

# זריקות בחומרים נוגדי פסיכוזא ארוכי טווח בחולי סכיזופרניה

תקציר:

זריקות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח (LAI AP) פותחו בעיקר במטרה לשפר את הדבקות בטיפול בקרב מטופלים הלוקים בסכיזופרניה, להפחית את שיעורי ההישנות ולצמצם את מספרם הגבוה של האשפוזים החוזרים הקשורים להפסקת הטיפול. נערכו מספר מחקרים המשווים בין זריקות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח לבין תרופות נוגדות פסיכוזא פומיות, בהם מחקרים אקראיים מבוקרים RCTs (הנחשבים ל"תקן הזהב" במערך ניסוי קליני) שהראו בדרך כלל כי LAI AP אין יתרון על פני תרופות פומיות, בעוד שמחקרי תצפית מצביעים על יתרון. ככל שמערך המחקר פרגמטי יותר, כך סביר יותר כי יתגלה יתרון ל-LAI AP לעומת טיפול פומי.

כיוון ששיעור המטופלים שכיום מטופלים ב-LAI AP קטן משיעור המטופלים שאינם דבקים בטיפול, ניתן לטעון כי קיים תת-טיפול מובהק ב-LAI AP. הטיפול בזריקות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח נעשה בעיקר במטופלים עם התסמינים החמורים ביותר, הדבקות הגרועה ביותר בטיפול, מספר האשפוזים הרב ביותר, והתוצאות הגרועות ביותר, דהיינו בשלבים המאוחרים יותר של המחלה. עם זאת, יותר ויותר מחקרים מצביעים על כך, כי מטופלים בשלבים המוקדמים של המחלה יכולים להפיק תועלת רבה יותר מטיפול ב-LAI AP, כאשר ההפרעה ניתנת יותר לטיפול, תוך מניעת הישנותם של התקפים ואשפוזים חוזרים והיא עשויה לטמון בחובה את היתרונות הגדולים ביותר. כדי להוכיח את יתרון LAI AP על פני תרופות נוגדות פסיכוזא פומיות, התפתח סוג חדש של מערך ניסוי קליני המשלב את התכונות של מחקרים נטרליסטיים ושל RCTs. מערך מחקרי שזכה נקרא מחקר מבוקר אקראי פרגמטי.

דוגמה למחקר כזה היא מחקר EULAST (Antipsychotics acting-Long European The) Schizophrenia Trial in Cohort). זהו מחקר עוקבה (cohort) אקראי הכולל מעקב נטרליסטי אחר מטופלים הלוקים בסכיזופרניה הנמצאים בשלב מוקדם של המחלה. תוצאות המחקר יוכלו לשפוך אור על יתרונות של השימוש ב-LAI AP לעומת תרופות נוגדות פסיכוזא פומיות.

אלכסנדר טייטלבאום<sup>1</sup>  
ערד קודש<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>מרכז הירושלמי לבריאות הנפש  
<sup>2</sup>קופת חולים מאוחדת  
<sup>3</sup>החוג לבריאות נפש קהילתית, אוניברסיטת חיפה

גילוי נאות: אלכסנדר טייטלבאום קיבל תשלום עבור הרצאת חסות מחברת לונדבק

תרופות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח ופומיות; סכיזופרניה; דבקות בטיפול; מחקרים פרגמטיים; מחקרים מבוקרים. :מילות מפתח  
:KEY WORDS Long-acting injectable antipsychotics; Oral antipsychotics; Adherence to treatment; Schizophrenia; Pragmatic RCTs

## הטיפול בזריקות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח בעולם

כיום, שיעור המטופלים שנרשמות להם LAI AP נע בין 10%–50% מכלל החולים בסכיזופרניה. שכיחות טיפול גבוהה יותר (30%–50%) קיימת באוסטרליה, בבריטניה, במזרח אסיה, בטורקיה ובפורטוגל, ואילו שכיחות נמוכה יותר דווחה בארצות הברית (13%–28%), בניו זילנד (15%) ובאיטליה (10%) [4]. יחד עם זאת, למרות היתרונות שאמורים להיות ל-LAI APs, הטיפול בהן עדיין מוגבל בעיקר לטיפול תחזוקה בסכיזופרניה כרונית מרובת התקפים. [1]

