- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

Antipsicotici di seconda generazione ed eventi cardio-metabolici: analisi real-world e costi assistenziali

Second-generation antipsychotics and cardio-metabolic events: real-world analysis and healthcare costs

SILVIA CALABRIA[1*], CARLO PICCINNI[1], GIULIA RONCONI[1], LETIZIA DONDI[1], ANTONELLA PEDRINI[1], ALICE ADDESI[2], IMMACOLATA ESPOSITO[2], ALDO PIETRO MAGGIONI[1,3], CORRADO BARBUI[4], NELLO MARTINI[1]

*E-mail: calabria@fondazioneres.it

[1]Fondazione Ricerca e Salute (ReS), Casalecchio di Reno (Bologna)
[2]Drugs & Health, Roma
[3]ANMCO Research Centre, Firenze
[4]Dipartimento di Scienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona

RIASSUNTO. Scopo. L'analisi ha individuato e caratterizzato i pazienti incidenti al trattamento con antipsicotici di seconda generazione (SGA) in Italia e ha valutato lo sviluppo di eventi cardio-metabolici (CM) nei 3 anni successivi all'inizio della terapia con SGA e i costi assistenziali annuali a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). **Metodi.** Dal database di Fondazione ReS (Ricerca e Salute), sono state individuate tutte le persone adulte in terapia con SGA nel 2015 (erogazione indice). Nei 2 anni di pregresso sono state definite l'incidenza al trattamento e la presenza/assenza di patologie CM o condizioni predisponenti tali malattie, individuando 3 coorti: A) con disordini di entrambi i tipi; B) solo con condizioni predisponenti; C) senza disturbi CM o predisponenti. Alle coorti B e C sono stati appaiati pazienti con stesse condizioni cliniche ma non in terapia con SGA. All'interno delle coorti e dei relativi appaiamenti, sono state ricercate le patologie CM/condizioni predisponenti verificatisi (casi) nei 3 anni successivi l'erogazione indice e confrontate per probabilità di sviluppo con i gruppi appaiati (controlli), tramite un'analisi di sopravvivenza all'evento (curve Kaplan-Meier). **Risultati.** Tra più di 4 milioni di adulti dal database ReS, 12.128 sono risultati incidenti a SGA (2,8 x1000), di cui 2732 nella coorte A (22,5%) con età mediana 80 (69;87), 1492 nella coorte B (12,3%) con età mediana 77 (63;85), 7904 nella coorte C (65,2%) con età mediana 60 (37;84). Erano soprattutto donne e l'incidenza di trattamento aumentava con l'età. Le probabilità di sviluppo di eventi CM sono state: 15,8% e 13,3% tra casi e controlli della coorte B e 7,5% e 5,1% tra casi e controlli della coorte C. Le probabilità di sviluppo di condizioni predisponenti sono state del 10% e 7% tra casi e controlli della coorte C. Tutte le differenze sono risultate significative ($p<0,01$). Il costo medio integrato era simile tra caso e controllo e influenzato soprattutto dalle ospedalizzazioni. **Discussione e conclusione.** Lo sviluppo di eventi CM/condizioni predisponenti nei pazienti anziani rappresenta un problema clinico e di sostenibilità del SSN. È necessario favorire l'appropriata scelta terapeutica e il monitoraggio del paziente trattato con antipsicotici.

PAROLE CHIAVE: database, analisi di sopravvivenza, antipsicotici, malattie del metabolismo, malattie del sistema cardiovascolare, spesa sanitaria.

SUMMARY. Objective. This analysis has identified and characterized new users of second-generation antipsychotics (SGA) in Italy and has assessed the occurrence of cardio-metabolic (CM) events over 3 years after the SGA starting therapy and the annual healthcare costs, in the perspective of the Italian National Health System (INHS). **Methods.** Starting from the Fondazione ReS (Ricerca e Salute)'s database, adults treated with SGA in 2015 (index supply) were selected. By analyzing 2 previous years, treatment incidence and presence/absence of CM diseases or predisposing conditions (PC) to these events were defined and 3 cohorts were identified: A) with CM or predisposing conditions, B) only with PC, C) without neither CM nor predisposing conditions. Cohorts B and C were paired with patients with the same clinical profiles but without any SGA supply. Into cohorts and related paired groups, CM diseases/predisposing conditions occurred (cases) during the 3-year follow-up after the index supply were searched. Cases were compared with related control groups in terms of probability of CM disease/predisposing conditions occurrence (survival analysis to the event – Kaplan-Meier curves). **Results.** Among more than 4 million adults, 12,218 were incident to SGA (2.8 x1,000): 2,732 composed cohort A (22.5%) with median age 80 (69;87), 1,492 cohort B (12.3%) with median age 77 (63;85), 7,904 cohort C (65.2%) with median age 60 (37;84). They were mostly females. The treatment incidence increased with age. The probabilities of CM events were: 15.8% and 13.3% among cases and controls of cohort B, and 7.5% and 5.1% among cases and controls of cohort C. Probabilities of predisposing conditions occurrence were 10% and 7.0% among cases and controls of cohort C. All differences were significant ($p<0.01$). The mean integrated healthcare cost was similar between case and control. Hospitalizations accounted for the most expenditure. **Discussion and conclusion.** CM events or predisposing conditions occurrence in the elderly is both a clinical and an economic issue for the INHS. The proper therapeutic choice and monitoring of patient treated with antipsychotics must be encouraged.

KEY WORDS: database, survival analysis, antipsychotic agents, metabolic diseases, cardiovascular diseases, health expenditures.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Gli antipsicotici di seconda generazione (second-generation antipsychotics - SGA) sono i farmaci più comunemente prescritti per il trattamento dei disturbi psicotici e della schizofrenia, anche in prima linea, in quanto presentano un profilo di efficacia sui sintomi positivi analogo a quello degli antipsicotici tradizionali, una possibile maggiore efficacia sul controllo dei sintomi negativi, e una migliore percezione della tollerabilità in generale rispetto ai tradizionali[1,2]. Queste caratteristiche hanno determinato un utilizzo crescente di SGA sia nelle fasi precoci sia nel mantenimento della schizofrenia e più in generale dei disturbi dello spettro psicotico. In aggiunta, i SGA sono utilizzati nei disturbi comportamentali associati al decadimento cognitivo, all'abuso di sostanze e ai disturbi di personalità. Sono spesso utilizzati anche come ipnoinducenti nei casi in cui vi siano controindicazioni all'utilizzo di benzodiazepine. Al contempo, però, l'uso dei SGA, rispetto agli antipsicotici di prima generazione (first-generation antipsychotics - FGA), sembra maggiormente associato a eventi avversi cardio-metabolici (CM), ovvero dismetabolismi (aumento di peso, dei trigliceridi e della glicemia), eventi cerebro-cardiovascolari e morte cardiaca improvvisa[2-8]. A oggi, un chiaro punto di vista sull'uso appropriato degli antipsicotici e sulla necessità di seguire un approccio terapeutico personalizzato alla luce dalla grande varietà di farmaci in commercio è stato espresso dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) attraverso la redazione di apposite linee guida[9]. Il profilo di efficacia di questi trattamenti, l'aderenza del paziente, l'insorgenza degli eventi avversi e delle comorbilità, spesso trattate con ulteriori farmaci, e le ospedalizzazioni causate dalle ricadute, vanno a delineare il complesso quadro di gestione e terapia di questa popolazione e incidono sull'impatto economico dei disturbi psicotici o schizofrenici.

