

## Klinička ispitivanja u psihijatriji

### *Clinical Trials in Psychiatry*

Vladimir Sabljic<sup>1</sup>, Vera Folnegović-Šmalc<sup>1</sup>, Neven Henigsberg<sup>2</sup>, Saša Jevtović<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za psihijatriju, Psihijatrijska bolnica Vrapče,  
10090 Zagreb, Bolnička cesta 32

<sup>2</sup>Hrvatski institut za istraživanje mozga, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
10000 Zagreb, Šalata 12

<sup>3</sup>PLIVA d.d., Farmaceutska divizija, Tržište Hrvatska  
10000 Zagreb, Ulica grada Vukovara 49

**Sažetak** U članku su se pokušale razjasniti neke opće činjenice i noviji aspekti kliničkih ispitivanja. Klasifikacijski se klinička ispitivanja dijele na ona koja se baziraju na fazama kliničkog razvoja lijeka i na ona vezana uz tip i cilj studije. Između kliničkih ispitivanja po tipu ili po fazama postoji niz dodirnih točaka, ali i razlika. Unatoč sveprisutnom detaljnom obavještanju bolesnika o ciljevima i načinima provođenja istraživanja te neovisnim ocjenama stručnih i etičkih načela u suvremenim istraživanjima i dalje je prisutno više etičkih dilema o provođenju kliničkih ispitivanja u psihijatriji.

**Ključne riječi** klinička ispitivanja, klasifikacija, istraživanja

**Summary** We have tried to explain some general facts and newer aspects of clinical trials. Clinical trials are classified as those based on the phases of clinical development of a particular drug and as those based on the type and goal of the trial itself. There are numerous contact points between trials according to type and according to phases, but differences exist as well. Despite the omnipresent detailed information to the patients about the aims and ways of performing the investigations, and independent evaluations by professional and ethical principles in current studies, several ethical dilemmas regarding the clinical trials performance in psychiatry are still present.

**Key words:** clinical trials, classification, investigation

U posljednjih desetak godina u svijetu i kod nas povećava se broj kliničkih ispitivanja lijekova u psihijatriji. Razlog je u činjenici da je u zadnjem desetljeću dvadesetog stoljeća psihijatrija doživjela znatnu afirmaciju, postignuti su veliki pomaci u bazičnoj znanosti te su otvoreni putovi za primjenu tih znanja u kliničkoj praksi. Nadalje, psihijatrija je prepoznata kao „veliko tržište“ lijekova.

Brojne svjetske farmaceutske kuće pokrenule su razvoj niza različitih lijekova za liječenje duševnih bolesti. Osim djelotvornosti lijeka (efficacy) i kvalitete lijeka (quality), potrebno je detaljno ispitati sigurnost (safety) lijeka. Sva tri navedena parametra potrebna su pri procesu registracije lijeka. Postoji i četvrta kategorija, farmakoekonomika (pharmacoeconomics) koja je također važna za pojavu lijeka na tržištu.

Razvoj lijeka vrlo je skup i dugotrajan proces, obično traje 10-15 godina uz cijenu od 500 milijuna do 1 milijardu dolara. Procjena Tufts Center for Drug Development, iz 2001. godine govori o prosječnom trošku od 802 milijuna dolara za razvoj pojedinog lijeka.

Velika ekspanzija farmaceutske industrije omogućila je uključivanje „manjih zemalja“ među kojima i Hrvatske u klinička ispitivanja.

U našoj sredini klinička ispitivanja dočekana su u velikoj mjeri s nepovjerenjem, doživljavana su nerijetko kao nešto polulegalno te potencijalno štetno za bolesnike.

U ovom članku pokušat ćemo razjasniti neke opće činjenice te pravne aspekte kliničkih ispitivanja.

U procesu razvoja lijeka u uporabi je niz različito dizajniranih studija. Klasifikacijski sva klinička ispitivanja možemo svrstati u dvije osnovne skupine. Dijelimo ispitivanja na ona koja se baziraju na fazama kliničkog razvoja lijeka te ona vezana uz tip i cilj studije.