## הקדמה

זמן קצר לאחר הופעתן של תרופות נוגדות פסיכוזא בשנות החמישים, נמצא כי דבקות מועטה בטיפול בתרופות פומיות היא סוגיה קריטית. הדבר הוביל לפיתוח LAI AP הראשונה Fluphenazine enanthate בשנת 1966. Haloperidol decanuate נכנס לטיפול באירופה בשנת 1981 ובארצות הברית בשנת 1986 [1]. תוצאות של ניסויים קליניים הצביעו על צמצום דרמטי בתחלואה בסכיזופרניה [2]. עם זאת, הרפואה לא קיבלה בתחילה בברכה את קונספט ה-LAI AP לסכיזופרניה בשל חשש להשפעות לוואי מוגברות, היעדר יעילות, והעובדה כי הן נתפסות כניסיון של פסיכיאטרים לכפות טיפול על מטופלים מבלי להתחשב ברגשותיהם או בזכויותיהם, וכן בשל הפוטנציאל להתעוררות בעיות משפטיות רפואיות. עם זאת, לאחר שסקרים וניסויים שנערכו לאחר מכן הצביעו על יתרונותיהן, החל להיות שימוש נפוץ יותר ב-LAI AP [2,3].

## הטיפול בזריקות נוגדות פסיכוזא ארוכות טווח בישראל

בפברואר 2017 נערך סקר בצורת שאלון מקוון מובנה בקרב 71 פסיכיאטרים ישראלים המטפלים בסכיזופרניה. על פי

לתרופות פומיות, ועובדה זו מאפשרת לצוות הרפואי להתערב בשלב מוקדם יותר ולצמצם את הסבירות להישנות התסמינים או להישנות מהירה יותר של המחלה. בין היתרונות האחרים של LAI AP ניתן למנות זמינות ביולוגית עקבית ומתאם צפוי יותר בין מינון לבין רמות בפלזמה, תוצאות משופרות בקרב מטופלים, שביעות רצון גבוהה יותר של המטופל והרופא, וקשר יותר סדיר עם צוות בריאות הנפש [10,9,1].

באופן כללי, פרופילי הבטיחות של תרכובות ארוכות טווח מדור שני דומה לתרופות הפומיות המבוססות על אותה מולקולה, למעט זריקות Olanzapine Pamoate, היכולות להוביל לעיתים לטשטוש יתר לאחר הזריקה – תסמונת Post-PDSS (injection delirium sedation syndrome). בנוסף עשוי להיות כאב באזור ההזרקה, בשילוב עם דליפה של כמויות תרופה קטנות לרקמה התת עורית ו/או העור וכן גירוי ופצעים [11]. החיסרון העיקרי של LAI AP קשור לכייל איטי של המנה ולזמן הארוך הנדרש כדי להגיע לרמות יציבות [12]. מסיבות אלו, התחלת הטיפול ב-LAI AP הגובלה לרוב לתקופות שבהן המטופל מיוצב, לפחות חלקית, בטיפול הנוכחי שלו.

■ **זריקות נוגדות פסיכוזה ארוכות טווח (LAI AP) פותחו בעיקר במטרה לשפר את הדבקות בטיפול בקרב מטופלי סכיזופרניה, להפחית את שיעורי ההישנות של התסמינים הפסיכויטיים ולצמצם את מספרם הגבוה של אשפוזים הקשורים להפסקת טיפול.**

■ **הטיפול ב-LAI AP בישראל ובעולם כולו, נמוך באורח כללי ובמיוחד בהתקף פסיכוזה ראשון (FEP); דבר זה נובע כנראה מגישות שליליות של מטופלים ורופאים כלפי LAI AP, ולעובדה שתוצאות מחקרים אקראיים מבוקרים (RCT's) לא הצביעו על יתרון מובהק של LAI AP לעומת תרופות אנטי פסיכויטיות פומיות.**

■ **סוג חדש של מחקרים קליניים המשלב ממיטב התכונות של מחקרים נטורליסטיים "מהחיים האמתיים" (העשייה הקלינית היומיומית) ושל RCTs, כלומר מחקרים מבוקרים אקראיים, שהם פרגמטיים ולא קלאסיים, עשויה להיות תקן הזהב "החדש" במערך המחקר על LAI AP.**

**חסמים לטיפול ב-LAI AP בחולי סכיזופרניה**

למרות ההוכחה התומכת בהורייית LAI AP לטיפול תחזוקה בסכיזופרניה, בעשייה הקלינית היומיומית נראה כי המטופלים והרופאים כאחד מסתייגים מהטיפול ב-LAI AP, במיוחד בשלביה מוקדמים של המחלה [11].