Data la scarsità di studi real-world sull'insorgenza di eventi CM in pazienti in trattamento con SGA, questa analisi dei dati amministrativi sanitari italiani si è posta l'obiettivo principale di valutare la manifestazione in 3 anni di eventi CM nei pazienti trattati per la prima volta con SGA. Inoltre, l'analisi si è proposta di descrivere le caratteristiche demografiche dei pazienti incidenti al trattamento con SGA e di analizzare il consumo di risorse sanitarie in termini di costi assistenziali integrati dal punto di vista del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

MATERIALI E METODI

Il database ReS

Il database della Fondazione ReS (Ricerca e Salute) raccoglie i dati amministrativi sanitari periodicamente inviati dalle Autorità Sanitarie Locali e Regionali al Ministero della Salute, sulla base di uno specifico accordo con alcune di esse, distribuite in Italia. I dati sono anonimizzati alla fonte, in accordo alla normativa sulla privacy, e analizzati in forma aggregata. Per questi motivi, l'approvazione etica non è richiesta. Inoltre, Fondazione ReS si avvale della collaborazione con il Consorzio Interuniversitario Cineca per la conservazione e i controlli del database, garantendo il rispetto degli standard internazionali di qualità e sicurezza. Il database ReS è, dunque, composto da: tutti i farmaci a carico del SSN ed erogati dalle farmacie territoriali e ospedaliere (analizzati attraverso i codici ATC - Anatomical Therapeutic Classification – della Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS[10], i codici di autorizzazione all'immissione in commercio, le dosi tramite posologia o DDD - Defined Daily Dose[10], le confezioni e la data di spedizione delle ricette); tutti i ricoveri ospedalieri in regime ordinario e giornaliero all'interno di strutture pubbliche o convenzionate (valutati tramite i codici ICD9-CM - International Classification of Diseases 9th version dell'OMS[11] e i codici DRG - Diagnoses Related Group[12] presenti nella scheda di dimissione ospedaliera - SDO); dalle prestazioni specialistiche ambulatoriali (procedure diagnostiche/test invasivi e non) erogate presso strutture pubbliche o convenzionate (analizzate sulla base del Nomenclatore nazionale in vigore)[13]; codici di esenzione per patologie croniche; dati demografici anonimizzati. Il database così composto permette di determinare anche i costi diretti sostenuti dal SSN per l'utilizzo delle risorse sanitarie, ovvero la spesa farmaceutica (spesa lorda territoriale e spesa valorizzata al prezzo ospedaliero reale comprensivo di IVA per distribuzione diretta e per conto), ospedaliera (tariffario DRG) e delle prestazioni specialistiche ambulatoriali (tariffario nazionale), sia come voci singole sia come integrazione di esse.

Disegno dello studio

È stato condotto uno studio prospettico su dati storici, ossia precedentemente raccolti per altri scopi e impiegati in modo secondario per la conduzione di analisi e ricerca (fonti secondarie). Tramite record linkage dei flussi amministrativi sanitari presenti nel database ReS dal 1° gennaio al 31 dicembre 2015, sono state selezionate tutte le persone adulte alle quali è stato erogato almeno un SGA (codici ATC: N05AE – derivati dell'indolo; N05AH – diazepine, oxazepine, tiazepine, oxepine; N05AX – altri antipsicotici). La clotiapina, che rientra nell'ATC N05AH, è stata inclusa nell'analisi considerate le sue similitudini con gli altri principi attivi della stessa classe. La data meno recente di dispensazione è stata considerata la data indice. L'incidenza al trattamento è stata definita dall'assenza di erogazioni di qualsiasi tipo di antipsicotico (ATC N05) nel periodo precedente la data indice (fino al 01/01/2013). I pazienti nuovi utilizzatori di antipsicotici sono stati categorizzati sulla base della presenza di patologie CM (malattia cerebrovascolare, malattie ischemiche del cuore, diabete) o di condizioni predisponenti (dislipidemia, iperglicemia, altri disturbi metabolici) nei due anni di pregresso, nelle seguenti tre coorti (per i criteri specifici delle patologie CM e delle condizioni predisponenti, si veda la Tabella 1 supplementare):

A. trattati con SGA affetti da patologie CM, ovvero con almeno un criterio rispondente alla definizione di patologia CM (per i criteri specifici, si rimanda alla Tabella 1 supplementare);
B. trattati con SGA che presentano condizioni predisponenti, ovvero con almeno un criterio rispondente alla definizione di condizione predisponente (per i criteri specifici, si rimanda alla Tabella 1 supplementare), in assenza di patologie CM;
C. trattati con SGA in assenza di patologie CM e di condizioni predisponenti, ovvero risultanti dalla esclusione dei soggetti che presentavano patologie CM e/o condizioni predisponenti dalla coorte totale dei nuovi trattati con SGA.

Alla data indice, i pazienti delle tre coorti sono stati analizzati per genere, età media (±deviazione standard - DS) e mediana (Q1; Q3 primo e terzo quartile) e per SGA erogato in monoterapia.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

Sviluppo di eventi cardio-metabolici/condizioni predisponenti e costi assistenziali

Alle coorti B e C è stato associato un gruppo di controllo, i cui componenti presentavano medesime caratteristiche demografiche (età, genere, ASL di residenza) e condizioni cliniche (ossia presenza di patologie CM o di condizioni predisponenti), ma non erano in trattamento con SGA. Per 3 anni di follow-up a partire dalla data indice (al massimo fino al 31/12/2018), sono stati osservati gli appaiamenti per entrambe le coorti, al fine di verificare lo sviluppo di eventi CM, e gli appaiamenti solo per la coorte C per individuare lo sviluppo di condizioni predisponenti. Tramite il metodo Kaplan-Meier delle curve di sopravvivenza all'evento (ossia mancata manifestazione dell'evento) è stata valutata mensilmente per i tre anni di osservazione la percentuale di pazienti liberi dall'evento CM o dallo sviluppo delle condizioni predisponenti. Al fine di confrontare le distribuzioni di non comparsa delle coorti appaiate è stato applicato il log-rank test ed è stata assunta la significatività con p-value<0,01, per garantire che le differenze riscontrate siano dovute al caso in un rapporto pari a 1/100. Tutti i soggetti delle coorti B e C che avevano manifestato l'evento (casi) e i rispettivi controlli sono stati analizzati per genere ed età. Inoltre, per i casi, ossia i componenti delle coorti B e C che hanno sviluppato almeno una patologia CM o una condizione predisponente è stata analizzata l'ultima prescrizione di SGA antecedente massimo 12 mesi dall'evento. Infine, sono stati calcolati i costi assistenziali integrati, in termini di spesa media pro capite, tenendo conto del tempo medio di esposizione e riproporzionando su base annua.

