

Trasformare la pratica clinica in ricerca. Un invito a partecipare allo studio CHAT

*Turning clinical practice into research.
An invitation to participate to the CHAT study*

CORRADO BARBUI, ANDREA CIPRIANI, LARA MALVINI, MICHELA NOSÈ,
SIMONE ACCORDINI, FRANCESCO PONTAROLLO, ANTONIO VERONESE, MICHELE TANSELLA
per il gruppo CHAT investigators*

Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Università di Verona

INTRODUZIONE

Il senso di queste note è quello di invitare i colleghi dei servizi psichiatrici italiani a partecipare ad una iniziativa di ricerca innovativa: si tratta di una sperimentazione randomizzata, denominata CHAT (acronimo di Clozapine Haloperidol Aripiprazole Trial), che recluterà i pazienti con diagnosi di schizofrenia, in trattamento con clozapina, che non hanno risposto in modo soddisfacente. Lo studio prevede la randomizzazione alla terapia combinata con clozapina + aloperidolo oppure alla terapia combinata con clozapina + aripiprazolo. Gli aspetti innovativi dello studio CHAT sono numerosi:

- Lo studio CHAT si delinea come uno studio pragmatico di tipo randomizzato e si propone di rispondere a domande importanti per pazienti e clinici in un setting di pratica clinica reale (*real-world practice*) (1). Proprio per questo motivo, il CHAT non determinerà cioè alcuna modifica delle normali prassi assistenziali. Al di là dell'assegnazione casuale dei pazienti all'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.
- Lo studio ha le caratteristiche di sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, secondo il Decreto Ministeriale 17/12/2004.
- Lo studio CHAT è indipendente e non riceverà supporto economico da parte dell'industria farmaceuti-

ca. Da un punto di vista metodologico, questo è un aspetto molto innovativo nel panorama scientifico nazionale e internazionale: è il primo studio in Italia con simili caratteristiche in ambito psichiatrico. Lo studio è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed è stato già approvato dal Comitato Etico dell'Azienda Ospedaliera di Verona.

* *Gruppo CHAT Investigators:* Corrado Barbui, Andrea Cipriani, Lara Malvini, Michela Nosè, Francesco Pontarollo, Antonio Veronese, Simone Accordini, Michele Tansella (Università di Verona), Maurizio Pompili, Isabella Pacchiarotti, Roberto Tatarelli (Università di Roma), Elisabetta Pascolo-Fabrizi, Eugenio Aguglia (Università di Trieste), Carlo Piazza, Giuseppe Migliorini (IV Servizio Psichiatrico, Verona/Soave), Stefania Pecchioli, Giuseppe Saraò (CSM, Firenze), Marco Menchetti, Domenico Berardi (Università di Bologna), Bruno Biancosino, Luigi Grassi (Università di Ferrara), Maria Rosaria Muscatello, Mario Meduri (Università di Messina), Simona Morocchi, Silvio Frazzangaro (ULSS 22, Caprino Veronese), Giuseppe Ducci, Andrea Giambartolomei, Antonio Sarnicola (Ospedale S. Filippo Neri, Roma), Christian Carraro, Lodovico Cappellari (AULSS 15, Camposampiero), Paolo Roveroni (AULSS 15, Cittadella), Matteo Rossattini, Massimo Carlo Mauri (Ospedale Maggiore, Milano), Paola Lorusso, Paolo Fusar-Poli, Marianna Boso, Francesco Barale (Università di Pavia), Camilla Lintas, Roberto Fiorio, Nicola Garzotto (I Servizio Psichiatrico, Verona), Rocco Luigi Picci, Chiara Marmo, Laura Comino, Pier Maria Furlan (Università di Torino), Nicolau Stylianos, Gerardo Bertolazzi (ULSS 22, Isola della Scala), Claudio Vampini, Flavio Nosè (II Servizio Psichiatrico, Verona), Silvio D'Alessandro, Elisabetta Rossi (AUSL 2, Perugia), Rossella Beneduce, Giuseppe Rossi (Ospedale Fatebenefratelli, Brescia), Paola Sartori, Claudio Busana (ULSS 5, Montecchio Maggiore, Vicenza), Roberto Merli (ASL 12, Biella), Marco Mollica, Luigi Ferranini (ASL 3, Genova), Giovanni D'Antonio (ASL Salerno 1), Alberto Spagnoli, Yacob Reibman (Ospedale Fatebenefratelli, Cernusco sul Naviglio), Mauro Percudani (AO Garbagnate Milanese, Milano), Michele De Francesco, Rodolfo Tomasi (ASL Centro Sud, Bolzano), Francesco Gardellin (ULSS 6, Noventa Vicentina, Vicenza).

