

Analisi costo-conseguenze dello switch terapeutico da antipsicotici orali a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento farmacologico della schizofrenia

Cost-consequences analysis of switching from oral antipsychotics to long-acting risperidone in the treatment of schizophrenia

L. Degli Esposti¹, D. Sangiorgi¹, L. Ferrannini², F. Spandonaro³, R. Di Turi⁴, G. Cesari⁵, G. Limonta⁶, S. Buda¹

¹ CliCon S.r.l. Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna; ² Dipartimento Salute Mentale e Dipendenze, Azienda Sanitaria Locale n. 3, Genova e Past Presidente Società Italiana di Psichiatria; ³ Facoltà di Economia, Università di Roma "Tor Vergata"; ⁴ Direttore UOC Farmacia Ospedaliera e UOCI Ass. Farmaceutica Territoriale, Asl Roma D; ⁵ Direttore U.F. Salute Mentale, Azienda Sanitaria Locale 8, Arezzo; ⁶ Direttore Dipartimento di Salute Mentale e delle Dipendenze Patologiche, Azienda Sanitaria Locale Piacenza

Summary

Objectives

Lack of treatment adherence in schizophrenia often leads to an increase in relapses and, consequentially, to an increase in direct healthcare costs (e.g., hospitalizations). The aim of the SMART study (Schizophrenia Medications Adherence: long-acting Risperidone versus other Therapies) was to assess the variation in total direct health-related costs among schizophrenic patients switching from oral antipsychotics to long-acting injectable risperidone (LA-risperidone).

Materials and methods

A multicentre, retrospective, observational cohort study based on administrative databases from 4 local health units was conducted. Patients with a diagnosis of schizophrenia with a first prescription of LA-risperidone between January 1, 2007 and December 31, 2008 and a previous treatment with oral antipsychotics were enrolled. Direct medical costs (drugs, hospitalizations, Department of Mental Health services, outpatient specialist services) were evaluated during the 12 months preceding and following the date of inclusion (Fig. 1).

Results

A total of 157 patients were enrolled, 85 males and 72 females, aged 46 ± 14 years (Table I). Total mean disease-related costs

per patient were € 5942.54 during the period preceding LA-risperidone and € 5385.88 after switching (-€ 556.66, -9.4%) (Table III). The cost increase for antipsychotic drugs (from € 401.78 to € 2356.30, $p < 0.001$) was offset by a cost reduction for assisted-living (from € 287.61 to € 236.49, $p = 0.573$), congregate housing (from € 2113.38 to € 1132.48, $p = 0.007$), Department of Mental Health services (from € 300.30 to € 278.33, $p = 0.555$) and hospitalizations (from € 2767.26 to € 1313.30, $p < 0.001$); we registered a decrease in hospital mean length of stay (from 10.6 days to 4.6, $p < 0.001$) and the number of hospitalizations per patient (from 0.70 to 0.37, $p < 0.001$); 44% patients were hospitalized during the period preceding LA-risperidone and 20% after switching (Table II). The costs for services unrelated to schizophrenia showed no significant differences (from € 439.54 to € 518.28). The level of treatment adherence increased from $36.4\% \pm 30.5\%$ to $61.4\% \pm 30.1\%$ (Fig. 2).

Conclusions

Therapy with LA-risperidone appears to be cost saving, especially considering the reduction in costs of hospitalizations due to increased adherence.

Key words

Antipsychotics • Real-life practice • Cost-efficacy • Long-acting risperidone • Schizophrenia • Switching

Introduzione

La schizofrenia è un disturbo mentale cronico con una prevalenza compresa fra lo 0,5 e l'1% nella popolazione adulta^{1,2}. Il disturbo è caratterizzato dalla presenza di sintomi complessi che possono portare a disfunzioni relativamente a relazioni interpersonali, lavoro e cura di sé, con frequenti esacerbazioni che spesso richiedono ricovero in ospedale, e a un progressivo deterioramento della personalità del paziente e delle abilità socia-

li. Sebbene i farmaci antipsicotici atipici orali abbiano portato a un migliore profilo di tollerabilità rispetto ai tipici, il 20-50% circa dei pazienti soffre di frequenti ricadute dopo un iniziale miglioramento dei sintomi. Il maggior rischio di ricaduta è presumibilmente derivante da una parziale o mancata aderenza alla terapia^{3,4}.

