

OBVLADOVANJE SAMOMORILNOSTI PRI SHIZOFRENIJI S KLOZAPINOM

Mednarodna študija preprečevanja samomorov (International Suicide Prevention Trial, InterSePT)

Za skupino InterSePT: Herbert Y. Meltzer, dr. med., Dr. Larry Alphas, dr. med., Alan I. Green, dr. med., A. Carlo Altamura, dr. med., Ravi Anand, dr. med., Alberto Bertoldi, dr. med., Marc Bourgeois, dr. med., Guy Chouinard, dr. med., Dr. M. Zahur Islam, John Kane, dr. med., Ranga Krishnan, dr. med., J.-P. Lindenmayer, dr. med., Steven Potkin, dr. med.

Izhodišča: Približno 50 % bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo poskuša napraviti samomor in približno 10 % jih zaradi samomora umre. Rezultati raziskave kažejo, da zdravljenje s klozapinom značilno zmanjša samomorilno vedenje pri teh bolnikih.

Metode: z multicentrično, s slučajnostnim izborom (randomizirano), mednarodno, dveletno raziskavo so primerjali tveganje za samomorilno vedenje pri bolnikih, ki se zdravijo s klozapinom in pri tistih, ki se zdravijo z olanzapinom. Izvedena je bila pri 980 bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo; od tega je bilo 26,8 % takih, pri katerih je bilo prejšnje zdravljenje neuspešno in so bili obravnavani kot bolniki z visokim tveganjem za samomor zaradi predhodnega poskusa samomora ali trenutnih samomorilnih teženj. Bolniki so bili pregledovani enkrat tedensko šest mesecev in nato enkrat na dva tedna naslednjih 18 mesecev. Na ta način so imeli vsi bolniki enako število kliničnih pregledov. Po randomizaciji so bili nemaskirani zdravniki na voljo v vseh krajih za vsakršno potrebno posredovanje za preprečevanje poskusa samomora. Samomorilno vedenje je bilo ocenjeno ob vsakem obisku. Kot primarna končna stanja (end points) so bili upoštevani poskusi samomora (tudi tisti, ki so se končali smrtno), hospitalizacije za preprečevanje samomora in ocenjevanje »hudega poslabšanja samomorilnosti«
glede na izhodišče (baseline). Maskirani ocenjevalci, vključno z neodvisnim komisijo za spremljanje samomorov (Suicide Monitoring Board, SMB), so odločali o tem, kdaj so bili kriteriji za končna stanja (end points) doseženi.

Rezultati: Pri bolnikih, zdravljenih s klozapinom, je bilo značilno manj samomorilnega vedenja v primerjavi s tistimi, zdravljenimi z olanzapinom (delež tveganja 0,76; 95 % interval zaupanja 0,58 – 0,97; P = 0,03). Manj bolnikov,

zdravljenih s klopazinom, je poskušalo napraviti samomor (34 v primerjavi s 55; $P = 0,03$), potrebnih hospitalizacij (82 v primerjavi s 107; $P = 0,01$) ali reševalnih intervencij (118 v primerjavi s 155; $P = 0,01$) je bilo manj, prav tako tudi potreba po sočasnem zdravljenju z antidepresivi (221 v primerjavi z 258; $P = 0,01$) ali anksiolitiki oziroma hipnotiki (301 v primerjavi s 331; $P = 0,03$). Na splošno je v času raziskave zaradi samomora umrlo malo bolnikov z visokim tveganjem (pet bolnikov, zdravljenih s klopazinom v primerjavi s tremi bolniki, zdravljenimi z olanzapinom; $P = 0,73$).

Zaključki: Zdravljenje s klopazinom se je v preprečevanju samomora pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo z visokim tveganjem za samomor pokazalo za uspešnejše od zdravljenja z olanzapinom. Uporaba klopazina pri omenjeni skupini bolnikov značilno zmanjša samomorilno vedenje.

Arch Gen Psychiatry 2003; 60:82-91

SAMOMOR je vodilni razlog za prezgodnjo smrt pri bolnikih s shizofrenijo (1). Na splošno obstaja pri bolnikih s shizofrenijo približno 50 % tveganje za poskus samomora in 9 % do 13 % tveganje za samomor s smrtnim izidom, oboje v življenjskem obdobju. (2, 3). Za primerjavo je tveganje za samomor v splošni populaciji Združenih držav Amerike približno 1 % (4), pri razpoložensko spremenljivih ljudeh pa 9 % do 15 % (5).

Z raziskavami (6-11), s katereimi so preučevali učinke tipičnih antipsihotičnih zdravil na samomor in samomorilne težnje, niso po uporabi teh zdravil pokazali spremembe v incidenci samomora. Kljub vsemu pa se je v več raziskavah pokazalo, da lahko uporaba klopazina, netipičnega antipsihotičnega zdravila, zmanjša samomorilno vedenje pri bolnikih s shizofrenijo. Meltzer in Okayli (12) sta ugotovila, da se je pri 88 bolnikih, rezistentnih na zdravljenje z nevroleptiki, po zdravljenju s klopazinom in ocenjevanju sprememb samomorilnega vedenja, v obdobju 0,5 do 7,0 leta, odstotek brez kakršnihkoli samomorilnih teženj zvišal s 53 % na 88 %. V neki drugi raziskavi (v kateri so uporabili Nacionalni register Clozaril za identifikacijo 57000 bolnikov, ki so trenutno ali pa so bili v bližnji ali daljni preteklosti zdravljeni s klopazinom, potem pa s pomočjo nacionalnega indeksa smrti in podatkov o smrti, pridobljenih s pomočjo Social Security Administration Death Master Files, ugotovili vzrok smrti) je Walker s kolegi (13) ugotovil, da se je smrtnost zaradi samomora izrazito zmanjšala pri bolnikih, ki so trenutno zdravljeni s klopazinom v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni v preteklosti. Z analizami (14,15) podatkov klopazinskega registra Združenih držav Amerike in Anglije so potrdili dejstvo, da se

je delež samomora pri zdravljenih bolnikih s shizofrenijo zelo zmanjšal. Podobno se je pokazalo tudi v retrospektivni raziskavi, s katero so zajeli 295 ambulantno zdravljenih bolnikov (večinoma črncev). Pokazali so, da zdravljenje s klozapinom ob neprekinjenem jemanju zniža delež samomorilnosti.

Nasprotno s temi ugotovitvami pa v raziskavi (17) učinkov zdravljenja s klozapinom na samomore, ki so jo izvedli s pomočjo sistema Veteranske Administracije, niso pokazali značilnega učinka klozapinskega zdravljenja na delež samomorov. Vendar pa so v omenjeni raziskavi, kljub neuspelemu poskusu uskladiti spremenljivke primerjalne skupine, ki so povezane s tveganjem za samomor in ob spremljanju bolnikov – to je včasih trajalo še dolgo potem, ko so prenehali prejemati klozapin – pokazali naravnost k zniževanju deleža samomorov po klozapinskem zdravljenju v primerjavi z neklozapinskim.

Vse omenjene raziskave nudijo dokaze o možnosti klozapinskega zdravljenja za zmanjševanje samomorilnega vedenja(18); vendar pa so bile retrospektivne in niso upoštevale morebitnih razlik v tveganju za samomor med klozapinskimi in primerjalnimi skupinami, relativnih razlik v odmerjanju klozapina proti primerjanemu antipsihotiku, razlik v uporabi sočasnih zdravil ali razlik v pogostosti kliničnih pregledov (pri bolnikih, zdravljenih s klozapinom, je ta ponavadi večja zaradi spremljanja krvnih izvidov, da ne bi spregledali pojava agranulocitoze). Učinkov klozapinskega zdravljenja na samomorilno vedenje tudi niso bili primerjali z učinki zdravljenja z drugimi atipičnimi antipsihotiki, na primer kvetiapin fumaratom, olanzapinom, risperidonom ali ciprasidon hidrokloridom. Našteta zdravila so za zdravljenje bolnikov s shizofrenijo z istočasnim samomorilnim vedenjem najprimernejša zaradi njihovih potencialnih prednosti v smislu varnosti in učinkovitosti v primerjavi s tipičnimi nevroleptičnimi zdravili.

Oblikovali so raziskavo po slučajnostnem izboru (randmizirano) s paralelnimi skupinami (International Suicide Prevention Trial, InterSePT), da bi pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo in z visokim tveganjem za samomor primerjali spremembe v samomorilnosti med zdravljenjem s klozapinom v primerjavi z olanzapinom. Tipičnih antipsihotikov niso vključili v raziskavo kot primerjalna zdravila, ker zanje ni bilo ugotovitev, da zmanjšujejo delež samomorilnega vedenja (6-11) Z več raziskavami so celo nakazali, da tipična nevroleptična zdravila zvečujejo tveganje, verjetno zaradi kombinacije akatizije in sekundarne depresije, ki privede do krajših hospitalizacij (glej poročilo avtorjev Caldwell in Gottesmana (9). Med novejšimi atipičnimi antipsihotičnimi zdravili so izbrali olanzapin, ker posthoc analize kažejo, da bi lahko njegova uporaba zmanjšala letni delež poskusov samomora v primerjavi s haloperidolom.

Zlasti pa lahko značilno izboljšša postavko »samomorilne misli« na Montgomery Asberg Depression ocenjevalni lestvici.(19).

METODE

BOLNIKI

Vključene so bile ženske in moški, starosti med 18 in 65 let. Imeli so diagnozo shizofrenije ali shizoafektivne motnje po kriterijih DSM IV. Obravnavali so jih kot bolnike z visokim tveganjem za samomor. Visoko tveganje za samomor je bilo definirano po naslednjih kriterijih: (1) podatek o prejšnjih poskusih ali hospitalizacijah za preprečitev samomora v treh letih pred vključitvijo v raziskavo, (2) zmerne do hude trenutne samomorilne težnje s simptomi depresije, ali (3) imperativne halucinacije za škodovanje samemu sebi v času enega tedna pred vključitvijo v raziskavo. Rezistenca za zdravljenje ni bila pogoj za vključitev v to raziskavo. Raziskava so zasnovali po smernicah Good Clinical Practice; na ta način so zagotovili zaščito sodelujočih. Pred izpeljavo raziskave je v vsakem sodelujočem raziskovalnem centru institucionalna nadzorna in etična komisija odobrila protokol in obrazec bolnikove privolitve.

NAMEN IN LOKACIJE RAZISKAVE

Sodelovali so bolniki 67-ih medicinskih centrov iz 11 držav (Združene države Amerike, Kanada, Francija, Italija, Združeno kraljestvo, Češka republika, Madžarska, Hrvaška, Južna Afrika, Argentina in Čile). Izbor sodelujočih lokacij je temeljil na izkazanem strokovnem znanju zdravljenja večjega števila shizofrenih bolnikov s tveganjem za samomor, strokovnem znanju v izvajanju kliničnih preskusov ter na zadostnem številu razpoložljivega osebja za dveletno vodenje teh bolnikov.

Metode InterSePT raziskave so oblikovali skupaj z akademskimi strokovnjaki. Zasnovano in analizo podatkov je odobrilo ameriško združenje za hrano in zdravila (FDA).

Da bi zagotovili dovolj časa za pridobitev zadostnih zaključkov o razlikovanju med obema zdravljenjema, je bilo izbrano dvoletno trajanje raziskave. InterSePT raziskava je bila izvedena kot randomizirana in odprta, z maskiranimi ocenjevanji. Kajti vodenje bolnikov z visokim tveganjem za samomor v dveletni, dvojno slepi, raziskavi klinično ni izvedljivo ali sprejemljivo, saj je zdrav-

ljenje s klopazinom pogosto povezano z različnimi in izjemnimi, klinično očitno neželenimi učinki. Bolnik je po pogovoru, v katerem je dobil informacije o protokolu in možnostih zdravljenja, podpisal pisno privoljenje za sodelovanje v raziskavi. Bolnik je bil glede na vključitvene kriterije slepo uvrščen v klopazinsko ali olanzapinsko skupino. Zaradi slučajnostnega izbora so bili bolniki razvrščeni v manjše skupine po državi in medicinskem centru. Obe terapevtski skupini, ki so ju raziskovali, sta se v vsakem medicinskem centru v skupinah po štiri bolnike oblikovali v razmerju 1:1.

Ker so poznali probleme, povezane z odprto raziskavo, so veliko truda vložili v maskiranje ocenjevalcev. Vse vidike primarnih končnih stanj (end points) je ocenjevala le ena od dveh skupin maskiranih ocenjevalcev. Tričlanska komisija za spremljanje samomorov (SMB) je odločila, ali se ugotovljena končna stanja (end points) ujemajo s kriteriji za poskus samomora ali hospitalizacijo za preprečevanje samomora. Komisijo SMB je imenoval pokrovitelj raziskave Novartis Pharmaceuticals Corp, East Hanover, New Jersey, in odobril akademski upravni odbor. Komisiji SMB je predsedoval eden od nas (R. K.), sestavljali so ga Hannale Heila, dr. med., iz National Health Public Institute v Helsinkih, Finska ter dr. Isaac Sakinsofsky iz University of Toronto, Toronto, Ontario. Vsi člani imajo bogate izkušnje s samomorilnimi bolniki. Omenjena ekipa se med raziskavo ni spreminjala.

Vsako končno stanje tipa 1 (glej odsek Definicije rezultatov) je revidiral vsak član komisije SMB in so ga nato soglasno sprejeli. Na začetku raziskave je SMB izoblikoval specifične postopke, katere podatke bodo obdelali in kako ter smernice, kako bo potekalo ocenjevanje primerov. Skupki potencialnih končnih stanj (end points) so bili revidirani in po potrebi popravljeni, da bi izločili vse značilnosti uporabljenega antipsihotičnega zdravila, na primer neželene stranske učinke in spremljanje krvnih izvidov. Maskiranje SMB je nadziral Kevin Cox iz podjetja Ingenix Pharmaceuticals Services, San Diego, Kalifornija, ki je zagotovil, da so bili vsi podatki, posredovani komisiji SMB, maskirani že pred posredovanjem komisiji. Ustanove, v katerih so zaposleni člani SMB, niso sodelovale v raziskavi.

Tabela 1

Globalni klinični vtis o resnosti samomorilnosti

<p>Glede na vse razpoložljive podatke, ki jih imate na voljo, kaj je po vašem mnenju najhujša stopnja samomorilnosti, ki jo je bolnik doživel v zadnjih sedmih dneh?</p>	<p>1 Sploh ni samomorilen 2 Blago samomorilen 3 Zmerno samomorilen 4 Resno samomorilen 5 Poskus samomora</p>
<p>Glede na vse razpoložljive podatke, ki jih imate na voljo, kako se je bolnikova samomorilnost spremenila glede na izhodiščno?</p>	<p>1 Zelo izboljšano stanje 2 Izboljšano stanje 3 Minimalno izboljšano stanje 4 Brez sprememb 5 Minimalno poslabšanje stanja 6 Poslabšanje stanja 7 Hudo poslabšanje stanja</p>

Zaradi ocenjevanja končnih stanj (end points) so poskus samomora definirali kot bolnikova dejanja, ali hotena ali kot posledico notranjih kompulzij ali motnega mišljenja, zaradi katerih je bil izpostavljen nevarnosti smrti. Potencialna končna stanja (end points) je ugotovil raziskovalec ter nato še nadzorni raziskovalec, ki je preučil medicinsko dokumentacijo in podatke o neželenih dogodkih. Komisija SMB je določila, ali ta potencialna končna stanja ustrezajo vnaprej določenim kriterijem namere in resnosti in ali se lahko uvrstijo kot končna stanja (end points) raziskave.

Poleg teh ocenjevanj s strani SMB so v vsakem sodelujočem centru maskirani psihiatri globalno ocenjevali samomorilnost glede dogodkov tipa 2 (glej odsek Definicije rezultatov). Teh ocen neodvisna SMB komisija ni mogla podati, saj gre za ocenjevanje individualne bolnikove samomorilnosti v primerjavi z izhodiščem (baseline). Stik med krajevnim ocenjevalcem in bolniki je ostal omejen zgolj na ocenjevanje, drugega kliničnega kontakta z njimi ni bilo. Od ocenjevalcev so zahtevali, da potrdijo svojo maskiranost pred vsako oceno, neprestano jih je nadzorovalo tudi podjetje Ingenix Pharmaceuticals Services. Tako so zagotovili, da so bili ocenjevalci maskirani za bolnikovo zdravljenje.

Vsak teden ali na dva tedna je bil ob zdravljenju s klozapinom potreben klinični pregled, da ne bi spregledali agranulocitoze. Podoben režim kliničnih pregledov so oblikovali za olanzapinsko zdravljenje, kjer so preverjali vitalne znake. Za varnost bolnikov so smeli zdravniki med raziskavo intervenirati, kadarkoli je bilo to potrebno, da bi preprečili poskus samomora; lahko so prilagajali odmerke, dodajali druga zdravila, zamenjali zdravila ali povečali nadzor. Poleg tega so bili bolniki ob vsakem obisku pri zdravniku povprašani po samomorilnosti in napoteni k svojemu lečečemu zdravniku, če je bil indiciran celoten pregled. Reševalne inter-

vencije, ki so bile potrebne za preprečevanje s samomorom povezanih dogodkov, so analizirali kot sekundarna končna stanja (end points).

Prvi bolnik je bil v InterSePT raziskavo vključen 19. marca 1998, zadnji 14. februarja 1999. Ta bolnik je svoj zadnji pregled opravil 14. februarja 2001.