Qui di seguito è brevemente riassunto il contesto teorico di riferimento e le caratteristiche principali dello studio. Siete tutti invitati a partecipare. La sfida che ci attende è quella di utilizzare la pratica clinica quotidiana per produrre conoscenza!

CONTESTO TEORICO DI RIFERIMENTO

Nonostante la disponibilità dei farmaci antipsicotici di vecchia e nuova generazione abbia rappresentato un importante passo in avanti nel trattamento dei soggetti con diagnosi di schizofrenia, una frazione compresa tra un quinto e un terzo di coloro che ricevono tali farmaci non trae alcun beneficio (2).

Il trattamento con clozapina, di elezione nei pazienti che mostrano una sintomatologia resistente alla terapia con antipsicotici, è tuttavia gravato a sua volta da limiti clinicamente significativi, sia per quanto riguarda il profilo di efficacia sia per quello di tollerabilità. Circa un terzo dei pazienti stabilizzati in clozapina, infatti, continua a manifestare sintomi psicotici quali deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa e concettuale.

In tal senso, nonostante i dati sperimentali a supporto dell'efficacia di tale strategia siano per ora alquanto scarsi, la contemporanea somministrazione di due farmaci antipsicotici sembra essere un'evenienza piuttosto frequente nella pratica clinica. In particolare, l'associazione tra clozapina e risperidone è la strategia più frequentemente studiata, ma i risultati ottenuti fino ad oggi sono negativi (3).

In una situazione di questo tipo, in cui mancano evidenze forti (4), una delle opzioni terapeutiche più frequentemente adottate nella pratica clinica quotidiana è l'aggiunta di aoperidolo, il farmaco antipsicotico di riferimento da oltre cinquant'anni. Negli ultimi anni, inoltre, si è ipotizzato che l'aripirazolo, 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 clinico, l'associazione tra clozapina e aripirazolo, studiata fin d'ora in casistiche di pazienti di piccole dimensioni, sembra unirsi ad un miglioramento sia del quadro psicopatologico sia del profilo di tollerabilità, anche se la natura non controllata di questi studi non permette di trarre indicazioni forti o certe (5).

LO STUDIO CHAT (CLOZAPINE HALOPERIDOL ARIPIRAZOLE TRIAL) MIRA AD INDAGARE LA VALIDITÀ CLINICA DI RICORRERE A POLITERAPIE ANTIPSIOTICHE IN PAZIENTI GIÀ IN TRATTAMENTO CON CLOZAPINA, UTILIZZANDO UN DISEGNO DI STUDIO CHE SIA IL PIÙ POSSIBILE VICINO ALLA REALTÀ DELLA PRATICA QUOTIDIANA DEI SERVIZI PSICHIATRICI ITALIANI.

In termini più espliciti, lo scopo della sperimentazione è stabilire se il trattamento combinato con clozapina e aripirazolo sia più vantaggioso, in termini di efficacia e tollerabilità, rispetto al trattamento combinato con clozapina e aoperidolo in soggetti che non hanno risposto in modo soddisfacente al trattamento con clozapina in monoterapia.

In tal senso, lo studio prevede di costituire una coorte sperimentale e una coorte osservazionale. Nel primo gruppo (coorte sperimentale, o coorte randomizzata) l'attribuzione all'uno o all'altro dei due rami di studio avviene in modo casuale, attraverso cioè un procedimento di *randomizzazione*. Questo sistema viene usualmente impiegato negli studi clinici che valutano efficacia e tollerabilità dei trattamenti farmacologici e non farmacologici (non solo in psichiatria), poiché consente di confrontare popolazioni di pazienti che abbiano caratteristiche cliniche e socio-demografiche molto simili tra loro, eccezion fatta per l'aver in terapia l'uno o l'altro dei trattamenti in sperimentazione, che costituiscono l'oggetto dello studio.

Lo studio CHAT prevede anche un ramo osserva-

zionale, che include i pazienti reclutati con gli stessi criteri di inclusione utilizzati per il ramo sperimentale ma che non sono randomizzabili perché ciò non appare clinicamente indicato (**Figura 1**).

