



# STUDIO CHAT

## RIASSUNTO DEL PROTOCOLLO

### **TRATTAMENTO COMBINATO CON CLOZAPINA E ARIPIPRAZOLO VERSO TRATTAMENTO COMBINATO CON CLOZAPINA E ALOPERIDOLO IN SOGGETTI CON SCHIZOFRENIA**

***Studio clinico controllato pragmatico di superiorità***

Protocol Author:	CHAT Investigators
Department:	World Health Organisation Collaborative Centre (WHOCC) for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, University of Verona, Verona, Italy
Principal Investigators	Corrado Barbui, Andrea Cipriani, Michele Tansella (WHOCC University of Verona)
Trial Manager:	Michela Nosè (WHOCC University of Verona)
Programmer:	Antonio Veronese (WHOCC University of Verona)
Trial statistician:	Simone Accordini (Section of Epidemiology and Medical Statistics, Department of Medicine and Public Health, University of Verona, Verona, Italy)

**INFORMAZIONI: e-mail: [studio.chat@medicina.univr.it](mailto:studio.chat@medicina.univr.it)  
telefono: 045-8074441; fax: 045-585871.  
Web site: [www.psychiatry.univr.it/Chat/index.htm](http://www.psychiatry.univr.it/Chat/index.htm)**



## Introduzione

Nonostante la disponibilità dei farmaci antipsicotici, di vecchia e nuova generazione, abbia rappresentato un importante passo in avanti nel trattamento dei soggetti con schizofrenia, una frazione compresa tra un quinto e un terzo di coloro che ricevono tali farmaci non trae alcun beneficio dal trattamento (Lieberman et al., 2005). In questi pazienti, che sono denominati refrattari per inefficacia o per la comparsa di effetti collaterali invalidanti, la clozapina si è dimostrata di grande utilità, sia in termini di controllo dei sintomi psicotici che in termini di profilo di effetti collaterali neurologici. La clozapina, tuttavia, è associata a gravi effetti collaterali ematologici, tra cui l'agranulocitosi è certamente il più temibile. La frequenza di agranulocitosi è circa dieci volte maggiore negli utilizzatori di clozapina rispetto agli utilizzatori di altri antipsicotici. Per questo motivo, il trattamento con clozapina prevede, obbligatoriamente, il controllo routinario dell'emocromo con formula leucocitaria. Questo ha permesso di limitare i rischi associati all'uso del farmaco, e, oggi, una frazione rilevante di pazienti refrattari agli altri antipsicotici viene stabilizzata mediante trattamento con clozapina.

Un terzo dei pazienti stabilizzati in clozapina, tuttavia, nonostante migliori da un punto di vista psicopatologico e del funzionamento globale, continua a manifestare sintomi psicotici quali deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa e concettuale. In questi pazienti il ricorso alle politerapie antipsicotiche, ossia alla contemporanea somministrazione di due farmaci antipsicotici, è piuttosto frequente, nonostante i dati sperimentali a supporto della efficacia di tale strategia siano scarsi. In particolare, l'associazione tra clozapina e risperidone è la strategia più frequentemente studiata in letteratura, ma i risultati ottenuti fino ad oggi sono negativi (Honer et al., 2006). In una situazione di questo tipo, in cui mancano evidenze forti (Mouaffak et al., 2006), l'opzione terapeutica più frequentemente adottata nella pratica clinica quotidiana è rappresentata dalla aggiunta di aloperidolo, il farmaco antipsicotico di riferimento da oltre cinquant'anni.

Negli ultimi anni si è ipotizzato che l'aripiprazolo, un antipsicotico di nuova generazione recentemente commercializzato in Italia per il trattamento della schizofrenia, potesse svolgere un effetto sinergico alla clozapina. Da un punto di vista farmacodinamico



L'associazione sembra produrre un maggiore effetto antagonistico sui recettori D2 nell'area mesolimbica, con una ricaduta positiva in termini di efficacia antipsicotica. Viceversa, a differenza degli altri antipsicotici di nuova generazione, l'aripirazolo non sembra causare aumento di peso e problemi di tipo metabolico, effetti collaterali questi ultimi piuttosto frequenti negli utilizzatori di clozapina.