### *Klinička ispitivanja u fazama*

**PRETKLINIČKA ISPITIVANJA** - pretklinička ispitivanja uglavnom dokazuju neškodljivost lijeka, a provode se na eksperimentalnim životinjama. Toksična djelovanja lijeka

Tablica 1. Shema razvoja novog lijeka prema FDA (Food and Drug Administration)

Razvoj lijeka i pretklinička ispitivanja	Klinička ispitivanja	Proces procjene i odobravanja lijeka	Ispitivanja lijeka nakon registracije
Sinteza lijeka	FAZA 1		
Ispitivanje na životinjama	FAZA 2		Praćenje i prijavljivanje nuspojava
	FAZA 3		Kontrole
Trajanje: 2-10 godina	Trajanje: 2-10 godina	Trajanje: 2 mj. - 2 godine	
Prosjek: 5-7 godina	Prosjek: 5-7 godina	Prosjek: 1 - 1 i pol godinu	

na životinju relativno su sigurni pokazatelji razvoja nuspojava kod ljudi. Produžena izloženost lijeku ili povišenje doze lijeka kod životinja poboljšavaju saznanja o sigurnosti lijeka te daju veću sigurnost u kasnijem ispitivanju na ljudima.

**KLINIČKA ISPITIVANJA** - za pokretanje kliničkog ispitivanja potrebno je zadovoljiti standarde ICH M3 i S6. Ti podaci trebaju uključivati informacije o toksikologiji, farmakologiji i farmakokinetici ispitivanog lijeka.

Klinička ispitivanja jesu ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti lijekova na ljudima, a podijeljena su u četiri faze.

U fazi 1 počinje se ispitivanjem inicijalne doze lijeka na zdravim dobrovoljcima, iznimno se ispitivanje može provoditi na određenoj specifičnoj skupini (npr. gerijatrijska populacija). Prati se tolerabilnost te se skupljaju prva saznanja o farmakokinetici i farmakodinamici lijeka kod ljudi, dok se uglavnom ne procjenjuje terapijski učinak. U studijama faze 1 sudjeluje obično nekoliko desetaka osoba, a povremeno se ispitivanja ove faze provode paralelno sa završnim pretkliničkim ispitivanjima. Pojedini segmenti faze 1 provode se u svim ostalim fazama kliničkih ispitivanja.

Faza 1 kliničkih ispitivanja najčešće po tipu odgovara studiji ljudske farmakologije.

U fazi 2 počinje ispitivanje terapijske efikasnosti lijeka. Rabe se razni dizajni studija, no glavni je cilj ustanoviti učinkovitost ispitivanog lijeka za određenu indikaciju. Mjeri se efikasnost u odnosu na početak liječenja, skupine bolesnika su nadalje relativno malene, kriteriji za uključivanje ili isključivanje vrlo su rigorozni. Tako dobijemo relativno homogeniziranu populaciju ispitanika koja se intenzivno monitorira.

Najvažniji cilj faze 2 jest određivanje doze te režim administracije ispitivanog lijeka. Na taj se način ostvaruju preduvjeti za dizajniranje faze 3 kliničkog ispitivanja. Dodatni ciljevi faze 2 ispitivanja mogu biti određivanje ciljane populacije (npr. teška ili srednje teška klinička slika) ili mogućnosti dodavanja konkomitantne terapije.

Faza 2 kliničkih ispitivanja po tipu odgovara studiji terapijskog istraživanja.

Smatra se da faza 3 kliničkih ispitivanja počinje kada se za cilj postavi demonstriranje i potvrđivanje terapijske učinkovitosti ispitivanog lijeka. Studije faze 3 moraju potvrditi preliminarne rezultate faze 2 posebice da je lijek siguran i učinkovit za odgovarajuću populaciju ili indikaciju. Proširuju se interesi na vezu doze lijeka i terapijskog odgovora, ispituje se mogućnost uporabe lijeka u široj populaciji (znatno „mekši“ kriteriji uključivanja i isključivanja), na razne faze bolesti, te mogućnost kombinacija s drugim lijekovima.

Podaci faze 2 se, dakle, upotpunjuju podacima faze 3 čime se završava proces pripreme dokumentacije za odobrenje stavljanja lijeka na tržište.

Faza 3 kliničkih ispitivanja odgovara studijama tipa terapijskog potvrđivanja.