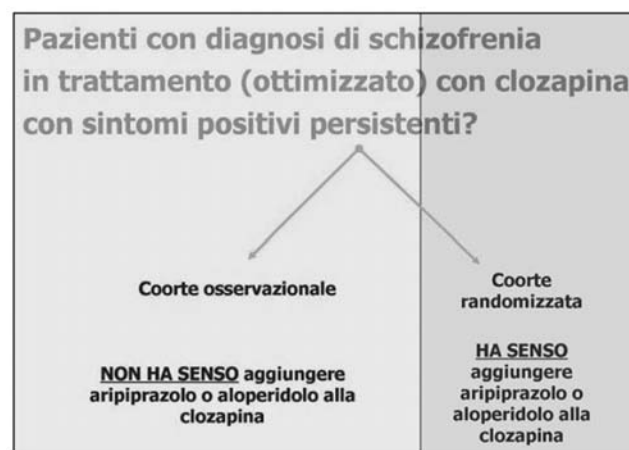


Figura 1. Schema generale dello studio.

La presenza di un ramo di studio osservazionale permetterà di confrontare gli esiti clinici nei soggetti inseriti nella coorte sperimentale rispetto agli esiti clinici nei soggetti inseriti nella coorte osservazionale.

Qui di seguito riportiamo in maniera schematica le notizie cliniche più importanti che caratterizzano la popolazione di pazienti studiati, il tipo di interventi somministrati e le misure di esito.

Chi entra nello studio?

Entrano nel CHAT tutti coloro che soddisfano i seguenti criteri:

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, a causa di problemi di tollerabilità);
3. persistenza di sintomi positivi nonostante il trattamento con clozapina (deliri, allucinazioni, disorganizzazione ideativa, disturbi formali del pensiero); età di almeno 18 anni;
4. accordo tra paziente e medico nel partecipare allo studio;
5. il paziente vive in Italia.

Tra coloro che entrano nello studio, chi viene poi randomizzato?

Qualora il medico psichiatra e il paziente concordino sul fatto che può essere clinicamente ragionevole iniziare un trattamento di combinazione alla clozapina con aripiprazolo o aloperidolo, il paziente viene assegnato alla coorte randomizzata. "Clinicamente ragionevole" significa sia identificare i pazienti che potrebbero avere beneficio da uno o l'altro dei due trattamenti in combinazione, sia escludere coloro per i quali uno di questi trattamenti in combinazione potrebbe essere non appropriato.

In termini più schematici ciò significa che, per randomizzare, bisogna che:

- il paziente soddisfi i 6 criteri precedenti;
- il paziente possa trarre beneficio da uno o l'altro dei due trattamenti in combinazione (escludendo, quindi, coloro per i quali uno di questi trattamenti sia *non appropriato*);
- vi sia incertezza su quale trattamento sia il più indicato per quel paziente;
- il paziente non abbia patologie mediche o condizioni fisiologiche che controindichino uno dei trattamenti (per esempio, anomalie cardiache come il prolunga-

- mento del QT oppure gravidanza e allattamento);
- vi sia accordo tra paziente e medico nell'interrompere eventuali altri trattamenti antipsicotici concomitanti alla clozapina (inclusi i farmaci antipsicotici depot). Tutti gli altri tipi di farmaci, allo stesso tempo assunti, sono permessi.

E chi entra, invece, nella coorte osservazionale?

Qualora, invece, medico e paziente concordino sul fatto che non è clinicamente ragionevole iniziare un trattamento di combinazione con aripiprazolo o aloperidolo (perché, ad esempio, uno dei due trattamenti in combinazione è già stato provato e ha dimostrato scarsa o nulla efficacia, oppure al contrario uno di questi trattamenti ha mostrato significativi problemi di tollerabilità o interazioni farmacologiche), allora il paziente entra ugualmente nello studio CHAT, ma viene assegnato alla coorte osservazionale. In altri termini, in questo modo viene seguita e registrata l'attività clinica normale (sia come modalità di presa in carico sia come terapia), ugualmente per tutti i 12 mesi dello studio**.

In altre parole, quindi, qualora il paziente soddisfi i 6 criteri di inclusione nello studio, ma non tutti i 4 criteri per la randomizzazione, egli rientra nella coorte osservazionale.

Dosaggi degli antipsicotici

Per la coorte randomizzata, vi sono alcune indicazioni da seguire (**Tabella 1**). Per la coorte osservazionale, invece, non vi sono indicazioni né restrizioni di sorta.

Quali trattamenti è possibile associare (farmacologici e non)

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

**Nella coorte randomizzata, invece, viene registrata l'attività clinica normalmente condotta, una volta effettuata la randomizzazione ad uno dei trattamenti in combinazione con aripiprazolo o aloperidolo.