La non aderenza alla terapia nella schizofrenia è principalmente associata a una scarsa risposta al trattamento, e provoca un conseguente aumento del rischio

Correspondence

Luca Degli Esposti, CliCon S.r.l., Via Salaria 36, 48121, Ravenna, Italia • Tel. +39 0544 38393 • Fax +39 0544 212699 • E-mail: luca.degliestposti@clicon.it

di ricaduta e di riospedalizzazione e un utilizzo più frequente delle strutture psichiatriche di emergenza⁵⁻⁷. La gestione a lungo termine della schizofrenia richiede pertanto un approccio integrato comprendente diverse modalità terapeutiche, fondate sui principi dell'appropriatezza nelle sue varie dimensioni, e atte a migliorare l'*effectiveness* del trattamento e dovrebbe adottare parallelamente misure comportamentali e farmacologiche per favorire l'aderenza⁸. Le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (UK) 2009⁹ suggeriscono di considerare la terapia farmacologica antipsicotica di tipo iniettivo (*Long-Acting Injection*, LAI) per evitare la non aderenza celata (sia intenzionale, sia non intenzionale) alla terapia farmacologica antipsicotica quando questa diventa una priorità clinica nell'ambito del trattamento.

Diverse terapie farmacologiche, tra cui flufenazina, aloperidolo, risperidone, olanzapina e paliperidone, sono disponibili come formulazioni LAI. Tra queste, risperidone è il primo antipsicotico di seconda generazione (atipico) a essere disponibile in questa formulazione.

I vantaggi delle formulazioni iniettabili a rilascio prolungato sono sostanzialmente riconducibili a una riduzione della percentuale di non aderenza e conseguente riaccutizzazione clinica e alla consapevolezza immediata della non aderenza qualora il paziente tralasciasse una dose¹⁰. Inoltre, i risultati delle meta-analisi hanno supportato la superiorità della terapia farmacologica LAI rispetto a quella per via orale nel ridurre le percentuali di ricaduta e di riospedalizzazione¹¹.

Per i motivi sopra elencati, risulta interessante valutare se a fronte dell'immediato e inevitabile aumento dei costi diretti sostenuti per il trattamento farmacologico con antipsicotici a rilascio prolungato, possa corrispondere una variazione degli altri costi diretti (ospedalizzazioni, visite, accessi al DSM) nel breve-medio periodo, derivante dall'impatto favorevole delle formulazioni oggetto di studio sul decorso clinico della patologia in analisi¹²⁻¹⁸.

Obiettivi

Questo studio si è proposto di quantificare, da un punto di vista economico, in base alla valorizzazione dei costi diretti sostenuti a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), il costo del paziente affetto da schizofrenia. In particolare, si è voluto valutare il differenziale di costo dei pazienti che eseguono uno switch (modifica del trattamento) passando da un antipsicotico orale a trattamento con risperidone a rilascio prolungato (RP); sono stati a tal fine considerati tutti i costi diretti (trattamenti farmacologici, test diagnostici, visite specialistiche e ricoveri ospedalieri).

Si è inoltre analizzato l'eventuale cambiamento nei livelli di aderenza alla terapia per i due periodi in esame.

Materiali e metodi

Dati

I dati utilizzati per le analisi sono stati ricavati dagli archivi amministrativi di quattro Aziende Sanitarie Locali (ASL) afferenti alle regioni Emilia-Romagna, Toscana e Lazio, per un totale di circa 1.480.000 assistibili. Sono stati analizzati i seguenti archivi: *Anagrafe assistibili*, contenente i dati anagrafici dei pazienti; *Archivio delle prescrizioni*, contenente tutte le informazioni relative alla singola prescrizione, come ad esempio il codice ATC (*Anatomical-Therapeutic-Chemical*) del farmaco prescritto, il numero di confezioni, il numero di unità per confezione, la dose, il costo unitario e la data di prescrizione; *Scheda di Dimissione Ospedaliera* (SDO), contenente le informazioni alla dimissione per ogni ricovero, in particolare data di ammissione e di dimissione, diagnosi principale e accessorie, codificate in accordo all'*International Classification of Diseases*, IX Revisione, Clinical Modification (ICD-9-CM); *archivio del Sistema Informativo della Salute Mentale* (SISM) includente le diagnosi (codifica ICD-10-CM), le prestazioni erogate dai Dipartimenti di Salute Mentale (DSM) e la data della prestazione; *Assistenza Specialistica Ambulatoriale* (ASA), registra le prestazioni specialistiche (visite, test di laboratorio, test diagnostici) erogati al paziente oggetto delle analisi, la data della prestazione e la quantità della singola prestazione erogata.

L'identificativo anonimo del paziente contenuto in ogni archivio ha permesso il *linkage* tra i vari database. Non è stato fornito alcun dato sensibile del paziente che potesse permettere di risalire al singolo soggetto. I comitati etici delle singole ASL in analisi hanno approvato lo studio.

Identificazione dei pazienti in analisi

Lo studio qui presentato è uno studio di coorte retrospettivo, includente tutte le informazioni relative a prescrizioni, prestazioni ambulatoriali e ospedalizzazioni avvenute durante il periodo di analisi per i soggetti con diagnosi di schizofrenia (codici ICD10 F20-F29) e trattati con risperidone RP (codice ATC N05AX08) e con età ≥ 18 anni.