Nakon odobrenja za uvođenje lijeka na tržište počinje faza 4 kliničkog ispitivanja. Nastavlja se pratiti sigurnost lijeka, efikasnost i režim doza lijeka. Primjenjuje se niz različito dizajniranih studija kojima je cilj optimizirati uporabu lijeka. Tako se u fazi 4 ispituju interakcije s drugim lijekovima, dugoročni učinci ispitivanog lijeka na efikasnost i sigurnost te se proširuju indikacije za uporabu ispitivanog lijeka.

Studije koje odgovaraju fazi 4 jesu studije kliničke uporabe.

Nakon inicijalnog odobrenja za puštanje lijeka na tržište može se nastaviti istraživanje novih indikacija, novog režima doziranja ili drukčijih načina aplikacije lijeka, što ovisi o planovima razvoja lijeka od strane farmaceutske tvrtke. Svaka nova indikacija, novi način aplikacije i sl. zahtijeva ponovno odobrenje za puštanje na tržište.

## Klinička ispitivanja prema tipu studije

**STUDIJE LJUDSKE FARMAKOLOGIJE** - kod kojih se ispituje tolerancija na lijek, istražuje metabolizam i interakcije lijeka te inicijalno procjenjuje aktivnost.

**STUDIJE TERAPIJSKOG ISTRAŽIVANJA** - ispituje se uporaba lijeka za određene indikacije, procjenjuje doza lijeka, stvara se baza podataka za dizajn nastavka ispitivanja te postavljanja konačnih ciljeva studije.

**STUDIJE TERAPIJSKOG POTVRĐIVANJA** - trebaju jasno potvrditi efikasnost i sigurnost lijeka te odnos doze i odgovora na ispitivani lijek. Važan dio ovih studija je stvaranje adekvatnih baza podataka za određivanje omjera koristi i rizika (benefit/risk), što je važno za licenciranje lijeka.

**STUDIJE KLINIČKE UPORABE** - služe za detaljnije ispitivanje omjera efikasnosti i sigurnosti lijeka u općoj ili specijalnim populacijama bolesnika, ispituju učestalost rijetkih ili neopaženih nuspojava te pročišćavaju dozni režim lijeka.

Između kliničkih ispitivanja po tipu ili po fazama postoji niz dodirnih točaka, ali i razlika.

## Ujednačavanje kliničkih istraživanja

Međunarodna konferencija za ujednačavanje tehničkih uvjeta za registraciju farmaceutskih pripravaka za ljudsku uporabu (engl. „International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ - ICH) dala je najveći doprinos u određivanju međunarodno prihvaćenih kriterija kako bi se zajamčilo da istraživanja i postupak registracije lijekova budu provedeni u svijetu pod što sličnijim uvjetima. Premda je ICH bio osnovan ponajprije kao tripartitno radno tijelo s ciljem ujednačavanja uvjeta između Europske unije, SAD-a i Japana, naptuci ovog tijela sada se primjenjuju ne samo u ovim zemljama nego gotovo u svim zemljama svijeta. Jedna od zadaća ICH bila je i određivanje, na znanstvenim osnovama utemeljenim, uvjeta pod kojima se provode postupci razvoja novih farmaceutskih pripravaka, uključujući i klinička istraživanja. Upute ICH obuhvaćaju sve dijelove

pripreme i provođenja istraživanja, uključujući dizajn studije, njezino provođenje, bilježenje rezultata i izvješćivanje o provedenom istraživanju te određuju dokumentaciju potrebnu za neovisnu procjenu provedenog istraživanja.

Upute o Dobraj kliničkoj praksi (1), koje su u obliku istoimenog pravilnika preuzete i u hrvatskome zakonodavstvu, bile su temelj za ujednačavanje postupaka u kliničkim istraživanjima. Do sada je usvojen veći broj dokumenata ICH koji detaljnije razrađuju određene faze istraživanja. Samo za procjenu učinkovitosti lijeka razrađeno je desetak propisa koji, npr. u istraživanjima, određuju načela odabira kontrolne skupine u istraživanju, opća načela u provođenju istraživanja, način bilježenja podataka u vezi sa sigurnosti i podnošljivosti istraživačkog lijeka, potrebno trajanje razdoblja za procjenu sigurnosti i podnošljivosti lijeka, načela statističke analize podataka prikupljenih u kliničkom istraživanju te načela u provođenju istraživanja kojima je cilj ocjena povezanosti terapijskog odgovora s dozom lijeka. Razrađena su i načela za provođenje kliničkih istraživanja u posebnim skupinama kao što su djeca i starije osobe, a brojne upute odnose se i na načela u provođenju istraživanja kod pojedinih zdravstvenih stanja, od kojih neke pokrivaju i psihijatrijske poremećaje.