Tabella 1. Schema dei trattamenti per la coorte randomizzata

Farmaco	Dose	Numero somministrazioni	Durata trattamento
<i>Gruppo sperimentale</i>			
Aripiprazolo	7,5 mg o più	A discrezione dello psichiatra	1 anno
Clozapina	400 mg o più*	A discrezione dello psichiatra	1 anno
<i>Gruppo di controllo</i>			
Aloperidolo	2 mg o più	A discrezione dello psichiatra	1 anno
Clozapina	400 mg o più*	A discrezione dello psichiatra	1 anno

* o dosaggi inferiori, se presenti problemi di tollerabilità

Che cosa si valuta?

Per la coorte osservazionale, l'obiettivo è stabilire se il trattamento combinato con clozapina e aripiprazolo sia vantaggioso, in termini sia di efficacia sia di tollerabilità, rispetto al trattamento combinato con clozapina e aloperidolo in soggetti che non godono di pieno benessere dal trattamento con clozapina in monoterapia. Viene individuato come misura di esito principale *l'interruzione del trattamento in combinazione che è stato assegnato*. Per la coorte osservazionale, lo scopo è registrare i dati clinici che emergono durante il periodo di studio. In tutti i casi, le valutazioni avvengono al 3° mese, al 6° mese e dopo 1 anno.

Chi aderisce allo studio?

Qualunque psichiatra appartenente ad una struttura pubblica (o convenzionata), operante in Italia, può partecipare al CHAT.

Quanti pazienti bisogna reclutare in tutto?

Per dare plausibilità ai risultati dello studio, il calcolo della potenza statistica ha indicato che il numero totale di partecipanti da reclutare per la coorte randomizzata (comprendendo, quindi, entrambi i bracci di studio) è di almeno 216 pazienti. Per la coorte osservazionale non ci sono limiti specifici da rispettare. Tuttavia, dai risultati della fase pilota dello studio condotta presso la Clinica Psichiatrica dell'Università di Vero-

na, ci si aspetta che molti più pazienti entreranno nella coorte osservazionale, in un rapporto di circa 1 a 3.

Quanti pazienti bisogna reclutare nel singolo centro?

Secondo i calcoli di numerosità campionaria più sopra esposti e considerando realistico prevedere che circa una quarantina di Servizi Psichiatrici aderiranno allo studio, il numero di pazienti con cui dovrebbe riuscire a contribuire ciascun centro è di circa 5-6. A fine luglio 2006, già 24 Servizi Psichiatrici sparsi per tutta Italia avevano dato l'adesione formale al CHAT e il periodo di reclutamento durerà fino al 31 agosto 2007.

Come cambia la gestione dei pazienti inclusi nello studio CHAT?

Se il paziente entra nella coorte randomizzata, l'unico cambiamento apportato è il momento della randomizzazione, poiché, in mancanza di dati scientifici su ipotesi di maggior o minor efficacia clinica (*uncertainty principle*), qui è il caso che deve guidare la scelta del farmaco, per poter consentire un'interpretazione oggettiva dei risultati. Per il resto, la pratica clinica non deve avere limitazioni di sorta.

In più, a causa dei possibili problemi di tollerabilità legati al trattamento con clozapina, partecipando al CHAT non saranno richiesti ulteriori esami rispetto a quelli già previsti di routine, perchè i pazienti continueranno ad assumere la clozapina come prima e, quindi, si continuerà ad effettuare i controlli emetochimici normalmente previsti dalla normativa sanitaria.

Cosa bisogna fare per partecipare?

Il protocollo dello studio CHAT è disponibile all'indirizzo:

<http://www.psychiatry.univr.it/chat/razionaleeprocollo1.htm>.

Per aderire allo studio CHAT è sufficiente scrivere un messaggio e-mail all'indirizzo studio.chat@medicina.univr.it chiedendo di partecipare. Vi contatteremo subito!

BIBLIOGRAFIA

- Hotopf M, Churchill R, Lewis G: Pragmatic randomised controlled trials in psychiatry. *British Journal of Psychiatry*, 1999, 175, 217-223.

2. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 2005, 353, 1209-1223.
3. Honer WG, Thornton AE, Chen EY, Chan RC, Wong JO, Bergmann A, et al.: Clozapine alone versus clozapine and risperidone with refractory schizophrenia. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354, 472-482.
4. Mouaffak F, Tranulis C, Gourevitch R, Poirier MF, Douki S, Olie JP, et al.: Augmentation strategies of clozapine with antipsychotics in the treatment of ultraresistant schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 2006, 29, 28-33.
5. Henderson DC, Kunkel L, Nguyen DD, Borba CP, Daley TB, Louie PM, et al.: An exploratory open-label trial of aripiprazole as an adjuvant to clozapine therapy in chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 2006, 113, 142-147.