RISULTATI

A partire da una popolazione di più di 4 milioni di adulti nel database ReS per il 2015, tra 50.893 pazienti trattati con SGA (prescrizione indice), 12.128 sono risultati incidenti al trattamento con antipsicotici (incidenza: 2,8 x1000 adulti) (Figura 1). Dalla caratterizzazione clinica in base alla presenza/assenza di eventi CM o di condizioni predisponenti nei 2 anni precedenti la data indice è emerso che 2732 (22,5%) erano già affetti da patologie CM (coorte A), 1492 (12,3%) presentavano condizioni predisponenti (coorte B), 7904 (65,2%) non avevano né malattie CM né condizioni predisponenti.

Le donne costituivano la maggioranza in tutte le coorti di nuovi utilizzatori di SGA. Inoltre, l'incidenza di trattamento con SGA aumentava in modo esponenziale con l'età (Tabella 1 e Figura 2). In particolare, si osserva un aumento dell'età mediana con la gravità del quadro clinico (Tabella 1). Alla data indice, più del 99% di tutte le coorti aveva ricevuto una monoterapia e i primi tre SGA prescritti sono stati quetiapina, olanzapina e risperidone (Tabella 1).

Sviluppo di eventi cardio-metabolici/condizioni predisponenti e costi assistenziali

Nei 3 anni successivi alla prescrizione indice di SGA, la probabilità cumulativa di non manifestare la patologia CM è stata dell'83% per i casi della coorte B e dell'86% per il relativo gruppo di controllo (Figura 3a). La differenza tra queste probabilità è risultata significativa (p<0,01). Nello specifico, 235 casi (15,8%) e 199 controlli (13,3%) sono stati ospedalizzati per un evento CM in 3 anni. L'analisi non ha evidenziato particolari differenze nella distribuzione per genere ed età, ma in entrambi i gruppi la maggior parte dei pazienti per i quali è stato registrato un evento CM apparteneva alla fascia d'età 75-84 anni. Nei 12 mesi antecedenti l'evento, al 74% dei casi era stato erogato un solo SGA, all'1,3% due principi attivi, il restante 24,7% non era stato trattato con SGA. Gli antipsicotici maggiormente dispensati in monoterapia sono stati quetiapina (43,8%), olanzapina (13,6%) e risperidone (7,7%). Il costo medio totale pro capite derivante dall'integrazione dell'assistenza fornita dal SSN durante il primo anno di follow-up è stato € 7171 per i casi e € 6196 per i controlli, di cui le ospedalizzazioni hanno costituito il 70% dei costi sostenuti (Tabella 2). La probabilità cumulativa di non presentare eventi CM è stata del 92% per i casi della coorte C e di circa il 95% per i relativi controlli (Figura 3b), il cui confronto è risultato significativo (p<0,01). Ovvero, 592 casi (7,5%) e 406 controlli (5,1%) hanno sviluppato una patologia CM. Rispetto all'età mediana della coorte C di partenza (60), quella dei pazienti con nuove diagnosi di patologie CM è risultata 80 (62;88) per i casi e 81 (66;88) per i controlli. Nei 12 mesi precedenti l'evento, al 79,1% è stato prescritto un solo antipsicotico, soprattutto quetiapina (44,6%), olanzapina (14%) e risperidone (8,3%), mentre la terapia combinata ha interessato lo 0,5% dei casi. Il costo medio annuale pro capite a carico del SSN è stato di € 5268 per i casi e € 5776 per i controlli. I ricoveri ospedalieri hanno determinato più del 72% della spesa totale (Tabella 2). All'interno della coorte C, la probabilità cumulativa di non sviluppare condizioni predisponenti nei tre anni successivi la data indice è stata di circa il 90% per i casi della coorte e del 93% dei controlli e la differenza tra le probabilità è risultata statisticamente significativa (p<0,01) (Figura 4). Nello specifico, 761 casi (10%) e 543 controlli (7%) hanno manifestato condizioni predisponenti. I pazienti che hanno sviluppato tali condizioni hanno mostrato un'età mediana più elevata (64 per casi e 73 per i controlli) rispetto alla coorte di origine (60). Al 77,7% dei casi è stato prescritto un solo SGA (quetiapina al 33,2%, olanzapina al 20,5% e risperidone all'8,5%), allo 0,3% due SGA combinati. È stato osservato un costo medio totale annuo di € 2709 per caso e di € 2595 per controllo (Tabella 3).

DISCUSSIONE

Questo studio fa seguito a una precedente analisi del database ReS[14] che aveva già posto l'attenzione sulla manifestazione precoce (nei primi 2 anni di follow-up) di problematiche cardio-metaboliche negli utilizzatori di SGA. È, dunque, stato esteso il follow-up di un anno, in modo da rendere i risultati più solidi e rappresentativi della realtà clinica. Infatti, mentre alcuni effetti metabolici si manifestano già entro l'anno dalla prima somministrazione[15], il rischio cardiovascolare aumenta esponenzialmente con il tempo. Questa seconda analisi, inoltre, si colloca all'interno di un panorama con poche analisi real-world sul rischio cardio-metabolico negli utilizzatori di SGA, nonostante i pazienti con disturbi psicotici o schizofrenici nuovi utilizzatori di antipsicotici presentino rispetto alla popolazione generale un più basso livello di salu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