Da un punto di vista clinico, l'associazione tra clozapina e aripirazolo, studiata fino ad ora in casistiche di pazienti di piccole dimensioni, sembra associarsi ad un miglioramento sia del quadro psicopatologico che del profilo di tollerabilità, anche se la natura non controllata di questi studi non permette di trarre indicazioni certe (Henderson et al., 2006). Attualmente, vi sono due sperimentazioni randomizzate in corso, entrambe supportate dalla ditta produttrice dell'aripirazolo, che testano l'efficacia della combinazione tra aripirazolo e clozapina, rispetto alla associazione tra aripirazolo e placebo. Dai dati disponibili sull'andamento del reclutamento è verosimile attendersi piccoli numeri di pazienti, verosimilmente in considerazione della difficoltà, dal punto di vista clinico, ad inserire in uno studio, che prevede un braccio randomizzato al placebo, pazienti gravi con sintomi psicotici rilevanti.

### **Obiettivo dello studio**

L'obiettivo della sperimentazione è stabilire se il trattamento combinato con clozapina e aripirazolo sia vantaggioso, in termini di efficacia e tollerabilità, rispetto al trattamento combinato con clozapina e aloperidolo in soggetti che non godono di pieno benessere dal trattamento con clozapina in monoterapia.

Lo studio prevede anche un ramo osservazionale, che include i pazienti reclutati con gli stessi criteri di inclusione utilizzati per il ramo sperimentale ma non randomizzabili perché clinicamente non indicato (vedi criteri di inclusione). Lo studio si pone l'obiettivo secondario di analizzare globalmente il gruppo dei soggetti inclusi nello studio, in termini di andamento e esito della sintomatologia psicotica, considerando sia i soggetti ammessi alla randomizzazione (coorte sperimentale) che quelli non ammessi alla randomizzazione (e inclusi nella coorte osservazionale).



## Sintesi dei criteri di inclusione

### *Criteri di inclusione nello studio:*

- (1) diagnosi clinica di schizofrenia, guidata dai criteri diagnostici del DSM-IV;
- (2) trattamento con clozapina da almeno 6 mesi, ad una dose di almeno 400 mg/die (o dosi minori, se siano presenti problemi di tollerabilità);
- (3) persistenza di sintomi positivi nonostante il trattamento con clozapina (deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa, disturbi formali del pensiero);
- (4) età superiore o uguale a 18 anni;
- (5) accordo tra paziente e medico nel partecipare allo studio;
- (6) il paziente vive in Italia.

### *Criteri di inclusione nella coorte randomizzata:*

- (1) i 6 criteri precedenti sono soddisfatti;
- (2) è clinicamente ragionevole l'aggiunta alla clozapina di aripiprazolo o aloperidolo;
- (3) non vi sono patologie mediche o una condizione fisiologica (per esempio la gravidanza) che controindichino il trattamento;
- (4) accordo tra paziente e medico nell'interrompere eventuali altri trattamenti antipsicotici concomitanti alla clozapina (inclusi i farmaci antipsicotici depot).

### *Criteri di inclusione nella coorte osservazionale:*

Soddisfare i 6 criteri di inclusione nello studio, ma non tutti i 4 criteri per la randomizzazione

## Treatments

<b>Farmaco</b>	<b>dosaggio</b>	<b>numero di somministrazioni</b>	<b>durata</b>
<i>Gruppo sperimentale</i>			
Aripiprazolo	7.5mg o più	a discrezione dello psichiatra curante	12 mesi
Clozapina	400mg o più*	a discrezione dello psichiatra curante	12 mesi
<i>Gruppo controllo</i>			
Aloperidolo	2 mg o più	a discrezione dello psichiatra curante	12 mesi
Clozapina	400mg o più*	a discrezione dello psichiatra curante	12 mesi

\* o dosaggi inferiori se presenti problemi di tollerabilità



## Eventuali trattamenti concomitanti

Le caratteristiche di pragmaticità della sperimentazione non pongono vincoli alla normale pratica clinica quotidiana. In questo senso, antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, farmaci anticolinergici per il controllo degli effetti collaterali extrapiramidali e altri farmaci verranno utilizzati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante (l'uso di trattamenti concomitanti verrà registrato nelle apposite schede).

