergaulan) sosial, penelantaran penampilan pribadi dan perawatan diri, bersama dengan kecemasan yang menyeluruh serta depresi dan preokupasi yang berderajat ringan, mendahului onset gejala-gejala psikotik selama berminggu-minggu bahkan berbulan-bulan. Karena sulitnya menentukan onset, kriteria lamanya 1 bulan berlaku hanya untuk gejala-gejala khas tersebut di atas dan tidalk berlaku untuk setiap fase nonpsikotik prodromal.
C. Diagnosis skizofrenia tidak dapat ditegakkan bila terdapat secara luas gejala-gejala depresif atau mania kecuali bila memang jelas, bahwa gejala-gejala skizofrenia itu mendahului gangguan afektif tersebut.
D. Skizofrenia tidak dapat didiagnosis bila terdapat penyakit otak yang nyata, atau dalam keadaan intoksikasi atau putus zat.

Kriteria Diagnosis menurut *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder* (DSM) edisi V

Diagnosis skizophrenia ditegakkan bila tidak terdapat gangguan organik yang mendasari, salah satu kriteria A-C terpenuhi, serta kriteria pengecualian tidak terpenuhi.

Kriteria Simtomatik (Kriteria A)

Kriteria A mensyaratkan munculnya gejala khas atau gejala lainnya dengan durasi minimal 1 bulan atau untuk waktu yang lebih sedikit jika pengobatan berhasil. Setidaknya harus ada 2 kriteria A dalam waktu minimal 1 bulan atau lebih. Kriteria tersebut adalah delusi/waham, halusinasi, ucapan tidak terorganisir, perilaku katatonik dan gejala negatif.

Kriteria Fungsi (Kriteria B)

Kriteria B adalah kemunduran yang signifikan pada salah satu atau lebih pada area fungsi utama seperti pekerjaan, hubungan interpersonal atau kemampuan individu merawat dirinya sendiri.

Buku Skizofrenia 2022

Kriteria Durasi (Kriteria C)

Kriteria C adalah total durasi 6 bulan berturut-turut. Dalam periode 6 bulan ini harus ada setidaknya 1 bulan gejala fase aktif, berupa gejala psikotik yang nyata. Durasi yang lebih pendek dari fase aktif hanya diperbolehkan masuk dalam kriteria jika pengobatan berhasil.

Gejala lainnya yang dapat ditemukan adalah gejala psikotik, gejala prodromal sebelum psikosis nyata, atau gejala residu setelah resolusi gejala psikotik. Gejala residual ini didefinisikan sebagai kepercayaan aneh, pemikiran magis, ide referensi, pengalaman persepsi yang aneh, ucapan tidak jelas atau perilaku aneh.

Kriteria Pengecualian (Kriteria D-F)

Individu dengan gangguan suasana perasaan (*mood*) atau gangguan schizoafektif tidak termasuk dalam skizofrenia. Pasien skizofrenia harusnya tidak mengalami episode manik atau depresi selama gejala psikotik fase aktif atau jika ada episode perubahan *mood* yang bersamaan dengan fase aktif.
Selain itu, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V* (DSM-5) menyebutkan bahwa gejala hasil dari efek fisiologis penyalahgunaan obat dan zat atau adanya kelainan neurologis dan medis tidak termasuk kriteria diagnosis schizophrenia.
Ringkasan kriteria diagnosis skizofrenia dapat dilihat di tabel 3.

Tabel 4. Ringkasan Diagnosis Skizofrenia menurut DSM dan ICD

DSM-5	**ICD-10**
Gejala Dua atau lebih gejala berikut ini setidaknya 1 bulan (kecuali berhasil diterapi) • Waham • Halusinasi • Bicara Kacau • Perilaku Kacat atau Katatonia • Gejala Negatif	*Gejala* Setidaknya satu dari: • Pikiran bergema, insersi, penarikan, penyiaran • Fenomena pasivitas atau persepsi delusional • Percakapan orang ketiga atau halusinasi mengomentari Setidaknya dua dari: • Halusinasi persisten pada salah satu indra dengan waham • Bicara kasau • Katatonia

Draft

	• Gejala Negatif (primer)
Disfungsi Sosial/Okupasi • Pekerjaan • Relasi interpersonal • Perawatan diri	
Durasi setidaknya 6 bulan (bisa termasuk gejala prodromal/ residual)	Durasi setidaknya 1 bulan
Eksklusi • Gangguan skizoafektif • Gangguan bipolar • Kondisi Medis Umum • Diinduksi Zat	Eksklusi Gangguan mood Gangguan Mental Organik Intoksikasi alkohol/obat

6. Stadium atau Tahapan Penyakit

Penentuan stadium atau tahapan penyakit rutin dilakukan di kedokteran. Model stadium yang dikembangkan untuk gangguan skizofrenia adalah kontinuum perjalanan penyakit. Model stadium klinis mengasumsikan bahwa perawatan yang ditawarkan lebih awal dalam perjalanan penyakit memiliki potensi lebih aman, lebih dapat diterima, lebih efektif dan lebih terjangkau daripada yang ditawarkan kemudian. Intervensi dievaluasi dalam hal kemampuannya mencegah atau menunda perkembangan penyakit dari tahap awal ke tahap selanjutnya, pasien dan dokter dapat memilih berdasarkan kriteria risiko/manfaat yang ditentukan.

Tabel 2 menjelaskan stadium klinis pada skizofrenia menurut *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* (RANZCP).

Hubungan terapeutik merupakan landasan dari perawatan klinis di semua tahapan gangguan. Dedikasikan waktu untuk membangun kepercayaan dan komunikasi yang baik. Hubungan terapeutik ini penting, baik bagi orang dengan penyakit yang tidak membaik atau mereka di awal perjalanan penyakit. Sangat penting untuk menggunakan pendekatan yang menghargai, memberikan informasi yang akurat dan menjawab pertanyaan dan kekhawatiran pasien. Orang dengan gangguan proses pikir, atau kesulitan berbicara, umumnya mampu membangun komunikasi secara bermakna dan mereka akan menghargai kesempatan untuk menyampaikan sudut pandang mereka dan berpartisipasi dalam pengambilan keputusan klinis bersama.

Tabel 5. Stadium Klinis Skizofrenia dan Gangguan Terkait

Stadium Klinis	Definisi
0	Risiko psikotik meningkat Tidak ada gejala saat ini
1a	Gejala psikosis ringan atau tidak spesifik, termasuk defisit neurokognitif, Perubahan atau penurunan fungsi ringan
1b	Psikosis *Ultra High-Risk* atau keadaan mental berisiko sangat tinggi Gejala sedang atau sub-ambang, dengan perubahan neurokognitif sedang dan penurunan fungsi ke fungsi buruk (30% penurunan SOFA dari 12 bulan sebelumnya atau <50 dari 12 bulan sebelumnya)
2	Gangguan Psikotik Episode Pertama; gejala penuh derajat sedang ke berat, defisit neurokogniti dan penurunan fungsi (GAF 30-50). Termasuk periode akut dan pemulihan awal
3a	Remisi tidak lengkap dari rawat episode pertama
3b	Rekurensi atau kekambuhan yang distabilisasi dengan terapi, namun level GAF, gejala residual atau neurokognitif di bawah level terbaik selama remisi episode pertama
3b	Kekambuhan berulang dengan perburukan objektif tingkat klinis dan dampak penyakit
4	Berat, menetap atau tidak berkurang, dinilai dari kriteria gejala, neurokognitif dan disabilitas

SOFA= social and occupational function assessment scale; GAF=global asseement of function

Tahap pra-psikotik atau prodromal (tahap 1a, 1b)

Sebelum munculnya gejala psikotik positif yang berat dan persisten yang memungkinan diagnosis skizofrenia atau psikotik episode pertama (PEP) bisa ditegakkan, sebagian besar memperlihatkan periode gejala yang berkepanjangan dan peningkatan disabilitas. Ini disebut 'prodromal' secara retrospeksi, dan 'keadaan mental berisiko sangat tinggi' atau 'keadaan mental berisiko' secara prospektif. Tahap pra-psikotik atau prodromal ini berkaitan dengan bukti perubahan struktur otak, mungkin cerminan proses neurobiologis aktif. Dasar neuropatologis dari perubahan ini masih belum jelas.

Di antara orang-orang yang diidentifikasi berisiko tinggi psikosis, tingkat transisi ke psikosis adalah 22% pada 1 tahun dan 36% dalam 3 tahun. Prediksi transisi terbaru menunjukkan tingkat transisi di bawah 10%. Mereka yang tidak mengalami transisi ke psikosis sebagian besar mengalami gangguan mood/kecemasan, yang memerlukan penanganan yang tepat.

Potensi manfaat dari mengidentifikasi dan secara proaktif merawat individu yang berisiko psikosis sangat signifikan karena sebagian besar disabilitas psikososial yang terjadi di periode sub-ambang, sebelum PEP, sulit untuk dibalik situatinya bahkan ketika gejala inti telah menghilang dengan pengobatan yang efektif. Orang juga berisiko melakukan perilaku bunuh diri selama tahap pra-psikotik atau prodromal.

Risiko sangat tinggi atau kondisi mental berisiko biasanya dialami anak muda, usia antara 14 dan 35 tahun. Hal ini ditandai dengan perubahan pengalaman subjektif dan perilaku yang terus-menerus dan sering progresif (meskipun mungkin berfluktuasi dalam tingkat keparahan), bersama-sama dengan salah satu dari berikut ini:

- Gejala positif di bawah ambang batas yang tidak parah atau cukup persisten untuk dianggap sebagai bukti psikosis terus-menerus yang cukup untuk diagnosis gangguan psikotik (selain episode psikotik singkat) menurut DSM-5
- Riwayat keluarga dengan gangguan psikotik atau gangguan skizotipal pada kerabat tingkat pertama, ditambah penurunan fungsi psikososial yang signifikan dalam satu tahun terakhir atau lebih.

Selain itu, untuk memenuhi kriteria risiko ultra-tinggi, harus ada penurunan fungsional menjadi kasus atau fungsi buruk kronis (30% penurunan Skala Penilaian Fungsi Sosial dan Pekerjaan dalam 12 bulan sebelumnya atau skor <50 untuk 12 bulan sebelumnya).

Intervensi selama tahap pra-psikotik memiliki beberapa manfaat potensial:

- Intervensi dapat mencegah atau mengurangi disabilitas sosial, yang dapat berkembang selama tahap ini.
- Keterlibatan dengan profesional kesehatan jiwa dapat terjadi saat individu tidak mengalami penyakit akut.
- Trauma dan stigma mungkin berkurang karena risiko masalah perilaku akut atau perilaku memalukan lebih kecil, dan kebutuhan rawat inap lebih sedikit. Namun, pertimbangan ini perlu diseimbangkan dengan potensi risiko stigmatisasi diri.
- Durasi psikosis yang tidak diobati dapat dikurangi; jika PEP memang terjadi, ini dapat dikenali dengan cepat pada individu yang terlibat dengan baik.
- Transisi ke PEP bisa tertunda atau dicegah

Ada banyak penelitian yang meneliti efektivitas perawatan selama fase pra-psikotik. Sejumlah uji coba terkontrol secara acak telah menyelidiki apakah intervensi dapat mencegah atau menunda transisi ke psikosis pada proporsi orang yang berisiko.

Intervensi yang telah dievaluasi meliputi terapi perilaku kognitif (CBT), obat antipsikotik, kombinasi CBT dan obat antipsikotik, intervensi keluarga, dan suplementasi minyak ikan.

Psikotik Episode Pertama (tahap 2)

Psikotik Episode Pertama (PEP) didefinisikan sebagai gejala positif khususnya waham dan halusinasi di atas ambang dan bertahan selama 1 minggu atau lebih. Ada berbagai diagnosis yang tercakup di sini, sekitar 60% termasuk dalam spektrum skizofrenia pada saat ini. Tujuan intervensi dini di PEP adalah untuk memastikan keselamatan anak muda, mengurangi durasi psikosis yang tidak diobati sebanyak mungkin dan untuk mempertahankan dan memulihkan fungsi, sehingga mengurangi kecacatan yang terkait dengan penyakit psikotik. Penatalaksanaan FEP memerlukan pendekatan holistik dan sistematis yang melibatkan berbagai intervensi farmakologis dan psikososial yang komprehensif.

Durasi psikosis yang tidak diobati atau *Duration of Untreated Psychosis* (DUP).
Durasi psikosis yang tidak diobati menjadi prediktor independen dari luaran pengobatan.Oleh karena itu, mengurangi durasi psikosis yang tidak diobati merupakan tujuan penting. Kombinasi antara kampanye peningkatan kesadaran dengan ketersediaan layanan PEP menghasilkan pengurangan dalam waktu durasi psikosis yang tidak diobati (DUP) yang signifikan.

Mengelola masa kritis. Orang yang mengalami episode pertama psikosis membutuhkan perawatan komprehensif yang berkesinambungan selama seluruh periode kritis. Periode kritis didefinisikan sebagai 5 tahun pertama.
Studi OPUS di Denmark membandingkan orang yang mengakses layanan PEP dengan mereka yang menerima perawatan standar. Ada perbedaan yang signifikan antara kelompok yang dilakukan intervensi pada akhir periode pengobatan 2 tahun. Setelah 2 tahun pengobatan khusus episode pertama, kelompok peserta dipindahkan ke perawatan standar, dan ketika peserta ini ditindaklanjuti pada 5 tahun, sebagian besar keuntungan yang didapatkan pada penilaian 2 tahun telah hilang. Jadi perawatan jangka panjang berkesinambungan selama 5 tahun dengan program intervensi dini khusus dikaitkan dengan manfaat berkelanjutan dan kemanfaatan layanan PEP masih dapat diukur 10 tahun kemudian.

Pertimbangan Peresepan. Algoritma pengobatan untuk pengobatan farmakologis untuk psikosis non-afektif episode pertama disediakan pada Gambar 1.
Anak muda sangat sensitif terhadap efek samping obat-obatan psikotropika. Dinajurkan dosis awal yang rendah dengan titrasi bertahap hingga tingkat yang efektif, kecuali kondisi sangat akut dan memerlukan perawatan segera. Agen antipsikotik

generasi kedua (SGAs) direkomendasikan lebih dipilih dibanding agen antipsikotik generasi pertama (FGAs) karena tolerabilitas yang lebih baik dan profil efek samping ekstrapiramidal nya. Terdapat bukti peningkatan pencegahan kekambuhan dengan SGA, dibandingkan dengan FGA, meskipun meta-analisis ini hanya mencakup obat-obatan oral, dan pembanding FGA yang paling umum adalah haloperidol.

Tingkat ketidakpatuhan pengobatan di antara orang-orang dengan gangguan psikotik, tinggi. Kepatuhan harus ditangani secara proaktif dan sensitif. Perlu pemantauan obat yang berkelanjutan secara hati-hati pada tahap penyakit ini, sambil mengurangi dosis. Kombinasi ini bekerja lebih baik dengan adanya program psikososial multi-dimensi untuk membantu pemulihan.

Mencoba untuk menghindari kekambuhan telah menjadi alasan untuk pemberian obat dalam pengelolaan FEP. Pengobatan berkelanjutan dibutuhkan untuk mencegah kekambuhan dan dampak negatif dari kekambuhan pada perjalanan penyakit jangka panjang.

Pendekatan Non-Farmakologis. Bagi orang yang mengalami PEP, seperti pada penyakit psikotik lainnya, pengobatan hanya sebagian dari perawatan yang diperlukan. Pemulihan fungsional awal menjadi faktor prediktif dari pemulihan penuh jangka panjang, dibandingkan pemulihan gejala awal saja. Temuan ini juga sejalan dengan tujuan anak muda dengan PEP. Lima tujuan tersebut adalah pekerjaan, pendidikan, perumahan, hubungan dan kesehatan Oleh karena itu, sangat penting untuk memberikan intervensi psikososial yang dirancang untuk mencapai 5 tujuan tersebut.
Layanan PEP yang komprehensif telah meningkatan kepuasan keluarga dan mengurangi beban keluarga, dibanding pengobatan standar. Psikoedukasi keluarga dan terapi kelompok keluarga mengurangi tingkat kekambuhan dan rawat inap kembali.

<u>Persisten/Menetap (stadium 3a, 3b, 3c)</u>
Sebagian besar pasien yang mengalami satu episode psikosis akan mengalami multi episode atau disabilitas berkelanjutan. Kekambuhan sering terjadi, dimana sekitar setengah dari orang dengan PEP kambuh selama periode tindak lanjut 3 tahun. Anak muda, sering sulit menerima perubahan gaya hidup minum obat setiap hari, terutama jika mereka merasa telah pulih. Ketidakpatuhan terhadap pengobatan antipsikotik merupakan faktor risiko utama untuk kambuh selama periode ini.

Kekambuhan ini mengganggu dan dapat berkontribusi pada peningkatan kemungkinan resistensi pengobatan. Kematian akibat bunuh diri dan penyebab alami

juga menjadi lebih tinggi daripada populasi umum. Konsekuensi sekunder seperti penyalahgunaan dan ketergantungan zat yang memburuk, kegagalan pekerjaan, stres keluarga, dan putusnya hubungan sering ditemukan.

Manajemen kekambuhan akut. Penting untuk menentukan penyebab kekambuhan, yakni menilai kepatuhan terhadap pengobatan secara seksama dan stresor baru-baru ini. Penilaian dari keluarga dapat membantu. Kepatuhan yang baik terhadap pengobatan antipsikotik dan intervensi psikososial, terutama intervensi keluarga, dapat mengurangi risiko kekambuhan.

Berat persisten atau tidak sembuh-sembuh (stadium 4)

Remisi klinis pada skizofrenia bisa tercapai. Namun, beberapa pasien skizofrenia memiliki gejala dan disabilitas berat. Jika diduga terjadi resistensi pengobatan, lakukan penilaian kembali rencana pengobatan.

Peran dokter adalah membangun hubungan terapeutik yang saling menghargai dan mengoptimalkan pengelolaan atas faktor-faktor yang masih dapat diobati (*treatable*) seperti depresi yang belum terdiagnosis, rehabilitasi psikososial yang tidak memadai, kepatuhan yang buruk terhadap obat, penyalahgunaan zat, efek samping pengobatan, respon yang berbeda terhadap obat-obatan, interaksi obat dan terapi obat suboptimal. Psikiater perlu bekerja dalam kemitraan dengan dokter layanan primer dan dukungan sebaya untuk memastikan kesehatan fisik dan kebutuhan non-klinis ditangani secara memadai.

Pernyataan 3	Derajat Rekomendasi
Kampanye peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan layanan dukungan psikosis episode pertama yang menyeluruh membantu memperpendek DUP	A
Tujuan perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin, supaya mereduksi durasi psikosis yang tidak diobati (DUP)	A
Pelayanan menyeluruh untuk psikosis episode pertama disediakan berkelanjutan selama 2-5 tahun	A

7. Diagnosis Banding

Psikosis organik, gangguan psikotik akibat zat, hipertiroid dan demensia, yang dapat disingkirkan dengan melakukan pemeriksaan fisik dan penunjang, baik pemeriksaan laboratorium maupun pencitraan. Sedangkan diagnosis banding lainnya, seperti gangguan bipolar dan depresi dengan gejala psikotik, dapat disingkirkan dengan wawancara psikiatri dan pemeriksaan status mental.

8. Pemeriksaan Lanjutan

Angka kematian meningkat pada individu dengan skizofrenia dan usia harapan hidup menjadi lebih pendek satu dekade atau lebih. Hal tersebut berhubungan dengan peningkatan masalah kesehatan fisik lainnya. Efek merugikan merokok juga berhubungan pada peningkatan risiko kematian pada pasien skizofrenia. Masalah fisik lain yang sering terjadi pada individu dengan skizofrenia diantara lain yaitu kesehatan mulut yang buruk, infeksi hepatitis C, infeksi HIV, kanker , *sleep apnea*, obesitas, diabetes mellitus, sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular. Gangguan-gangguan tersebut apabila timbul dapat menyebabkan kematian atau penurunan kualitas hidup pasien. Selain itu beberapa gangguan tersebut dapat disebabkan atau diperburuk oleh obat-obatan psikiatri. Tes laboratorium dan pemeriksaan fisik yang merupakan bagian dari evaluasi awal kondisi pasien dapat membantu mengidentifikasi kondisi medis umum yang terjadi bersama dengan kondisi psikiatri pasien dan dapat berfungsi sebagai dasar untuk pemantauan selanjutnya selama pengobatan (lihat tabel 6).

Tabel 6. Pemeriksaan fisik dan laboratorium yang direkomendasikan untuk pasien skizofrenia

	Asesmen awal atau baseline[a]	**Asesmen *follow-up*[b]**
Asesmen untuk memonitor status fisik dan mendeteksi kondisi fisik yang menyertai		
Tanda vital	Nadi, tekanan darah	Nadi, tekanan darah, suhu tubuh apabila dibutuhkan secara klinis
Berat badan dan tinggi badan	Berat badan, tinggi badan, indeks masa tubuh[c]	Indeks masa tubuh[c] dilakukan setiap bulan kunjungan pasien selama 6 bulan dan dilanjutkan minimal triwulan setelahnya
Hematologi	Pemeriksaan darah lengkap, termasuk pemeriksaan hitung neutrophil absolut	Pemeriksaan darah lengkap termasuk pemeriksaan hitung neutrofil absolut apabila terdapat indikasi
Kimia darah	Pemeriksaan elektrolit, tes fungsi ginjal, tes fungsi hati, dan hormon TSH (*thyroid stimulating hormone*)	Dilakukan sesuai indikasi
Kehamilan	Tes kehamilan untuk wanita yang berpotensi hamil	

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Toksikologi	Skrining toksikologi obat, apabila dibutuhkan secara klinis	Skrining toksikologi obat, hanya apabila dibutuhkan secara klinis
Pemeriksaan elektrofisiologi	EEG jika terdapat indikasi berdasarkan pemeriksaan neurologi dan riwayat neurologi	
Pencitraan	Pencitraan otak seperti CT atau MRI, dimana lebih disarankan MRI. Pencitraan otak dilakukan bila terdapat indikasi berdasarkan pemeriksaan fisik atau riwayat penyakit, termasuk riwayat tumbuh kembang	
Asesmen yang berhubungan dengan efek samping yang spesifik dari suatu pengobatan		
Diabetes[f]	Skrining untuk faktor risiko diabetes[g], pemeriksaan gula darah puasa[n]	Pemeriksaan gula darah puasa atau hemoglobin A_1C pada 4 bulan setelah dilakukan terapi atau paling lambat 1 tahun setelah terapi
Hiperlipidemia	Profil lipid[i]	Profil lipid pada 4 bulan setelah memulai pengobatan dengan antipsikotik dan paling lambat 1 tahun setelah memulai terapi
Sindrom metabolik	Menentukan apakah kriteria untuk sindrom metabolik sudah terpenuhi[j]	Menentukan apakah kriteria untuk sindrom metabolik sudah terpenuhi[j] pada 4 bulan setelah memulai terapi dengan antipsikotik atau palint lambat 1 tahun setelah memulai terapi
Pemanjangan gelombang QT	Pemeriksaan elektrokardiografi (EKG) sebelum memulai pengobatan dengan klorpromazin, droperidol, iloperidone, pimozid, thioridazine, atau ziprasidon[k] atau terdapat faktor risiko penyakit jantung	Terdapat perubahan signifikan pada EKG pada penggunaan klorpromazin, droperidol, iloperidone, pimozid, thioridazine, atau ziprasidon[k] atau dengan penambahan obat lain yang berpengaruh ke interval QT pada pasien yang memiliki faktor risiko penyakit jantung atau peningkatan garis batas interval QT
Hiperprolaktinemia	Skrining untuk gejala hiperprolaktinemia[m]. Kadar prolaktin diperiksa bila[l] terdapat indikasi berdasarkan riwayat penyakit pasien	Skrining untuk gejela hiperprolaktinemia pada setiap kali kunjungan pasien hingga pasien tabil, kemudian lakukan skrining setiap tahun apabila pasien mendapatkan terapi antipsikotik. Karena antipsikotik diketahui dapat meningkatkan prolaktin[m]. Kadar prolactin diperiksa bila terdapat indikasi berdasarkan riwayat penyakit pasien
Gangguan motorik yang di induksi oleh antipsikotik	Penilaian klinis akatisia, distonia, parkinsonisme, dan pergerakan involunter abnormal lainnya, termasuk tardif dyskinesia. Penilaian dengan instrumen terstruktur (seperti ESRS, AIMS, BARS) dibutuhkan bila terdapat pergerakan motorik yang abnormal	Penilaian klinis dari akatisis, distonia, parkinsonisme, dan pergerakan involunter abnormal lainnya, termasuk tardif diskinesia setiap kali kunjungan[n] Penilaian dengan instrumen terstruktur (seperti ESRS, AIMS, Barnes Akathisis Rating Scale) minimal setiap 6 bulan pada pasien dengan risiko tinggi terjadinya diskinesia tardif[o] dan minimal 12 bulan pada pasien lainnya[p], serta apabila terdapat onset baru atau eksaserbasi dari pergerakan abnormal

[a]Pedoman Praktik APA untuk Evaluasi Psikiatri Orang Dewasa edisi ke-3 (American Psychiatric Association 2016a) merekomendasikan bahwa evaluasi psikiatri awal pasien mencakup penilaian apakah pasien memiliki hubungan berkelanjutan dengan perawatan primer dari tenaga kesehatan atau tidak. Tindakan pencegahan dan tes lainnya, seperti skrining untuk hepatitis C atau HIV, diharapkan terjadi sebagai bagian dari perawatan primer rutin. Diperlukan kepastian apakah pasien menerima perawatan primer dan menanyakan ke pasien tentang hubungan pasien dengan tenaga kesehatan mereka, sehingga hal ini dapat menjadi titik awal untuk meningkatkan akses pasien ke perawatan kesehatan yang berkualitas dan layanan preventif.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

[b] Meskipun pedoman praktik ini merekomendasikan bahwa pasien yang diobati dengan obat antipsikotik dipantau untuk kondisi fisik dan efek samping secara teratur, tidak ada kriteria yang absolut untuk frekuensi pemantauan pasien. Terjadinya kondisi dan efek samping terapi dapat dipengaruhi oleh riwayat pasien, kondisi yang sudah ada sebelumnya, dan penggunaan obat lain selain agen antipsikotik. Dengan demikian, keputusan tentang pemantauan pasien untuk kondisi fisik, efek samping tertentu, atau kelainan pada hasil tes laboratorium akan bergantung pada keadaan klinis pasien. Secara umum, penilaian yang berkaitan dengan kondisi fisik dan efek samping terkait obat tertentu akan dilakukan pada saat memulai atau mengganti obat antipsikotik atau saat menambahkan obat lain yang berkontribusi terhadap efek samping tersebut.

[c] Indeks masa tubuh atau *body mass index* (BMI) dapat dihitung dengan menggunakan rumus berat dalam kg/(tinggi dalam m)[2] atau rumus 703 × berat dalam lb/(tinggi dalam inci)[2] atau dengan menggunakan kalkulator BMI yang tersedia dari *National Heart, Lung, and Blood Institute* (www.nhlbi.nih.gov/health/educational/lose_wt/ BMI/bmicalc.htm). Seseorang dengan BMI 25-29,9 dianggap kelebihan berat badan, dan seseorang dengan BMI 30 atau lebih tinggi dianggap obesitas. Selain BMI, lingkar pinggang dapat digunakan sebagai indikator risiko (>35 inci untuk wanita dan >40 inci untuk pria). Kecuali untuk pasien dengan BMI <18,5, peningkatan BMI 1 unit akan menyarankan perlunya intervensi dengan memantau berat badan lebih dekat, melibatkan pasien dalam program manajemen berat badan, menggunakan pengobatan tambahan untuk mengurangi berat badan, atau mengubah pengobatan antipsikotik.

[d] Faktor-faktor yang menunjukkan kemungkinan kebutuhan untuk dilakukan pencitraan yaitu adanya tanda-tanda neurologis fokal, onset baru kejang, usia lanjut saat onset gejala, gejala yang menunjukkan patologi intrakranial (misalnya sakit kepala kronis atau semakin lama semakin parah, mual, muntah), dan gejala yang menunjukkan ensefalitis autoimun (misalnya perkembangan cepat dari defisit memori kerja selama kurang dari 3 bulan; penurunan atau perubahan tingkat kesadaran, tampak lesu, atau perubahan kepribadian; Graus et al. 2016). Bila tidak ditemukan indikasi untuk pencitraan, maka keputusan tentang pencitraan harus dipertimbangkan kembali. Sebanyak <1% studi menunjukkan temuan insidental yang berpotensi serius atau kelainan pada pencitraan otak yang akan mempengaruhi pengobatan (Cunqueiro et al. 2019; Falkenberg et al. al.2017; Forbes dkk.2019; Gibson dkk.2018). Di sisi lain, pencitraan rutin adalah prosedur berisiko rendah, dan temuan normal pada pencitraan otak dapat meyakinkan pasien dan keluarga bahwa tidak ada masalah di otak. Jika pencitraan dipesan, jarang diperlukan untuk menunda perawatan lain atau rawat inap sambil menunggu hasil pencitraan.

[e] Faktor-faktor yang mungkin membutuhkan pemeriksaan kromosom (misalnya untuk mengidentifikasi kelainan seperti sindrom delesi 22q11.2) termasuk fitur dismorfik ringan, bicara hipernasal, keterlambatan perkembangan, gangguan intelektual, kesulitan belajar, dan penyakit jantung kongenital (Bassett dan Chow 1999; Miller dkk. 2010).

[f] Badan Pengawas Obat dan Makanan telah meminta agar semua produsen obat antipsikotik generasi kedua atau *second-generation antipsychotic* (SGA) menyertakan peringatan dalam label produk mereka mengenai efek samping berupa hiperglikemia dan diabetes mellitus. Meskipun perkiraan risiko yang tepat untuk efek samping terkait hiperglikemia tidak tersedia untuk setiap agen, studi epidemiologi menunjukkan peningkatan risiko efek samping pengobatan yang muncul dengan SGA, termasuk hiperglikemia ekstrim. Pada beberapa pasien, hiperglikemia ini berhubungan dengan ketoasidosis, koma hiperosmolar, atau kematian.

[g] Faktor yang menunjukkan peningkatan risiko diabetes yang tidak terdiagnosis adalah BMI >25, memiliki keturunan generasi pertama yang menderita diabetes, kebiasaan tidak aktif secara fisik, memiliki ras berisiko tinggi terjadinya diabetes (*African American, Hispanic, American Indian, Asian American*, Kepulauan Pasifik), riwayat penyakit kardiovaskular, hipertensi (≥140/90 mmHg atau sedang menjalani terapi untuk hipertensi), kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) <35 mg/dL (0,90 mmol/L) dan/atau kadar trigliserida >250 mg/dL (2,82 mmol/L), sindrom ovarium polikistik (pada wanita), pernah menderita diabetes gestasional, dan kondisi klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin (misalnya obesitas berat, akantosis nigrikans) (*American Diabetes Association* 2018). Gejala yang mungkin terjadi pada penyakit diabetes yaitu sering buang air kecil, haus berlebihan, kelaparan ekstrem, penurunan berat badan yang tidak biasa, peningkatan kelelahan, mudah marah, dan penglihatan kabur.

[h] Saat melakukan skrining untuk diabetes mellitus, dilakukan penilaian kriteria untuk diagnosis yaitu glukosa darah puasa lebih tinggi dari 125 mg/dL. Gula darah puasa didefinisikan sebagai tidak adanya asupan kalori selama minimal 8 jam (*American Diabetes Association* 2018). Sebagai alternatif pemeriksaan untuk diabetes mellitus, kadar hemoglobin A1C 6,5% atau lebih dapat menjadi kriteria diagnosis. Pendekatan lain yang dapat diterima untuk diagnosis diabetes termasuk tes toleransi glukosa oral atau glukosa darah acak minimal 200 mg/dL untuk menentukan hubungan dengan krisis hiperglikemik atau gejala klasik hiperglikemia. Dengan semua pendekatan ini, hasil pemeriksaan harus dikonfirmasi dengan pengkajuab ulang kecuali ada hiperglikemia yang bermakna secara klinis. Pada pasien dengan hemoglobinopati atau kondisi yang berhubungan dengan peningkatan pergantian sel darah merah (misalnya pada kehamilan trimester kedua atau ketiga, hemodialisis, kehilangan darah baru-baru ini, transfusi, terapi eritropoietin), pemeriksaan glukosa darah puasa lebih utama untuk dilakukan daripada pemeriksaan hemoglobin A1C. Nilai abnormal glukosa darah puasa atau hemoglobin A1C menunjukkan perlunya konsultasi medis. Pemantauan yang lebih sering dapat diindikasikan dengan adanya perubahan berat badan, gejala diabetes, atau pengukuran acak glukosa darah >200 mg/dL.

[i] Sindrom metabolik saat ini didefinisikan oleh adanya minimal tiga dari lima faktor risiko berikut: peningkatan lingkar pinggang (didefinisikan untuk ras Amerika Serikat dan Kanada sebagai> 102 cm [40,2 inci] untuk pria dan> 88 cm [34,6 inci] untuk wanita); trigliserida tinggi 150 mg/dL (atau terapi obat untuk trigliserida tinggi, seperti fibrat, asam nikotinat, atau asam lemak omega-3 dosis tinggi); penurunan HDL-C <40 mg/dL pada pria atau <50 mg/dL pada wanita (atau terapi obat untuk penurunan HDL-C, seperti fibrat atau asam nikotinat); peningkatan tekanan darah dengan ekanan sistolik 130 mmHg dan/atau tekanan diastolik 85 mmHg (atau pengobatan antihipertensi pada pasien dengan riwayat hipertensi); dan peningkatan glukosa puasa 100 mg/dL (atau terapi obat untuk peningkatan glukosa) (Alberti et al. 2009).

[k] Dengan menggunakan analisis kausalitas kejadian obat yang merugikan, maka kita dapat mengevaluasi risiko kematian mendadak saat mengonsumsi obat tertentu (Woosley et al. 2017), obat-obatan yang terdaftar telah dikategorikan sebagai penyebab panjangnya interval QT dan secara jelas dikaitkan dengan risiko torsades de pointes, bahkan jika dikonsumsi sesuai anjuran (Woosley et al. 2009).

[l] Dalam konteks ini, faktor risiko termasuk yang tidak dapat dimodifikasi (misalnya sindrom bawaan pemanjangan gelombang QT, usia, jenis kelamin, riwayat keluarga kematian jantung mendadak, riwayat pribadi atau keluarga penyakit jantung struktural atau fungsional, riwayat pribadi perpanjangan QT yang diinduksi obat, status metabolik) dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (misalnya kelaparan; bradikardia; risiko atau adanya hipokalemia, hipomagnesemia, atau hipokalsemia; kelebihan dosis atau infus intravena cepat obat pemanjang interval QT; penggunaan simultan beberapa obat yang memperpanjang interval QT; atau faktor yang mempengaruhi metabolisme obat seperti interaksi obat-obat, penyakit ginjal akut atau kronis, atau gangguan hati) (Funk et al. 2018).

[m] Skrining yang dilakukan harus menilai perubahan pada libido, perubahan menstruasi, galaktorea pada wanita, perubahan libido atau fungsi ereksi atau ejakulasi pada pria.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

[n] Penilaian dapat terjadi melalui pemeriksaan klinis atau melalui penggunaan alat evaluatif terstruktur seperti *Abnormal Involuntary Movement Scale* (AIMS; Guy 1976; Munetz dan Benjamin 1988) atau Sistem Identifikasi Diskinesia: *Condensed User Scale* (DISCUS; Kalachnik dan Sprague 1993). Untuk salinan AIMS, dapat dilihat di www.aacap.org/App_Themes/AACAP/docs/member_resources/ toolbox_for_clinical_practice_and_outcomes/monitoring/AIMS.pdf, dan untuk salinan DISCUS, dapat dilihat pada https://portal.ct.gov/- / media/DDS/Kesehatan/hcsma20002b.pdf.

[o] Pasien yang memiliki risiko tinggi mengalami gerakan involunter yang abnormal merupakan individu berusia lebih dari 55 tahun; wanita; individu dengan gangguan mood, gangguan penggunaan zat, cacat intelektual, atau cedera sistem saraf pusat; individu dengan pajanan kumulatif yang tinggi terhadap obat antipsikotik, terutama antagonis reseptor dopamin D2 potensi tinggi; dan pasien yang mengalami reaksi distonia akut, parkinsonisme yang signifikan secara klinis, atau akatisia (Carbon et al. 2017, 2018; Miller et al. 2005; Solmi et al. 2018a). Gerakan involunter abnormal juga dapat muncul atau memburuk dengan penghentian antipsikotik.

[p] Frekuensi pemantauan gerakan tak sadar pada individu yang menerima pengobatan dengan obat antipsikotik juga tunduk pada peraturan lokal di beberapa yurisdiksi.

Singkatan. AIMS=Abnormal Involuntary Movement Scale; ANC=absolute neutrophil count; BMI=body mass index; CBC=complete blood count; CT=computed tomography; DISCUS=Dyskinesia Identification System: Condensed User Scale; ECG=electrocardiography; EEG=electroencephalogram; MRI=magnetic resonance imaging; QTc=corrected QT interval; TSH=thyroid-stimulating hormone.

9. Rencana Tatalaksana

Perawatan orang dengan skizofrenia yang efektif membutuhkan rencana tatalaksana yang berpusat-pada-pasien, terdokumentasi dalam rekam medis, dan diperbarui dengan interval tertentu. Rencana tatalaksana menjadi bagian dari catatan evaluasi atau catatan perkembangan pasien. Rencana perawatan awal mungkin perlu penambahan setelah kunjungan pemeriksaan, ada perbedaan dibanding presentasi klinis awal, adanya hasil laboratorium, dan sumber informasi lainnya; lebih banyak perolehan rincian riwayat dan respons pengobatan.

Tujuan menyeluruh dari perencanaan tatalaksana adalah untuk mempercepat proses pemulihan, memaksimalkan kualitas hidup dan fungsi adaptif pasien, serta untuk mengurangi atau menghilangkan gejala. Penting pula untuk mengidentifikasi aspirasi pasien dan preferensi pasien terkait pengobatan, target pengobatan dari sudut pandang pasien, guna menyepakati tujuan pengobatan.

Elemen-elemen dalam Perencanaan Tatalaksana

Rencana tatalaksana yang menyeluruh, berpusat pada pasien, didasarkan pada keadaan klinis dan masukan dari pasien dan orang lain, akan menggambarkan ‘perawatan bertujuan’ untuk meningkatkan fungsi, mengurangi gejala positif dan negatif, dan mengatasi gejala atau gangguan kejiwaan yang terjadi bersamaan. Penting mempertimbangkan pendekatan pengobatan non-farmakologis dan farmakologis untuk mengoptimalkan hasil luaran pengobatan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Elemen dari rencana tatalaksana adalah sebagai berikut:

- Menentukan rencana pengobatan yang paling tepat
- Menggambarkan rencana untuk mengatasi risiko keberbahayaan baik bagi pasien sendiri atau orang lain (jika ada)
- Mengatasi hambatan kepatuhan berobat
- Melibatkan anggota keluarga dan orang lain yang terlibat dalam kehidupan pasien
- Memberikan informasi kepada pasien, anggota keluarga, dan orang lain yang terlibat dalam kehidupan pasien tentang pilihan pengobatan, gejala awal kekambuhan, kebutuhan untuk pemantauan berkelanjutan, strategi koping, pendidikan, layanan manajemen kasus, dan sumber daya komunitas, termasuk program dukungan sebaya
- Menggabungkan tujuan pengobatan yang terkait:
    - Jaringan dukungan sosial
    - Hubungan interpersonal, keluarga, atau pasangan
    - Pengasuhan anak
    - Situasi dalam kehidupan sehari-hari
    - Trauma masa lalu atau viktimisasi
    - Sekolah atau pekerjaan
    - Pertimbangan keuangan, termasuk dukungan pendapatan disabilitas
    - Status asuransi
    - Keterlibatan sistem hukum
- Menidentifikasi kebutuhan pemeriksaan lainnya
    - Riwayat penyakit atau status kesadaran pasien
    - Pemeriksaan fisik (baik oleh dokter yang mengevaluasi atau oleh profesional kesehatan lain)
    - Pemeriksaan laboratorium, pencitraan, elektrokardiografi (EKG), atau studi klinis lainnya (jika diindikasikan)
- Berkolaborasi dengan dokter yang merawat lainnya (termasuk penyediaan perawatan terpadu) untuk menghindari fragmentasi upaya dan memastikan bahwa gangguan penggunaan napza dan masalah kesehatan fisik yang terjadi bersamaan, terkelola.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 4	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tatalaksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien (*person-centered*) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi	A

Indikasi rawat pada kondisi akut yaitu

- Adanya perilaku bunuh diri yang membahayakan nyawa pasien
- Adanya agitasi atau kekerasan parah yang membahayakan nyawa orang lain
- Penolakan makan minum yang membahayakan nyawa pasien, termasuk penolakan minum obat
- Malnutrisi parah
- Pasien tidak mampu merawat diri sendiri, membutuhkan pengawasan atau dukungan konstan
- Katatonia
- Adanya kondisi psikiatri medis umum atau komorbiditas yang membuat manajemen rawat jalan tidak aman dan tidak efektif.

B. Tata Laksana

A. Farmakologis

Komponen penting pada pengobatan skizofrenia adalah obat antipsikotik. Pemilihan antipsikotik tergantung pada banyak faktor. Sebelum memulai pengobatan dengan obat antipsikotik, dokter yang merawat mengumpulkan informasi tentang preferensi pengobatan pasien dan respon pengobatan sebelumnya. Dokter mendiskusikan dengan pasien mengenai potensi manfaat dan risiko pengobatan, dibanding dengan pilihan talaksana lainnya. Pasien mungkin menginginkan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatannya untuk terlibat dalam diskusi ini. Kedalaman diskusi akan ditentukan oleh kondisi pasien. Pada pasien yang gelisah dan pasien dengan gangguan proses pikir, hubungan terapetik antar pasien dan dokter akan kuat jika dokter dan pasien dapat mengidentifikasi gejala target (seperti kecemasan, kurang tidur, halusinasi dan delusi) yang secara subjektif menyulitkan pasien

Draft PNPK Skizofrenia 2022

dan antipsikotik dapat memperbaiki gejala tersebut. Dengan menyebutkan kemungkinan efek samping akut kepada pasien (misalnya pusing, sedasi, gelisah) akan membantu pasien mengidentifikasi dan melaporkan kejadian efek samping dan juga dapat membantu mempertahankan aliansi terapeutik.
Pasien skizofrenia sering mengalami gangguan atensi dan gangguan kognitif lainnya yang mungkin memberat ketika terjadi eksaserbasi akut, sehingga sangat membantu untuk kembali ke topik identifikasi gejala target dan diskusi tentang efek samping akut dan jangka panjang di berbagai kesempatan saat proses terapi berlangsung.