I pazienti sono stati inclusi nell'analisi se, nel periodo 1 gennaio 2007 - 31 dicembre 2008 (periodo di arruolamento), avevano almeno una prescrizione di risperidone RP e se erano stati trattati con un antipsicotico orale nei 12 mesi precedenti la data di inclusione (periodo pre-switch).

La data di arruolamento di ogni singolo soggetto viene definita come la data all'interno del periodo di arruolamento in cui il paziente presentava la prima prescrizione di risperidone RP; vengono esclusi gli eventuali pazienti già in trattamento con risperidone RP alla data di arruolamento.

Pazienti trasferiti ad altra ASL o deceduti durante il periodo di follow-up (un anno a partire dalla data di arruolamento) sono stati esclusi dall'analisi.

Tutte le analisi quindi sono state svolte confrontando i 12 mesi precedenti la data di arruolamento (pre-switch) con i 12 mesi successivi (periodo post-switch), considerando nell'individuazione di quest'ultimo periodo un intervallo di 2 mesi per poter correggere i *protopathic bias*, descritto nel seguito.

Questo particolare disegno dello studio, riconducibile di fatto a un'analisi *cross-over*, si è reso necessario al fine di poter escludere eventuali *bias* non controllabili, quali ad esempio l'assenza di un indicatore specifico della gravità del paziente; il disegno utilizzato segue l'impostazione di un altro studio con obiettivi sovrapponibili pubblicato ².

Diagnosi

La diagnosi oggetto di studio (schizofrenia) è stata individuata da due distinti archivi: in prima battuta si è considerato l'archivio del Sistema Informativo della Salute Mentale; alle diagnosi qui reperite, sono state aggiunte le diagnosi di dimissione (primaria o accessoria) provenienti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera, ricercate nell'intervallo precedente il periodo di analisi; questa scelta è dettata dalla necessità di individuare anche quei pazienti che non effettuano accessi presso i Centri di Salute Mentale (CSM), ma che sviluppano una ricaduta e pertanto sono assistiti in ospedale dai Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC).

Protopathic bias

Al fine di garantire che i costi associati alle due differenti terapie siano correttamente assegnati al relativo periodo, è stato introdotto un intervallo tra i due sottoperiodi in esame pari a due mesi, allo scopo di minimizzare il *protopathic bias*, ovvero la probabilità di ricondurre al farmaco precedente un evento (e conseguente ricovero) occorso immediatamente dopo l'introduzione del nuovo farmaco ¹⁹.

Tutte le analisi quindi sono state svolte confrontando l'anno precedente rispetto alla data di arruolamento e il periodo incluso tra due e quattordici mesi successivi tale data (Fig. 1).

Costi

I costi rilevati dagli archivi in analisi sono stati suddivisi in inerenti e non inerenti la patologia in analisi.

Per i costi inerenti, sono state considerate tutte le prestazioni fornite dai Dipartimenti di Salute Mentale; all'interno di queste, si è posta particolare attenzione agli accessi presso le strutture residenziali a varia intensità di cura (dalle comunità terapeutiche agli appartamenti assistiti) e alle strutture semiresidenziali (centri diurni riabilitativi e con progetti mirati all'acquisizione di competenze socio-lavorative).

Sono state inoltre considerate inerenti le seguenti prestazioni erogate in regime ambulatoriale: valutazione funzionale (globale, segmentaria, monofunzionale) con scala psico-comportamentale, colloquio psicologico clinico, visita psichiatrica, visita psichiatrica per controllo, psicoterapia (individuale, familiare, di gruppo), esame psicodiagnostico.

Altri costi inerenti sono dati dagli antipsicotici (codice ATC N05A) e altri farmaci del Sistema Nervoso Centrale (altri codici ATC N).

Per quanto concerne le ospedalizzazioni, sono stati considerati inerenti i ricoveri avvenuti presso il Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC, individuato sia come reparto di ammissione che di dimissione) o con codice di patologia di dimissione (primaria o accessoria) la schizofrenia o disturbi inerenti (codici ICD9 295, 297, 298) o con codice DRG = 430 (psicosi); sono poi state considerate inerenti tutte le ospedalizzazioni per motivi psichiatrici (codici ICD9 da 290.X a 319.X), in accordo alla metodologia proposta da Weiden et al. ²⁰.

Per i trattamenti, è stato considerato il prezzo di fustella al momento dell'acquisto del farmaco; le prestazioni ambulatoriali sono state valorizzate tramite nomenclatore