## Visite ed esami previsti

Lo studio prevede quattro valutazioni: (1) al reclutamento; (2) al terzo mese; (3) al sesto mese; (4) al dodicesimo mese. Al di fuori delle valutazioni previste dallo studio, le caratteristiche di pragmaticità della sperimentazione non pongono vincoli alla normale pratica clinica quotidiana. In questo senso, le visite al paziente e gli eventuali esami di laboratorio e strumentali verranno effettuati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante.

## Sintesi dei parametri di valutazione dell'efficacia

### *Indicatori di esito primario:*

- (1) Sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripirazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo al terzo mese. Per sospensione del trattamento combinato si intende: prosecuzione della clozapina e sospensione del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripirazolo o aloperidolo); sospensione della clozapina e prosecuzione del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripirazolo o aloperidolo); sospensione della clozapina e del farmaco assegnato alla randomizzazione (aripirazolo o aloperidolo); aggiunta di altri antipsicotici al trattamento combinato. Il trattamento combinato non verrà considerato interrotto se l'aggiunta di altri antipsicotici avverrà in modo occasionale (per esempio somministrazione di antipsicotici a scopo sedativo in occasione di un accesso in Pronto Soccorso).



*Indicatori di esito secondario:*

- (1) Sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo al dodicesimo mese;
- (2) Tempo alla sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo;
- (3) Cambiamento in termini di sintomatologia psicotica, misurata mediante somministrazione della BPRS, tra il reclutamento e il dodicesimo mese di follow-up. La BPRS verrà somministrata da un operatore cieco al trattamento ricevuto.

**Sintesi dei parametri di valutazione della tollerabilità**

- (4) Sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo o del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo a causa della insorgenza di effetti avversi (al terzo e al dodicesimo mese);
- (5) Uso concomitante di antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore, anticolinergici al terzo e al dodicesimo mese;
- (6) Effetti collaterali durante lo studio (al terzo e al dodicesimo mese), con particolare riferimento alla presenza di sindrome metabolica, ossia alla presenza di alterazioni in almeno tre dei seguenti parametri: pressione sanguigna, circonferenza addominale, glicemia a digiuno, concentrazione ematica di HDL, concentrazione ematica di trigliceridi.
- (7) Percezione soggettiva della tollerabilità degli antipsicotici misurata col la Liverpool University Neuroleptic Side Effect Rating Scale (LUNSERS) al terzo e al dodicesimo mese;
- (8) Gesti autolesivi durante lo studio.

**Durata dello studio**

Lo studio prevede una fase di arruolamento di 12 mesi (Settembre 2006-Agosto 2007), e una fase di follow-up di 12 mesi.



## Potere dello studio

Sulla base dei risultati dell'unica sperimentazione che abbia utilizzato come esito primario la sospensione del trattamento assegnato alla randomizzazione (Lieberman et al., 2005) è possibile ipotizzare un tasso di sospensione del trattamento combinato con clozapina e aloperidolo del 25% dopo tre mesi di trattamento. Considerando come clinicamente rilevante una differenza di almeno il 15%, si ipotizza un tasso di sospensione del trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo del 10% a tre mesi. Utilizzando un livello di alfa dello 0.05 e un potere dello 0.80, 97 soggetti per ramo di studio sono necessari per osservare una differenza significativa al terzo mese. Assumendo un tasso di pazienti persi al termine del terzo mese del 10%, è necessario reclutare 108 soggetti per ramo di studio. La sperimentazione randomizzerà quindi 216 soggetti.

## Sintesi del piano di analisi dei dati

Tutte le analisi statistiche saranno effettuate in condizioni di cecità. Lo statistico responsabile dello studio non sarà cioè a conoscenza di quale farmaco sia aggiunto alla clozapina in ciascun gruppo. Tutte le analisi saranno condotte secondo il principio della Intention-To-Treat (ITT).

Tutti gli indicatori di esito verranno descritti utilizzando statistiche descrittive. Per le variabili categoriche si calcoleranno le frequenze e le relative percentuali. Per le variabili continue si calcolerà il numero delle osservazioni, la media, la deviazione standard, l'errore standard, la mediana, il valore minimo e massimo e l'intervallo di confidenza al 95%.