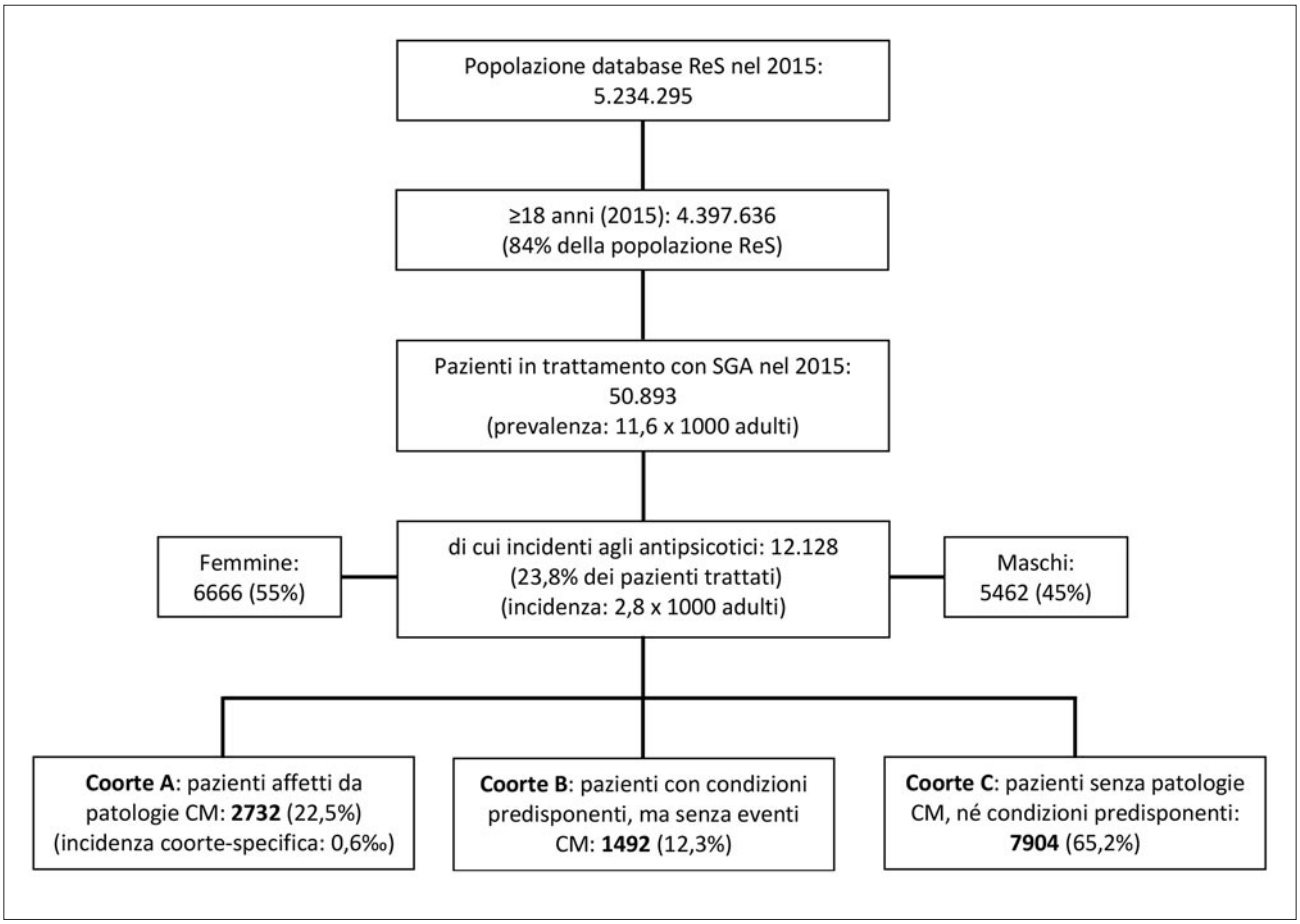

Figura 1. Flow chart di selezione dei pazienti trattati con antipsicotici di seconda generazione (SGA) e incidenti al trattamento con antipsicotici, e categorizzazione nelle tre coorti, secondo la presenza/assenza di eventi cardio-metabolici (CM) o condizioni predisponenti nei 2 anni antecedenti la prescrizione indice.

te fisica già all'esordio, cui va ad aggiungersi il rischio intrinseco degli antipsicotici stessi e, soprattutto per le persone con schizofrenia, una mortalità fino a 3 volte superiore[14,16]. La letteratura si scinde in chi individua come causa della sindrome metabolica componenti genetiche e ambientali legate alla malattia stessa e in chi trova nella terapia antipsicotica, soprattutto di seconda generazione, il motivo scatenante[16]. Questa analisi ha mostrato nuovamente elevate età media e mediana dei pazienti incidenti per il trattamento con SGA. In particolare, l'età mediana cresce con l'aumentare della gravità delle condizioni cardio-metaboliche. Gli eventi avversi CM destano grande preoccupazione, soprattutto tra le persone più fragili (anziani e con profilo di rischio cardio-metabolico elevato). C'è il rischio che si assuma che il SGA sia sempre superiore al FGA per efficacia e sicurezza[2], mentre è necessario individualizzare il più possibile la terapia. Da più di un decennio, gli SGA sono ritenuti una possibile causa di insorgenza di sindrome metabolica nei pazienti con sintomi psicotici o schizofrenici, nonostante esistano ancora oggi incoerenze tra gli studi[16]. Questa analisi ha mostrato che la probabilità di insorgenza di eventi CM o di condizioni predisponenti tra i pazienti senza pregressi disturbi (coorte B e C) è significativamente ($p<0,01$) aumentata tra coloro che iniziavano una terapia con SGA, rispetto ai gruppi di controllo non in trattamento antipsicotico. Non è stato ritenuto di condurre la stessa analisi tra i pazienti che avevano già una patologia CM (coorte A) in quanto i risultati derivanti potevano essere male interpretati, non potendo stabilire se quello osservato fosse il secondo evento sperimentato dal paziente o uno dei possibili successivi. Tramite l'analisi dei soli dati amministrativi sanitari, non è possibile definire un nesso di causalità tra eventi, ma la differenza statisticamente significativa tra pazienti in terapia con SGA e quelli senza antipsicotici può far supporre che per alcuni di questi la terapia con SGA possa aver contribuito ad aumentare il rischio di insorgenza di patologie CM o di condizioni predisponenti. Un aspetto molto importante da considerare nella valutazione della genesi degli eventi CM o delle condizioni predisponenti è l'appropriatezza prescrittiva. Nonostante dai dati amministrativi non sia possibile verificare la diagnosi associata alla prescrizione, risulta necessario fare chiarezza alla luce di tutti i dati disponibili sul profilo di sicurezza dei SGA e delle loro differenze con i FGA, ma soprattutto considerando che la prescrizione di questi farmaci può avvenire anche da parte del medico di

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

Tabella 1. Caratteristiche demografiche alla data indice delle tre coorti di pazienti che assumono per la prima volta un trattamento antipsicotico e trattati con antipsicotici di seconda generazione (SGA) nel 2015, secondo categorizzazione per presenza/assenza di eventi cardio-metabolici (CM) e condizioni predisponenti.