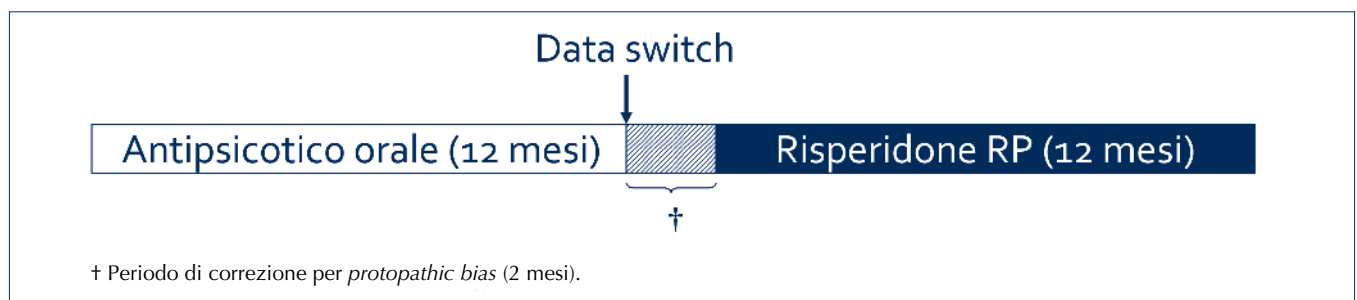


FIGURA 1.
Disegno dello studio. *Study design*.

tariffario regionale; per quanto riguarda i ricoveri, la tariffa della singola ospedalizzazione deriva direttamente dal DRG assegnato regionalmente, eventualmente migliorato nel caso in cui l'ospedalizzazione abbia richiesto giornate di degenza oltre il valore soglia del singolo DRG.

Aderenza al trattamento

L'aderenza al trattamento è stata calcolata mediante il metodo di Catalan ²¹.

Con questo criterio, il periodo di farmacoutilizzazione viene suddiviso in sottoperiodi individuati sulla base della data di acquisto del farmaco (desunta dagli archivi delle prescrizioni farmaceutiche).

La copertura terapeutica del sottoperiodo viene calcolata aggiungendo alla data di acquisto il numero di giorni di trattamento coperti dai farmaci prescritti più un periodo di tolleranza.

La prescrizione vicina alla fine del follow-up contribuisce solo per i giorni in cui il paziente è all'interno del periodo di studio.

La copertura è calcolata sommando i sottoperiodi correttamente coperti e dividendo per la durata del follow-up.

Analisi statistiche

Le variabili continue vengono riportate come media \pm deviazione standard (mediana e range ove necessario) e confrontate col test T di Student; le variabili categoriche vengono riportate come numero assoluto e percentuali e confrontate tramite test di McNemar.

P-values inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Tutte le analisi sono state svolte utilizzando SPSS-Windows versione 18.0.

Risultati

Sono stati arruolati 157 pazienti, 85 maschi (54%) e 72 femmine (46%), con un'età media di $46,0 \pm 14,3$ anni (Tab. I), per i quali si è registrato uno switch a risperidone RP nei periodi di analisi, campione corrispondente al profilo dei casi trattati dai Dipartimenti di Salute Mentale italiani.

Per quanto riguarda gli accessi ospedalieri relativi a questi pazienti, si è passati da 110 ospedalizzazioni nei 12 mesi precedenti lo switch verso risperidone RP (con una media per paziente pari a 0,70) a 58 ricoveri complessivi nel periodo risperidone RP (media 0,37 per paziente) ($p = 0,001$). Le giornate complessive di ricovero sono state per i due periodi in esame rispettivamente pari a 1,664 (con una media di 10,6 giorni per paziente) e 719 (media di 4,6) ($p = 0,001$).

I pazienti ospedalizzati nel periodo pre-switch sono stati 69 (43,9%), mentre nel periodo successivo lo switch sono stati 32 (20,4%) ($p < 0,001$).

La media della durata del singolo ricovero è invece stata

TABELLA I.

Caratteristiche demografiche dei pazienti in analisi.
Demographic characteristics of patients.

Pazienti		157
Età (media \pm DS)		$46,0 \pm 14,3$
Maschi	N. (%)	85 (54,1%)
	Età (media \pm DS)	$43,1 \pm 14,3$
Femmine	N. (%)	72 (45,9%)
	Età (media \pm DS)	$49,3 \pm 13,7$

TABELLA II.

Accessi ospedalieri e al DSM. *Hospitalizations and Mental Health Service admissions.*

		Antipsicotico orale	Risperidone RP
Pazienti		157	157
Ospedalizzazioni	N.	110	58
	Media per paziente*	0,70	0,37
Giornate di ricovero	Totale	1.664	719
	Media per paziente*	10,6	4,6
Pazienti ospedalizzati	N.	69	32
	%*	43,9%	20,4%
Durata media del ricovero, giorni*		15	12
Semiresidenzialità	Giorni totali	422	347
	Media per paziente	2,69	2,21
Residenzialità	Giorni totali	2.370	1.270
	Media per paziente*	15,10	8,09

* $p < 0,05$.