DEFINICIJE REZULTATOV

Ob začetku raziskave je bilo ugotovljeno, da bi bilo samo za opredelitev smrti zaradi samomora kot končnega stanja treba zbrati približno 20.000 bolnikov, če naj bi bili z raziskavo sposobni zaznati padec relativnega tveganja ob klopazinskem zdravljenju za 20 %. Poleg tega je bilo etično nedopustno opustiti preprečevanje samomora v času opazovanja bolnikov. Zato so ves trud vložili v preprečevanje takega izida. Tako smrti zaradi samomora niso obravnavali kot primarno končno stanje, pač pa kot del precej večje skupine samomorilnih vedenj, ki so se lahko pojavila v času raziskave. Po posvetu z zunanjimi strokovnjaki – psihiatri, statističnimi strokovnjaki in nevrofarmakološkim oddelkom FDA sta bila za to raziskavo določena dva tipa primarnih končnih stanj (end points). Kot tip 1 je bil definiran značilni samomorilni poskus (v to skupino so sodili tudi uspešno izvedeni samomori) ali hospitalizacija zaradi grozečega samomorilnega tveganja (ki je vključevalo zvečano stopnjo nadzora). Potrdila ga zunanja maskirana skupina (SMB). Tip 2 je definiral maskirani psihiater s pomočjo globalnega kliničnega vtisa o resnosti samomorilnosti (CGI-SS) kot poslabšanje stanja ali hudo poslabšanje stanja glede na izhodišče (Tabela 1). Ker vseh bolnikov s potencialnimi dogodki tipa 2 ni vedno pregledal maskiran psihiater, so bili kriteriji za hudo poslabšanje stanja glede na izhodišče izpolnjeni tudi, kadarkoli je prišlo do dogodka tipa 1.

Druga objektivna merila samomorilnosti so obsegala individualne komponente glavne spremenljivke izida – določen čas do SMB definiranega poskusa samomora (vključno s smrtjo zaradi samomora), ali hospitalizacije za preprečitev samomora ali število poskusov samomora, število hospitalizacij za preprečitev samomora in število intervencij za preprečitev samomora, ne glede na veljavnost, določeno po SMB.

Bolnike smo spremljali dve leti. Pri tistih, ki so iz raziskave predčasno izstopili, smo poskušali, ne glede na njihov izstop, še vedno dobiti podatke o zaključnem končnem stanju (basic end point). Ti so bili nato vključeni v analizo »namen zdraviti«.

Poleg teh meril so spremembe v samomorilnem tveganju klinično ocenjevali tudi s pomočjo CGI-SS lestvice kot dodaten element kombiniranega končnega

stanja (combined end point). Podatke za ocenjevanje s to lestvico so pridobili med semistrukturiranim pogovorom, ki je bil izpeljan tako, da so zbrali potrebne podatke za ocenjevanje. Veljavnost teh standardiziranih kliničnih ocen kaže na to, da so jih zdravniki in raziskovalci določili kot zanesljive in uporabne za ocenjevanje trenutnega samomorilnega razmišljanja bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. Dodatne informacije o veljavnosti teh sredstev so na voljo drugje (20). Lestvica CGI-SS z dvema postavkama se uporablja za ocenjevanje resnosti samomorilnosti in sprememb v samomorilnosti glede na izhodišče (Tabela 1). Posameznike so ocenjevali maskirani ocenjevalci s pomočjo CGI-SS lestvice v vsakem raziskovalnem središču ob izhodišču (baseline) ter nato 8, 16, 24, 32, 40, 48, 52, 60, 69, 80, 92 in 104 tedne pozneje.

Osebe v sodelujočih raziskovalnih središčih je bilo pred vključitvijo v raziskavo seznanjeno z InterSePT postopki in lestvicami. Nadzorni raziskovalci so jih priznavali kot kvalificirane ocenjevalce. Vsi novi ocenjevalci v raziskavi so bili izurjeni po naprej določenih kriterijih. Dodatno urjenje je bilo na voljo med samo raziskavo; tako je bila zagotovljena zanesljivost v njenem celotnem obdobju.

STATISTIČNE ANALIZE

Ko so bili prvi podatki shranjeni in preverjeni, je podjetje Ingenix Pharmaceuticals Services izvedlo statistične analize in jih predložilo vodjem raziskave v pregled, preverjanje in poročilo. Drugih vmesnih analiz podatkov, razen maskiranega pregleda varnosti, ni bilo. Trudili smo se spremljati vse bolnike v času dveh let. Vsi podatki so bili uporabljeni v analizi »namen zdraviti«.

V ničelni hipotezi te raziskave smo predpostavljali, da se relativno tveganje za dogodek tipa 1 ali tipa 2 med zdravljenjem s klozapinom v primerjavi z olanzapinom ne razlikuje od 1. Po posvetu s FDA so za preverjanje te ničelne hipoteze kot glavno analizo vnaprej določili metodo po Wei in sodelavcih (21) za analizo multiplih dogodkov. V tej analizi je bil dejavnik »država« uporabljen kot sloj (strata), randomizirana zdravljena skupina pa kot edina kovarianta.

Dodatne podporne analize končnih stanj, določenih s strani SMB, so bile izvedene s pomočjo Coxovega proporcionalnega regresijskega modela tveganja (22, 23).

Domnevne pojasnjevalne spremenljivke, t. j. dejavniki, ki bi lahko prispevali k primarnim končnim stanjem tega modela, so bile zdravljenje, število predhodnih poskusov samomora, zloraba alkohola ali psihoaktivnih substanc, država, medicinski center, spol in starostna skupina (18-32, 33-44 in več kot 45 let) ob

izhodišču (baseline). Delež tveganja, ki je merilo za relativno tveganje med skupinami, in njegov 95 % interval zaupanja (CI, confidence interval) sta bila izračunana na osnovi izdelanega modela. Poleg tega so bile izračunane tudi Kaplan-Meierjeve ocene možnosti preživetja. Povprečno število bolnikov, ki jih je potrebno zdraviti, da se pokaže korist uporabe klopazina v primerjavi z olanzapinom glede na primarna končna stanja, je bilo izračunano z metodo po Altmanu (24). Letni odstotki poskusov samomorov so bili izračunani kot število vseh poskusov samomorov (vključno z uspešnimi) med randomiziranimi bolniki, deljeno s skupnim številom let vseh bolnikov v raziskavi. V tem izračunu je skupno število let vseh bolnikov pomenilo tudi čas opazovanja bolnikov po morebitnem izstopu iz raziskave. Redno jemanje zdravil (kompliansa) so ocenjevali tako, da so delili število vrnjenih tablet zdravila s številom porabljenih tablet zdravila, to število odšteli od ena in pomnožili s sto.

Ker je bilo ocenjevanje s CGI-SS v času raziskave relativno redko, smo, v soglasju z FDA, kot hudo poslabšanje glede na izhodišče (baseline) na tej lestvici obravnavali, kadar je bolnik poskušal napraviti samomor ali pa je bil zaradi preprečevanja hospitaliziran. Število bolnikov s hudim poslabšanjem, glede na izhodišče po CGI-SS lestvici, so analizirali s Fischerjevim testom natančnosti. Čas do hudega poslabšanja po CGI-SS lestvici so analizirali z metodami, uporabljenimi za spremenljivko primarne učinkovitosti.

Razmerja med dogodki so izračunali za oceno učinkovitosti in varnosti. Za ugotavljanje značilnosti so uporabili Fischerjev test natančnosti. Vse vrednosti P so temeljile na dvostranskih alternativnih hipotezah.

REZULTATI

BOLNIKI

Od skupaj 1065 bolnikov, ki smo jih srečali v začetku raziskave, jih je 980 (92%, po 490 v vsaki skupini) ustrezalo vključitvenim kriterijem ter podpisalo pisno soglasje. Naključno so bili razporejeni, bodisi v skupino za zdravljenje s klopazinom, bodisi v skupino za zdravljenje z olanzapinom. V celotnem vzorcu je imelo 609 (62 %) bolnikov diagnozo shizofrenija in 371 (38 %) shizoafektivna motnja. V času vključitve v raziskavo je bilo pri 263 (27 %) bolnikih zdravljenje ocenjeno kot rezistentno. V celotni preučevani populaciji je bilo 477 bolnikov zdravljenih s klopazinom, 479 z olanzapinom, 24 bolnikov pa zaradi različnih administrativnih razlogov ni bilo zdravljenih. Triinosemdeset odstotkov bolnikov je v

času življenja vsaj enkrat poskušalo napraviti samomor, 84 % bolnikov je bilo hospitaliziranih zaradi preprečevanja poskusa samomora. Triinšestdeset odstotkov bolnikov je poskušalo napraviti samomor v zadnjih 36 mesecih. Bolniki, zdravljeni z olanzapinom ali klopazinom, se niso bistveno razlikovali glede starosti, spola, rase, diagnoze, rezistence na zdravljenje, število predhodnih poskusov samomora ali vzporedno uporabljenih zdravil (**Tabela 2**).

Tabela 2

Demografske značilnosti zdravljenih skupin ob izhodišču

Značilnost	Klopazinska skupina (n = 490)	Olanzapinska skupina (n = 490)	Skupaj (N = 980)	Vrednost P* (klopazin proti olanzapinu)
starost, povprečna ± SD, y	37,1 ± 10,3	37,0 ± 10,3	37,1 ± 10,3	0,74
moški spol, št. (%)	301 (61,4)	301 (61,4)	602 (61,4)	0,98
rasa, št. (%)				
bela	356 (72,7)	337 (68,8)	693 (70,7)	
črna	65 (13,3)	86 (17,6)	151 (15,4)	
orientalska	6(1,2)	7 (1,4)	13 (1,3)	
druga	63 (12,9)	60 (12,2)	123(12,6)	
diagnoza, št. (%)				0,50
shizofrenija	300 (61,2)	309 (63,1)	609 (62,1)	
shizoafektivna motnja	190 (38,8)	181 (36,9)	371 (37,9)	
poskusi samomora v času življenja † št. (%) ‡ št., povprečje ± SD	413 (84,3) 3,6 ± 7,5	403 (82,2) 3,2 ± 4,5	816 (83,3) 3,4 ± 6,2	0,58 0,80
poskusi samomora v zadnjih 36 mesecih, št. (%)	307 (62,7)	311 (63,5)	618 (63,1)	0,76

* Kontinuirane spremenljivke so bile analizirane z uporabo analize za model variance (npr. model starost = zdravljenje + država). Kategorične spremenljivke so bile analizirane z uporabo Cochran-Mantel Haenszel metode, stratificirane glede na državo.

† Rezultati so bili analizirani z uporabo Wilcoxonovega testa.

‡ Število bolnikov z enim ali več poskusom samomora pred izhodiščem (baseline).

ZDRAVLJENJE IN DOGODKI

Povprečni odmerki zdravila ± SD so bili 16,6 ± 6,4 mg dnevno za olanzapin in 274,2 ± 155,0 mg dnevno za klopazin. Kompliansa v skupini, zdravljeni s klo-

zapihom, je bila 94,4 %, v skupini, zdravljeni z olanzapinom, pa 95,8 %. V celokupnem deležu bolnikov, ki so iz raziskave izstopili, ni bilo razlike med klozapinsko in olanzapinsko skupino. Razlogi za izstop iz raziskave so povzeti v **Tabeli 3**. Skupaj 380 (39 %) bolnikov je zdravilo predčasno prenehalo jemati: 99 (10 %) bolnikov je preklicalo soglasje za sodelovanje v raziskavi, 74 (8 %) zaradi stranskih učinkov in 72 (7 %) se jih je izgubilo v času sledenja. Drugi razlogi za prekinitve niso bili pogosti in se med zdravljenima skupinama niso razlikovali, razen prekinitve zaradi nezadovoljivega antisuicidalnega učinka (6 bolnikov, zdravljenih z olanzapinom (1 %) in nič bolnikov, zdravljenih s klozapinom; $P = 0,03$). Ves trud so vložili v sledenje bolnikov v zvezi s končnimi stanji raziskave polni dve leti, pa tudi potem, ko so formalno prenehali jemati preučevano zdravilo. Podatki o teh »znova pridobljenih« bolnikih so bili vključeni v analize »namen zdraviti«. Do več prekinitve je prišlo na začetku zdravljenja s klozapinom (večinoma zaradi stranskih učinkov), kasneje v raziskavi je bilo več prekinitve zdravljenja z olanzapinom.

Od 577 primerov, ki so bili poslani za revizijo v SMB (443 »enkratnih« bolnikov) jih je 483 ustrezalo kriterijem za končna stanja (end points); 111 (klozapin 43, olanzapin 68) je bilo poskusov samomora in 372 (klozapin 174, olanzapin 198) hospitalizacij za preprečevanje samomora.

Tabela 3

Izstop bolnikov iz raziskave*

Razlog †	Klozapinska skupina (n = 490)	Olanzapinska skupina (n = 490)	Skupaj (N = 980)	Vrednost P‡
Stranski učinek(ki)	41 (8,4)	33 (6,7)	74 (7,6)	0,40
Nenormalni laboratorijski rezultati	2 (0,4)	0	2 (0,2)	0,50
Nenormal. rezultati drugih preiskav	1 (0,2)	0	1 (0,1)	> 0,99
Nezadovoljiv terapevtski učinek na psihozo	5 (1,0)	9 (1,8)	14 (1,4)	0,42
Nezadovoljiv terapevtski učinek na zmanjšanje tveganja za samomor	0	6 (1,2)	6 (0,6)	0,03§
Smrti	8 (1,6)	5 (1,0)	13 (1,3)	0,42
Kršitve protokola	29 (5,9)	20 (4,1)	49 (5,0)	0,24
Preklic soglasja	50 (10,2)	49 (10,0)	99 (10,1)	> 0,99
Izguba med sledenjem	33 (6,7)	39 (8,0)	72 (7,3)	0,54
Administrativni problemi	23 (4,7)	26 (5,3)	49 (5,0)	0,77
Skupaj	192 (39,2)	187 (38,2)	379 (38,7)	0,79

* Vrednosti so podane kot število (odstotek) bolnikov.

† Ocena lečečega zdravnika.

‡ Fischerjev test natančnosti.

§ Statistično značilna razlika.

Tabela 4

Merila samomorilnosti, ki jih je potrdil SMB in druga*

	Klozapinska skupina (n = 490)	Olanzapinska skupina (n = 490)	Vrednost P† (95 % CI razlike) (olanzapin-klozapin)
Končna stanja, ki jih je določil SMB			
Bolniki s končnimi stanji, skupaj ‡	102 (20,8)	141 (28,8)	0,005 (0,03 do 0,13)
Bolniki z značilnimi poskusi samomora ‡	34 (6,9)	55 (11,2)	0,03 (0,01 do 0,08)
Bolniki, hospitalizirani zaradi preprečitve samomora ‡	82 (16,7)	107 (21,8)	0,05 (0,00 do 0,10)
Vsa končna stanja, SMB določena, skupno število	217	266	...
Bolniki s »hudim poslabšanjem glede na izhodišče« po CGI-SS lestvici ‡§	120 (24,5)	161 (32,9)	0,005 (0,03 do 0,14)
Prekinitev zaradi nezadovoljivega antisuicidalnega učinka ‡	0	6 (1,2)	0,03
Spremljajoča zdravila			
Antidepresivi	235 (49,1)	263 (55,1)	0,01 (0,02 do 0,14)
Anksiolitiki/hipnotiki	297 (60,2)	331 (69,4)	0,05 (0,01 do 0,13)
Stranski učinki			
Bolniki s poskusom samomora	37 (7,7)	66 (13,8)	0,002 (0,02 do 0,10)
Bolniki s samomorilnimi težnjami	125 (26,1)	153 (32,1)	0,05 (0,00 do 0,12)
Smrti zaradi samomora ¶¶	5 (1,0)	3 (0,6)	0,73 (-0,02 do 0,01)
Vse reševalne intervencije za preprečevanje samomora ‡	118 (24,1)	155 (31,6)	0,01 (0,02 do 0,13)

Okrajšave: CGI-SS – globalni klinični vtis o resnosti samomorilnosti (Clinical Global Impression of Suicide Severity); CI – interval zaupanja (confidence interval); SMB – komisija za spremljanje samomorov (Suicide Monitoring Board).

* Vrednosti so podane kot število (odstotek) bolnikov, če ni navedeno drugače. Elipse pomenijo, da podatek ni uporaben.

† Fischerjev test natančnosti.

‡ Populacija z namenom zdravljenja (vsi randomizirani bolniki): klozapin, n = 490; olanzapin, n = 490.

§ Ocena maskiranega psihiatra. Vključuje poslabšanje, če je bil bolnik hospitaliziran zaradi preprečitve poskusa samomora ali poskusa samomora.

|| Varnostna populacija (vsi randomizirani bolniki, ki so jemali preučevano zdravilo); klozapin, n = 479; olanzapin, n = 477.

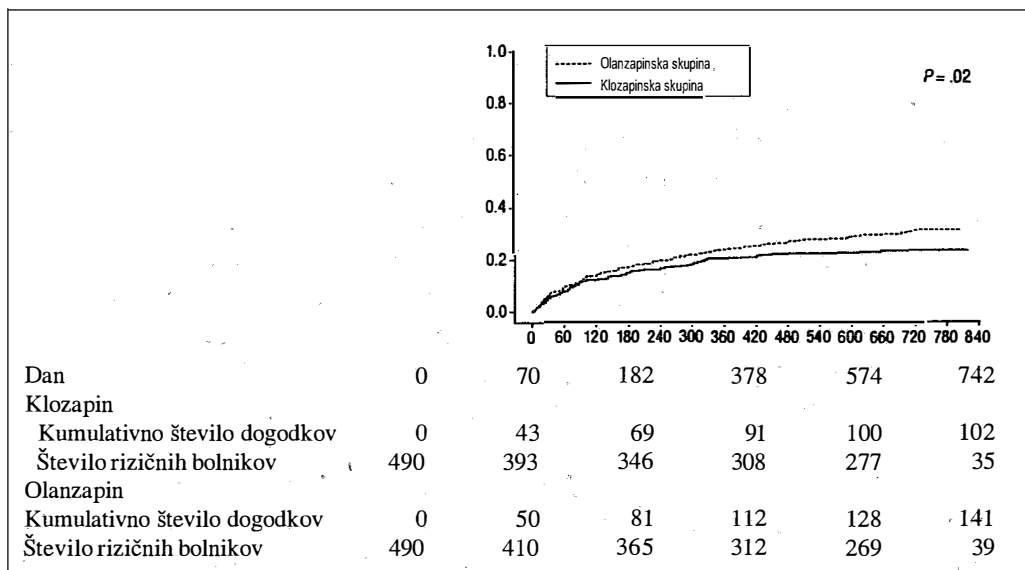
¶¶ Vključuje vse smrti zaradi samomora in vse dogodke, ki vodijo v smrt zaradi samomora.

