

# Valutazione del consumo di risorse sanitarie in due gruppi di pazienti psicotici in trattamento con olanzapina e neurolettici tipici presso un DSM della Regione Calabria



Anna Caputo <sup>(1)</sup>, Luca Guidi <sup>(2)</sup>, Giovanni Biricolti <sup>(2)</sup>, Sergio Torchia <sup>(1)</sup>

## ABSTRACT

Numerous Italian and international trials have studied the global costs of treatment with olanzapine and typical neuroleptics. Our analysis confirms those results. In our study, treatment with olanzapine, as compared to typical neuroleptics, was associated with a greater reduction in emergency interventions (hospitalisations), with an increased use of rehabilitation services and with a small increase in the number of working days. The differences between the two groups for this variable were not great, while the differences in the assessment scores appeared important and statistically significant.

The results of present study are relative to the practice of one Italian Mental Health Department and, for this reason, cannot be generalized. Anyway, they are another indication of increased efficiency of atypical treatment over older neuroleptics in schizophrenia.

**Keywords:** olanzapine, typical neuroleptics, global costs, Italian Mental Health Department  
*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2008; 9(1): 41-47*

## INTRODUZIONE

Da alcuni anni il mercato dei farmaci psichiatrici è in costante crescita, sia in termini di volumi sia di costi di acquisizione. Ciò è dovuto principalmente a un significativo aumento delle diagnosi di alcune patologie psichiatriche, a una maggior sensibilità sociale per le stesse e all'introduzione di nuovi farmaci mirati ed efficaci. In particolare, sono state messe a disposizione del medico nuove classi di farmaci per la terapia della vasta famiglia di patologie comprese nella definizione di "psicosi". Questi farmaci hanno dimostrato nei trial registrativi migliore tollerabilità e pari o maggiore efficacia sui sintomi caratteristici di queste patologie [1-3,7]. Essi, tuttavia, hanno costi sensibilmente superiori a quelli disponibili prima della loro apparizione (ossia i neurolettici tipici, come aloperidolo). Il maggior prezzo farmaceutico di queste nuove specialità è potenzialmente giustificato da benefici in termini di riduzione degli effetti collaterali, da incrementi di efficacia e da miglioramento della qualità della vita dei pazienti. Gli studi di Health Outcome valutano queste dimensioni e

consentono di misurare gli effetti economici e gli esiti sulla qualità della vita delle cure.

In questo lavoro abbiamo confrontato due opzioni per la cura farmacologica delle psicosi - un antipsicotico atipico di nuova generazione, l'olanzapina, e i neurolettici consolidati ("tipici") - valutandone il costo per punto di efficacia su due diverse scale di valutazione dei sintomi.

## MATERIALI E METODI

Sono stati raccolti i dati relativi alle risorse sanitarie (numero di visite specialistiche erogate, numero di ospedalizzazioni, numero e tipo di interventi riabilitativi, interventi domiciliari ecc.) e al consumo di farmaci principali e associati (tipo, dosi e durata della terapia) impiegati per il trattamento di pazienti psicotici trattati con olanzapina o neurolettici tipici presso il DSM di Crotone, durante 12 mesi di osservazione (anno 2006). È stata valutata anche l'evoluzione clinica dei due gruppi di pazienti mediante le scale psichiatriche PANSS e CGI. Obiettivo dello studio è stato valutare i costi complessivi di trattamento e gli outcomes clinici dei due

<sup>(1)</sup>DSM ASL di Crotone

<sup>(2)</sup>Health Outcomes Research, Eli Lilly Italia S.p.A.

*Corresponding author*

Luca Guidi  
guidi\_luca@lilly.com

gruppi individuati. L'obiettivo era reclutare 30 pazienti per tipologia di trattamento, ritenendo, sulla scorta di precedenti simili esperienze di studio, di poter così ottenere differenze statisticamente significative ( $p < 0,05$ ) tra gli outcomes clinici dei due gruppi, senza peraltro condurre alcuna valutazione formale della numerosità campionaria.