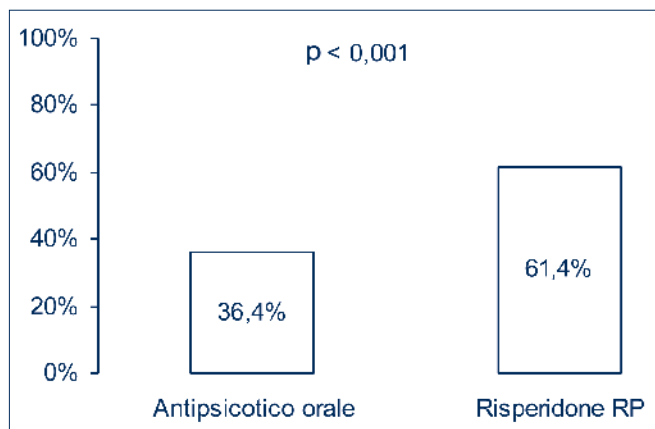


FIGURA 2.
Aderenza al trattamento. *Adherence to therapy.*

di 15 e 12 giornate rispettivamente per i due periodi analizzati ($p < 0,001$).

Per quanto riguarda invece gli accessi presso le strutture del DSM, considerando congiuntamente pazienti che hanno e che non hanno usufruito di tali prestazioni, si è passati da 422 giornate trascorse in regime di semiresidenzialità (media di 2,7 giornate per paziente) a 347 (media di 2,2) ($p = 0,573$); per la residenzialità, tali valori si attestano invece a 2.370 giornate nel periodo pre-switch (media di 15,1 giornate per paziente) a 1.270 (media di 8,1) ($p = 0,007$) (Tab. II); in particolare, per i soli pa-

zienti che hanno effettuato accessi alle strutture del DSM, si è passati da una media di 28,1 giornate trascorse in regime di semiresidenzialità (riferite a 15 pazienti) a una media di 26,7 (riferite a 13 pazienti); per la residenzialità, tali valori si attestano invece a 74,1 giornate nel periodo pre-switch (32 pazienti) a 79,4 giornate nel periodo successivo allo switch (16 pazienti).

L'aderenza media al trattamento per i due periodi in esame ha subito un incremento di 25,0 punti percentuali, passando da 36,4% \pm 30,5% a 61,4% \pm 30,1% ($p < 0,001$, Fig. 2).

Costi

Il costo medio complessivo per paziente per le prestazioni assistenziali inerenti la schizofrenia è stato di € 5.942,54 e € 5.385,88, rispettivamente nel periodo precedente e successivo all'inizio della terapia con risperidone RP, con un decremento di € 556,66 (-9,4%). In relazione alle singole prestazioni, è stato registrato un aumento del costo medio per farmaci antipsicotici (da € 401,78 a € 2.356,30, $p < 0,001$) ampiamente bilanciato dalla riduzione del costo medio per la semi-residenzialità (da € 287,61 a € 236,49, $p = 0,573$), per la residenzialità (da € 2.113,38 a € 1.132,48, $p = 0,007$), per tutte le altre prestazioni erogate dal Dipartimento di Salute Mentale o in regime ambulatoriale (da € 300,30 a € 278,33, $p = 0,555$) e per ricoveri ospedalieri (da € 2.767,26 a € 1.313,30, $p < 0,001$).

TABELLA III.

Costo di malattia, differenze pre-post switch. *Costs of disease, before and after switching.*

INERENTI	12 mesi precedenti Antipsicotico orale (n = 157)		12 mesi successivi Risperidone RP (n = 157)		Differenza	p-value
	Media \pm DS	%	Media \pm DS	%		
Farmaci (N05A)	401,78 \pm 601,34	6,8%	2.356,30 \pm 1.524,49	43,7%	1.954,52	< 0,001
Altri farm. SNC	72,21 \pm 349,61	1,2%	68,98 \pm 157,02	1,3%	-3,23	0,893
Prestaz. ambulatoriali	300,30 \pm 484,28	5,1%	278,33 \pm 455,83	5,2%	-21,97	0,555
Ricoveri	2.767,26 \pm 4.666,25	46,6%	1.313,30 \pm 3.508,54	24,4%	-1.453,96	< 0,001
Semiresidenzialità	287,61 \pm 1.523,74	4,8%	236,49 \pm 1.479,27	4,4%	-51,12	0,573
Residenzialità	2.113,38 \pm 7.271,43	35,6%	1.132,48 \pm 6.191,60	21,0%	-980,90	0,007
Totale inerenti	5.942,54	93,1%	5.385,88	91,2%	-556,66	
Non inerenti						
Altri farmaci	98,23 \pm 275,66	22,3%	111,11 \pm 362,10	21,4%	12,88	0,453
Altre prest. amb.	163,83 \pm 261,14	37,3%	182,33 \pm 373,84	35,2%	18,50	0,525
Altri ricoveri	177,48 \pm 1.270,94	40,4%	224,84 \pm 944,79	43,4%	47,36	0,946
Totale non inerenti	439,54	6,9%	518,28	8,8%	78,74	
Totale generale	6.382,08	100,0%	5.904,16	100,0%	-477,92	

Il costo per gli altri farmaci del Sistema Nervoso Centrale, che rappresenta circa l'1% del costo del paziente schizofrenico, sembra invece non subire modifiche (da € 72,21 a € 68,98, $p = 0,893$).