GLAVNE SPREMENLJIVKE REZULTATOV

Primarna analiza

Rezultati glavne analize primarne učinkovitosti, ki temeljijo na metodi Wei in sod.(21), kažejo značilno razliko ($P = 0,03$) med klozapinsko in olanzapinsko skupino v zmanjševanju samomorilnosti. Ocenjevana je bila kot poskusi samomora ali hospitalizacije za preprečitev poskusa samomora po kriterijih SMB in

kot hudo ali zelo hudo poslabšanje po CGI-SS lestvici glede na izhodišče, ki ga je ocenjeval maskirani psihiater. Rezultati posameznih komponent tega končnega stanja kažejo, da ima v primerjavi z olanzapinskim zdravljenjem klozapinsko zdravljenje delež tveganja 0,76 (95 % CI; 0,58 – 0,97) za dogodke tipa 1 (poskus samomora ali hospitalizacija za preprečitev poskusa samomora) ($P = 0,03$) in 0,78 (95 % CI; 0,61 – 0,99), za dogodke tipa 2 (poslabšanje po CGI-SS lestvici ali brezpogojno večja resnost samomorilnosti, ki se kaže s pojavom dogodka tipa 1) ($P = 0,04$), kar kaže na 24 % in 22 % prednost za klozapinsko zdravljenje. Ostali rezultati učinkovitosti so prikazani v tabelah 3 in 4. Določeno je bilo tudi absolutno število vseh končnih stanj (end points) v vsaki preučevani skupini, ker so lahko bolniki v času dveletnega opazovanja doživeli več kot le eno končno stanje, ki se ujema s kriteriji SMB. V skupini, zdravljeni z olanzapinom, je bilo končnih stanj, opredeljenih s strani SMB, več kot v skupini, zdravljenih s klozapinom (266 dogodkov v primerjavi z 217 dogodki v klozapinski skupini).



Kaplan – Meierjeve ocene verjetnosti poskusa samomora ali hospitalizacije za preprečitev samomora.

Od vseh prognostičnih dejavnikov, analiziranih s Coxovim proporcionalnim regresijskim modelom tveganja, sta se kot potencialna pokazatelja samomorilnih dogodkov po SMB kriterijih pokazala le število dosedanjih poskusov samomora ob izhodišču (delež tveganja 1,03; CI 95 %; 1,01 – 1,04; $P < 0,001$) in podatek o trenutni ali pretekli zlorabi alkohola ali drugih substanc ob izhodišču

(delež tveganja 1,48; CI 95 %; 1,11 – 1,99; P = 0,008). Rezultati so se ujemali v različnih državah, regijah in ob različnih diagnozah. Rezistenca na zdravljenje ni napovedala različnega odgovora glede samomorilnosti pri klopazinskem v primerjavi z olanzapinskim zdravljenjem (podatki niso prikazani).

Sekundarna analiza primarnih končnih stanj (end points)

V času InterSePT raziskave je bil odstotek bolnikov, ki so doživeli vsaj en pomemben poskus samomora ali hospitalizacijo za preprečitev samomora po kriterijih, ki ustrezajo maskirani SMB skupini, v olanzapinski skupini večji kot v klopazinski skupini (28,8 % v primerjavi z 20,8 %; P = 0,005) (tabela 4). Z olanzapinom zdravljena skupina je doživela značilno več poskusov samomora po kriterijih SMB (11,2 % v primerjavi s 6,9 %; P = 0,03) in hospitalizacij za preprečitev samomora po kriterijih SMB (21,8 % v primerjavi s 16,7 %; P = 0,05). V analizah sprememb rezultatov po CGI-SS lestvici se je pokazala značilna razlika v odstotku bolnikov, ki so doživeli »hudo poslabšanje glede na izhodišče« (olanzapin 32,9 %, klopazin 24,5 %; P = 0,005).

Na splošno je bilo manj smrti zaradi samomora, kot so pričakovali, zlasti, če upoštevamo dejstvo, da so bili v to raziskavo vključeni samo tisti posamezniki z visokim samomorilnim tveganjem. V olanzapinski skupini so se trije poskusi samomora končali s smrtjo (0,6 %) in pet v klopazinski skupini (1,0 %) (95 % CI, 0,40 % – 7,04 %; P = 0,73). Ko so bili poskusi samomora ocenjeni glede na verjetnost uspešnosti po kriterijih SMB, je bila »visoka verjetnost za uspešno dokončanje samomora« prisotna v osmih primerih v klopazinski in v 14 primerih v olanzapinski skupini. V slednjo je všteti tudi tistih šest bolnikov, ki so iz raziskave izstopili zaradi nezadovoljivega nadzora samomorilnosti. Zaradi omejenega razloga ni iz raziskave izstopil nihče iz klopazinske skupine.

Podporna analiza, v kateri so uporabili Coxov proporcionalni regresijski model tveganja za zdravljenje, število predhodnih poskusov samomora, zlorabo alkohola ali drugih psihoaktivnih substanc, državo, spol in starostno skupino ob izhodišču, je pokazala zmanjšano tveganje za poskus samomora ali hospitalizacijo za preprečitev samomora (dogodek tipa 1) za 26 % pri bolnikih, slučajnostno uvrščenih v klopazinsko skupino v primerjavi z olanzapinsko (P = 0,02; delež tveganja = 0,74; 95 % CI; 0,57 – 0,96). Ocene verjetnosti dogodka po Kaplan-Meierju so izračunali za obe skupini zdravljenja (**Slika graf**). Čas v dnevih do pojava tipa 1 dogodka pri prvih 70 je bil v klopazinski skupini 185 dni in v olanzapinski 126 dni. V skupini, zdravljeni s klopazinom, se je ob koncu dveletne raziskave pokazalo značilno zmanjšanje deleža dogodkov (olanzapin

32,2 %, klopazipin 24,0 %; 95 % CI razlike, 0,02 – 0,14; število primerov potrebe po zdravljenju, 12) in kasnejše pojavljanje dogodkov. Število 13 primerov potrebe po zdravljenju kaže na to, da bi na splošno, pod podobnimi pogoji zdravljenja, na vsakih 13 zdravljenih bolnikov z visokim tveganjem, samomorilni dogodek, kot je definiran tukaj, opazili pri enem bolniku manj, če bi bili zdravljeni s klopazipinom namesto z olanzapinom. Celotni letni delež poskusov samomorov (vključno s smrtmi zaradi samomora) je bil 7,1 %, od tega 8,5 % v olanzapinski in 5,6 % v klopazipinski skupini.

Analiza sekundarnih rezultatov

Upošteva je varnost vseh sodelujočih posameznikov v tej raziskavi je bilo zdravnikom dovoljeno intervenirati, kadarkoli se jim je to zdelo potrebno, da bi preprečili grozeč poskus samomora. Reševalnih intervencij za preprečitev samomora je bilo v olanzapinski skupini značilno več kot v klopazipinski skupini (31,6 % v primerjavi s 24,1 %; $P = 0,01$) (Tabela 5).

Tabela 5

Statistični povzetek za posameznike, pri katerih je bila potrebna reševalna intervencija*

Reševalna intervencija	Klopazipinska skupina (n = 490)	Olanzapinska skupina (n = 490)	Vrednost P †
Hospitalizacija zaradi grozečega tveganja za samomor	100 (20,4)	128 (26,1)	0,04
Zvečana stopnja nadzora	41 (8,4)	57 (11,6)	0,11
Dodatek antidepresivnega sredstva	15 (3,1)	33 (6,7)	0,01
Dodatek ali sprememba antipsihotika	15 (3,1)	29 (5,9)	0,04
Zvečan odmerek preučevanega zdravila	37 (7,6)	34 (6,9)	0,81
Dodatek stabilizatorja razpoloženja	6 (1,2)	4 (2,9)	0,11
Dodatek drugih zdravil	29 (5,9)	42 (8,6)	0,14
Sprejem v program delne hospitalizacije	2 (0,4)	3 (0,6)	> 0,99
Pogostejši obiski za nadzor zdravljenja	5 (1,0)	9 (1,8)	0,42
Uvedba psihoterapije	6 (1,2)	4 (0,8)	0,75
Večja pogostost psihoterapije	1 (0,2)	7 (1,4)	0,07
Obiski oddelka za nujno pomoč	34 (6,9)	43 (8,8)	0,34
Obiski krizne ekipe	7 (1,4)	4 (0,8)	0,55
Elektrokonzulzivna terapija	5 (1,0)	0	0,06
Večja pogostost obiskov zdravnika	4 (0,8)	10 (2,0)	0,18
Drugo	19 (3,9)	26 (5,3)	0,36
Skupaj	118 (24,1)	155 (31,6)	0,01

* Vrednosti so podane kot število (odstotek) bolnikov.