Niz zakonskih propisa (3-5), kao što su Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima, Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi i drugi, u Hrvatskoj reguliraju provođenje kliničkih istraživanja po načelima vrlo podudarnim onima koja se primjenjuju u Europskoj uniji. Od sponzora istraživanja visoko ocijenjena osposobljenost hrvatskih istraživača i zdravstvenih ustanova te podudarnost zakonskih propisa kojima se regulira provođenje istraživanja među glavnim su razlozima za sve šire uključivanje hrvatskih istraživača u vodeća svjetska klinička istraživanja na području psihijatrije.

Međunarodne aktivnosti na ujednačavanju regulative u provođenju kliničkih istraživanja znatno su uznapredovale u posljednjih dvadesetak godina. Dok je u ranijem razdoblju plan i način provođenja istraživanja ovisio gotovo isključivo o imaginaciji osmišljavatelja istraživanja, sadašnji stupanj razvijenosti regulative nameće potrebu detaljnog proučavanja čak i po više tisuća stranica dokumenata kojima se reguliraju načela nekog istraživanja želi li se postići da istraživanje bude provedeno u skladu s u svijetu prihvaćenim stručnim, etičkim i legislativnim načelima.

## Etička načela i nedoumice u provođenju kliničkih istraživanja

Spomenuti dokumenti ICH, a i hrvatska zakonska regulativa, detaljno određuju etička načela koja se moraju poštovati u provođenju istraživanja. Detaljno obavještavanje bolesnika o ciljevima i načinu provođenja istraživanja

Tablica 2. Shematski prikaz odnosa između navedena dva tipa kliničkih studija.

TIP STUDIJE	FAZA 1	FAZA 2	FAZA 3	FAZA 4
STUDIJE KLINIČKE UPORABE				•••
STUDIJE TERAPIJSKOG POTVRĐIVANJA		•••	•••	•••
STUDIJE TERAPIJSKOG ISTRAŽIVANJA		•••	•••	•••
STUDIJE LJUDSKE FARMAKOLOGIJE	•••	•••	•••	•••

RAZVOJ LIJEKA PO POJEDINIM FAZAMA

te neovisna ocjena stručnih i etičkih načela istraživanja u suvremenim istraživanjima nisu više samo moralna i etička obveza, nego i zakonska. Bez obzira na to, i dalje je prisutno više etičkih dilema u provođenju kliničkih istraživanja u psihijatriji.