Complessivamente, nel periodo pre-switch l'87,0% dei costi inerenti è rappresentato da ospedalizzazioni o accessi (residenzialità o semiresidenzialità) presso le strutture territoriali; nel periodo post-switch questa percentuale scende al 49,8%, essendo il 43,7% rappresentato dal trattamento con antipsicotici.

I costi per le prestazioni non inerenti la schizofrenia non hanno evidenziato differenze significative (da € 439,54 a € 518,28); in particolare, la voce "altri farmaci" passa da € 98,23 a € 111,11 ($p = 0,453$), le altre prestazioni ambulatoriali passano da € 163,83 a € 182,33 ($p = 0,525$) e gli altri ricoveri passano da € 177,48 a € 224,84 ($p = 0,946$) (Tab. III).

Si è inoltre osservato che per i pazienti che non mostrano un incremento nel livello di aderenza (19 soggetti, 12%) i costi hanno subito un incremento, passando da € 5.099 a € 6.464; ciò è dato in particolare dall'aumentato costo del trattamento, in quanto, per questi pazienti, le voci relative a ospedalizzazioni e accessi al DSM mostrano sostanzialmente un trend costante tra i due periodi esaminati (complessivamente, € 3.268 del periodo pre VS € 3.312 del periodo post); questi pazienti, inoltre, mostrano un costo di patologia del periodo pre nettamente inferiore rispetto ai pazienti con aumento di aderenza; per questi ultimi, infatti, si passa da € 6.559 a € 5.827 (in particolare, le voci relative a ospedalizzazioni e accessi al DSM passano da € 5.430 a € 2.596); è pertanto ipotizzabile che i pazienti senza aumento di aderenza siano verosimilmente pazienti con una ridotta gravità della patologia.

Discussione

La non aderenza alla terapia farmacologica antipsicotica in letteratura è ritenuta responsabile di una larga parte dei costi di trattamento dei pazienti schizofrenici ospedalizzati; il miglioramento della continuità della terapia farmacologica antipsicotica può, quindi, consentire un risparmio economico, riducendo la frequenza e la durata dei ricoveri²².

Nella pratica clinica è sempre più evidente l'esigenza di una diagnosi e di un trattamento precoce dei pazienti affetti da disturbi dello spettro psicotico, in particolare da disturbi schizofrenici. Molteplici evidenze confermano che gli interventi precoci – soprattutto se all'esordio del quadro clinico – migliorano significativamente l'outcome dei trattamenti, sia farmacologici che riabilitativi. Questo è possibile solo in un quadro di continuità del trattamento farmacologico.

Questo studio ha messo in evidenza come lo switch da

antipsicotico orale a risperidone RP sia effettivamente associato a un decremento dei costi diretti inerenti al trattamento della schizofrenia e in particolare di quelli legati a ricoveri e residenzializzazioni.

Nel periodo successivo allo switch verso risperidone RP, per i pazienti analizzati, si assiste infatti a una diminuzione sia del numero complessivo di ospedalizzazioni, che di pazienti ospedalizzati, sia della durata media per singolo ricovero; questo trend è confermato anche dal dato relativo agli accessi presso i servizi territoriali (comunità protette o centri diurni), sia in regime di semiresidenzialità che di residenzialità. L'aumento del costo medio per farmaci antipsicotici è ampiamente bilanciato dalla riduzione del costo medio per la residenzialità e la semiresidenzialità e per tutte le altre prestazioni erogate dal Dipartimento di Salute Mentale o in regime ambulatoriale e per ricoveri ospedalieri. Nel periodo pre-switch la maggior parte dei costi inerenti alla schizofrenia (87,0%) è rappresentato da ospedalizzazioni e accessi presso le strutture territoriali, e scende al 49,8% dopo il passaggio a risperidone RP. Il costo medio complessivo per paziente, inerente alla schizofrenia, subisce parallelamente un decremento del 9,4% rispetto al periodo precedente l'inizio della terapia con risperidone RP.

Ciò è presumibilmente imputabile a un aumento dell'aderenza al trattamento, che, nei due periodi in esame, cresce dal 36 al 61%.

Risulta pertanto confermata su dati di *real practice* italiani la fondamentale evidenza presente in letteratura, che suggerisce come una maggiore aderenza alla terapia farmacologica comporti migliori outcome e minori costi. La contraddizione che vede gli psichiatri coinvolti nella funzione clinico-terapeutica, ma anche – soprattutto nel caso dei disturbi psichiatrici maggiori – in una funzione di controllo sui sintomi, sui comportamenti e sulla continuità del trattamento (assunzione delle terapie nello schema prescritto, discontinuità o interruzione fino alle situazioni di conclamato drop out) può gradualmente diventare marginale – attraverso la garanzia che le nuove formulazioni offrono di un monitoraggio completo dei trattamenti in atto –, liberando spazi per un lavoro sui vissuti dei pazienti, sulle problematiche dei famigliari e del contesto sociale di riferimento, sull'avvio di percorsi di effettiva inclusione sociale garantiti anche dalla stabilizzazione del quadro clinico. L'utente e i suoi famigliari diventano attori partecipi dei processi di cura, riacquistando motivazioni e attese realistiche di miglioramento e di guarigione. La qualità della vita del paziente si collega alla qualità della relazione di cura e all'appropriatezza dei trattamenti e ne diventa al contempo causa e conseguenza.