Per quanto riguarda l'indicatore di esito primario si confronterà la proporzione di soggetti che al termine del terzo mese di studio saranno ancora in trattamento con clozapina e aripiprazolo rispetto alla proporzione di soggetti che al termine del terzo mese di studio saranno ancora in trattamento con clozapina e aloperidolo. Il confronto verrà effettuato utilizzando il test chi quadrato. Per quanto riguarda la gravità sintomatologica misurata con la BPRS, si confronterà il cambiamento medio del



punteggio tra reclutamento e follow-up. Verrà utilizzata l'analisi della varianza se le assunzioni di normalità saranno soddisfatte.

La presenza di un ramo di studio osservazionale, ossia la presenza di un campione di soggetti reclutati con gli stessi criteri utilizzati per la sperimentazione ma non randomizzati, permetterà di descrivere gli esiti clinici dei soggetti inseriti nella coorte sperimentale rispetto agli esiti clinici dei soggetti inseriti nella coorte osservazionale.

### **Altre informazioni**

(1) Lo studio è indipendente, non riceverà cioè supporto economico da parte delle ditte produttrici di farmaci psichiatrici. Esistono infatti dati di letteratura che descrivono come lo sponsor industriale rappresenti una importante variabile di confondimento nella valutazione della efficacia dei trattamenti antipsicotici.

(2) Lo studio è pragmatico, non determinerà cioè alcuna modifica delle normali prassi assistenziali. Al di là della assegnazione casuale dei pazienti alla aggiunta di aripiprazolo o aloperidolo, i medici curanti saranno liberi di modificare i dosaggi dei trattamenti, aggiungere e sospendere i trattamenti sperimentali ed eventuali altri farmaci secondo le necessità cliniche del singolo paziente.

(3) Lo studio avrà le caratteristiche di sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, secondo il Decreto Ministeriale 17/12/2004.



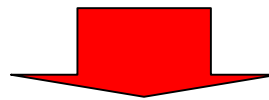
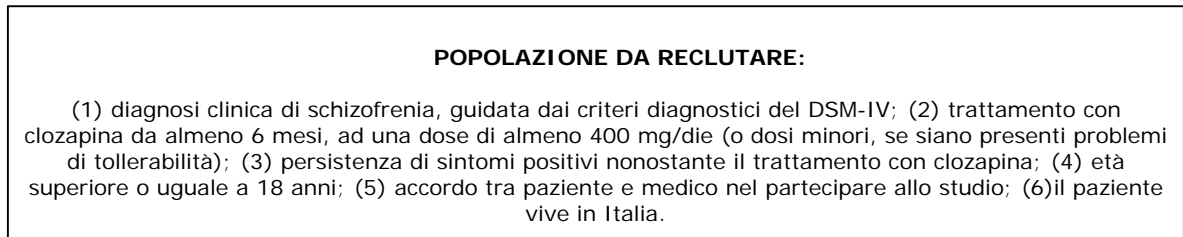


## Bibliografia essenziale

- Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med* 2005;353: 1209-1223
- Honer WG, Thornton AE, Chen EY, et al. Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *N Engl J Med* 2006;354: 472-482
- Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, et al. Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2006;29: 28-33
- Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, et al. An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113: 142-147

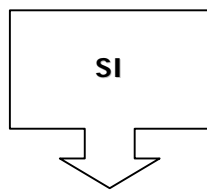


## FLOW-CHART DELLO STUDIO

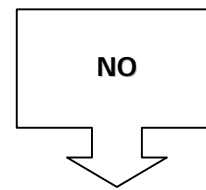
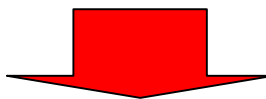
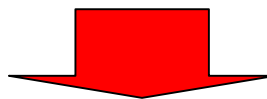
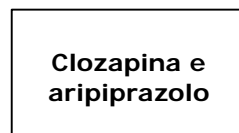
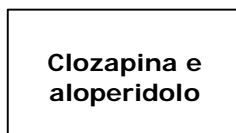


**Sono soddisfatti i criteri per la randomizzazione?**

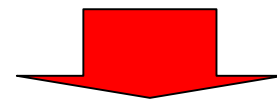
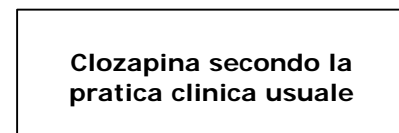
(1) i 6 criteri precedenti sono soddisfatti; (2) è clinicamente ragionevole l'aggiunta alla clozapina dell'ariperiprazolo o dell'aloiperidolo; (3) non vi sono patologie mediche o una condizione fisiologica (per esempio la gravidanza) che controindichino il trattamento; (4) accordo tra paziente e medico nell'interrompere eventuali altri trattamenti antipsicotici concomitanti alla clozapina (inclusi i farmaci antipsicotici depot).



