

Şizofrenili Hastalarda Atipik Antipsikotiklerin Etkililikleri: CATIE Çalışması ve Düşündürdükleri

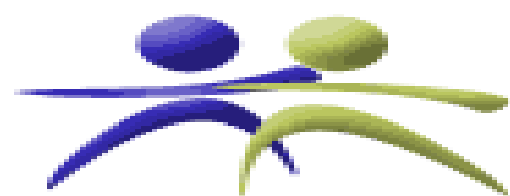
Prof. Dr. Mesut ÇETİN
GATA Haydarpaşa Psikiyatri İstanbul

New England J Med. 2005;353:1209-1223
September 22, 2005

Çalışma Düzeni ve Tasarımı

Klinik Antipsikotik Müdahale Etkililik Çalışmaları (CATIE)

- ♦ **Ulusal Ruh Sağlığı Enstitüsü (NIMH) tarafından sponsorluğu yapılan**
- ♦ **Atipik ve tipik antipsikotik ilaçların etkililiklerini karşılaştırmak için tasarlanan**
- ♦ **Çift-kör, aktif-kontrollü, randomize klinik çalışma**
 - 18 ay tedavi süresi (3 çalışma fazı)
 - 1493-33 = 1460 şizofrenili hasta



CATIE

Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 22, 2005

VOL. 353 NO. 12

Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia

Jeffrey A. Lieberman, M.D., T. Scott Stroup, M.D., M.P.H., Joseph P. McEvoy, M.D., Marvin S. Swartz, M.D.,
Robert A. Rosenheck, M.D., Diana O. Perkins, M.D., M.P.H., Richard S.E. Keefe, Ph.D.,
Sonia M. Davis, Dr.P.H., Clarence E. Davis, Ph.D., Barry D. Lebowitz, Ph.D., Joanne Severe, M.S.,
and John K. Hsiao, M.D., for the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators*

CATIE Şizofreni Çalışmasının Gerekçeleri

- ◆ Ekonomik kaygılar. Atipiklerin ABD'de Pazar payları %90'dır: (Sosyal güvenlik kurumlarının maliyet – yarar analizlerine ilişkin sorular)
- ◆ Doktorlara ve tedavi protokolü hazırlayanlara rehberlik edecek, kabul görmüş bilgilere gerek duyulmaktadır.
- ◆ Atipik ve tipik antipsikotikleri birebir karşılaştıran uzun süreli klinik çalışmalar yoktur yoktur.

CATIE Şizofreni Çalışmasında: Genelleme için çalışmaya alınma kriterleri geniş tutulmuş, dışlanma kriterleri dar tutulmuştur

◆ Çalışmaya Katılanlar

- DSM-IV SCID'e göre şizofreni tanısı alan 18-65 yaş arası **1460** hasta
- İlk atak veya tedaviye dirençli şizofreni olmamalıdır.
- Madde kötüye kullanım olanlar çalışmaya katılabilir!!!
- Ziprasidon geç ruhsat aldığından çalışmaya 2002'den itibaren alınmış ve ayrıca QTc'i uzatması nedeniyle kardiyak hastalar çalışma dışında tutulmuştur (BIAS)???,
- Tardif Diskinezili olgulara da baştan Perfenazin verilmemiştir (BIAS)!!!,

- ◆ **Birincil sonuç ölçütü** tedavinin herhangi bir nedenle bırakılması olarak kabul edilmiştir.
- ◆ **İkincil sonuç ölçütü:** tedaviyi kesmeye neden olan
 - Etki görmemek,
 - Kilo alma (OLA aleyhine BIAS) !!
 - EPS, (PER, RIS aleyhine BIAS)!!
 - Sedasyon (KET aleyhine BIAS) !!dolayısıyla tedaviyi bırakmak olarak belirlenmiştir.
- ◆ **Ek sekonder etkinlik sonuçları** ise PANSS ve CGI skalalarından elde edilen puanlardır.
- ◆ **Tardif diskinezisi** olan **231 (%15.8)** hasta PER kullanmayacak şekilde *randomize* ayrılmıştır (PER lehine BIAS) !!

Tedavi Başlangıcı

- ◆ Günde 1-4 kapsül arasında esnek tutulmuş ve *doktorun kararına göre* ayarlanmıştır.
- ◆ Hastaların çalışmadan önce kullandıkları ilaçların örtüşmesine, randomizasyondan sonraki **ilk dört hafta içinde çalışma ilacına kademeli geçişe** izin vermek için göz yumulmuştur.

Başlangıç Bilgileri

	OLA (N=336)	KET (N=337)	RİS (N=341)	PER (N=261)	ZİP (N=185)	Toplam (N=1460)
Ortalama yaş	40.8	40.9	40.6	40.0	40.1	40.6
PANSS Toplam Skoru (30-210)	76.1	75.7	76.4	74.3	75.4	75.7
CGI Şiddet Skoru (1-7)	4.0	3.9	4.0	3.9	3.9	4.0
Son 3 ayda alevlenme %	27	26	28	26	32	28

CATIE Şizofreni Çalışmasının Başlangıç Özellikleri

Özellikler	Değer
Ortalama yaş (SS)	40.6 (11.1)
Erkek % (n)	74 (1080)
Etnik gruplar	
Beyaz ırk, % (n)	60 (874)
Siyah ırk, % (n)	35 (513)
Diğer, % (n)	5 (71)
Ortalama PANSS puanı (SS)	75.7 (17.6)
Ortalama CGI hastalık şiddeti puanı (SS)	4.0 (0.9)
Ortalama ilk tedavi yaşı (SS)	24.0 (8.9)
Diğer tıbbi tanılar	
Diyabet (Type I - II), % (n)	11 (154)
Hiperlipidemi, % (n)	14 (204)
Hipertansiyon, % (n)	20 (289)

CATIE=Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.
PANSS=The positive and negative syndrome scale. MADRS=Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.
Lieberman JA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.

CATIE Şizofreni Çalışmasında Değerlendirilen Antipsikotiklerin Ortalama Dozları*

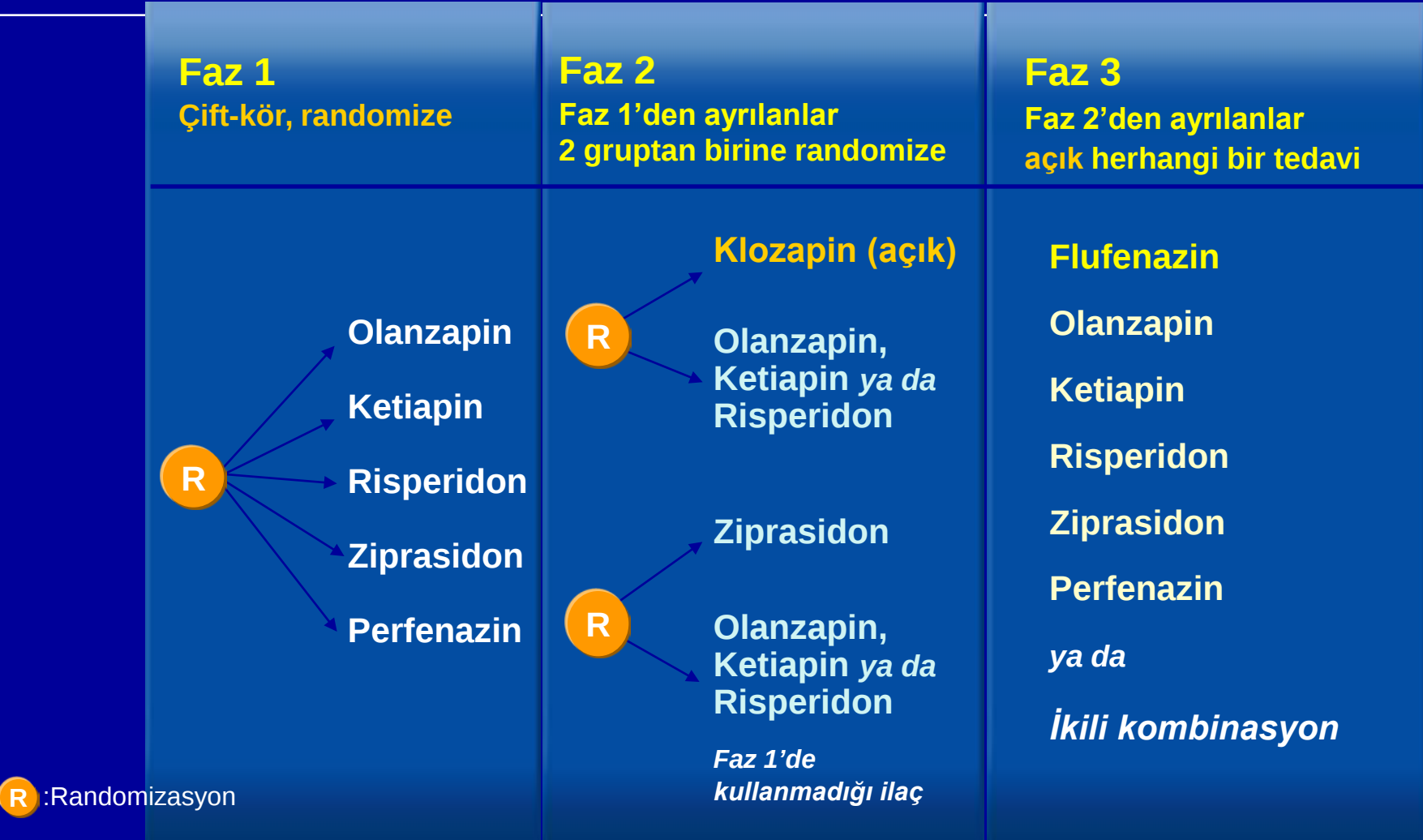
	Ort. Doz/ Ranj mg / gün (N)	Maksimum Dozu Alan Hastaların %si (sayı)
Olanzapin	20.1 (7,5-30) mg 332	%40 (124/332)
Ketiapin	543.4 (200-800) mg 309	%44 (137/309)
Risperidon	3.9(1,5-6) mg 305	%40 (122/305)
Perfenazin	20.8 (8-32)mg 245	%40 (98/245)
Ziprasidon	112.8 (40-160)mg 165	%48 (80/165)

CATIE=Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.

*Dozlar çalışmanın Faz 1 verilerinden alınmıştır.

Lieberman JA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.