† Fischerjev test natančnosti.

Primerjava celokupne porabe spremljajočih zdravil zaradi kateregakoli razloga, ne samo samomorilnosti, pokaže, da je uporaba antidepresivov pogostejša pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom (55,1 %) kot pri tistih, zdravljenih s klozapinom (49,1 %) ($P = 0,01$) (Tabela 4). Tudi anksiolitiki in hipnotiki so bili uporabljeni pogosteje pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom (69,4 %) kot pri tistih, zdravljenih s klozapinom (60,2 %) ($P = 0,05$). Značilnih razlik v uporabi drugih spremljajočih zdravil (antipsihotiki in stabilizatorji razpoloženja) med zdravljenima skupinama ni bilo zaznati. V skupini, zdravljeni z olanzapinom, je bilo več izstopov iz raziskave zaradi nezadovoljivega antisuicidalnega terapevtskega učinka, ki ga je ugotovil lečeči zdravnik ($n = 6$; 1,2 %), v primerjavi s skupino, zdravljeno s klozapinom ($n = 0$) ($P = 0,03$) (Tabela 4). Več poskusov samomora je ustrezalo kriterijem za stranski učinek (vendar ne vedno ostrejšim kriterijem SMB) v olanzapinski v primerjavi s klozapinsko skupino (13,8 % v primerjavi s 7,7 %; $P = 0,002$) (Tabela 4). Podobno je bilo v olanzapinski skupini tudi več stranskih učinkov »samomorilnih teženj« kot v klozapinski skupini (32,1 % v primerjavi s 26,1 %; $P = 0,05$).

VARNOST IN PRENOSLJIVOST

Skupno število stranskih učinkov in klinično pomembnih stranskih učinkov se med obema zdravljenima skupinama v tej dveletni, prospektivni, primerjalni raziskavi dveh široko uporabljenih antipsihotičnih zdravil ni razlikovalo. Kljub vsemu pa so opazne številne razlike v profilu specifičnih stranskih učinkov ob uporabi klozapina in olanzapina (Tabela 6). Najpogostejši stranski učinki, povezani z zdravljenjem s klozapinom, so bili čezmemo slinjenje, somnolenca, zvečana telesna teža in omotica (brez vrtoglavice).

Tabela 6

Pomembni stranski učinki v varovani populaciji*

Stranski učinek	Klozapinska skupina (n = 479)	Olanzapinska skupina (n = 477)	Vrednost P†
Samomorilne težnje	125 (26,1)	153 (32,1)	0,05
Poskus samomora	37 (7,7)	66 (13,8)	0,002
Laceracija	2 (0,4)	19 (4,0)	< 0,001
Depresija NKD	137 (28,6)	173 (36,3)	0,01
Sprememba razpoloženja	5 (1,0)	13 (2,7)	0,06
Motnje razpoloženja	0	8 (1,7)	0,004
Nespečnost NKD	96 (20,0)	155 (32,5)	< 0,001
Somnolenca	220 (45,9)	118 (24,7)	< 0,001
Konvulzije	12 (2,5)	2 (0,4)	0,01
Sladkorna bolezen NDS	16 (3,3)	21 (4,4)	0,41
Zvečana telesna teža	150 (31,3)	265 (55,6)	< 0,001
Kardiomiopatija	0	1 (0,2)	0,50
Posturalna hipotenzija	21 (4,4)	1 (0,2)	< 0,001
Omotica (razen vrtoglavice)	129 (26,9)	59 (12,4)	< 0,001
Sinkopa	15 (3,1)	5 (1,0)	0,03
Akatizija	21 (4,4)	39 (8,2)	0,02
Rigidnost mišic	1 (0,2)	6 (1,3)	0,02
Disartrija	23 (4,8)	2 (0,4)	< 0,001
Zaprtje	120 (25,1)	46 (9,6)	< 0,001
Suha usta	26 (5,4)	43 (9,0)	0,03
Čezmerno slinjenje	229 (47,8)	28 (5,9)	< 0,001
Dispepsija	66 (13,8)	40 (8,4)	0,01
Navzeja	79 (16,5)	47 (9,9)	0,003
Bruhanje NKD	79 (16,5)	42 (8,8)	< 0,001
Inkontinenca urina	31 (6,5)	6 (1,3)	< 0,001
Šibkost	36 (7,5)	11 (2,3)	< 0,001
Zloraba zdravil	4 (0,8)	14 (2,9)	0,02
Alkoholizem	13 (2,7)	21 (4,4)	0,17
Levkopenija	28 (5,8)	4 (0,8)	< 0,001

Okrajšave: NKD – ni klasificirano drugje, NDS – ni drugače specificirano

* Vrednosti so podane kot število (odstotek) bolnikov.

† Fischerjev test natančnosti.

Najpogostejši stranski učinki, povezani z zdravljenjem z olanzapinom so bili zvečana telesna teža, somnolenca, suha usta in omotica (brez vrtoglavice). Ti rezultati bodo natančneje predstavljeni drugje (John Kane, dr. med., neobjavljena opazovanja, 2002; Tom Fahy, dr. med., neobjavljena opazovanja, 2002). O znižanem številu belih krvničk (levkopeniji) kot o stranskem učinku poročajo pri 0,8 % bolnikov, zdravljenih z olanzapinom in 5,8 % bolnikov, zdravljenih s klozapinom ($P < 0,001$). Kljub temu pa o agranulocitozi ali smrti, povezani z granulocitopenijo, ne poročajo v nobeni od zdravljenih skupin.

V olanzapinski skupini je prišlo zaradi različnih vzrokov do osem smrti (1,7 %), v klozapinski skupini dvanajst (2,5 %) ($P = 0,50$). Vzroki smrti pri bolnikih, zdravljenih z olanzapinom, so bili samomor ($n = 3$; 0,6 %), zastoj kardiorespiratornega sistema ($n = 2$; 0,4 %) ter karcinomi, srčne aritmije in miokardni infarkt (po randomizaciji, vendar pred zdravljenjem) ($n = 1$ za vsako; 0,2 %). Vzroki smrti pri bolnikih, zdravljenih s klozapinom, so bili samomor ($n = 5$; 1,0 %), srčna aritmija ($n = 2$; 0,4 %) ter limfomi, bolezen koronarnih arterij, pljučna embolija, prometne nezgode in kap ($n = 1$ za vsako; 0,2 %).

KOMENTAR

Glavna ugotovitev te randomizirane raziskave je, da je za zmanjševanje samomorilnosti pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo z visokim tveganjem za samomor, zdravljenje s klozapinom učinkovitejše od zdravljenja z olanzapinom. Terapevtski učinek klozapina je zlasti značilno boljši od olanzapina, če upoštevamo najbolj objektivna merila samomorilnosti (čas do poskusa samomora /vključno smrti zaradi samomora/ in čas do hospitalizacije za preprečitev samomora in če ga analiziramo z multiplimi pristopi vključno z različnimi analizami časa do dogodka, metodami analize preživetja in ocene celotnega števila dogodkov). Deleži tveganja, ki so bili ugotovljeni v tej raziskavi, kažejo, da se ob zdravljenju s klozapinom v primerjavi z olanzapinom število resnih poskusov samomora in hospitalizacij za preprečitev samomora zniža za približno eno četrtino.

Kljub temu, da je bilo število smrti zaradi samomora višje v skupini, zdravljeni z olanzapinom, to ni bilo značilno. Kot smo že omenili, v raziskavi tega niso ocenjevali kot enega izmed primarnih končnih stanj. Da bi to lahko storili, bi bilo potrebno 20 % znižanje relativnega tveganja med obema zdraviloma pri približno 20.000 bolnikih, kot lahko sklepamo iz ugotovljenega deleža samomorov v tej raziskavi.

Več dejavnikov prispeva k temu, ali se bo resen poskus samomora končal smrtno. Poleg tega se je, ob primerjavi različnih intervencij za preprečitev samomora pri obeh načinih, zdravljenje s klozapinom pokazalo za uspešnejše v zmanjševanju tveganja za samomor od olanzapinskega zdravljenja. Antidepresivi in anksiolitiki so bili najverjetneje predpisani za lajšanje depresije, obupanosti ali nemira oziroma radražljivosti – stanj, ki so najpogosteje povezana z večjim tveganjem za samomor (4). Čeprav so lahko uporabili ta zdravila za zmanjšanje deleža samomorilnega vedenja v obeh zdravljenih skupinah, pa

pogostejše predpisovanje teh snovi v olanzapinski skupini ni uspelo izenačiti učinkov olanzapinskega in klopapinskega zdravljenja na samomorilnost.