	Coorte A con eventi CM (n=2732)	Coorte B con condizioni predisponenti e senza eventi CM (n=1492)	Coorte C senza condizioni predisponenti né eventi CM (n=7904)
Caratteristiche demografiche			
Femmine [n (%)]	1495 (54,7)	880 (59,0)	4291 (54,3)
Maschi [n (%)]	1237 (45,3)	612 (41,0)	3613 (45,7)
Età mediana (Q1; Q3)	80 (69;87)	77 (63;85)	60 (37;84)
Età media (±DS)	77±12	77±12	60±23
SGA erogato alla data indice in monoterapia [n (%)]			
Quetiapina	61,6%	56,1%	39,9%
Olanzapina	14,6%	19,4%	25,2%
Risperidone	10,0%	9,8%	13,2%
Clotiapina	6,8%	6,6%	5,7%
Aripiprazolo	3,9%	4,0%	9,5%
Asenapina	1,3%	2,3%	2,5%
Paliperidone	1,3%	0,8%	2,4%
Clozapina	1,0%	0,8%	0,8%
Ziprasidone	-	-	0,1%
Totale trattati	99,8%	99,7%	99,3%

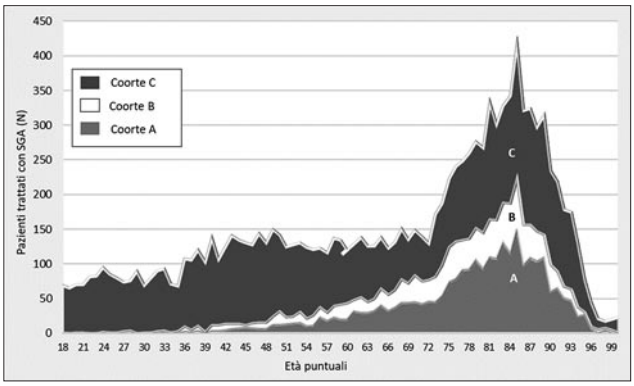

Figura 2. Distribuzione assoluta dei pazienti che assumono per la prima volta un trattamento antipsicotico e trattati con antipsicotici di seconda generazione (SGA) nel 2015, per età puntuale e coorte.

Il grafico ad area illustra con quale numerosità i pazienti trattati (asse y) si distribuiscono nelle tre coorti rispetto all'età puntuale (asse x). Maggiore è l'area in corrispondenza di una specifica età, maggiore è il numero di pazienti che hanno quell'età. I pazienti sono stati analizzati dalla maggiore età (≥18) fino a ≥99 anni. Il grafico mostra che le coorti A (grigio chiaro) e B (bianco) hanno un'area maggiore tra i 75 anni e oltre i 90 circa e tra i 69 e i 90 circa, rispettivamente per le coorti A e B, rispetto all'area in corrispondenza delle età più giovani. Quindi, le coorti A e B sono prevalentemente composte da pazienti anziani. All'interno della coorte C, sebbene l'area tra i 70 a i 90 anni circa sia elevata, le persone in età più giovani sono molto numerose.

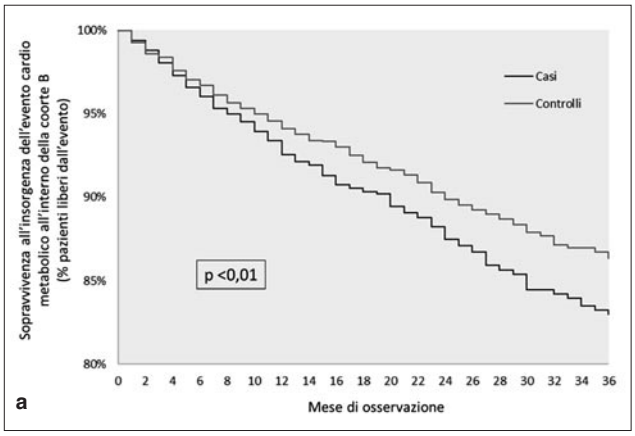

Figure 3a e 3b. Curve Kaplan-Meier rappresentanti la probabilità cumulativa di non manifestare l'evento "patologie cardio-metaboliche" nei 3 anni di osservazione, nei casi e nei controlli delle coorti B e C, per mese di follow-up.

Figura 3a. Probabilità cumulativa di non manifestare l'evento cardio-metabolico nella coorte B, per casi e controlli.

Le curve di Kaplan-Meier valutano la sopravvivenza a un evento in un periodo di tempo. In questo caso per "sopravvivenza" si intende la probabilità di non manifestare un evento cardio-metabolico nei 3 anni di follow-up, tramite verifica mensile. Dal grafico si evince che i pazienti a rischio (con condizioni predisponenti) individuati come casi (nero), ovvero in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità cumulativa di non manifestare l'evento cardio-metabolico di circa l'83,0%. Mentre i controlli (grigio), pazienti a rischio ma non in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità di non manifestare l'evento cardio-metabolico dell'86,3%. La differenza tra queste due probabilità è risultata statisticamente significativa (p<0,01).

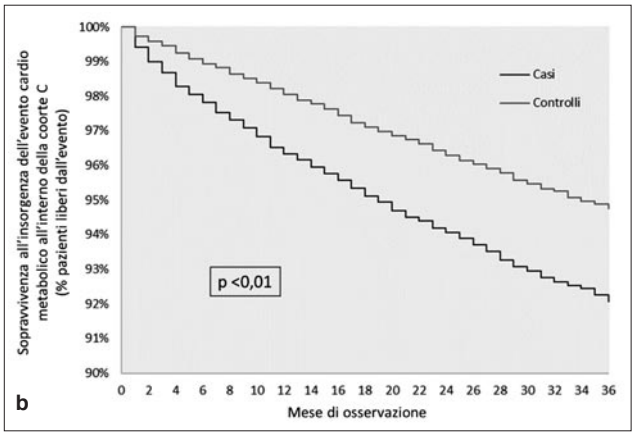

Figura 3b. Probabilità cumulativa di non manifestare l'evento cardio-metabolico nella coorte C, per casi e controlli.

Le curve di Kaplan-Meier valutano la sopravvivenza a un evento in un periodo di tempo. In questo caso per "sopravvivenza" si intende la probabilità di non manifestare un evento cardio-metabolico o una condizione predisponente nei 3 anni di follow-up, tramite verifica mensile. Dal grafico si evince che i pazienti a rischio individuati come casi (nero), ovvero in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità cumulativa di non manifestare l'evento cardio-metabolico/condizione predisponente del 92,1%. Mentre i controlli (grigio), pazienti a rischio ma non in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità di non manifestare l'evento cardio-metabolico del 94,8%. La differenza tra queste due probabilità è risultata statisticamente significativa (p<0,01).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

Tabella 2. Costi assistenziali medi pro capite a carico del Servizio Sanitario Nazionale riproporzionati sulla base del tempo medio di osservazione dei casi e dei controlli, per i pazienti delle coorti B e C che sviluppano eventi cardio-metabolici nei 3 anni di osservazione.