CATIE Şizofreni Çalışma Dizaynı

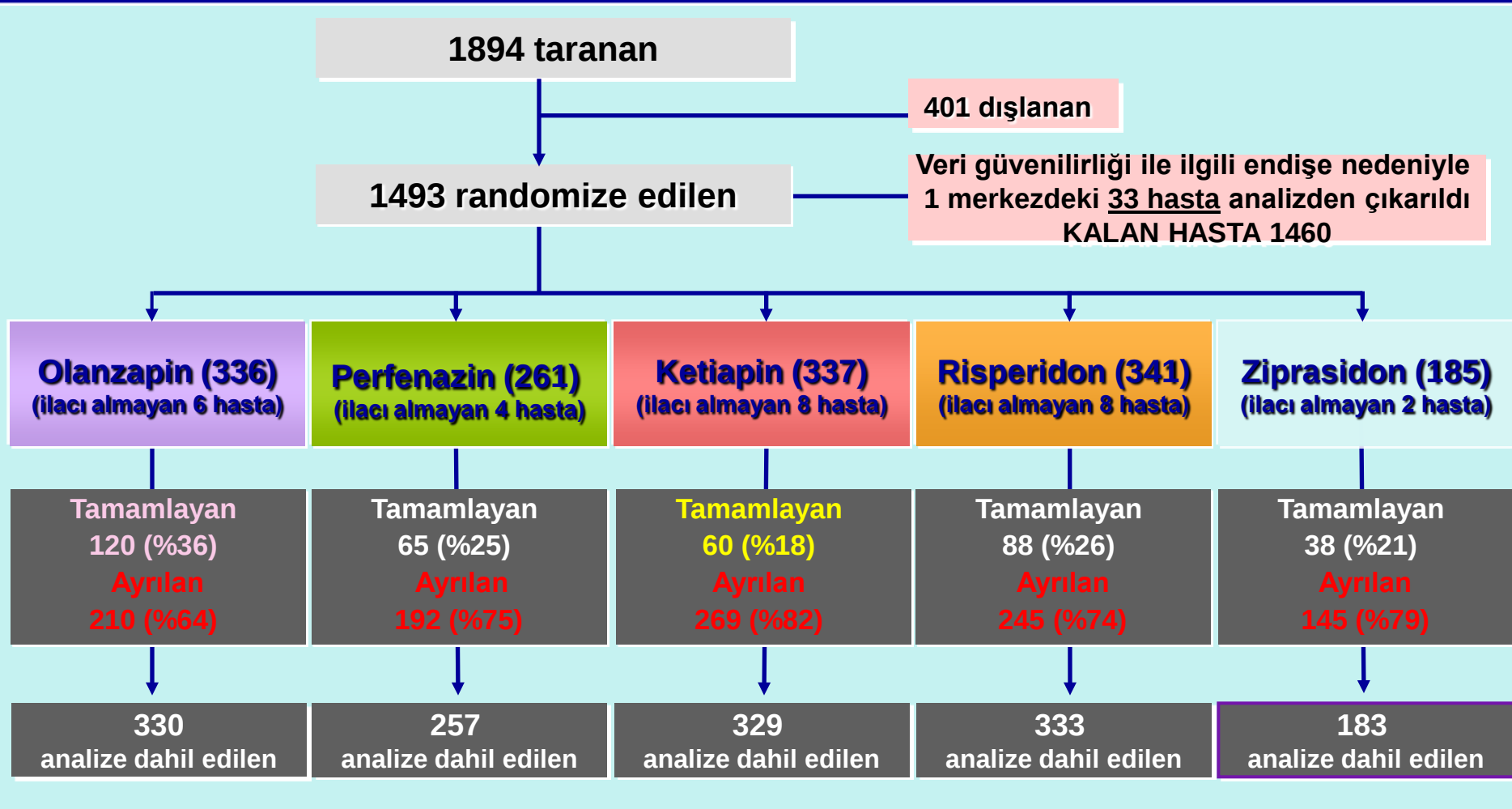


CATIE Tedaviye yanıt verenler 18 ay boyunca belirlenen tedaviye devam eder.

*Faz 1A: tardiv diskinezisi olan hastalar %16 (n=237) perfenazin grubuna alınamaz.

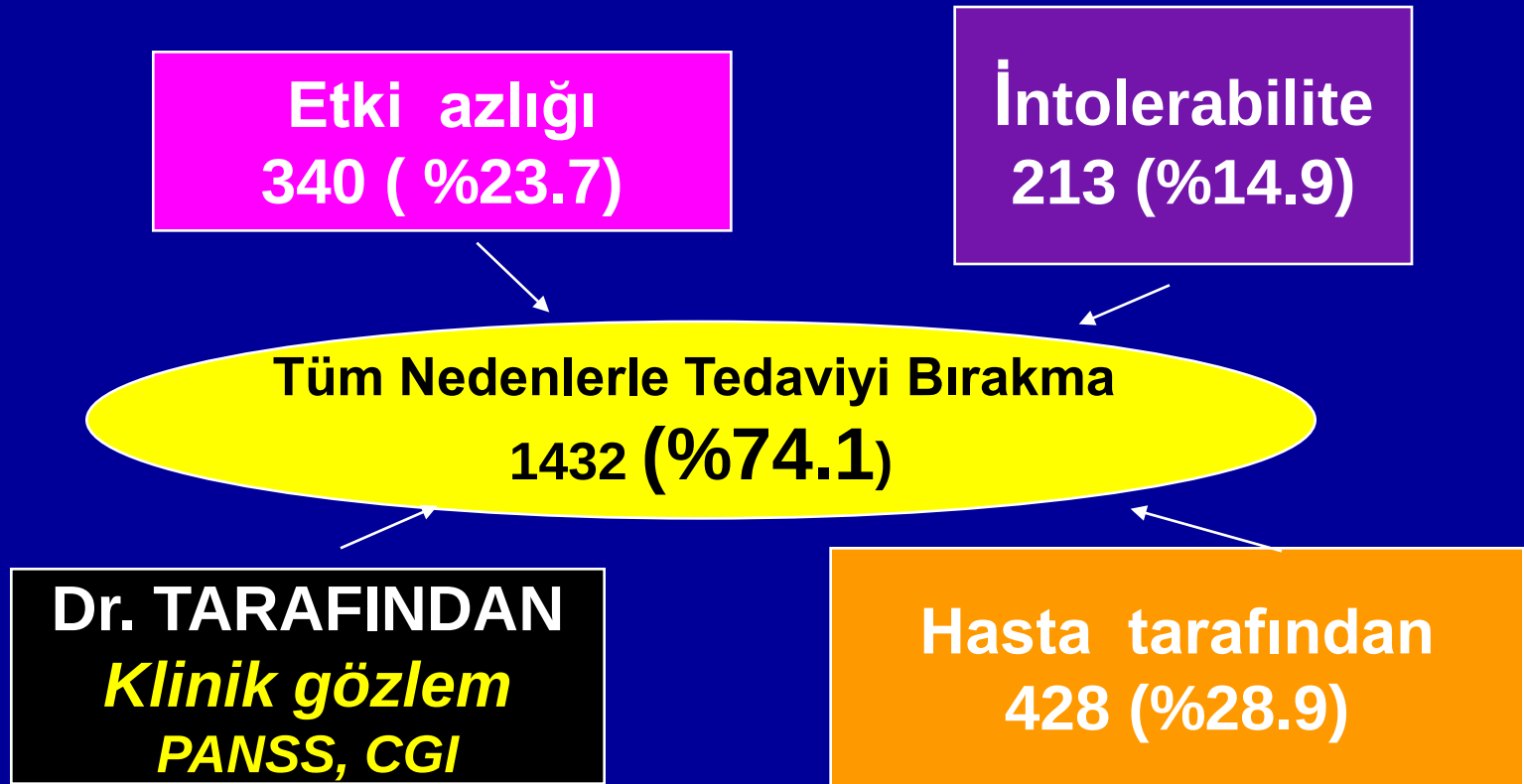
Faz 1B: perfenazin tedavisini bırakan hastalar faz 2'ye katılmadan önce bir atipik antipsikotige geçerler

Çalışmaya Katılanlar ve Tamamlayanlar

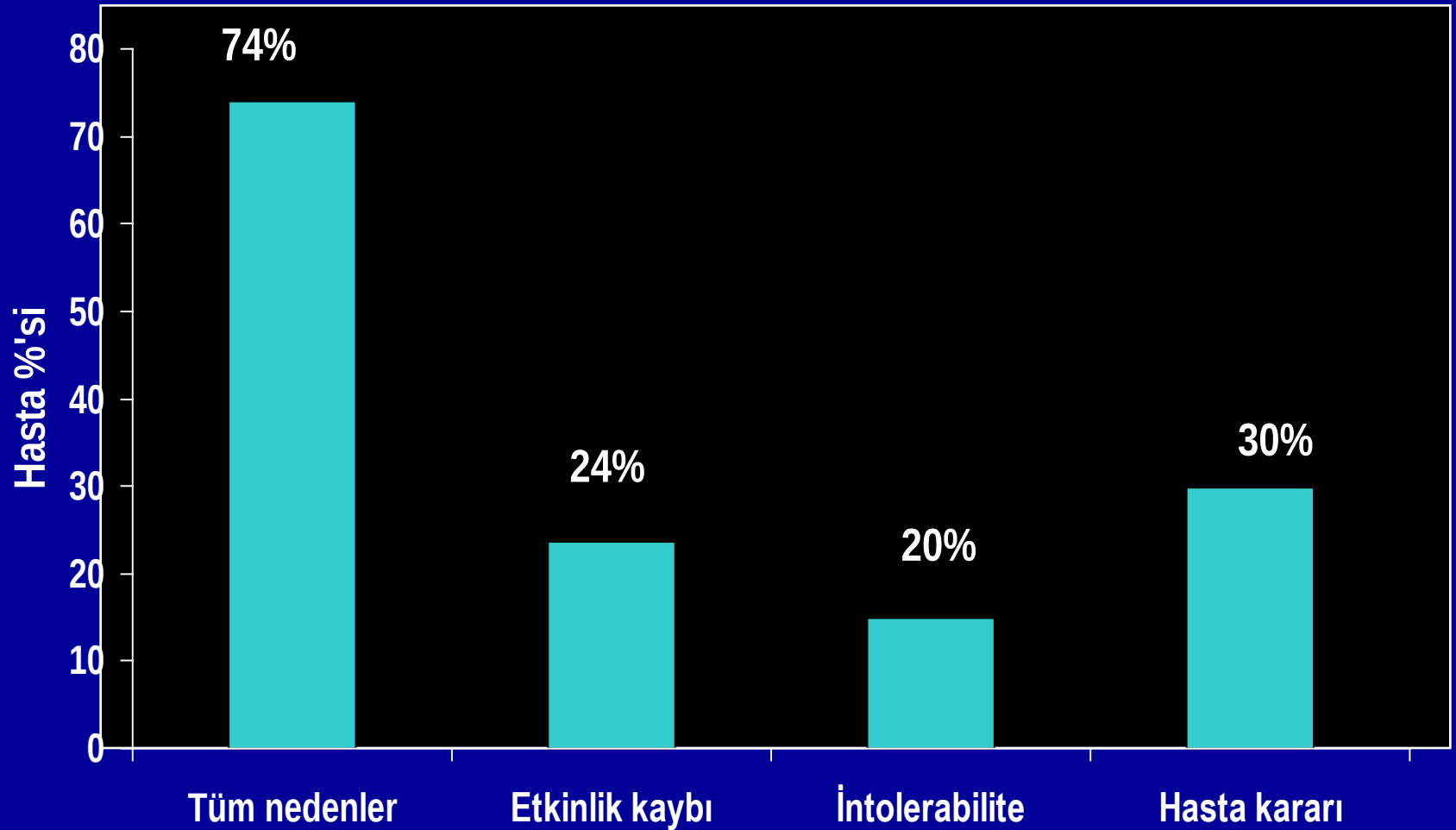


CATIE Şizofreni Çalışmasında Birincil Ölçüt:

“... herhangi bir nedenle tedaviyi kesene kadar geçen süre ve tedaviyi kesme oranıdır..”

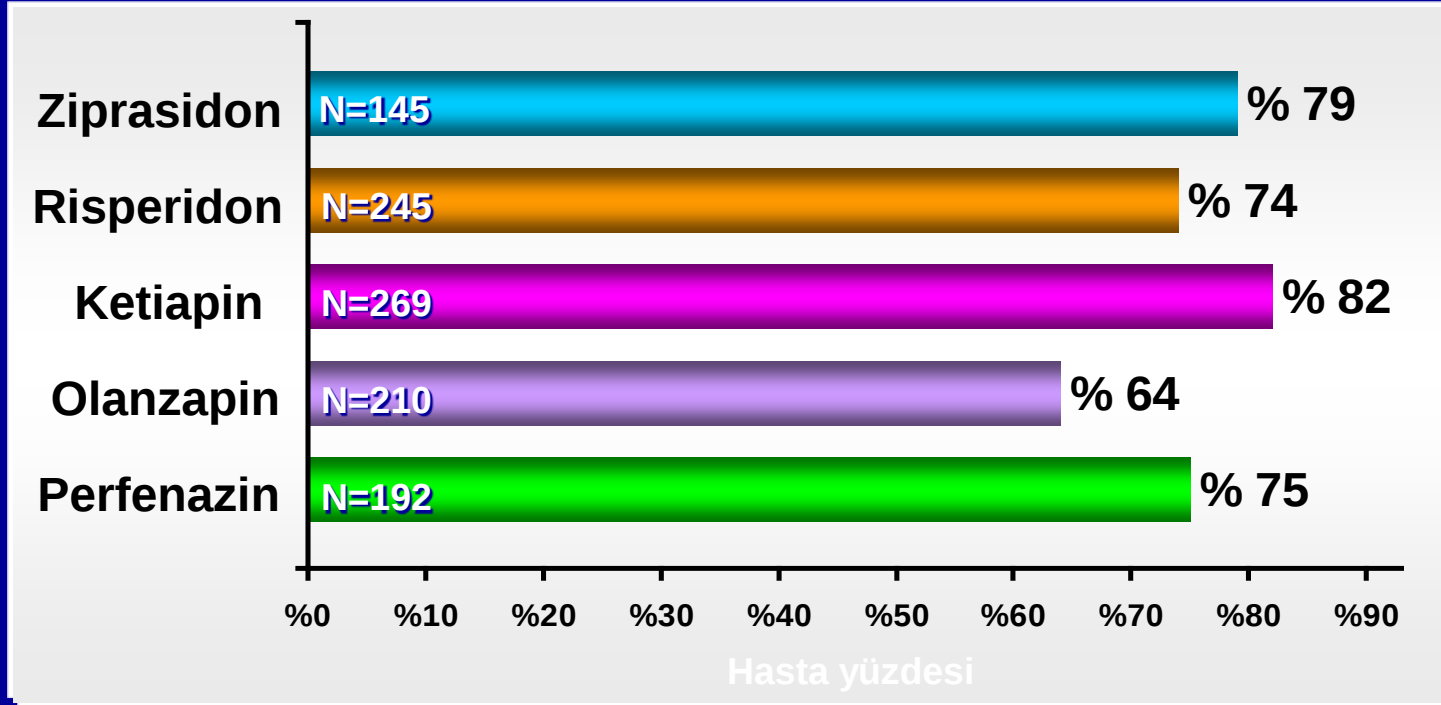


CATIE Şizofreni Çalışmasında Hastaların Tedaviyi Bırakma Nedenleri



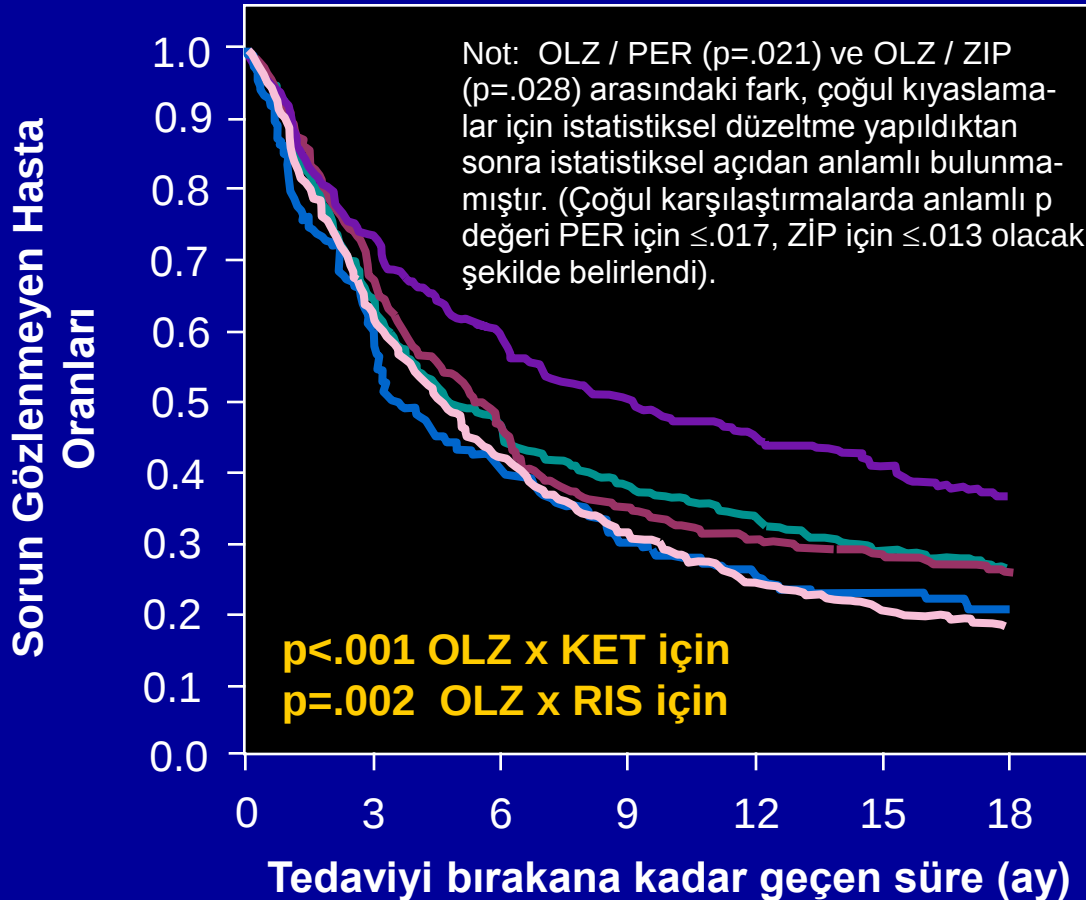
Tedaviyi Bırakma: Tüm Nedenler

Hastaların % 74'ü 18 ay bitmeden tedaviyi yarım bırakmıştır (en az bir doz alan 1432 hastadan 1061'i):



- ♦ Herhangi bir nedenle tedaviyi bırakmaya kadar geçen süre olanzapin grubunda ketiapin ($p < 0.001$) veya risperidon ($p = 0.002$) grubundan anlamlı olarak daha uzunken, perfenazin ($p = 0.021$) ve ziprasidon ($p = 0.028$) grubuna göre anlamlı değildi (istenen P değeri ≤ 0.013).

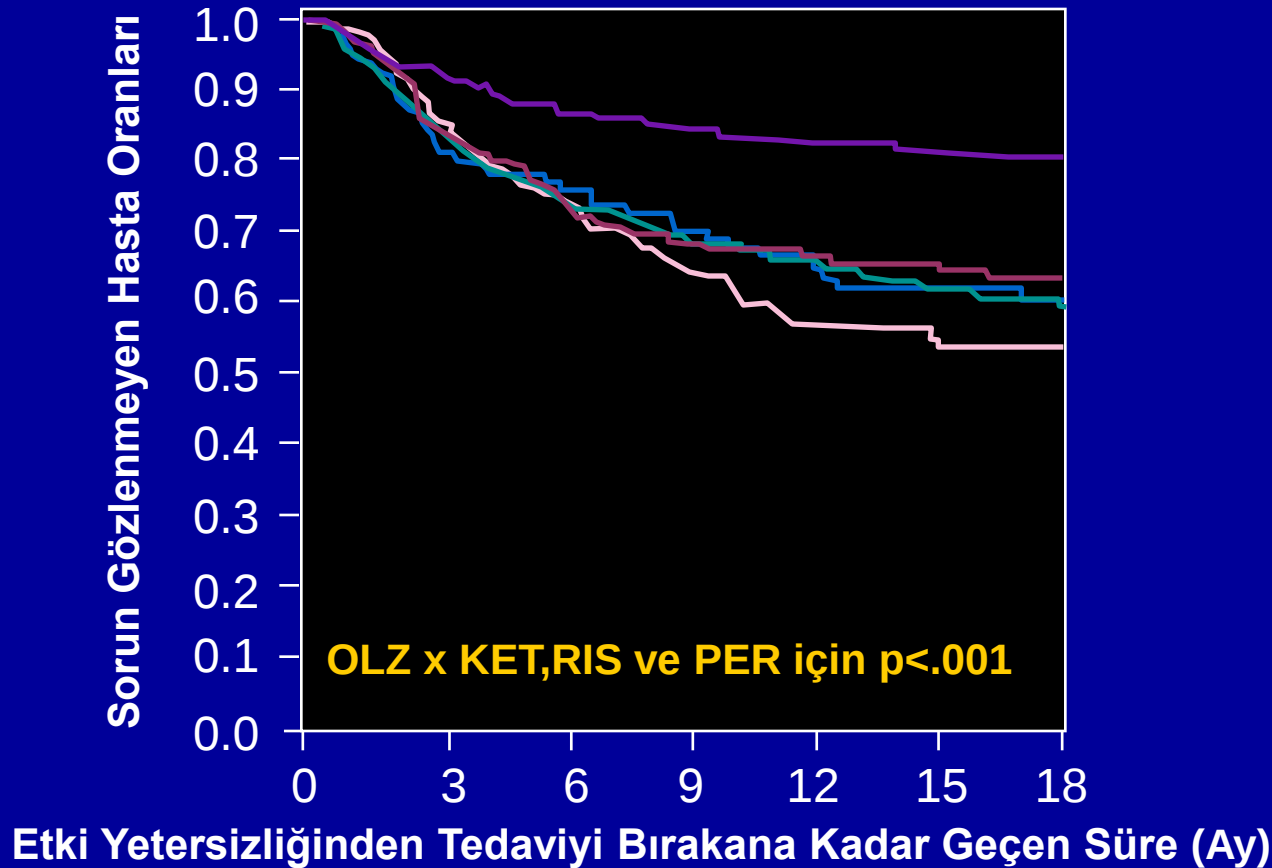
CATIE Şizofreni Çalışmasında Tüm Nedenlere Bağlı Olarak Tedaviyi Bırakma Oranları ve Sürelerinin Karşılaştırması



Tedaviyi bırakan hasta %	
Tüm	74
OLZ	64
RIS	74
PER	75
ZIP	79
KET	82

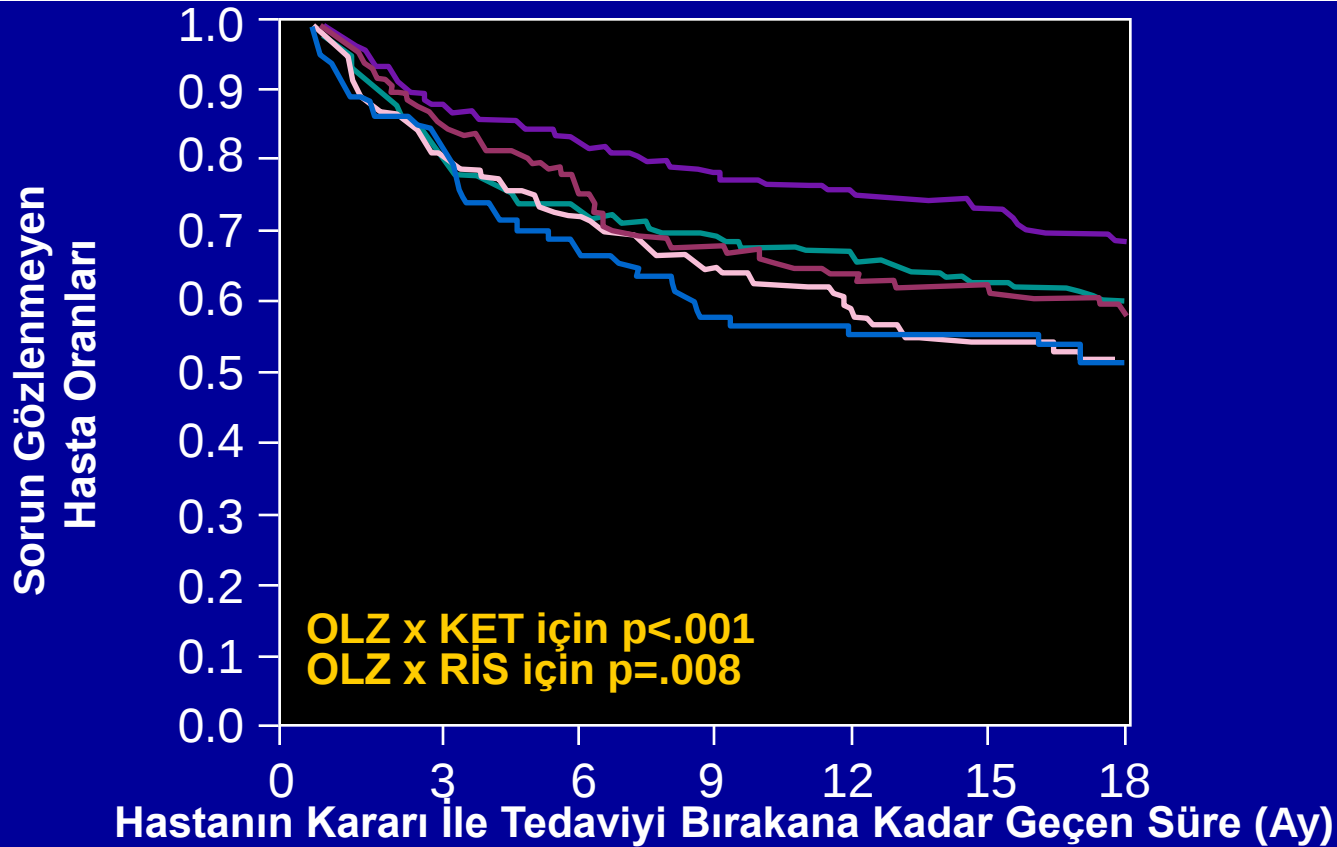
Olanzapin (n=330)	Risperidon (n=333)	Ziprasidon (n=183)
Perfenazin (n=257)	Ketiapin (n=329)	

CATIE Şizofreni Çalışmasında Etki Yetersizliği Nedeni İle Tedaviyi Bırakana Kadar Geçen Sürelerin Karşılaştırması



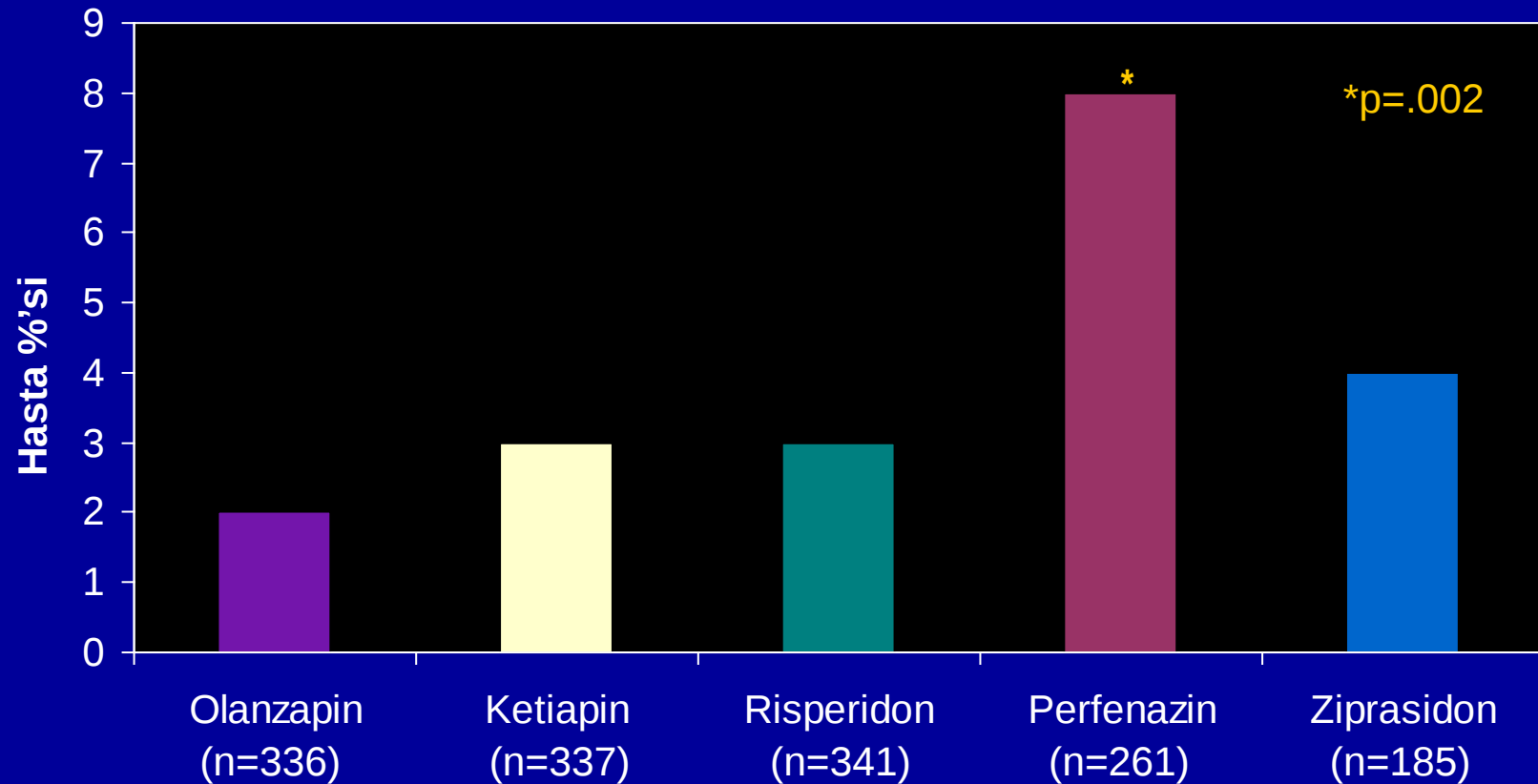
— Olanzapin (n=330) — Risperidon (n=333) — Ziprasidon (n=183)
— Perfenazin (n=257) — Ketiapin (n=329)

CATIE Şizofreni Çalışmasında Hastanın Kendi Kararı İle Tedaviyi Bırakana Kadar Geçen Sürenin Karşılaştırması

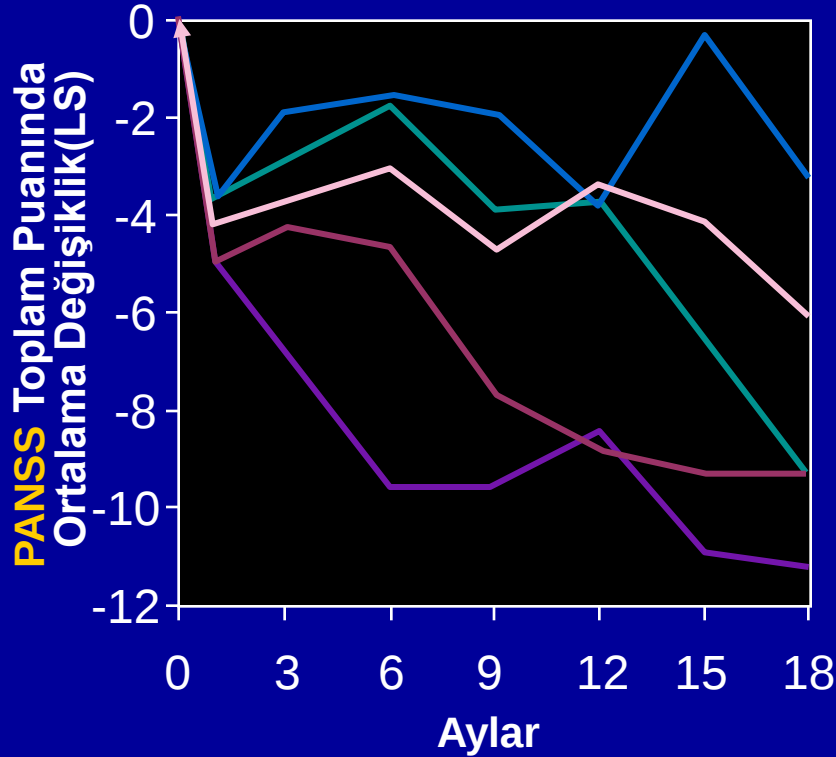


— Olanzapin (n=330) — Risperidon (n=333) — Ziprasidon (n=183)
— Perfenazin (n=257) — Ketiapin (n=329)

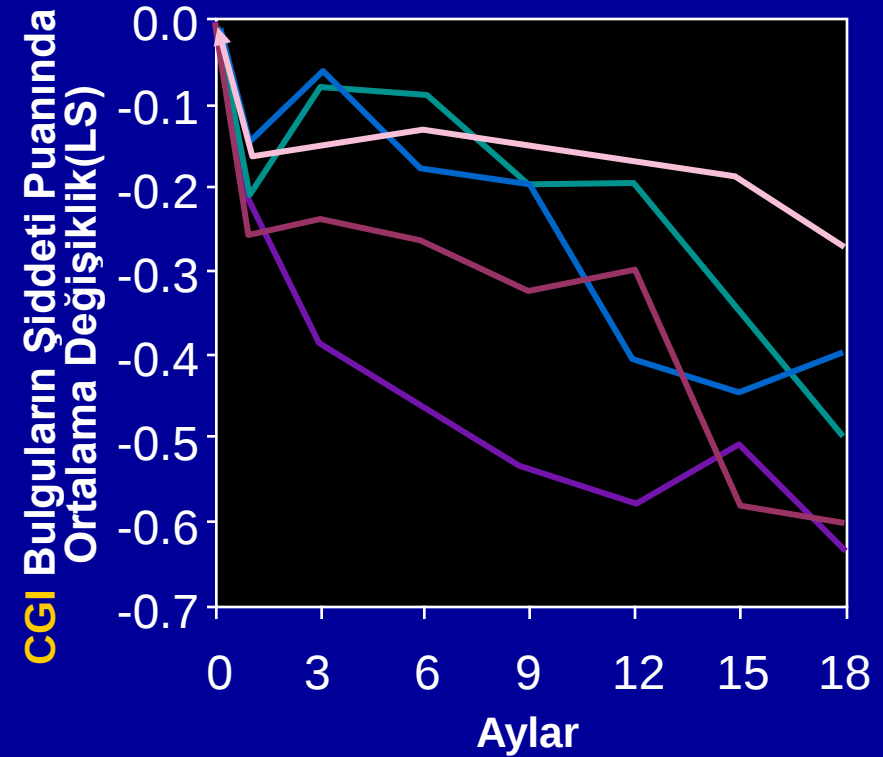
CATIE Şizofreni Çalışmasında Ekstrapiramidal Yanetkiler Nedeniyle Tedaviyi Kesme Oranları



CATIE Şizofreni Çalışmasında Psikopatolojilerin Karşılaştırılması



Tedavi etkisi için geçen süre nedeniyle $p=.002$
Ziprasidon karşılaştırması için $p=.065$

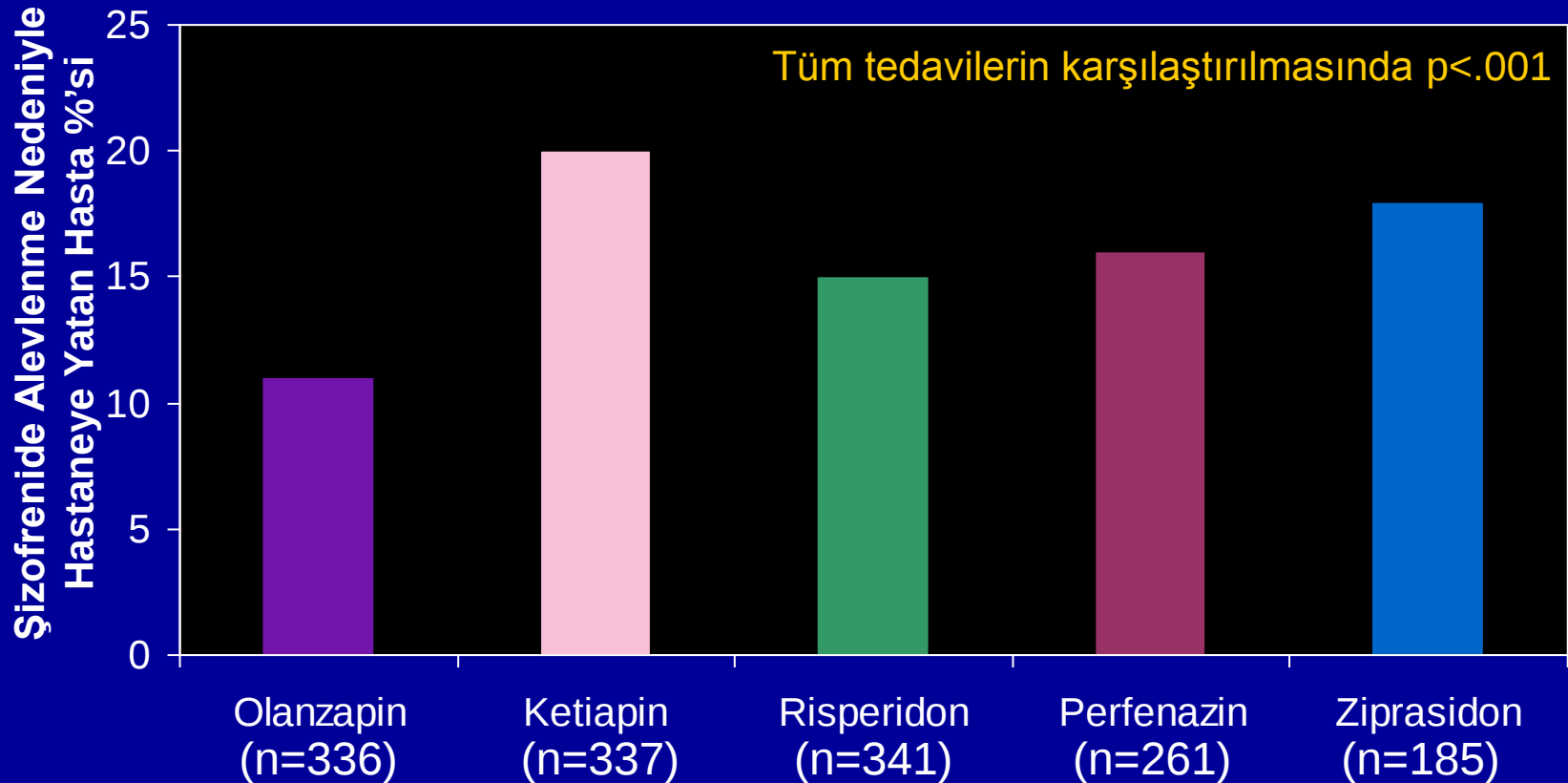


Tedavi etkisi için geçen süre nedeniyle $p=.004$
Ziprasidon karşılaştırması için $p=.017$

Olanzapin (n=330)	Risperidon (n=333)	Ziprasidon (n=183)
Perfenazin (n=257)	Ketiapin (n=329)	

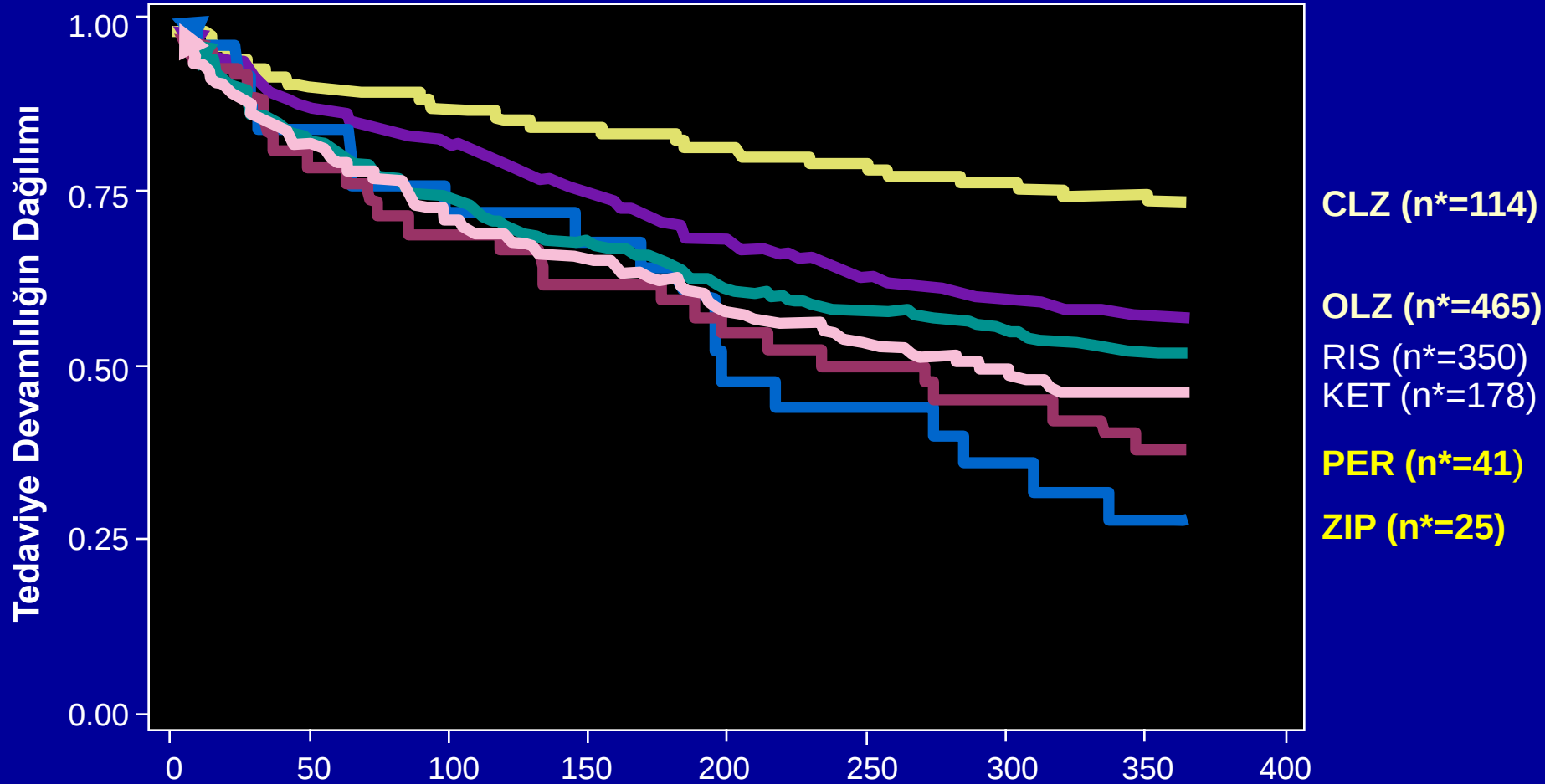
PANSS= Pozitif ve Negatif Sendrom Puanı. CGI=Klinik Global İzlenimler puanı
CATIE=Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness.
Lieberman JA, et al. *N Engl J Med.* 2005;353(12):1209-1223.

CATIE Şizofreni Çalışmasında Alevlenme Nedeniyle Hastaneye Yatış



Natüralistik Bir Çalışmada Tedavi Başlangıcından Sonraki 1 Yıl İçinde Klozapin, Olanzapin ve Risperidon Alan Hastalar, Perfenazin Alanlara Oranla Daha Uzun Süre Tedaviye Devam Edebilmişlerdir

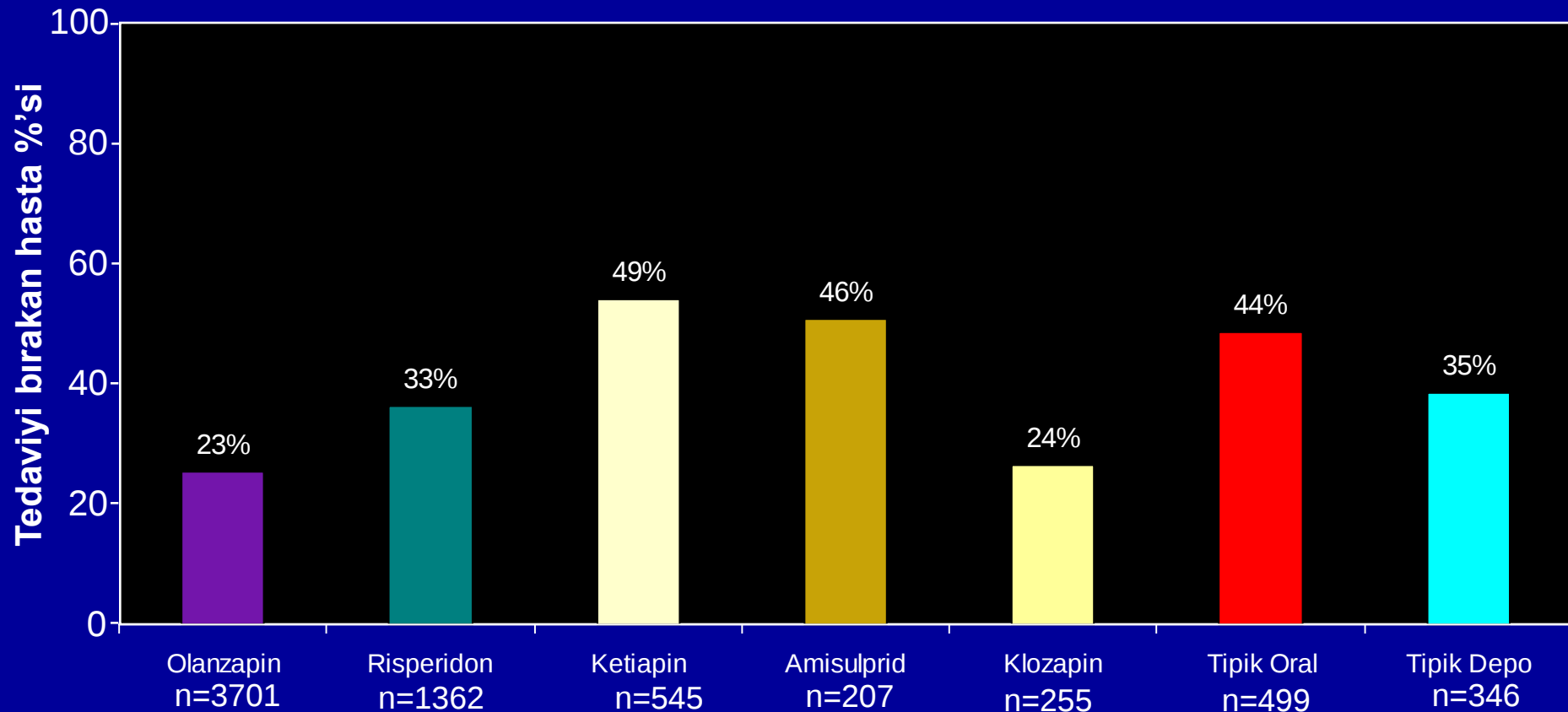
Swartz M, et al. Presented at: ICOSR; April 2-6, 2005; Savannah, Ga.



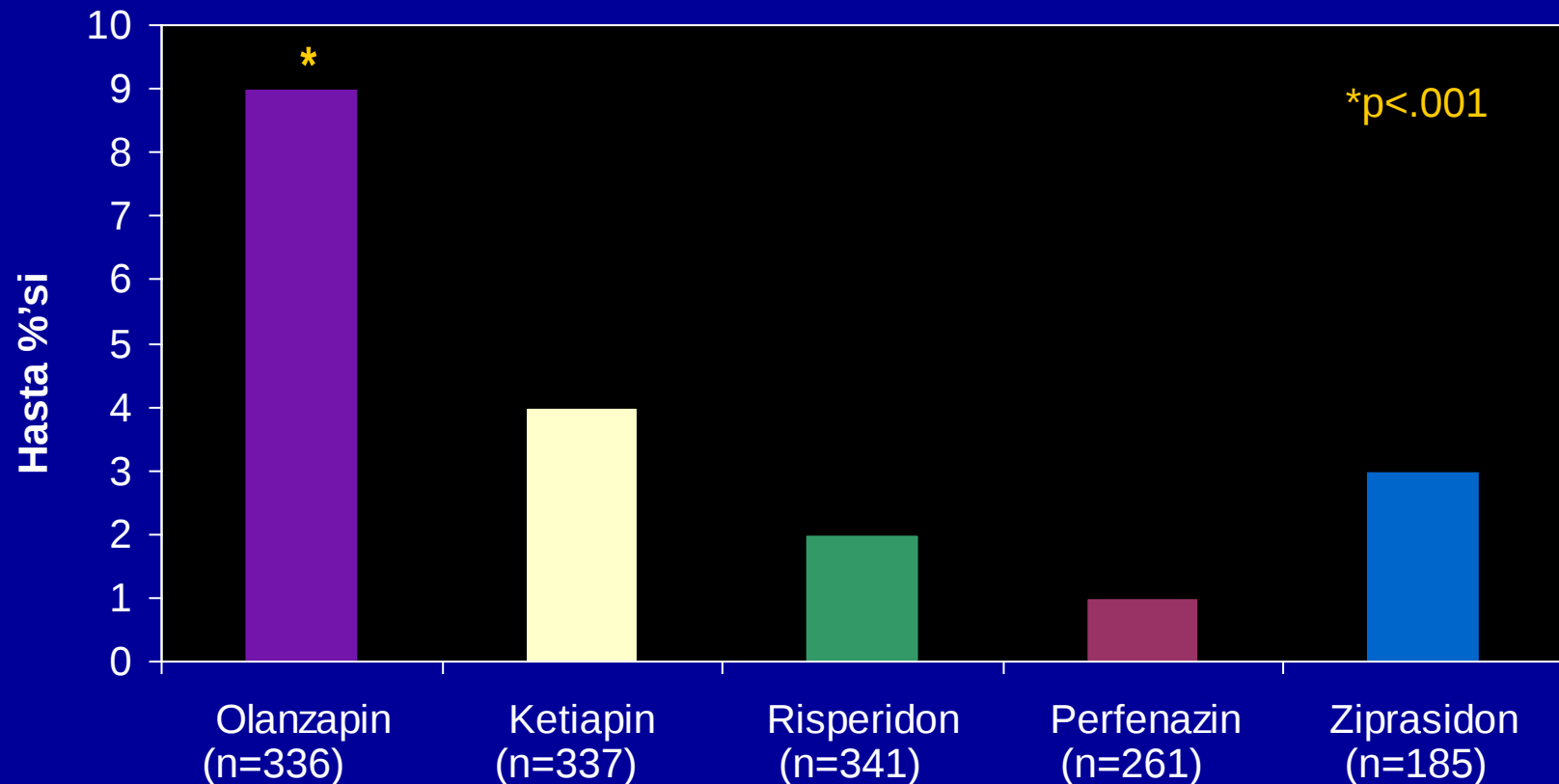
*herhangi bir antipsikotige herhangi bir zamanda 1028 hastanın tedavileri (N=1666) 1 yıl boyunca değerlendirildi. Bu çalışmanın kısıtlılığı ziprasidon alan grubun sayıca az olmasıdır.

Natüralistik 2 Yıllık İzlemde Tedaviyi Bırakan Hasta Yüzdelerinin Karşılaştırılması

Haro JM, et al. Presented at: ICOSR; April 2-6, 2005; Savannah, Ga.



CATIE Şizofreni Çalışmasında Kilo Alma ve Metabolik Etkiler Nedeniyle Tedaviyi Bırakan Hasta Oranları



CATIE Şizofreni Çalışmasında Kilo ve Metabolik Parametreler

Sonuç	OLZ (N=336)	KET (N=337)	RIS (N=342)	PER (N=261)	ZIP (N=185)	P değeri
%7'den fazla kilo alma	92/307 (%30)	49/305 (%16)	42/300 (%14)	29/243 (%12)	12/161 (%7)	<0.001
Kilo değişikliği (lb/ay) Ortalama ve Sınırları	9.4 (-14,42)	1.1(-25,25)	.8(-24,24)	-2.0(-29,22)	-1.6(-24-18)	<0.001
Kilo değişikliği (lb/ay) Ortalama ve Sınırları	2.0 (-1.4 9.5)	0.5 (-4.4 6.3)	0.4 (-4.6 5.7)	-0.2 (-4.9 4.0)	-0.3 (-5.3 5.9)	<0.001
Ortalama glukoz değişikliği (mg/dL)	13.7	7.5	6.6	5.4	2.8	0.59
Ortalama HbA1c değişikliği	0.4	0.04	0.07	0.09	0.11	0.01
Ort. kolesterol değişikliği (mg/dL)	9.4	6.6	-1.3	1.5	-8.2	<0.001
Ort. Trigliserid değişikliği (mg/dL)	40.5	21.2	-2.4	9.2	-16.5	<0.001
Reçete edilen ek antidiyabetik (N, %)	12 (4%)	7 (2%)	8 (2%)	5 (2%)	4 (2%)	0.95
Reç edilen ek statin (N, %)	15 (4%)	14 (4%)	11 (3%)	7 (3%)	2 (1%)	0.28

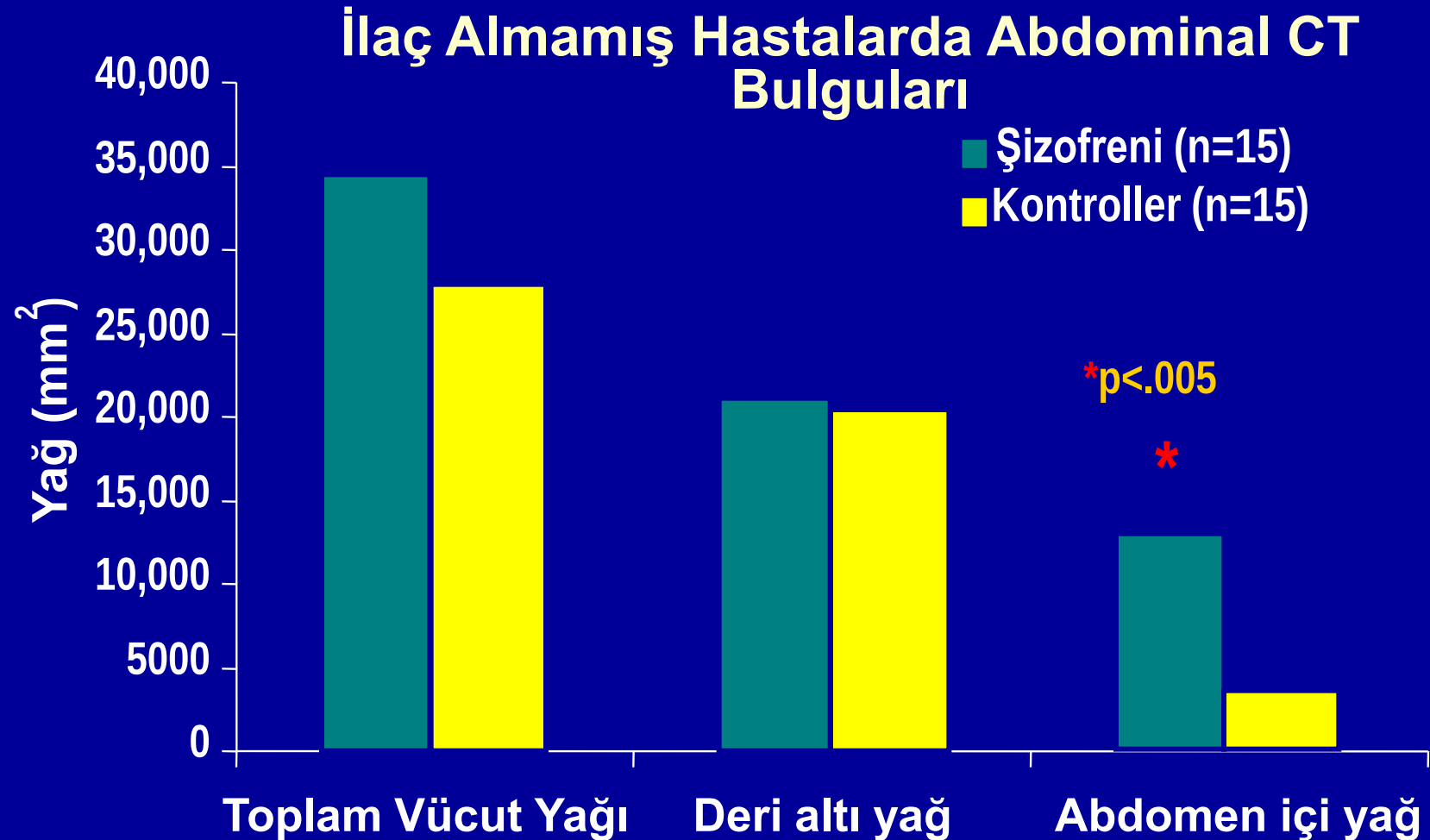
ÇAĞIN HASTALIĞI:SENDROM X

METABOLİK SENDROM*

Risk Faktörü	Düzey
Abdominal Obezite (Bel Çevresi) Erkek Kadın	 > 102 cm > 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL-K Erkek Kadın	 < 40 mg/dL < 50 mg/dL
Kan Basıncı	≥ 130 / 85 mm Hg
Açlık Kan şekeri	≥ 110 mg/dL

* Belirtilen risk faktörlerinden en az üçünün aynı kişide bulunması durumu metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır.

Şizofreni Hastalarında Abdominal (Viseral) Yağ'da Artış Vardır

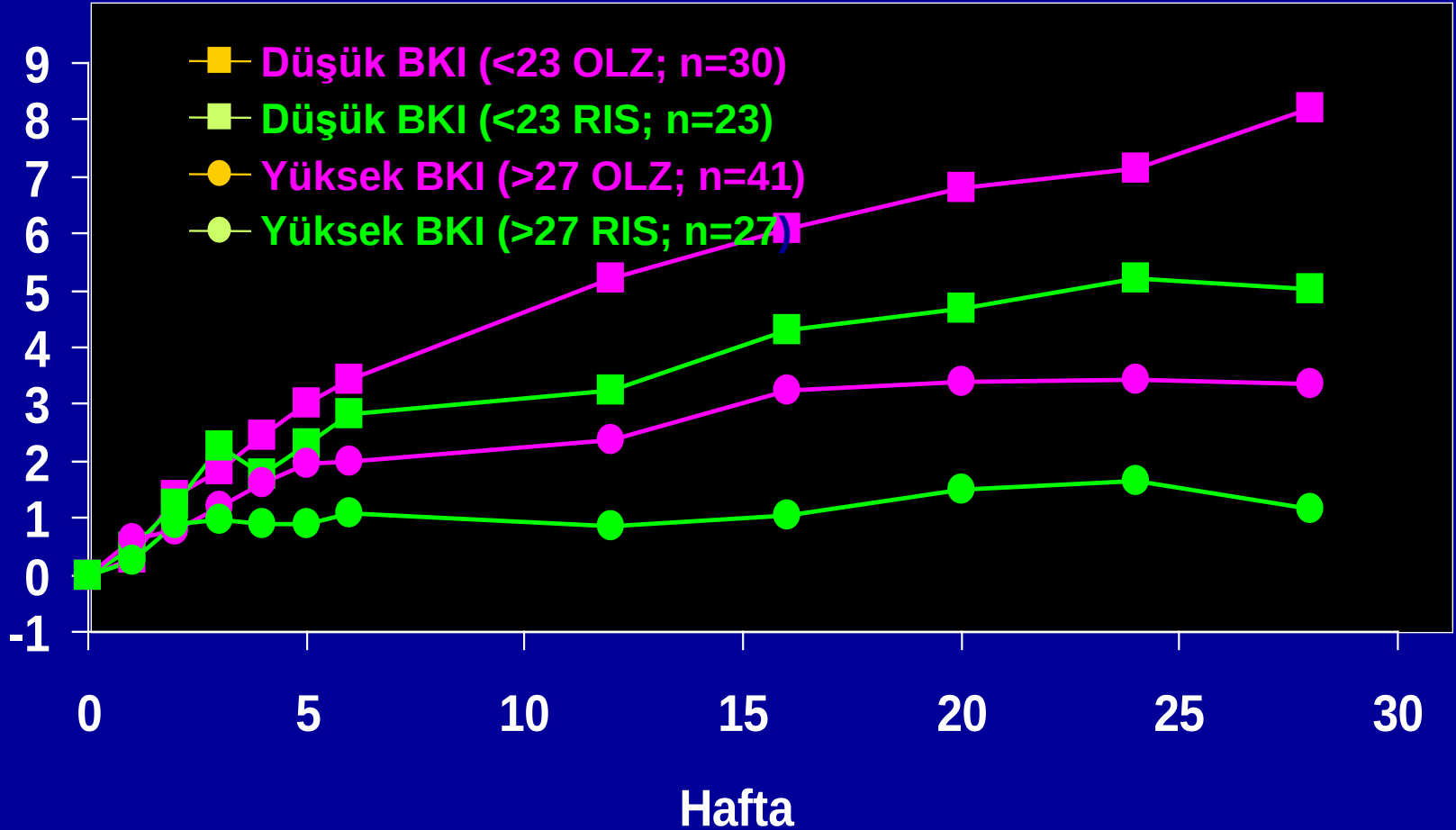


Tedavi Almamış Şizofreni Hastalarında AKŞ'nde Bozulma

◆ Ölçüm	Hasta (n=26)	Kontrol (n=26)	p değeri
◆ AKŞ de bozulma	15.4%	0%	<.02
◆ Glükoz (mg/dL)*	95.8±16.9	88.2±5.4	<.03
◆ İnsülin Direnci (IR)*	2.3±1.0	1.7±0.7	<.01
◆ Kortizol Seviyeleri (nmol/L)*	499.4±161	303.2±10.5	<.0001

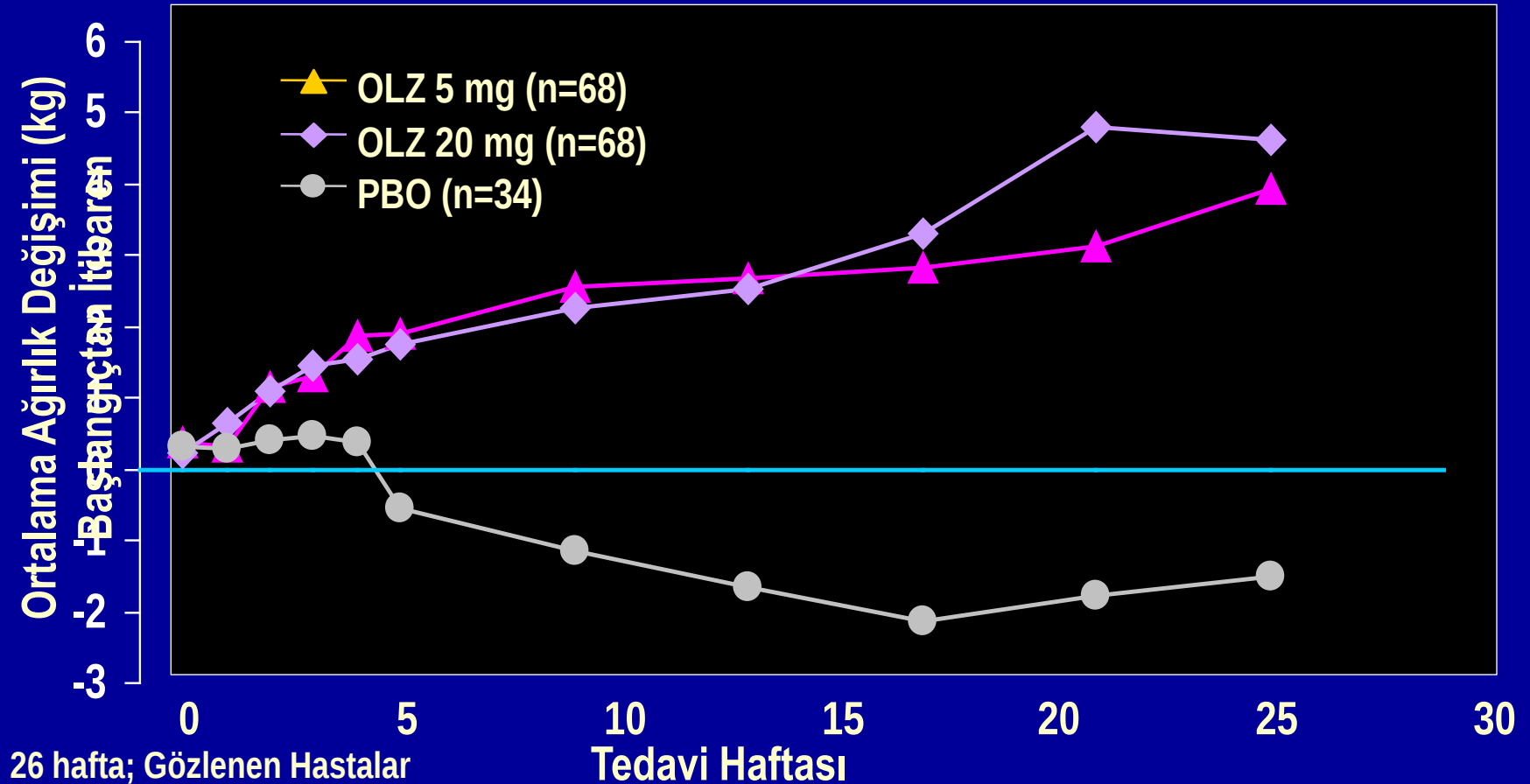
- ◆ Bu çalışma ilk epizod şizofreni hastalarının normal kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksek oranda bozuk açlık kan şekeri oranları gösterdiğini öne sürmektedir. Ortalama glükoz düzeyleri de anlamlı derecede yüksek olmakla beraber, normal aralıkta kalmıştır.

Başlangıç BKİ Yüksek olan Hastalarda OLA veya RiS daha az kilo alımına yol açar

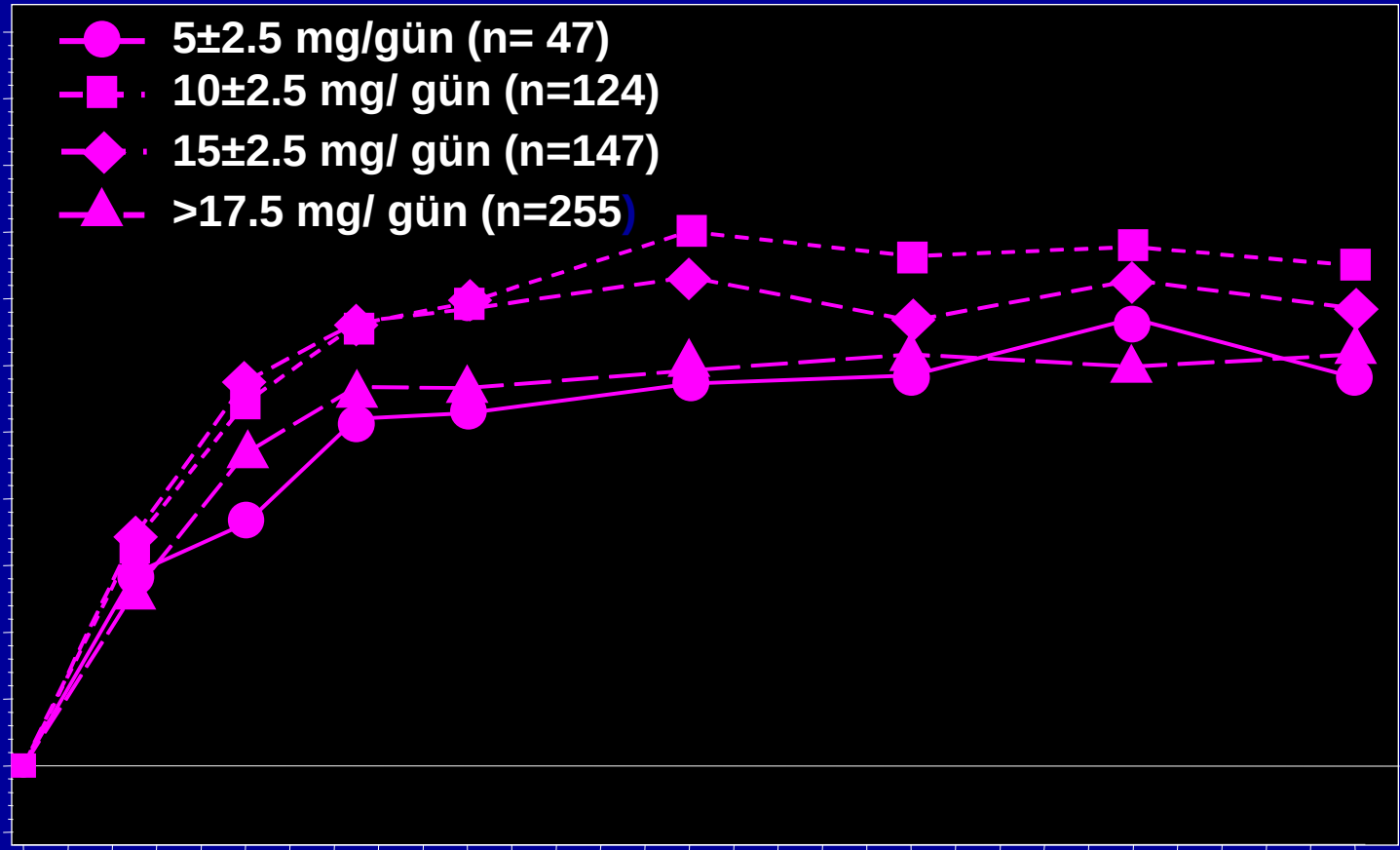


OLA Başlangıç Dozundaki Farklılığın Kilo Alımını Belirgin Derecede Etkilemediği Görülmüştür

Başlangıç Dozunun Kilo Değişimine Etkisi



Olanzapin İdame Dozu Kilo Artışını Etkilemez



FDA'in Atipik Antipsikotiklerle Tedavi Edilen Hastaların İzlenmesi için Önerileri

- ◆ Daha önceden diyabeti olan hastalarda
 - Glükoz kontrolünde kötüleşme için düzenli izleme
- ◆ Diyabet risk faktörleri olan hastalarda
 - AKŞ başlangıçta ve daha sonra tedavi sırasında periyodik olarak
- ◆ Atipik antipsikotik başlanan tüm hastalar
 - Hiperglisemi semptom ve belirtilerini izle (polidipsi, poliüri, polifaji ve güçsüzlük)
 - DM semptomları oluşan hastalarda AKŞ bak

Kimi taramalıyım?

Genel Popülasyon

Şizofreni

>40 yaş

Gestasyonel diyabet

Polikistik Over Sndrm.

Hipertansiyon

+/-

Aşırı kilo / Viseral obez

+

Kardiyovasküler H.

+

DM Aile Öyküsü

+

Prediyabetik

+

Nasıl taramalıyım?

- ◆ OGTT
 - ◆ Ucuz ama zor
- ◆ AKŞ (eşik değeri > 126 mg/dL= DM)
 - ◆ Duyarlılığı 40-95% ; Özgünlüğü 84-99%
- ◆ Rastgele Kan Şekeri (eşik değeri > 200 mg/dL= DM)
 - ◆ Duyarlılığı 50-69% ; Özgünlüğü 92-98%
 - ◆ 126-200 arası ek test gerekli
- ◆ HbA1c
 - ◆ Taramada önerilmez
 - ◆ Duyarlılığı 35-98% ; Özgünlüğü 79-100%

Yüksek Riskli Hastaların Monitorizasyonu

Atipik Antipsikotikleri Kullanan Hastaların Monitorizasyonu

	Başlangıç	4 hafta	8 hafta	12 hafta	4 ayda 1	Yılda 1	Her 5 yılda 1
Aile/Diyabet Öyküsü	X					X	
Ağırlık(BMI)	X	X	X	X	X		
Bel çevresi	X					X	
Kan basıncı	X			X		X	
Glükoz	X			X		X	
Açlık lipid profili	X			X			X

Anormal Kan Düzeyleri Olan Hastaların Kontrolü

- Endokrinolog ile işbirliği
- Statinlerle birlikte veya statinsiz **antidiyabetik** tedavi eklenmesi
- Düzenli egzersiz ve sağlıklı diyet

Davranışçı Girişimler Antipsikotik Kullananlarda Kilo Alımını Etkiler

- ◆ Wirshing et al. (1999)
- ◆ Aquila and Emanuel (2000)
- ◆ Ball et al. (2001)
- ◆ Littrel et al. (2001)
- ◆ Nguyen et al. (2001)
- ◆ O'Keefe et al. (2001)
- ◆ Vreeland et al. (2001, & 2002)
- ◆ Centerrino et al. (2002)
- ◆ Holt et al. (2002)

TARTIŞMA

- ◆ Bu çalışmada ölçülmeye çalışılan şey sorunun kendisidir:
- ◆ Şizofreni; zihinsel ve sosyal işlevlerdeki kronik bir yetersizlik haline ek olarak psikotik bulguların alevlenme dönemleri ile seyrederek:
 - Pozitif belirtiler,
 - Negatif belirtiler,
 - Kognitif belirtiler,
 - Sosyal belirtiler,
 - Duygudurum belirtileri,
 - Mesleki bozulmalar

Şizofreni tanısı konmuş hastalar bu bulgular açısından çok fazla çeşitlilik gösterebilirler. Bu nedenle ilaçların etkililiğini ölçmek çok zordur.



- ◆ **Herhangi bir nedenle** (yan etki, etki görmeme veya hastanın kullanmama kararı gibi..) **ilacı bırakmaya kadar geçen süre**, CATIE çalışmasında birincil sonuç değişkeni olarak kabul edilmiştir.
- ◆ Bu parametrenin avantajı, nispeten daha kolay ifade edilebilir olması ve hastaların bulguları ile ilgili kendi ifadelerine bağlı olmasıdır.
- ◆ Ancak:
 - ilaç kullanmaya karşı direnç,
 - yan etkiler,
 - içgörü azlığı bu parametrenin zayıf taraflarını oluşturur.

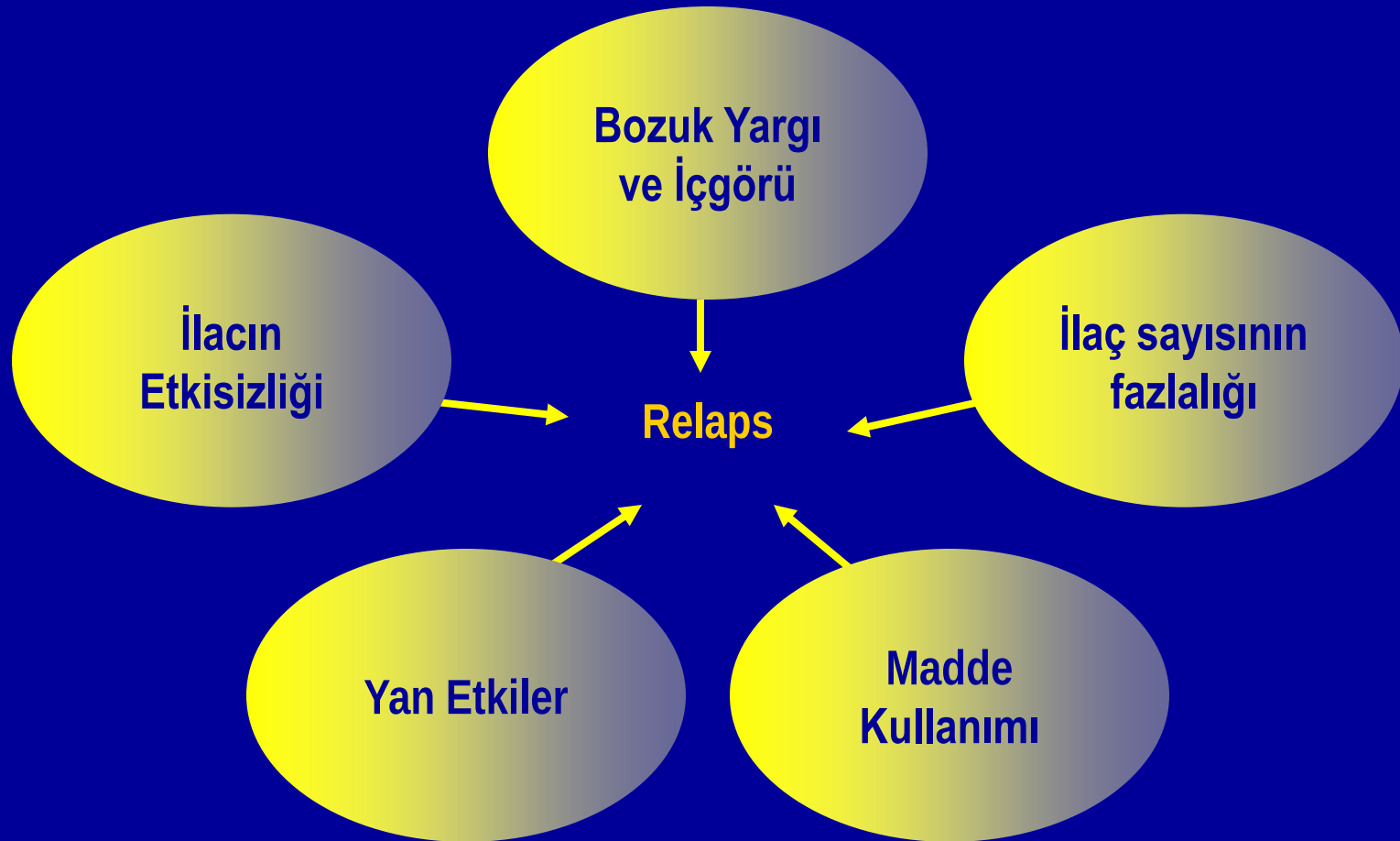
- ◆ CATIE şizofreni çalışmasında sonuçlar cesaret kırıcı bulunabilir. Hiç bir ilaç, hastaların büyük çoğunluğunun 18 ay tedaviye devam etmesini sağlayamamıştır.
- ◆ OLA alan hastaların bile sadece %36'sı, PER alanların ise sadece %25'i çalışmayı tamamlayabilmiştir.
- ◆ RIS,KET,ZIP gibi atipikleri alan hastalar, PER alanlarda da daha kötü sonuçlara ulaşmışlardır.

UYUNÇ ve RELAPS SORUNU:

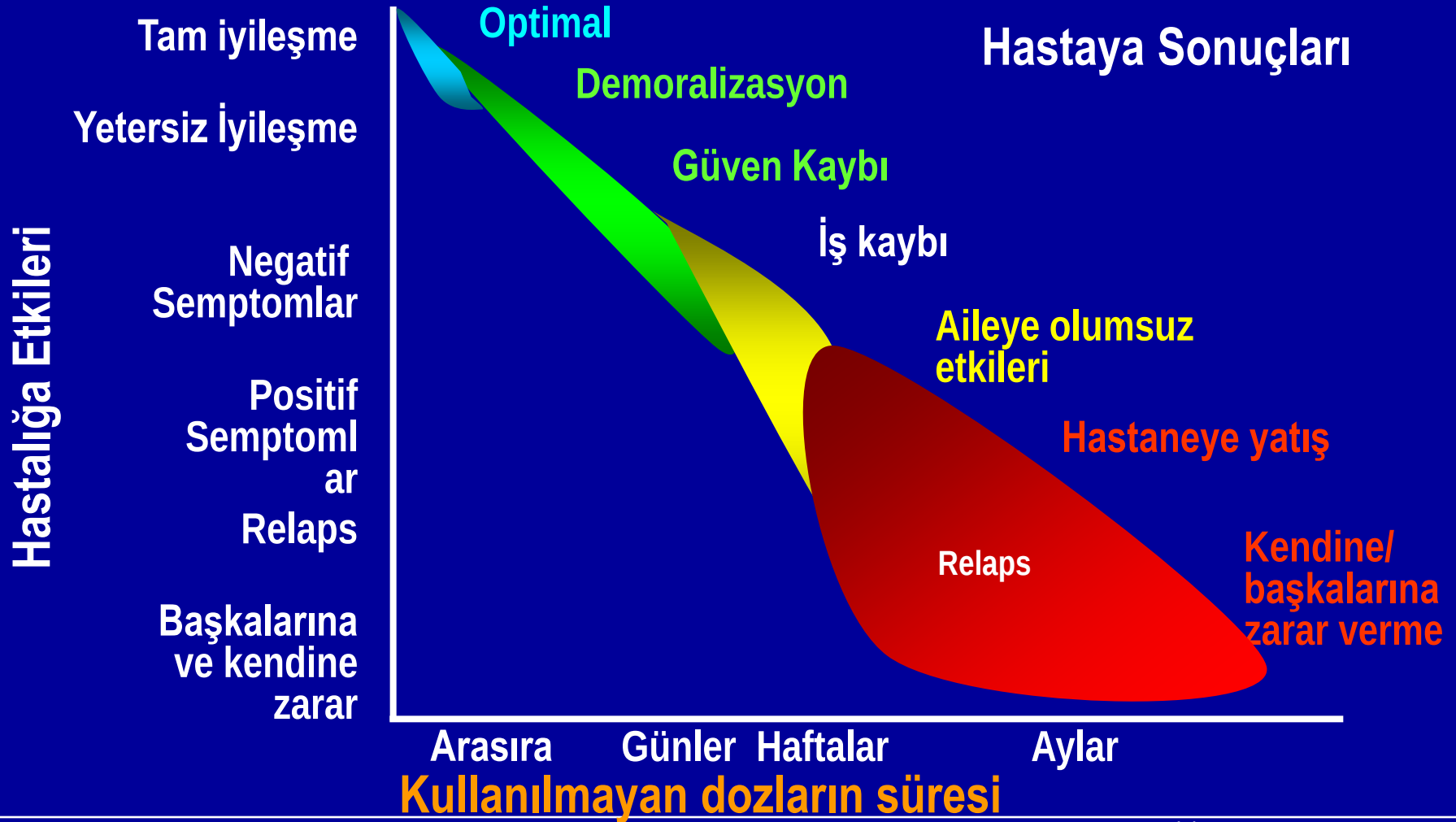
Şizofrenide Relaps Prediktörleri :

- ◆ İlaça **uyunç** en iyi relaps prediktörüdür ve ilaç kesilmesi relaps riskini **beş-kat** arttırır !

Kötü uyum etkenleri



İlaça Kısmi Uyumun Sonuçları



- ◆ **Olanzapin ve klozapin diğerlerinden daha etkili görünmektedirler.** Ancak her iki ilaç da bir dizi ciddi yan etkiye neden olmaktadır.
- ◆ OLA alan hastaların **%30'u çalışma boyunca, başlangıç kilolarının %7'sini** almışlardır. Bu kadar kilo alan hastaların oranı, diğer antipsikotiklerde **%7-16** arasında kalmıştır.
- ◆ Ayrıca, **OLA ile AKŞ, kolesterol , trigliserit ve glikozile hemoglobin (HbA1C) düzeyleri açısından da sorunlar izlenmiştir.**

Sonuçlar

- ◆ Şizofreni tedavisi, hastanın anlamlı bir iyileşme gösterebilmesi için, **uzun süreli bir yaklaşımla ele alınmalıdır.**
- ◆ Bunun için hasta **uyuncu** önemlidir.Hasta uyuncunu da:
 - **ilacın etkinliği,**
 - **yan etkilerinin azlığı ve**
 - **hekimin tutumu ile**
 - **İlacın formu** belirler. **Likid, ağızda hızlı eriyen ve depo formlar** uyunc yönünden daha yararlı olabilir.
- ◆ Sonuç olarak,
 - etkili,
 - yan etkileri az olan
 - ucuz ilaçlara hastalar daha uzun süre devam ederler.