**תפיסת המטופל:**

שיעור ניכר מהמטופלים אינם מודעים כלל לחלופה של LAI AP. קיימות תוצאות שנויות במחלוקת בספרות בנוגע להעדפת LAI AP על פני תרופות פומיות בקרב מטופלים. אומנם במחקרים מסוימים הודגמה העדפה של מטופלים ל-LAI AP, אך במחקרים אחרים העדיפו המטופלים טיפולים פומיים. למרות שפסיכיאטרים מצביעים לעיתים קרובות על החשש ממחסים או על הכאב הכרוך בזריקה כמחסום לשימוש ב-LAI AP, רק שיעור קטן של מטופלים דיווח על כך כאשר נשאלו. כמו כן, למרות שסטיגמה אינה נוגעת רק ל-LAI AP, זריקות נתפסות לרוב אצל מטופלים כקשורות למקרים נפשיים חמורים יותר. חלק מהמטופלים רואה בנוסף חיסרון בצורך ללכת למרפאה כדי לקבל את הזריקה [11-13].

הסקר, 13% מהמטופלים טופלו ב-LAI AP מהדור הראשון, 12% טופלו ב-LAI AP מהדור השני, ו-22% טופלו בשילוב של LAI AP ותרופה פומית. בנוסף, התוצאות העלו כי קיים דפוס שימוש שונה בין LAI AP מהדור הראשון והשני [5].

בקופת חולים מאוחדת נערכה בדיקה של רכישת התרופות נוגדות הפסיכוזה במהלך שנת 2016. על פי קבוצות הסיווג הבינלאומי של תרופות ועל פי אופן המתן במהלך שנה זו רכשו 27,237 מבוטחים 186,292 אריזות של תרופות נוגדות פסיכוזה. מתוך קבוצה זו, 25,561 מבוטחים (93.84%) רכשו 174,531 אריזות של תרופות נוגדות פסיכוזה בטבליות (דור ראשון ושני) המהווים 93.69% מכלל הרכישות. רק 4.88% מהמבוטחים רכשו תרופות נוגדות בהזרקה ארוכת טווח (5.88% מכלל האריזות שנרכשו) [6]. ממצאים אלה נמוכים בצורה משמעותית מהממצאים בסקר שנערך בשנת 2017. חשוב לציין כי מדובר בחישוב אגרטיבי שאינו בוחן קשר בין רכישת התרופה לבין אבחנה. לנוכח הרחבת ההוריות לתרופות נוגדות פסיכוזה לשם טיפול בהפרעות נוספות (דיכאון, הפרעות התנהגות בשיטיון, אוטיזם) ניתן להניח כי קבוצת הרוכשים תרופות בטבליות ("כדורים") היא הטרוגנית, בעוד שצרכני התכשירים בהזרקה הם קבוצה ספציפית יותר וכוללת את החולים בסכיזופרניה. מכאן ניתן להסיק, כי חישוב על פי אבחנה היה מעלה את שיעור צרכני LAI AP מכלל צרכני נוגדי הפסיכוזה. למרות מגבלות אלה ניתן לראות כי שיעור הטיפול בזריקות נוגדות פסיכוזה בפעילות ממושכת בקרב מבוטחי מאוחדת הוא נמוך ביותר [6].

**יתרונות וחסרונות של LAI AP לעומת תרופות נוגדות פסיכוזה פומיות**

LAI APs מציעות מספר יתרונות לעומת תרופות נוגדות פסיכוזה פומיות – בין היתר, שליטה טובה בצריכת התרופה והפחתת הסיכון למנת יתר במכוון או בשוגג [7]. יתרונות אלו מאפשרים לצוות הרפואי להיות ערני ולהתערב בהתאם אם המטופלים אינם נוטלים את התרופה [8]. בעת הפסקת הטיפול, רמות התרופה בפלסמה יורדות לאט יותר בהשוואה