I risultati qui presentati trovano conferma in diversi studi condotti a livello internazionale.

Uno studio francese (CGS), che ha valutato 1.859 pazien-

ti provenienti da centri psichiatrici di 15 regioni francesi, ha mostrato come l'uso di risperidone RP sia associato a una riduzione di rischio di ospedalizzazione del 34% quando confrontato con il non uso e del 47% quando confrontato con i depot di prima generazione. Le percentuali di rischio di ospedalizzazione diminuiscono anche quando risperidone RP viene confrontato con qualsiasi terapia antipsicotica orale, di prima o seconda generazione¹⁹. Studi diversi provenienti da vari paesi mostrano che le recidive nella schizofrenia portano a un maggiore utilizzo delle risorse dell'assistenza sanitaria e a costi associati più elevati²³. Nello studio SOHO i costi generati per i pazienti ricaduti (in un periodo di osservazione di 3 anni) sono risultati più di quattro volte superiori a quelli del gruppo senza episodi di recidiva²⁴. Il costo del trattamento prendeva in considerazione la degenza in ospedale, l'assistenza sociale, le consultazioni psichiatriche e i farmaci. Gran parte della differenza è stata generata dal costo della degenza in ospedale²⁵.

È stata condotta anche un'analisi di costo-efficacia sui dati spagnoli in uno studio osservazionale (e-STAR) che ha considerato pazienti con schizofrenia che, nell'ambito della normale pratica clinica, venivano iniziati a un nuovo trattamento antipsicotico quale risperidone iniettabile a rilascio prolungato, abbandonando una precedente terapia con un antipsicotico tipico orale o depot, o con un antipsicotico atipico orale. Risperidone RP è risultato migliore sia sotto il profilo dell'efficacia, misurata in termini di numero di pazienti senza ricovero per acuzie (89,1% vs. 67,0%), sia sotto il profilo di costo-efficacia per paziente per mese di trattamento (€ 539,82 vs. € 982,13)²⁶. In Italia, nell'ambito del Servizio Sanitario della Regione Lombardia, è stato condotto uno studio di valutazione dell'efficacia legata all'aderenza alla terapia con antipsicotici nel trattamento di pazienti schizofrenici e dei costi sanitari diretti. Sono stati confrontati l'efficacia e i costi associati ai 12 mesi antecedenti l'inizio della terapia con risperidone RP rispetto a quelli associati ai successivi 12 mesi. Dai risultati emersi risperidone RP sembra essere la strategia di trattamento dominante rispetto alla terapia orale in quanto evidenzia una migliore efficacia (percentuale di pazienti senza ricovero ospedaliero: 67,9% vs. 28,6%) e minori costi (costo medio complessivo per paziente: € 9.191,45 vs. € 10.125,57)².

I principali limiti dello studio qui presentato possono essere sostanzialmente ricondotti innanzitutto all'area geografica considerata, che potrebbe non essere rappresentativa della situazione nazionale, limitando quindi l'estensibilità dei risultati ottenuti. Un ulteriore limite è rappresentato dalla durata del periodo di osservazione di 12 mesi; per la valutazione dei costi e dell'efficacia dei trattamenti di lungo termine come quelli somministrati per curare la schizofrenia sarebbe infatti auspicabile poter disporre di un intervallo temporale più ampio al

fine di poter conseguire risultati sul lungo periodo e con un'ampia numerosità.

Conclusioni

La strategia terapeutica con risperidone RP per il trattamento della schizofrenia appare, condizionatamente alle indicazioni cliniche, una soluzione economicamente vantaggiosa e sostenibile in quanto *cost saving*, in particolare modo per effetto della riduzione delle ospedalizzazioni e delle residenzializzazioni, imputabile a incremento dell'aderenza al trattamento antipsicotico.

I dati emersi confermano quindi l'importanza di sviluppare la ricerca e la clinica in questa direzione, rendendo più sostenibili i trattamenti, sia sotto il profilo farmacoeconomico che clinico. Si può in definitiva passare dal controllo alla cura, premessa e al contempo risultato di tutte le innovazioni – scientifiche, terapeutiche e di organizzazione della rete di servizi – realizzate dagli anni '70 a oggi.

Ringraziamenti

La ricerca è stata condotta da Clicon S.r.l. Janssen-Cilag ha finanziato la stesura del manoscritto.