Pernyataan 5	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya	A

Meski mungkin ada perbedaan yang bermakna secara klinis dalam respon obat dan tolerabilitas obat antipsikotik pada setiap individu, tidak ada bukti definitif bahwa satu antipsikotik akan memiliki kemanjuran yang lebih unggul secara konsisten dibandingkan dengan pilihan yang lain, dengan pengecualian klozapin. Pemilihan antipsikotik tertentu biasanya akan terjadi dalam diskusi dengan pasien tentang kemungkinan manfaat dan efek samping dari pilihan obat dan mengikutkan preferensi pasien; riwayat respon terhadap pengobatan (termasuk respons gejala dan tolerabilitas); profil efek samping obat ; adanya kondisi kesehatan fisik yang mungkin terpengaruh oleh efek samping obat; dan faktor terkait pengobatan lainnya seperti sediaan obat yang tersedia, potensi interaksi obat-obat, profil ikatan reseptor dan farmakokinetik dapat terlihat di Tabel 7.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 7. Obat Antipsikotik: Sediaan oral, injeksi intra muscular jangka-pendek dan pertimbangan dosis

	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Dosis inisial (mg/hari)	Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	Dosis maksimum per hari (mg/hari)	Catatan[d,e,f,g]
Klorpromazin	Tablet: 10, 25, 50, 100, 200 Injeksi masa kerja cepat (HCl): 25/mL (1mL, 2 mL)	25 – 100	200 - 800	Oral: 1,000 – 2,000	Dosis IM biasanya 25-50 mg per kuadran luar atas gluteal dengan maksimum 200 mg / hari. Jangan menyuntikkan secara subkutan. Gunakan dosis IM yang jauh lebih rendah daripada dosis oral karena metabolisme lintas pertama oral cukup signifikan.
Flufenazin	Tabel: 1, 2.5, 5, 10 Konsentrat oral: 5/mL (120 mL) Elixir: 2.5/5 mL (60 mL) Injeksi masa kerja cepat (HCl): 2.5/mL (10 mL)	2.5 - 10	6 - 20	Oral: 40 Intramuskular (IM): 10	Dosis IM kerja pendek adalah 33% -50% dari dosis oral. Encerkan konsentrat oral segera sebelum digunakan untuk memastikan palatabilitas dan stabilitas.
Haloperidol	Tabel: 0.5, 1, 2, 5, 10, 20 Konsentrat oral: 2/mL (5 mL, 15 mL, 120 mL) Injeksi masa kerja cepat (laktat): 5/mL (1 mL, 10 mL)	1 - 15	5 - 20	Oral: 100 IM: 29	Dosis IM 2 – 5 mg dapat diberikan setiap 4 – 8 jam.
Loxapin	Kapsul: 5, 10, 25, 50 Inhalasi yag diaktifkan oleh napas aerosol bubuk: 10	20	60 – 100[h]	Oral: 250 Aerosol: 10	Formulasi inhalasi oral (Adasuve) untuk mengatasi agitasi memerlukan program REMS karena berpotensi menimbulkan bronkospasme.
	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Molindon	Table: 5, 10, 25	50 - 74	30 – 100[h]	225	
Perperazin	Tablet: 2, 4, 8, 16	8 - 16	8 - 32	64	Metabolisme CYP2D6 yang buruk akan memiliki konsentrasi darah yang lebih tinggi.
Pimozide	Tablet: 1,2	0.5 - 2	2 - 4	10	Pimozide tidak memiliki indikasi FDA untuk skizofrenia tetapi terkadang digunakan tanpa label atau untuk mengobati gangguan delusi seperti parasitosis delusi. Hindari penggunaan bersama penginduksi atau inhibitor CYP1A2 atau CYP3A4. Lakukan genotipe CYP2D6 jika digunakan dosis lebih dari 4 mg/hari. Pada metabolisme CYP2D6 yang buruk, jangan berikan lebih dari 4 mg/hari dan jangan meningkatkan dosis lebih awal dari 14 hari.
Thioridazin	Tablet: 10, 25, 50, 100	150 - 300	300 – 800[h]	800	Penggunaan dikaitkan dengan perpanjangan QTc terkait dosis. EKG dasar dan kadar kalium serum direkomendasikan. Hindari penggunaan jika interval QTc >450 msec atau dengan penggunaan bersamaan dengan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

					obat yang memperpanjang interval QTc atau menghambat CYP2D6. Cadangan penggunaan untuk pasien yang tidak menunjukkan respons yang dapat diterima terhadap pengobatan yang memadai dengan obat antipsikotik lainnya.
	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Thiothixene	Kapsul: 1, 2, 5, 10	6 - 10	15 - 30	60	Merokok dapat menurunkan kadar melalui induksi CYP1A2.
Trifluperazine	Tablet: 1, 2, 5, 10	4 - 10	15 - 20	50	Merokok dapat menurunkan kadar melalui induksi CYP1A2.
Aripriprazole	Tablet: 2, 5, 10, 15, 20, 30 Tablet, mudah hancur: 10, 15 Tablet dengan penanda yang mudah dicerna (Mycite): 2, 5, 10, 15, 20, 30 Larutan: 1/mL (150 mL)	10 - 15	10 - 15	30	Sesuaikan dosis jika metabolisme CYP2D6 buruk atau dengan penggunaan bersamaan dengan inhibitor CYP3A4, penginduksi CYP3A4, atau inhibitor CYP2D6. Tablet dan larutan oral dapat dipertukarkan dengan basis mg per mg, hingga 25 mg. Dosis penggunaan tablet 30 mg harus ditukar dengan larutan oral 25 mg. Tablet disintegrasi oral (Abilify Discmelt) adalah bioekuivalen dengan tablet lepas cepat (Abilify). Tablet Mycite tidak dapat dipecah atau dihancurkan.
Asenapine	Tablet, sublingual: 2.5, 5, 10	10	20	20	Pertimbangkan penyesuaian dosis pada perokok dan dengan penggunaan inhibitor CYP1A2 secara bersamaan. Jangan membelah, menghancurkan, atau menelan obat. Tempatkan obat di bawah lidah dan biarkan larut sepenuhnya. Jangan makan atau minum selama 10 menit setelah pemberian untuk memastikan penyerapan obat baik.
	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Asenapine	Media transdermal: 3.8 mg/24 jam, 5.7 mg/24 ham, 7.6 mg/24 jam	3.8	3.8 – 7.6	7.6	Pertimbangkan penyesuaian dosis pada perokok dan dengan penggunaan inhibitor CYP1A2 secara bersamaan. Dosis 3,8 mg/24 jam setara dengan 5 mg dua kali sehari asenapine sublingual; 7,6 mg/24 jam setara dengan 10 mg dua kali sehari asenapine sublingual. Oleskan pada kulit yang bersih, kering, dan utuh di lengan atas, punggung atas, perut, atau pinggul; memutar di sekitarnya saat menerapkan media transdermal baru. Jangan dipotong. Jangan gunakan sumber panas eksternal ke sediaan transdermal.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Brexipiprazol	Tablet: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4	1	2 - 4	4	Sesuaikan dosis jika metabolisme CYP2D6 buruk atau dengan penggunaan bersamaan dengan inhibitor CYP2D6 sedang/kuat, inhibitor CYP3A4 kuat, atau penginduksi CYP3A4 kuat.
Cariprazin	Kapsul: 1.5, 3, 4.5, 6	1.5	1.5 - 6	6[i]	Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor atau penginduksi CYP3A4 yang kuat.

	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Klozapin	Tablet: 25, 50, 100, 200 Tablet, mudah hancur: 12.5, 25, 100, 150, 200 Oral suspense: 50/mL (100 mL)	12.5 - 25	300 – 450[e]	900	Penulis resep harus menyelesaikan pelatihan pemberian klozapin REMS (www.clozapinerems.com) dan mengikuti persyaratan untuk CBC dan ANC dasar dan untuk pemantauan ANC sebelum dan selama pengobatan. Ketika memulai pengobatan dengan klozapin, naikkan dosis pada 25-50 mg/hari selama 2 minggu, kemudian naikkan dosis tidak lebih dari 100 mg hingga 2 kali per minggu. Untuk gangguan perawatan selama 2 hari atau lebih, mulai ulang di dosis 12,5 mg sekali atau dua kali sehari. Titrasi ulang dapat terjadi lebih cepat dibandingkan dengan pengobatan awal. Dengan penghentian pengobatan lebih dari 30 hari, rekomendasi untuk titrasi awal dan frekuensi pemantauan harus diikuti. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor CYP1A2 kuat dan dengan penginduksi CYP3A4 kuat. Merokok dapat mengurangi kadar clozapine melalui induksi CYP1A2. Tingkat klozapin dapat menjadi informasi dalam melakukan penyesuaian dosis.

	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Iloperidon	Tablet: 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12	2	12 - 24	24	Titrasi perlahan (peningkatan dosis tidak lebih dari 4 mg/hari). Ikuti pendekatan titrasi awal jika jeda pengobatan lebih dari 3 hari. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama inhibitor kuat CYP2D6 atau CYP3A4 dan kurangi dosis hingga 50% pada metabolisme buruk CYP2D6.
Lurasidone	Tablet: 20, 40, 60, 80, 120	40	40 - 120	160	Berikan obat dengan makanan (≥ 350 kalori). Sesuaikan dosis untuk penggunaan bersamaan dengan inhibitor atau penginduksi CYP3A4 sedang hingga kuat.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Olanzapin	Tablet: 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20 Tablet, mudah hancur: 5, 10, 15, 20 IM kerja cepat berupa bubuk yang dapat dilarutkan: 10/2 mL	5 - 10	10 - 20	20[k]	Formulasi IM kerja pendek digunakan terutama untuk agitasi, dengan dosis biasa 2,5-10 mg IM dan dosis maksimum 30 mg/hari. Berikan IM perlahan, jauh ke dalam otot. Jangan gunakan obat secara subkutan. Penggunaan olanzapine IM bersamaan dengan benzodiazepin parenteral tidak dianjurkan karena potensi sedasi berlebihan dan depresi kardiorespirasi. Perokok mungkin memerlukan dosis harian 30% lebih besar daripada bukan perokok karena induksi CYP1A2. Wanita mungkin membutuhkan dosis harian yang lebih rendah. Sekitar 40% dari dosis oral dihilangkan melalui metabolisme lintas pertama dibandingkan dengan dosis IM. Waktu paruh eliminasi IM ~1,5 kali lebih besar pada orang berusia tua. Tablet pelarut oral larut dengan cepat dalam air liur dan dapat ditelan dengan atau tanpa cairan. Olanzapine dapat diberikan dengan atau tanpa makanan/makanan.

	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**
Paliperidone	Tablet, *extended release*: 1.5, 3, 6, 9	6	3 - 12	12	Jika dosis melebihi 6 mg sehari, peningkatan 3 mg/hari direkomendasikan dengan interval lebih dari 5 hari, hingga maksimum 12 mg/hari. Menggunakan OROS; jangan membelah atau menghancurkan tablet. Penggunaan tablet *extended-release* tidak dianjurkan bila pasien ada riwayat gangguan penyempitan saluran cerna. Cangkang tablet dikeluarkan melalui tinja.
Quetiapin	Tablet, *immediate release*: 25, 50, 100, 200, 300, 400 Tablet, *extended release*: 50, 150, 200, 300, 400	*Immediate release*: 50 *Extended release*: 300	400 - 800	800	Dosis sekali sehari untuk pelepasan yang diperpanjang dan dosis terbagi untuk *immediate-release*. Jangan membelah atau menghancurkan tablet *extended-release*. Tablet *immediate-release* sedikit dipengaruhi oleh makanan, sedangkan tablet *extended-release* dipengaruhi secara signifikan oleh makanan tinggi lemak. Berikan tablet *extended-release* tanpa makanan atau dengan <300 kalori. Retitrasi untuk kesenjangan dalam pengobatan lebih dari 1 minggu. Sesuaikan dosis untuk penggunaan bersama inhibitor atau penginduksi CYP3A4 kuat.

	Formulasi (dosis dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Dosis inisial (mg/hari)**	**Kisaran dosis tipikal (mg/hari)**	**Dosis maksimum per hari (mg/hari)**	**Catatan[d,e,f,g]**

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Risperidon	Tablet: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 Tablet, mudah hancur: 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4 Larutan oral: 1.mL (30 mL)	2	2 - 8	8[l]	Gunakan dosis awal yang lebih rendah dan laju titrasi yang lebih lambat dengan CrCl <30 mL/menit atau gangguan hati berat (*Child-Pugh* kelas C).Fraksi bebas risperidone meningkat pada pasien dengan gangguan hepar, dosis inisial dimulai pada 0.5 mg dengan pemberian dua kali sehari. Paien dengan gangguan ginjal atau hati, tingkatkan interval 1 minggu atau lebih untuk dosis > 1,5 mg dua kali sehari. Sesuaikan dosis dengan penggunaan bersama penginduksi atau inhibitor CYP2D6. Periksa label untuk cairan yang kompatibel dengan larutan oral. Jangan membelah atau menghancurkan tablet. Beri tahu pasien dengan fenilketonuria bahwa tablet ini mengandung fenilalanin.
Ziprasidone	Kapsul: 20, 40, 60, 80 Solusio dilarutkan, IM: 20	40	80 - 160	320	Berikan kapsul dengan makanan >500 kalori. Tidak ada data yang menunjukkan peningkatan efikasi pada dosis yang lebih tinggi. Lihat label untuk rekonstitusi dan penyimpanan formulasi IM. Formulasi IM kerja cepat digunakan terutama untuk agitasi, dengan dosis biasa 20 mg/hari dan dosis maksimum 40 mg/hari.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Pemilihan Obat Antipsikotik

Sediaan Obat

Pilihan obat dapat dipengaruhi oleh sediaan obat yang tersedia, seperti tablet oral atau tablet yang larut dengan cepat untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan pil atau masih ambivalen tentang pengobatan dan tidak teratur dalam menelan obatnya. Sediaan injeksi jangka panjang atau LAI (*long acting injection)* mungkin lebih disukai oleh beberapa pasien dan sangat berguna untuk pasien dengan riwayat kepatuhan yang buruk. Sediaan obat antipsikotik parenteral kerja-pendek tersedia untuk penggunaan jangka pendek pada individu yang tidak dapat minum obat oral atau kegawatdaruratan pasien agitasi akut.

Interaksi dan Metabolisme

Perhatian yang cermat atas potensi interaksi agen antipsikotik dengan obat lainnya. Ketika beberapa obat diresepkan bersamaan, efek sampingnya bisa saling memperkuat (seperti sedasi, efek antikolinergik). Interaksi obat dapat pula mempengaruhi ketersediaan jumlah obat bebas dalam darah yang bekerja pada reseptor. Karena sebagian besar obat antipsikotik sangat terikat dengan protein plasma, penambahan obat lain terikat protein juga akan menggantikan molekul obat dari protein, menghasilkan proporsi obat yang tidak terikat dalam darah yang lebih besar. Penyebab umum dari interaksi obat-obat berkaitan dengan interaksi pada enzim metabolik seperti enzim sitokrom P450 (CYP), UDP-glucuronosyltransferase, dan monooksigenase yang mengandung flavin (APA) Metabolisme obat antipsikotik di hati melalui enzim CYP telah dikenal luas. Obat dapat bersaing satu sama lain untuk enzim CYP yang sama, atau mereka dapat menginduksi atau menghambat aktivitas enzim CYP, mengubah tingkat obat yang dimetabolisme melalui rute itu. Untuk obat antipsikotik yang memiliki metabolit aktif, pergeseran aktivitas enzim CYP dapat mempengaruhi jumlah relatif dari metabolit aktif. Sehingga ketika pasien menggunakan beberapa obat, perlu untuk memeriksa kemungkinan interaksi obat-obat menggunakan perangkat lunak interaksi obat elektronik (misalnya perangkat lunak berbasis web, pemeriksaan interaksi obat yang dalam perangkat lunak catatan rekam medik elektronik).

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Selain interaksi obat-obat, sejumlah faktor lain dapat mempengaruhi enzim CYP sehingga dapat mempengaruhi tingkat obat antipsikotik dalam darah. Contoh merokok (tembakau) atau ganja (mariyuana) yang dapat menginduksi CYP1A2 dan mengakibatkan penurunan kadar obat yang dimetabolisme melalui enzim tersebut, seperti pada obat clozapine dan olanzapine (APA). Sebaliknya, dengan penghentian merokok (baik secara sengaja atau karena pasien dirawat di fasilitas bebas-rokok), akan ada peningkatan level obat yang dimetabolisme melalui CYP1A2. Pergeseran kadar dalam darah ini bisa sangat signifikan dan berkontribusi pada perubahan efektivitas atau toksisitas obatan. Beberapa *phytocannabinoid* utama dalam ganja (misalnya, 9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol) dimetabolisme melalui CYP3A4, dan cannabidiol juga dapat menghambat CYP2C19 (APA).

Faktor genetik yang berperan pada aktivitas enzim metabolisme mempengaruhi kadar obat antipsikotik, proporsi relatif metabolit aktif, dan sifat farmakokinetik lainnya seperti waktu paruh obat atau metabolit aktif. Polimorfisme CYP2D6 menunjukkan variasi substansial dalam kemunculannya berdasarkan etnis di populasi (APA) dan nampaknya memiliki dampak potensi terbesar terhadap metabolisme obat antipsikotik. Polimorfisme gen 1 subfamili (ABCB1) yang mengikat ATP, mempengaruhi transportasi membran P-glikoprotein, sehingga mempengaruhi konsentrasi obat antipsikotik di otak. Pemeriksaan polimorfisme gen pada pemilhan obat antipsikotik perlu dilakukan terutama ketika dosis obat mempengaruhi efek samping pada individu poor metabolizer.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 8.Farmakokonetik dan Farmakodinamik Obat Anti Psikotik Sediaan Oral dan Intra Muskuler

	Bioavaila-bilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
Klopromazin	32%	2.8 jam	90% - 99%	CYPD (mayor), CYP1A2 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	NOR2CPZ, NOR2CPZ SULF, dan 3-OH CPZ	Bifasik: fase inisial 2 jam, fase terminal 30 jam	Terutama ginjal (<1% sebagai obat yang tidak berubah)	Pengunaan harus hati-hati	Pengunaan harus hati-hati; tidak dapat di dialisis
Flufenazin	2.7%	Oral: 2 jam IM: 1.5 – 2 jam	99%	Substrat CYP2D6 (mayor)	7-hidroksi-flufenazin, flufenazin sulfoksida	4.5 – 16.4 jam	Ginjal dan feses; proporsi pastinya belum diketahui	Kontraindi-kasi dari pembuat obat	Pengunaan harus hati-hati
Haloperidol	60% - 70%	Oral: 2 – 6 jam IM: 20 menit	89% - 93%	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (mayor), substrat CYP1A2 (minor); 50%–60% glukuronidasi	Haloperidol tereduksi Metabolit Hidroksi	14 – 47 jam	15% feses, 30% ginjal (1% sebagai obat yang tidak berubah)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Loxapin	99%	1.5 – 3 jam	97%	CYP1A2 (minor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); Penghambat P-glikoprotein	N-desmethyl loxapine (amoxapine), 8-hydroxyloxapine	Bifasik: fase inisial 5 jam, fase terminal 19 jam	Ginjal dan feses	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Molindon	Belum jelas	1.5 jam	76%	Substrat CYP2D6	Multipel	1.5 jam	Ginjal dan fese	Pengunaan harus hati-hati	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	Bioavaila-bilitas oral	Waktu untuk mencapai level puncak	Ikatan dengan protein	Metabolik enzim / transporter	Metabolisme	Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa	Ekskresi	Gangguan hepar	Gangguan ginjal
Perphenazine	20% - 40%	Perphenazine: 1- 3 jam 7-hidroksi-perphenazin: 2 – 4 jam	91% - 99%	CYP2D6 (mayor), CYP1A2 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (minor), CYP3A4 (minor) substrat	7-hidroksi perfenazin (bertanggung jawab atas 70% aktivitas)	Perphenazine: 9 - 12 jam 7-hidroksiper-phenazin: 10 – 19 jam	5% feses, 70% ginjal	Kontraindikasi bila ada kerusakan liver	Penggunaan dengan hati-hati
Pimozide	≥ 50%	6 – 8 jam	99%	CYP1A2(mayor), CYP2D6 mayor), substrat CYP3A4 (mayor)	Aktivitas tidak diketahui: 4-bis-(4- fluorofenil) asam butirat, 1-(4-piperidil)- 2-benzimidaz-olinon	55 jam	Efek primer pada ginjal	Penggunaan dengan hati-hati	Penggunaan dengan hati-hati
Thioridazine	25% - 33%	1 – 4 jam	96% - 99%	Substrat CYP2D6 (mayor) dan penghambat sedang, substrat CYP2C19 (minor)	Mesoridazine (dua kali lebih kuat dari thioridazine), sulforidazine	21 – 24 jam	Efek minimal pada ginjal	Penggunaan dengan hati-hati	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Thiothixene	~ 50%; absorbsi tidak menentu	1 – 2 jam	90%	Subtrat CYP1A2 (mayor)	Tidak terdapat informasi	34 jam	Fese (tidak ada perubahan pada obat dan metabolisme)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Trifluoperazine	Absorbsi tidak menentu	1.5 - 6 jam	90% - 99%	Substrat CYP1A2 (mayor)	N-desmethyl trifluoperazine, 7-hydroxytriflu-operazine, dan metabolit lainnya	3 – 12 jam	Ginjal	Kontraindikasi pada kelainan hepar	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
	Bioavaila-bilitas oral	**Waktu untuk mencapai level puncak**	**Ikatan dengan protein**	**Metabolik enzim / transporter**	**Metabolisme**	**Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa**	**Ekskresi**	**Gangguan hepar**	**Gangguan ginjal**

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Aripirazole	87%	3 – 5 jam	99%	CYP2D6 (mayor), substrat CYP3A4 (mayor)	Dehidroaripipra-zol	75 jam, 94 jam Dehidroaripiprazol 146 jam pada metabolisme CYP2D6 yang buruk	55% feses, 25% ginjal	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Asenapine	35%	0.5 – 1.5 jam	95%	CYP1A2 (mayor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); glukuronidasi oleh UGT1A4; Penghambat lemah CYP2D6	Tidak aktif: N(+)-glukuronida, N-desmetil- asenapin, dan N-desmetil-asenapin N-karbamoil glukuronida	24 jam	40% feses, 50% ginjal	Kontraindikasi pada gangguan hepar berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Asenapine	Tidak dapat diterapkan	Tidak tersedia	95%	CYP1A2 (mayor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor); glukuronidasi oleh UGT1A4; Penghambat lemah CYP2D6	Tidak aktif: N(+)-glukuronida, N-desmetil- asenapin, dan N-desmetil-asenapin N-karbamoil glukuronida	24 jam	40% feses, 50% ginjal	Kontraindikasi pada gangguan hepar berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Brexipiprazole	95%	4 jam	>99%	CYP3A4 (mayor), substrat CYP2D6 (mayor)	Tidak aktif: DM-3411	91 jam	45% feses, 25% ginjal	Gangguan sedang hingga berat (Child-Pugh kelas B atau C): gunakan dosis maksimum 2 mg/hari pada MDD dan 3 mg/hari pada skizofrenia	Jila CrCl <60 m/menit: gunakan dosis maksimum 2 mg/hari pada MDD dan 3 mg/hari pada skizofrenia

	Bioavaila-bilitas oral	**Waktu untuk mencapai level puncak**	**Ikatan dengan protein**	**Metabolik enzim / transporter**	**Metabolisme**	**Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa**	**Ekskresi**	**Gangguan hepar**	**Gangguan ginjal**
Cariprazin	Tinggi	3 – 6 jam	91% - 97%	CYP3A4 (mayor), substrat CYP2D6 (minor)	Desmetil kariprazin (DCAR), didesmetil	Kariprazin: 2-4 hari DCAR: 1-2 hari DDCAR: 1-3 minggu	21% ginjal	Tidak direkomendasikan untuk kelainan berat (kelas C Child-Pugh)	Tidak direkomendasikan bila CrCl <30 mL/menit

Draft PNPK Skizofrenia 2022

					kariprazin (DDCAR)				
Klozapin	27% - 60%	2.2 – 2.5 jam (rentang: 1-6 jam)	97%	CYP1A2 (mayor), CYP2A6 (minor), CYP2C19 (minor), CYP2C9 (minor), CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	N-desmethyl-clozapine (aktif), turunan hidroksilasi dan N-oksida (tidak aktif)	4 – 66 jam (stabil pada 12 jam)	30% feses, 50% ginjal	Penurunan dosis mungkin diperlukan pada kelainan yang signifikan	Penurunan dosis mungkin diperlukan pada kelainan yang signifikan
Iloperidon	96%	2 – 4 jam	92% - 97%	CYP2D6 (mayor) substrat CYP3A4 (minor), inhibitor lemah CYP3A4	P88 095	Metabolisme luas: iloperidone 18 jam, P88 26 jam, P95 23 jam Metabolisme buruk: iloperidone 33 jam, P88 37 jam, P95 31 jam	~ 20% feses, ~50% ginjal	Kelainan sedang: gunakan obat dengan hati-hati Kelainan berat: tidak direkomendasikan	Tidak perlu melakukan penyesuaian dosis
Lurasidon	9 – 19%	1 – 3 jam	99%	Substrat CYP3A4 (mayor), inhibitor lemah CYP3A4	ID-14283, ID-14326 (aktif); ID-20219, ID-20220 (tidak aktif)	Lurasidon 18 – 40 jam ID- 14283: 7.5 – 10 jam	~80% feses, ~9% ginjal	Kelainan sedang hingga berat (kelas B dan C Child-Pugh): gunakan dosis inisial 20 mg/jam, dosis maksimal 80 mg/hari dan 40mg/hari secara bergantian	Untuk CrCl <50 mL/menit: dosis inisial 20 mg/hari, dosis maksimal 80 mg/hari

	Bioavaila-bilitas oral	**Waktu untuk mencapai level puncak**	**Ikatan dengan protein**	**Metabolik enzim / transporter**	**Metabolisme**	**Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa**	**Ekskresi**	**Gangguan hepar**	**Gangguan ginjal**
Olanzapin	>57%	Oral: 6 jam IM: 15 – 46 menit	93%	CYP1A2 (mayor), substrat CYP2D6 (minor); dimetabolisme melalui glukuronidasi langsung	10-N-glukuronida, 4-N-desmetil olanzapin (tidak aktif)	30 jam	30% feses, 57% ginjal	Gunakan dengan hati-hati	Tidak hilang dengan dialisis

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Paliperidon	28%	24 jam	74%	P-glikoprotein/ ABCB1, CYP2D6 (minor), substrat CYP3A4 (minor)	Aktivitas belum jelas: M1, M9, M10, M11, M12, M16	23 jam; 24-51 jam pada kelainan ginjal (CrCl <80 mL/menit)	11% feses, 80% ginjal	Kelainan ringan hingga sedang: tidak perlu penyesuaian Kelainan berat: belum ada penelitian	Tidak direkomendasikan untuk CrCl <10 mL/menit; untuk CrCl 10 – 49 mL/ menit dan CrCl 50 – 79 mL/menit gunakan dosis maksimal 3 mg/hari dan 6 mg/hari secara bergantian
Quatiapin	100%	*Immediate release*: 1.5 jam *Extended release: 6 jam*	83%	CYP3A4 (mayor), substrat CYP2D6 (minor)	Aktif: norquetiapin, 7-hidroksiquetiapin Tidak aktif: quetiapine sulfida (mayot), metabolit asam induk	Quetiapin: 6-7 jam Norquetiapin: 12 jam	20% feses, 73% ginjal	*Immediate release*: dosis inisial 25 mg/hari, dinaikkan menjadi 25-50 mg/hari hingga mencapai dosis efektif *Extended release*: dosis inisial 50 mg/hari, dinaikkan sampai 50mg/hari sampai dosis efektif	Tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis

	Bioavaila-bilitas oral	**Waktu untuk mencapai level puncak**	**Ikatan dengan protein**	**Metabolik enzim / transporter**	**Metabolisme**	**Eliminasi waktu paruh pada orang dewasa**	**Ekskresi**	**Gangguan hepar**	**Gangguan ginjal**
Risperidon	Absolut: 70% Tablet relative terhadap larutan oral: 94%	1 jam	90%	CYP2D6 (mayor), CYP3A4 (minor), substrat P-glikoprotein/ ABCB1, N-dealkilasi (minor), inhibitor lemah CYP2D6	Aktif: 9- hidroksi-risperidon	Risperidon: 3 – 20 jam 9-hidroksi-risperidon: 21 - 30 jam	14% feses, 70% ginjal	Kelainan ringan hingga sedang (kelas A atau B Child-Pugh): turunkan dosis Kelainan berat (kelas C Child-Pugh): dosis inisial	Kelainan ringan hingga sedang (CrCl ≥ 30 mL/menit): turunkan dosis Kelainan berat (CrCl < 30 mL/ menit): dosis inisial 0.5 mg dua kali sehari, peningatan dosis tidak

Draft PNPK Skizofrenia 2022

								0.5 mg dua kali sehari, peningatan dosis tidak lebih dari 0.5 mg dua kali sehari; peningkatan bisa dilakukan hingga total dosis >1.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu atau lebih	lebih dari 0.5 mg dua kali sehari; peningkatan bisa dilakukan hingga total dosis >1.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu atau lebih
Ziprasidon	Oral dengan makanan: 60% IM: 100%	Oral: 6 – 8jam IM : 60 menit	>99%	CYP1A2 (minor), substrat CYP3A4 (minor), glutathione, aldehida oksidase	Aktif: benzisothiazole sulfoxide (mayor), benzisothiazole sulfone (mayor), ziprasidone sulfoxide, S-methyl-dihydro-ziprasidone	Oral: 7 jam IM: 2-5 jam	66% feses, 20% ginjal	Penggunaan dengan hari-hari	Tidak perlu penyesuaian dosis oral Formulasi IM mengandung eksipien yang dibersihkan dari ginjal, siklodekstrin; gunakan dengan hati-hati

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Sifat Farmakokinetik

Penyerapan beberapa obat antipsikotik dipengaruhi oleh adanya makanan di lambung. Beberapa individu mungkin mengalami kesulitan dalam menyesuaikan porsi atau isi makanan yang sesuai, sehinga dapat mempengaruhi pemilihan obat-obatan ini.

Pertimbangan sifat farmakokinetik lainnya dalam pemilihian anti psikotik adalah waktu paruh obat antipsikotik. Antipsikotik dengan waktu paruh pendek diberikan dalam dosis terbagi. Bebeda pada antipsikotik dengan waktu paruh yang mendekati 24 jam. Obat antipsikotik oral dengan waktu paruh yang lebih lama atau antipsikotik LAI (*long acting injection)* lebih disukai untuk pasien yang cenderung lupa dosis atau tidak patuh pada pengobatan. Jika waktu paruh obat antipsikotik (atau metabolit aktif) lebih lama dari 24 jam, penting untuk diperhatikan bahwa kondisi stabil mungkin tidak tercapai untuk waktu singkat. Hal ini dapat mengganggu interpretasi pasien akan respon terhadap penyesuaian dosis, misalnya manfaat terapeutik dan efek samping. Perhatian tambahan mungkin diperlukan ketika obat antipsikotik dengan waktu paruh yang panjang dipilih untuk individu yang lebih tua, bila individu menggunakan obat lain yang dapat mempengaruhi metabolisme obat, atau untuk individu dengan gangguan ginjal atau hati.

Individu yang lebih tua sering menunjukkan perubahan fisiologis tambahan dibandingkan dengan orang yang lebih muda, termasuk penurunan curah jantung (dan penurunan aliran darah ginjal dan hati secara bersamaan), penurunan laju filtrasi glomerulus ginjal, penurunan metabolisme hati, dan peningkatan kandungan lemak. Perubahan ini dapat mengubah penyerapan, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dan juga dapat mengakibatkan efek obat berkepanjangan dan sensitivitas yang lebih besar terhadap obat, baik dalam hal respon terapeutik maupun efek samping.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 9. Sifat Ikatan Reseptor Anti Psikotik

	D_1	D_2	D_3	D_4	D_5	5-HT_{1A}	5-HT_{2A}	5-HT_{2C}	5-HT_7	H_1	Musc M_1	α_1	α_2	Catatan
Klorpromazin	+	+++	+++	++	+	0	+++	++	++	+++	++	+++	+	
Flufenazin	++	++++	++++	++	++	+	++	+	+++	++	0	+++	0	
Haloperidol	+	+++	+++	+++	+	0	++	0	+	0	0	++	0	
Loxapin	++	++	++	+++	++	0	+++	++	++	+++	+	++	0	
Molindon	0	++	++	0		0	0	0	0	0	0	0	+	
Perpenazin	++	++++	++++	++		0	+++	+	++	+++	0	++	+	
Pimozide	0	++++	+++	++		+	++	0	++++	+	+	+	+	Aktivitas sedang pada transporter dopamin
Thioridazine	++	++	+++	++	+	+	++	++	++	++	+++	+++	+	
Thiothixene	+	++++	++++	+	+	+	++	0	++	+++	0	++	0	
Trifluoperazin	+	+++	+++	++		+	++	+	+	++	+	++	0	
Aripiprazol	+	////	+++	+	0	///	+++	++	++	++	0	++	+	
Asenapine	+++	+++	++++	+++		+++	++++	++++	++++	+++	0	+++	+++	
Brexipiprazol	+	///	+++	++++		////	+++++	++	+++	++	0	+++	++++	
Cariprazin		///	++++			///	++	+	+	++	0	+		
Klozapin	+	+	+	++	+	/	+++	++	++	+++	///	+++	+	
Iloperidon	+	++	++	++	+	//	++++	++	++	+	0	+++	+++	
Lurasidon	+	+++	++	++		/	++++	+	++++	0	0	++	++	
Olanzapin	++	++	++	++	++	0	+++	++	+	+++	+++	++	+	
Paliperidon	+	+++	+++	++	++	+	++++	++	+++	+++	0	+++	++	
Quetiapin	0	+	+	0	0	/	+	0	+	+++	+	++	0	
Risperidon	+	+++	+++	+++	+	+	++++	++	+++	++	0	+++	+++	
Ziprasidon	+	+++	+++	++	+	///	++++	++++	+++	++	0	+++	+	Aktivitas lemah dari transporter norepinefrin dan serotonin

Catatan. ++++ = pengikatan sangat kuat (Ki <1 nM); +++ = pengikatan kuat (1 nM Ki<10 nM); ++ = pengikatan sedang (10 nM Ki <100 nM); + = pengikatan lemah (100 nM Ki <1.000 nM); 0 = pengikatan sangat lemah atau dapat diabaikan (Ki 1.000 nM). Untuk agonis parsial, / digunakan sebagai pengganti + untuk menunjukkan nilai pengikatan relatif.
Sumber. Latuda 2018; Lexicomp 2019; Maeda dkk. 2014; Micromedex 2019; Olten dan Bloch 2018; PDSP 2019; Procysyn dkk. 2019; Rexulti 2019; Roth dkk. 2000; Safitri 2017; Vraylar 2019

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Profil Efek Samping Obat

Profil efek samping dari agen antipsikotik merupakan faktor penting dalam pemilihan obat. Pasien seringkali mengungkapkan kekhawatiran tentang efek samping tertentu dari pengobatan (misalnya penambahan berat badan). Efek samping tertentu (seperti akatisia, penambahan berat badan, sedasi, hipotensi ortostatik, disfungsi seksual) mungkin juga membatasi kepatuhan pengobatan pasien atau kemampuan untuk berfungsi. Jika pasien memiliki kondisi fisik yang menyertai (seperti diabetes, kelainan konduksi jantung, gangguan kejang), pilihan obat perlu mempertimbangkan kemungkinan perburukan kondisi kesehatan yang sudah ada sebelumnya. Individu yang lebih tua mungkin lebih sensitif terhadap beberapa efek samping obat, seperti tardif dyskinesia, hipotensi ortostatik, atau efek antikolinergik obat. Obat yang memiliki risiko lebih rendah atas efek samping ini mungkin lebih disukai pasien. Sebaliknya, ada situasi dimana efek samping obat dapat membantu. Misalnya pada pasien yang kurang tidur, antipsikotik yang lebih sedatif dapat dipilih dan diberikan sebelum tidur. Terlepas dari pertimbangan awal terkait efek samping dalam pemilihan obat antipsikotik, penting untuk terus memantau efek samping saat pengobatan berlangsung dan untuk melakukan diskusi tambahan dengan pasien tentang efek samping karena hal ini berkaitan dengan preferensi pengobatan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 10. Obat Antipsikotik: Efek Samping Relatif dari Sediaan Oral

	Nama dagang	Akatisia	Parkinsonisme	Distonia	Diskinesia tardif	Hiperprolaktinemia	Antikolinergik	Sedasi
Antipsikotik generasi pertama								
Klopromazin	Thorazine	++	++	++	+++	+	+++	+++
Flufenazin	Prolixin	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Haloperidol	Haldol	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Loxapin	Loxitane	++	++	++	++	++	++	++
Molindone	Moban	++	++	++	++	++	+	++
Perphenazine	Trilafon	++	++	++	++	++	++	++
Pimozide	Orap	+++	+++	++	+++	+++	+	+
Thioridazine	Mellaril	+	+	+	+	++	+++	+++
Thiothixene	Navane	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
Trifluoperazine	Stelazine	++	++	++	++	++	++	+
Antipsikotik generasi kedua								
Aripiprazol	Abilify	++	+	+	+	+	+	+
Asenapine	Saphris	++	+	++	++	++	+	++
Brexipiprazol	Rexulti	++	+	+	+	+	+	++
Kariprazin	Symvenu	++	+	+	+	+	++	++
Klozapin	Clozatil	+	+	+	+	+	+++	++++
Iloperidon	Fanapt	+	+	+	+	++	+	++
Lurasidone	Latuda	++	++	++	++	+	+	++
Olanzapine	Zyprexa	++	++	+	+	++	++	+++
Paliperidone	Invega	++	++	++	++	+++	+	+
Quetiapine	Seroquel	+	+	+	+	+	++	+++
Risperidon	Risperdal	++	++	++	++	+++	+	++
Ziprasidone	Geodon	++	+	+	+	++	+	++

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 10. Obat Antipsikotik: Efek Samping Realtif Sediaan Oral (*lanjutan*)

	Nama dagang	Kejang	Ortostatik	Pemanjangan gelombang QT	Kenaikkan berat badan	Hiperlipidemia	Abnormalitas glukosa	Catatan
Antipsikotik generasi pertama								
Klopromazin	Thorazine	++	+++	+++	++	+	++	
Flufenazin	Prolixin	+	+	++	++	+	+	
Haloperidol	Haldol	+	+	++	++	+	+	
Loxapin	Loxitane	+	++	++	+	+	+	
Molindone	Moban	+	+	++	+	+	+	
Perphenazine	Trilafon	+	++	++	++	+	+	
Pimozide	Orap	+++	+	+++	+	+	+	
Thioridazine	Mellaril	++	+++	+++	++	+	+	Retinopati pigmen; tingkat disfungsi seksual yang tinggi; hindari penggunaan jika interval QTc > 450 msec atau dengan penggunaan obat yang memperpanjang interval QTc atau menghambat CYP2D6 secara bersamaan
Thiothixene	Navane	+++	+	++	+	+	+	
Trifluoperazine	Stelazine	+	+	++	++	+	+	
Antipsikotik generasi kedua								
Aripiprazol	Abilify	+	+	+	+	+	+	Peringatan keamanan FDA untuk gangguan kontrol impuls (seperti adiksi *game*, *binge eating*); mungkin dapat menurunkan hiperprolaktinemia dengan obat antipsikotik lain
Asenapine	Saphris	+	++	++	++	++	++	Hipoestesi oral
Brexipiprazol	Rexulti	+	+	++	+	++	+	

Tabel 10. Obat Antipsikotik: Efek Samping Relatif Sediaan Oral (*lanjutan*)

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	Nama dagang	Kejang	Ortosatis	Pemanjangan gelombang QT	Kenaikkan berat badan	Hiperlipidemia	Abnormalitas glukosa	Catatan
Antipsikotik generasi kedua								
Cariprazin	Symmvenu	+	+	++	++	+	+	
Klozapin	Clozaril	+++	+++	++	+++	+++	+++	Umumnya terjadi peningkatan jumlah saliva, peningkatan disfungsi seksual; konstipasi berat dan mungkin ileus paralitik; demam dapat muncul pada awalnya; miokarditis (jarang); cardiomiopati dan neutropenia berat (jarang)
Iloperidon	Fanapt	+	+++	+++	++	+	++	
Lurasidone	Latuda	+	+	+	+	++	++	Pada beberapa pasien, kreatin bisa meningkat karena dosis meningkat
Olanzapine	Zyprexa	++	++	++	+++	+++	+++	
Paliperidone	Invega	+	++	++	++	++	+	
Quetiapine	Seroquel	++	++	++	++	+++	++	
Risperidon	Risperdal	+	++	++	++	+	++	Ada laporan terjadinya terlepasnya iris mata saat operasi
Ziprasidone	Geodon	+	++	+++	+	+	+	

[a]Secara umum, tingkat disfungsi seksual paralel dengan tingkat hiperprolaktinemia kecuali jika dicatat dalam komentar.

Catatan. + = jarang; ++ = kadang-kadang; +++ = sering. CYP = sitokrom P450.

Sumber. Obat Kredibel 2019; Hirsch dkk. 2017; La Torre dkk. 2013; Lexicomp 2019; Micromedex 2019; Pisani dkk. 2002; Procysyn dkk. 2019; van Dijk dkk. 2018.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Inisiasi Pengobatan dengan Antipsikotik

Target awal pengobatan fase akut dengan obat antipsikotik adalah untuk mengurangi gejala akut dengan tujuan mengembalikan individu ke tingkat fungsi dasarnya. Pengobatan fase rumatan dibutuhkan untuk mencegah kekambuhan gejala dan memaksimalkan fungsi dan kualitas hidup pasien.

Dosis awal obat akan tergantung pada faktor-faktor seperti sediaan obat, karakteristik pasien, dan apakah sebelumnya pernah mengkonsumsi antipsikotik. Dosis sebagian besar obat antipsikotik, kecuali klozapin, dapat ditingkatkan relatif cepat ke dosis terapeutik setelah dosis awal telah ditoleransi. Untuk pasien yang sebelumnya pernah mendapatkan obat antipsikotik oral atau LAI (*long acting injection)*, pemberian dosis efektif yang lebih cepat bisa untuk dilakukan.

Individu usia lebih muda yang mengalami episode pertama psikosis mungkin lebih banyak mengalami efek samping antipsikotik berupa penambahan berat badan atau efek metabolik. Hal ini dapat mempengaruhi pemilihan awal obat. Pada individu yang lebih muda, dosis obat antipsikotik awal yang lebih rendah dapat membantu meminimalkan efek samping akut dan dapat meningkatkan keinginan pasien untuk melanjutkan pengobatan. Penggunaan dosis obat awal yang lebih rendah lebih baik oleh karena respon obat akan lebih cepat pada episode pertama psikosis dan membutuhkan dosis yang lebih rendah dibanding episode berikutnya. Individu yang lebih tua, terutama mereka yang memiliki masalah kesehatan fisik dan mengkonsumsi beberapa obat bersamaan, dosis awal yang direkomendasikan adalah seperempat hingga setengah dari dosis awal orang dewasa biasa berdasarkan pertimbangan farmakokinetik.

Terdapat penundaan antara inisiasi pengobatan dengan respon terapeutik penuh. Pasien mungkin memerlukan waktu antara 2 dan 4 minggu untuk menunjukkan respons awal dan periode waktu yang lebih lama untuk menunjukkan respons optimal pengobatan. Setelah dosis terapeutik obat antipsikotik tercapai, peningkatan dosis obat yang terlalu cepat atau terlalu dini dapat mempengaruhi tolerabilitas obat. Peningkatan dosis terlalu dini juga dapat menciptakan kesan palsu tentang peningkatan kemanjuran obat karena dosis yang lebih tinggi padahal respon yang teramati terjadi karena kadar stabil dalam darah baru tercapai. Bukti yang ada menunjukkan bahwa pasien yang belum menunjukkan setidaknya 20% pengurangan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

gejala (atau perbaikan minimal) sekitar 2 minggu pada dosis terapeutik, mungkin tidak banyak membaik pada 4-6 minggu setelahnya sebagaimana terlihat dari setidaknya 50 % pengurangan gejala. Sehingga diperlukan pemantauan status klinis pasien selama 2-4 minggu pada dosis terapeutik kecuali pasien mengalami efek samping yang tidak nyaman.

Inisiasi pengobatan dengan klozapin merupakan pengecualian untuk pendekatan umum tadi karena klozapin memerlukan titrasi dosis lambat untuk meminimalkan risiko kejang, hipotensi ortostatik, dan sedasi berlebihan. Peningkatan dosis yang besar dan cepat klozapin dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular dan kematian, terutama pada pasien yang memakai obat yang dapat menyebabkan depresi pernapasan seperti benzodiazepin. Dosis awal klozapin 12,5 mg sekali atau dua kali sehari dan dapat ditingkatkan menjadi 25-50 mg/hari hingga dosis target 300-450 mg/hari. Jika dibutuhkan, peningkatan dosis berikutnya dijadikan 100 mg atau kurang dalam seminuggu atau dua minggu. Titrasi yang lebih lambat mungkin diperlukan untuk pasien skizofrenia episode awal, usianya lebih tua, sangat lemah, atau sensitif terhadap efek samping. Mereka dengan riwayat penyakit sistem saraf pusat, termasuk individu dengan sindrom delesi 22q11.2, juga memerlukan tingkat titrasi yang lebih lambat dan mungkin memiliki peningkatan risiko kejang pada dosis standar. Penggunaan dosis terbagi dapat membantu dalam mengurangi efek samping selama titrasi dosis awal, meskipun banyak pasien pada akhirnya diobati dengan dosis tunggal, diberikan sebelum tidur untuk meminimalkan sedasi siang hari dan menjaga kepatuhan berobat. Meskipun kemanjuran sering terlihat pada dosis 300-450 mg/hari, beberapa individu mungkin memerlukan dosis klozapin yang lebih tinggi hingga dosis harian maksimum mencapai 900 mg untuk respon yang maksimal. Dapat dilakukan pemeriksaan kadar klozapin dalam darah jika hendak melakukan penyesuaian dosis klozapin.

Pemantauan keamanan selama pengobatan dengan klozapin penting dilakukan untuk meminimalkan risiko efek samping. Risiko tertinggi neutropenia berat (hitung jenis netrofil<500/μL) dapat terjadi dalam 6 bulan awal pada pengobatan klozapin, sehingga setelahnya frekuensi pemantauan hitung jenis netrofil juga berkurang dengan durasi pengobatan yang lebih lama. Pada pasien yang telah berhenti minum klozapinsama sekali atau terjadi interupsi pengobatan dengan klozapin selama 30 hari atau lebih, harus mengikuti strategi titrasi dosis awal untuk klozapin dan frekuensi pemantauan dari lagi.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Beberapa efek samping awal yang umum dari klozapin dan obat antipsikotik lainnya yaitu sedasi, hipotensi postural, atau mual dapat membaik atau hilang setelah beberapa hari atau minggu pertama pengobatan, maka dari itu pasien dapat didorong untuk menoleransi atau mengelolanya untuk sementara. Efek samping lain, terutama parkinsonisme dan akatisia, cenderung bertahan dengan pengobatan jangka panjang, sehingga dibutuhkan pendekatan tambahan untuk manajemen terapinya.

Jika direncanakan pengobatan dengan obat antipsikotik LAI, biasanya dilakukan percobaan sediaan oral dari obat yang sama terlebih dahulu untuk memastikan tolerabilitas. Konversi dari dosis obat oral ke dosis antipsikotik LAI yang sesuai tergantung pada jenis obat tersebut. Label produk untuk setiap obat menjelaskan perkiraan rasio konversi dan apakah diperlukan periode pengobatan oral dan LAI secara bersamaan (konkomitan).

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 11. Obat Antipsikotik Injeksi: Ketersediaan dan Pertimbangan Injeksi

	Dosis yang tersedia[b] (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Cara menyediakan	Tempat dan teknik injeksi	Reaksi di sekitar tempat injeksi	Catatan
Flufenazin	25/mL (5 mL)	Botol kecil, kendaraan minyak wijen dengan 1,2% benzil alkohol	Injeksi dalam IM di gluteal atau deltoid; direkomendasikan menggunakan teknik alur Z[e]	Dilaporkan ada reaksi pada kulit	Observasi adanya hipotensi. Dalam minyak wijen, waspadai adanya alergi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan penanganan produk, lihat label.
Haloperidol	50/mL (1 mL, 5 mL), 100/mL (1 mL, 5 mL)	Botol kecil, kendaraan minyak wijen dengan 1,2% benzil alkohol	Injeksi dalam IM di gluteal atau deltoid; direkomendasikan menggunakan teknik alur Z[e]	Dilaporkan ada reaksi inflamasi dan nodul, terutama untuk dosis >100 mg/mL	Jangan memberikan dosis > 3 mL setiap injeksi. Dalam minyak wijen, hati-hati terjadi alergi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan penanganan produk, lihat label.
Aripiprazol monohidrat	300, 400 mg	Kit dengan jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya atau vial sekali pakai	Injeksi pelan IM di otot gluteus atau deltoid	Kadang-kadang kemerahan, bengkak, indurasi (ringan sampai sedang)	Putar tempat injeksi. Jangan memijat otot setelah injeksi. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan rekonstitusi produk, lihat label.
Aripiprazol lauroxil	675/2.4 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	IM pada muskulus deltoid atau gluteus	Banyak terjadi: nyeri Jarang terjadi: indurasi, bengkak, kemaraha	Hanya untuk digunakan sebagai dosis tunggal untuk memulai pengobatan Aristada atau untuk memulai kembali pengobatan setelah melewatkan dosis Aristada. Bukan untuk dosis berulang. Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada. Hindari injeksi bersamaan Aristada Initio dan Aristada ke otot deltoid atau gluteal yang sama. Lihat label untuk petunjuk rinci tentang tempat suntikan, panjang jarum, dan petunjuk untuk memastikan suspensi seragam.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	Dosis yang tersedia[b] (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	Cara menyediakan	Tempat dan teknik injeksi	Reaksi di sekitar tempat injeksi	Catatan
Aripiprazol lauroxil	441/1,6 mL, 662/2,4 mL, 882/3,2 mL, 1,064/3,9 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	IM di muskulus deltoid atau gluteal: 441 mg IM di muskulus gluteus: 661 mg, 882 mg, atau 1,064 mg	Banyak terjadi: nyeri Jarang terjadi: indurasi, bengkak, kemaraha	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada Initio. Hindari injeksi bersamaan Aristada Initio dan Aristada ke otot deltoid atau gluteal yang sama. Lihat label untuk petunjuk rinci tentang tempat suntikan, panjang jarum, dan petunjuk untuk memastikan suspensi yang seragam
Olanzapin	210, 300, 405	Kit dengan vial yang mengandung pengencer dan vial dengan bubuk yang membentuk suspensi	Injeksi IM pada muskulus gluteal; jangan diberikan secara subkutan	Indurasi jarang terjadi atau terdapat masa pada lokasi suntik	Karena risiko delirium/sindrom sedasi pasca injeksi, obat harus diberikan di fasilitas perawatan kesehatan terdaftar dengan akses siap ke unit gawat darurat, dan pasien harus diobservasi minimal 3 jam pasca injeksi dan didampingi saat pulang. Memerlukan penggunaan program REMS FDA (www.zyprexarelprevv program.com/public/Default.aspx). Jangan memijat otot setelah injeksi. Efek gabungan dari usia, merokok, dan jenis kelamin biologis dapat menyebabkan perbedaan farmakokinetik yang signifikan. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat label.
Paliperidon palmitat	39/0.25 mL, 78/0.5 mL, 117/0.75 mL, 156/1 mL, 234/1.5 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	Pemberian hanya secara IM; pelan-pelan, injeksi dalam IM pada deltoid pada 2 dosis pertama, dosis selanjutnya di deltoid atau gluteus (kuadran atas luar)	Terkadang dapat muncul kemerahan, bengkak, indurasi	Dua suntikan IM deltoid awal membantu mencapai konsentrasi terapeutik dengan cepat. Suntikan deltoid alternatif dapat dilakukan secara bergantian (otot deltoid kanan dan kiri). Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum dan rekonstitusi produk, lihat label.
	Dosis yang tersedia[b] (dalam mg, kecuali ada sediaan lain)	**Cara menyediakan**	**Tempat dan teknik injeksi**	**Reaksi di sekitar tempat injeksi**	**Catatan**

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Paliperidon palmitat	273/0.875 mL, 410/1.315 mL, 546/1.75 mL, 819/2.625 mL	Kit dengan jarum yang sudah diisi	Pemberian hanya secara IM; pelan, suntikan dalam pada deltoid atau gluteal	Jarang terjadi kemerahan atau bengkak	Kocok spuit yang sudah diisi sebelumnya selama 15 detik dalam waktu 5 menit sebelum pemberian. Untuk petunjuk rinci tentang ukuran jarum, penanganan produk, dan rekonstitusi, lihat pelabelan.
Risperidon	12.5, 25, 37.5, 50	Kit dengan jarum suntik dan botol yang telah diisi sebelumnya untuk pemulihan	Injeksi IM dalam ke deltoid atau gluteal (kuadran luar atas)	Kadang-kadang kemerahan, bengkak, indurasi	Alternatif tempat suntikkan. Dinginkan dan simpan pada suhu 2°C–8°C dan lindungi dari cahaya. Botol harus mencapai suhu kamar setidaknya selama 30 menit sebelum dilarutkan. Dapat disimpan pada suhu 25 ° C hingga 7 hari sebelum pemberian. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat pelabelan.
Risperidon	90/0.6 mL, 120/0.9 mL	Kit dengan jarum suntik yang sudah diisi sebelumnya yang berisi bubuk dan pengencer	Injeksi hanya secara subkutan pada abdominal	Benjolan pada tempat suntikkan mungkin ada muncul selama beberapa minggu	Alternatif tempat suntikkan. Suntikkan hanya di area tanpa kondisi kulit, iritasi, kemerahan, memar, infeksi, atau jaringan parut; jangan menggosok atau memijat tempat suntikan. Simpan pada suhu 2°C–8°C dan terlindung dari cahaya. Biarkan paket mencapai suhu kamar setidaknya 15 menit sebelum injeksi. Untuk petunjuk rinci tentang penanganan produk dan rekonstitusi, lihat pelabelan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 12. Konversi Dosis

	Konversi dosis	Dosis inisial (mg)	Dosis tipikal (mg)	Dosis maksimum (mg)	Frekuensi dosis	Kebutuhan untuk supelemen oral inisial	Keterangan
Flufenazin	Untuk setiap 10 mg/hari oral, berikan 12,5 mg dekanoat setiap 3 minggu	6.25 – 25 setiap 2 minggu	6.25 – 25 setiap 2 - 4 minggu	100	2 – 4 minggu	Kurangi dosis oral hingga setengahnya setelah injeksi pertama, lalu hentikan dengan injeksi kedua	Peningkatan 12,5 mg diperlukan jika dibutuhkan peningkatan dosis >50 mg
Haloperidol	Untuk setiap 5 mg/hari oral, berikan 50-75 mg dekanoat setiap 4 minggu	Ditentukan oleh dosis oral dan/ atau risiko kambuh hingga maksimum 100 mg	50 – 200 (10 – 15 kali dosis oral sebelumnya)	450/ bulan	4 minggu	Turunakn dosis dan hentika setelah 2 – 3 kali injeksi	Jika dosis awal > 100 mg, bagi menjadi dua dosis suntikan yang dengan rentang 3-7 hari.
Aripiprazol monohidrat	Tidak bisa	400	400	400/ bulan	Per bulan	Melanjutkan oral selama 14 hari setelah injeksi pertama	Ikuti pelabelan jika suntikan terjadwal terlewatkan. Penyesuaian dosis untuk metabolisme CYP2D6 yang buruk, bagi mereka yang menggunakan inhibitor CYP2D6 dan/atau CYP3A4, atau karena efek samping. Hindari penggunaan dengan penginduksi CYP3A4.
	Konversi dosis	**Dosis inisial (mg)**	**Dosis tipikal (mg)**	**Dosis maksimum (mg)**	**Frekuensi dosis**	**Kebutuhan untuk supelemen oral inisial**	**Keterangan**
Aripiprazol lauroxil	Tidak bisa	675	675	675	Dosis tunggal untuk memulai pengobatan Aristada atau memulai	Harus diberikan bersamaan dengan	Untuk pasien yang belum pernah menggunakan aripiprazole, tetapkan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

					kembali pengobatan setelah dosis Aristada yang terlewat. Bukan untuk dosis berulang.	satu dosis 30 mg aripiprazole oral	toleransi dengan aripiprazole oral sebelum digunakan injeksi. Aristada Initio dan Aristada tidak dapat dipertukarkan. Lihat label untuk penyesuaian dosis.
Olanzapin	10 mg/hari per oral, 210 mg setiap 2 minggu untuk 4 dosis atau 405 seiap 4 minggu 15 mg/hari per oral, 300 mg setiap 2 minggu sebanyak 4 dosis 20 mg/hari per oral, 300 mg setiap 2 minggu	Ditentukan dengan dosis oral	150mg,210mg, atau 300 mg setiap 2 minggu atau 300 mg atau 405 mg setiap 4 minggu	300 mg setiap 2 minggu atau 405 mg setiap 4 minggu	2 – 4 minggu	Tidak dibutuhkan	Berikan 150 mg setiap 4 minggu pada pasien yang mungkin memiliki kepekaan terhadap efek samping atau metabolisme yang lebih lambat. Perokok mungkin memerlukan dosis harian yang lebih besar daripada bukan perokok, dan wanita mungkin membutuhkan dosis harian yang lebih rendah dari yang diharapkan.
Paliperidon palmitat	3 mg paliperidone oral, berikan 39 – 78 mg IM 6 mg oral, berikan 117 mg IM 9 mg oral, berikan 156 mg IM 12 mg oral berikan 234 mg IM	234 mg IM pada hari 1 dan 156 mg IM 1 minggu kemudian, keduanya diberikan pada otot deltoid	78–234 mg setiap bulan dimulai pada minggu 5	234 mg/bulan	Per bulan	Tida perlu	Mengandung berbagai ukuran partikel untuk penyerapan yang cepat dan tertunda. Untuk perubahan pada LAI (*long acting injection)* lisan atau lainnya pada Sustenna, lihat pelabelan. Dosis dinyatakan sebagai jumlah paliperidone palmitate daripada sebagai paliperidone. Hindari penggunaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan/atau P-glikoprotein.

	Konversi dosis	**Dosis inisial (mg)**	**Dosis tipikal (mg)**	**Dosis maksimum (mg)**	**Frekuensi dosis**	**Kebutuhan untuk supelemen oral inisial**	**Keterangan**
Palperidon palmitat	Konversi dari Invega Sustenna bulanan ke injeksi Invega Trinza setiap 3 bulan: 78 mg, berikan 273 mg 117 mg, berikan	Tergantung pada dosis terakhir paliperidone bulanan	273 - 819	819/3 bulan	Setiap 3 bulan	Tidak bisa diaplikasikan	Ubah ke Trinza setelah setidaknya empat dosis Invega Sustenna (dengan dua dosis pada kekuatan yang sama). Untuk perubahan dari IM Trinza ke lisan atau ke IM

Draft PNPK Skizofrenia 2021

	410 mg 156 mg, berikan 546 mg 234 mg, berikan 819 mg						Sustenna, lihat label. Dosis dinyatakan sebagai jumlah paliperidone palmitate daripada sebagai paliperidone. Hindari penggunaan dengan penginduksi kuat CYP3A4 dan/atau P-glikoprotein. Penyesuaian dosis ke atas tidak boleh dilakukan lebih sering daripada setiap 4 minggu
Risperidon	Risperidon oral ke Risperdal Consta IM: ≤ 3 mg/hari, berikan 25 mg/ 2 minggu >3 sampai ≤5 mg/ hari, berikan 37.5 mg/ 2 minggu >5 mg/hari, berikan 50 mg/ 2 minggu	25 setiap 2 minggu	25 – 50 setiap 2 minggu	50 setiap 2 minggu	2 minggu	Melanjutkan oral selama 3 minggu (21 hari)	
Risperidon	Risperidon oral ke risperidone *extended release* subkutan: 3 mg/ hari, berikan 90 mg/ bulan 4 mg/ hari, berikan 120 mg/ bulan	Ditentukan dengan dosis oral	90 – 120 per bulan	120/ bulan	Per bulan	Baik dosis *loading* maupun tumpang tindih oral tidak diperlukan	Mungkin tidak sesuai untuk pasien yang menggunakan risperidone oral kurang dari 3 mg atau lebih dari 4 mg setiap hari. Sesuaikan dosis dengan inhibitor CYP2D6 bersamaan dengan penginduksi CYP3A4.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Strategi untuk Mengatasi Respon Parsial atau Tidak Ada Respon dengan Obat Antipsikotik

Jika pasien menunjukkan respon dalam beberapa minggu setelah memulai pengobatan, maka tetaplah melanjutkan pengobatan dengan obat yang sama dan lakukan pemantauan untuk perbaikan lanjutan. Namun jika tidak ada perbaikan yang signifikan setelah beberapa minggu pengobatan (misalnya <20% perbaikan gejala) atau jika perbaikan menetap tanpa kemajuan sebelum perbaikan substansial tercapai (misalnya >50% perbaikan gejala, gangguan minimal dalam fungsi), maka penting untuk mempertimbangkan ulang apakah terdapat faktor yang mempengaruhi respon pengobatan. Faktor-faktor tersebut yaitu penyalahgunaan zat secara bersamaan, metabolisme obat yang cepat, penyerapan obat yang buruk, interaksi dengan obat lain, dan efek lain pada metabolisme obat (misalnya merokok) yang dapat mempengaruhi kadar obat dalam darah.

Kepatuhan berobat berperan dalam kurangnya respon pengobatan.Penggunaan injeksi antipsikotik jangka panjang dapat meningkatkan kepatuhan dan respon pengobatan pada pasien yang memiliki kepatuhan berobat yang buruk. Pemeriksaan konsentrasi obat dalam darah juga dapat membantu jika pasien dberikan obat (misalnya klozapin) dimana kadar obat dalam darah berkorelasi dengan respon klinis. Untuk obat antipsikotik lainnya, kadar obat dalam darah dapat membantu untuk melihat apakah kepatuhan berobat yang buruk atau kadar subterapeutik obat yang menyebabkan respons yang buruk. Tergantung pada gejala yang dialami pasien, adanya gangguan lain yang menyertai harus dipertimbangkan. Misalnya pada pasien dengan gejala negatif, mungkin terdapat gangguan depresi mayor belum diobati.

Jika tidak ada faktor yang sekiranya mempengaruhi respon pengobatan, dapat dilakukan peningkatkan dosis untuk jangka waktu yang terbatas seperti 2-4 minggu. Walaupun belum ada bukti kemanjuran terapi dengan peningkatan dosis obat yang lebih tinggi, beberapa pasien dapat menunjukkan respon obat jika mereka dapat menolerir dosis obat antipsikotik yang lebih tinggi tanpa efek samping yang signifikan. Jika penyesuaian dosis tidak menghasilkan respon yang memadai, obat antipsikotik yang berbeda harus dipertimbangkan untuk penggunaannya. Tabel 9 dapat digunakan untuk mengidentifikasi obat antipsikotik dengan profil pengikatan reseptor

Draft PNPK Skizofrenia 2022

lain atau efek samping yang berbeda. Karena setiap individu memiliki respon yang berbeda terhadap obat antipsikotik dalam hal efek terapeutik dan efek samping, percobaan yang memadai dari beberapa obat antipsikotik mungkin diperlukan sebelum pengobatan antipsikotik dioptimalkan. Segala kemungkinan dalam pengobatan perlu dikomunikasikan dengan pasien.

Jika pasien memiliki respon minimal atau tidak ada respon sama sekali terhadap dua percobaan pengobatan antipsikotik dengan durasi 2-4 minggu pada dosis yang memadai, percobaan dengan pengobatan klozapin direkomendasikan. Percobaan pengobatan dengan klozapin juga direkomendasikan untuk pasien dengan risiko persisten untuk bunuh diri yang tidak merespon pengobatan lain dan disarankan untuk pasien dengan risiko perilaku agresif yang menetap yang tidak merespon pengobatan lain. Percobaan klozapin mungkin juga tepat pada individu yang menunjukkan respons terhadap pengobatan (yaitu memiliki pengurangan gejala lebih dari 20%) namun masih memiliki gejala atau gangguan fungsi yang signifikan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 13. Obat Antipsikotik Injeksi Jangka Panjang

	Waktu untuk mencapai waktu puncak plasma	Waktu untuk mencapai tingkat stabil	Eliminasi waktu paruh	Keterangan[a]
Flufenazin	8 – 10 jam	2 bulan	6 – 9 hari untuk injeksi tunggal dan 14 – 26 hari untuk dosis multipel	Substrat CYP2D6 mayor
Haloperidol	6 hari	3 – 4 bulan	21 hari	Substrat CYP2D6 dan CYP3A4 mayor
Aripiprazol monohidrat	4 hari (deltoid); 5 – 7 hari (gluteal)	Pada dosis ke-4	300 mg: 29.9 hari 400 mg: 46.5 hari (400 mg) pada injeksi gluteal 15 – 18 hari	Berikan tidak lebih cepat dari 26 hari antara suntikan Substrat CYP2D6 dan CYP3A4 mayor
Aripiprazol lauroxil	16 – 35 hari (median 27 hari)	Tidak ada	15 – 18 hari	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada karena profil farmakokinetik yang berbeda Subtrat CYP2D6 dan CYP3A4
Aripiprazol lauroxil	Tidak ada	4 bulan	53.9 – 57.2 hari	Tidak dapat dipertukarkan dengan Aristada Initio karena profil farmakokinetik yang berbeda Subtrat CYP2D6 dan CYP3A4
Olanzapin	7 hari	~ 3 bulan	30 hari	Substrat CYP1A2 mayor
Paliperidon palmitat	13 hari	2 – 3 bulan	25 – 49 hari; meningkatkan gangguan ginjal	CrCl 50–79 mL/menit: mulai 156 mg pada hari 1, diikuti 117 mg 1 minggu kemudian, keduanya diberikan pada otot deltoid. Dosis pemeliharaan 78 mg. Penggunaan tidak direkomendasikan pada pasien dengan CrC <50 mL/menit Substrat dari P -glikoprotein/ ABCB1

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	Waktu untuk mencapai waktu puncak plasma	Waktu untuk mencapai tingkat stabil	Eliminasi waktu paruh	Keterangan[a]
Paliperidon palmitat	30 – 33 hari	Tidak dapat diaplikasikan	84 – 95 hari dengan injeksi deltoid; 118 – 139 hari dengan injeksi gluteal; peningkatan gangguan ginjal	Jangan digunakan pada pasien dengan CrCl < 50 mL/ menit Substrat dari P -glikoprotein/ ABCB1
Risperidon	29 – 31 hari	2 bulan	3 – 6 hari; peningkatan pada penyakit ginjal atau hari	Untuk pasien gangguan ginjal/hati: mulai dari dosis inisial oral (0.5 mg dua kali sehari selama 1 minggu, lalu 1 mg dua kali sehari atau 2 mg sekali sehari selama seminggu); jika obat ditoleransi, mulai dengan IM 25 mg tiap 2 minggu dan lanjutkan dosis oral selama 21 hari. Dosis inisial IM 12.5 mg mungkin bisa dipertimbangkan. Substrat CYP2D6 mayor dan substrat CYP3A4 (minor); inhibitor lemah CYP2D6
Risperidon	Dua pundak: 4 – 6 jam dan 10 – 14 hari	2 bulan	9 – 11 hari	Untuk gangguan ginjal/hati: belum ada penelitian untuk penggunaan pada penyakit ginjal. Jika risperidone oral terjadi toleransi dan efektif bila dosisnya dinaikkan sampai 3 mg/hari, bisa dipertimbangkan dosis 90 mg/ bulan. Substrat CYP2D6 mayor dan substrat CYP3A4 (minor); inhibitor lemah CYP2D6

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Untuk pasien skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan yang tidak dapat mentolerir klozapin atau tidak tertarik untuk melakukan percobaan pengobatan dengan klozapin, beberapa penelitian menunjukkan tidak ada manfaat dari pemberian obat antipsikotik dosis tinggi dan efek samping cenderung dapat meningkat. Namun percobaan obat antipsikotik yang berbeda dapat dilakukan terutama jika tidak ada respons atau hanya terdapat respons parsial terhadap obat yang paling baru digunakan.

Terapi augmentasi juga dapat dipertimbangkan, meskipun percobaan dengan klozapin tidak boleh ditunda oleh upaya terapi augmentasi. Khusus untuk pasien dengan gejala negatif atau depresi, penambahan terapi antipsikotik dengan obat antidepresan juga dapat membantu mengatasi gejala pasien. Penggunaan benzodiazepin, seperti lorazepam, juga disarankan pada pasien yang katatonia. Pendekatan augmentasi lainnya (seperti pengobatan dengan antipsikotik, antikonvulsan, benzodiazepin, litium) telah diteliti meskipun buktinya beragam. Untuk terapi kombinasi dengan dua obat antipsikotik, data dari studi kohort nasional menunjukkan bahwa polifarmasi mengurangi kunjungan ke IGD dan rehospitalisasi dibandingkan monoterapi. Tidak ada bukti bahwa polifarmasi lebih buruk daripada menggunakan monofarmasi, di luar efek samping yang umum dari masing-masing obat. Namun demikian, jika beberapa obat digunakan, pemantauan manfaat dan efek samping sangat penting untuk dilakukan. Sehingga akan lebih baik untuk membatasi perubahan dosis pada satu obat pada satu waktu. Selain itu jika pasien mengalami eksaserbasi gejala pada dosis obat yang stabil, disarankan pertimbangkan ulang rencana pengobatan dibanding sekedar menambahkan obat ke rejimen yang ada.

Pemantauan Selama Pengobatan Antipsikotik

Selama pengobatan dengan obat antipsikotik, penting untuk memantau kepatuhan pengobatan, manfaat terapuetik pengobatan, dan efek samping terkait pengobatan. Status klinis pasien juga dapat dipengaruhi oleh perubahan kesehatan fisik, penyesuaian terhadap obat psikotropika dan non psikotropik lainnya, dan faktor lain, seperti berhenti atau kembali merokok.

Kepatuhan terhadap pengobatan antipsikotik merupakan masalah umum yang dapat mempengaruhi hasil pengobatan. Terdapat banyak hambatan untuk kepatuhan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

pengobatan, selain faktor motivator dan fasilitator, dimana masing-masing akan berbeda untuk setiap pasien. Dengan demikian penting untuk melakukan pendekatan yang berpusat pada pasien dalam menanyakan dengan cara yang tidak menghakimi apakah individu tersebut telah mengalami kesulitan dengan minum obat sejak kunjungan terakhir.

Pemantauan respon pengobatan juga penting dilakukan untuk mengidentifikasi apakah ada pengurangan keparahan gejala target atau fungsionalitas pasien, termasuk gejala positif, gejala negatif, dan gejala lain yang menjadi fokus pengobatan. Penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu dalam menentukan apakah obat antipsikotik menunjukkan manfaat terapeutik, termasuk pengurangan keparahan gejala dan peningkatan fungsi. Jika tidak ada respon pengobatan atau terdapat respons parsial, penilaian tambahan akan diperlukan untuk mengidentifikasi dan mengatasi kemungkinan kontributor seperti yang dijelaskan dalam sub-bagian "Strategi untuk Mengatasi Tidak Adanya Respon atau Respons Parsial terhadap Pengobatan Antipsikotik." Jika dosis obat antipsikotik sedang diturunkan, pemantauan dapat membantu mendeteksi kembalinya gejala sebelum kambuh yang lebih serius.

Pemantauan untuk efek samping juga penting selama pengobatan antipsikotik. Beberapa efek samping (seperti sedasi, mual) dapat mengemuka pada inisiasi pengobatan tetapi lama-kelamaan akan berkurang seiring berjalannya pengobatan lanjutan. Efek samping lain (misalnya,hipotensi, akatisia) mungkin muncul pada awal pengobatan dan dapat menjadi lebih berat dengan titrasi dosis obat. Efek samping lain yang muncul hanya setelah periode pengobatan yang lama (misalnya tardif diskinesia) atau efek samping menjadi lebih terasa oleh pasien karena gejala akut mereka lebih terkontrol (misalnya disfungsi seksual). Tabel 10 merekomendasikan untuk dilakukan penilaian dasar dan pemantauan berkala untuk beberapa efek samping, ukuran klinis, dan pemeriksaan laboratorium. Perhatian khusus mungkin perlu diberikan terhadap alur kerja klinis untuk memastikan bahwa pemantauan dilakukan untuk monitor keadaan pasien dan untuk skrining efek samping metabolik pengobatan. Pasien juga harus ditanya tentang efek samping umum lainnya dari obat antipsikotik yang mungkin berbeda-beda tergantung dari obat spesifik yang diberikan.

Penggunaan skala penilaian dapat membantu untuk menilai efek samping secara sistematis. Penggunaan swaperiksa SMART untuk penilaian efek samping. Skala penilaian lainnya ditujukan untuk mengidentifikasi dan menilai tingkat keparahan jenis efek samping tertentu seperti ESRS atau Skala Gerakan Involunter Abnormal

Draft PNPK Skizofrenia 2022

(*Abnormal involuntary Movement Scale)* yang dilakukan oleh dokter Contoh skala penilaian lainnya adalah penilaian diri *Changes in Sexual Functioning Questionnaire* dapat membantu mengidentifikasi efek samping seksual dari pengobatan antipsikotik yang merupakan masalah yang mungkin sulit didiskusikan oleh pasien namun dapat menyebabkan pasien menghentikan pengobatan.

Efek Samping Terkait Pengobatan Antipsikotik

Obat antipsikotik dapat menimbulkan sejumlah efek samping yang dapat muncul dalam masa pengobatan. Tabel 10 menunjukkan kecenderungan relatif untuk obat antipsikotik dikaitkan dengan efek samping tertentu. Masing-masing efek samping ini dijelaskan secara lebih rinci di bawah ini.

Pada awal pengobatan, efek samping yang umum terjadi diantara lain adalah sedasi, perubahan ortostatik tekanan darah, dan efek samping antikolinergik seperti mulut kering, sembelit, dan kesulitan buang air kecil.

Efek samping yang terkait dengan efek antagonis reseptor dopamin D2 dari antipsikotik, distonia akut, dapat muncul di awal pengobatan. Distonia sangat umum terjadi dengan obat antipsikotik potensi tinggi (seperti haloperidol, fluphenazine) dan dapat mengancam jiwa jika terjadi laringospasme. Sindrom neuroleptik maligna (NMS) juga dapat mengancam jiwa karena hipertermia dan ketidakstabilan otonom. NMS biasanya terjadi dalam bulan pertama pengobatan antipsikotik, dimulainya kembali pengobatan, atau dengan peningkatan dosis obat antipsikotik. Akatisia dan parkinsonisme yang diinduksi obat juga dapat terjadi pada minggu-minggu awal pengobatan atau setelah peningkatan dosis obat. Hiperprolaktinemia, terkait dengan antagonisme reseptor D2 pada aksis hipotalamus-hipofisis, dapat menyebabkan pembesaran payudara, galaktorea, disfungsi seksual, dan gangguan menstruasi. Peningkatan prolaktin ini juga terjadi pada minggu-minggu awal hingga beberapa bulan pengobatan. Efek samping lain berupa sindrom tardif, termasuk tardif dyikinesia, dapat muncul berbulan-bulan atau bahkan bertahun-tahun setelah inisiasi pengobatan.

Efek samping yang berhubungan dengan sindrom metabolik umumnya sering terjadi. Sindrom metabolik terjadi pada bulan-bulan awal pengobatan, tetapi juga dapat terjadi dalam pertengahan pengobatan. Keluhan dalam sindrom metabolik diantara lain adalah penambahan berat badan; hiperlipidemia; dan disregulasi glukosa, termasuk perkembangan ke arah diabetes mellitus.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pengobatan dengan klozapin menunjukkan efek samping yang lebih jarang terlihat dibandingkan obat antipsikotik lainnya. Neutropenia berat paling sering terlihat pada awal pengobatan klozapin dan berpotensi mengancam jiwa. Namun dengan adanya pemantauan hitung jenis netrofil selama pengobatan dengan klozapin, neutropenia berat menjadi jarang terjadi. Dosis yang sangat tinggi atau kadar klozapin tinggi dalam darah, peningkatan cepat dosis klozapin, atau pergeseran level obat (terkait dengan interaksi obat-obat atau efek merokok terhadap metabolisme obat) dapat menjadi penyebab terjadinya kejang. Miokarditis jarang terjadi dan umumnya terjadi pada awal pengobatan. Kardiomiopati jarang terjadi dan umumnya terjadi dalam pengobatan jangka panjang. Efek gastrointestinal dari klozapin juga dapat terjadi secara signifikan, diantaranya konstipasi atau ileus paralitik. Sialorrhea (pengeluaran air liur secara tidak sengaja) dan takikardia banyak terjadi selama pengobatan dengan klozapin tetapi umumnya dapat dikelola secara konservatif.

Alergi dan Efek Samping Dermatologis

Reaksi alergi pada kulit jarang terjadi dengan penggunaan obat antipsikotik, hipersensitivitas dapat bermanifestasi sebagai ruam eritematosa makulopapular, biasanya pada badan, wajah, leher, dan ekstremitas. Penghentian obat atau pemberian antihistamin biasanya efektif dalam menangkal gejala ini.

Dalam hal efek samping dermatologis lainnya, sangat jarang terjadi, pengobatan thioridazine berkaitan dengan hiperpigmentasi kulit. Reaksi dermatologis, termasuk hiperpigmentasi dan reaksi kulit, juga telah dilaporkan dengan risperidone, clozapine, olanzapine, quetiapine, dan haloperidol). Reaksi fotosensitifitas, seperti terbakar sinar matahari yang berat, paling sering diamati dengan obat fenotiazin potensi rendah. Perubahan warna biru keabu-abuan pada kulit di area tubuh yang terpapar sinar matahari telah dilaporkan pada pasien yang menerima pengobatan klorpromazin jangka panjang. Akibatnya, pasien yang menggunakan obat ini harus diinstruksikan untuk menghindari sinar matahari yang berlebihan dan menggunakan tabir surya.

Efek Kardiovaskular

Hiperlipidemia

Obat antipsikotik tertentu, terutama klozapin dan olanzapin, dapat meningkatkan risiko hiperlipidemia. Namun, perlu diingat bahwa beberapa pasien mungkin mengalami dislipidemia sebelum memulai pengobatan antipsikotik. Beberapa pasien mengalami peningkatan kadar trigliserida dalam hubungannya dengan pengobatan antipsikotik, sering

Draft PNPK Skizofrenia 2022

dikaitkan dengan perkembangan pankreatitis. Tidak begitu jelas apakah trigliseridemia dengan pengobatan antipsikotik adalah hasil langsung dari obat atau hasil tidak langsung dari peningkatan trigliserida dalam darah dengan komorbid diabetes. Pada setiap pasien dengan hiperlipidemia, penting juga untuk menilai kontributor lain untuk sindrom metabolik) dan memastikan bahwa pasien menerima perawatan dengan agen penurun lipid.

Miokarditis dan Kardiomiopati

Miokarditis dan kardiomiopati telah dilaporkan pada beberapa pasien yang diobati dengan klozapin dan telah mengakibatkan kematian pada beberapa individu. Etiologi dari efek pada jantung ini tidak jelas, diduga terkait sistem kekebalan.Untuk miokarditis, insiden yang dilaporkan bervariasi dari 0,015% hingga 8,5%. Diperkirakan bahwa maksimum 0,28% pasien yang diobati dengan klozapin akan mengalami kematian karena miokarditis terkait klozapin, angka ini sebanding dengan tingkat efek samping jantung dengan obat antipsikotik lainnya. Untuk kardiomiopati, insiden yang dilaporkan kurang jelas tetapi tampaknya jauh lebih rendah daripada tingkat miokarditis terkait klozapin.

Terkiat kardiomiopati selama pengobatan klozapin, onset miokarditis biasanya terjadi selama bulan pertama pengobatan dan ditandai dengan sesak napas, takikardia, dan demam. Gejala lain dapat mencakup kelelahan, nyeri dada, palpitasi, dan edema perifer. Diagnosis dapat menjadi tantangan karena sifat nonspesifik dari gejala-gejala ini. Misalnya, takikardia primer umum terjadi pada pengobatan klozapin tanpa penyakit jantung yang mendasarinya. Demam juga dapat terjadi dengan inisiasi klozapine namun sering sembuh dengan cepat dan tanpa bukti miokarditis. Jika dicurigai miokarditis atau kardiomiopati, tinjauan sistematis baru-baru ini menyarankan untuk konsultasi ahli kardiologi serta memantau protein C-reaktif dan troponin (subtipe I dan T) dan mendapatkan elektrokardiogram sesuai indikasi. Pencitraan resonansi magnetik jantung juga dapat diindikasikan pada beberapa individu.

Pada pasien yang mengarah miokarditis atau kardiomiopati terkait pengobatan klozapin, maka klozapin biasanya dihentikan. Keputusan selanjutnya tentang melanjutkan klozapin bersifat individual dan harus didasarkan pada manfaat dan risiko pengobatan dibandingkan dengan alternatif terapi lainnya.

Hipotensi Ortostatik

Hipotensi ortostatik, penurunan tekanan darah ketika berubah posisi dari berbaring atau duduk ke berdiri, bersifat terkait-dosis (dose-related) dan disebabkan efek penghambat reseptor alfa dari obat antipsikotik. Hipotensi ortostatik dapat menyebabkan sinkop, pusing, atau jatuh. Pasien yang lebih tua atau sangat lemah, pasien dalam fase terapi titrasi dosis klozapin, dan pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer atau rentan penyakit jantung

Draft PNPK Skizofrenia 2022

mungkin berisiko. Pasien yang mengalami hipotensi ortostatik harus diperingatkan untuk duduk di tepi tempat tidur selama satu menit sebelum berdiri, bergerak perlahan ketika dari berbaring atau duduk ke berdiri, dan mencari bantuan bila diperlukan. Strategi manajemen untuk hipotensi ortostatik termasuk menggunakan tindakan suportif (misalnya, penggunaan support stocking, peningkatan asupan garam dan cairan); mengurangi kecepatan titrasi dosis antipsikotik; mengurangi atau membagi dosis obat antipsikotik; beralih ke obat antipsikotik tanpa efek antiadrenergik; dan, sebagai upaya terakhir, pemberian fludrokortison kortikosteroid penahan garam/cairan untuk meningkatkan volume intravascular. Untuk pasien yang menerima pengobatan antihipertensi secara bersamaan, penyesuaian dosis obat diperlukan.

