

STUDIO SULLA PERSISTENZA DEI TRATTAMENTI PSICOFARMACOLOGICI NEI PAZIENTI CON DISTURBI MENTALI GRAVI IN REGIONE LOMBARDIA

OBIETTIVO PRIMARIO

L'obiettivo primario dello studio è quello di valutare la persistenza dei trattamenti psicofarmacologici nei pazienti con diagnosi di depressione, schizofrenia o disturbo bipolare presi in carico dai servizi di salute mentale lombardi ed identificarne i determinanti.

Obiettivi specifici sono:

- (1) Stimare la persistenza dei trattamenti psicofarmacologici nell'anno successivo all'inizio del trattamento nei pazienti trattati per depressione, schizofrenia o disturbo bipolare nei servizi psichiatrici della Regione Lombardia.
- (2) Identificare i fattori che si associano alla non persistenza, separatamente per le tre patologie.

DEFINIZIONI

Trattamenti farmacologici

Antidepressivi: ATC N06A

N06AA [Non-selective monoamine reuptake inhibitors](#)

N06AB [Selective serotonin reuptake inhibitors](#)

N06AF [Monoamine oxidase inhibitors, non-selective](#)

N06AG [Monoamine oxidase A inhibitors](#)

N06AX [Other antidepressants](#)

Antipsicotici: ATC N05A (escluso N05AN)

N05AA [Phenothiazines with aliphatic side-chain](#)

N05AB [Phenothiazines with piperazine structure](#)

N05AC [Phenothiazines with piperidine structure](#)

N05AD [Butyrophenone derivatives](#)

N05AE [Indole derivatives](#)

N05AF [Thioxanthene derivatives](#)

N05AG [Diphenylbutylpiperidine derivatives](#)

N05AH [Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines](#)

N05AL [Benzamides](#)

N05AX [Other antipsychotics](#)

Stabilizzatori dell'umore: METTEREI SOLO GLI ANTIEPILETTICI CHE SONO UTILIZZATI COME STABILIZZATORI ALTRIMENTI RISCHIAMO DI MISURARE LA PERSISTENCE DEL TRATTAMENTO PER LA EPILESSIA

N05AN01 [lithium](#)

N03AF01 [carbamazepine](#)

N03AG01 [valproic acid](#)

N03AF02 [oxcarbazepine](#)

N03AX09 [lamotrigine](#)

N03AX11 [topiramate](#)

N03AX12 [gabapentin](#)

N03AX16 [pregabalin](#)

Gruppi diagnostici

Depressione: Codici ICD-10: 32.XX, 33.XX, 34.1X, 34.8X, 34.9X, 38.1, 38.8, 41.2, 43.20, 43.21

Schizofrenia: Codici ICD-10: 2X.XX

Disturbo bipolare: Codici ICD-10: 30.XX, 31.XX, 34.0X, 38.0X

MATERIALI E METODI

FONTE DEI DATI: Sono selezionati i pazienti che in un periodo indice (1 gennaio-31 dicembre 2007) hanno ricevuto almeno una prestazione psichiatrica ed hanno una delle diagnosi di interesse, informazioni riportate nel database PSICHE. Incrociando il database PSICHE con l'archivio della farmaceutica si selezionano i pazienti che hanno preso almeno una prescrizione appropriata (antidepressivi per depressione, antipsicotici per schizofrenia, stabilizzatori dell'umore/antipsicotici per disturbo bipolare), la prima delle quali è la *prescrizione indice*, ottenendo così i trattati nel 2007. Valutando la presenza di prescrizioni, relative alla patologia in esame, nell'anno precedente la prescrizione indice, si ottengono i trattati incidenti nel 2007: si ottengono quindi tre coorti generate dai trattati incidenti. Data la struttura di PSICHE (una diagnosi per ogni paziente) ogni paziente finisce in una ed una sola delle tre coorti.

FOLLOW-UP: Ogni paziente viene seguito dalla data della prescrizione indice fino al primo dei seguenti eventi: morte/emigrazione, fine dello studio (un anno dopo la prescrizione indice), interruzione della terapia farmacologica (definita sotto).

DEFINIZIONE DELL'EVENTO: Per ogni paziente viene valutata la non persistenza (o interruzione) al trattamento farmacologico ad un anno, in particolare si valuta se ha avuto un'interruzione entro i 365 giorni dalla prescrizione indice, e la data associata. Un episodio di interruzione avviene se il paziente sperimenta un gap di almeno 30 tra la fine della copertura farmacologica di una prescrizione (desunta dalla relativa DDD) e l'inizio della successiva. L'interruzione è ovviamente valutata rispetto al trattamento farmacologico relativo a quel gruppo diagnostico ovvero antidepressivi per i depressi, antipsicotici per gli schizofrenici, stabilizzatori dell'umore/antipsicotici per i bipolari. Per i vari metodi di interruzione possibili si rimanda all'*Appendice*, dove sono riportate tutte le varianti nei criteri

Da notare che si è lavorato a livello di gruppo di farmaci, ovvero il passaggio da un antipsicotico ad un altro non è un'interruzione ma una persistenza, non è quindi stata valutata la persistenza al singolo farmaco di elezione (preso in prescrizione indice). In questa analisi per “grande classe di farmaci” si recluta sia chi inizia con monoterapia sia chi inizia con politerapia; quando si effettuerà un'analisi per principio attivo per semplicità magari sarà il caso di selezionare solo i pazienti che iniziano in monoterapia. Una volta costruita la persistenza è stata riportata in periodi d'interesse, ovvero a 30, 60, 90, 180 e 365 gg dalla data indice (*Tabella 2*) e rappresentata tramite un curva di sopravvivenza (*Figura*). Tutte le analisi sono state effettuate separatamente in ognuna delle 3 coorti (sono pazienti con patologie diverse, non ha senso combinarli).

ANALISI STATISTICA: Per valutare i determinanti della mancata persistenza (interruzione) è stato interpolato un modello multivariato di regressione di Cox. E' stato quindi stimato l'Hazard Ratio (e Intervallo di Confidenza al 95%) di interrompere la terapia per ogni variabile di interesse rispetto ad una categoria di riferimento, corretta per la presenza delle altre covariate. Sono stati stimati tre modelli separatamente, uno per ogni categoria diagnostica.

Variabile dipendente: interruzione ad un anno.

Variabili indipendenti: classe d'età, sesso, schizofrenia 20 vs resto (nel gruppo della schizofrenia), anni di istruzione (in classi), condizione lavorativa, stato coniugale, istruzione (in classi di anni), grado di urbanizzazione della città di residenza (secondo categorie Eurostat), presenza di almeno un ricovero psichiatrico nei 5 anni precedenti, presenza di almeno un ricovero per problemi di dipendenza nei 5 anni precedenti, utilizzo di servizi psichiatrici durante il follow-up, utilizzo di servizi psicologici durante il follow-up, grado di comorbidità nell'anno precedente la prescrizione indice (Charlson Index: un punteggio desunto dai ricoveri che riassume il grado di comorbidità totale).

RISULTATI: Le caratteristiche della coorte sono riportate nella *Tabella 1* presente nel file Table_1_3.xls, la persistenza a 30, 60, 90, 180 e 365 gg e le relative curve di sopravvivenza sono riportate in *Tabella 2* e in *Figura* (non ce ne saranno altre di figure). I RR aggiustati (e IC95%) stimati dai tre modelli di regressione sono riportati in *Tabella 3* (Table_1_3.xls).

L'ordine in cui sarebbero da presentare figure e tabelle nel lavoro sarebbe Tabella 1, Tabella 2, Figura, Tabella 3.

COMMENTO: Abbiamo scelto di includere in questa bozza un appendice corposo per mostrare che, utilizzando diversi metodi di calcolo della persistence, ognuno con un suo razionale proprio, variando il gap utile tra una prescrizione e la successiva dai 30 ai 60 giorni non ci sono differenze sconvolgenti. La cosa ci conforta e supporta il fatto che, a conti fatti, il metodo scelto non dovrebbe modificare più di tanto i risultati. Abbiamo alla fine scelto il metodo 6 (l'ultimo) in quanto il più conservativo possibile nella definizione di mancata persistence. In altre parole al massimo è possibile una sovrastima dei persistenti; di contro coloro i quali vengono definiti non persistenti lo sono di certo. Per il resto vi rimando alla tabelle 1,2,3 e alla figura. La tabella qui sotto è utile a noi per ricostruire come si è arrivati alla coorte dei trattati.

Analisi preliminare: criteri di reclutamento e confronto tra diversi criteri per definire la persistenza in trattamento (dati per uso personale)

Reclutamento della coorte

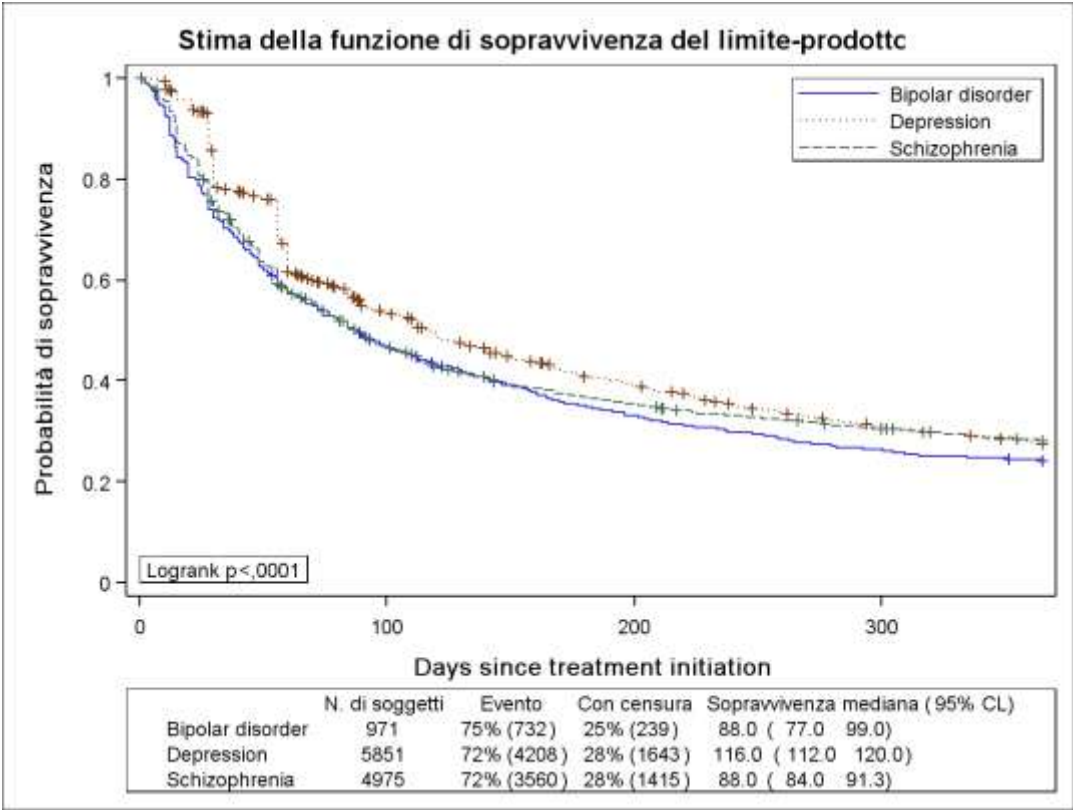
	Depressione	Schizofrenia	Disturbo bipolare
Pz trattati nei dsm lombardi nel 2007 (si tratta già di pz riconducibili, ovvero già linkati con l'anagrafica assistiti)	109.969 (totale dei 3 gruppi)		
58.340 (53,1%) pz con una delle 3 diagnosi d'interesse nel 2007 (ogni paziente ha una sola diagnosi)	26.067	25.745	6.528
41.406 (71%) pz con almeno una prescrizione di un farmaco d'interesse nel 2007	19.498 (74,8%)	16.625 (64,6%)	5.283 (80,9%)
12.027 (29,8%) pz trattati incidenti nel 2007 (ovvero senza prescrizioni l'anno precedente la prescrizione indice)	5.873 (30,1%)	5.010 (30,1%)	976 (18,5%)
11.797 (99,5%) pz con data uscita superiore alla prescrizione indice (ovvero non sono errori)	5.851 (99,6%)	4.975 (99,3%)	971 (99,5%)

Tabelle e Figura da includere nell'articolo

Table 2 Percentage of patients who were not persistent 30, 90, 180 and 365 day after treatment initiation

patients (%) who interrupted pharmacological treatment after				
	30 days	90 days	180 days	365 days
Depression	1260 (21.5)	2633 (45.0)	3444 (58.9)	4208 (71.9)
Schizophrenia	1299 (26.1)	2552 (51.3)	3143 (63.2)	3560 (71.6)
Bipolar disorder	270 (27.8)	499 (51.4)	632 (65.1)	732 (75.4)

Figure Duration of first episode of pharmacological treatment among patients with depression, schizophrenia and bipolar disorder¹



¹ Figura sul modello di Lu e al, Eur J Clin Pharmacol, DOI 10.1007/s00228-011-1087-3

Appendice: valutazione della persistence utilizzando diversi criteri

1) Metodo grezzo

Le prescrizioni avvenute lo stesso giorno sono raggruppate e i giorni di copertura sommati tra le prescrizioni relative allo stesso giorno (senza distinzioni di AIC/ATC); ogni prescrizione è confrontata con la successiva utilizzando le date prescrizioni (e i relativi giorni di copertura) originali

NB. NON si fa alcuna differenza tra farmaci

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

	Interruzione del trattamento farmacologico (%)			
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1344 (23.7)	2825 (49.7)	3763 (66.3)	4654 (82)
Schizofrenia	1406 (28.3)	2803 (56.3)	3484 (70)	3937 (79.1)
Disturbo Bipolare	466 (35.5)	875 (66.7)	1053 (80.3)	1157 (88.2)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

	Interruzione del trattamento farmacologico (%)			
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1055 (18.6)	2250 (39.6)	3092 (54.5)	4031 (71)
Schizofrenia	1045 (21)	2135 (42.9)	2799 (56.3)	3336 (67.1)
Disturbo Bipolare	343 (26.1)	680 (51.8)	890 (67.8)	1055 (80.4)

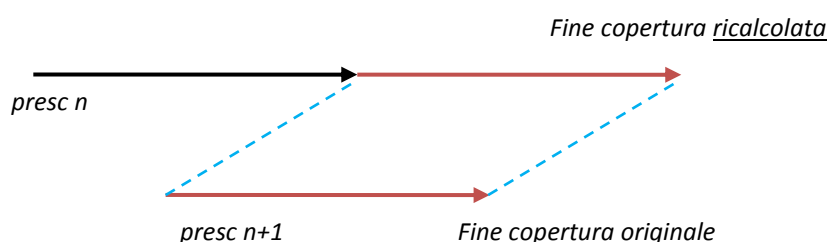
2) Metodo intermedio

Le prescrizioni avvenute lo stesso giorno sono raggruppate e i giorni di copertura sommati tra le prescrizioni relative allo stesso giorno (senza distinzioni di AIC/ATC); ogni prescrizione è confrontata con la successiva utilizzando le date prescrizioni (e i relativi giorni di copertura) originali

MA se la data della (n+1)-esima prescrizione è inferiore alla fine della copertura della n-esima prescrizione (vedi figura) la fine della copertura dalla (n+1)-esima prescrizione viene traslata in avanti conseguentemente.

NB. NON si fa alcuna differenza tra farmaci

È una stima della persistenza piuttosto conservativa in quanto i periodi di sovrapposizione tra diversi farmaci vengono a tutti gli effetti sommati e/o traslati in avanti (vedi figura) anche se il paziente ha assunto una terapia combinata



Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

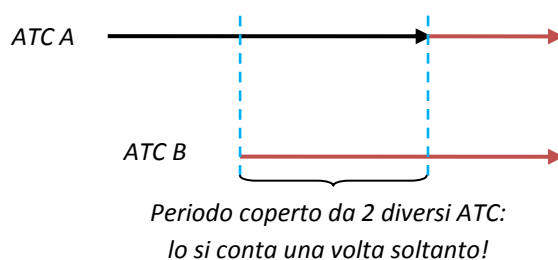
Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1329 (23.4)	2654 (46.7)	3431 (60.4)	4153 (73.1)
Schizofrenia	1389 (27.9)	2672 (53.7)	3265 (65.6)	3654 (73.5)
Disturbo Bipolare	462 (35.2)	836 (63.7)	1007 (76.8)	1098 (83.7)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1043 (18.4)	2140 (37.7)	2901 (51.1)	3705 (65.2)
Schizofrenia	1033 (20.8)	2046 (41.1)	2663 (53.5)	3170 (63.7)
Disturbo Bipolare	340 (25.9)	650 (49.5)	852 (64.9)	1010 (77)

3) Metodo “raffinato”

Questa volta le prescrizioni avvenute nella stessa data non sono raggruppate, a meno che non appartengano allo stesso ATC. Viene invece tenuta, tra le prescrizioni avvenute lo stesso giorno, solo quella con la DDD maggiore (di modo da avere tutte le prescrizioni con date diverse). Come nel precedente metodo con la differenza che, ogni volta che una prescrizione viene confrontata con le successive si valuta anche se sono relative ad ATC uguali. In tal caso si procede come nel metodo intermedio, in caso contrario (ATC diversi) il periodo coperto da entrambi gli ATC viene contato UNA SOLA VOLTA (vedi figura).



Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1374 (24.2)	2746 (48.4)	3547 (62.5)	4332 (76.3)
Schizofrenia	1411 (28.4)	2729 (54.9)	3320 (66.7)	3738 (75.1)
Disturbo Bipolare	465 (35.4)	850 (64.8)	1024 (78.1)	1126 (85.8)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1078 (19)	2197 (38.7)	2969 (52.3)	3815 (67.2)
Schizofrenia	1047 (21.1)	2083 (41.9)	2708 (54.4)	3226 (64.8)
Disturbo Bipolare	342 (26.1)	659 (50.2)	861 (65.6)	1023 (78)

4) Metodo “raffinatissimo” (ovvero metodo raffinato comprendente ricoveri)

Come nel precedente metodo solo che vengono aggiunti i ricoveri (di qualsiasi natura purchè ordinari) considerati come giorni di copertura farmacologica. Il ricovero si sovrappone alla prescrizione pre-ricovero, mentre la prescrizione post ricovero si somma al periodo di ricovero

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

	Interruzione del trattamento farmacologico (%)			
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1313 (23.1)	2668 (47)	3464 (61)	4235 (74.6)
Schizofrenia	1342 (27)	2645 (53.2)	3254 (65.4)	3672 (73.8)
Disturbo Bipolare	421 (32.1)	820 (62.5)	999 (76.1)	1104 (84.2)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

	Interruzione del trattamento farmacologico (%)			
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1009 (17.8)	2111 (37.2)	2901 (51.1)	3734 (65.8)
Schizofrenia	979 (19.7)	1986 (39.9)	2631 (52.9)	3167 (63.7)
Disturbo Bipolare	300 (22.9)	616 (47)	831 (63.3)	1004 (76.5)

5) Metodo conservato + ricoveri (ovvero metodo intermedio più ricoveri)

È analogo al metodo 2, ovvero le prescrizioni avvenute lo stesso giorno sono raggruppate e i giorni di copertura sommati tra loro (a prescindere dall'ATC e dall'AIC). La differenza è che vengono inclusi anche i ricoveri ordinari (in qualsivoglia reparto) ed i giorni di degenza sono considerati giorni di copertura. Importante notare che i giorni di sovrapposizione tra prescrizioni e ricoveri sono sempre sommati.

È di fatto il metodo più conservativo tra tutti

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1262 (22.2)	2585 (45.5)	3373 (59.4)	4093 (72.1)
Schizofrenia	1318 (26.5)	2594 (52.1)	3204 (64.4)	3614 (72.6)
Disturbo Bipolare	415 (31.6)	795 (60.6)	981 (74.8)	1084 (82.6)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	976 (17.2)	2059 (36.3)	2842 (50)	3647 (64.2)
Schizofrenia	959 (19.3)	1947 (39.1)	2581 (51.9)	3117 (62.7)
Disturbo Bipolare	297 (22.6)	601 (45.8)	818 (62.4)	987 (75.2)

6) Metodo conservato + ricoveri (ovvero metodo intermedio più ricoveri) + ricoveri residenziali

Come nel caso precedente solo che, a differenza dei casi precedenti, oltre ai ricoveri non residenziali di qualsivoglia natura (ovvero quelli riportati nelle SDO) si utilizzano anche i ricoveri residenziali desunti da psiche.

È ancora più conservativo del metodo precedente

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 30 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	1262 (22.2)	2582 (45.5)	3366 (59.3)	4083 (71.9)
Schizofrenia	1299 (26.1)	2552 (51.3)	3143 (63.2)	3560 (71.6)
Disturbo Bipolare	412 (31.4)	786 (59.9)	965 (73.6)	1071 (81.6)

Interruzione (mancata persistence) valuta utilizzando gap di 60 giorni

Interruzione del trattamento farmacologico (%)				
	a 30 giorni	a 90 giorni	a 180 giorni	a 365 giorni (poco sensato per la depressione)
Depressione	976 (17.2)	2056 (36.2)	2832 (49.9)	3635 (64)
Schizofrenia	938 (18.9)	1905 (38.3)	2516 (50.6)	3056 (61.4)
Disturbo Bipolare	295 (22.5)	593 (45.2)	806 (61.4)	974 (74.2)

Figura: Persistenza dei trattamenti farmacologici per depressione, schizofrenia e disturbo bipolare a 12 mesi dall'inizio (utilizzando gap 30 gg prima e 60 gg poi).
Dopo attente analisi è stato scelto il metodo 6 con gap a 30 gg