Bibliografia

- 1 Corrella CU, Cañasb F, Larmoc I, et al. *Individualizing anti-psychotic treatment selection in schizophrenia: characteristics of empirically derived patient subgroups*. Eur Psychiatry 2011;26:3-16.
- 2 Ravasio R, Sanfilippo L, De Paoli G, et al. *Analisi di costo-efficacia dello switch da un antipsicotico orale a risperidone a rilascio prolungato nel trattamento dei pazienti affetti da schizofrenia*. Giornale Italiano di Health Technology Assessment 2009;2:1-8.
- 3 Di Lorenzo R, Fiorini F, Santachiara S. *The effectiveness of long-acting injectable risperidone in a population of psychiatric out-patients: 1-year naturalistic study*. Psychopharmacol Bull 201;43:39-52.
- 4 Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. *Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature*. J Clin Psychiatry 2002;63:892-909.
- 5 Masand PS, Roca M, Turner MS, et al. *Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2009;11(Suppl 4):147-54.
- 6 Oehl M, Hummer M, Fleischhacker WW. *Compliance with antipsychotic treatment*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2000;(407):83-6.
- 7 Emsley R. *The true cost of non-adherence in schizophrenia*. Mind & Brain, The Journal of Schizophrenia 2010;1:13-7.
- 8 Llorca PM. *Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes*. Psychiatry Res 2008;161(Suppl 2):235-47.

- ⁹ www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=42140. Data ultimo aggiornamento marzo 2010.
- ¹⁰ Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescoufflair E, et al. *Antipsychotic medication adherence in schizophrenia*. *Psychiatr Clin N Am* 2007;30:437-52.
- ¹¹ Davis J, Barter J, Kane JM. *Antipsychotic drugs*. In: Kaplan HI, Sadock BJ, editors. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 5th ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1989, pp. 1591-626.
- ¹² De Graeve D, Smet A, Mehnert A, et al. *Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost effectiveness analysis*. *Pharmacoeconomics* 2005;23(Suppl 1):35-47.
- ¹³ Laux G, Heeg BM, van Hout BA, et al. *Long-acting risperidone compared with oral atypical and conventional depot formulations in Germany*. *Pharmacoeconomics* 2005;23(Suppl 1):49-61.
- ¹⁴ Chue P, Llorca PM, Duchesne I, et al. *Hospitalization rates in patients during long term treatment with long-acting risperidone injection*. *J Appl Res* 2005;5:266-74.
- ¹⁵ Chue P. *Long-acting risperidone injection: efficacy, safety, and cost-effectiveness of the first long acting atypical antipsychotic*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2007;3:13-39.
- ¹⁶ Llorca PM, Miadi-Fargier H, Lançon C. *Cost-effectiveness analysis of schizophrenic patient care settings: impact of an atypical antipsychotic under longacting injection formulation*. *Encephale* 2005;31:235-46.
- ¹⁷ Niaz OS, Haddad PM. *Thirty-five months experience of risperidone long-acting injection in a UK psychiatric service including a mirror-image analysis of inpatient care*. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:36-46.
- ¹⁸ Taylor DM, Young CL, Mace S, et al. *Early clinical experience with risperidone long-acting injection: a prospective, 6-month follow-up of 100 patients*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1076-83.
- ¹⁹ Grimaldi-Bensouda L, Rouillon F, Astruc B, et al.; CGS Study Group. *Does long-acting injectable risperidone make a difference to the real-life treatment of schizophrenia? Results of the Cohort for the General study of Schizophrenia (CGS)*. *Schizophr Res* 2012;134:187-94.
- ²⁰ Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, et al. *Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia*. *Psychiatr Serv* 2004;55:886-91.
- ²¹ Catalan VS, LeLorier J. *Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population*. *Value Health* 2000;3:417-26.
- ²² Marcus S, Olsson M. *Outpatient antipsychotic treatment and inpatient costs of schizophrenia*. *Schizophr Bull* 2008;34:173-80.
- ²³ Almond S, Knapp M, Francois C, et al. *Relapse in schizophrenia: costs, clinical outcomes and quality of life*. *Br J Psychiatry* 2004;184:346-51.
- ²⁴ Hong J, Windmeijer F, Novick D, et al. *The cost of relapse in patients with schizophrenia in the European SOHO (Schizophrenia Outpatient Health Outcomes) study*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009;33:835-41.
- ²⁵ Fitzgerald P, de Castella A, Arya D, et al. *The cost of relapse in schizophrenia and schizoaffective disorder*. *Aust Psychiatry* 2009;17:265-72.
- ²⁶ Olivares JM, Rodriguez-Martinez A, Burón JA, et al. *Cost-effectiveness analysis of switching antipsychotic medication to long-acting injectable risperidone in patients with schizophrenia: a 12- and 24-month follow-up from the e-STAR database in Spain*. *Appl Health Econ Health Policy* 2008;6:41-53.