טבלה 1: זריקות נוגדות פסיכוזה ארוכות טווח הקיימות כיום		
ישראל	בעולם	
Flupenthixol Decanoate • Flupentixol Decanoate • Zucloperithixol Decanoate • Haloperidol decanoate • Perphenazine decanoate •	Fluphenazine enanthate • Fluphenazine decanoate • Flupentixol Decanoate • Zucloperithixol Decanoate • Haloperidol decanoate • Pipotiazine palmitate • Perphenazine decanoate •	LAI AP דור ראשון
Risperidone microsphere • Olanzapine pamoate • Paliperidone palmitate • Aripiprazole monohydrate once monthly • - Paliperidone palmitate • a 3-monthly injection	Risperidone microsphere • Olanzapine pamoate • Paliperidone palmitate • Aripiprazole monohydrate • once monthly • Aripiprazole lauroxyl • - Paliperidone palmitate • a 3-monthly injection	LAI AP דור שני

**תפיסת המטפל:**

עמדות הרופאים ביחס ל-LAI AP עשויות להשפיע על נטייתם לרשום אותן, ועובדה זו תורמת לתת-הטיפול ב-LAI AP [11]. אנשי רפואת הנפש נוטים לראות את הזריקות ארוכות טווח כטכנולוגיה מיושנת, המייצרות סטיגמה, גורמות להשפעות לוואי קשות ובסופו של דבר נדחות על ידי המטופלים. בנוסף הם מציינים, כי הצעה לעבור לזריקה ארוכת טווח תפגע בקשרים הטיפולים. נמצא כי הרישום הנמוך של תרופות אלה מבוסס על ההנחה שהמטופלים יפגינו דבקות בטיפול בתרופות פומיות [14]. בנוסף מטופלים רבים חוששים שה-LAI AP יעילות פחות מתרופות פומיות רגילות [13,11]. דעות אלו לא השתנו לאחר הופעתן של זריקות ארוכות טווח מדור שני [15]. נראה כי דעותיהם האישיות של פסיכיאטרים משפיעות על גישתם ל-LAI AP כטיפול בהתקף ראשון של פסיכוזה – עובדה המשאירה את LAI AP למטופלים בשלבים כרוניים [16].

**גישות להתגברות על המחסומים:**

בנוגע למחסומים הקיימים אצל המטופלים, הבעיות העיקריות המצריכות טיפול הן היעדר מידע נאות שניתן למטופלים, מרכיב הכפייה הכרוך במחקרים מסוימים, הקשיים הפרגמטיים בנטילת LAI AP, ותפיסות סובייקטיביות שליליות. החלטה על טיפול צריך להיות פרי תהליך קבלת החלטות משותף בין אנשי בריאות הנפש, המטופלים, והמטפלים תוך קיום דיון פתוח על היתרונות והחסרונות של האופציות השונות. יתרה מזאת, הקשר הטיפולי הכרוך בתהליכי קבלת החלטות משותפים עשוי להיות חשוב במיוחד עבור מטופלים עם התקף פסיכוטי ראשון (FEP), והוא עשוי לצמצם את התדמית השלילית והסטיגמה שיש ל-LAI AP בקבוצת מטופלים זו [13].

**LAI APs בשלב מוקדם של סכיזופרניה**

הטיפול ב-FEP חשוב במיוחד לשיפור התוצאות בטווח הארוך, כיוון שרוב ההידרדרות הקלינית והפסיכוסוציאלית המלווה בירידה קוגניטיבית ושינויים מבניים הדרגתיים בנפח המוח מתרחשת בחמש השנים הראשונות להתפרצות המחלה [13,11]. בשלב ראשוני זה, התערבות פרמקולוגית משפיעה לחיוב על השליטה בתסמינים והתוצאות התפקודיות, ולכן מטרת הטיפול העיקרית בתקופה זו היא למנוע הישנות של המחלה והשבת התפקוד החברתי-עסוקתי לרמה שהייתה לפני התפרצות המחלה [17]. יחד עם זאת, דבקות מועטה בטיפול התרופתי נפוצה במיוחד בהתקף פסיכוזה ראשון [18], והיא נמנית בין הסיבות המובילות להישנות בקרב FEP. זאת, בשל מספר גורמים: אנשים רבים בשלבים המוקדמים אינם מקבלים את המחלה עצמה או את חומרתה, ועשויה להיות אצלם תחושה מוטעית כי הטיפול אינו נחוץ או שהוא נכפה נגד רצונם. במחקר עוקבה שנערך בקרב 2588 מטופלים עם התקף פסיכוטי ראשון נמצא, כי פחות מ-50% מהמטופלים במערכת הבריאות בפיןלנד המשיכו את הטיפול בחודשיים הראשונים לאחר אשפוזם הראשון. במחקר זה, אופן מתן התרופה השפיע על ההישנות. ב-LAI AP נרשם שיעור הישנות נמוך יותר של 64% לעומת נטילת התרופה הפומית המקבילה [19]. אף על פי כן, במדינות רבות פחות מ-10% מהפסיכיאטרים מציעים למטופלים LAI AP לאחר התקף פסיכוטי ראשון [1].

**מתודולוגיית ניסוי קליני להערכת יעילות/ תועלת של LAI AP: ניסויים אקראיים מבוקרים (RCTs) לעומת מחקרים נטורליסטיים**

סכיזופרניה מציבה קשיים ייחודיים במערך ניסוי קליני כתוצאה משונות רבה בביטוי הקליני של המחלה ומהלכה בין המטופלים השונים. ניסויים אקראיים מבוקרים (RCTs) הם מחקרי גישוש המבוססים על אוכלוסיית מטופלים שנבחרה בקפידה, פרקי זמן מוגדרים מראש להערכה, ולרוב נקודות סיום המתמקדות בתסמינים. לעומתם, מחקרים נטורליסטיים או תצפיתיים הם פרגמטיים, ללא התערבות פעילה, שבהם החוקר עוקב אחרי המטופל אך אינו סוטה מהעדפותיו או ממנהגיו הרגילים. האמצעים למדידת התוצאה במחקרים פרגמטיים הם לרוב אמצעי המדידה בשימוש בעשייה הקלינית היומיומית (לדוגמה, אשפוז, שיעור הישנות) ולא סולמות לדירוג תסמינים [20]. למחקרים נטורליסטיים ולמחקרים אקראיים מבוקרים כאחד יש יתרונות וחסרונות. עובדה זו מקשה על הרופאים בעשייה (פרקטיקה) הרפואית ליישם ממצאי מחקרים על החלטותיהם הטיפוליות. מצב זה נכון במיוחד בנוגע למחקרים המשווים בין זריקות נוגדות פסיכוזה ארוכות טווח לבין תרופות נוגדות פסיכוזה פומיות. RCTs אינם מראים בדרך כלל יתרון ל-LAI AP על פני תרופות פומיות, בעוד שמחקרי תצפית מראים שכן. ככל שמערך המחקר פרגמטי יותר, כך סביר יותר כי יתגלה יתרון ל-LAI AP לעומת טיפול פומי. RCT נחשב למדד הזהב של מערך ניסוי קליני, אולם לסוג מחקר זה יש מספר מגבלות [16].

מחקרי LAI AP עשויים לשמש כדוגמה למצב שבו מחקר אקראי מבוקר אינו מדד הזהב. RCTs מסורתיים מגדילים בדרך כלל את הדבקות בטיפול התרופתי הפומי בהשוואה לנעשה בתנאים קליניים שאינם מחקרניים ולכן ייתכן שאינם מתאימים לאתר הבדלים בין LAI AP לבין תרופות פומיות, מפני שכל עלייה בדבקות משפיעה יותר על מטופלים הנוטלים תרופות פומיות לעומת מטופלים המטופלים ב-LAI AP ולכן מובילה להערכה מועטה של כל הבדל פוטנציאלי בתועלת LAI AP [21]. מעבר לכך, פחות סביר שמטופלים שאינם נוטלים באופן אמין תרופות פומיות יתנדבו למחקרים אקראיים מבוקרים, במיוחד אם חלק טיפולי שלו כולל LAI AP. הטיה נוספת של מחקרי RCT היא שיפור בהיענות לטיפול, כתוצאה מגורמים הטבעיים במתודולוגיה של המחקר: יותר ביקורים, יותר תשומת לב וזמן טיפול מצד החוקר הניתן לנכללים במחקר ולעיתים אפילו שילוב של תגמול כספי המהווה תמריץ לנבדק [11].

מאחר שהיתרון העיקרי של LAI AP הוא התגברות על חוסר דבקות/דבקות חלקית, ההבדלים בין פורמולציות פומיות ו-LAI AP מוערכים טוב יותר בסביבות נטורליסטיות, ובמיוחד במחקרים ארוכי טווח. לכן, מחקרי תצפית שנועדו לבדוק יעילות מעניקים מידע מעניין יותר לצוות הרפואי ולרשויות הבריאות, מפני שהם כוללים מדגמים מייצגים של מטופלים, משתמשים במשתנים פרגמטיים, מייצרים תנאי טיפול שגרתיים ומתבצעים בפרקטיקה הקלינית היומיומית [22,21]. במטה אנליזה שנערכה לאחרונה על ניסויים אקראיים מבוקרים, דיווחו המחקרים כי לא הוכח ש-LAI AP יעילות יותר בהפחתת הישנות המחלה בהשוואה לתרופות נוגדות פסיכוזה פומיות. לדברי המחקרים, ממצא זה היה רגיש

שנערכו לאחרונה על זריקת Aripiprazole ו־Paliperidone לטווח הארוך [27,26].

### צרכים שנותרו ללא מענה ומבט לעתיד

כדי לשנות גישות בקרב רופאים ומטופלים כלפי טיפול ב־LAI AP בשלב מוקדם, כדי להבטיח רצף טיפולי וכדי למקסם תוצאות קליניות, חשוב שיהיו יותר ניסויים קליניים חד־משמעיים עם מערך פרגמטי שיחקרו את יתרונות LAI AP לעומת תרופות נוגדות פסיכזה פומיות [16,21,22,28]. בנוסף, נדרשים בדחיפות מחקרי השוואה "ראש־בראש" בין שני סוגי LAI AP או יותר כדי להבהיר את תפקידה של כל זריקה בנפרד בטיפול ארוך טווח בהפרעות פסיכוטיות [1]. ה־EULAST (European Long-acting Antipsychotics in Schizophrenia Trial) הוא מחקר עוקבה בינלאומי רב מרכזי (כולל השתתפות של מספר אתרים ישראליים) בתווית פתוחה, אקראי ופרגמטי, הכולל מעקב נטורליסטי בקרב מטופלים הלוקים בסכיזופרניה הנמצאים בשלב מוקדם של המחלה. אנו תקווה כי מחקר זה יתרום למציאת תשובה חד־משמעית בנוגע לשאלה האולטימטיבית: האם נוכל לשפר דבקות בטיפול תרופתי ותוצאות קליניות על ידי טיפול ב־LAI AP במקום תרופות פומיות? ●

**תודות:** תודה לחברות לונדבק וינסן על העזרה הטכנית בהכנת המאמר.

#### מחבר מכותב: אלכסנדר טייטלבוים

טלפון: 02-6551535

פקס: 02-6551515

דוא"ל: teitelal@gmail.com

הטיית הקבוצה הנזכרת לעיל, מפני שבהשוואה למחקרים נטורליסטיים, האוכלוסייה שנכללה ב־RCT על LAI AP פחות מייצגת מטופלים בפרקטיקה הקלינית המקובלת [23].

קבוצת חוקרים [24] פרסמה מטה אנליזה שנייה של מחקרים נטורליסטיים. תוצאות מטה אנליזה זו הראו עליונות חזקה של LAI AP על פני תרופות נוגדות פסיכזה פומיות במניעת אשפוזים [24]. מחקרים נטורליסטיים מראים יתרונות גדולים של LAI AP לעומת תרופות נוגדות פסיכזה פומיות, בעיקר לאחר אשפוז ראשון בשל סכיזופרניה [11].

במחקר רטרוספקטיבי שנערך לאחרונה, שהוכללו בו יותר מ־3,600 מטופלים, נמצא כי לנבדקים שהחלו טיפול ב־LAI AP לעומת טיפול בתרופות נוגדות פסיכזה נרשמה הפחתה גדולה יותר במספר האשפוזים מכל סיבה שהיא בהשוואה לתקופה שלפני תחילת הטיפול זה, למרות שהמטופלים שהחלו טיפול ב־LAI AP לקו במחלה חמורה הרבה יותר בהשוואה למטופלים שקיבלו טיפול פומי [25].