	Coorte B (n= 1492)		Coorte C (n=7904)	
	Coorte B - casi (n=235) Follow-up medio: 16,1 mesi	Coorte B – controlli (n=199) Follow-up medio: 18,8 mesi	Coorte C – casi (n=592) Follow-up medio: 15,5 mesi	Coorte C – controlli (n=406) Follow-up medio: 16,4 mesi
Flusso amministrativo sanitario (spesa media pro capite)				
Farmaceutica	€ 1895	€ 1506	€ 1189	€ 1018
antipsicotici di seconda generazione	€ 106	-	€ 176	-
farmaci concomitanti	€ 1789	€ 1506	€ 1013	€ 1018
Ospedalizzazioni	€ 5007	€ 4384	€ 3809	€ 4502
all'evento indice	€ 2485	€ 2,494	€ 2269	€ 2595
nel follow-up	€ 2522	€ 1890	€ 1541	€ 1907
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	€ 270	€ 306	€ 270	€ 256
Totale	€ 7171	€ 6196	€ 5268	€ 5776

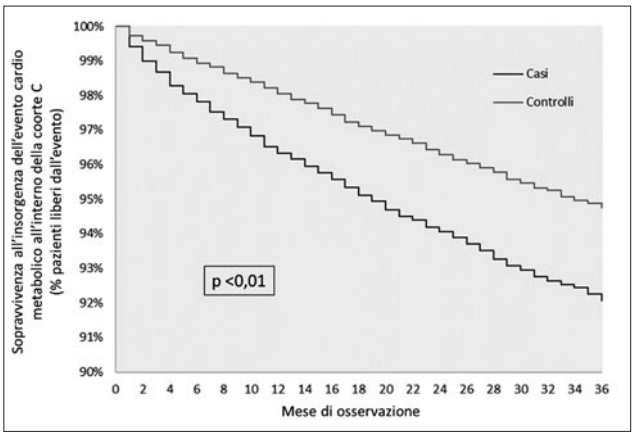

Figura 4. Curve Kaplan-Meier rappresentanti la probabilità cumulativa di non manifestare l'evento "condizioni predisponenti" nei tre anni di osservazione, nei casi e nei controlli della coorte C, per mese di follow-up.

Le curve di Kaplan-Meier valutano la sopravvivenza a un evento in un periodo di tempo. In questo caso per "sopravvivenza" si intende la probabilità di non manifestare una condizione predisponente nei 3 anni di follow-up, tramite verifica mensile. Dal grafico si evince che i pazienti a rischio individuati come casi (nero), ovvero in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità cumulativa di non manifestare una condizione predisponente dell'89,7%. Mentre i controlli (grigio), pazienti a rischio ma non in terapia con antipsicotici, hanno una probabilità di non manifestare una condizione predisponente del 93%. La differenza tra queste due probabilità è risultata statisticamente significativa (p<0,01).

Tabella 3. Costi assistenziali medi pro capite a carico del Servizio Sanitario Nazionale riproporzionati sulla base del tempo medio di osservazione dei casi e dei controlli, per i pazienti della coorte C che sviluppano condizioni predisponenti nei 3 anni di osservazione.

	Coorte C (n=7904)	
	Coorte C - casi (n=761) Follow-up medio: 20,5 mesi	Coorte C - controlli (n=543) Follow-up medio: 20,7 mesi
Flusso amministrativo sanitario (spesa media pro capite)		
Farmaceutica	€ 1073	€ 1062
antipsicotici di seconda generazione	€ 186	-
farmaci concomitanti	€ 886	€ 1062
Ospedalizzazioni	€ 1392	€ 1212
all'evento indice	€ 448	€ 264
nel follow-up	€ 944	€ 948
Prestazioni specialistiche ambulatoriali	€ 244	€ 320
Totale	€ 2709	€ 2595

medicina generale (MMG) per tutte le condizioni, sia in-label che off-label[2]. Infatti, se da un lato le indicazioni terapeutiche autorizzate in ambito psichiatrico sono specifiche (essenzialmente schizofrenia e disturbo bipolare), dall'altro i SGA tendono a essere frequentemente utilizzati per gestire aspetti comportamentali in soggetti con decadimento cognitivo, disturbi di personalità, uso dannoso di sostanze psicoattive, oppure come sedativi o ipnoinducenti quando le benzodiazepine non sono indicate[2]. Dall'analisi dei costi è osservabile un impatto prevalente delle ospedalizzazioni. Tuttavia, la gestione ospedaliera degli esordi, come delle riacutizzazioni, può risultare traumatica per il paziente con disturbo psicotico o schizofrenia e allo stesso tempo essere troppo costosa per il SSN[16]. Occorre precisare che in questa ricerca non è stato possibile definire il complessivo burden delle persone con disturbi mentali che assumono per la prima volta SGA, poiché manca la parte di costi indiretti che non deve comunque es-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

sere trascurata nell'ottica di una reale presa in carico del paziente. Ad ogni modo, è auspicabile un utilizzo più mirato delle risorse sanitarie, anche attraverso l'integrazione delle competenze tra ospedale e territorio e tra specialisti e MMG[2,16]. Evidenze da due studi[5,15], inoltre, hanno mostrato uno scarso monitoraggio a seguito dell'impostazione della terapia da parte dello psichiatra, soprattutto nel breve termine, che è stato messo in relazione con la frequente insorgenza di patologie CM. Un'accurata valutazione del contesto in cui si inserisce la terapia con antipsicotici è sicuramente alla base di una prescrizione appropriata, sicura ed efficace, così come un attento monitoraggio permette un utilizzo puntuale delle risorse sanitarie. In generale, la prescrizione appropriata e una corretta assistenza sanitaria migliorano la qualità della vita del paziente e favoriscono il controllo dei suoi sintomi, riducendo inevitabilmente l'impatto sul SSN in termini sia di consumo di risorse sia di costo. In particolare, il risparmio economico derivante da un'ottimale prevenzione del rischio di eventi CM non può che superare l'elevato costo degli SGA. Alla luce di questi dati, risulta lecito domandarsi se tutte le prescrizioni di SGA osservate nella popolazione anziana e con un profilo di rischio cardio-metabolico elevato siano appropriate. Se da un lato l'aumento dell'uso di antipsicotici è diffuso e documentato a livello internazionale[17], dall'altro occorre riconoscere che in Italia si assiste ormai da 20 anni a una crescita non solo in-label, ma anche in ambiti controversi, ovvero nei pazienti anziani, in regimi di politerapia e per indicazioni non autorizzate, trascurando i diversi avvertimenti che si sono succeduti dal 2004 a questa parte[18].