Perpanjangan QTc

Interval QT pada elektrokardiogram mencerminkan lamanya waktu yang dibutuhkan untuk repolarisasi ventrikel dan bervariasi dengan denyut jantung. Ada beberapa pendekatan untuk menghitung interval QT yang dikoreksi untuk detak jantung (QTc). Meskipun formula Bazett tetap yang paling banyak digunakan untuk pemantauan dan penelitian obat, formula koreksi alternatif, seperti formula Fridericia dan Framingham, telah terbukti paling akurat untuk mengoreksi tingkat dan meningkatkan prediksi kematian. Untuk memprediksi risiko secara akurat, dokter harus terbiasa dengan formula koreksi alternatif. Perpanjangan interval QTc yang signifikan dikaitkan dengan peningkatan risiko takiaritmia ventrikel, torsades de pointes (TdP), yang dapat menyebabkan konsekuensi yang mengancam jiwa (misalnya, fibrilasi ventrikel, kematian mendadak). Ketika interval QTc memanjang, keputusan tentang pilihan obat antipsikotik atau perubahan memerlukan penilaian manfaat resiko yang komprehensif. Interval QTc >500 msec dipandang sebagai ambang batas yang perlu diperhatikan; namun, “tidak ada interval QTc absolut di mana psikotropika tidak boleh digunakan”

Di antara obat anti psikotik generasi pertama, klorpromazin, droperidol, thioridazine, dan pimozide terkait dengan risiko terbesar perpanjangan QTc. Haloperidol yang diberikan secara oral telah dikaitkan dengan hanya sedikit peningkatan panjang interval QTc pada individu yang sehat; namun, risiko perpanjangan interval QTc dan TdP tampaknya lebih besar dengan pemberian intravena pada individu yang sakit secara medis. Sebagian besar obat anti psikotik generasi kedua juga telah dikaitkan dengan beberapa perpanjangan interval QTc, dengan ziprasidone dan iloperidone memiliki kemungkinan terbesar perpanjangan QTc. Badan Pengawasan Obat telah mewajibkan peringatan tentang perpanjangan QTc disertakan dengan label produk untuk ziprasidone, quetiapine, iloperidone dan paliperidone.

Faktor-faktor yang perlu dipertimbangkan ketika membuat keputusan tentang memilih atau mengubah obat antipsikotik termasuk apakah pasien menggunakan obat lain yang

Draft PNPK Skizofrenia 2022

diketahui memperpanjang interval QTc; apakah pasien memiliki faktor-faktor yang akan mempengaruhi metabolisme obat, sehingga kadar obat menjadi lebih tinggi dalam darah (misalnya, status metabolisme yang buruk, interaksi obat-obat farmakokinetik, penyakit hati atau ginjal, toksisitas obat); apakah pasien diketahui memiliki faktor risiko jantung yang signifikan (misalnya, sindrom long QT bawaan, penyakit jantung struktural atau fungsional, bradikardia, riwayat keluarga dengan kematian jantung mendadak); dan faktor lain yang terkait dengan peningkatan risiko TdP (misalnya, jenis kelamin perempuan; usia lanjut; riwayat pribadi perpanjangan QTc yang diinduksi obat; penyakit akut yang parah; kelaparan; risiko atau adanya hipokalemia, hipomagnesemia, atau hipokalsemia). Untuk individu dengan faktor risiko ini, obat antipsikotik dengan peringatan peraturan atau mereka yang diketahui memiliki risiko perpanjangan QTc tidak direkomendasikan untuk digunakan jika alternatif pengobatan yang lebih aman tersedia. Masukan dari konsultan kardiologi harus dipertimbangkan ketika ada penyakit jantung yang signifikan atau faktor risiko lain untuk perpanjangan QTc, konsultasi kardiologi rutin tidak diindikasikan untuk pasien tanpa faktor risiko jantung.

Takikardia

Takikardia bisa primer (misalnya, dengan klozapin), respons refleks terhadap hipotensi ortostatik, atau akibat efek antikolinergik. Takikardia sangat umum pada individu yang diobati dengan klozapin, tetapi mungkin juga terlihat pada individu yang diobati dengan obat antipsikotik lain, terutama fenotiazin potensi rendah. Meskipun pasien yang sehat mungkin dapat mentolerir peningkatan denyut nadi istirahat, namun tidak pada pasien dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Pada pasien dengan takikardia yang signifikan (denyut jantung di atas 110-120 denyut per menit), EKG diperlukan, seperti penilaian untuk penyebab potensial takikardia lainnya (misalnya, demam, anemia, merokok, hipertiroidisme, penyakit pernapasan, gangguan kardiovaskular, kafein dan stimulan lainnya. efek samping obat lain). Pada awal pengobatan dengan klozapin, kemungkinan miokarditis harus dipertimbangkan. Strategi manajemen untuk takikardia terkait obat antipsikotik termasuk mengurangi dosis obat, menghentikan obat dengan sifat antikolinergik atau sifat stimulasi, dan menggunakan strategi yang dijelaskan di atas untuk mengurangi hipotensi ortostatik yang mendasari takikardia. Terdapat laporan kasus penggunaan obat-obatan seperti agen penghambat reseptor beta untuk takikardia persisten dan signifikan dengan pemberian klozapin. Namun demikian, pengobatan tidak diindikasikan kecuali pasien menunjukkan gejala atau denyut jantung pasien secara substansial lebih besar dari 120 denyut per menit karena data dari penelitian yang lebih ketat tidak tersedia dan obat-obatan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

ini dapat berkontribusi pada efek samping lain, seperti hipotensi ortostatik Jika takikardia disertai rasa nyeri dada, pemendekan nafas, demam atau tanda-tanda infark miokard atau masalah jantung lainnya, diperlukan asesmen darurat.

Efek Samping Endokrin

Disregulasi Glukosa dan Diabetes Melitus

Beberapa obat antipsikotik, khususnya klozapin dan olanzapin, dikaitkan dengan peningkatan risiko hiperglikemia dan diabetes. Rumitnya evaluasi risiko diabetes terkait antipsikotik adalah bahwa beberapa pasien dengan psikosis episode pertama tampaknya memiliki regulasi glukosa abnormal yang telah ada sebelum pengobatan antipsikotik. Selain itu, obesitas dan penambahan berat badan terkait pengobatan turut berkontribusi terhadap risiko diabetes. Ada beberapa pasien tanpa faktor risiko lain yang diketahui, mengalami resistensi insulin pada awal pengobatan antipsikotik. Pada beberapa individu, ketoasidosis diabetikum dan koma hiperosmolar nonketotik telah dilaporkan tanpa adanya diagnosis diabetes yang diketahui. Mengingat kejadian langka hiperglikemia ekstrim, ketoasidosis, koma hiperosmolar, atau mortalitas dan saran dari studi epidemiologi tentang peningkatan risiko efek samping pengobatan yang muncul dengan obat antipsikotik generasi kedua, Badan Pengawasan Obat telah meminta agar semua produsen obat natipsikotik generasi kedua menyertakan peringatan dalam produk mereka, label tentang hiperglikemia dan diabetes mellitus. Ketika individu dengan skizofrenia berkembang menjadi diabetes, prinsip-prinsip manajemen harus mengikuti pedoman saat ini untuk setiap pasien dengan diabetes).

Hiperprolaktinemia

Peningkatan prolaktin sering terjadi pada pasien yang diobati dengan antipsikotik, dimana terjadi peningkatan sekresi prolaktin oleh aksi inhibitorik dopamin pada sel laktotropik di hipofisis anterior. Akibatnya, hiperprolaktinemia lebih sering pada penggunaan antipsikotik yang lebih kuat dalam memblokir reseptor dopamin.

Pada pria dan wanita, gangguan terkait prolaktin pada aksis hipotalamus-hipofisis-gonad dapat menyebabkan penurunan minat seksual dan gangguan fungsi seksual. Efek lain dari hiperprolaktinemia termasuk nyeri payudara, pembesaran payudara, dan laktasi. Karena prolaktin juga mengatur fungsi gonad, hiperprolaktinemia dapat menyebabkan penurunan produksi hormon gonad, termasuk estrogen dan testosteron, yang mengakibatkan gangguan siklus menstruasi pada wanita. Selain itu, pada ibu menyusui, penekanan prolaktin dapat merugikan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Keadaan hipogonadal kronis dapat meningkatkan risiko osteopenia/osteoporosis dan patah tulang pada individu dengan skizofrenia, tetapi hubungan langsung dengan hiperprolaktinemia yang diinduksi antipsikotik belum dipastikan. Selain itu, beberapa kekhawatiran telah diungkapkan tentang potensi efek hiperprolaktinemia pada risiko kanker payudara atau endometrium; namun, bukti yang ada menunjukkan bahwa risiko tersebut, jika ada, kemungkinannya kecil.

Jika pasien mengalami gejala klinis peningkatan prolaktin, dosis obat antipsikotik dapat dikurangi, atau rejimen pengobatan dapat dialihkan ke antipsikotik dengan efek yang lebih kecil pada prolaktin seperti yang memiliki aktivitas agonis parsial pada reseptor dopamine. Pemberian agonis dopamin seperti bromokriptin juga dapat dipertimbangkan.

Gangguan Fungsi Seksual

Mayoritas pasien skizofrenia melaporkan beberapa kesulitan dengan fungsi seksual. Meskipun beberapa faktor cenderung berkontribusi dan tingkatan sangat bervariasi, namun jelas bahwa pengobatan antipsikotik berkontribusi terhadap disfungsi seksual. Efek agen antipsikotik pada fungsi seksual dapat dimediasi secara langsung melalui aksi obat pada reseptor adrenergik dan serotonergik atau secara tidak langsung melalui efek pada hormon prolaktin dan gonad.Hilangnya libido dan anorgasmia dapat terjadi pada pria dan wanita; disfungsi ereksi dan gangguan ejakulasi juga terjadi pada pria. Ejakulasi retrograde juga telah dilaporkan dengan obat antipsikotik spesifik (misalnya, thioridazine, risperidone). Selain itu, penting untuk dicatat bahwa priapisme juga dapat terjadi terkait dengan pengobatan antipsikotik, terutama pada individu dengan faktor risiko lain yang mendasari seperti penyakit sel sabit (sickle cell disease).

Meskipun kejadian disfungsi seksual dengan obat antipsikotik cukup tinggi, banyak pasien tidak akan secara spontan melaporkan kesulitan tersebut. Oleh karena itu, penting untuk menanyakan secara spesifik tentang efek samping ini keapda pasien. Skala penilaian terstruktur juga ada untuk menilai efek samping seksual selama pengobatan antipsikotik, dan ini dapat digunakan untuk melengkapi informasi yang diperoleh melalui wawancara. Edukasi tentang efek samping seksual obat juga dapat diberikan kepada pasien untuk mengomunikasikan bahwa gejala ini dapat terjadi tetapi dapat diatasi.

Ketika efek samping seksual dari terapi antipsikotik menjadi perhatian yang signifikan bagi pasien, pengurangan dosis obat atau perubahan pengobatan dapat dipertimbangkan sebagai tambahan untuk penilaian faktor potensial lain yang berkontribusi (misalnya, hiperprolaktinemia, obat lain, faktor psikologis). Jika terjadi priapisme, perlu konsultasi segera dengan konsultan urologi.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Efek Samping Gastrointestinal

Efek samping gastrointestinal yang paling umum dari obat antipsikotik terkait dengan efek samping antikolinergik dan termasuk mulut kering dan konstipasi, seperti disebutkan dalam sub-bagian “Pengobatan-Efek Samping yang Muncul dari Obat Antipsikotik.” Pasien dan keluarga harus diedukasi tentang pemantauan konstipasi, dan, jika ada, konstipasi harus segera dilaporkan ke dokter. Pada pemberian klozapin khususnya, hipomotilitas gastrointestinal dapat menjadi parah dan dapat mengakibatkan impaksi tinja atau ileus paralitik. Jadi, jika konstipasi parah atau tidak sembuh, pasien harus segera mendapatkan perawatan medis.

Untuk mencegah terjadinya konstipasi pada pasien dengan peningkatan risiko (misalnya, pasien yang lebih tua, pasien yang diobati dengan klozapin), akan berguna untuk meminimalkan dosis dan jumlah obat yang berkontribusi seperti obat antikolinergik dan opioid lainnya. Pelunak tinja (misalnya, docusate) dapat diberikan. Aktivitas dan olahraga harus didorong untuk merangsang motilitas.

Jika konstipasi berkembang, pengobatan awal dapat mencakup pelunak tinja (misalnya, docusate) atau pencahar osmotik (misalnya, laktulosa, polietilen glikol, bisacodyl). Perawatan lini kedua termasuk pencahar stimulan (misalnya sodium picosulfate). Jika sembelit berlanjut, enema harus dipertimbangkan. Kombinasi perawatan mungkin diperlukan untuk mengobati sembelit dan mencegah kekambuhannya.

Efek hepatik juga telah dilaporkan dengan obat antipsikotik, termasuk peningkatan kadar enzim hati dan penyakit kuning kolestatik. Penyakit kuning kolestatik jarang terjadi dan telah dilaporkan terutama dengan klorpromazin. Biasanya terjadi dalam bulan pertama setelah memulai pengobatan dan umumnya memerlukan penghentian pengobatan. Namun, mengingat frekuensi relatif ikterus yang diinduksi antipsikotik, etiologi lain untuk ikterus harus dievaluasi sebelum penyebabnya dinilai sebagai obat antipsikotik.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Efek Hematologis

Untuk efek hematologic, perhatian terbesar pada pemberian klozapin; namun juga telah dilaporkan dengan agen antipsikotik lain, termasuk inhibisi leukopoiesis, purpura, anemia hemolitik, dan pansitopenia. Misalnya, dengan klorpromazin, umum terjadi leukopenia jinak sementara (jumlah sel darah putih <3.500/mm3) dan neutropenia berat telah dilaporkan pada 0,08% pasien, biasanya dalam beberapa bulan pertama pengobatan.

Tidak ada etiologi yang jelas dari neutropenia berat atau agranulositosis dengan obat antipsikotik. Dengan klozapin, sifat poligenik kompleks tampaknya mungkin terjadi, melibatkan lokus antigen leukosit manusia atau sekelompok gen transporter hati. Perkiraan awal menunjukkan bahwa neutropenia berat akan berkembang pada 1% -2% pasien yang diobati dengan klozapin, dengan agranulositosis fatal pada sekitar 15% dari individu tersebut . Namun, data dari 5 tahun awal pemantauan pemberian klozapin menunjukkan tingkat neutropenia berat sebesar 0,38%, dengan kematian hanya terjadi pada 3,1% dari kasus tersebut. Sebuah meta-analisis baru-baru ini menunjukkan kejadian neutropenia berat pada 0,9% pasien yang diobati dengan klozapin, dengan tingkat kematian kasus untuk individu dengan neutropenia berat sebesar 2,1% (Myles et al. 2018). Untuk kelompok pasien yang diobati dengan klozapin, insiden kematian akibat neutropenia berat adalah 0,013%, menunjukkan bahwa klozapin cukup aman dengan pemantauan yang tepat. Namun demikian, pasien yang menerima klozapin harus disarankan untuk segera melaporkan tanda-tanda infeksi (misalnya, sakit tenggorokan, demam, lemah, lesu) sehingga dapat diambil keputusan untuk mendapatkan evaluasi tambahan. Jika neutropenia berkembang menjadi berat, biasanya akan reversibel jika klozapin segera dihentikan dan komplikasi sekundernya (misalnya, sepsis) diberikan pengobatan intensif. Faktor perangsang koloni granulosit telah digunakan untuk mempercepat fungsi granulopoietik dan mempersingkat waktu pemulihan.

Meskipun ada laporan tentang keberhasilan penggunaan kembali klozapin setelah neutropenia berat, namun risiko kekambuhan tetap tinggi. Untuk pasien dengan respon klinis yang baik terhadap klozapin setelah beberapa percobaan yang gagal dari obat antipsikotik lainnya, manfaat dan risiko untuk mencoba memberikan obat lagi (*rechallenge*) memerlukan pertimbangan dan diskusi menyeluruh dengan pasien dan anggota keluarga yang terlibat.

Efek Samping Neurologis

Distonia Akut

Distonia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai

> [a] kontraksi otot yang abnormal dan berkepanjangan pada otot mata (krisis okulogirik), kepala, leher (torticollis atau retrocollis), anggota badan, atau batang tubuh; yang berkembang dalam beberapa hari setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal. (APA)

Spasme distonik otot aksial sepanjang medula spinalis dapat menyebabkan opistotonus, di mana kepala, leher, dan tulang belakang mengalami hiperekstensi dalam

Draft PNPK Skizofrenia 2022

posisi melengkung. Distonia akut juga dapat muncul sebagai spasme laring yang mengancam jiwa, yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk bernapas. Distonia akut onsetnya tiba-tiba dan menyakitkan dan dapat menyebabkan penderitaan pada pasien. Karena penampilan distonia akut yang dramatis, profesional kesehatan yang tidak terbiasa dengan kondisi ini mungkin salah mengaitkan reaksi ini dengan tanda katatonik atau perilaku yang tidak biasa dari pasien, dan krisis okulogirik terkadang dapat disalahartikan sebagai indikasi aktivitas kejang.

Pada individu yang diobati dengan obat anti psikotik generasi pertama, diperkirakan hingga 10% pasien mungkin mengalami episode distonik akut, dan dengan antipsikotik generasi kedua, tingkat distonia akut berkurang menjadi 2%. Faktor lain yang meningkatkan risiko distonia akut dengan obat antipsikotik yaitu usia muda, jenis kelamin laki-laki, etnis, penggunaan kokain baru-baru ini, dosis obat yang tinggi, dan rute pemberian obat intramuscular.

Akatisia

Akatisia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai

> [s] keluhan subjektif gelisah, sering disertai dengan gerakan berlebihan yang diamati (misalnya, gerakan kaki gelisah, goyang dari kaki ke kaki, mondar-mandir, ketidakmampuan untuk duduk atau berdiri diam), berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal. (APA)

Akatisia terkadang sulit dibedakan dari agitasi psikomotor terkait psikosis, sehingga mengarah ke peningkatan dosis obat antipsikotik yang berakibat peningkatan gejala akatisia. Dalam bentuk ringan di mana pasien mampu mengendalikan sebagian besar gerakan, akatisia seringkali sangat membuat pasien tidak nyaman dan menjadi penyebab tersering ketidakpatuhan dengan pengobatan antipsikotik. Jika dibiarkan berlanjut, akatisia dapat berkontribusi pada disforia dan, dalam beberapa kasus, perilaku bunuh diri. Tingkat akatisia yang dilaporkan bervariasi dari 10%-15% hingga sepertiga pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, bahkan ketika menggunakan antipsikotik generasi kedua.

Parkinsonisme

Parkinsonisme yang diinduksi obat, yang disebut parkinsonisme yang diinduksi neuroleptik dan parkinsonisme yang diinduksi obat lainnya di DSM-5, didefinisikan sebagai

Draft PNPK Skizofrenia 2022

> [p]arkinsonian tremor, kekakuan otot, akinesia (yaitu, kehilangan gerakan atau kesulitan memulai gerakan), atau bradikinesia (yaitu, perlambatan gerak) yang berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (misalnya, neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal. (Asosiasi Psikiatri Amerika 2013a, hal.709)

Gejala parkinsonisme yang diinduksi obat ini bergantung pada dosis dan umumnya sembuh dengan penghentian obat antipsikotik. Penting untuk dipahami bahwa parkinsonisme yang diinduksi obat dapat mempengaruhi fungsi emosional dan kognitif, kadang-kadang tanpa adanya gejala motorik yang terdeteksi. Akibatnya, sulit untuk membedakan gejala negatif skizofrenia atau depresi yang menyertai dari parkinsonisme yang diinduksi obat. Selain itu, fitur emosional dan kognitif dari parkinsonisme yang diinduksi obat dapat menjadi tidak menyenangkan secara subyektif dan dapat berkontribusi pada kepatuhan pengobatan yang buruk.

Sindrom Neuroleptik Maligna

NMS ditandai dengan trias klasik rigiditas, hipertermia (>38,0 ° C pada setidaknya dua kesempatan, diukur secara oral), dan labilitas sistem saraf simpatik, termasuk hipertensi dan takikardia, dalam konteks paparan antagonis dopamin (atau penghentian agonis dopamin), biasanya dalam 72 jam dari perkembangan gejala Selain itu, NMS dikaitkan dengan peningkatan kadar kreatin kinase serum (biasanya, setidaknya empat kali batas atas normal), takipnea, perubahan status mental (misalnya, delirium, stupor), dan tidak adanya identifikasi etiologi lain untuk gejala ini. Onset dan gambaran klinis SNM dapat bervariasi , sehingga membuat pengenalan lebih sulit. Jika salah didiagnosis dan salah penanganan, SNM bisa berakibat fatal.

Diagnosis banding pada pasien dengan kemungkinan SNM termasuk katatonia maligna, hipertermia maligna (berkaitan dengan pemberian anestesi), heat stroke (di mana pasien yang diobati dengan antipsikotik memiliki kerentanan tinggi), sindrom serotonin (pada pasien yang juga menggunakan obat serotonergik seperti penghambat ambilan serotonin selektif), peningkatan kadar serum kreatin kinase, demam yang berhubungan dengan pengobatan klozapin, penghentian alkohol atau obat penenang, sindrom antikolinergik, hipertermia yang berhubungan dengan penggunaan stimulan dan halusinogen, infeksi sistem saraf pusat, ensefalitis limbik, dan inflamasi atau kondisi autoimun.

SNM telah dilaporkan dengan hampir semua obat yang memblokir reseptor dopamin, tetapi risiko kejadian yang lebih besar tampaknya terkait dengan obat antipsikotik generasi

Draft PNPK Skizofrenia 2022

pertama potensi tinggi. Risiko juga dapat meningkat dengan penggunaan sediaan obat antipsikotik intramuscular jangka-pendek, penggunaan dosis total obat yang lebih tinggi, atau peningkatan dosis obat antipsikotik yang cepat. Faktor risiko tambahan untuk SNM termasuk agitasi akut, dehidrasi, kelelahan, kekurangan zat besi, penyakit fisik, kecacatan neurologis yang sudah ada sebelumnya, dan episode SNM sebelumnya.

Karena SNM jarang terjadi, dengan perkiraan kejadian 0,01%-0,02% di antara individu yang diobati dengan antipsikotik, sebagian besar bukti mengenai penanganan SNM berasal dari laporan kasus. Obat antipsikotik harus dihentikan, dan pengobatan suportif untuk mempertahankan hidrasi dan untuk mengobati demam dan gejala kardiovaskular, ginjal, atau gejala lainnya harus diberikan. SNM biasanya sembuh sendiri, resolusi terjadi dalam seminggu setelah penghentian pengobatan pada sebagian besar pasien; namun, gejala SNM yang berkepanjangan memang dapat terjadi dan mungkin berhubungan dengan penggunaan obat antipsikotik LAI.

Selain penghentian antipsikotik dan perawatan suportif, sejumlah pendekatan telah digunakan untuk mengatasi SNM, meskipun bukti terbatas pada laporan kasus. Benzodiazepin, seperti lorazepam, telah digunakan karena manfaatnya dalam mengobati katatonia dan terdapat paralelitas antara katatonia maligna dan SNM. Bromokriptin, sebagai agonis reseptor D2 postsinaptik, telah digunakan untuk melawan efek antagonis dopamin dari obat antipsikotik. Dantrolene, relaksan otot rangka kerja langsung, juga telah digunakan, terutama pada kasus SNM yang parah, manfaatnya dalam mengobati hipertermia maligna. Ketika SNM tidak berespon intervensi ini atau ketika gejala katatonik bertahan setelah resolusi SNM, laporan kasus menunjukkan bahwa ECT dapat bermanfaat.

Setelah NMS teratasi, diperlukan kehati-hatian saat melanjutkan pengobatan antipsikotik karena telah dilaporkan adanya kekambuhan. Umumnya, ketika pengobatan dilanjutkan, dosis ditingkatkan secara bertahap, dan obat selain agen pencetus digunakan, biasanya obat dengan potensi lebih rendah untuk memblokir reseptor dopamin D2.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Kejang

Di antara obat antipsikotik, klozapin dikaitkan dengan kemungkinan kejang, dan pasien dengan riwayat kejang idiopatik atau diinduksi-obat mungkin memiliki risiko lebih tinggi. Meskipun kejang tonik-klonik umum paling sering terjadi, jenis kejang lain dapat terjadi. Kejang juga dapat didahului oleh mioklonus atau serangan jatuh.

Risiko kejang dengan klozapin meningkat dengan peningkatan dosis yang cepat serta pada level darah atau dosis obat tinggi. Tingkat kejang keseluruhan adalah 2,8%; dengan

pengobatan dosis rendah (599 mg/hari) risikonya adalah 4,4%. Oleh karena itu, titrasi awal dosis klozapin yang lambat sangat penting, dan pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas berbahaya lainnya saat klozapin sedang dititrasi. Pada individu dengan risiko tinggi kejang, pengobatan profilaksis dengan obat antikonvulsan dapat dipertimbangkan. Obat antipsikotik generasi pertama juga dapat menurunkan ambang kejang dengan cara yang berhubungan dengan dosis dan menghasilkan pengembangan kejang tonik-klonik umum. Namun demikian, pada rentang dosis biasa, tingkat kejang di bawah 1% untuk semua obat antipsikotik generasi pertama.

Pada pasien yang mengalami kejang saat pengobatan klozapin atau obat antipsikotik lain, konsultasi neurologis akan penting untuk menentukan risiko kejang lebih lanjut, menentukan apakah terapi antikonvulsan (misalnya, valproate) diindikasikan, dan berkolaborasi dengan dokter dalam menentukan apakah perlu melakukan perubahan untuk rejimen antipsikotik pasien.

Sindrom Tardif, Termasuk Tardif Diskinesia

Sindrom tardif adalah gangguan gerakan involunter abnormal persisten yang disebabkan oleh paparan obat antipsikotik secara terus-menerus, yang paling umum adalah tardif dyskinesia, tardif dystonia, dan tardif akathisia. Mereka muncul di tahapan lanjut pengobatan daripada distonia akut, akatisia, atau parkinsonisme yang diinduksi obat, dan mereka bertahan dan bahkan dapat meningkat, meskipun dosis atau penghentian obat antipsikotik telah dikurangi. Biasanya, tardif dyskinesia muncul sebagai "gerakan athetoid atau korea yang involuntary (berlangsung setidaknya beberapa minggu) umumnya pada lidah, wajah dan rahang bawah, dan ekstremitas (tetapi kadang-kadang melibatkan otot faring, diafragma, atau batang tubuh)"

Diskinesia tardif telah dilaporkan setelah terpapar salah satu obat antipsikotik yang tersedia.Ini terjadi pada tingkat sekitar 4% -8% per tahun pada pasien dewasa yang diobati dengan antipsikotik generasi pertama. Risiko pada obat generasi pertama tiga kali lipat dengan generasi kedua. Berbagai faktor dikaitkan dengan kerentanan yang lebih besar terhadap tardif diskinesia, termasuk usia lebih dari 55 tahun; jenis kelamin perempuan; ras/etnis kulit putih atau Afrika; adanya gangguan mood, cacat intelektual, atau jejas sistem saraf pusat; dan riwayat akatisia atau saat ini, parkinsonisme yang signifikan secara klinis, atau reaksi distonik akut.

Meskipun sebagian besar pasien yang mengalami tardive dyskinesia memiliki gejala ringan, sebagian kecil akan berkembang menjadi gejala derajat sedang atau berat. Diskinesia

Draft PNPK Skizofrenia 2022

tardif dapat memiliki efek signifikan pada kualitas hidup dan dikaitkan dengan penarikan diri secara sosial Meskipun dampaknya tampaknya dipengaruhi oleh tingkat keparahan tardive dyskinesia, individu dengan gejala ringan juga dapat mengalami efek negatif terhadap kualitas hidup.

Evaluasi risiko tardif diskinesia diperumit oleh fakta bahwa gerakan diskinetik dapat diamati dengan pengurangan dosis obat antipsikotik, yang disebut diskinesia *withdrawal-emergent*. Fluktuasi gejala juga sering terjadi dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stresor psikososial. Diskinesia spontan, yang secara klinis tidak dapat dibedakan dari diskinesia tardive, telah ditemukan pada pasien usia lanjut sebelum pemberian obat antipsikotik dan hingga 20% pasien yang tidak pernah diobati dengan skizofrenia kronis. Evaluasi keberadaan sindrom tardive penting untuk mengidentifikasinya, meminimalkan perburukan, dan memulai pengobatan yang diindikasikan secara klinis.

Efek oftalmologis

Efek oftalmologis yang paling umum dari obat antipsikotik terkait dengan efek antikolinergik, termasuk penglihatan kabur dan eksaserbasi glaukoma sudut terbuka. Retinopati pigmentosa dan kekeruhan kornea dapat terjadi dengan pemberian kronis obat potensi rendah thioridazine dan chlorpromazine, terutama pada dosis tinggi (misalnya, lebih dari 800 mg/hari thioridazine) Dengan antipsikotik generasi kedua, termasuk quetiapine, tidak ditemukan peningkatan kemungkinan perkembangan katarak. Jika pasien menjalani operasi katarak, ada laporan kasus sindrom *floppy-iris* intraoperatif pada individu yang diobati dengan obat antipsikotik, komplikasi yang telah dikaitkan dengan penggunaan obat yang memblokir reseptor 1-adrenergik. Meskipun efek oftalmologis yang merugikan dari obat antipsikotik jarang terjadi, mendorong pasien untuk melakukan perawatan mata secara teratur penting untuk menjaga penglihatan yang baik bagi individu dengan skizofrenia, terutama karena tingginya tingkat diabetes dan kondisi kesehatan lainnya yang dapat mempengaruhi penglihatan.

Efek Samping Lainnya

Efek antikolinergik

Efek antikolinergik dari beberapa obat antipsikotik (bersama dengan efek antikolinergik obat antiparkinson, jika diberikan secara bersamaan) dapat menghasilkan beragam efek samping perifer, seperti mulut kering, penglihatan kabur, konstipasi, takikardia,

Draft PNPK Skizofrenia 2022

retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misal hipertermia dalam cuaca panas). Efek antikolinergik sentral dapat mencakup masalah belajar dan memori dan perlambatan kognitif.

Karena sebagian besar efek samping antikolinergik ringan dan dapat ditoleransi, mereka sering diabaikan. Namun demikian, mereka memiliki banyak implikasi bagi pasien, termasuk gangguan kualitas hidup dan komplikasi kesehatan yang signifikan. Misalnya, mulut kering dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi, dan minum cairan berkalori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Sifat antagonis reseptor muskarinik dari obat antipsikotik dapat sangat bermasalah pada individu yang lebih tua dan dapat berkontribusi pada masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi).

Kecenderungan obat antipsikotik menyebabkan efek antikolinergik harus dipertimbangkan di awal ketika memilih agen antipsikotik, terutama pada individu yang lebih tua atau mereka dengan kondisi fisik yang dapat memberikan risiko komplikasi antikolinergik yang lebih besar. Dalam memilih obat, penting juga untuk mengingat beban antikolinergik total dari obat antipsikotik, obat antiparkinson, obat urologi (misalnya, oxybutynin), antihistamin nonselektif (misalnya, hidroksizin, difenhidramin), dan obat lain dengan efek samping antikolinergik. Untuk alasan ini, obat antiparkinson dengan sifat antikolinergik biasanya tidak diberikan secara profilaksis. Ketika efek samping antikolinergik memang terjadi, mereka sering berhubungan dengan dosis dan dengan demikian dapat membaik dengan penurunan dosis atau pemberian obat-obatan yang memiliki sifat antikolinergik dalam dosis terbagi.

Demam

Adanya demam (>38°C) harus dilakukan penilaian segera untuk etiologi yang mendasari, termasuk SNM atau infeksi. Dalam cuaca panas, kemungkinan heat stroke harus dipertimbangkan pada pasien yang tidak memiliki akses ke lingkungan ber-AC karena peningkatan risiko kejadian terkait panas pada individu dengan penyakit kejiwaan dan efek dari beberapa antipsikotik dan agen antikolinergik pada termoregulasi. Pada pasien yang diobati dengan klozapin, demam singkat yang sembuh sendiri dapat terjadi selama beberapa minggu pertama pengobatan dan berespons dengan tindakan suportif untuk mengatasi demam. Namun, penting juga untuk menilai adanya komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa, termasuk NMS, neutropenia berat, dan miokarditis.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Sedasi

Sedasi adalah efek samping yang sangat umum dari obat antipsikotik . Efek ini mungkin terkait dengan efek antagonis obat tersebut pada reseptor histamin, adrenergik, dan dopamin Sedasi paling mengemuka pada fase awal pengobatan, dan banyak pasien mengembangkan toleransi terhadap efek sedasi pada pemberian tahap lanjutan. Untuk pasien yang gelisah, efek penenang dari obat-obatan ini pada fase awal pengobatan dapat memiliki manfaat terapeutik. Sedatif sebelum tidur juga dibutuhkan untuk pasien yang mengalami kesulitan tidur. Namun, sedasi yang persisten, termasuk kantuk di siang hari, peningkatan waktu tidur, dan penurunan ketajaman kognitif, dapat mengganggu fungsi sosial, aktivitas menyenangkan, dan pekerjaan,

Menurunkan dosis harian, menggabungkan dosis terbagi menjadi satu dosis di malam hari, atau mengubah ke obat antipsikotik yang kurang sedatif mungkin efektif dalam mengurangi keparahan sedasi. Kopi atau kafein lainnya dapat membantu di pagi hari tetapi juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan (misalnya, berkontribusi terhadap takikardia; meningkatkan kadar obat dalam darah, termasuk klozapin). Menambahkan obat stimulan biasanya tidak membantu dan dapat menyebabkan efek samping tambahan. Jika sedasi atau risiko sedasi signifikan (misalnya, selama titrasi klozapin awal), pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas yang berpotensi berbahaya.

Sialorea

Sialorrhea (atau hipersalivasi) adalah efek samping yang sering dari klozapin tetapi juga dapat terjadi dengan obat antipsikotik lainnya. Etiologi sialorrhea tidak jelas tetapi mungkin berhubungan dengan penurunan klirens saliva, selain aksi obat pada reseptor muskarinik atau -adrenergik. Sialorrhea dapat berkontribusi pada penurunan kualitas hidup dan juga dapat dikaitkan dengan komplikasi seperti pneumonia aspirasi.

Pada siang hari, pasien dapat didorong untuk mengunyah permen karet tanpa gula, yang merangsang refleks menelan. Karena sialorrhea mungkin lebih mengganggu di malam hari, pasien mungkin disarankan untuk meletakkan handuk di atas bantal mereka dan menggantinya dengan handuk bersih di tengah malam untuk meminimalkan ketidaknyamanan. Pendekatan farmakologis untuk mengatasi sialorrhea berasal dari studi kecil dan laporan kasus, seperti penggunaan obat antikolinergik dosis rendah atau topikal, seperti glikopirolat atau tetes mata atropin 1% sublingual. Namun, karena clozapine dan antipsikotik lainnya dapat memiliki sifat antikolinergik yang signifikan dan antikolinergik memiliki efek kecil pada sialorrhea, penggunaan agen dengan efek antikolinergik tambahan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

harus dipertimbangkan dengan cermat. Pada kasus refrakter yang parah, terazosin dan toksin botulinum juga telah dilaporkan penggunaannya.

Berat Badan

Penambahan berat badan terjadi pada sebagian besar agen antipsikotik dan tampaknya berhubungan dengan aksi obat-obat ini sebagai antagonis reseptor histamin H1, meskipun aksi pada reseptor serotonin dan muskarinik mungkin juga berperan Ulasan dan meta-analisis telah membandingkan kenaikan berat badan rata-rata dengan pengobatan antipsikotik dan proporsi pasien yang mengalami kenaikan berat badan 7% atau lebih. Namun demikian, ada variabilitas substansial dalam jumlah kenaikan berat badan yang terjadi pada pasien individu yang diobati dengan obat antipsikotik tertentu. Biasanya, penambahan berat badan bersifat progresif selama 6 bulan pertama pengobatan, meskipun beberapa pasien terus mengalami kenaikan berat badan tanpa batas waktu. Selain itu, individu yang lebih muda yang mengalami episode pertama psikosis mungkin lebih mungkin mengalami kenaikan berat badan dibandingkan individu yang lebih tua dengan obat antipsikotik. Ketika mengidentifikasi individu dengan skizofrenia yang mengalami kenaikan berat badan dengan pengobatan antipsikotik, pengukuran objektif lebih efektif dibanding kesadaran pasien tentang kenaikan berat badan yang dilaporkan sendiri.

Obesitas secara umum dapat berkontribusi pada peningkatan risiko mortalitas dan morbiditas, termasuk peningkatan angka penyakit kardiovaskular, hipertensi, kanker, diabetes, osteoartritis, dan sleep apnea. Akibatnya, penambahan berat badan dengan obat antipsikotik juga cenderung berkontribusi pada peningkatan kondisi kesehatan fisik dan kematian. Pencegahan kenaikan berat badan harus menjadi prioritas tinggi karena penurunan berat badan sulit bagi kebanyakan pasien. Upaya campur tangan secara proaktif harus dilakukan pada orang dengan penambahan berat badan 5-10 pon karena orang yang mengalami obesitas jarang kehilangan lebih dari 10% dari berat badan dengan rejimen penurunan berat badan.

Sejumlah penelitian telah mengevaluasi efektivitas intervensi spesifik untuk mencegah atau mengobati kenaikan berat badan yang diinduksi antipsikotik. Intervensi nutrisi telah menunjukkan manfaat yang kecil namun konsisten. Namun demikian, pendekatan nutrisi dapat disarankan untuk kemanfaatan bagi kesehatan secara keseluruhan sekaligus untuk berat badan. Pendekatan tersebut termasuk intervensi khusus perilaku sehat, intervensi komunitas secara langsung dan intervensi berbasis Internet . Selain itu, beberapa program telah mulai mengintegrasikan ahli gizi ke dalam tim perawatan, mengingat tantangan nutrisi yang dihadapi banyak individu dengan gangguna jiwa berat Pendekatan nonfarmakologis lain yang telah dipelajari termasuk pendekatan terapi perilaku dan kognitif.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Bekerja sama dengan dokter perawatan primer, strategi pengobatan untuk menurunkan berat badan dapat dipertimbangkan. Dari pengobatan farmakologis yang telah dinilai, metformin telah dipelajari paling sering. Telah terbukti aman pada individu tanpa hiperglikemia, menunjukkan manfaat s pada berat badan (dengan penurunan berat badan rata-rata 3-4 kg), dan dapat membalikkan kelainan metabolisme pada pasien dengan obesitas atau masalah metabolisme lainnya. Namun, sebagian besar penelitian kecil, dan periode tindak lanjut tidak lebih dari 6 bulan. Manfaat sederhana juga telah terlihat dalam beberapa penelitian agonis reseptor peptida-1 seperti glukagon dan studi kecil tentang topiramate Obat lain telah diperiksa dalam uji coba kecil atau rangkaian kasus, dengan temuan yang kurang konsisten. Bukti terbatas ini dan manfaat sederhana dari perawatan farmakologis ini perlu dipertimbangkan mengingat potensi efek samping.

Pertimbangan lain untuk pasien yang telah mengalami kenaikan berat badan yang signifikan dengan pengobatan antipsikotik adalah mengubah atau penambahan obat dengan kecenderungan kenaikan berat badan yang lebih rendah. Bila memungkinkan, obat lain yang dapat menyebabkan kenaikan berat badan (misal valproate) harus dikurangi dan dihentikan. Keputusan tersebut perlu mempertimbangkan sejauh mana respons pasien terhadap rejimen pengobatan saat ini, risiko bagi pasien jika kambuh terjadi dengan perubahan pengobatan, dan kemungkinan bahwa perubahan pengobatan akan bermanfaat dalam hal penurunan berat badan atau efek samping lainnya. Pada setiap pasien dengan penambahan berat badan, penting juga untuk menilai kontributor lain untuk sindrom metabolic.

Manfaat olahraga tampaknya kecil dalam hal penurunan berat badan pada individu dengan skizofrenia. Namun demikian, banyak individu dengan skizofrenia tidak melakukan aktivitas fisik, dan olahraga dapat disarankan untuk manfaatnya bagi kesehatan secara keseluruhan, peningkatan kebugaran kardiorespirasi, dan aspek fungsi lainnya.

Kelanjutan Pengobatan

Pasien skizofrenia yang gejalanya membaik dengan pengobatan antipsikotik, kemanfaatan yang diperoleh yaitu berkurangnya risiko kekambuhan, rehospitalisasi, dan kematian. Memang dalam pemberian jangka panjang, obat antipsikotik dikaitkan dengan insiden kenaikan berat badan, sedasi, dan gangguan gerak. Beberapa penelitian telah memunculkan pertanyaan tentang apakah pengobatan antipsikotik jangka panjang mungkin ada efek buruk lainnya pada fungsionalitas atau kesehatan, seperti hilang volume otak. Data ini masih heterogen, namun jika dibandingkan antara hasil yang didapatkan dengan menahan pemberian obat, hanya ada sedikit bukti yang menunjukkan efek negatif meneruskan terapi

Draft PNPK Skizofrenia 2022

pemeliharaan. Selain itu, masih dimungkinkan sebenarnya untuk mengurangi risiko ini dengan tindakan pencegahan (misalnya, intervensi dini untuk penambahan berat badan, skrining untuk abnormalitas lipid dan glukosa) dan pemantauan yang cermat untuk efek samping obat. Olehnya itu seiring perjalanan pengobatan, plus dan minus melanjutkan pengobatan dengan obat anti psikotik harus ditinjau bersama pasien dalam konteks pengambilan keputusan bersama (shared decision-making). Menyertakan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung penyembuhan pasie ikut dalam diskusi tersebut akan sangat bermanfaat.

Meski manfaat pengobatan lanjutan antipsikotik bagi pasien sudah dipahami dengan baik, namun mempertahankan kepatuhan terhadap pengobatan antipsikotik cukup sulit. Hambatan, fasilitator, dan motivator kepatuhan pengobatan akan berbeda untuk setiap pasien. Melibatkan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung dapat membantu dalam mendorong kepatuhan. Pendekatan lain untuk menilai dan meningkatkan kepatuhan dijelaskan secara rinci dalam Pernyataan 5.

Pada beberapa pasien, sediaan obat antipsikotik dapat mempengaruhi kepatuhan. Misalnya, tablet yang larut dengan cepat atau konsentrat oral mungkin lebih disukai untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan pil atau pasien yang ambivalen tentang obat-obatan dan tidak teratur menelannya. Formulasi LAI mungkin lebih disukai oleh beberapa pasien dan sangat berguna untuk pasien dengan riwayat kepatuhan yang buruk atau meragukan.

Penting juga untuk menilai manfaat dan efek samping pengobatan yang sedang berlangsung yang mungkin mengindikasikan kebutuhan penyesuaian dosis obat atau perubahan obat. Penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu dalam menilai secara sistematis masing-masing bidang ini. Dosis obat yang optimal adalah dosis yang memberikan manfaat terbaik dan efek samping pengobatan masih dapat ditoleransi. Pada beberapa pasien, penyesuaian dosis akan diperlukan selama pengobatan untuk menjaga keseimbangan ini. Faktor-faktor seperti penambahan atau penghentian obat lain yang berinteraksi dengan obat antipsikotik, perubahan status merokok, perubahan massa tubuh pasien, perubahan status ginjal atau hati, atau perubahan penyerapan obat (mis. dengan operasi bariatrik) dapat mempengaruhi farmakokinetik obat dan selanjutnya memerlukan peningkatan atau penurunan dosis obat. Untuk meminimalkan perluasan risiko efek samping, ketika menggunakan obat dengan waktu paruh yang panjang dan menggunakan obat antipsikotik LAI, perlu pertimbangan perubahan dosis.

Bukti tentang dasar rasional dan pendekatan untuk perencanaan pengurangan dosis obat masih terbatas. Prinsipnya adalah pengurangan dosis secara bertahap sambil terus

Draft PNPK Skizofrenia 2022

memantau kembalinya gejala lebih diutamakan, kecuali ada kondisi yang memerlukan penghentian mendadak.

Diskusi pengambilan keputusan bersama (*shared-decision making*) dengan pasien harus mempertimbangkan tujuan pemulihan pasien, potensi manfaat dari perubahan obat atau pengurangan dosis dalam hal perubahan atau pengurangan efek samping, dan potensi bahaya dari perubahan obat atau pengurangan dosis. Perjalanan longitudinal episode pasien dan kepastian diagnosis juga harus dipertimbangkan. Mungkin ada beberapa pasien dengan episode psikosis singkat atau diagnosis psikotik yang tidak pasti (misalnya, kemungkinan psikosis yang diinduksi zat atau psikosis terkait mood) yang mungkin tidak memerlukan pengobatan antipsikotik lanjutan. Di sisi lain, individu dengan perjalanan penyakit kronis, kambuh berulang, dan fitur diagnostik yang jelas dari skizofrenia, akan memiliki luaran yang lebih buruk jika pengobatan dihentikan. Selain kekambuhan dan kembalinya gejala, penghentian pengobatan dikaitkan dengan rawat inap kembali, masalah hukum, berkurangnya respons jika dilakukan pemberian obat kembali, atau luaran psikososial yang lebih buruk. Menyertakan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan pasien dalam diskusi tentang perubahan obat atau pengurangan dosis, akan bermanfaat,.

Studi rumatan/kekambuhan umumnya mewakili periode tindak lanjut tidak lebih dari satu tahun. Dalam meta-analisis durasi studi rata-rata adalah 26 minggu-62 minggu. Di studi tindak lanjut 5 tahun dari pasien episode pertama dengan skizofrenia atau gangguan skizoafektif yang telah distabilkan pada akhir 1 tahun pengobatan antipsikotik 81,9% kambuh pada akhir 5 tahun. Setelah resolusi gejala positif dari episode akut skizofrenia, pasien harus ditawarkan perawatan pemeliharaan dan obat antipsikotik selama 2 dan mungkin hingga 5 tahun atau lebih.

Pernyataan 6	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik , diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan	A

Melanjutkan obat yang sama

Sebagaimana disampaikan dalam Pernyataan 6 bahwa penting untuk mempertahankan pengobatan dengan obat antipsikotik setelah gejala membaik. Terkhusus pasien skizofrenia, ada sejumlah manfaat untuk terus melanjutkan

PPNPN Skizofrenia 2022

pengobatan dengan obat antipsikotik, seperti mengurangi risiko kekambuhan, rawat inap ulang dan kematian. Melanjutkan pengobatan dengan obat yang efektif dan dapat ditoleransi akan lebih disukai dibanding potensi destabilisasi atau penghentian pengobatan. Simpulan ini juga konsisten dengan pengamatan klinis bahwa pemilihan obat secara individual adalah penting. Di uji klinis, jika dibandingkan antara kelompok pasien yang tetap melanjutkan pengobatan dengan kelompok perubahan ke obat lain, maka kelompok berubah ini berhubungan dengan penghentian pengobatan.

Untuk alasan ini, akan optimal untuk melanjutkan pengobatan yang sama. Namun pada beberapa situasi tertentu, perlu untuk mempertimbangkan perubahan dari satu obat antipsikotik ke obat lain. Misalnya, seorang pasien mungkin telah berespon dengan pengobatan awal namun masih mengalami gejala yang signifikan atau penurunan fungsi, sehingga memerlukan percobaan pengobatan yang berbeda. Alasan lain untuk mengganti obat adalah saat memulai pengobatan dengan antipsikotik LAI namun obat oral saat ini tidak tersedia dalam sediaan LAI. Perubahan pengobatan juga dapat dipertimbangkan karena preferensi pasien, ketersediaan obat, atau efek samping. Mengingat risiko kesehatan jangka panjang dari sindrom metabolik dan obesitas, maka uraian berikut ini mengulas tentang perubahan obat disebabkan alasan diabetes atau sindrom metabolic.

Dalam studi acak yang meneliti efek peralihan dari olanzapin, quetiapin, atau risperidon ke aripiprazol untuk mengurangi risiko metabolik, perubahan ke aripiprazol dikaitkan dengan perbaikan kolesterol non-HDL, trigliserida serum, dan berat badan serta sedikit pengurangan risiko-10 tahun -penyakit jantung koroner tetapi tidak ada perbedaan dalam kemungkinan memiliki sindrom metabolik. Individu yang beralih ke aripiprazol, dibandingkan dengan mereka yang tetap menggunakan pengobatan awal mereka, memiliki tingkat penghentian pengobatan yang lebih tinggi tetapi tidak menunjukkan peningkatan gejala atau rawat inap yang signifikan. Sebagai tambahan, riset *Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness* (CATIE) menunjukkan bahwa pasien yang memiliki masalah efikasi atau tolerabilitas di awal studi dapat tetap memabikan dengan obat yang berbeda di fase selanjutnya dari riset tersebut.

Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan pengobatan dapat bermanfaat bagi pasien dalam beberapa keadaan tetapi juga menunjukkan bahwa kemungkinan manfaat dan risiko dari perubahan pengobatan harus ditinjau dengan pasien dalam

Draft PNPK Skizofrenia 2022

konteks pengambilan keputusan bersama. Diskusi dengan pasien tersebut harus mempertimbangkan tujuan pemulihan pasien, potensi manfaat dari perubahan obat atau pengurangan dosis dalam hal perubahan atau pengurangan efek samping, dan potensi bahaya dari perubahan obat atau pengurangan dosis. Biasanya akan bermanfaat untuk menyertakan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan dalam diskusi tersebut.

Jumlah penelitian yang mengeksplorasi pendekatan optimal untuk mengubah obat antipsikotik bila diperlukan, sangat terbatas. Pendekatan umum adalah penurunan-silang bertahap (*gradual cross-taper*) yaitu obat antipsikotik kedua dimulai dan secara bertahap ditingkatkan dosisnya sementara obat antipsikotik awal diturunkan secara bertahap. Namun, beberapa penelitian yang tersedia tidak menunjukkan perbedaan antara penghentian bertahap dibandingkan dengan penghentian segera obat pertama. Selain itu, tidak ada perbedaan yang terlihat antara memulai antipsikotik kedua dan menghentikan antipsikotik pertama secara bersamaan dibandingkan dengan memulai antipsikotik kedua dan menunggu sebelum menghentikan agen antipsikotik pertama. Terlepas dari pendekatan yang diambil, pemantauan yang cermat sangat penting untuk menghindari risiko penurunan kepatuhan dan destabilisasi klinis jika perubahan obat dilakukan. Bergantung pada sifat farmakologis obat, termasuk profil farmakokinetik dan pengikatan reseptor, efek samping obat juga dapat muncul (misalnya, insomnia dengan peralihan ke obat yang kurang sedatif, diskinesia penarikan (*withdrawal dyskinesia*) saat pasien beralih ke obat dengan blokade reseptor dopamin D2 yang kurang kuat)

PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 7	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama	A

Klozapin pada skizofrenia resisten pengobatan

Klozapin direkomendasikan untuk individu dengan skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan, tetapi terdapat variasi dalam definisi skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan pada uji klinis dan dalam praktik. Rekomendasi dari *The Treatment Response and Resistance in Psychosis* (TRRIP) yaitu gejala yang menetap setidaknya berdurasi 12 minggu, gejala setidaknya memiliki tingkat keparahan sedang, dan terkait dengan setidaknya gangguan fungsional sedang sebagaimana ditentukan oleh skala penilaian yang divalidasi (misalnya, PANSS, BPRS, atau SANS dan SAPS untuk gejala dan skor <60 pada SOFAS sebagai ukuran fungsi). Jika percobaan pengobatan prospektif minimal 6 minggu pada dosis adekuat tidak menyebabkan pengurangan gejala lebih dari 20%, ini memberikan bukti tambahan tentang resistensi pengobatan. Harus dicatat apakah gejala persisten termasuk gejala positif, negatif, atau kognitif karena respons terhadap domain gejala ini mungkin berbeda.

Dalam hal pengobatan yang adekuat, TRRIP merekomendasikan bahwa harus dilakukan setidaknya uji coba dengan dua obat antipsikotik yang berbeda, setidaknya 6 minggu pada rentang dosis terapeutik obat untuk masing-masing dan dengan kepatuhan setidaknya 80% dari dosis yang ditentukan. Dosis terapeutik obat didefinisikan sebagai titik tengah (midpoint) rentang target untuk pengobatan akut skizofrenia menurut label produk produsen atau setara dengan 600 mg klorpromazin per hari. Kriteria konsensus mencakup setidaknya satu dari berikut: pemeriksaan level darah antipsikotik untuk menilai kepatuhan, perolehan informasi kepatuhan setidaknya dari 2 sumber (misal hitung tablet, kardeks pengobatan, laporan pasien/pelaku rawat) dan perolehan informasi tentang respon pengobatan sebelumnnya dari laporan pasien/pelaku rawat dan sumber lainnya.

Untuk tujuan klinis, definisi umumnya adalah bahwa gejala pasien tidak menunjukkan respons atau berespons parsial dan suboptimal terhadap uji coba dua obat antipsikotik minimal 6 minggu masing-masing dengan dosis obat yang adekuat, dan penggunaan obat dari kelas yang berbeda (misal, antipsikotik generasi kedua vs. antipsikotik generasi pertama). Jika tidak ada perbaikan yang signifikan setelah beberapa minggu pengobatan (misalnya,<20% perbaikan gejala), kemungkinan terjadinya perbaikan substansial (misalnya,>50% perbaikan gejala) adalah kecil dan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

uji coba obat dengan waktu lebih lama mungkin tidak diperlukan. Harus dicatat bahwa uji coba pengobatan tidak dapat dianggap adekuat jika durasi atau dosis obat menjadi terpotong dikarenakan tolerabilitas yang buruk atau jika dibatasi oleh kepatuhan yang buruk. Beberapa ahli menyarankan uji coba antipsikotik LAI sebelum menentukan pasien mengalami resistensi pengobatan.

Inisiasi Pengobatan Dengan Klozapin

Setelah pasien diidentifikasi sebagai skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan, dokter harus melibatkan pasien dalam diskusi tentang pengobatan klozapin. Percobaan klozapin tepat pada individu yang menunjukkan respons terhadap pengobatan (yaitu setidaknya 20% pengurangan gejala) namun masih memiliki gejala atau gangguan fungsi yang signifikan. Klozapin sering kurang terpakai (underuse) dan banyak pasien akan mendapat manfaat dari pertimbangan inisiasi klozapin yang lebih awal.

Diskusi tentang klozapin harus menekankan prinsip pengambilan keputusan bersama; melibatkan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung pengobatan dalam diskusi seringkali bermanfaat. Dari sudut pandang pasien, mereka menghargai upaya untuk membantu mereka untuk dapat berpikir lebih jernih dan menghentikan halusinasi atau atau waham, saat memutuskan tentang perubahan pengobatan. Sebagian besar pasien yang menerima klozapin memandangnya secara positif. Misalnya, satu survei besar terhadap individu dengan skizofrenia atau gangguan skizoafektif yang menggunakan obat antipsikotik menemukan bahwa sebagian besar dari mereka yang menggunakan klozapin mematuhi pengobatan dan menganggapnya bermanfaat, sedangkan hanya sekitar 5% yang merasa tidak membantu . Sebaliknya, sebagian besar obat antipsikotik lainnya dipandang kurang positif. Meski demikian, penting untuk tetap mengidentifikasi kekhawatiran pasien tentang klozapin dan mengatasinya sejauh mungkin. Misalnya, pasien mungkin mengungkapkan kekhawatiran tentang keharusan melakukan pemeriksaan darah untuk pemantauan atau hamabatan logistic seperti akses ke transportasi. Mereka mungkin bersedia untuk mempertimbangkan klozapin jika hambatan logistik dapat diatasi atau jika diberi informasi bahwa persyaratan pemantauan darah akan menjadi lebih jarang dari waktu ke waktu. Kekhawatiran tentang efek samping lain, seperti

Draft PNPK Skizofrenia 2022

penambahan berat badan atau mengantuk, juga dapat menyebabkan keengganan untuk beralih ke klozapin. Akan sangat membantu untuk melakukan diskusi terbuka tentang efek samping ini dan rencana yang jelas untuk pemantauan saat pengobatan berlangsung. Kelompok dukungan sebaya (peer-support group) yang memiliki pengalaman keseharian tentang cara mengatasi efek samping dapat membantu pasien membangun strategi koping yang baik tentang efek samping.

Dokter mungkin juga memiliki kekhawatiran tentang klozapin yang dapat menjadi penghalang pengobatan. Misalnya, banyak dokter memiliki pengalaman terbatas dalam menggunakan klozapin dan terkadang mengungkapkan kekhawatiran tentang beban dokumen pemantauan darah, kepatuhan pasien dengan pemantauan, dan efek samping. Banyak dokter overestimasi kemungkinan neutropenia parah dan enggan untuk memulai klozapin di secara rawat. Edukasi tentang penggunaan klozapin dan efek sampingnya dapat berguna dalam mengatasi hambatan peresepan dokter terkait klozapin.

Saat memulai pengobatan dengan klozapin, titrasi dosis lambat sangat penting untuk meminimalkan risiko kejang, hipotensi ortostatik, dan sedasi berlebihan. Peningkatan dosis besar dan cepat klozapin dapat menyebabkan kolaps kardiovaskular dan kematian, terutama pada pasien yang memakai obat depresi pernapasan seperti benzodiazepin. Dari dosis awal 12,5 mg sekali atau dua kali sehari, dosis clozapine dapat ditingkatkan paling banyak 25-50 mg/hari menjadi dosis target 300-450 mg/hari .Peningkatan dosis berikutnya, jika diperlukan, harus 100 mg atau kurang, dalam seminggu atau dua minggu. Meskipun kemanjuran sering terlihat pada dosis 300-450 mg/hari, beberapa individu mungkin memerlukan dosis klozapin yang lebih tinggi, hingga dosis harian maksimum 900 mg, untuk respon penuh. Tingkat titrasi yang lebih lambat mungkin diperlukan untuk pasien dengan episode awal skizofrenia dan pada mereka yang lebih tua, sangat lemah, atau sensitif terhadap efek samping. Mereka yang memiliki masalah sistem saraf pusat yang sudah ada sebelumnya, termasuk individu dengan sindrom delesi 22q11.2, juga memerlukan tingkat titrasi yang lebih lambat dan mungkin memiliki peningkatan risiko kejang pada dosis biasa. Penggunaan dosis terbagi dapat membantu dalam mengurangi efek samping selama titrasi dosis awal, meskipun banyak pasien pada akhirnya diobati dengan dosis tunggal sebelum tidur untuk meminimalkan sedasi siang hari dan memfasilitasi kepatuhan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pemantauan untuk manfaat terapeutik dan efek samping klozapin harus dilakukan selama fase titrasi dosis (lihat Pernyataan X). Karena titrasi klozapin berlangsung lambat, manfaat terapeutik mungkin tidak segera diketahui, dan efek samping mungkin lebih menonjol daripada manfaatnya. Dengan demikian, dapat membantu untuk memberikan edukasi dan kepastian kepada pasien tentang jadwal yang diharapkan dari efek terapeutik klozapin.

Jika klozapin dilanjutkan setelah ada kesenjangan atau jeda dalam pengobatan selama 48 jam atau lebih, maka harus dimulai kembali pada 12,5 mg sekali atau dua kali sehari. Jika dosis tersebut dapat ditoleransi dengan baik, dosis dapat ditingkatkan ke kisaran terapeutik lebih cepat daripada yang direkomendasikan untuk pengobatan awal. Jika keputusan dibuat untuk menghentikan klozapin, yang terbaik adalah mengurangi dulu dosis kecuali obat dihentikan karena alasan medis yang mendesak (misalnya, neutropenia berat, miokarditis, SNM).

Penggunaan Kadar Klozapin dalam Darah Selama Perawatan Dengan Klozapin

Saat melakukan titrasi dosis klozapin, akan berguna untuk mendapatkan kadar klozapin dalam darah dan metabolit aktif utamanya, norklozapin (N-desmethylklozapin). Kadar obat dalam darah ini juga dapat membantu jika ada keraguan tentang kepatuhan pengobatan, efikasi yang kurang atau efek samping lebih banyak dari yang diharapkan, potensi interaksi obat, atau faktor lain yang mungkin mempengaruhi kadar klozapin. Meski ada variasi substansial antara individu, tingkat klozapin pada dosis tertentu umumnya akan lebih besar pada bukan perokok daripada perokok, pada pengguna kafein berat daripada pada bukan pengguna, pada wanita dibandingkan pada pria, dan pada individu yang lebih tua daripada pada individu yang lebih muda. Selain itu, perubahan bentuk generik klozapin yang berbeda dapat menyebabkan perbedaan 5%-10% kadar darah. Kadar klozapin harus diambil pada kondisi stabil atau *steady-state* (3 hari atau lebih setelah perubahan dosis) dan pada tingkat terendah dalam pengobatan (sekitar 12 jam setelah minum obat dosis terakhir). Biasanya, pasien akan minum klozapin sebelum tidur dan kemudian diambil kadarnya keesokan paginya sebelum dosis tambahan. Tidak ada tingkat absolut klozapin yang dikaitkan dengan efikasi atau toksisitas. Pada kebanyakan pasien, kemanjuran akan tertinggi pada tingkat yang lebih besar dari 350 ng/mL klozapin,

Draft PNPK Skizofrenia 2022

tetapi beberapa pasien akan menunjukkan respon atau pencegahan kekambuhan pada tingkat serendah 200 ng/mL. Risiko terjadinya kejang meningkat dengan kenaikan kadar darah klozapin.

Seperti hasil tes laboratorium lainnya, interpretasi kadar klozapin harus mempertimbangkan konteks klinis. Misalnya, jika tingkat klozapin jauh lebih tinggi dari yang diharapkan, nilai efek samping terkait dosis dan temukan bukti klinis toksisitas. Jika status klinis pasien tidak menunjukkan tanda-tanda toksisitas klozapin, maka patikan penentuan waktu kadar obat (misalnya, puncak vs. palung) dan identifikasi potensi interaksi obat, perubahan status merokok, atau label spesimen yang salah. Jika kadarnya jauh lebih rendah dari yang diharapkan, faktor-faktor seperti kepatuhan yang buruk, metabolisme yang cepat, interaksi obat, atau perubahan status merokok mungkin juga relevan.

Biasanya, kadar norklozapin akan dilaporkan bersama dengan kadar darah klozapin. Norklozapin adalah metabolit aktif utama klozapin dan berbeda dari klozapin dalam hal efikasi dan efek samping. Namun demikian, manfaat kadar norklozapin dalam memandu keputusan klinis tidak jelas. Karena waktu paruh norklozapin lebih besar daripada waktu paruh klozapin, rasio klozapin:norklozapin kurang dari 0,5 dapat menunjukkan kepatuhan yang buruk selama hari sebelumnya atau metabolisme klozapin yang cepat (misalnya, melalui induksi CYP1A2). Rasio klozapin:norklozapin lebih besar dari 3,0 dapat menunjukkan bahwa jalur metabolisme telah jenuh atau dihambat oleh obat yang bersamaan. Pergeseran rasio dari klozapin ke norklozapin juga dapat terjadi akibat interaksi obat-obat lain atau jika yang didapatkan dari pemeriksaan adalah tingkat non-palung dari kadar obat klozapin.

Pemantauan Efek Samping Selama Perawatan Dengan Klozapin

Pemantauan keamanan selama pengobatan penting untuk meminimalkan risiko efek samping pemberian klozapin. Oleh karena risiko tertinggi neutropenia berat (Hitung Jenis Netrofil <500 /µL) terjadi dalam 6 bulan awal pengobatan klozapin, pemantauan HJN lebih sering dilakukan pada awal pengobatan dan lebih jarang dilakukan pada durasi pengobatan yang lebih lama. Kebutuhan pemantauan HJN dapat menjadi masalah umum bagi pasien tidak praktis terkait waktu dan transportasi yang dibutuhkan untuk melakukan tes darah di laboratorium. Ketersediaan alat

Draft PNPK Skizofrenia 2022

pengujian di tempat perawatan untuk hitung sel darah putih dapat mengurangi hambatan bagi pasien dan memfasilitasi pengobatan dengan klozapin.

Selain neutropenia, terapi klozapin dikaitkan dengan beberapa efek samping penting lainnya. Komplikasi jantung yang berpotensi serius dari pengobatan klozapin termasuk miokarditis dan kardiomiopati. Miokarditis jarang terjadi dan umumnya terjadi selama bulan pertama pengobatan, sedangkan kardiomiopati langka dan umumnya terjadi kemudian dalam perjalanan pengobatan. Miokarditis biasanya ditandai dengan sesak napas, takikardia, dan demam, tetapi diagnosis dapat menjadi tantangan karena sifat nonspesifik dari gejala lain, yang dapat mencakup kelelahan, nyeri dada, palpitasi, edema perifer, dan hipereosinofilia. Pada pasien yang terjadi miokarditis atau kardiomiopati dalam hubungannya dengan pengobatan klozapin, klozapin biasanya dihentikan.

Pada pasien yang diobati dengan klozapin, bisa terjadi demam singkat yang sembuh sendiri (>38°C) selama beberapa minggu pertama pengobatan klozapin; dimana demam ini merespon tindakan suportif yang diberikan. Namun, pada pasien demam, penting untuk menilai adanya komplikasi yang berpotensi mengancam jiwa, termasuk SNM, neutropenia berat, infeksi, dan miokarditis.

Efek samping lain yang berpotensi serius dari pengobatan klozapin yaitu kejang, hipotensi ortostatik, dan efek gastrointestinal. Ketika terjadi kejang dengan klozapin, biasanya terjadi pada dosis klozapine yang sangat tinggi, peningkatan dosis klozapin yang cepat, atau pergeseran level obat (terkait dengan interaksi obat-obat atau efek merokok pada metabolisme obat). Oleh karena itu, titrasi awal dosis klozapin yang lambat sangat penting, dan pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas berbahaya lainnya saat klozapin sedang dititrasi. Jika kejang terjadi dengan klozapin, penyesuaian dosis mungkin diperlukan, atau tambahan obat antikonvulsan tambahan (misalnya, valproate) dapat dipertimbangkan; dilakukan konsultasi dengan sejawat Neurologi.

Hipotensi ortostatik juga dapat terjadi dengan klozapin dan paling sering terjadi pada inisiasi pengobatan. Pasien yang lebih tua dan pasien dengan penyakit pembuluh darah perifer atau status kardiovaskular yang terganggu mungkin beresiko. Hipotensi ortostatik berat dapat menyebabkan sinkop, pusing, atau jatuh. Pasien yang mengalami hipotensi ortostatik diberikan edukasi untuk duduk di tepi tempat tidur

Draft PNPK Skizofrenia 2022

selama satu menit sebelum berdiri, bergerak perlahan saat berpindah dari berbaring atau duduk ke berdiri, dan mencari bantuan bila diperlukan. Strategi manajemen untuk hipotensi ortostatik termasuk tindakan suportif (misalnya, penggunaan *support stocking*, peningkatan asupan garam dan cairan diet), mengurangi kecepatan titrasi dosis klozapin, dan mengurangi atau membagi dosis klozapin. Sebagai upaya terakhir, pemberian fludrokortison kortikosteroid penahan garam/cairan dapat dipertimbangkan untuk meningkatkan volume intravaskular, tetapi penting untuk memperhatikan potensi efek imunosupresif dan perkembangan diabetes dengan obat ini. Untuk pasien yang mendapatkan pengobatan antihipertensi dalam waktu bersamaan, penyesuaian dosis obat mungkin diperlukan.

Efek gastrointestinal klozapin juga signifikan dan pada beberapa pasien berhubungan dengan impaksi tinja atau ileus paralitik. Olehnya itu, pasien harus segera mendapatkan perawatan medis jika mengalami konstipasi yang parah atau tidak kunjung sembuh. Untuk mencegah terjadinya konstipasi, akan sangat berguna untuk meminimalkan dosis dan jumlah obat yang berkontribusi seperti obat antikolinergik dan opioid. Aktivitas dan olahraga harus didorong untuk merangsang motilitas. Sebuah pelunak tinja (misalnya, docusate) dapat dimulai untuk pasien dengan peningkatan risiko (misalnya, pasien yang lebih tua). Jika konstipasi berkembang, pengobatan awal dapat mencakup pelunak tinja (misalnya, docusate) atau pencahar osmotik (misalnya, laktulosa , polietilen glikol, bisacodyl). Perawatan lini kedua termasuk pencahar stimulan (misalnya sodium picosulfate). Jika sembelit berlanjut, enema harus dipertimbangkan.

Efek samping yang berhubungan dengan sindrom metabolik sifatnya umum dan diamati pada bulan-bulan awal pengobatan tetapi juga dapat terjadi di tahapan lanjut pengobatan. Efek samping ini termasuk penambahan berat badan, hiperlipidemia; dan disregulasi glukosa, termasuk perkembangan diabetes mellitus. Pemantauan indeks massa tubuh, hemoglobin A1c, dan kadar lipid penting selama pengobatan klozapin, sebagaimana diuraikan dalam Pernyataan X. Jika diabetes atau hiperlipidemia teridentifikasi, harus dilakukan pengobatan. Jika terjadi kenaikan berat badan, biasanya progresif di 6 bulan pertama pengobatan, meskipun beberapa pasien terus bertambah berat badan. Pencegahan kenaikan berat badan harus menjadi prioritas utama karena penurunan berat badan sulit bagi kebanyakan pasien. Upaya campur tangan secara proaktif pada penambahan berat badan 2-5 kilogram,

Draft PNPK Skizofrenia 2022

dan obat lain yang dapat menyebabkan penambahan berat badan (misalnya, valproate) harus dikurangi atau dihentikan bila memungkinkan. Intervensi diet, seperti intervensi perilaku sehat, harus disarankan.

Pemberian metformin atau obat non-stimulan untuk menurunkan berat badan dapat dipertimbangkan. Metformin telah terbukti aman pada individu tanpa hiperglikemia dan dapat mengurangi berat badan dan membalikkan abnormalitas metabolisme pada pasien dengan obesitas atau masalah metabolisme lainnya. Lebih sedikit penelitian yang telah dilakukan dengan obat agonis peptida-1 seperti glukagon, tetapi data yang tersedia menunjukkan bahwa berat badan dan faktor risiko metabolik dikurangi oleh obat-obatan ini dibandingkan dengan plasebo. Manfaat olahraga tampaknya kecil dalam hal penurunan berat badan pada individu dengan skizofrenia. Banyak pasien skizofrenia tidak tertarik dalam aktivitas fisik, dan olahraga dapat disarankan karena manfaatnya bagi kesehatan secara keseluruhan, peningkatan kebugaran kardiorespirasi, dan aspek fungsi lainnya.

Sedasi, sialorrhea, dan takikardia diamati selama pengobatan dengan klozapin tetapi umumnya dapat dikelola secara konservatif. Sedasi paling menonjol pada fase awal pengobatan dengan klozapin, dan banyak pasien kemudian mengembangkan toleransi terhadap efek sedasi ini saat pemberian lanjutan. Namun, sedasi persisten, termasuk kantuk di siang hari dan peningkatan waktu tidur, dapat mengganggu fungsi sosial, rekreasi, dan pekerjaan. Menurunkan dosis harian, menggabungkan dosis terbagi menjadi satu dosis malam, atau mengubah ke obat antipsikotik yang kurang sedatif mungkin efektif dalam mengurangi keparahan sedasi. Kopi atau bentuk kafein lainnya dapat membantu di pagi hari tetapi juga dapat berinteraksi dengan obat-obatan (misalnya, berkontribusi terhadap takikardia; meningkatkan kadar obat dalam darah, termasuk klozapin). Menambahkan obat stimulan biasanya tidak membantu dan dapat menyebabkan efek samping tambahan. Jika sedasi atau risiko sedasi signifikan (misalnya, selama titrasi klozapin awal), pasien harus diperingatkan untuk tidak mengemudi atau terlibat dalam aktivitas yang berpotensi berbahaya.

Sialorrhea (atau hipersalivasi) juga merupakan efek samping klozapin yang sering, dapat berkontribusi pada penurunan kualitas hidup dan komplikasi seperti pneumonia aspirasi. Karena sialorrhea mungkin lebih mengganggu di malam hari, pasien mungkin disarankan untuk meletakkan handuk di atas bantal mereka dan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

menggantinya dengan handuk bersih di tengah malam untuk meminimalkan ketidaknyamanan. Pada siang hari, pasien dapat didorong untuk mengunyah permen karet tanpa gula, yang merangsang refleks menelan. Pendekatan farmakologis untuk mengatasi sialorrhea berasal dari studi kecil dan laporan kasus dan termasuk penggunaan obat antikolinergik dosis rendah atau topikal, seperti glikopirolat atau tetes mata atropin 1% sublingual . Diphenhydramine juga telah dicoba, namun karena klozapin dan antipsikotik lainnya dapat memiliki sifat antikolinergik yang signifikan dan antikolinergik memiliki efek kecil pada sialorrhea, penggunaan agen dengan efek antikolinergik tambahan harus didekati dengan hati-hati. Pada kasus refrakter yang parah, toksin botulinum juga telah digunakan.

Pasien yang sehat biasanya dapat mentolerir peningkatan denyut nadi istirahat, meskipun hal ini mungkin tidak terjadi pada pasien dengan penyakit jantung yang sudah ada sebelumnya. Pada pasien dengan takikardia yang signifikan (denyut jantung di atas 110-120 denyut per menit), EKG diperlukan, sebagaimana penilaian untuk penyebab potensial takikardia lainnya (misalnya, demam, anemia, merokok, hipertiroidisme, penyakit pernapasan, gangguan kardiovaskular, kafein, stimulan lainnya , dan efek samping obat lain). Pada awal pengobatan dengan klozapin, kemungkinan miokarditis harus dipertimbangkan. Jika takikardia disertai dengan nyeri, sesak napas, demam, atau tanda-tanda infark miokard atau masalah irama jantung, penilaian kegawatdaruratan sangat penting dilakukan. Strategi manajemen untuk takikardia dengan obat antipsikotik termasuk mengurangi dosis obat; penghentian obat dengan sifat antikolinergik atau stimulan; dan mengatasi hipotensi ortostatik, jika ada. Laporan kasus telah membahas penggunaan obat-obatan seperti agen penghambat untuk takikardia persisten dan signifikan pada pemberina klozapin. Namun demikian, pengobatan tidak diindikasikan kecuali pasien bergejala atau detak jantung pasien secara substansial lebih besar dari 120 denyut per menit karena data dari penelitian yang lebih ketat tidak tersedia dan obat-obatan ini dapat berkontribusi pada efek samping lain seperti hipotensi ortostatik.

Efek samping yang berhubungan dengan antagonisme reseptor D2 dopamin (misalnya, distonia akut, akatisia, parkinsonisme yang diinduksi obat, SNM, sindrom tardif, hiperprolaktinemia) dapat terjadi tetapi lebih jarang dengan klozapin dibandingkan dengan obat antipsikotik lainnya.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pendekatan Lain untuk Skizofrenia yang Resisten Pengobatan

Untuk pasien skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan, penting untuk melakukan tinjauan rencana pengobatan secara berkala (lihat Pernyataan 8). Selain tinjauan uji coba pengobatan sebelumnya, penting untuk meninjau perawatan psikososial yang telah diterima pasien dan apakah penambahan satu atau lebih intervensi psikososial akan bermanfaat. Misalnya, beberapa pasien mungkin belum menerima terapi perilaku kognitif untuk psikosis (CBTp) seperti yang direkomendasikan dalam Pernyataan 10 atau pasien telah diberikan CBT namun manfaat awal CBTp mungkin memudar ketika CBTp dihentikan. Dalam keadaan seperti itu, pengobatan dengan CBTp mungkin diperlukan. Melibatkan keluarga atau orang yang mendukung dalam pengobatan CBTp juga dapat membantu. Tinjauan potensi penambahan rencana pengobatan seperti itu juga dapat terjadi dengan terapi psikososial lainnya.

Optimalisasi Pengobatan Dengan Klozapin

Meskipun penelitian menunjukkan bahwa setidaknya sepertiga individu dengan skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan akan merespons klozapin, namun tetap beberapa pasien akan berespons tidak lengkap. Sebelum menyimpulkan bahwa pasien tidak berespon dengan klozapin, penting untuk memastikan bahwa target dosis adekuat telah tercapai (biasanya 300-450 mg/hari) dan kadar klozapin dan norklozapin yang stabil (*steady state*) cukup untuk menghasilkan manfaat terapeutik. Meskipun tidak ada tingkat absolut klozapin yang dikaitkan dengan efikasinya, jika ditemukan tidak ada respons dan klozapin dapat ditoleransi dengan baik, dosis klozapin harus ditingkatkan untuk mencapai kadar klozapin lebih besar dari 350 ng/mL. Dosis ini harus dilanjutkan setidaknya selama 8 minggu untuk menentukan respons, meskipun peningkatan dosis lebih lanjut juga dapat dilakukan, jika bisa toleransi. Jika tetap tidak ada bukti manfaat, kemanfaatan obat harus dinilai secara berkala terkait respon pasien, efek samping pengobatan, dan ketersediaan pilihan pengobatan yang lebih baru. Penggunaan ukuran kuantitatif secara longitudinal dapat membantu menilai fungsi dan respons keseluruhan dan mengidentifikasi gejala spesifik yang telah atau belum merespons pengobatan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Melanjutkan Klozapin dan Augmentasi Dengan Obat Lain

Untuk individu yang tidak merespon klozapin saja, dasar bukti untuk pengobatan lain masih terbatas, meskipun sejumlah pilihan telah dicoba. Augmentasi klozapin dengan obat lain tidak menunjukkan manfaat yang signifikan dalam uji coba samar ganda, meskipun beberapa manfaat dicatat dalam uji coba label terbuka dan meta-analisis. Studi-studi tersebut menggunakan augmentasi dengan obat antipsikotik lain (generasi pertama dan kedua), antikonvulsan, dan obat lain. Jika dilakukan terapi augmentasi, penting untuk mempertimbangkan potensi efek aditif obat pada efek samping dan potensi interaksi obat-obat. Tinjauan berkala terhadap rejimen pengobatan pasien juga penting untuk mengidentifikasi dan mengurangi atau menghentikan pengobatan yang tidak efektif, yang tidak lagi diperlukan, atau yang berkontribusi terhadap beban efek samping yang berlebihan. Seperti disebutkan dalam subbagian sebelumnya, penggunaan longitudinal dari ukuran kuantitatif dapat membantu dalam membuat penentuan tersebut.

Augmentasi Klozapin atau Obat Antipsikotik Lain Dengan Terapi Elektrokonvulsif

Terdapat bukti manfaat ECT dalam kombinasi dengan klozapin dibandingkan dengan klozapin. Sakit kepala dan gangguan memori yang dilaporkan pasien lebih sering dengan klozapine plus ECT dibandingkan dengan klozapin saja; namun, perbaikan gejala dan tingkat remisi pada akhir pengobatan secara signifikan lebih besar pada kelompok yang menerima ECT tambahan. Untuk alasan ini, ECT dapat dipertimbangkan untuk skizofrenia resisten klozapin, terutama pada pasien yang juga memiliki katatonia atau risiko bunuh diri yang signifikan atau yang memerlukan respons cepat karena keparahan kondisi psikiatri atau medis mereka. Untuk individu yang menunjukkan respons terhadap ECT, pemberian ECT rumatan harus dipertimbangkan sebagai tambahan klozapin.

Beberapa penelitian telah menunjukkan kemanfaataan ECT dalam kombinasi dengan obat antipsikotik selain klozapin. Khusus pada pasien yang juga mengalami katatonia atau risiko bunuh diri yang signifikan atau yang memerlukan respons cepat

Draft PNPK Skizofrenia 2022

karena tingkat keparahan kondisi psikiatri atau medis mereka, ECT dapat dipertimbangkan. Untuk individu yang menunjukkan respons terhadap ECT, pengobatan dengan ECT berdasarkan pemeliharaan dapat dipertimbangkan.

Pernyataan 8	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin	A

Pemberian klozapin pada skizofrenia dengan risiko bunuh diri

Penilaian risiko bunuh diri merupakan bagian penting dari asesmen awal, dan penilaian ulang aktif harus dilakukan untuk mereka yang berisiko atau mereka yang merespon pertanyaan skrining berkala, gejala depresi dan berpikir untuk bunuh diri. Penilaian meliputi:

- Gagasan bunuh diri saat ini, rencana bunuh diri, dan niat bunuh diri, termasuk pemikiran aktif atau pasif bunuh diri atau kematian.
- Waham dan halusinasi dengan konten yang terkait dengan bunuh diri atau dengan risiko melukai diri sendiri.
- Keputusasaan.
- Impulsivitas
- Akses ke metode bunuh diri, termasuk senjata api.
- Alasan untuk hidup (misal rasa tanggung jawab terhadap keluarga, anak-anak, atau orang lain; kepercayaan agama).

Pemberian klozapin bisa efektif dalam mengurangi perilaku bunuh diri jika risiko tetap besar meskipun telah ada pengobatan lain. Selain itu, pengobatan dengan klozapin dapat efektif dalam mengurangi tingkat upaya bunuh diri dan bunuh diri pada individu dengan skizofrenia, terlepas dari apakah kriteria formal untuk resistensi pengobatan telah terpenuhi. Ada beberapa faktor risiko perilaku bunuh diri pada individu dengan skizofrenia. Faktor risiko demografis dan historis bersifat statis,

Draft PNPK Skizofrenia 2022

sementara faktor risiko lain berpotensi dapat dimodifikasi dan dapat berfungsi sebagai target intervensi dalam menyusun rencana pengobatan. Seperti dalam situasi lain di mana pasien tampaknya tidak berespon sepenuhnya terhadap pengobatan, perhatian terhadap isu kepatuhan minum obat sangat penting. Untuk rincian memulai dan memantau pengobatan klozapin, lihat Pernyataan X sub-bagian "Inisiasi Pengobatan Dengan Klozapin," "Penggunaan Kadar Klozapin Selama Pengobatan Dengan Klozapin," dan "Pemantauan Efek Samping Selama Pengobatan Dengan Klozapin".

Pernyataan 9	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin	A

Pemberian Klozapin pada skizofrenia dengan perilaku Agresif

Pemberian klozapin bisa efektif mengurangi perilaku agresif jika risiko tetap besar meskipun ada pengobatan lain. Seperti dalam keadaan lain di mana pasien tampaknya tidak sepenuhnya merespon pengobatan, perhatian terhadap isu kepatuhan sangat penting Ada beberapa faktor risiko perilaku agresif pada individu dengan skizofrenia. Meski faktor risiko demografis dan historis bersifat statis, sejumlah faktor risiko lain berpotensi dapat dimodifikasi dan dapat berfungsi sebagai target intervensi dalam menyusun rencana pengobatan. Untuk rincian cara memulai dan memantau pengobatan klozapin, lihat Pernyataan X, sub-bagian "Inisiasi Pengobatan Dengan Klozapin," "Penggunaan Kadar Clozapine Selama Pengobatan Dengan Klozapin".

Pernyataan 10	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap tinggi meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin	A

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Obat Anti Psikotik Injeksi Jangka Panjang

Sediaan anti psikotik LAI dapat memberikan sejumlah keuntungan bagi pasien, keluarga, dan dokter, namun masih kurang dimanfaatkan.

Dengan obat antipsikotik LAI, ada kepastian yang lebih besar bahwa pasien akan menerima pengobatan secara terus menerus tidak terhenti karena hanya sedikit kesempatan untuk melewatkan dosis obat dan dokter akan segera menyadari kunjungan atau suntikan yang terlewat, menghasilkan waktu yang lebih besar untuk intervensi sebelum gejala kambuh kembali. Dikarenakan oleh peningkatan kepatuhan, keuntungan dari antipsikotik LAI yaitu potensi penurunan risiko kematian; pengurangan risiko rawat inap; dan penurunan tingkat penghentian pengobatan, termasuk penghentian karena ketidakefektifan. Manfaat lain bagi pasien termasuk rasa kontrol gejala yang secara subjektif lebih baik, kenyamanan yang lebih besar sebagai akibat dari minum obat lebih sedikit setiap hari, dan mengurangi konflik dengan anggota keluarga atau orang lain yang mendukung karena pasien merasa tidak nyaman diingatkan terus tentang minum obat. Meskipun beberapa pasien tidak ingin mengalami ketidaknyamanan dengan obat yang disuntikan, ini bukan penghalang utama bagi kebanyakan pasien. Selain itu, ketidaknyamanan seringkali dapat diminimalkan dengan menggunakan LAI generasi kedua daripada generasi pertama, yang memiliki sediaan injeksi oil-based vesicles atau menggunakan LAI volume injeksi kecil atau frekuensi pemberian yang lebih sedikit.

Sejalan dengan prinsip perawatan yang terpusat pada pasien, lebih disukai melakukan edukasi pasien tentang keberadaan obat antipsikotik LAI saat membahas aspek lain dari pengobatan antipsikotik. Banyak pasien akan menerima dan mungkin lebih memilih LAI jika diberikan informasi tentang plus dan minus LAI dalam konteks pengambilan keputusan bersama. Tingkat preferensi untuk LAI bahkan lebih tinggi di antara individu yang memiliki pengalaman pribadi dalam menerima sediaan LAI dari obat antipsikotik.

Diskusi tentang obat antipsikotik LAI sering terjadi dengan pasien yang mengalami masalah kepatuhan dengan pengobatan oral. Namun, diskusi semacam itu juga dapat terjadi di saat-saat lain. Misalnya, jika seseorang tidak merespon pengobatan dengan obat antipsikotik oral, percobaan LAI mungkin diperlukan karena

Draft PNPK Skizofrenia 2022

bisa terjadi kontinuitas terapi obat oral terputus dan tidak terdeteksi. Sediaan antipsikotik LAI juga dapat dipertimbangkan ketika pasien transisi rawat (misalnya, pasca rawat inap, atau keluar dari fasilitas koreksional), ketika kepatuhan di masa depan tidak bisa dipastikan dan risiko penurunan kepatuhan meningkat. Meskipun obat antipsikotik LAI biasanya digunakan pada individu dengan skizofrenia multi episode, beberapa penelitian telah menggunakan sediaan antipsikotik LAI lebih awal dalam perjalanan penyakit, saat tingkat kepatuhan masih buruk. Diskusi lebih awal tentang LAI juga dapat dipertimbangkan pada individu yang memiliki peningkatan risiko kepatuhan yang buruk karena kesadaran masih terbatas akan kebutuhan pengobatan atau penyalahgunaan zat yang terjadi bersamaan.

Jika keputusan telah dibuat untuk memulai pengobatan dengan LAI, aspek pemilihan obat serupa dengan aspek pemilihan obat oral dalam hal pertimbangan respons sebelumnya, tolerabilitas sebelumnya, pertimbangan farmakologis, dan profil efek samping (lihat Pernyataan X). Pasien mungkin juga memiliki preferensi dan nilai spesifik yang terkait dengan frekuensi injeksi dan jenis serta lokasi injeksi (misalnya, situs deltoid atau gluteal IM, situs perut subkutan. Karena sediaan oral dan LAI obat antipsikotik sebanding, uji coba antipsikotik oral yang sama biasanya dilakukan terlebih dahulu untuk memastikan kemanjuran dan tolerabilitas. Pasien akan mengalami efek samping pengobatan untuk jangka waktu yang lebih lama setelah penghentian obat dengan LAI dibandingkan dengan obat oral karena perbedaan farmakokinetik dalam sediaan LAI, tetapi hal ini biasanya tidak menjadi masalah jika formulasi oral telah ditoleransi dengan baik. Namun demikian, kehati-hatian diperlukan pada pasien yang pernah mengalami SNM sebelumnya.

Konversi dari dosis obat oral ke dosis antipsikotik LAI yang sesuai tergantung pada obat spesifik; pelabelan produk tiap obat menjelaskan perkiraan rasio konversi dan apakah periode pengobatan oral dan LAI secara bersamaan diperlukan. Jika pasien menggunakan obat oral yang tidak memiliki sediaan LAI yang sesuai, perubahan obat antipsikotik mungkin diperlukan jika formulasi LAI diindikasikan secara klinis atau disukai.

Saat memberikan suntikan antipsikotik LAI, penting untuk mengikuti rekomendasi untuk praktik injeksi yang aman dan tindakan pencegahan pengendalian serta instruksi dari pelabelan produk. Pelabelan produk juga berisi informasi penting

Draft PNPK Skizofrenia 2022

tentang penyimpanan dan rekonstitusi formulasi antipsikotik LAI serta informasi tentang cara menangani dosis obat yang terlewat atau terlambat.

Ada beberapa hambatan terkait penggunaan sediaan LAI obat antipsikotik. Untuk pasien, mungkin ada hambatan logistik (misalnya, akses transportasi, penitipan anak, jadwal sekolah atau kerja) yang bergantung pada frekuensi janji temu yang diperlukan untuk menerima obat antipsikotik LAI. Hambatan logistik lain untuk pasien mungkin berhubungan dengan faktor-faktor seperti biaya atau otorisasi asuransi kesehatan untuk agen antipsikotik LAI. Untuk dokter, kurangnya pengetahuan dan pengalaman yang terbatas dalam menggunakan obat antipsikotik LAI berkontribusi terhadap penggunaan yang kurang. Keterampilan dan pengalaman dalam memberikan suntikan mungkin kurang, dan staf perawat mungkin tidak tersedia untuk memberikan suntikan.

Hambatan tambahan lainnnya terkait dengan keputusan untuk menyarankan obat antipsikotik LAI. Dokter sering tidak mempertimbangkan obat antipsikotik LAI sebagai pilihan pengobatan bahkan ketika penggunaan tersebut sesuai. Selanjutnya, dokter mungkin over-estimasi kepatuhan pasien dengan obat oral ketika mempertimbangkan manfaat relatif dari LAI atau under-estimasi penerimaan LAI pada pasien. Di tingkat organisasi, mungkin ada kekurangan sumber daya, ruang, atau personel terlatih untuk memberikan suntikan . Dengan demikian, alur kerja mungkin perlu disesuaikan, bangun kemitraan dengan dokter layanan primer untuk pemberian injeksi atau upaya bersama lainnya untuk mengatasi hambatan logistik dan klinis bagi pasien menggunakan antipsikotik LAI.

ft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 11	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan anti psikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI	A

Pemberian Antikolinergik untuk Distonia Akut

Distonia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai

> [a] kontraksi otot yang abnormal dan berkepanjangan di mata (krisis okulogirik), kepala, leher (torticollis atau retrocollis), anggota badan, atau batang tubuh yang berkembang dalam beberapa hari setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal. (Asosiasi Psikiatri Amerika 2013a, hal. 711)

Spasme distonik otot aksial sepanjang medula spinalis dapat menyebabkan opisthotonos, di mana kepala, leher, dan tulang belakang mengalami hiperekstensi dalam posisi melengkung. Distonia akut juga dapat muncul sebagai spasme laring yang mengancam jiwa, yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk bernapas, namun ini jarang ditemukan. Distonia akut onsetnya tiba-tiba dan menyakitkan dan dapat menyebabkan pasien sangat tidak nyaman. Karena penampilan distonia akut yang dramatis, profesional kesehatan yang tidak terbiasa dengan kondisi ini mungkin salah mengaitkan reaksi ini dengan tanda katatonik atau perilaku yang tidak biasa dari pasien, dan krisis okulogirik terkadang dapat disalahartikan sebagai indikasi aktivitas kejang. Pada individu yang diobati dengan FGA, diperkirakan hingga 10% pasien dapat mengalami episode distonik akut, dan dengan obat antipsikotik generasi kedua tingkat distonia akut kurang dari 2%. Faktor tambahan yang meningkatkan risiko distonia akut dengan obat antipsikotik termasuk usia muda, jenis kelamin laki-laki, etnis, penggunaan kokain baru-baru ini, dosis obat yang tinggi, dan rute pemberian obat intramuscular.

Ada sejumlah studi klinis obat antikolinergik pada distonia akut yang terkait terapi antipsikotik. Namun demikian, sejumlah besar pengalaman klinis menunjukkan bahwa distonia akut dapat diatasi dengan pemberian difenhidramin, antagonis reseptor histamin dengan sifat antikolinergik. Biasanya diberikan secara intramuskular untuk mengobati distonia akut, tetapi juga dapat diberikan secara intravena dalam situasi darurat, seperti distonia akut yang berhubungan dengan laringospasme. Sebagai alternatif, benztropin juga dapat diberikan secara intramuskular. Setelah distonia akut teratasi, mungkin perlu melanjutkan pengobatan antikolinergik oral untuk

Draft PNPK Skizofrenia 2022

mencegah kekambuhan, setidaknya sampai perubahan lain dalam pengobatan terjadi seperti mengurangi dosis obat atau mengubah ke obat antipsikotik yang cenderung tidak terkait dengan distonia akut. Biasanya, obat seperti benztropin atau triheksifenidil digunakan untuk tujuan ini karena waktu paruh difenhidramin oral yang lebih pendek dan kebutuhan akan dosis yang lebih sering.

Terlepas dari obat antikolinergik yang dipilih, penting untuk menggunakan dosis terendah yang mampu mengatasi distonia akut dan melanjutkan pengobatan antikolinergik dalam waktu tersingkat yang diperlukan untuk mencegah distonia berulang. Setelah beberapa minggu hingga bulan, obat antikolinergik dapat dikurangi atau dihentikan tanpa terulangnya distonia atau memburuknya gejala neurologis yang diinduksi antipsikotik. Obat-obatan dengan efek antikolinergik dapat mengakibatkan ragam masalah pada pasien, seperti gangguan kualitas hidup, gangguan kognisi, dan komplikasi kesehatan yang signifikan. Mulut kering karena efek antikolinergik dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi, dan minum cairan berkalori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Obat dengan efek antikolinergik juga dapat memicu glaukoma sudut tertutup akut, meski pasien glaucoma-dalam-pengobatan dapat mentoleransi obat ini dengan pemantauan yang cermat. Efek samping perifer lainnya dari obat antikolinergik mencakup penglihatan kabur, sembelit, takikardia, retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misalnya, hipertermia dalam cuaca panas), dan efek antikolinergik sentral dapat mencakup gangguan pembelajaran dan memori dan kognisi yang melambat. Individu yang lebih tua dapat sangat sensitif terhadap efek antikolinergik ini dan dapat muncul masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi). Selain itu, penting untuk mempertimbangkan efek samping antikolinergik yang terkait dengan obat lain yang dikonsumsi pasien, seperti obat antipsikotik, beberapa obat antidepresan, obat urologi (misalnya, oksibutinin), dan antihistamin nonselektif (misalnya, hidroksizin, difenhidramin).

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 12	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik	A

Tatalaksana pasien skizofrenia dengan parkinsonisme

Parkinsonisme yang diinduksi obat, pada DSM-5 disebut parkinsonisme yang diinduksi neuroleptik dan parkinsonisme yang diinduksi obat lainnya didefinisikan sebagai

> [p]arkinsonian tremor, kekakuan otot, akinesia (yaitu, kehilangan gerakan atau kesulitan memulai gerakan), atau bradikinesia (yaitu, memperlambat gerakan) yang berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (misalnya, neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal. (Asosiasi Psikiatri Amerika 2013a, hal. 709)

Gejala parkinsonisme yang diinduksi obat ini bergantung pada dosis dan umumnya teratasi dengan penghentian obat antipsikotik. Penting untuk dipahami bahwa parkinsonisme yang diinduksi obat dapat mempengaruhi fungsi emosional dan kognitif, kadang-kadang tanpa adanya gejala motorik yang terdeteksi. Akibatnya, sulit untuk membedakan antara gejala negatif skizofrenia atau depresi yang menyertai dengan parkinsonisme yang diinduksi obat. Selain itu, fitur emosional dan kognitif dari parkinsonisme yang diinduksi obat dapat menjadi tidak menyenangkan secara subyektif dan dapat berkontribusi pada kepatuhan pengobatan yang buruk.

Sejumlah pendekatan dapat diambil ketika pasien mengalami parkinsonisme yang diinduksi obat. Pengurangan dosis obat antipsikotik, jika memungkinkan, sering membantu dalam mengatasi parkinsonisme. Pada beberapa individu, mungkin tepat untuk mengubah obat antipsikotik menjadi obat dengan kemungkinan parkinsonisme yang lebih rendah. Untuk individu yang sangat sensitif terhadap parkinsonisme yang diinduksi obat, klozapin dapat dipertimbangkan. Namun, sebelum mengurangi dosis obat atau mengganti obat antipsikotik lain, harus dipertimbangkan antara manfaat dari pengurangan parkinsonisme dibanding potensi peningkatan gejala psikotik.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pemantauan yang cermat untuk kekambuhan gejala selalu penting ketika membuat perubahan atau mengurangi dosis obat antipsikotik. Penggunakan ukuran kuantitatif dapat membantu dalam hal ini.

Pilihan lain adalah penggunaan obat antikolinergik untuk jangka pendek, sampai perubahan dosis atau perubahan obat dapat terjadi, atau jangka panjang, jika perubahan dosis atau perubahan obat tidak bisa dilakukan. Obat antikolinergik dimulai hanya setelah gejala parkinson terlihat. Namun, beberapa individu mungkin berada pada peningkatan risiko terjadi parkinsonisme (misalnya, mereka dengan parkinsonisme yang berat dengan pengobatan sebelumnya), dan penggunaan profilaksis obat antikolinergik pada situasi ini mungkin dapat dibenarkan.

Biasanya, obat seperti benztropin atau triheksifenidil digunakan untuk mengobati parkinsonisme yang diinduksi obat karena difenhidramin memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan kemungkinan sedasi yang lebih besar. Namun, diphenhydramine oral atau intramuskular juga dapat digunakan secara akut. Rincian tambahan tentang obat-obatan ini diberikan pada Tabel X. Perlu juga dicatat bahwa gejala parkinsonisme yang berbeda (misalnya, kekakuan, tremor, akinesia) mungkin memiliki respons yang berbeda terhadap obat antikolinergik, dan pendekatan pengobatan yang berbeda mungkin diperlukan untuk mengatasi masing-masing obat tersebut. gejala-gejala ini. Parkinsonisme juga harus dibedakan dari tardive diskinesia, yang dapat diperburuk dengan penggunaan obat antikolinergik.

Jika obat antikolinergik digunakan, penting menyesuaikan obat dengan dosis terendah yang mampu mengobati gejala parkinson. Selain itu, penting juga untuk menggunakan obat dalam waktu sesingkat mungkin. Setelah beberapa minggu hingga bulan, obat antikolinergik sudah dapat dikurangi atau dihentikan tanpa kambuhnya parkinsonisme atau perburukan gejala neurologis akibat antipsikotik lainnya. Obat-obatan dengan efek antikolinergik dapat mengakibatkan berbagai kesulitan bagi pasien, termasuk gangguan kualitas hidup, gangguan kognisi, dan komplikasi kesehatan yang signifikan. Mulut kering karena efek antikolinergik dikaitkan dengan peningkatan risiko komplikasi gigi dan minum cairan berkalori tinggi sebagai respons terhadap mulut kering dapat berkontribusi pada penambahan berat badan. Obat dengan efek antikolinergik juga dapat memicu glaukoma sudut tertutup

Draft PNPK Skizofrenia 2022

akut, meskipun pasien dengan glaucoma-dalam-pengobatan tampaknya dapat mentoleransi obat ini dengan pemantauan yang cermat.

Efek samping perifer lainnya dari obat antikolinergik mencakup penglihatan kabur, sembelit, takikardia, retensi urin, dan efek pada termoregulasi (misalnya, hipertermia dalam cuaca panas dan efek antikolinergik sentral dapat mencakup gangguan pembelajaran dan memori dan kognisi yang melambat. Individu yang lebih tua dapat sangat sensitif terhadap efek antikolinergik ini dan dapat mengembangkan masalah seperti retensi urin, kebingungan, impaksi tinja, dan toksisitas antikolinergik (dengan delirium, mengantuk, dan halusinasi. Selain itu, penting untuk mempertimbangkan efek samping antikolinergik yang terkait dengan obat lain yang dikonsumsi pasien, seperti obat antipsikotik, beberapa obat antidepresan, obat urologi (misal oxybutynin) antihistamin non-selektif (misal hidroksizin, difenhidramin).

Amantadine obat alternatif selain antikolinergik untuk mengatasi parkinsonisme yang diinduksi obat. Studi amantadine memiliki sampel kecil, tetapi bukti yang tersedia dan pengalaman klinis menunjukkan bahwa amantadine mungkin memiliki manfaat yang sebanding atau sedikit lebih sedikit daripada agen antikolinergik dalam mengobati parkinsonisme yang diinduksi obat. Dengan tidak adanya sifat antikolinergik, efek samping seperti gangguan kognitif, kurang mengemuka dengan amantadine dibandingkan dengan agen antikolinergik. Efek samping yang umum dengan amantadine termasuk mual, pusing, insomnia, gugup, gangguan konsentrasi, kelelahan, dan livedo reticularis. Halusinasi dan pikiran untuk bunuh diri juga telah dilaporkan, seperti halnya peningkatan frekuensi kejang pada individu dengan gangguan kejang yang sudah ada sebelumnya.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

TABEL 14. Obat untuk pengobatan parkinsonisme yang diinduksi obat

	Amantadin	**Benztropin mesilat**	**Difenhidramin**	**Triheksifenidil hidroklorida**
Penggunaan biasa	Parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme	Distonia akut, parkinsonisme
Mekanisme aksi	Antagonis reseptor NMDA tidak kompetitif (lemah)	Antagonis muskarinik	Antagonis histamin H1	Antagonis muskarinik
Formulasi yang tersedia (mg, kecuali dinyatakan lain)	-Tablet: 100 -Tablet, lepas diperpanjang: 129, 193, 258 -Kapsul: 100 -Kapsul, berisi cairan: 100 -Kapsul, rilis diperpanjang: 68.5, 137 -Sirup oral: 50/5 mL	-Tablet: 0,5, 1, 2 -Larutan, injeksi: 1/mL (2 mL)	-Kapsul: 25, 50 -Eliksir oral: 12,5/5 mL -Larutan oral: 12,5/5 mL, 6,25/1 mL -Tablet: 25, 50 -Solusi injeksi: 50/1 mL -Formulasi bermerek lain tersedia untuk meredakan alergi	Oral: 0,4/mL (473 mL) Tablet: 2, 5
Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	-Tablet atau kapsul rilis segera: 100–300 -Tablet rilis diperpanjang: 129–322	-Tablet: 0,5–6,0 -Solusi, injeksi: 1-2	-Oral: 75–200 -Solusi, injeksi: 10–50	Oral: 5–15
Ketersediaan hayati	86%-94%	29%	40%–70%	100%
Waktu ke level puncak (jam)	Rilis segera: 2–4 Rilis diperpanjang: 7,5– 12	Oral: 7 IM: menit	1-4	1.3
Ikatan protein	67%	95%	76%–85%	Tidak diketahui
Metabolisme	Terutama ginjal	hati	hati	Tidak diketahui
Enzim metabolisme / transporter	Substrat pengangkut kation organik 2	Substrat CYP2D6 (kecil)	N-demetilasi hati secara ekstensif melalui CYP2D6; demetilasi kecil melalui CYP1A2, CYP2C9, dan CYP2C19; menghambat CYP2D6 (lemah)	Tidak ada yang diketahui

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Metabolisme	Beberapa; aktivitas yang tidak diketahui	Tidak diketahui	Tidak aktif	Tidak diketahui
Waktu paruh eliminasi (jam)	16–17	7	4–8	4
Pengeluaran	Urine 85% tidak berubah; 0,6% tinja	Air seni	Urine (sebagai metabolit dan obat tidak berubah)	Urin dan empedu
Gangguan hati	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat di label obat
Gangguan ginjal	Waktu paruh eliminasi meningkat dengan gangguan ginjal	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat di label obat	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan; namun, interval pemberian dosis mungkin perlu ditingkatkan atau dosis dikurangi pada individu yang lebih tua dan mereka yang memiliki gangguan ginjal	Tidak ada penyesuaian dosis yang dicatat dalam pelabelan
Komentar	Penghapusan yang dapat diabaikan dengan dialisis; jangan menghancurkan atau membagi produk rilis diperpanjang	Onset aksi dengan dosis IV sebanding dengan IM	-Total dosis harian biasanya dibagi menjadi 3-4 dosis per hari. -Dosis harian maksimum 300 mg untuk oral dan 400 mg untuk IM/IV, dengan dosis maksimum 100 mg untuk IV/IM - Dosis IV dengan kecepatan 25 mg/menit; Dosis IM dengan injeksi IM dalam karena injeksi subkutan atau intradermal dapat menyebabkan nekrosis lokal	

[a]Tabel ini mencakup informasi yang dikumpulkan dari berbagai sumber. Informasi rinci tentang masalah seperti rejimen dosis, penyesuaian dosis, prosedur pemberian obat, tindakan pencegahan penanganan, dan penyimpanan dapat ditemukan di label produk. Disarankan agar pembaca berkonsultasi dengan informasi pelabelan produk untuk informasi resmi tentang obat-obatan ini

*Singkatan.*CYP = sitokrom P450; NMDA=N-metil-D-aspartat.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 13	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik	A

Tatalaksana untuk Akatisia

Akatisia akut yang diinduksi obat didefinisikan dalam DSM-5 sebagai

> keluhan subjektif gelisah, sering disertai dengan gerakan berlebihan yang diamati (misalnya, gerakan kaki gelisah, goyang dari kaki ke kaki, mondar-mandir, ketidakmampuan untuk duduk atau berdiri diam), berkembang dalam beberapa minggu setelah memulai atau menaikkan dosis obat (seperti neuroleptik) atau setelah mengurangi dosis obat yang digunakan untuk mengobati gejala ekstrapiramidal.

Akathisia terkadang sulit dibedakan dari agitasi psikomotor yang terkait psikosis, yang mengarah ke peningkatan dosis obat antipsikotik yang mengarah pada peningkatan lebih lanjut pada akatisia. Bahkan dalam bentuk ringan di mana pasien mampu mengendalikan sebagian besar gerakan, akatisia seringkali sangat menganggu pasien dan sering menjadi penyebab ketidakpatuhan pengobatan antipsikotik. Jika dibiarkan berlanjut, akatisia dapat berkontribusi pada perasaan disforia dan, dalam beberapa kasus, perilaku bunuh diri. Tingkat akatisia yang dilaporkan bervariasi dari 10%-15% hingga sepertiga pasien yang diobati dengan obat antipsikotik, bahkan ketika menggunakan obat antipsikotik generasi kedua.

Sejumlah pendekatan dapat diambil ketika pasien mengalami akatisia yang diinduksi antipsikotik. Pengurangan dosis obat antipsikotik, jika memungkinkan, sering membantu dalam mengurangi akatisia. Pada beberapa individu, mungkin tepat untuk mengubah obat antipsikotik menjadi obat dengan kemungkinan akatisia yang lebih rendah. Namun, sebelum mengurangi dosis obat atau mengganti ke obat antipsikotik

Draft PNPK Skizofrenia 2022

lain, harus dipertimbangkan antara kemanfaatan penurunan akatisia terhadap potensi peningkatan gejala psikotik. Pemantauan yang cermat untuk kekambuhan gejala selalu penting ketika membuat perubahan atau mengurangi dosis obat antipsikotik, dan penggunaan ukuran kuantitatif dapat membantu dalam hal ini.

Obat benzodiazepin, termasuk lorazepam dan klonazepam, juga dapat membantu dalam pengobatan akatisia. Di antara efek samping lainnya, mengantuk dan kesulitan kognitif dapat dikaitkan dengan penggunaan benzodiazepine. Selain itu, masalah koordinasi akibat benzodiazepin dapat meningkatkan risiko jatuh, terutama pada individu yang lebih tua. Meskipun benzodiazepin jauh lebih aman daripada obat penenang yang lebih tua, depresi pernapasan dapat terlihat dengan benzodiazepin dosis tinggi, terutama dalam kombinasi dengan alkohol, obat penenang lainnya, atau opioid. Perhatian penting dalam meresepkan benzodiazepin untuk individu dengan sleep apnea. Individu yang diobati dengan benzodiazepin juga dapat meminumnya dalam jumlah yang lebih tinggi atau lebih sering dari yang dimaksudkan. Pada beberapa pasien, gangguan penyalahgunaan obat penenang, hipnotis, atau ansiolitik dapat terjadi, terutama pada individu dengan diagnosis gangguan penyalahgunaan alkohol di masa lalu atau saat ini atau gangguan penyalahgunaan zat lain.

Pilihan lain untuk pengobatan akatisia adalah agen penghambat -adrenergik propranolol, biasanya diberikan dalam dosis terbagi, dengan total dosis harian 30-120 mg. Saat menggunakan propranolol, penting untuk memantau tekanan darah dengan peningkatan dosis dan mengenali bahwa mengonsumsi propranolol dengan makanan kaya protein dapat meningkatkan bioavailabilitas hingga 50%. Selain itu, propranolol dimetabolisme oleh CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19, dan CYP3A4, yang dapat berkontribusi pada interaksi obat-obat. Beberapa literatur juga menunjukkan bahwa mirtazapine dapat mengurangi akatisia pada beberapa pasien. Akatisia cenderung tidak merespon agen antikolinergik.

Pernyataan 14	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan akatisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik.	A

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tatalaksana Tardif Diskinesia

Sindrom tardif adalah gangguan gerakan involunter abnormal persisten yang disebabkan oleh paparan obat antipsikotik secara terus-menerus, yang paling umum adalah tardif diskinesia, tardif distonia, dan tardif akathisia. Tardif ini dimulai di fase lanjutan pengobatan dibanding distonia akut, akatisia, atau parkinsonisme yang diinduksi obat, dan tardif bertahan dan bahkan dapat meningkat, meskipun dosis antipsikotik dikurangi atau dihentikan. Biasanya, tardive dyskinesia muncul sebagai "gerakan athetoid atau choreiform yang tidak disengaja (berlangsung setidaknya beberapa minggu) umumnya pada lidah, wajah dan rahang bawah, dan ekstremitas (tetapi kadang-kadang melibatkan diafragma faring, atau otot batang)" sedangkan distonia tardive dan akatisia tardive menyerupai fenomenologi distonia dan akatisia fase akut.

Diskinesia tardif dilaporkan setelah terpapar salah satu obat antipsikotik yang tersedia. Ini terjadi pada tingkat sekitar 4% -8% per tahun pada pasien dewasa yang diobati dengan obat antipsikotik generasi pertama, risiko yang tampaknya setidaknya tiga kali jika dibandingkan obat antipsikotik generasi kedua. Berbagai faktor dikaitkan dengan kerentanan yang lebih besar terhadap tardive dyskinesia, termasuk usia lebih dari 55 tahun; jenis kelamin perempuan; ras/etnis kulit putih atau Afrika; adanya gangguan mood, cacat intelektual, atau cedera sistem saraf pusat; dan akatisia masa lalu atau saat ini, parkinsonisme yang signifikan secara klinis, atau reaksi distonik akut.

Evaluasi sindrom tardive penting dalam mengidentifikasinya, meminimalkan perburukan, dan memulai pengobatan yang diindikasikan secara klinis. Namun, evaluasi risiko tardive dyskinesia diperumit oleh fakta bahwa gerakan diskinetik dapat diamati dengan pengurangan dosis obat antipsikotik, yang disebut diskinesia penarikan-muncul atau withdrawal-emergent dyskineasia. Fluktuasi gejala juga sering terjadi dan dapat dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti stresor psikososial. Selanjutnya, diskinesia spontan, yang secara klinis tidak dapat dibedakan dari diskinesia tardive, telah terdapat pada pasien usia lanjut sebelum pemberian obat antipsikotik dan hingga 20% pasien yang tidak pernah diobati dengan skizofrenia kronis.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Penilaian pasien secara teratur untuk sindrom tardive melalui pemeriksaan klinis atau melalui penggunaan alat evaluasi terstruktur dapat membantu dalam mengidentifikasi sindrom tardive, memperjelas kemungkinan etiologinya, memantau perjalanan longitudinalnya, dan menentukan efek dari perubahan pengobatan atau perawatan untuk tardive dyskinesia. AIMS dan DISCUS adalah contoh alat tersebut. Saat menggunakan skala seperti AIMS atau DISCUS, perlu dicatat bahwa tidak ada ambang skor spesifik yang menunjukkan perlunya intervensi, meskipun rentang skor dicatat sesuai dengan gejala ringan, sedang, dan berat. Sebagai tambahan, skor total yang sama dapat dikaitkan dengan manifestasi klinis yang berbeda secara signifikan dan dampak yang bervariasi pada pasien. Pasien, anggota keluarga, dan orang lain yang mendukung pengobatan mungkin dapat memberikan informasi tentang permulaan gerakan; perjalanan longitudinal mereka dalam kaitannya dengan pengobatan atau pencetus lainnya; dan dampaknya terhadap fungsi, status kesehatan (termasuk masalah pergigian) dan kualitas hidup.

Meskipun sebagian besar pasien yang mengalami tardive dyskinesia memiliki gejala ringan, sebagian kecil dengan derajat sedang atau berat. Dalam keadaan seperti itu, penilaian untuk kontributor lain untuk gangguan gerakan juga diperlukan . Selain pemeriksaan neurologis dan riwayat lengkap gejala motorik dan pengobatan masa lalu dan saat ini, riwayat dan tes laboratorium mencakup tes fungsi hati, tes fungsi tiroid, kalsium serum, hitung darah lengkap, dan antibodi antifosfolipid. Tergantung pada hasil anamnesis dan evaluasi, studi tambahan dapat diindikasikan (misalnya, seruloplasmin untuk penyakit Wilson; MRI otak untuk perubahan ganglia basal dengan penyakit Huntington, stroke atau luka lainnya; pungsi lumbal untuk ensefalitis reseptor anti-NMDA). Jika gerakan diskinesia dimulai atau meningkat dalam konteks pengurangan dosis antipsikotik, penting untuk menilai perjalanan gejala longitudinal hingga beberapa bulan karena pengurangan spontan atau resolusi diskinesia dapat terjadi.

Jika tidak ada identifikasi etiologi yang berkontribusi dan diskinesia tardive sedang hingga berat atau melumpuhkan tetap ada, direkomendasikan pengobatan dengan inhibitor reversibel dari VMAT2. Pengobatan dengan inhibitor VMAT2 juga dipertimbangkan untuk pasien dengan tardive dyskinesia ringan berdasarkan faktor-faktor seperti preferensi pasien, gangguan terkait, atau efek pada fungsi psikososial. Tabel 12 menunjukkan karakteristik inhibitor VMAT2 yang ada.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Draft PNPK Skizofrenia 2022

TABEL 15. Inhibitor reversibel dari transporter monoamina vesikular manusia tipe 2a

	Deutetrabenazine	**Tetrabenazin**	**Valbenazine**
Formulasi yang tersedia (mg)	Tablet: 6, 9, 12	Tablet: 12,5, 25	Kapsul: 40, 80
Kisaran dosis tipikal (mg/hari)	12–48	25–75	40–80
Ketersediaan hayati	80%	75%	49%
Waktu ke level puncak (jam)	3-4	1-2	0,5-1
Ikatan protein	60%–68% (α-HTBZ) 59%–63% (β-HTBZ)	82%–85% 60%–68% (α-HTBZ) 59%–63% (β-HTBZ)	>99% 64% -HTBZ
Metabolisme	hati	hati	hati
Enzim metabolisme / transporter	Substrat utama CYP2D6, substrat minor CYP1A2 dan CYP3A4	Substrat utama CYP2D6	Substrat utama CYP3A4, substrat minor CYP2D6
Metabolisme	Deuterated -HTBZ dan -HTBZ: aktif	-HTBZ, -HTBZ, dan Odealkilasi HTBZ: aktif	-HTBZ: aktif
Waktu paruh eliminasi (jam)	Deuterated -HTBZ dan -HTBZ: 9–10	-HTBZ: 4–8 -HTBZ: 2–4	15–22
Pengeluaran	Urine: ~75%–85% berubah Kotoran: ~8%-11%	Urine: ~75% berubah Feses: ~7%–16%	Urin: 60% Kotoran: 30%
Gangguan hati	Kontraindikasi	Kontraindikasi	Dosis maksimum 40 mg setiap hari dengan gangguan sedang hingga berat (skor Child Pugh 7-15)
Gangguan ginjal	tidak ada informasi tersedia	tidak ada informasi tersedia	Penggunaan tidak dianjurkan pada gangguan ginjal berat (CrCl < 30 mL/menit)
Efek samping yang umum	Sedasi	Sedasi, depresi, efek ekstrapiramidal, insomnia, akatisia, kecemasan, mual, jatuh	Sedasi
Pengaruh makanan pada bioavailabilitas	Makanan mempengaruhi konsentrasi maksimal. Kelola dengan makanan. Telan tablet utuh dan jangan	Tidak terpengaruh oleh makanan	Dapat dikonsumsi dengan atau tanpa makanan. Makanan tinggi lemak menurunkan Cmax dan AUC untuk

Draft PNPK Skizofrenia 2022

	dikunyah, dihancurkan, atau dihancurkan.			valbenazine, tetapi nilai untuk metabolit aktif (α-HTBZ) tidak berubah.
Komentar	-Berikan dalam dosis terbagi; meningkat dari dosis awal 12mg/hari sebesar 6mg/minggu menjadi dosis maksimum 48 mg/hari. Dosis ulangan untuk penghentian pengobatan lebih dari 1 minggu. -Ikuti pelabelan produk jika beralih dari tetrabenazine ke deutetrabenazine. Jangan melebihi total dosis harian 36 mg/hari (18 mg/dosis) pada metabolisme CYP2D6 yang buruk atau pasien yang menggunakan inhibitor CYP2D6 yang kuat. -Kaji EKG sebelum dan sesudah meningkatkan dosis harian di atas 24 mg pada pasien dengan risiko perpanjangan QTc. -Hindari penggunaan pada pasien dengan sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6).	-Berikan dalam dosis terbagi; meningkat dari dosis awal 25-50 mg/hari sebesar 12,5 mg/minggu hingga maksimum 150-200 mg/hari. Dosis ulangan untuk penghentian pengobatan lebih dari 5 hari. -Tes status metabolisme CYP2D6 sebelum pemberian dosis >50 mg/hari. -Jangan melebihi 50 mg/hari pada metabolisme yang buruk atau pada pasien yang diobati dengan inhibitor kuat CYP2D6. -Hindari penggunaan pada pasien dengan sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6).	-Mulai pada 40 mg/hari dan tingkatkan menjadi 80 mg/hari setelah 1 minggu. Kelanjutan 40 mg/hari dapat dipertimbangkan untuk beberapa pasien. -Penggunaan tidak dianjurkan dengan penginduksi CYP3A4 yang kuat. Dosis yang dikurangi dianjurkan dengan penggunaan bersama inhibitor CYP3A4 atau CYP2D6 yang kuat atau pada metabolisme CYP2D6 yang buruk. -Hindari penggunaan pada pasien dengan sindrom QT panjang bawaan, dengan aritmia yang terkait dengan interval QT yang berkepanjangan, atau dengan risiko lain untuk perpanjangan QT (misalnya, obat yang diketahui memperpanjang interval QTc, penurunan metabolisme melalui CYP2D6 atau CYP3A4).

[a]Tabel ini mencakup informasi yang dikumpulkan dari berbagai sumber. Informasi rinci tentang masalah seperti rejimen dosis, penyesuaian dosis, prosedur pemberian obat, tindakan pencegahan penanganan, dan penyimpanan dapat ditemukan di label produk. Disarankan agar pembaca berkonsultasi dengan informasi pelabelan produk untuk informasi resmi tentang obat-obatan ini.

Draft PNPK Skizofrenia 2024

[b]Nama dagang AS yang paling umum disertakan untuk referensi saja. Pada saat publikasi, beberapa dari produk ini mungkin hanya diproduksi sebagai produk generik.

[c]Semua inhibitor VMAT2 dikontraindikasikan dalam waktu 2 minggu dari inhibitor monoamine oksidase, dalam waktu 20 hari setelah reserpin, atau pada pasien dengan ide bunuh diri aktif atau depresi yang tidak diobati. Tetrabenazine dan deutetrabenazine membawa peringatan kotak terkait dengan depresi dan ide bunuh diri pada pasien dengan penyakit Huntington.

Singkatan. AUC=luas di bawah kurva; C max = konsentrasi plasma maksimum; CrCl=klirens kreatinin; CYP = sitokrom P450; EKG=elektrokardiogram; HTBZ = dihidrotetrabenazin.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Secara umum, deutetrabenazine atau valbenazine lebih disukai daripada tetrabenazine karena basis bukti yang lebih besar mendukung penggunaannya. Selain itu, tetrabenazine memiliki waktu paruh yang lebih pendek dan tingkat depresi terkait yang lebih besar bila digunakan dalam pengobatan pasien dengan penyakit Huntington. Faktor lain yang dapat mempengaruhi pilihan inhibitor VMAT2 berhubungan dengan fungsi hati atau ginjal; tetrabenazine dan deutetrabenazine merupakan kontraindikasi pada individu dengan gangguan hati, sedangkan valbenazine tidak dianjurkan untuk digunakan pada individu dengan gangguan ginjal berat. Metabolisme obat-obatan ini juga agak berbeda. Meskipun semua obat ini adalah substrat untuk CYP2D6 dan CYP3A4, tetrabenazine dan deutetrabenazine adalah substrat utama untuk CYP2D6, sedangkan valbenazine adalah substrat utama untuk CYP3A4. Akibatnya, status metabolisme CYP2D6 pasien 116 APA atau penggunaan obat bersamaan yang mempengaruhi enzim metabolik ini dapat mempengaruhi pilihan inhibitor VMAT2. Dalam hal efek samping, obat-obatan ini umumnya ditoleransi dengan baik, dengan gejala sedasi yang paling umum. Dalam studi awal tetrabenazine pada pasien dengan penyakit Huntington, tingkat depresi yang signifikan dicatat serta kekhawatiran tentang ide dan perilaku bunuh diri. Namun, dalam studi deutetrabenazine dan valbenazine pada pasien dengan tardive dyskinesia, tidak ada peningkatan nyata dalam depresi atau ide bunuh diri baik dalam bagian acak dari uji klinis atau dalam periode perpanjangan label terbuka yang lebih lama. Namun demikian, depresi atau ide bunuh diri dapat terjadi selama pengobatan untuk tardive dyskinesia,

Uji klinis kecil dan rangkaian kasus telah memeriksa pengobatan lain untuk tardive dyskinesia. Dosis obat antipsikotik yang lebih rendah dapat dipertimbangkan, meskipun bukti untuk pendekatan ini minimal dan potensi manfaat perlu dipertimbangkan terhadap kemungkinan gejala berulang atau kambuh. Beberapa manfaat telah dicatat dengan benzodiazepine, meskipun potensi manfaat harus dipertimbangkan terhadap potensi efek samping dari obat-obatan ini, termasuk mengantuk, kesulitan kognitif, masalah dengan koordinasi, dan risiko penyalahgunaan atau pengembangan gangguan penggunaan obat penenang. Dalam dosis tinggi dan terutama dalam kombinasi dengan alkohol, obat penenang lainnya, atau opioid, depresi pernapasan dapat terjadi. Perubahan terapi antipsikotik ke obat dengan potensi lebih rendah (terutama klozapin) juga dapat dikaitkan dengan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

penurunan tardive dyskinesia, terutama untuk individu dengan gejala sedang hingga berat. Sekali lagi, manfaat potensial dari mengganti obat harus dipertimbangkan mengingat kemungkinan kekambuhan gejala.

Secara umum, pemberian dosis antipsikotik yang lebih tinggi dapat menekan gerakan tardive dyskinesia dalam jangka pendek tetapi dapat terjadi eskalasi perkembangan tardive dyskinesia lebih lanjut dalam jangka panjang. Mungkin ada keadaan yang mengancam jiwa (misalnya, pasien dengan gerakan konstan, tercekik, atau tersedak) di mana dibutuhkan penekanan cepat diskinesia, dan penggunaan antipsikotik mungkin tepat. Obat antikolinergik tidak memperbaiki dan bahkan dapat memperburuk tardive dyskinesia selain menghasilkan efek samping yang signifikan.

Untuk individu dengan sindrom tardive lainnya, pendekatan lain dapat membantu secara individual. Misalnya, tergantung pada kelompok otot yang terpengaruh, suntikan toksin botulinum telah digunakan untuk mengobati distonia tardive. Selain itu, distonia tardive merespons agen penghambat beta -adrenergik dan dalam kasus yang jarang terjadi distonia tardive parah yang tidak dapat diobati, stimulasi otak dalam dapat dipertimbangkan. Dosis tinggi agen antikolinergik juga telah digunakan untuk mengobati distonia tardive parah meskipun obat ini tidak berguna dalam mengobati tardive dyskinesia. Reserpin, yang juga mengosongkan monoamina, tidak boleh digunakan untuk mengobati sindrom tardive karena memiliki tingkat depresi terkait dan ide bunuh diri yang tinggi serta menurunkan tekanan darah. Perawatan lain, seperti vitamin B6 atau vitamin E, cenderung tidak berbahaya tetapi tampaknya tidak manfaat dalam mengobati tardif.

ft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 15	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan tardif diskinesia terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2).	A

Gejala Negatif

Gejala negatif, seperti hilangnya motivasi dan pengurangan ekspresi emosional, merupakan salah satu gejala inti dari skizofrenia. Gejala negatif ini berhubungan dengan tingkat remisi yang rendah, fungsi kehidupan nyata yang buruk, dan kualitas hidup dan menjadi beban besar bagi pasien, keluarga, dan sistem perawatan kesehatan. Untuk alasan ini, gejala negatif telah menjadi target utama dalam pencarian alat terapi baru. Namun, sejauh ini, kemajuan dalam pengembangan perawatan inovatif berjalan lambat dan gejala negatif sering mewakili kebutuhan yang tidak terpenuhi (unmet need) dalam perawatan orang dengan skizofrenia. Salah satu kendala yang dihadapi dalam menentukan pengobatan yang paling sesuai untuk gejala negatif adalah sebagian besar penelitian tidak membedakan gejala primer dari gejala sekunder, juga tidak mengontrol sumber utama gejala negatif sekunder. Beberapa studi pengobatan menentukan keparahan minimum dan durasi gejala negatif, tetapi kriterianya sangat heterogen

Gejala negatif primer telah dianggap sebagai bagian dari proses penyakit pada skizofrenia, sedangkan gejala negatif sekunder dikaitkan dengan etiologi yang jelas, misalnya gejala positif, penyakit psikiatri atau neurologis komorbid (misalnya depresi atau penyakit ekstrapiramidal), efek samping obat-obatan, atau deprivasi sosial.

Sumber utama gejala negatif sekunder harus dinilai dan diobati pada pasien dengan gejala negatif. Depresi, gejala positif, dan efek samping obat harus diobati pada pasien dengan gejala negatif. Pengobatan masalah-masalah yang disebutkan di atas harus mengikuti pedoman yang tersedia karena tidak ada bukti untuk pendekatan khusus pada pasien dengan gejala negatif. Pada pasien dengan gejala negatif dan depresi komorbiditas, peralihan ke antipsikotik dengan sifat antidepresan harus dipertimbangkan. Pada pasien dengan gejala negatif dan depresi komorbiditas, pengobatan antidepresan tambahan harus dipertimbangkan. Jika percobaan dengan tambahan antidepresan tidak menghasilkan perbaikan gejala negatif dan/atau depresi, antidepresan harus dihentikan untuk menghindari polifarmasi. Pada pasien dengan gejala negatif menunjukkan efek samping ekstrapiramidal dan/atau sedatif, pengurangan dosis antipsikotik atau beralih ke antipsikotik dengan risiko lebih rendah untuk efek samping ekstrapiramidal dan/atau sedatif dapat dipertimbangkan sebagai pengganti.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Bagi pasien skizofrenia dengan gejala negatif yang diobati dengan antipsikotik generasi pertama, peralihan ke antipsikotik generasi kedua harus dipertimbangkan.
Jika gejala negatif tidak membaik setelah optimalisasi pengobatan antipsikotik, percobaan dengan antidepresan tambahan harus dipertimbangkan untuk pasien dengan gejala negatif setelah evaluasi risiko dan manfaat yang cermat. SSRI adalah agen yang paling banyak dipelajari, tetapi bukti yang tersedia saat ini tidak memungkinkan rekomendasi untuk kelas obat tertentu atau obat individual.

Pernyataan 16	Derajat Rekomendasi
Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab.	A

Gejala Obsesif Kompulsif pada Skizofrenia

Gangguan obsesif kompulsif umum terjadi pada pasien dengan skizofrenia dan ini mungkin merupakan bagian dari prodromal skizofrenia, dapat juga menjadi bagian dari manifestasi klinis skizofrenia bersama dengan gejala lain, mungkin merupakan hasil pengobatan yang muncul atau mungkin mendahului awitan skizofrenia
Pengobatan gejala obsesif kompulsif yang muncul biasanya dilaporkan dengan SGA seperti clozapine, olanzapine, dan risperidone. Secara umum disarankan bahwa jika gejala obsesif kompulsif muncul sebagai bagian tak terpisahkan dari skizofrenia, awalnya pasien dapat diobati dengan antipsikotik saja dan gejala obsesif kompulsif perlu dipantau. Jika gejala obsesif kompulsif dianggap sebagai target pengobatan darurat maka pengurangan dosis antipsikotik, perubahan antipsikotik atau penggunaan agen antiobsesi harus dipertimbangkan. Di antara agen antiobsessional, ada beberapa data untuk kemanjuran klomipramin dan fluvoxamine. Terapi perilaku kognitif dalam bentuk paparan dan pencegahan respons.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Kondisi Kehamilan dan Menyusui

Banyak pasien dengan skizofrenia mengalami kehamilan yang tidak direncanakan, dibandingkan dengan mereka tanpa skizofrenia. Pasien dan pelaku rawat perlu diberi konseling tentang kehamilan dan risiko sehingga kehamilan yang tidak direncanakan dapat dihindari. Wanita dengan skizofrenia di usia reproduksi mereka harus menerima perawatan pra-kehamilan (PPC) di klinik kesehatan terdekat atau klinik kebidanan dan kandungan setidaknya tiga bulan sebelum konsepsi.

Wanita dengan skizofrenia lebih sering dengan hasil kehamilan dalam bentuk kelahiran rendah berat badan, kelahiran prematur, lahir mati dan kematian perinatal. Relaps postpartum pada ibu dengan skizofrenia tertinggi dalam 0 hingga 9 hari setelah melahirkan (RR=5,67, 95% CI 3,23 hingga 9,96), diikuti oleh 10 hingga 19 hari setelah melahirkan (RR=4,58, 95% CI 2,48 hingga 8,48) dibandingkan dengan 180 hari setelah persalinan.

Prinsip pengobatan untuk ibu hamil dengan skizofrenia harus didasarkan pada analisis risiko-manfaat untuk mengoptimalkan hasil bagi ibu dan bayinya.

Risiko dan manfaat melanjutkan AP dan konsekuensi dari mengubah pengobatan juga harus didiskusikan, dengan mempertimbangkan tingkat keparahan skizofrenia, risiko kambuh, respons masa lalu terhadap pengobatan, dan preferensi individu. Sangat penting untuk berkolaborasi dengan pasien, pasangan dan tim multidisiplin dalam pengelolaan pasien selama masa kehamilan dan postpartum.

Setiap keputusan untuk memulai antipsikotik, melanjutkan atau menghentikan antipsikotik perlu mempertimbangkan derajat keparahan saat ini, simtomatologi, perjalanan gejala longitudinal, risiko kekambuhan dengan penghentian pengobatan, efek tertentu antipsikotik pada malformasi janin dan komplikasi kebidanan

Wanita hamil dengan skizofrenia harus dikelola dengan dosis efektif terendah menggunakan antipsikotik tunggal. Pemberian AP berkelanjutan pada wanita hamil dengan skizofrenia lebih disukai dengan mempertimbangkan risiko kekambuhan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

ketika dihentikan, yang selanjutnya dapat mengganggu perawatan antenatal, kesehatan dan fungsi sosial, dan hubungan ibu-bayi.

Perubahan pengobatan tidak dianjurkan ketika seorang wanita hamil stabil dengan AP tertentu dan dia cenderung mengalami kekambuhan skizofrenia tanpa itu. Mengubah AP dapat mengekspos janin pada dua obat yang berbeda dan meningkatkan kemungkinan kekambuhan pada ibu.

Sebagian besar psikotropika termasuk dalam kategori 'C' atau 'D', kecuali clozapine. Bukti terbatas menunjukkan bahwa APG-1 dan APG-2 memiliki risiko teratogenik minimal atau efek toksik ke janin. Dalam studi kohort, wanita dengan skizofrenia yang menerima:

• APG-1 dan APG-2 tidak menunjukkan kemungkinan yang lebih tinggi untuk bayi dengan BBLR, SGA atau LGA dibandingkan dengan mereka yang tidak menerima AP selama kehamilan

• APG-1 selama kehamilan memiliki peluang kelahiran prematur yang lebih tinggi (OR=2,46, 95% CI 1,50 hingga 4,11)

Semua AP yang telah diteliti sampai saat ini melewati plasenta, hadir dalam cairan ketuban dan diekskresikan dalam ASI. Oleh karena itu, gejala putus obat AP dapat terjadi pada bayi baru lahir ketika digunakan pada trimester ketiga. Gejalanya adalah menangis, agitasi, peningkatan menyusu, peningkatan nada yang tidak normal, tremor, kantuk, kesulitan makan dan kesulitan bernafas yang mereda dalam beberapa jam atau hari dan tidak memerlukan perawatan khusus. Namun, manfaat pengobatan untuk ibu dan bayi baru lahir menggantikan bahaya penghentian AP dan umumnya mendukung kelanjutan AP.

Keputusan tentang menyusui tentang paparan AP pada bayi dan manfaat terkait dan bahaya harus didiskusikan dengan semua wanita dengan skizofrenia. Wanita yang memakai AP adalah biasanya disarankan untuk melanjutkan pengobatan yang digunakan selama kehamilan.

Ibu yang menggunakan clozapine harus melanjutkan pengobatan tetapi disarankan untuk tidak menyusui.

Pempertimbangkan intervensi psikologis (CBT atau intervensi keluarga) untuk wanita dengan psikosis atau skizofrenia yang hamil dan berisiko kambuh karena:

Draft PNPK Skizofrenia 2022

- stres yang terkait dengan kehamilan atau periode pasca kelahiran
- perubahan pengobatan, termasuk menghentikan AP

Semua keputusan tentang pengobatan harus diambil setelah konsultasi yang tepat dengan pasien, pasangan dan pelaku rawat. Perawatan bersama dengan dokter kandungan sangat membantu dalam memantau pasien dan janin selama kehamilan. Untuk ibu menyusui yang menggunakan clozapine, manfaat dan risiko pengobatan penting untuk didiskusikan. Jika mereka ingin melanjutkan menyusui saat menggunakan klozapin, saran tentang asupan obat harus diberikan. Bagi mereka yang tidak ingin melanjutkan menyusui, suplementasi susu formula harus diberikan kepada bayi.

b. Non-Farmakologis

Terapi Kognitif Perilaku

Pemberian terapi kognitif-perilaku (CBT) untuk individu dengan skizofrenia memiliki potensi manfaat, seperti peningkatan kualitas hidup dan fungsi global, sosial, dan pekerjaan dan pengurangan gejala inti penyakit, seperti gejala positif. Namun, penting untuk dipahami bahwa manfaat ini telah ditemukan dalam studi CBT yang diadaptasi digunakan pada individu dengan psikosis (CBTp), yang tentunya memiliki beberapa perbedaan dari CBT yang fokus pada indikasi lain. Lebih khusus, CBTp berfokus pada membimbing pasien untuk mengembangkan penjelasan alternatif atas asumsi kognitif maladaptif mereka sendiri menjadi lebih sehat dan realistis dan tidak mengekalkan keyakinan pasien atas kebenaran keyakinan waham atau pengalaman halusinasi mereka.

Pendekatan CBTp yakni mengembangkan hubungan terapeutik kolaboratif dan tidak menghakimi di mana pasien dapat belajar untuk memantau hubungan antara pikiran, perasaan, perilaku, dan gejala dan untuk mengevaluasi persepsi, keyakinan, dan proses berpikir yang berkontribusi terhadap Melalui fokus ganda pada pemantauan dan evaluasi ini, pasien dapat mengembangkan strategi koping yang bermanfaat dan meningkatkan fungsi mereka, dimana pemantauan perilaku diri berfungsi sebagai dasar untuk tugas tugas gradual yang dinilai atau penjadwalan aktivitas. Selain itu, gejala dapat didiskusikan sebagai sebuah rentang pengalaman normal (misalnya,

Draft PNPK Skizofrenia 2022

mendengar suara orang yang dicintai dalam konteks berduka), dan mengembangkan penjelasan alternatif untuk gejala yang bisa membantu mengurangi stres.

CBTp dapat dimulai dalam pengaturan rawat apa pun, termasuk rawat inap, dan selama fase penyakit apa pun, meskipun mungkin diperlukan pengurangan beberapa gejala awal mungkin untuk pasien bisa ikut partisipasi yang optimal. Ini juga dapat dilakukan dalam format kelompok maupun individu, baik secara langsung atau melalui platform berbasis Web. CBTp juga dapat disediakan untuk anggota keluarga atau orang lain yang mendukung. Meskipun preferensi pasien dan ketersediaan terapi mempengaruhi pilihan metode, tampaknya tidak ada perbedaan yang jelas terhadap manfaat pengobatan CBTp kelompok dibandingkan dengan CBTp individu.

Durasi pengobatan dengan CBTp bervariasi dalam penelitian dan praktik klinis, dengan kisaran dari 8 minggu hingga 5 tahun pengobatan yang dilaporkan dalam literatur. Namun, pedoman dari negara lain merekomendasikan durasi pengobatan minimum 16 sesi CBTp. Meskipun penelitian yang tersedia menunjukkan bahwa manfaat pengobatan tidak lagi signifikan ketika dinilai lebih dari 6 bulan setelah CBTp terakhir. Tidak jelas apakah durasi pengobatan yang lebih lama dengan CBTp akan menghasilkan manfaat yang lebih besar atau akan membantu dalam mempertahankan perbaikan terkait pengobatan.

Ada hambatan umum untuk CBTp. Misalnya, beberapa individu dengan skizofrenia mungkin terlalu bergejala atau mengalami terlalu banyak efek samping (misalnya, sedasi) untuk memungkinkan partisipasi yang efektif, terutama di setting rawat inap. CBTp terkadang dipandang lebih menantang secara emosional dan membutuhkan lebih banyak usaha (misalnya, pekerjaan rumah) daripada terapi psikologis lainnya. Namun, strategi keterlibatan, seperti wawancara motivasi, dapat berguna dalam membantu pasien mengeksplorasi apakah CBTp mungkin memiliki manfaat potensial bagi mereka yang akan mengimbangi kekhawatiran tersebut di atas.

Hambatan sikap staf dan manajemen organisasi juga ditemukan umum dan termasuk kurangnya pemahaman tentang CBTp dan harapan negatif tentang nilainya. Selain kurangnya ketersediaan staf terlatih, staf melaporkan kesulitan dalam mengidentifikasi pasien yang paling mungkin mendapat manfaat dari CBTp serta

Draft PNPK Skizofrenia 2022

kurangnya waktu khusus untuk memberikan CBTp. Pelatihan awal yang tidak memadai dan penguatan pelatihan yang tidak memadai juga umum terjadi. Dengan demikian, agar CBTp efektif, individu yang memberikan CBTp harus memiliki pelatihan yang sesuai dengan menggunakan pendekatan yang telah ditetapkan, pengawasan dalam teknik CBTp, dan pengalaman dalam merawat individu dengan skizofrenia. Selain itu, upaya bersama mungkin diperlukan untuk menumbuhkan sikap positif dan memastikan waktu yang cukup untuk menyampaikan CBTp. Pada tingkat organisasi atau sistem kesehatan, perhatian untuk meningkatkan ketersediaan CBTp juga penting mengingat terbatasnya ketersediaan CBTp di negara kita.

Pernyataan 17	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis (p-TKP) atau p-CBT	A

Psikoedukasi

Psikoedukasi merupakan bagian integral dari praktik klinis yang baik. Pedoman Praktik APA untuk Evaluasi Psikiatri Orang Dewasa menekankan pentingnya melibatkan pasien dalam pengambilan keputusan terkait pengobatan dan merekomendasikan pemberian edukasi kepada pasien tentang diagnosis banding, risiko jika penyakit tidak diobati, pilihan pengobatan, serta manfaat dan risiko dari pengobatan.

Program psikoedukasi bervariasi dalam format, durasi, dan cakupannya. Beberapa program psikoedukasi diberikan secara individual, sedangkan yang lain disampaikan dalam format kelompok, sering kali bersama dengan anggota keluarga atau individu lain yang terlibat dalam kehidupan pasien. Dalam uji klinis, program psikoedukasi 12 sesi adalah norma; namun, program psikoedukasi yang lebih singkat dari 10 sesi atau kurang juga telah dilakukan. Biasanya, psikoedukasi dilakukan pada

Draft PNPK Skizofrenia 2022

pasien rawat jalan, tetapi elemen program psikoedukasi formal juga dapat dimasukkan di rawat inap.

Informasi yang biasa disampaikan dalam program psikoedukasi meliputi informasi kunci tentang diagnosis, gejala, intervensi psikososial, obat-obatan, dan efek samping serta informasi tentang stres dan koping, rencana krisis, tanda peringatan dini, dan pencegahan bunuh diri dan kekambuhan. Manajemen penyakit atau strategi manajemen diri, dimasukkan ke dalam psikoedukasi. Psikoedukasi disampaikan dengan cara yang empatik dan respek terhadap individu, bertujuan untuk mendorong harapan, penentraman, resiliensi, dan pemberdayaan. Biasanya, psikoedukasi menggabungkan beberapa modalitas edukasi, seperti buku kerja, pamflet, video, dan diskusi individu atau kelompok untuk mencapai tujuan psikoedukasi. Hambatan untuk menyediakan psikoedukasi sebagai bagian dari rencana perawatan terutama berkaitan dengan ketersediaan program. Psikoedukasi secara daring dapat menjadi salah satu pendekatan untuk meningkatkan ketersediaan layanan ini.

Pernyataan 18	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi	A

Layanan Dukungan untuk Kembali Bekerja atau Sekolah

Layanan Dukungan Ketenagakerjaan berbeda dari layanan rehabilitasi vokasi dalam hal memberikan bantuan dalam mencari dan mempertahankan pekerjaan yang kompetitif, bersama dengan pelatihan kerja, dukungan pekerjaan yang melekat, dan perawatan kesehatan mental. Pendekatan rehabilitasi vokasi berfokus pada pelatihan sebelum penempatan kerja dan lebih menekankan pada penempatan di pekerjaan transisi atau shelter, daripada pekerjaan yang kompetitif. Untuk individu yang tujuannya terkait dengan kemajuan pendidikan sebelum mengejar pekerjaan, layanan pendidikan yang didukung juga dapat diupayakan.

Dari pendekatan untuk pekerjaan yang didukung, sebagian besar studi melibatkan penempatan dan dukungan individu. Selain fokus pada pencapaian cepat

Draft PNPK Skizofrenia 2022

dari pekerjaan yang kompetitif, IPS menekankan preferensi pasien dalam jenis pekerjaan yang dicari, sifat layanan yang diberikan, dan penjangkauan yang terjadi dengan calon pemberi kerja. Preferensi pasien juga memandu apakah akan mengungkapkan keberadaan penyakit kejiwaan kepada pemberi kerja. Layanan ditawarkan kepada siapa saja yang tertarik, tanpa kriteria pengecualian untuk partisipasi. Prinsip IPS termasuk dukungan pekerjaan jangka panjang individual dan integrasi spesialis pekerjaan dengan tim klinis. Spesialis ketenagakerjaan juga mengembangkan hubungan dengan pengusaha komunitas dan memberikan konseling manfaat yang dipersonalisasi kepada peserta.

Bukti secara konsisten menunjukkan bahwa pekerjaan yang didukung dikaitkan dengan tingkat pekerjaan kompetitif yang lebih besar daripada pekerjaan transisional atau pelatihan pravokasi, meskipun pelatihan pravokasi lebih unggul daripada tidak ada intervensi kejuruan sama sekali.

Di antara individu yang menerima pekerjaan yang didukung, faktor yang mungkin terkait dengan kemungkinan keberhasilan yang lebih besar termasuk gejala yang lebih ringan, tingkat fungsi kognitif yang lebih tinggi (misalnya, atensi, memori, fungsi eksekutif, kecepatan psikomotor), keberhasilan kerja yang lebih besar di masa lalu, tingkat pencapaian pendidikan yang lebih tinggi, dan minat yang lebih besar untuk mendapatkan pekerjaan. Dukungan sebaya dan dukungan dari keluarga dan orang lain di jaringan sosial pasien juga dapat dikaitkan dengan hasil yang lebih baik. Bahkan ketika individu tidak mengalami kesuksesan awal dengan pekerjaan yang didukung, penambahan remediasi kognitif dapat meningkatkan hasil.

raft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 19	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah	B

Assertive Community Treatment (ACT)

Assertive Community Treatment (ACT) atau program pengobatan komunitas asertif, adalah pendekatan berbasis tim multidisiplin, di mana pasien menerima perawatan individual di luar fasilitas klinis formal. Dengan demikian, individu dapat dilibatkan di rumah mereka, tempat kerja, atau lokasi komunitas lainnya. Kesinambungan perawatan menjadi diperkuat karena individu bekerja dengan tim yang memiliki ketersediaan 24 jam dalam 7 hari. Anggota tim biasanya terdiri dari psikiater, perawat, dan pekerja sosial atau manajer kasus. Dukungan sebaya, spesialis vokasi, dan dokter dengan keahlian penyalahgunaan zat sering kali menjadi bagian dari tim juga.

Fitur lain dari ACT termasuk penyediaan perawatan bersifat personal dan fleksibel yang memenuhi kebutuhan dan preferensi pasien tanpa batas waktu atau kendala lain yang dihadapi di layanan. Khususnya di daerah rural, beberapa tim ACT memperkuat kunjungan tatap muka dengan kunjungan telepsikiatri. Tim ACT juga bekerja dengan jumlah individu yang lebih sedikit daripada yang dilakukan oleh dokter rawat jalan tradisional atau manajer kasus, sehingga tim ini mampu melakukan kunjungan yang sering dan pendekatan perawatan yang lebih personal dan komprehensif. Untuk alasan tersebut, ACT sering digunakan pada individu yang memiliki riwayat keterlibatan yang buruk dengan layanan yang menyebabkan sering kambuh atau gangguan sosial (misalnya, tunawisma; kesulitan hukum, termasuk penjara), meskipun juga dapat digunakan untuk individu yang lebih terlibat tetapi masih memiliki tingkat pemanfaatan layanan yang tinggi. Banyak individu yang dirujuk untuk ACT juga berisiko untuk kepatuhan yang buruk dan dapat mengambil manfaat dari pertimbangan obat antipsikotik LAI.

Dalam hal hambatan implementasi, ketersediaan program ACT seringkali terbatas. Pendanaan program ini dapat menjadi tantangan karena sifat komprehensif dan multidisiplin layanan ACT tidak selaras dengan model pembayaran dalam sistem pemberian perawatan kesehatan. Efektivitas layanan ACT bergantung pada tingkat ketaatan yang tinggi terhadap standar program ACT dan ini membutuhkan pelatihan, pendampingan, kolaborasi, dan konsultasi yang berkelanjutan. dengan individu yang ahli dalam implementasi ACT. Perhatian terhadap luaran dan budaya organisasi juga penting dalam memberikan pendekatan berbasis tim yang hangat, fleksibel, pragmatis, kolaboratif, dan mendukung pemulihan pasien.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 20	Derajat Rekomendasi
Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial (misal tunawisma atau terlibat dalam masalah hukum) mendapatkan pendekatan asertif komunitas	A

Intervensi Keluarga

Aspek penting dari perawatan psikiatri yang baik adalah keterlibatan anggota keluarga, orang yang mendukung, dan individu lain yang memainkan peran kunci dalam kehidupan pasien. Selain pasangan, orang tua, anak-anak, atau kerabat biologis atau nonbiologis lainnya, individu tersebut mencakup orang-orang yang tinggal bersama pasien, pasangan intim, dan teman dekat yang merupakan bagian integral dari jaringan dukungan pasien. Individu tersebut mendapat manfaat dari diskusi topik seperti diagnosis dan manajemen skizofrenia, jenis dukungan yang tersedia, dan cara untuk merencanakan dan mengakses bantuan dalam krisis. Tujuan lainnya termasuk membantu individu memperbaiki atau memperkuat hubungan mereka dengan anggota keluarga dan anggota lain dari sistem pendukung mereka.

Intervensi keluarga disampaikan secara sistematis, tidak hanya sekedar penyampaian informasi, dan berfokus pada masa depan daripada peristiwa masa lalu. Intervensi keluarga yang disarankan dalam pernyataan pedoman ini tidak hanya keterlibatan dasar yang dilakukan keluarga dan edukasi penyakit yang penting untuk perawatan klinis yang baik. Namun termasuk pendekatan terstruktur untuk pemecahan masalah, pelatihan tentang cara mengatasi gejala penyakit, bantuan untuk meningkatkan komunikasi keluarga, penyediaan dukungan emosional, dan strategi untuk mengurangi stres dan meningkatkan jaringan dukungan sosial. Intervensi keluarga dapat menjadi sangat penting di awal perjalanan skizofrenia tetapi juga dapat membantu selama fase pengobatan mana pun.

Draft PNPK Skizofrenia 20

Sebagian besar pasien menginginkan keluarga untuk terlibat dalam pengobatan mereka. Namun demikian, ketika pasien tidak menginginkan orang tertentu untuk terlibat dalam perawatannya, dokter dapat mendengarkan informasi yang diberikan oleh individu tersebut, dan informasi rahasia terkait pasien tidak diberikan kepada individu tersebut. Meskipun beberapa profesional kesehatan mungkin tidak yakin tentang aspek hukum atau peraturan dalam berbagi informasi, informasi umum yang tidak spesifik untuk pasien tetaap dapat diberikan (misalnya, pendekatan umum untuk pengobatan, informasi umum tentang obat-obatan dan efek sampingnya, dukungan yang tersedia dan bantuan darurat).

Intervensi keluarga yang telah diteliti mencakup berbagai format dan pendekatan. Intervensi mungkin melibatkan atau tidak melibatkan pasien dan dapat dilakukan dengan satu keluarga atau multi-keluarga. Dalam hal pendekatan, beberapa intervensi keluarga fokus pada psikoedukasi, sedangkan intervensi lain menggabungkan elemen pengobatan lain (misalnya, wawancara motivasi, penetapan tujuan, intervensi kognitif-perilaku, terapi keluarga perilaku, kelompok pendukung, pengembangan jaringan sosial, pelatihan komunikasi, bermain peran, manajemen stres, pelatihan relaksasi). Mengingat keragaman pilihan untuk intervensi keluarga, pemilihan pendekatan khusus harus mempertimbangkan preferensi pasien dan keluarga bekerja sama dengan dokter.

Manfaat intervensi keluarga termasuk pengurangan gejala inti penyakit dan pengurangan kekambuhan, termasuk rawat inap ulang. Beberapa penelitian juga menunjukkan manfaat bagi anggota keluarga seperti pengurangan tingkat beban dan distress atau peningkatan hubungan di antara anggota keluarga. Bukti menunjukkan bahwa manfaat intervensi keluarga paling besar ketika lebih dari 10 sesi pengobatan diberikan selama setidaknya 7 bulan. Intervensi Familty-to-Family yang dilakukan National Alliance on Mental Illness menunjukkan manfaat yang signifikan dengan menggunakan program 12 minggu yang terdiri dari sesi mingguan masing-masing 2-3 jam.

Hambatan umum untuk mengimplementasikan intervensi keluarga berkaitan dengan ketersediaan program. Hambatan tambahan termasuk kendala anggota keluarga (misalnya, jadwal kerja, akses transportasi, pengasuhan anak, masalah kesehatan) yang dapat membatasi kemampuan mereka untuk sering terlibat dalam

Draft PNPK Skizofrenia 2022

sesi keluarga. Hambatan implementasi lainnya seperti hambatan organisasi dan klinisi, misalnya keterbatasan waktu dan biaya, juga kurangnya pemahaman akan potensi manfaat intervensi keluarga.

Pernyataan 21	Derajat
Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga	A

Manajemen Cegah Kambuh

Program pelatihan manajemen-diri mengatasi penyakit telah diterapkan dalam membantu mengatasi banyak kondisi kronis dan dirancang untuk meningkatkan pengetahuan tentang penyakit seseorang dan manajemen gejalanya. Tujuannya termasuk mengurangi risiko kekambuhan, mengenali tanda-tanda kekambuhan, mengembangkan rencana pencegahan kekambuhan, dan meningkatkan keterampilan koping untuk mengatasi gejala yang persisten, dengan tujuan meningkatkan kualitas hidup dan fungsi sosial dan pekerjaan. Dari studi yang ada, pelatihan manajemen diri umumnya diberikan dalam pengaturan kelompok dengan sesi masing-masing 45–90 menit, dan jumlah sesi intervensi berkisar antara 7 hingga 48 sesi. Bukti menunjukkan hasil lebih baik pada pasien yang berpartisipasi dalam setidaknya 10 sesi intervensi manajemen diri. Sesi manajemen diri biasanya difasilitasi oleh dokter, meskipun sesi yang difasilitasi dukungan sebaya juga telah digunakan. Beberapa penelitian telah menggunakan intervensi yang ditargetkan secara individual, baik tatap muka atau melalui format berbasis komputer. Pendekatan manajemen diri juga telah digunakan untuk mengatasi kondisi medis yang terjadi bersamaan pada individu dengan penyakit mental yang berat, termasuk skizofrenia, dengan manfaat yang mencakup peningkatan aktivasi pasien dan peningkatan kualitas hidup terkait kesehatan.

Intervensi yang berfokus pada pemulihan juga telah dikembangkan yang berfokus pada menumbuhkan tekad diri dalam kaitannya dengan tujuan personal, kebutuhan, dan kekuatan pribadi pasien. Pendekatan tersebut dapat mencakup

Draf PNPK Skizofrenia 202

elemen pengembangan keterampilan manajemen diri, psikoedukasi, dan intervensi berbasis rekan tetapi juga mencakup komponen dan kegiatan yang memungkinkan peserta untuk berbagi pengalaman dan menerima dukungan, belajar dan mempraktikkan strategi untuk sukses, dan mengidentifikasi dan mengambil langkah-langkah menuju pencapaian pribadi. sasaran. Studi menunjukkan bahwa intervensi ini dapat meningkatkan pemulihan, harapan, pemberdayaan pada orang dengan gangguan jiwa (ODGJ).

Hambatan paling umum untuk menerapkan pernyataan pedoman ini adalah ketersediaan program yang mengembangkan keterampilan manajemen diri dan meningkatkan pemulihan berorientasi personal atau pribadi.

Pernyataan 22	Derajat
Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan	A

Remediasi Kognitif

Pendekatan remediasi kognitif dimaksudkan untuk mengatasi masalah kognitif yang dapat menyertai skizofrenia, dengan tujuan meningkatkan fungsi dan kualitas hidup. Sejumlah pendekatan remediasi kognitif yang berbeda telah digunakan, biasanya dalam format kelompok atau berbasis komputer, dalam upaya untuk meningkatkan domain kognitif seperti perhatian, memori, fungsi eksekutif, kognisi sosial, atau meta-kognisi. Beberapa program telah difokuskan pada peningkatan fleksibilitas kognitif (misalnya, pergeseran set kognitif), memori kerja (misalnya, pengurutan, multitasking, mengingat-tertunda), dan perencanaan (misalnya, pengurutan dan chunking, pengkodean aktif), sedangkan pendekatan meta-kognitif telah berusaha untuk mengajarkan pasien bagaimana dan kapan strategi tertentu yang melewati keterbatasan kognitif tertentu dapat digunakan. Beberapa program menambahkan aspek keterampilan sosial dan komunikasi ke elemen remediasi neurokognitif.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Meskipun ada variabilitas dalam format program dan bias atas interpretasi bukti, remediasi kognitif menghasilkan peningkatan kognisi, gejala, dan fungsi pada individu dengan skizofrenia, setidaknya dalam jangka pendek. Meskipun studi tindak lanjut jangka panjang remediasi kognitif tidak tersedia pada individu dengan skizofrenia, data dari lansia sehat menunjukkan perbaikan jangka panjang sebagai hasil dari pelatihan kognitif. Efek menguntungkan atas luaran psikososial tampak sangat kuat ketika remediasi kognitif digunakan sebagai komponen atau tambahan untuk bentuk lain dari rehabilitasi psikiatri daripada diberikan sebagai intervensi yang berdiri sendiri.

Hambatan utama untuk menggunakan remediasi kognitif terkait dengan ketersediaan program. Pemberian remediasi kognitif secara online dapat menjadi salah satu cara untuk mengatasi hambatan ini.

Penyataan 23	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif	B

Pelatihan Keterampilan Sosial

Pelatihan keterampilan sosial dalam pengobatan skizofrenia dapat meningkatkan fungsi sosial, memperkaiki gejala initi penyakit, dan gejala negatif lebih dari yang dapat dilakukan perawatan biasa. Pengurangan tingkat kekambuhan, termasuk tingkat rawat inap kembali, juga telah dicatat dalam beberapa penelitian.

Pelatihan keterampilan sosial memiliki tujuan menyeluruh untuk meningkatkan keterampilan interpersonal dan sosial, dapat disampaikan dengan menggunakan sejumlah pendekatan. Ini termasuk pelatihan keterampilan kognitif-perilaku, sosial-kognitif, interpersonal, dan fungsional adaptif. Pelatihan keterampilan sosial disampaikan dalam format kelompok dan mencakup pekerjaan rumah untuk memfasilitasi perolehan keterampilan. Contoh teknik yang dapat digunakan dalam pelatihan keterampilan sosial termasuk pendekatan bermain peran, pemodelan, dan umpan balik untuk meningkatkan interaksi interpersonal; latihan berorientasi perilaku untuk asertif, tanggapan kontekstual yang sesuai, dan komunikasi verbal dan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

nonverbal; dan instruksi dan praktik dengan persepsi sosial dan emosional. Teknik-teknik ini ditujukan untuk menghasilkan perbaikan dalam perilaku sosial yang khas seperti melakukan kontak mata, tersenyum pada waktu yang tepat, secara aktif mendengarkan orang lain, dan mempertahankan percakapan.

Seperti intervensi psikososial lainnya, ketersediaan pelatihan keterampilan sosial merupakan hambatan umum untuk inkororporasi ke dalam pengobatan.

Pernyataan 24	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka	B

Psikoterapi Suportif

Psikoterapi suportif umumnya merupakan bagian dari rencana perawatan pada individu dengan skizofrenia yang tidak menerima mode psikoterapi lain (misalnya, CBTp). Karena bukti yang terkait dengan manfaatnya terbatas, psikoterapi suportif tidak boleh didahulukan daripada perawatan psikososial berbasis bukti lainnya (misalnya, CSC, CBTp, psikoedukasi). Jika dibandingkan dengan pengobatan seperti biasa, tidak ada keuntungan yang terlihat pada psikoterapi suportif dalam hal fungsi global atau sosial, namun temuan ini sulit untuk ditafsirkan mengingat seringnya penggunaan teknik psikoterapi suportif sebagai bagian dari perawatan biasa. Jika dibandingkan dengan psikoterapi yang berorientasi-tilikan, sejumlah kecil penelitian awal menunjukkan bahwa psikoterapi suportif mungkin terkait dengan hasil yang lebih baik dalam keterampilan koping, kepatuhan pengobatan dan kekambuhan.

Fokus psikoterapi suportif adalah berbasis realitas dan berpusat pada masa kini. Ini bertujuan membantu pasien mengatasi gejala, meningkatkan keterampilan adaptif, dan meningkatkan harga diri, meskipun deskripsi tujuan psikoterapi suportif bervariasi. Contoh teknik yang digunakan untuk mendorong tujuan ini termasuk penentraman; memuji; dorongan; penjelasan; klarifikasi; membingkai ulang (re-framing); panduan; saran; dan penggunaan gaya komunikasi percakapan yang tidak konfrontatif. Banyak elemen umum yang telah diidentifikasi dalam psikoterapi yang

Draft PNPK Skizofrenia 2022

efektif, termasuk aliansi terapeutik positif, juga merupakan bagian integral dari psikoterapi suportif. Biasanya, psikoterapi suportif dilakukan bersamaan dengan manajemen pengobatan pada frekuensi yang dapat bervariasi dari mingguan hingga tiap beberapa bulan tergantung pada kebutuhan masing-masing pasien.

Pernyataan 25	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif	B

Terapi Neurostimulasi

Terapi Kejang Listrik (*Electroconvulsive therapy* ECT)

Terapi Kejang Listrik, baik sebagai terapi tunggal atau terapi tambahan obat antipsikotik, menghasilkan peningkatan perbaikan global dan tingkat perbaikan gejala yang lebih cepat daripada ECT sham atau plasebo pada orang dengan skizofrenia. ECT memiliki peran khusus dalam pengelolaan skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan. Sebuah percobaan kecil acak terkontrol ECT pada skizofrenia yang resistan terhadap pengobatan tidak menemukan keuntungan yang jelas untuk ECT aktif, tetapi penelitian terbuka menunjukkan bahwa menambahkan ECT ke agen antipsikotik adalah strategi yang aman dan berpotensi berguna untuk orang dengan skizofrenia yang resisten terhadap pengobatan. Kombinasi ECT dengan clozapine mungkin bermanfaat khusus bagi orang-orang yang memiliki respons yang tidak memadai terhadap clozapine saja

Pernyataan 26	Derajat Rekomendasi
Pemberian TKL di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak	A

Draft PNPK Skizofrenia 202

Penambahan TKL dipertimbangkan pada skizofrenia resisten pengobatan dengan respon yang tidak adekuat terhadap clozapine	A
Pemberian ECT berkepanjangan tanpa pengukuran perbaikan tidak direkomendasikan pada skizofrenia karena biasanya respon terjadi dalam 12 terapi.	A
Penempatan elektroda bisa di unilateral kanan, bifrontal atau bitemporal pada terapi skizofrenia	A
Secara umum, TKL unilateral diberikan 3-6 kali ambang kejang. TKL bitemporal dan bifrontal diberikan pada 1.5 kali ambang kejang	A
Jika TKL-indeks efektif, pertimbangkan pemberikan TKL-kontinua setidaknya 6 bulan, kombinadi dengan antipsikotik. TKL seharusnya diberikan mingguan selama 1 bulan, selanjutnya tiap 2 minggu, dengan fleksibilitas berdasarkan respondan efek samping	A
Sebuah skala penilain harus dipakai untuk menilai keparahan gejala baseline, respon selama TKL dan luaran setelah TKL selesai	A

Stimulasi Magnetik Repetitif Transkranial

Dalam Cochrane Tinjauan Sistematik dari 41 RCT pada skizofrenia atau gangguan skizoafektif, stimulasi magnetik transkranial temporoparietal (TMS) dibandingkan dengan TMS sham atau lainnya menunjukkan peningkatan status global pada skala CGI (MD= -0,5, 95% CI -0,76 hingga -0,23) dan gejala positif pada skala PANSS (MD= -6,09, 95% CI -10,95 hingga -1,22).

Efektivitas hasil rTMS pada skizofrenia resisten pengobatan yangmasih beragam. Hal ini dikarenakan terdapat beberapa literatur yang menyatakan bahwa terapi rTMS efektif terhadap perbaikan gejala, sedangkan artikel lainnya menyatakan hal sebaliknya. Ketidakkonsistenan di antara hasil beberapa literatur ini disebabkan oleh

Draft PNPK

tatalaksana rTMS dilakukan pada regio otak yang berbeda. Oleh karena itu, laporan terkait efektivitas rTMS masih inkonklusif.

Lain halnya dengan efektivitas, profil keamanan terapi ini secara konsisten dilaporkan dari keempat literatur yang sudah ditelaah bahwa penggunaan rTMS dianggap nyaman dan *well-tolerated* oleh pasien. Efek samping rTMS dilaporkan sangat jarang dan tidak berbahaya, seperti pusing yang dapat membaik dengan pemberian analgesik.

Penggunaan rTMS dinilai aman dan *self-tolerated* sehingga dapat direkomendasikan untuk diberikan kepada pasien skizofrenia resisten obat dengan memperhatikan metode pelaksanaan serta efek samping yang mungkin muncul. Penggunaan rTMS dapat dilakukan di *temporo-parietal junction* otak kiri serta korteks dorsolateral prefrontal karena dinilai efektif terhadap pasien skizofrenia resisten obat. Selain itu, masih diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih banyak agar penggunaan terapi ini dapat terbukti efektif pada pasien skizofrenia resisten obat.

Pernyataan 27	Derajat Rekomendasi
Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS	C

Stimulasi Langsung Listrik Transkranial (*Trans Direct Cranial Stimulation tDCS*)

Sebuah meta-analisis dari 10 RCT tidak menemukan efek stimulasi arus searah transkranial dibandingkan dengan sham pada halusinasi pendengaran, gejala positif atau gejala negatif pada skizofrenia atau gangguan skizoafektif.

Rujukan ke fasilitas kesehatan rujukan tingkat lanjut

Orang dengan skizofrenia yang dirawat di perawatan primer, rujukan awal ke layanan psikiatri tingkat lanjut harus dipertimbangkan dalam keadaan berikut:

- adanya gejala prodromal atau gejala atenuasi

Draft PNPK Skizofrenia 2022

- diagnosis yang tidak jelas
- rencana rehabilitasi psikososial
- masalah kepatuhan pengobatan
- respon yang buruk terhadap pengobatan
- potensi perilaku kekerasan terhadap diri sendiri atau orang lain
- efek samping yang tidak dapat ditoleransi dari pengobatan
- gangguan penggunaan zat komorbid
- kelompok khusus misal kehamilan, usia anak dan geriatri

Pernyataan 28	Derajat Rekomendasi
Rujukan awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan	A

Draft PNPK Skizofrenia 2022

BAB IV
RANGKUMAN PERINGKAT BUKTI DERAJAT REKOMENDASI

Pernyataan 1

Orang dengan faktor risiko skizofrenia dan gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengesampingkan diagnosis skizofrenia [A]

Pernyataan 2

- Orang yang diduga gangguan skizofrenia harus dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan status mental [A]

- Pada penilaian awal orang dugaan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan disfungsi dari pasien yang bisa menjadi fokus utama tatalaksana [A]

- Pada penilaian awal orang dugaan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan disfungsi dari pasien yang bisa menjadi fokus utama tatalaksana [A]

Pernyataan 3

- Kampanye peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan layanan dukungan psikosis episode pertama yang menyeluruh membantu memperpendek DUP [A]

- Tujuan perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin, supaya mereduksi durasi psikosis yang tidak diobati (DUP) [A]

- Pelayanan menyeluruh terkoordinasi untuk psikosis episode pertama disediakan berkelanjutan selama 2-5 tahun [A]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 4

Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tatalaksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien (*person-centered*) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi [A]

Pernyataan 5

Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya [A]

Pernyataan 6

Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik , diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan [A]

Pernyataan 7

Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama [B]

Pernyataan 8

Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin [A]

Pernyataan 9

Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin [A]

Pernyataan 10

Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap besar meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin [B]

Pernyataan 11

Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan anti psikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI [B]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 12

Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik [A]

Pernyataan 13

Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik [B]

Pernyataan 14

Skizofrenia dengan akatisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik [A]

Pernyataan 15

Skizofrenia dengan tardif diskinesia terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2) [A]

Pernyataan 16

Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab [A]

Pernyataan 17

Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis atau p-TKP atau p-CBT [A]

Pernyataan 18

Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi [A]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 19

Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah [B]

Pernyataan 20

Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial (misal tunawisma atau terlibat dalam masalah hukum) mendapatkan pendekatan asertif komunitas [A]

Pernyataan 21

Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga [A]

Pernyataan 22

Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan [A]

Pernyataan 23

Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif [B]

Pernyataan 24

Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka [B]

Pernyataan 25

Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif [B]

Pernyataan 26

Pemberian TKL di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak [A]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Pernyataan 27

Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS [C]

Pernyataan 28

Rujukan awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan [A]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

BAB V SIMPULAN

Asesmen dan Penentuan Rencana Tatalaksana

- Orang dengan faktor risiko skizofrenia dan gejala prodromal dilakukan pemeriksaan lanjut untuk mengesampingkan diagnosis skizofrenia
- Orang yang diduga gangguan skizofrenia harus dilakukan asesmen seksama meliputi pengambilan riwayat penyakit, pemeriksaan fisik dan status mental
- Pada penilaian awal orang dugaan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan disfungsi dari pasien yang bisa menjadi fokus utama tatalaksana
- Pada penilaian awal orang dugaan mengalami gangguan psikotik perlu ada pengukuran kuantitatif untuk identifikasi, menentukan keparahan gejala dan disfungsi dari pasien yang bisa menjadi fokus utama tatalaksana
- Kampanye peningkatan kesadaran masyarakat terhadap tanda dan gejala psikosis episode pertama dan layanan dukungan psikosis episode pertama yang menyeluruh membantu memperpendek DUP
- Tujuan perawatan psikiatri pada psikosis episode pertama adalah menyediakan terapi efektif sesegera mungkin, supaya mereduksi durasi psikosis yang tidak diobati (DUP)
- Pelayanan menyeluruh terkoordinasi untuk psikosis episode pertama disediakan berkelanjutan selama 2-5 tahun
- Pasien skizofrenia memiliki dokumentasi rencana tatalaksana yang komprehensif dan berpusat pada pasien (*person-centered*) berupa terapi farmakologi dan non-farmakologi

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Farmakoterapi

- Pasien skizofrenia diobati dengan obat antipsikotik dan dipantau efektivitas dan efek sampingnya

- Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik , diberikan obat antipsikotik lanjutan atau rumatan
- Skizofrenia yang mengalami perbaikan gejala dengan obat antipsikotik terus diberikan obat antipsikotik yang sama
- Skizofrenia yang resisten pengobatan diberikan klozapin
- Skizofrenia dengan risiko bunuh diri diberikan klozapin
- Skizofrenia dengan risiko perilaku agresif tetap besar meski telah diberikan perawatan lainnya, diberikan klozapin
- Skizofrenia dengan kepatuhan pengobatan yang buruk atau tidak pasti diberikan pengobatan anti psikotik injeksi jangka panjang atau pasien skizofrenia dengan preferensi menggunakan LAI
- Skizofrenia yang mengalami distonia akut terkait anti psikotik, diberikan anti kolinergik
- Skizofrenia dengan parkinsonisme terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya atau pemberian antikolinergik
- Skizofrenia dengan akatisia terkait obat anti psikotik dilakukan penurunan dosis obat antipsikotik, beralih ke obat antipsikotik lainnya, menambahkan benzodiazepin atau menambahkan agen penghambat beta-adrenergik
- Skizofrenia dengan tardif diskinesia terkait obat anti psikotik derajat sedang atau berat atau menyebabkan disabilitas diberikan pengobatan inhibitor reversibel dari vesikular monoamine transporter 2 (VMAT2)
- Skizofrenia dengan gejala negatif yang mengemuka, identifikasi gejala negatif sekunder akibat depresi, gejala positif, dan efek samping obat. Pengobatan mengikuti pedoman yang tersedia untuk masing-masing penyebab

Intervensi Psikososial

- Pada pasien skizofrenia diberikan terapi kognitif perilaku untuk psikosis atau p-TKP atau p-CBT
- Pada pasien skizofrenia dilakukan psikoedukasi
- Pada pasien skizofrenia dilakukan dukungan vokasional agar bisa kembali bekerja atau sekolah

Draft PNPK Skizofrenia 2022

- Pada pasien skizofrenia dengan tingkat keterlibatan yang buruk dengan fasilitas layanan kesehatan sehingga sering kambuh atau dengan masalah sosial (misal tunawisma atau terlibat dalam masalah hukum) mendapatkan pendekatan asertif komunitas
- Pasien skizofrenia yang memiliki keluarga dilakukan intervensi keluarga
- Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi pencegahan kekambuhan untuk mencapai pemulihan
- Pasien skizofrenia mendapatkan intervensi remediasi kognitif
- Pasien skizofrenia yang mendapatkan latihan keterampilan sosial untuk meningkatkan fungsi sosial mereka
- Pasien skizofrenia mendapatkan psikoterapi suportif
- Pemberian TKL di fase akut (TKL-indeks) dikombinasikan dengan obat antipsikotik ketika respon klinis yang cepat merupakan prioritas yang mendesak
- Pasien skizofrenia dengan halusinasi auditorik resisten pengobatan dan gejala negatif menetap diberikan tambahan terapi rTMS
- Rujukan awal ke layanan psikiatri harus dipertimbangkan untuk orang dengan skizofrenia yang memiliki masalah diagnosis atau pengobatan

Draft PNPK Skizofrenia 2022

DAFTAR PUSTAKA

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Hasil utama Riskesdas 2018. Diunduh dari https://kesmas.kemkes.go.id/assets/upload/dir_519d41d8cd98f00/files/Hasil-riskesdas-2018_1274.pdf. Pada tanggal 8 September 2022

World Health Organization. Schizophrenia. Diunduh dari https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia. Diunduh pada 6 September 2022.

The American Psychiatric Association, *Practice guideline for the treatment with schizophrenia,* 2021

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) UK, *Guidance for Prescribing Guidance for the Treatment of Schizophrenia Adult,* 2019
European Psychiatry Association, *Guidance on treatment of negative symptoms in schizophrenia*, 2020

Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZC), *Practice guidelines for the management of schizophrenia and related disorders,* 2016
The American Psychiatric Association, *Practice guidelines psychiatric evaluation of adults schizophrenia*, 2016
World Federation of Society of Biological Psychiatry,
World Federation of Society of Biological Psychiatry, *Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia,* 2015

Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa Indonesia, PNPK Psikiatri, 2012

(Insert di sini)
(Dalam format Vancouver)

Draft PNPK Skizofrenia 2022

LAMPIRAN 1
Pertanyaan Klinis

Asesmen

- Bagaimana melakukan deteksi dini gangguan skizofrenia?
- Bagaimana menegakkan diagnosis pada suspek psikosis?
- Bagaimana asesmen biopsikososial?
- Apakah ada ukuran kuantitatif ?
- Bagaimana tentang Rencana Tatalaksana?

Intervensi

- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada gangguan skizofrenia?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada gangguan skizofrenia dengan karakteristik individu yang beragam (misal usia, onset, fase, episode, gejala predominan, riwayat pengobatan sebelumnya, komorbiditas psikiatri, komorbiditas fisik, kehamilan dan menyusui)?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian intervensi psikososial dan non-farmakologi lainnya pada gangguan skizofrenia?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian intervensi psikososial dan non-farmakologi lainnya pada gangguan skizofrenia dengan karakteristik individu yang beragam (misal usia, status sosial ekonomi, onset, riwayat pengobatan sebelumnya, komorbiditas, kehamilan dan menyusui)
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada distonia akut terkait pemberian obat anti psikotik?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada parkinsonisme terkait pemberian obat anti psikotik?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada akatisia terkait pemberian obat anti psikotik?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi farmakologi pada tardif diskinesia terkait pemberian obat anti psikotik?
- Bagaimana kemanfaatan dan kerugian terapi neurostimulasi ?

Sistem Rujukan

- Apa kriteria rujuk pada gangguan skizofrenia ?
- Apa kriteria rujuk balik pada gangguan skizofrenia?
- Apa layanan subspesialisasi pada gangguan skizofrenia?

Draft PNPK Skizofrenia 2022

LAMPIRAN 2

Strategi pencarian, seleksi dan hasil

Pedoman dikembangkan dengan menggunakan proses ADAPTE. Tim Penyusun memahami bahwa pengembangan pedoman membutuhkan sumber daya yang besar, proses ADAPTE dibuat untuk memanfaatkan pedoman yang ada dan mengurangi duplikasi upaya.

Fase pertama dari proses ADAPTE yaitu fase Set-Up, persiapan untuk proses ADAPTE. Tim penyusun mengumpulkan panel multidisiplin nasional dari seluruh Indoensia, termasuk pemangku kepentingan dengan keahlian dalam skizofrenia dan psikiatri, kebijakan kesehatan, advokasi pasien. Badan pengesahan untuk pedoman ini adalah Seksi Skizofrenia Perhimpunan Dokter Spesialis Kedokteran Jiwa (PDSKJI) yang selanjutnya juga sangat terlibat dalam strategi penyebaran dan implementasi pedoman.

Fase kedua dari proses ADAPTE yaitu fase adaptasi, proses identifikasi pertanyaan klinis spesifik (lampiran 1); mencari dan mengambil pedoman; menilai kualitas pedoman, kebaruan, isi, konsistensi, dan penerapannya; pengambilan keputusan seputar adaptasi; dan menyiapkan draft pedoman. Tim mencari pedoman tentang skizofrenia di lembaga pembuat pedoman dan di situs web pengembang pedoman mapan untuk gangguan kesehatan mental seperti: AOA

Pencarian MEDLINE juga dilakukan dengan menggunakan istilah ‘pedoman’ sebagai jenis publikasi dan ‘skizofrenia’ sebagai judul atau topik klinis. Kriteria inklusi adalah pedoman yang diterbitkan setelah tahun 2010, ditulis dalam bahasa Inggris, dan rekomendasi harus dikembangkan dengan menggunakan proses yang ditetapkan dan sistematis.

Kami mengidentifikasi 7 (tujuh) pedoman saat ini yang berpotensi cocok untuk adaptasi. Pedoman-pedoman ini ditinjau dan dievaluasi dalam rangkap dua menggunakan alat AGREE II, sebuah instrumen untuk evaluasi ketelitian metodologis dan transparansi di mana pedoman dikembangkan. Berdasarkan evaluasi ini, kami menentukan bahwa 7 pedoman tersebut memiliki kualitas dan konten yang sesuai untuk adaptasi . Rekomendasi dari setiap pedoman diekstraksi dan dibagi berdasarkan konten dan ditinjau oleh kelompok kerja yang relevan. Setelah proses

Draft PNPK Skizofrenia 2022

ADAPTE, kelompok kerja memilih antara pedoman dan rekomendasi untuk membuat pedoman yang disesuaikan. Setiap kelompok kerja secara hati-hati memeriksa setiap rekomendasi, bukti dari mana rekomendasi itu berasal, dan penerimaan dan penerapan rekomendasi untuk konteks Indonesia.
Setelah meninjau rekomendasi dari pedoman, kelompok kerja memutuskan rekomendasi mana yang diterima dan mana yang ditolak dan rekomendasi mana yang dapat diterima tetapi perlu dimodifikasi. Kehati-hatian diambil ketika memodifikasi rekomendasi yang ada untuk tidak mengubah rekomendasi sedemikian rupa sehingga tidak lagi sesuai dengan bukti yang menjadi dasarnya.

Rekomendasi de novo dibuat dalam situasi yang dirasa perlu, tetapi tidak ada pedoman yang ada yang memberikan rekomendasi untuk mengatasi situasi atau topik tersebut. Ketika rekomendasi de novo dibuat, metodologi SIGN diikuti untuk tingkat bukti dan tingkat rekomendasi.

Setiap kelompok kerja mengembangkan daftar rekomendasi akhir dari pedoman yang disertakan yang dipresentasikan ke seluruh panel pedoman pada pertemuan konsensus tatap muka. Pemimpin kelompok kerja mempresentasikan setiap rekomendasi dan alasannya kepada panel. Rekomendasi membutuhkan persetujuan oleh 80% dari kelompok untuk dimasukkan dalam pedoman. Jika sebuah rekomendasi tidak mendapatkan persetujuan 80%, kelompok tersebut mendiskusikan rekomendasi tersebut dan apakah modifikasi kecil pada rekomendasi tersebut akan mengubah kemungkinan bahwa rekomendasi tersebut akan lolos. Dalam situasi ini, rekomendasi dimodifikasi (seperti yang dijelaskan di atas) dan kelompok tersebut melakukan pemungutan suara ulang di kemudian hari menggunakan survei anonim online. Setiap kali modifikasi dalam kata-kata dibuat untuk rekomendasi asli, teks "rekomendasi dimodifikasi dari" muncul di Pedoman, dan sumber setiap rekomendasi ditulis di samping pernyataan rekomendasi.

Kekuatan atau nilai rekomendasi diberikan dalam tanda kurung jika berlaku, dengan menggunakan sistem dari mana rekomendasi tersebut berasal. Nilai rekomendasi untuk setiap pedoman referensi dan artinya dijelaskan secara singkat dalam Tabel. Setelah proses pemungutan suara dan konsensus selesai, masing-masing kelompok kerja membuat manuskrip terpisah yang berisi semua rekomendasi yang diadaptasi

Draft PNPK Skizofrenia 2022

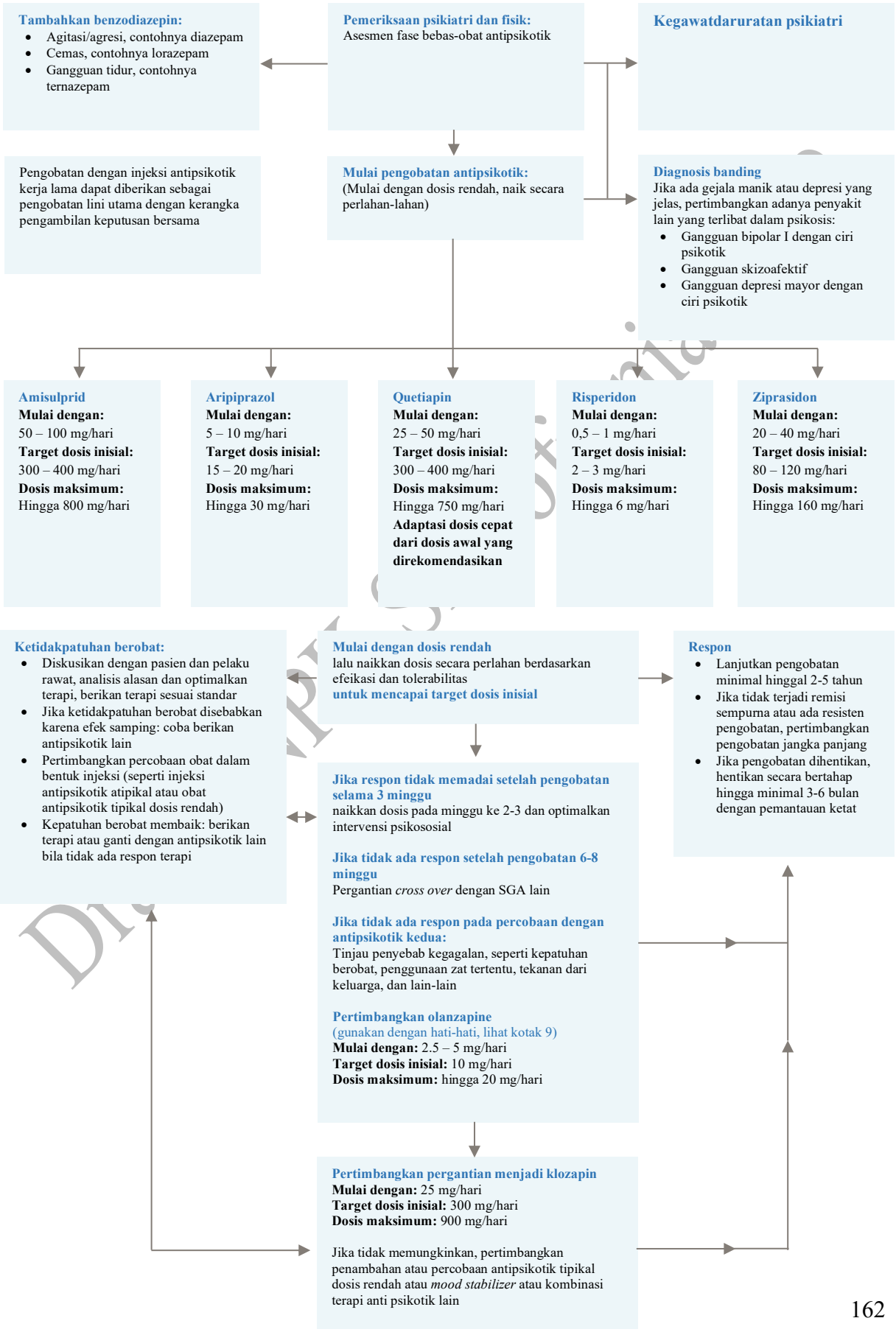
dari pedoman yang disertakan, disertai teks yang menjelaskan alasan setiap rekomendasi.

Selama fase finalisasi, PNPK Skizofrenia ditinjau secara eksternal oleh mereka yang akan terpengaruh oleh penerapannya: praktisi, pembuat kebijakan, administrator kesehatan, dan pasien serta keluarga mereka. Tinjauan eksternal mengajukan pertanyaan tentang apakah pengguna menyetujui draft pedoman, kekuatan dan kelemahan, dan modifikasi yang disarankan.

Draft PNPK Skizofrenia 2022

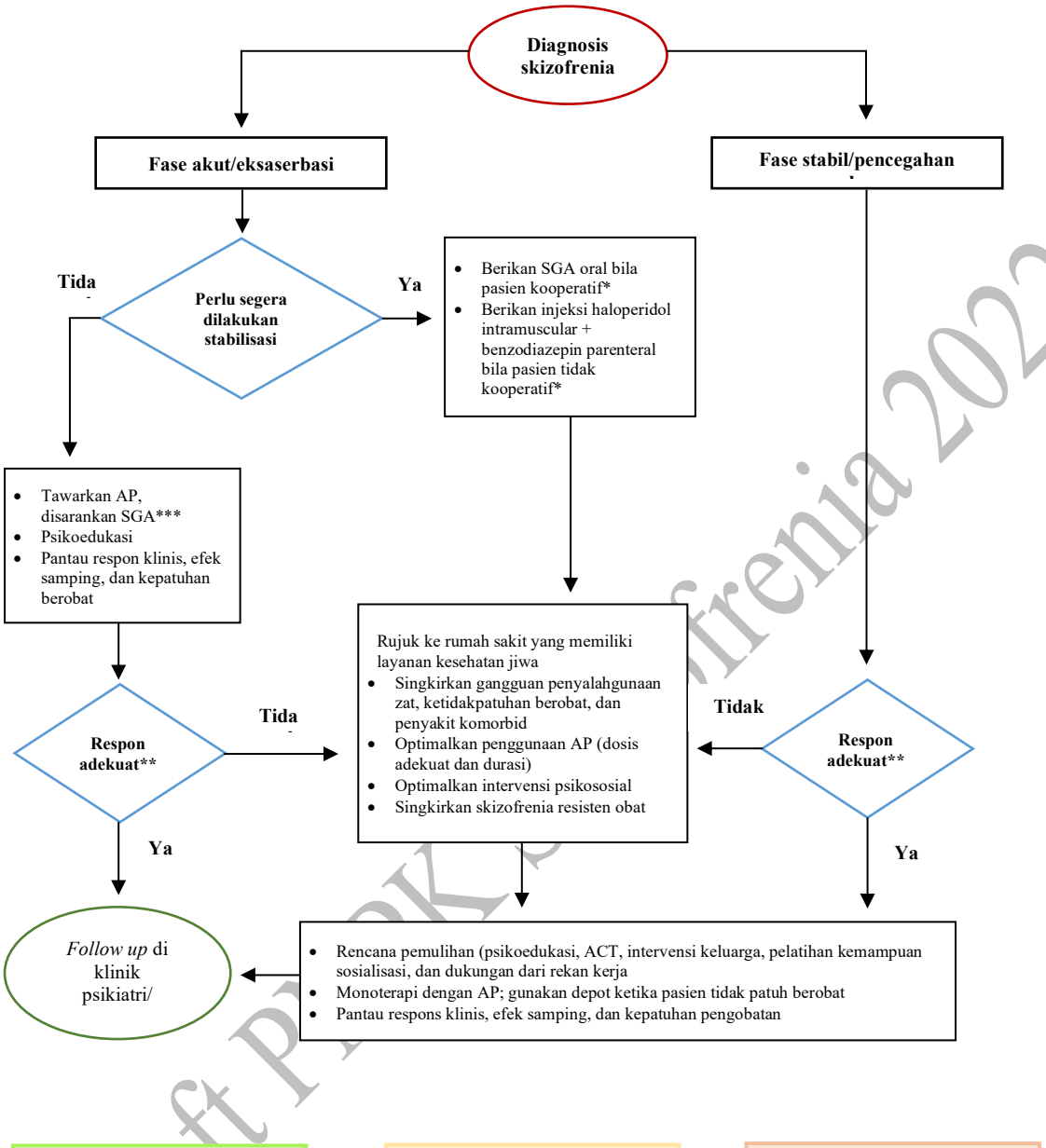
LAMPIRAN 3

Tatalaksana farmakologi untuk episode pertama psikosis non afektif



Sumber: ANZCP 2018

ALGORITMA 1. TATALAKSANA SKIZOFRENIA



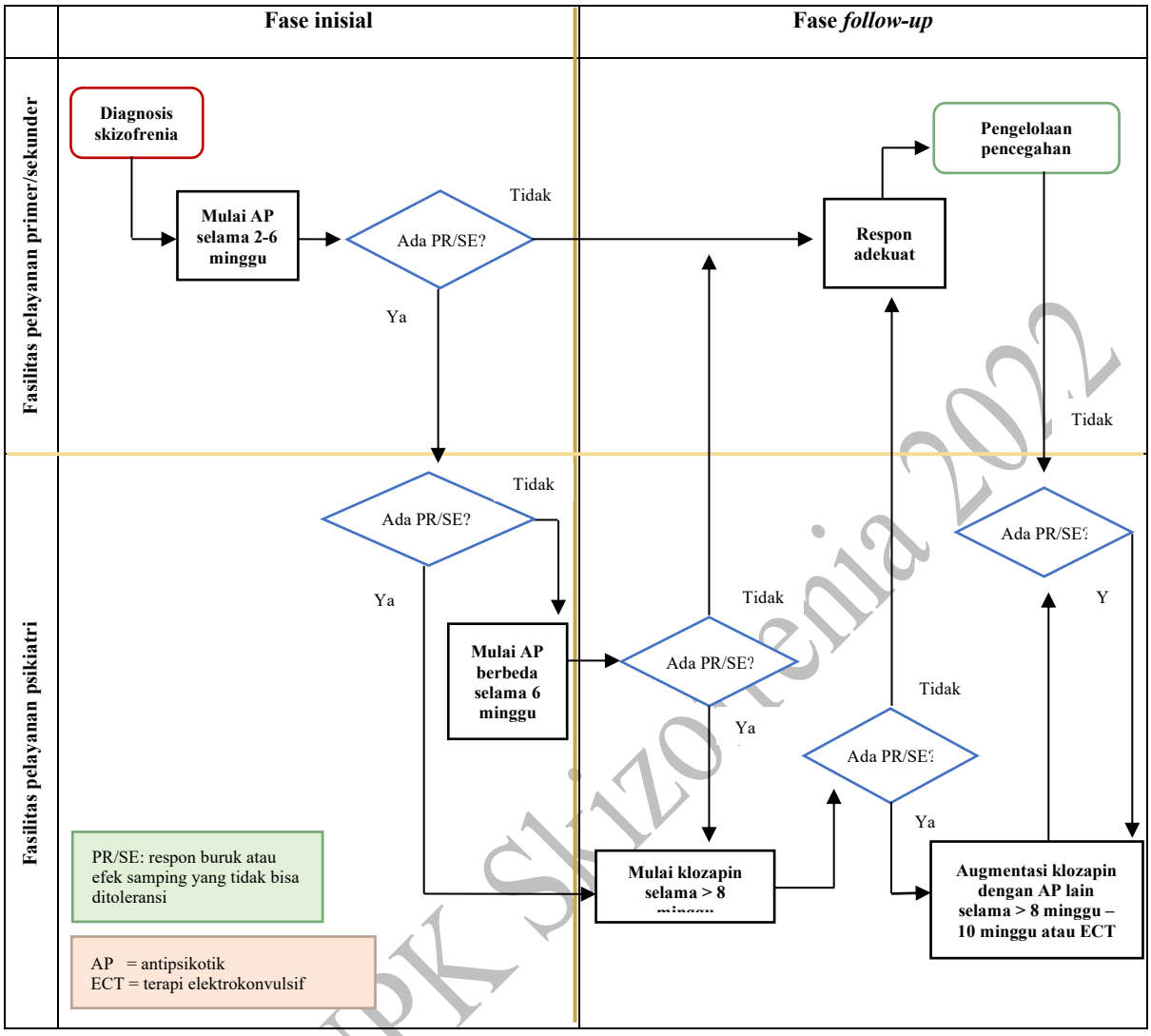
*Kasus yang harus segera dirujuk ke pelayanan psikiatri
**Respon adekuat: berkurangnya gejala sebagai hasil dari pengobatan yang berhubungan dengan keuntungan klinis yang signifikan dalam fungsi keseharian dan kualitas hidup pasien

***Pencegahan dan pengelolaan efek samping yang timbul dari AP pada semua fase
- Pantau EPS/ akatisia/ penambahan berat badan/ diabetes/ penyakit jantung/ disfungsi seksual
- Patuhi jadwal pengobatan

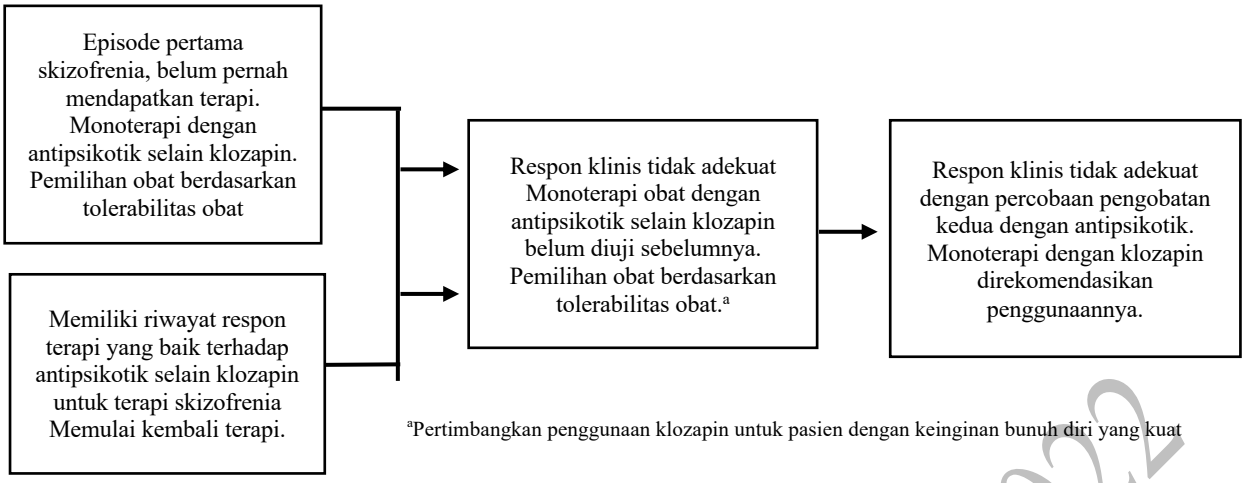
AP = antipsikotik
SGA = antispikotik generasi kedua
ACT = terapi asertif komunitas
EPS = efek samping ekstrapiramidal

ft PPK Skizofrenia 2022

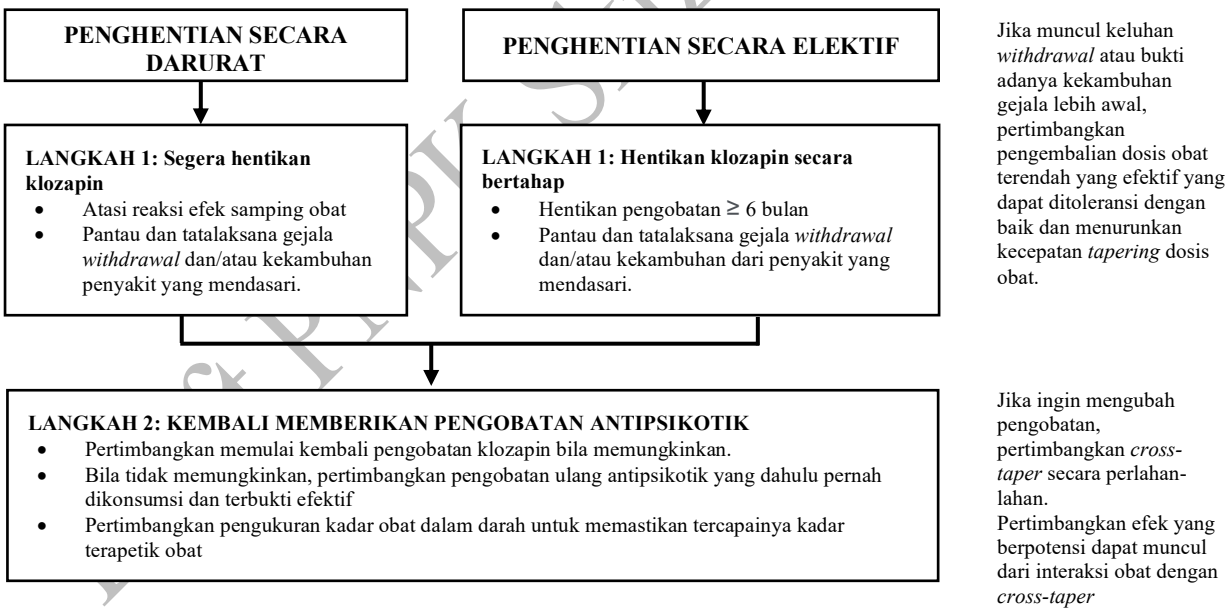
ALGORITMA 2. TERAPI FARMAKOLOGI UNTUK SKIZOFRENIA



Draft PNPK Skizofrenia 2022



Gambar 1. Algoritma untuk tatalaksana awal skizofrenia dan menentukukan skizofrenia yang resisten pengobatan / *treatment-resistance schizophrenia* (TRS) (diambil dari informasi yang dipublikasikan, izin tidak diperlukan



Gambar 2. Protokol sementara untuk penghentian pengobatan klozapin (diadaptasi dari daftar Pustaka [102], izin tidak diperlukan)

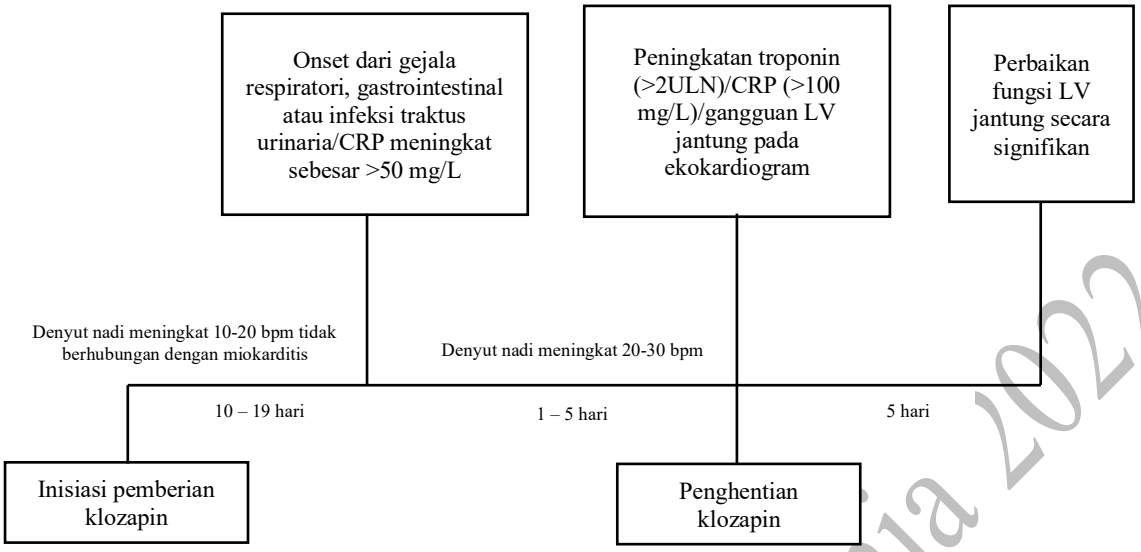
Pedoman PPDSKJI Skizofrenia 2022

Tabel 1. Pemantauan obat terapetik/*therapeutic drug monitoring* (TDM) – keputusan yang diinformasikan – membuat algoritma untuk pasien yang mengkonsumsi klozapin[a] [104]

Kadar klozapin[a]	Respon	Tolerabilitas	Mekanisme
Subterapetik (<350 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Meningkatkan dosis secara perlahan hingga dosis acuan dan menatalaksana efek samping apabila ada
	Tidak memadai	Toleransi	Meningkatkan dosis hingga dosis acuan
	Memadai	Tidak toleransi	Mempertimbangkan penurunan dosis
	Memadai	Toleransi	Tidak membutuhkan perubahan apapun, lanjutkan pemantauan efek samping
Dalam rentang acuan (350 – 600 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Mengatasi efek samping dan meningkatkan dosis secara perlahan dalam rentang dosis acuan dosis acuan jika dapat ditoleransi
	Tidak memadai	Toleransi	Meningkatkan dosis secara perlahan dalam rentang dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Tidak toleransi	Jika tolerabilitas tidak membaik, lakukan penurunan dosis, pantau agar dosis tetap dalam dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Toleransi	Lanjutkan pemantauan
Supraterapetik (> 600 ng/mL)	Tidak memadai	Tidak toleransi	Pertimbangkan penurunan dosis, lalu pantau. Pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan
	Tidak memadai	Toleransi	Pertimbangkan peningkatan dosis atau augmentasi dosis secara berhati-hati. Pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan pada kedua kondisi tersebut
	Memadai	Tidak toleransi	Turunkan dosis secara perlahan, pantau agar dosis tetap dalam dosis acuan, jika memungkinkan
	Memadai	Toleransi	Lanjutkan untuk memantau konsentrasi. Waspada pada masalah tolerabilitas dan pertimbangkan pemberian profilaksis berupa antikonvulsan

[a]Merujuk hanya untuk klozapin, bukan klozapin dengan norklozapin
Diadaptasi dengan izin dari referensi [104]

Draft PNPK Skizofrenia 2022



Gambar 3. Evolusi khas dari terjadinya miokarditis yang diinduksi oleh klozapin. *Bpm* denyut per menit. CRP *C reactive protein.* HR denyut nadi. LV ventrikel kiri. ULN batas atas nilai norla [131] (dicetak ulang dengan izin dari *SAGE publication*)

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 2. Rekomendasi tatalaksana dengan klozapin berdasarkan pemantauan hitung neutrofil absolut untuk populasi pasien umum

Kadar ANC	Rekomendasi tatalaksana	Pemantauan ANC
Rentang normal (≥ 1,500/ µL)	Mulailah tatalaksana Jika tatalaksana terganggu: ≤ 30 hari, lanjutkan pemantauan seperti sebelumnya ≥ 30 hari, pemantauan seperti pasien baru	Pemantauan mingguan dari mulai tatalaksana hingga 6 bulan Pemantauan setiap 2 minggu dari 6 hingga 12 bulan Pemantauan bulanan setalah lebih dari 12 bulan
Neutropenia ringan (1,000 – 1,499/ µL)[a]	Lanjutkan tatalaksana; pertimbangkan terapi augmentasi dengan litium dosis rendah hingga meningkatknya hitung leukosit	Pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC ≥ 1,500/ µL Ketika ANC ≥ 1,500/ µL, kembalikan "rentang normal" pemantauan interval ANC terakhir pasien
Neutropenia sedang (500 – 999/ µL)[a]	Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi Hentikan tatalaksana jika pasien diduga mengalami neutropenia terinduksi klozapin Lanjutkan tatalaksana ketika ANC (≥ 1,000/ µL; pertimbangkan terapi augmentasi dengan litium dosis rendah hingga terjadi peningkatan hitung leukosit	Pemantauan harian hingga ANC ≥ 1,000/ µL, kemudian lakukan pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC ≥ 1,500/ µL Ketika ANC ≥ 1,500/ µL, periksa ANC setiap minggu selama 4 minggu, kembalikan "rentang normal" pemantauan interval ANC terakhir pasien
Neutropenia berat (< 500/ µL)[a]	Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi Hentikan tatalaksana jika pasien diduga mengalami neutropenia terinduksi klozapin Jangan mencoba terapi kembali (*rechallenged)* kecuali jika pemberi obat mempertimbangkan keuntungan dibandingkan risikonya	Pemantauan harian ANC ≥ 1,000/ µL, kemudian pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC ≥ 1,500/ µL Jika pasien diberikan terapi kembali (*rechallenged),* lanjutkan terapi sebagai pasien baru dibawah "rentang normal" setelah ANC ≥ 1,500/ µL

ANC hitung leukosit absolut, BEN neutropenia etnis jinak
[a]Konfirmasi semua laporan awal ANC kurang dari 1,500/uL dengan pengukuran ANC berulang dalam 24 jam
[b]Jika sesuai dengan klinis

Tabel ini diadaptasi dari dokumen FDA "*HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - CLOZARIL®*", hak cipta *HLS Thera peutics (USA), Inc*. Setiap perubahan yang dilakukan pada tabel tidak didukung oleh *HLS Therapeutics* (USA), Inc. CLOZARIL® adalah merek dagang terdaftar dari Perusahaan Farmasi Novartis [62]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 3. Rekomendasi tatalaksana dengan klozapin untuk pasien dengan neutropenia etnis jinak, berdasarkan pemantauan hitung neuttrofil absolut (ANC) [62]

Kadar ANC	Rekomendasi tatalaksana	Pemantauan ANC
Rentang normal BEN (batas dasar ANC ≥ 1,000/ µL)	Mencapai setidaknya dua batas dasar kadar ANC sebelum memulai pengobatan, pertimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit Jika tatalaksana terganggu: ≤ 30 hari, lanjutkan pemantauan seperti sebelumnya ≥ 30 hari, pemantauan seperti pasien baru	Pemantauan mingguan dari mulai pengobatan hingga 6 bulan Pemantauan setiap 2 minggu mulai dari 6 bulan hingga 12 bulan Pemantauan bulanan setelah 12 bulan
	Penghentian pengobatan karena alasan selain neutropenia	Penurunan dosis dalam 1-2 minggu bila tidak mendesak Untuk penghentian mendadak, lanjutkan pemantauan yang ada hingga ANC 1000/uL atau > batas dasar Pemantauan tambahan dibutuhkan bila muncul demam (≥ 38.5°C) dalam 2 minggu setelah penghentian pengobatan
Neutropenia BEN 500 – 999/ µL[a]	Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi Lanjutkan tatalaksana; petimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit	Pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC ≥ 1,000/ µL atau ≥ batas dasar pasien Ketika ANC ≥ 1,000/ µL atau dalam batas dasar pasien, periksa ANC setiap minggu selama 4 minggu, kemudian kembalikan "rentang normal BEN" pemantauan interval ANC terakhir pasien[b]
Neutropenia BEN berat < 500 / µL[a]	Direkomendasikan untuk konsultasi ke ahli hematologi Hentikan tatalaksana jika pasien diduga mengalami neutropenia terinduksi klozapin Jangan mencoba terapi kembali (*rechallenged)* kecuali jika pemberi obat mempertimbangkan keuntungan dibandingkan risikonya; petimbangkan terapi augmentasi litium dosis rendah hingga meningkatnya hitung leukosit	Pemantauan harian hingga ANC ≥ 500/ µL, kemudian pemantauan tiga kali dalam seminggu hingga ANC ≥ batas dasar pasien Jika pasien diberikan terapi kembali (*rechallenged),* lanjutkan terapi sebagai pasien baru dibawah "rentang normal" monitoring ketika ANC ≥ 1,000/ µL atau di batas dasar pasien

BEN neutropenia etnis jinak
[a]Konfirmasi semua laporan awal ANC kurang dari 1,000/uL dengan pengukuran ANC berulang dalam 24 jam
[b]Jika sesuai dengan klinis

Tabel ini diadaptasi dari dokumen FDA "*HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - CLOZARIL®*", hak cipta *HLS Therapeutics (USA), Inc*. Setiap perubahan yang dilakukan pada tabel tidak didukung oleh *HLS Therapeutics* (USA), Inc. CLOZARIL® adalah merek dagang terdaftar dari Perusahaan Farmasi Novartis [62]

Draft PNPK Skizofrenia 2022

Tabel 4. Skala penilaian konstipasi

Butir	Tidak ada masalah	Beberapa bermasalah	Ada masalah yang berat
Pembesaran perut (distensi abdominal) atau kembung (*bloating)*	0	1	2
Perubahan jumlah gas yang melewati rektum	0	1	2
Penurunan frekuensi Gerakan peristaltik usus	0	1	2
Tinja cair yang mengalir	0	1	2
Rasa penuh atau tekanan pada rektum	0	1	2
Rasa nyeri rectum dengan gerakkan peristaltic usus	0	1	2
Volume tinja yang sedikit	0	1	2
Tinja tidak dapat keluar	0	1	2
Skor total (keparahan = penjumlahan skor)			

Dari referensi [140], perizinan tidak dibutuhkan

Tabel 4. Daftar Tilik SMART untuk potensi efek samping antipsikotik

Pertanyaan Tilik SMART

No	Apakah Anda terganggu oleh…?	Efek Samping Potensial yang dituju
1	Kesulitan bergerak seperti kaku, gemetar atau nyeri otot?	Parkinsonisme, tremor
2	Perubahan berat badan atau selera makan?	Perubahan berat badan dan selera makan
3	Perubahan pada kehidupan seks anda?	Disfungsi seksual (bisa mencerminkan peningkatan prolaktin dan/atau mekanisme farmakologi lainnya)
4	Perubahan jadwal haid atau perubahan pada payudara anda?	Hiperprolaktinemia
5	Pening atau pusing?	Hipotensi postural
6	Mengantuk atau kelelahan	Sedasi
7	Tidak bisa diam atau merasa gelisah?	Akathisia
8	Konstipasi, diare, mual, masalah perut atau mulut terasa kering?	Efek samping saluran cerna (efek samping anti muskarinik)
9	Sulit buang air kecil atau sering buang air kecil?	Gejala berkemih (aksi anti muskarinik bisa menyebabkan retensi urin, diabetes tipe 2 bisa menyebabkan polyuria)
10	Masalah konsentrasi atau memori?	Sedasi
11	Merasa cemas atau depresi	Efek samping afektif
12	Masalah lainnya yang Anda duga terkait dengan pengobatan?sebutkan	Efek samping lainnya

Sumber : Adaptasi dari Haddad PM dkk. Ther Adv Psychopharmacol. 2014;4:15-21

Draft PNPK Skizofrenia 2022