### התפתחות סוג חדש של מערך ניסוי קליני

בעשור האחרון התפתח סוג חדש של מערך ניסוי קליני כדי לנסות להתגבר על מגבלות המחקר האקראי המבוקר. סוג מחקר חדש זה משלב כמה ממיטב התכונות של מחקרים נטורליסטיים ו־RCTs, דהיינו מחקרים אקראיים מבוקרים פרגמטיים. מחקרים מסוג זה עדיין משתמשים באקראיות כדי להקצות מטופלים לטיפול, אולם הם משתמשים בקריטריונים של הכללה פחות מגבילים, כך שקבוצת המטופלים מייצגת בצורה נאמנה יותר מטופלים בפרקטיקה הקלינית היומיומית. השילוב בין תכונות גיוש ופרגמטיות בהקשר של ניסוי קליני יכול להתגבר על כמה מהמגבלות הטבעיות בשני סוגי מחקרים אלו, כפי שנעשה במחקרים QUALIFY ו־PRIDE

### ביבליוגרפיה

1. Brissos S, Veguilla MR, Taylor D & al, The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2014, 4(5): 198-219.
2. Johnson D, Historical perspective on antipsychotic long-acting injections. *Br J Psychiatry*, 2009; 195: 7-12.
3. Schooler N, Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *J Clin Psychiatry*, 2003; 64: 14-17.
4. De Risio A & Lang A, History and therapeutic rationale of long acting antipsychotics. *Curr Clin Pharmacol*, 2014; 9: 39-52.
5. Brandman Research & Consultancy. LAI AP use among Israeli psychiatrists. February 2017.
6. Meuhedet Health Fund, Mental Health Division Database.
7. Gerlach J, Depot neuroleptics in relapse prevention: advantages and disadvantages. *Int Clin Psychopharmacol*, 1995, 9(5): 17-20.
8. NICE, Schizophrenia: Core Interventions in the Treatment and Management of Schizophrenia in Primary and Secondary Care (update). NICE, 2009, Clinical Guidelines No. 82. London: National Institute for Health and Care Excellence.
9. Remington G & Adams M, Depot neuroleptic therapy: clinical considerations. *Can J Psychiatry*, 1995; 40: 5-11.
10. Kaplan G, Cassoy J & Zummo J, Patient Preference and Adherence 2013;7 1171-1180.
11. Parellada E, Bioque M, Barriers to the Use of Long-Acting Injectable Antipsychotics in the Management of Schizophrenia. *CNS Drugs*, 2016;30(8):689-701.
12. Agid O, Foussias G & Remington G, Long-acting injectable antipsychotics in the treatment of schizophrenia: their role in relapse prevention. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:2301-2317.
13. Kirschner M, Theodoridou A, Paolo Fusar-Poli & al, Patients' and clinicians' attitude towards long-acting depot antipsychotics in subjects with a first episode of psychosis. *Ther Adv Psychopharmacol*, 2013; 3(2): 89-99.
14. Besenius C, Clark-Carter D & Nolan P, Health professionals' attitudes to depot injection antipsychotic medication:



- a systematic review. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2010; 17: 452-462.
15. Patel MX, Haddad PM, Chaudhry IB & al, Psychiatrists' use, knowledge and attitudes to first- and second-generation antipsychotic long-acting injections: comparisons over 5 years. *J Psychopharmacol*, 2010; 24: 1473-1482.
16. Fagiolini A, Roccab P, De Giorgi S & al, Clinical trial methodology to assess the efficacy/ effectiveness of long-acting antipsychotics: Randomized controlled trials vs naturalistic studies. *Psychiatry Research*, 2017; 247: 257-264.
17. Kim S, Lee Y, Jang J & al, Comparison of attitudes toward longacting injectable antipsychotics among psychiatrists and patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013; 28: 80-86.
18. Stevens GS, Dawson G & Zummo J, Clinical benefits and impact of early use of long-acting injectable antipsychotics for schizophrenia. *Early Interv Psychiatry*, 2016;10(5):365-77.
19. Tiihonen J, Haukka J, Taylor M & al, A nationwide cohort study of oral and depot antipsychotics after first hospitalization for schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2011;168: 603-609.
20. Thiese MS, Observational and interventional study design types; an overview. *Biochem Med*, 2014; 24 (2): 199-210.
21. Kane JM, Kishimoto T & Corrella CU, Assessing the comparative effectiveness of long-acting injectable vs. oral antipsychotic medications in the prevention of relapse provides a case study in comparative effectiveness research in psychiatry. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2013; 66: 37-41.
22. Stahl SM, Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first? *CNS Spectrums*, 2014; 19: 3-5.
23. Kishimoto T, Robenzadeh A., Leucht C & al, Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr. Bull*, 2014; 40 (1): 192-213.
24. Kishimoto T, Nitta M, Borenstein M & al, Long-acting injectable versus oral antipsychotics in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of mirror image studies. *J Clin Psychiatry*, 2013; 74 (10): 957-965.
25. Offord S, Wong B, Mirski D & al, Healthcare resource usage of schizophrenia patients initiating long-acting injectable antipsychotics vs oral. *J Med Econ* 2013; 16: 231-239.
26. Naber D, Hansen K, Forray C & al, Qualify: a randomized head-to-head study of aripiprazole once-monthly and paliperidone palmitate in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015;168 (1-2):498-504.
27. Alphs L, Benson C, Cheshire-Kinney K & al, Real-world outcomes of paliperidone palmitate compared to daily oral antipsychotic therapy in schizophrenia: a randomized, open-label, review board-blinded 15-month study. *J Clin Psychiatry*. 2015;76(5):554-61.
28. Eapen ZG, Lauer MS & Temple RG, The imperative of overcoming barriers to the conduct of large, simple trials. *JAMA*, 2014; 311(14):1397-8.

כרוניקה

## טיפול מקדים באנטיביוטיקה אינו משפיע על זיהומים במושתלי PORT בבית החזה



בניטרופניה - 2.76 עם טיפול לעומת 2.42 ללא טיפול; ובמטופלים מודבקים באיידס - הסיכון לזיהום היה 3.07 עם אנטיביוטיקה לעומת 3.57 ללא אנטיביוטיקה.

סך הכול, שיעור הזיהומים עם אנטיביוטיקה היה 1.72% לעומת 1.42% ללא טיפול מקדים, ערכים שאינם שונים משמעותית. החוקרים סוברים כי טיפול מקדים באנטיביוטיקה לקראת השתלת פורט הוא מיותר, ואף מגביר את הסיכון למטופל, גורר הוצאות מיותרות ותורם לעמידות לאנטיביוטיקה. החוקרים הוסיפו כי בלוקים בסרטן של מערכת הדם, אך לא בשאתות טמומות (solid tumors), נמצא סיכון מוגבר ללקות בזיהומים.

איתן ישראלי

ביבליוגרפיה

1. Walker L & al, Nationwide multivariate analysis of patient risk factors and antibiotic prophylaxis for port placement. *SIR* 2019.

למטופלים הנזקקים לעירויי תרופות לעיתים מזומנות, דוגמת סדרת כימותרפיה נגד סרטן, מושתל בבית החזה פורט להקלת הגישה. אזור ההשתלה עלול להזדהם, ולכן יש מרכזים רפואיים הנוהגים לתת טיפול מקדים באנטיביוטיקה לפני הניתוח.

ליסה ווקר וחב' הציגו מחקר במפגש החברה להתערבות רדיולוגית, שנבדק בו האם טיפול זה מפחית את שיעור הזיהומים באזור ההשתלה. החוקרים בדקו נתונים מכ-150,000 מושתלי פורט שטופלו באנטיביוטיקה לעומת כמספר הזה מושתלים שלא קיבלו טיפול זה, ובדקו את שיעורי הזיהומים עד חודש לאחר ההשתלה. הממצאים הצביעו על כך שאין קשר בין שיעור הזיהומים לבין מתן אנטיביוטיקה, אך נמצא קשר למאפיינים אישיים. לדוגמה, באנשים מעשנים הסיכון לזיהום היה  $OR=1.67$  במקבלי אנטיביוטיקה לעומת 1.47 ללא טיפול זה. בלוקים בסוכרת,  $OR=1.91$  עם טיפול לעומת 1.86 ללא טיפול; למטופלי דיאליזה היה סיכון מוגבר של 2.16 עם אנטיביוטיקה לעומת 2.36 ללא טיפול אנטיביוטי; ללוקים