Limiti

L'assenza di informazioni cliniche a integrazione dei dati amministrativi è uno dei maggiori limiti di questo tipo di studi. Tra le conseguenze, annoveriamo anzitutto l'inevitabile sottostima all'interno del database ReS delle persone con precedenti patologie CM o condizioni predisponenti. Infatti, i database amministrativi sanitari non registrano le informazioni contenute all'interno dei registri di patologia, dei database della medicina generale, delle cartelle cliniche ospedaliere o ambulatoriali. Inoltre, non rientra nei flussi amministrativi sanitari alcuna erogazione di assistenza a totale carico del cittadino (dall'acquisto di farmaci alle prestazioni specialistiche) o supportata dalle agenzie assicurative sanitarie. Non meno importante è la mancata identificazione della diagnosi a supporto della prescrizione dei farmaci a carico del SSN, che permetterebbe una corretta valutazione sull'insorgenza di eventi CM o di condizioni predisponenti in relazione all'appropriatezza prescrittiva. Inoltre, l'assenza di informazioni relative alla dose effettivamente assunta limita una puntuale valutazione dell'aderenza alla terapia da parte del paziente. In aggiunta, il database ReS contiene esclusivamente le informazioni relative alla mortalità intra-ospedaliera, quindi non ha consentito lo studio del tasso di mortalità complessiva nelle diverse coorti di pazienti. Anche per questi motivi, lo studio dei soli dati amministrativi sanitari non può definire un nesso di causalità tra eventi. Infine, è fondamentale sottolineare che questo tipo di analisi, che permette una visione integrata del consumo di risorse dei costi esclusivamente dalla prospettiva del SSN, esclude di fatto tutto l'aspetto degli impatti indiretti di una patologia.

CONCLUSIONI

Questa analisi real-world, nonostante alcuni limiti legati all'utilizzo dei soli dati amministrativi sanitari, ha ampliato le evidenze sulla probabilità d'insorgenza di eventi CM o di condizioni predisponenti nel medio termine dall'inizio di una terapia con SGA in pazienti che assumevano per la prima volta un trattamento antipsicotico e sui costi relativi all'assistenza sanitaria a carico del SSN. Lo sviluppo di eventi CM nei pazienti trattati con SGA rappresenta a oggi non solo un problema clinico rilevante, per l'elevato rischio di mortalità, ma anche economico, per l'impatto che la frequente gestione ospedaliera di tali patologie ha sul costo a carico del SSN. Tale aspetto dovrebbe essere tenuto in stretta considerazione nello studio di nuove terapie antipsicotiche il cui profilo di rischio cardio-metabolico dovrebbe essere indagato fin dalle prime fasi di sviluppo e per tutto il loro periodo di commercializzazione. Inoltre, la descrizione che è stata fatta della popolazione al momento della prima erogazione di SGA e in seguito al verificarsi di specifici eventi CM potrebbe risultare utile per intraprendere una riorganizzazione delle diverse fasi del percorso del paziente con disturbi psicotici o schizofrenici. Infine lo studio sottolinea come l'appropriata presa in carico del paziente e la scelta della terapia in funzione delle sue caratteristiche cliniche e del profilo di sicurezza dei singoli farmaci possano determinare un risparmio complessivo per il SSN.

Funding: questo studio ha ricevuto il supporto incondizionato di Angelini. Angelini non ha preso parte alla raccolta, all'analisi e all'interpretazione dei dati, alla scrittura del manoscritto, né alla submission dell'articolo per la pubblicazione.
Lo studio è stato presentato come abstract ai seguenti Congressi: Virtual ISPOR Europe 2020 (G. Ronconi, L. Dondi, C. Piccinni, S. Calabria, A. Pedrini, A.Capponcelli, I. Esposito, A. Maggioni, C. Barbui, N. Martini. Real World Analysis of Atypical Antipsychotics, Cardio-Metabolic Profiles and Related Costs. Value Health. 2020 Dec; 23(9):S588. doi.org/10.1016/j.jval.2020.08.1104); 40° Congresso Nazionale SIF – Società Italiana di Farmacologia marzo 2021 (G. Ronconi, S. Calabria, L. Dondi, C. Piccinni, A. Pedrini, I. Esposito, A.P. Maggioni, C. Barbui, N. Martini. Prescription Pattern of Atypical Antipsychotics and Cardio-Metabolic profile: an Italian Large Real-World Study. Pharmadvances Vol. 3 (No. 1) 2021 March, p.69. doi: 10.36118/pharmadvances.03.2021.01).

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

REFERENCES

1. Lambert TJ, Castle DJ. Pharmacological approaches to the management of schizophrenia. Med J Aust 2003; 178: S57-61.
2. Zizzi F, Italiano D, Mazzoleni F, et al. Farmaci antipsicotici: dalle evidenze alla pratica clinica. Rivista SIMG 2016; 4: 6-13.
3. De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al. Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). Eur Psychiatry 2009; 24: 412-24.
4. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. Am Fam Physician 2010; 81: 617-22.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

5. Kusumi I, Inoue S, Baba K, et al. A propensity score matching analysis for cardio metabolic risk of antipsychotics in patients with schizophrenia using Japanese claims data. BMC Psychiatry 2020; 20: 584.
6. Aguiar JP, Alves da Costa F, Egberts T, et al. The association between receptor binding affinity and metabolic side effect profile of antipsychotics and major cardio- and cerebrovascular events: a case/non-case study using VigiBase. Eur Neuropsychopharmacol 2020; 35: 30-8.
7. American Diabetes Association, American Psychiatric Association, American Association of Clinical Endocrinologists, et al. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 596-601.
8. Plesnicar BK. Personalized antipsychotic treatment: the adverse effects perspectives. Psychiatria Danubina 2010; 22: 329-34.
9. National Institute for Health and Care Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults: prevention and management. 2014.
10. WHO. ATC/DDD Index 2020. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (2020).
11. Ministero del Lavoro and della Salute e delle Politiche Sociali. Classificazione delle malattie, dei traumatismi, degli interventi chirurgici e delle procedure dagnostiche e terapeutiche. Versione italiana della ICD9-CM. 2007.
12. Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri. Principali caratteristiche dei DRG (2012). https://bit.ly/2VDWNwM
13. Ministero del Lavoro della Salute e delle Politiche Sociali. Nomenclatore prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale. Allegato 4. DPCM 12 gennaio 2017.
14. Piccinni C, Dondi L, Ronconi G, et al. Real-world data on new users of atypical antipsychotics: characterisation, prescription patterns, healthcare costs and early cardio-metabolic occurrences from a large Italian database. Eur J Clin Pharmacol 2020; 76: 1301-10.
15. Diurni M, Baranzini F, Costantini C, et al. Effetti metabolici dei farmaci antipsicotici di seconda generazione in pazienti drug-naïve: uno studio preliminare. Riv Psichiatr 2009; 44: 176-8.
16. Santo P, Lasalvia A. Fattori di rischio associati ad alterazioni del profilo metabolico nei pazienti all'esordio psicotico. Una revisione sistematica della letteratura. Riv Psichiatr 2013; 48: 197-214.
17. Hálfdánarson Ó, Zoëga H, Aagaard L, et al. International trends in antipsychotic use: a study in 16 countries, 2005-2014. Eur Neuropsychopharmacol 2017; 27: 1064-76.
18. Sultana J, Fontana A, Giorgianni F, et al. The effect of safety warnings on antipsychotic drug prescribing in elderly persons with dementia in the United Kingdom and Italy: a population-based study. CNS Drugs 2016; 30: 1097-109.