**RANDOMIZZARE**



**SEGUIRE**



**C** lozapine  
**H** aloperidol  
**A** riperiprazole  
**T** rial



## DIAGRAMMA DELLO STUDIO

	Screening	T0	T1 (3 MESI)	T2 (6 MESI)	T3 (12 MESI)
Consenso informato firmato	X				
Revisione dei criteri di inclusione nella coorte osservazionale	X				
Revisione dei criteri di inclusione nella coorte sperimentale	X				
Attribuzione numero di studio		X			
Scheda 1- RECLUTAMENTO: Dati sociodemografici Anamnesi medica Diagnosi Uso di farmaci Parametri di laboratorio Tollerabilità		X			
BPRS		X	X	X	X
LUNERS		X	X	X	X
MINI		X			
I pazienti vengono randomizzati alla aggiunta di aloperidolo o aripiprazolo (coorte sperimentale) o vengono inseriti nella coorte osservazionale		X			
Scheda 2 – VARIAZIONI DI TERAPIA			X	X	X
Scheda 3 - Follow-up Usi di antipsicotici Uso di altri farmaci Parametri di laboratorio Tollerabilità			X	X	X
		In qualsiasi momento se il trattamento in combinazione viene sospeso (coorte sperimentale)			
Scheda 4 – EFFETTI COLLATERALI		In qualsiasi momento (coorte sperimentale e osservazionale)			



# SINOSI DELLO STUDIO CHAT

## **Che cos'è lo studio CHAT?**

Lo studio CHAT (acronimo di *Clozapine Haloperidol Aripiprazole Trial*) è una sperimentazione randomizzata che recluterà i pazienti con diagnosi di schizofrenia, in trattamento con clozapina, che non godono di pieno benessere psicopatologico.

## **Quali farmaci verranno studiati?**

Lo studio prevede la randomizzazione alla terapia combinata con clozapina + aloperidolo oppure alla terapia combinata con clozapina + aripiprazolo.

## **Quanto durerà il reclutamento?**

6 mesi.

## **Quanto durerà il follow-up?**

12 mesi.

## **Quali sono i criteri di inclusione?**

Diagnosi di schizofrenia, trattamento con clozapina da almeno 6 mesi, necessità clinica di potenziare il trattamento antipsicotico.

## **Quante scale di valutazione sarà necessario compilare?**

Lo studio sarà *pragmatico*, sarà cioè uno studio semplice che non modificherà le normali abitudini terapeutiche. Oltre alla scheda di reclutamento, ciascun medico dovrà compilare solo una scala di valutazione, e a ciascun paziente verrà chiesto di compilare solo una scala di auto-valutazione.

## **Quanti pazienti sarà necessario reclutare in ogni servizio psichiatrico?**

L'attesa è di reclutare 5-10 pazienti per servizio psichiatrico.

## **Lo studio è sponsorizzato?**

No. Lo studio CHAT è *indipendente*, sarà cioè uno studio non supportato economicamente dalle aziende produttrici di farmaci psicoattivi.

## **Quali vantaggi si ottengono partecipando allo studio?**

Lo studio CHAT si propone di costituire un network nazionale di colleghi psichiatri interessati a valutare e migliorare i trattamenti farmacologici erogati quotidianamente. Tutti i partecipanti allo studio CHAT saranno inclusi nelle pubblicazioni scientifiche che ne deriveranno.

## **Chi coordina lo studio?**

Lo studio CHAT è coordinato dal Centro OMS di Ricerca sulla Salute Mentale della Università di Verona (Direttore: Prof. Michele Tansella).

**INFORMAZIONI: e-mail: [studio.chat@medicina.univr.it](mailto:studio.chat@medicina.univr.it)  
telefono: 045-8074441; fax: 045-585871.  
Web site: [www.psychiatry.univr.it/Chat/index.htm](http://www.psychiatry.univr.it/Chat/index.htm)**