Khan in sod.(11) je pred kratkim uporabil podatkovno bazo FDA, iz katere je dobil podatke o 10.118 bolnikih, ki so sodelovali v osrednjih kliničnih raziskavah zdravljenja z olanzapinom, risperidonom in kvetiapin fumaratom in primerjal delež samomora in poskusov samomora pri bolnikih, randomiziranih v placebo skupino ali skupino sicer uveljavljenega (»tipičnega«) antipsihotika. Letni delež poskusa samomora (vključno z uspešnimi samomori) je bil 3,3 % v placebo skupini, 5,7 % v skupini z tipičnim antipsihotičnim zdravilom in 5,0 % v skupini z atipičnim antipsihotičnim zdravilom (klopapin ni bil vključen). Kljub statistični obsežnosti zaradi velikosti vzorca se deleži poskusa samomora (vključno z uspešnimi samomori) niso statistično značilno razlikovali v teh treh skupinah zdravljenja shizofrenije (brez predhodne selekcije glede samomorilnosti). Ti podatki dodatno potrjujejo visoko tveganje za samomor pri bolnikih s shizofrenijo.

Letni delež poskusov samomora (vključno tistih s smrtnim izidom) v InterSePT raziskavi, v kateri so zbrali shizofrene bolnike z visokim tveganjem za samomor, je bil 7,1 %. Ta se bistveno ne razlikuje od tistega, ki ga je Khan s sodelavci (11) ugotovil pri uporabi atipičnih antipsihotičnih zdravil v svoji raziskavi. Glede na to, da je vključitveni kriterij za InterSePT raziskavo zahteval prisotnost visokega tveganja za samomor, je bilo pričakovati večji delež samomorilnega vedenja med zdravljenjem kot v FDA vzorcu. Dejstvo, da je delež podoben tistemu v raziskavi, ki so jo izvedli Khan in sod.(11), namiguje na to, da se zdi, kot da InterSePT raziskava sama (s pomočjo psihosocialnih intervencij, uporabljenih zdravil in kombinacije obojega) zmanjša pričakovani delež samomorov. Prednost klopapina pred olanzapinom v zmanjševanju samomorilnosti bi lahko bila še bolj očitna v klinični praksi, kot pa smo prikazali v tem sestavku. Pogostejši klinični kontakti, ki so ob klopapinskem zdravljenju potrebni zaradi tveganja za agranulocitozo, bi lahko dodatno zmanjšali tveganje za samomor glede na druga antipsihotična zdravila. Malo je verjetno, da bi bili dodatni kontakti ob olanzapinskem zdravljenju na voljo tudi v običajni klinični praksi.

Ker je nevarnost za samomor sedaj ena glavnih indikacij za hospitalizacijo bolnikov s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo, ti rezultati kažejo, da bi širša uporaba klopapina v zdravljenju samomorilnih bolnikov s shizofrenijo zmanjšala stroške njihovega zdravljenja. Poleg tega ima zmanjšano samomorilno vedenje, ki ga opazimo po zdravljenju s klopapinom, za kvaliteto življenja pomembne koristi, tako za posamezne bolnike, kot tudi za njihove družine in družbo. Skupaj z zmanjšanim tveganjem za samomor ob klopapinskem zdrav-

ljenju ta razmišljanja vzpodbujajo ugodnejšo analizo »tveganje-korist« za uporabo klopazina, posebej pri rizičnih bolnikih.

Upoštevati je treba nekaj omejitev te raziskave. Kljub temu, da je bilo razporejanje v skupine zdravljenja randomizirano in so bila glavna ocenjevanja maskirana, raziskava ni bila popolnoma dvojno slepa. Odločitev, da ne uporabimo dvojno slepega modela, je temeljila na dejstvu, da prave slepe raziskave ne bi mogli vzdrževati dve leti zaradi dobro poznanih, prepoznavnih in pogosto različnih stranskih učinkov obeh zdravljenj. Drugi pomislek je bil, da bi lahko maskiranje zdravila v času dveletne raziskave oviralo fleksibilnost klinične pomoči v primeru potrebe po zmanjšanju smrti zaradi samomora. S polnim zavedanjem potencialnih problemov maskirane raziskave smo se trudili zagotoviti, da člani SMB in maskirani ocenjevalci niso imeli dostopa do nobenih podatkov, ki bi lahko ovirali slepo raziskavo. Četudi klopazinsko zdravljenje zahteva dodatne klinične preglede zaradi kontroliranja števila belih krvničk, raziskava ni bila zasnovana tako, da bi ugotavljala morebitne koristne učinke teh dodatnih pregledov na samomorilnost bolnikov. Vendar pa enakovredni klinični pregledi v skupini, zdravljeni z olanzapinom, dokazujejo, da samo pogostejši kontakti niso dovolj za učinek klopazina na samomorilnost v primerjavi z olanzapinom v tej in drugih raziskavah. Poleg tega ta raziskava ni vključila za primerjavo tipičnega nevroleptika. Glede na dokaze, da omenjena zdravila ne zmanjšajo tveganja za samomor (6-9) in da so lahko stranski učinki teh zdravil povezani z večjim tveganjem za samomor (2) ter glede na neodvisne dokaze, ki kažejo, da klopazinsko zdravljenje zmanjša delež poskusov samomorov za približno 80 % v primerjavi s tipičnimi nevroleptičnimi zdravili (9,15), ni razloga, da bi pričakovali klopazinskemu zdravljenju primerljiv učinek tipičnega antipsihotičnega zdravila na samomorilno vedenje.

Izjemno uporabnost te raziskave potrjujejo (1) velik vzorec; (2) maskirana SMB komisija, ki je uporabila enoten skupek kriterijev za klasifikacijo potencialnih samomorilnih dogodkov; (3) prosto odločanje zdravnikov, da po potrebi uporabijo dodatna zdravljenja za minimalizacijo samomorilnosti; (4) vključitev širokega niza nerefraktarnih bolnikov s tveganjem za samomor, vključno s shizofrenimi bolniki, pri katerih zna biti tveganje za samomor večje kot pri bolnikih s shizofrenijo (25) in (5) delež izstopov iz raziskave v razponu, kot ga najdemo v kliničnih študijah shizofrenije (ne glede na dolžino študije in zahtevnost protokola). Nadalje so zdravniki lahko prosto predpisali katerikoli odmerek klopazina ali olanzapina, za katerega so menili, da je potreben glede na bolnikovo klinično stanje. Povprečni odmerek klopazina je bil precej nižji od tistega, ki je ponavadi potreben za zdravljenje refraktarnih bolnikov, kar je v skladu z dejst-

vom, da je bila le ena četrtnina bolnikov refraktarnih. Nivoja klopazina v plazmi v času raziskave nismo določali. Po drugi strani pa je bil odmerek olanzapina podoben povprečnemu dnevniemu odmerku, ki se v ZDA trenutno uporablja za zdravljenje bolnikov s shizofrenijo.

Poleg avtorjev tega članka so bili v InterSePT raziskovalno skupino vključeni nalsednji glavni raziskovalci, člani nadzornega odbora, člani Komisije za spremljanje samomorov in zaposleni pri podjetju Novartis Pharmaceuticals Corp.: Saide Altinsan, dr. med., Siemion Altman, dr. med., Likiana Avigo, dr. med., Richard Balon, dr. med., Vanda Benešova, dr. med., Luis Bengochea, dr. med., Istvan Bitter, dr. med., Elisabeth Bokowska, dr. med., Bernardo Carpinello, dr. med., Daniel Casey, dr. med., Giovanni Cassano, dr. med., James Chou, dr. med., Guy Chouinard, dr. med., Libor Chvila, dr. med., Jean Dalery, dr. med., Pedro Delgado, dr. med., Liliana Dell'Osso, dr. med., Dr. Carl Eisdorfer, dr. med., Robin A. Emsley, dr. med., Dawn Eng, dr. med., Tom A. Fahy, dr. med., Vera Folnegovic, dr. med., Sophie Frangou, dr. med., Pedro Gargoloff, dr. med., Alberto Gianelli, dr. med., Ira Glick, dr. med., Richard Greenberg, dr. med., George T. Grossberg, dr. med., Doris Gundersen, dr. med., Hannale Heila, dr. med., George Hsu, dr. med., Naveed Iqbal, dr. med., M. Miro Jakovljevic, dr. med., Dr. Richard C. Josiassen, Akos Kassafarkas, dr. med., Rob Kerwin, dr. med., Frederic Khidichian, dr. med., Mary Ann Knesevich, dr. med., Jack Krasuski, dr. med., Vinod Kumar, dr. med., Veronica Walters Larach, dr. med., Michael Lesem, dr. med., Shon Lewis, dr. med., Pierre-Michel Llorca, dr. med., H. Edward Logue, dr. med., Stephen Matin, dr. med., Muriel Maurel-Raymondet, dr. med., Laszlo Mod, dr. med., Eva Morik, dr. med., Caros Morra, dr. med., Ann Mortimer, dr. med., Dr. Mojtaba Noursalehi, Gyorgy Ostorharics-Horvath, dr. med., Ivo Paclt, dr. med., Jorg J. Pahl, dr. med., Linda Pestreich, Jeffrey LeePeters, dr. med., Rosario Pioli, dr. med., Michael G. Plopper, dr. med., Thomas Posever, dr. med., Mark Rapaport, dr. med., Delbert Robinson, dr. med., Carlo Andrea Robotti, dr. med., Dr. Harry Rohme, Frederic Rouillon, dr. med., David Sack, dr. med., Dr. Isaac Sakinsofsky, Phillip Seibel, dr. med., George Simpson, dr. med., Dr. Nancy Temkin, Oladapo Tomori, dr. med., Santha Vaidain, dr. med., Zdeoka Vyhnandova, dr. med., Dr. Frederick Young, Daniel Zimbroff, dr. med., Marie-Agathe Zimmerman, dr. med.

Rezultati, o katerih tukaj poročamo, so skladni z velikim številom podatkov iz Združenih držav Amerike, Združenega kraljestva in od drugod ter kažejo na to, da lahko klopazinsko zdravljenje zmanjša delež samomorov pri teh bolnikih (12-16). Nekatere raziskave dopuščajo verjetnost, da je odgovor na zdravljenje s klopazinom posebej očiten pri bolnikih z večjo samomorilnostjo ter da se ta odgovor lahko izkaže tudi pri bolnikih z bipolarnimi motnjami (25-28). Čeprav ti podatki nudijo vabljive dokaze za učinek klopazina v zmanjšanju samomorilnosti, mehanizem tega učinka zahteva dodatne raziskave. Podatki iz te raziskave napeljujejo na to, da učinek klopazinskega zdravljenja ni povezan z njegovo močnejšo učinkovitostjo v zdravljenju rezistentnih psihotičnih simpto-

mov. Alternativni mehanizmi, ki opozarjajo na učinek uporabe klopapina, vključujejo intrinzični antidepresivni učinek (12). Tega so opazovali tudi zaradi učinkov na razpoloženske simptome in uporabe drugih antidepresivnih zdravil v tej raziskavi. Drugi podatki (20) dopuščajo verjetnost, da lahko samomorilnost predstavlja ločeno področje simptomov, ki je povezano z depresijo ali psihozo, vendar neodvisno od njiju (20). Neuspeh zdravljenja s tipičnimi antipsihotičnimi zdravili za zmanjšanje samomorilnega vedenja kaže, da so ti simptomi različni od glavnih pozitivnih simptomov – blodenj in halucinacij – za katere so ta zdravila učinkovita pri približno 70 % bolnikov. Podobno v nekaterih raziskavah navajajo, da razvrščanje bolnikov s shizofrenijo v take, ki na zdravljenje odgovorijo in take, ki ne odgovorijo na antipsihotične učinke zdravljenja z nevroleptiki, to bolnikov ne loči z ozirom na samomorilnost (12); enako, kot prikazujemo v tem sestavku, tudi z ozirom na zmožnost klopapinskega zdravljenja, da zmanjša samomorilnost. Povzeto taki podatki navajajo, da učinek uporabe klopapina na samomorilno vedenje, čeprav morda v povezavi z nekaterimi njegovimi drugimi kliničnimi lastnostmi, lahko predstavlja od tega ločen izid klopapinskega zdravljenja.

Samomorilno vedenje pri bolnikih s shizofrenijo in shizoafektivno motnjo predstavlja moreč javnozdravstveni problem (29,30). Kolikor vemo, je zdravljenje s klopapinom edino farmakološko zdravljenje, ki se je pokazalo za koristno v zmanjševanju samomorilnega vedenja pri bolnikih s shizofrenijo. InterSePT navaja, da, v povprečju zdravljenje že 12 bolnikov s klopapinom, namesto z olanzapinom, pokaže koristni učinek klopapinskega zdravljenja v zmanjšanju samomorilnega vedenja. Kot smo razpravljali v tem prikazu, rezultati kažejo na prednost zdravljenja s klopapinom v primerjavi z olanzapinom v zmanjševanju tveganja za samomor pri bolnikih s shizofrenijo ali shizoafektivno motnjo. Dodatne raziskave so potrebne, s katerimi bi pokazali, ali prednost zdravljenja s klopapinom za zmanjševanje samomorilnega vedenja drži tudi pri bolnikih z drugimi stanji, pri katerih se uporabljajo antipsihotična zdravila in se samomorij pojavljajo v visokem deležu, zlasti pri bipolarni motnji, hudih depresijah s psihotičnimi značilnostmi in mejnimi osebnostnimi motnjami.

LITERATURA

1. Cohen LJ, Test MA, Brown RL. Suicide and schizophrenia: data from a prospective community treatment study. *Am J Psychiatry*. 1990;147:602-607.
2. Meltzer HY, Fatemi H. Suicide in schizophrenia: the effect of clozapine. *Clin Neuropharmacol*. 1995;18(suppl):S18-S24.

3. Nymann A, Jonsson H. Patterns of self-destructive behaviour in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1986;73:252-262.
4. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenia: a high-risk factor for suicide: clues to risk reduction. *Suicide Life Threat Behav.* 1992;2:479-493.
5. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders: a meta-analysis. *Br J Psychiatr.* 1997;170:205-228.
6. Axelsson R, Lagerkvist-Briggs M. Factors predicting suicide in psychotic patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci.* 192;241:259-266.
7. Winokur G, Tsuang M. The Iowa 500: suicide in mania, depression and schizophrenia. *Am J Psychiatr.* 175;132:650-651.
8. Johns CA, Stanley M, Stanley R. Suicide in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;487:294-300.
9. Caldwell CB, Gottesman II. Schizophrenics kill themselves too: a review of risk factors for suicide. *Schizophr Bull.* 1990;16:571-589.
10. Siris SG. Suicide and schizophrenia. *J Psychopharmacol.* 2001;15:127-135.
11. Khan A, Khan SR, Leventhal RM, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk among patients treated with placebo in antipsychotic clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Am J Psychiatr.* 2001;158:1449-1454.
12. Meltzer HY, Okayli G. Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia: impact on risk-benefit assessment. *Am J Psychiatr.* 1995;152:183-190.
13. Walker AM, Lanza LL, Arellano F, Rothmann KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology.* 1997;8:671-677.
14. Reid WH, Mason M, Hogan T. Suicide prevention effects associated with clozapine therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv.* 1998;40:1029-1033.
15. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, Arana A, Mortimer A, Kerwin R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland: beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry.* 1999;175:576-580.
16. Reinstein MJ, Chasonov MA, Colombo KD, Jones LE, Sonnenberg JG. Reduction in suicide inpatients with schizophrenia receiving clozapine. *Clin Drug Invest.* 2002;22:341-346.
17. Sernyak MJ, Desai R, Stolar M, Rosenheck R. Impact of clozapine on completed suicide. *Am J Psychiatry.* 2001;158:931-937.
18. Meltzer HY. Treatment of suicidality in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci.* 2001;932:44-60.
19. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ, Potvin JH, Andersen SW, Beasley C Jr, Tollefson GD. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17:407-418.

20. Lindenmayer Jp, Czobor P, Alphs L, et al. For the InterSePT Study Group. The InterSePT Scale for Suicidal Thinking (ISST) reliability and validity. *Schizophr Res*. In press.
21. Wei LJ, Lin DY, Weissfeld L. Regression analysis of multivariate incomplete failure time data by modeling marginal distributions. *JAMA*. 1989; 84: 1065-1073.
22. Allison PD. *Survival Analysis Using the SAS® system: A Practical Guide*. Cary, NC: SAS Institute Inc;1995.
23. Colet D. *Modeling Survival Data in Medical Research*. London, England: Chapman Hall;1994.
24. Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ*. 1998;317:1309-1312.
25. Radomsky ED, Haas GL, Mann J, Sweeney JA. Suicidal behaviour in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1590-1595.
26. Suppes T, Webb A, Paul B, Carmody T, Kraemer H, Rush AJ. Clinical outcome in a randomized 1-year trial of clozapine versus treatment as usual for patients with treatment-resistant illness and a history of mania. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1164-1169.
27. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Pini S, Chiavacci MC, Fenzi M, Cassano GB. Clozapine for treatment-refractory schizophrenia, schizoaffective disorder, and psychotic bipolar disorder: a 24-month naturalistic study. *J Clin Psychiatry*. 2000;61:329-334.
28. Sajatovic M, Bingham CR, Garver D, Ramirez LF, Ripper G, Blow F, Lehmann LS. An assessment of clinical practice of clozapine therapy for veterans. *Psychiatr Serv*. 2000;51:669-671.
29. Levin A. Conference focuses on mental health stigma. *Psychiatric News*. 2001;36(9):8.
30. Singh BS. Suicide: the public health crisis of our time. *Aust N Z Med*. 1998;28:295-300.

(Prevod) ARCH GEN PSYCHIATRY/VOL 60, JAN 2003
 WWW.ARCHGENPSYCHIATRY.COM

© 2003 Ameriško medicinsko združenje. Vse pravice pridržane.