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella 1 supplementare. Criteri di categorizzazione delle tre coorti nei due anni di pregresso tra i pazienti nuovi al trattamento con antipsicotici atipici (SGA).

Individuazione dei trattati con SGA con patologie cardio-metaboliche – CM (coorte a)	
Almeno uno dei seguenti criteri	
Malattie cerebrovascolari	
Database amministrativo	**Descrizione**
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 433.x - Occlusione e stenosi delle arterie precerebrali 434.x - Occlusione delle arterie cerebrali 435.x - Ischemia cerebrale transitoria 436 - Vasculopatie cerebrali acute, mal definite 437.x - Altre e mal definite vasculopatie cerebrali
Malattie ischemiche del cuore	
Database amministrativo	**Descrizione**
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 410.x - Infarto miocardico acuto 411.x - Altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica 412 - Infarto miocardico pregresso* 413.x - Angina pectoris 414.x - Altre forme di cardiopatia ischemica cronica e/o Ricovero con intervento sul sistema cardiovascolare o procedure sui vasi sanguigni tra i seguenti: 36.x - Interventi sui vasi del cuore 00.66 - Angioplastica percutanea coronarica transluminale (PTCA) o aterectomia coronarica
Esenzione	002.414 - Affezioni del sistema circolatorio
Diabete	
Database amministrativo	**Descrizione**
Farmaceutica	Prescrizione di almeno un farmaco specifico: A10 - Antidiabetici e/o Ricetta codice esenzione uguale a 013
Esenzione	013 - Diabete mellito
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 250.x - Diabete mellito

(Continua)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.134.104.173 Mon, 29 Apr 2024, 04:08:49

(Continua) - Tabella 1 supplementare. Criteri di categorizzazione delle tre coorti nei due anni di pregresso tra i pazienti nuovi al trattamento con antipsicotici atipici (SGA).

Individuazione dei trattati con SGA che presentano condizioni predisponenti per eventi CM (coorte b)	
Almeno una delle condizioni elencate di seguito, in assenza delle patologie cardio-metaboliche della coorte a	
Dislipidemia	
Database amministrativo	**Descrizione**
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 272.x - Disordini del metabolismo dei lipidi
Esenzione	025 - Ipocolesterolemia familiare eterozigote tipo IIa e IIb – Ipercolesterolemia primitiva poligenica – Ipercolesterolemia familiare combinata – Iperlipoproteina di tipo III
Farmaceutica	Prescrizione di almeno 3 confezioni di farmaci specifici: C10A - Ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti C10B - Sostanze modificatrici dei lipidi e/o Ricetta con codice esenzione uguale a 025
Iperglicemia	
Database amministrativo	**Descrizione**
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 790.2x - Alterazioni glicemiche
Altri disturbi metabolici	
Database amministrativo	**Descrizione**
Ricoveri ospedalieri	Ricovero con diagnosi principale o secondaria tra le seguenti: 277.7 - Sindrome X dismetabolica 278.x - Sovrappeso, obesità ed altri stati di iperalimentazione
Individuazione dei trattati con SGA non affetti da patologie CM/condizioni predisponenti (coorte c)	
La coorte è stata individuata per esclusione dei soggetti che presentavano patologie CM e/o condizioni predisponenti dalla coorte totale dei nuovi trattati con SGA	

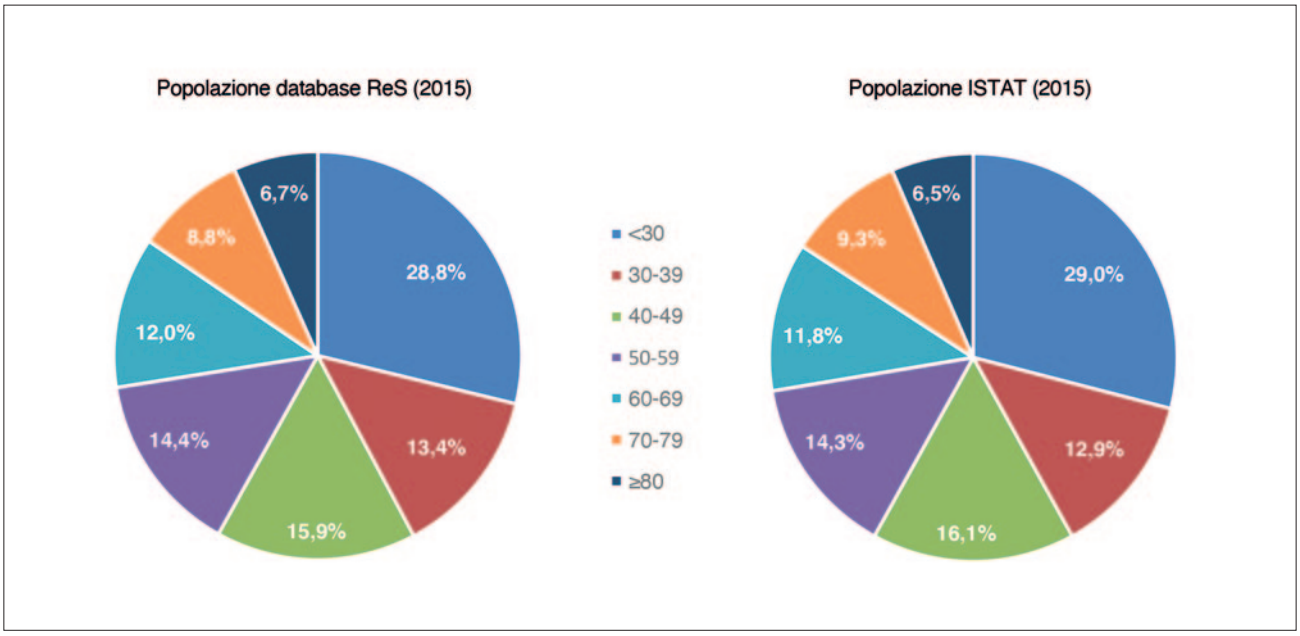

Figura 1 supplementare. Distribuzione percentuale della popolazione italiana nel 2015 per fascia d'età, nel database ReS e secondo l'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT).