

- antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 1079–87.
19. Kahn RS, Fleischacker WW, Boter H et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet* 2008; 371: 1085–97.
20. Koro CE, Fedder DO, L'Italien GJ et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002; 325: 243.
21. Geddes J, Goodwin G. Bipolar disorder: clinical uncertainty, evidence-based medicine and large-scale randomised trials. *Br J Psychiatry* 2001; 178: S191–4.



Postępy Psychiatrii i Neurologii 2009; 18 (2): 119–120

Wiele hałasu o małe różnice

Much ado about small differences

JOSEPH P. McEVOY

Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

Fleischacker i Goodwin zwracają uwagę, że „meta-analizy i systematyczne przeglądy często przynosiły rozbieżne wnioski” dotyczące porównań między lekami przeciwpsychotycznymi; określają te rozbieżności jako „wzajemnie sprzeczne”. Możliwe jest bardziej oszczędne wyjaśnienie: wówczas, gdy między jednym a drugim lekiem istnieje tylko mała różnica, a w licznych badaniach porównuje się te dwa leki, niektóre, lecz nie wszystkie badania „wykrywają” tę różnicę. Jeśli nie ma żadnej różnicy, to jakąś różnicę z rzadka „wykrywa” nieprawidłowe badanie. Są to podstawowe założenia teorii prawdopodobieństwa.

Fleischacker i Goodwin powiadają również, że „wtedy, gdy wyniki badania skuteczności są pozytywne, a badania efektywności negatywne, niekoniecznie trzeba preferować badanie efektywności – może się po prostu nie udało”. Inni przestrzegają, że niekoniecznie trzeba preferować badania skuteczności – może były po prostu tendencyjne [1, 2]. „Nie udało się” implikuje, że badanie zrobiono tak nieudolnie, iż nie było w stanie wykryć rzeczywiście istniejącej różnicy między lekami. „Nie udało się” to walka na słowa. Użyciu tak pejoratywnego określenia zwykle towarzyszy szczegółowy opis domniemych deficytów danego badania.

Jeśli chodzi o program CATIE, autorzy stwierdzają, że „tego typu schemat obejmujący różne stadia może zachęcać do wczesnego przerywania leczenia w fazie I, ponieważ umożliwia przejście do drugiej fazy badania”. Badacze i pacjenci uczestniczący w badaniach jednofazowych otrzymują zachęty finansowe, aby kontynuować określony sposób leczenia, który w przeciwnym razie zmieniliby na inny; sponsorzy płacą badaczom, a pacjenci dostają leczenie za darmo – co się kończy wraz z przerwaniem leczenia. Udośćniając dalsze fazy badania nie „zachęcaliśmy” do przerywania leczenia; po prostu unikaliśmy zniechęcania do przerywania leczenia. Schemat badawczy w programie CATIE przypomina zwykłą opiekę kliniczną, gdzie alternatywne sposoby leczenia są łatwo dostępne i często stosuje się zmianę leku. Krzywe przeżycia w programie CATIE ściśle odpowiadają profilom przejścia na inny lek przeciwpsychotyczny w dużych administracyjnych bazach danych.

Fleischacker i Goodwin zadają ponadto pytanie, czy wybór perfenazyiny w CATIE „należycie reprezentował grupę

klasycznych leków przeciwpsychotycznych”. Jest to zagadkowy komentarz. Czy mieliśmy wybrać haloperidol, aby zmaksymalizować objawy pozapiramidowe będące ubocznym skutkiem leczenia, czy może tioridazynę, aby zmaksymalizować inne skutki uboczne – przyrost wagi i objawy antycholinergiczne? Wybraliśmy perfenazynę, bo uważaliśmy, że uwzględniając skutki uboczne daje najlepszy zestaw korzyści terapeutycznych w porównaniu z innymi klasycznymi lekami przeciwpsychotycznymi [3, 4]. Czy trzeba upierać się przy twierdzeniu, że ziprasidon najlepiej reprezentuje leki przeciwpsychotyczne drugiej generacji?

Na koniec, Fleischacker i Goodwin stwierdzają, że w CATIE „tylko około 40% wszystkich pacjentów w fazie I otrzymywało maksymalne dozwolone dawki leków”. Wydają się implikować, że w programie CATIE zrandomizowany schemat badania z użyciem ślepej próby jakoś ograniczał klinycystów w kwestii zwiększania dawki leków. Klinicyści w CATIE mogli dobierać dawkowanie leków według swego uznania, tak samo jak według uznania mogli stosować leki wspomagające (np. stabilizatory nastroju czy leki przeciwdepresyjne), lub leczenie skojarzone (np. lekami przeciwparkinsonowskimi czy obniżającymi ciśnienie). Domyślamy się, że ci klinicyści nie widzieli powodu do zwiększania dawki leków u pacjentów, którzy dobrze się czuli przy małych dawkach leku, albo u tych, u których wystąpiły objawy uboczne zależne od dawki. Czy należało na wszystkich wywierać presję, aby podawali lek w najwyższej dopuszczalnej dawce, niezależnie od takich wskaźników?

Fleischacker i Goodwin zarzucają programowi CUtLASS, że „klinicyści mogli spostrzegać leki „atypowe” jako lepsze i trudno ich było przekonać do stosowania starszych (i bardziej „typowych”) leków przeciwpsychotycznych”. Te same obawy o tendencyjność klinycystów oczywiście muszą odnosić się do wyników programu EUFEST, w którym klinicyści wiedzieli, jaki lek otrzymuje pacjent i szybciej odstawiali haloperidol niż porównywane z nim leki, chociaż między grupami przyjmującymi różne leki nie było różnic w wynikach skali PANSS. Równoważne krzywe przeżycia dla haloperidolu i risperidonu w dużych badaniach metodą ślepej próby u chorych z pierwszym epizodem [5, 6] zasługują na uwagę.

Ogólny przegląd wszystkich dostępnych badań, w których porównywano leki przeciwpsychotyczne (do wielu niezbyt dobrze pasuje dychotomiczny podział na badania „skuteczności/ efektywności”) wskazuje, że wszelkie korzyści terapeutyczne z leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji (poza kłozapiną) są niewielkie (w zestawieniu z ich odmienną ceną) i ograniczają się do amisulpridu, olanzapiny i może risperidonu; wszelkie korzyści terapeutyczne tych leków trzeba oceniać uwzględniając przy ich stosowaniu możliwość wystąpienia zaburzeń metabolicznych i/lub podwyższonego poziomu prolaktyny.

U wielu pacjentów uzyskuje się znakomite wyniki terapii bez skutków ubocznych w postaci zaburzeń metabolicznych i podwyższenia poziomu prolaktyny, jeśli podaje się tanią perfenazynę w małych dawkach [lub loksapina, czy tiotiksen]. Fakt, że takie farmaceutyki stosuje się zbyt rzadko, wynika raczej z marketingu niż dowodów empirycznych.

PIŚMIENNICTWO

1. Heres S, Davis J, Maino K et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 185–94.

2. Perlis RH, Perlis JS, Wu Y et al. Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1957–60.
3. Beasley CM Jr, Stauffer BL, Liu-Seifert H et al. All-cause treatment discontinuation in schizophrenia during treatment with olanzapine relative to other antipsychotics: an integrated analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 252–8.
4. Tiihonen J, Wahlbeck K, Lonnqvist J et al. Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalizations due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ* 2006; 333: 224.
5. Gaebel W, Riesbeck M, Wolwer W. et al. Maintenance treatment with risperidone or low-dose haloperidol in first-episode schizophrenia: 1-year results of a randomized controlled trial within the German Research Network on Schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1763–74.
6. Schooler N, Rabinowitz J, Davidson M et al. Risperidone and haloperidol in first-episode psychosis: a long-term randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 947–53.



Postepy Psychiatrii i Neurologii 2009; 18 (2): 120–121

Dobre strony najnowszych badań efektywności

The silver lining of recent effectiveness trials

Alan F. Schatzberg

Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, USA

Badania efektywności odgrywają coraz ważniejszą rolę w ocenie korzyści terapeutycznych i niepożądanych skutków ubocznych różnych porównywanych leków psychotropowych. Fleischacker i Goodwin w swoim przeglądzie przedstawiają wyniki kilku niedawnych badań lekowych, omawiając ich zalety i wady. Dowodzą, że w cyklu opracowywania leków istnieje potrzeba prowadzenia takich badań pod koniec fazy III lub w fazie IV, po zarejestrowaniu leku, lecz zgłaszają pewne istotne zastrzeżenia, podkreślając, że w plan badawczy trzeba włączać kluczowe elementy tradycyjnych randomizowanych badań klinicznych [RCTs]: randomizację i utajnienie przydziału do porównywanych grup. Wzmocniłoby to wiele najnowszych badań, bo tak naprawdę nie wiemy, czego właściwie nauczyły nas o optymalnym leczeniu. Tak się niestety stało w przypadku programu STAR*D, w którym hospitalizowani pacjenci w fazie II sami mogli decydować o zmianie dotychczasowego leku na nowy, lub o włączeniu drugiego, wspomagającego leku [1, 2]. Chociaż obserwacje i propozycje, jakie przedstawiają Fleischacker i Goodwin są uzasadnione, może warto się na chwilę zatrzymać i zastanowić nad tym, co chcemy osiągnąć, skąd przychodzimy i do czego powinniśmy dążyć.

Tak się stało, że proces klinicznego opracowywania leków w psychiatrii w dużej mierze koncentruje się na wykazaniu skuteczności. Chodzi o uzyskanie dwóch lub więcej pozytywnych, rozstrzygających badań lekowych,

w których pokazano, że badana substancja statystycznie bardziej skutecznie niż placebo zmniejsza nasilenie określonego zaburzenia (np. dużej depresji), lub rzadziej – określonych objawów występujących w kilku zespołach (np. pobudzenia w otępieniu, depresji, itd.). Firmy farmaceutyczne na ogół przeprowadzają 4 do 8 badań, aby uzyskać przynajmniej dwa pozytywne. Dokumentacja składana do instytucji zajmujących się rejestracją leków często zawiera jedną lub więcej prób negatywnych, lecz przy wystarczającej liczbie prób pozytywnych i odpowiednim profilu skutków ubocznych, które nie są ciężkie ani niebezpieczne, preparat prawdopodobnie zostanie zarejestrowany. W programie opracowywania leku w typowym badaniu uczestniczy 1000–1500 pacjentów, którym podaje się badaną substancję. W badaniach fazy III można podawać aktywne substancje porównawcze, lecz rzadko liczba badanych bywa dostatecznie duża, by można było uzyskać moc statystyczną wystarczającą do wykazania wyższości badanej substancji nad dostępną terapią. Służą one głównie do oszacowania tzw. czułości próby, aby ocenić przyczyny tzw. nieudanego badania.

Tego rodzaju podejście do badania skuteczności jest drogą do zarejestrowania leku, lecz nie pomaga klinicyście w podjęciu decyzji, kiedy zastosować jakiś lek, zwłaszcza gdy do wyboru ma starsze, dostępne farmaceutyki, często tańsze. Stąd ów podział na skuteczność i efektywność.