Među najveće etičke nedoumice u provođenju istraživanja pripada i ona o uporabi placeba. Sasvim je jasno da je novi lijek u istraživanju potrebno usporediti s drugim, no je li to nužno učiniti s nekim drugim lijekom ili pak s placeboom? Oba pristupa imaju svoje zagovornike i protivnike. Prema jednim, uspoređuje li se lijek s placeboom, ta će skupina bolesnika biti zaključena za tretman koji je već raspoloživ i bit će nepotrebno izložena riziku od pogoršanja svog zdravstvenog stanja. S druge strane, takva usporedba opet pruža mogućnost točnijeg određivanja učinkovitosti samog lijeka, a izravnu korist od takvog točnijeg poznavanja učinka novog lijeka imat će deseci ili stotine tisuća njegovih kasnijih korisnika. Prema drugom pristupu, kako bi se izbjeglo povećanje zdravstvenog rizika za bolesnike koji su sudionici istraživanja, novi bi lijek trebalo uspoređivati samo s do sada dokazano djelotvornom alternativom. Na taj se način načelno ni jedna od skupina ne dovodi u posebno izražen rizik, a i dalje se dobiva mogućnost ustanovljavanja učinkovitosti novog lijeka. Ipak, to vrijedi samo načelno. Razlog tomu je taj što se veličina uzorka u kliničkim istraživanjima računa na temelju očekivane razlike između dva ili više istraživanih tretmana i po statističkim načelima tzv. analize snage kojima se izbjegava prihvaćanje lažno negativne terapijske ekvivalencije. Upotrijebi li se aktivni komparator umjesto placeba, očekivane će razlike biti manje i istraživanje će se osnivati na dokazivanju ekvivalencije, a ne razlika, pa će biti nužno u svaku skupinu uključiti znatno veći broj ispitanika nego što bi to zahtijevala usporedba s placeboom. Tako, usporedba aktivnog komparatora umjesto placeba smanjuje rizik za skupinu ispitanika koja će u terapiji dobivati aktivni komparator, no znatno se povećava broj onih bolesnika koji će biti izloženi mogućim neželjenim učincima novog lijeka u istraživanju. Prema tome, usprkos širom prihvaćenim zabudama o neetičnosti istraživanja s placeboom, realnost je drugačija, a praktično se etička dilema svodi na to da li će većem ukupnom riziku biti izloženi ispitanici koji će dobivati novi lijek, ili pak oni u drugoj skupini. Sveukupno raspoloženje struke (2) i javnosti ipak je sve više protiv uporabe placeba, pa sada još samo trećina istraživača ozbiljno razmatra mogućnost provođenja takvih istraživanja (6), a klinička se istraživanja u sve većoj mjeri provode izvan Europe i SAD-a. Postoji i treći, kompromisni, prema kojem, u slučaju da postoji dokazano djelotvorna alternativa istraživanom lijeku, treba ga uspoređivati s alternativnim, no, ako takve djelotvorne alternative nema, novi se lijek može istraživati i u usporedbi s placeboom.

Uporaba placeba u kliničkim istraživanjima nije samo etička nego i stručna nedoumica. Bez obzira na to što zagovornici uporabe placeba u kliničkim istraživanjima ustraju na njegovoj uporabi s ciljem točnijeg određivanja učinaka, naknadne analize istraživanja u kojima je placebo služio kao komparator pokazala su da

u psihofarmakološkim istraživanjima od 20%, pa čak i do 70% bolesnika može pokazivati povoljan odgovor (7, 8). Povoljan odgovor na placebo pokazuje se osobito u kraćim istraživanjima te se smatra da istraživanja moraju imati dostatno trajanje kako bi se izbjegao „učinak“ placeba (9). U suprotnom, u skladu s prije spomenutim statističkim načelima, veličina obiju skupina treba biti veća kako bi se znanstvenim metodama potvrdio pretpostavljeni učinak.

Druga dogma na kojoj počivaju suvremena klinička istraživanja jesu načela tzv. dvostruke sljepoče i kontroliranosti kliničkih istraživanja. Premda se a priori pretpostavka o tome da ni istraživač, a ni ispitanik ne smiju znati koji je lijek upotrijebljen može činiti logički opravdanom da se postigne objektivni rezultat, takva pretpostavka ima malo stvarnoga znanstvenog uporišta. Tek je u novije vrijeme provedeno nekoliko znanstvenih istraživanja s ciljem razjašnjavanja opravdanosti ovog načela, no metaanaliza kod pet novijih antipsihotika pokazala je da studije koje ne primjenjuju spomenuta načela zapravo postižu jednak rezultat kao one koje ih primjenjuju (10). Ovo istraživanje samo i formalno potvrđuje ono što je poznato svakom istraživaču s iskustvom, a to je da se objektivnost stječe putem detaljne analize prisutnosti pojedinih simptoma u provođenju znanstvenih istraživanja i proučavanjem znanstvene metodologije. „Kontroliranost“ i „sljepoća“ su načela koja sasvim sigurno dolaze izvan medicinske struke i više pridonose otklonu, nemedicinarima možda čak i razumljive, sumnjičavosti nego razvoju znanosti i pouzdanosti istraživanja. „Sljepoća“ zadovoljava formu laicima skeptičnim prema istraživačima, no stvarna je sljepoća ako istraživač tijekom dugogodišnjeg školovanja i prakse ne nauči raspoznavati učinak i neželjene učinke lijekova koje svakodnevno daje svojim bolesnicima.

Bez obzira na to što postojeća međunarodno prihvaćena regulativa formalno jamči poštovanje etičkih načela i načela struke, ocjena svojstava lijeka ipak je područje koje treba prepustiti znanosti, a ne regulativi. Da forma ipak ne može dovesti do sadržaja, očito upućuju i rezultati novije analize po kojoj su u većem broju istraživanja novi lijekovi bili uspoređivani s nepodudarnim dozama aktivnih komparatora (11). Samim tim valja očekivati da će podnošljivost novog lijeka biti bolja.

Još brojne druge etičke i stručne nedoumice prate provođenje kliničkih istraživanja. Neke od njih su da se istraživanja provode na po opsegu i intenzitetu simptoma, a često i po demografskim osobitostima, vrlo uskoj populaciji bolesnika i da populacija ispitanika u stvari ne mora potpuno odgovarati onoj kod koje će se lijek primjenjivati. Samim tim, ocjena učinkovitosti i podnošljivosti novog lijeka mogla bi se razlikovati od one kasnije.

Dalje, u kliničkim istraživanjima bolesnik je neprekidno ili bar vrlo često pod nadzorom liječnika koji provodi istraživanje. Bolesnik je tako češće motiviran uzimati lijek, a moguće se nuspjave brzo prepoznaju i uklanjaju. U realnoj okolini vjerojatnije je da će bolesnik izostaviti pokojnu dozu lijeka ili da će prekinuti njegovo uzimanje ako uoči kakav neželjeni učinak. Zbog takve razlike

između kontroliranih uvjeta provođenja istraživanja i stvarnih uvjeta okoline neki istraživači prave razliku između učinkovitosti u ta dva uvjeta okoline, a stvarni učinak lijeka u svakodnevnoj praksi nazivaju njegovom efektivnošću.

Bez obzira na moguće nedostatke, klinička su istraživanja nužnost suvremene medicine koja se osniva na činjenicama umjesto uvjerenja. Jedino putem znanstvene evaluacije provedene na većem broju bolesnika moguće je donijeti pouzdanu ocjenu o učinkovitosti i podnošljivosti

lijeka. Razumljiv je interes stručnih tijela i zakonodavca da u što većoj mjeri ograniče moguće zlorabe koje mogu biti rezultat moralno neprihvatljivog, ali materijalno moguće razumljivog interesa onih koji su uložili nekoliko stotina milijuna dolara da bi uopće dosegli fazu širega kliničkog istraživanja. S druge strane, bez ulaganja nema ni razvoja. Uloga kliničkih istraživanja upravo leži između ta dva interesa. Uloga je istraživača samo da i dalje obavlja svoj posao liječnika i znanstvenika i da neovisno procijeni je li upravo bolesnik taj koji će najviše dobiti ulaskom novog lijeka u svakodnevnu kliničku praksu.

## Literatura

1. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Good clinical practice: consolidated guideline. ICH. 1997.
2. World Medical Association. Declaration of Helsinki. Edinburgh 2000.
3. Zakon o lijekovima i medicinskim proizvodima, Zagreb, Narodne novine 124/97
4. Zakon o zaštiti osoba s duševnim smetnjama, Zagreb, Narodne novine, 111/97
5. Pravilnik o dobroj kliničkoj praksi, Zagreb, Narodne novine, 143/98
6. FLEISCHHACKER WW, BURNS T. Feasibility of placebo-controlled clinical trials of antipsychotic compounds in Europe. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;162(1):82-4.
7. LAPORTE J-R, FIGUERAS A. Placebo effects in psychiatry. *Lancet* 1994;344:1206-9.
8. PAJONK FG, HOLZBACH R, NABER D. Comparing the efficacy of atypical antipsychotics in open uncontrolled versus double-blind controlled trials in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002;162(1):29-36.
9. WELGE JA, KECK PE. Moderators of placebo response to antipsychotic treatment in patients with schizophrenia: a meta-regression. *Psychopharmacology (Berl)*. 2002.
10. PAJONK FG, HOLZBACH R, NABER D. Open studies in comparison to controlled studies in testing of neuroleptics. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68:313-20.
11. GEDDES J, FREEMANTLE N, HARRISON P, BEBBINGTON P. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000;321(7273):1371.