I criteri di inclusione dei pazienti sono stati:

- diagnosi confermata di psicosi schizofreniche secondo l'ICD9;
- trattamento stabilizzato con olanzapina o neurolettici tipici (non in formulazione depot);
- età superiore ai 18 anni e inferiore ai 65;
- consenso al trattamento dei dati personali;
- punteggio PANSS compreso fra 80 e 160 al momento dell'arruolamento.

Sono stati esclusi i pazienti in trattamento con formulazioni depot per non confrontare gruppi disomogenei per modalità di trattamento.

L'inclusione dei pazienti nell'uno e nell'altro gruppo è stata effettuata secondo scelta naturalistica del clinico curante che ha proposto l'inserimento nella ricerca di tutti i pazienti che, con criterio di successione, si presentavano con le caratteristiche definite dai criteri di inclusione. In questo modo abbiamo ottenuto due gruppi

confrontabili per caratteristiche demografiche e gravità all'arruolamento (vedi Tabella I).

Lo studio si è avvalso di tre tipologie di cartelle per la rilevazione dei dati:

- scheda farmaci, per la rilevazione dei trattamenti farmacologici attuati;
- scheda interventi, per la rilevazione degli interventi sanitari di territorio, ospedalieri e per la registrazione delle eventuali attività lavorative svolte;
- schede per la valutazione dell'evoluzione clinica dei pazienti (scale PANSS e CGI).

I dati raccolti attraverso visita clinica dei pazienti e quelli relativi al consumo di risorse sanitarie impiegate per il loro trattamento (ricavate dalle prescrizioni degli stessi medici) sono stati trasferiti su foglio elettronico (Excel) e quindi analizzati con statistica descrittiva (medie e deviazioni standard delle singole variabili). Le differenze tra i gruppi sono state valutate per la loro significatività con il test T (variabili continue) o con test non parametrici (variabili discontinue).

Il punto di vista adottato per l'analisi economica è quello del DSM.

L'osservazione dei pazienti ha previsto lo svolgimento di una prima visita di screening ( $t_0$ ) seguita da due visite di follow-up, la prima al 4° mese dall'arruolamento, la seconda alla fine dell'8° mese e da una visita finale al 12° mese, come indicato nella Figura 1.

Durante ognuna delle visite sono stati somministrati ai pazienti i test di valutazione clinica e sicurezza (CGI e PANSS). Ai follow-up abbiamo raccolto i dati di assorbimento delle risorse sanitarie.

Le risorse sanitarie consumate dai due gruppi di trattamento e prese in considerazione per il computo dei costi sono state:

- terapie farmacologiche;
- assistenza specialistica e infermieristica ambulatoriale;
- assistenza specialistica e infermieristica domiciliare;
- interventi psicoterapici;
- numero di giornate in servizio diurno;
- numero di interventi di riabilitazione;
- ricoveri (n° e gg.);
- interventi in strutture residenziali/semiresidenziali (n° e gg.);
- avviamento all'attività lavorativa (durata in gg.).

L'attribuzione dei costi dei farmaci è stata fatta in base ai prezzi riportati dall'Informatore Farmaceutico 2007 [4].

Gli interventi medici/infermieristici territoriali e i ricoveri sono stati valorizzati utilizzando i costi medi definiti dal gruppo di studio

<b>Visite</b>	1	2	3	4
	→			
<b>Mesi</b>	$t_0$	$t_4$	$t_8$	$t_{12}$
<b>Valut. clinica</b>	SI	SI	SI	SI
<b>Valut. economica</b>		SI	SI	SI

**Figura 1**  
Frequenza e caratteristiche delle visite di controllo

	Olanzapina	Tipici	P
Maschi	19	11	0,201
Femmine	8	10	
Età media	40,07	45,00	0,118
DS	10,24	11,36	
Gravità della malattia (CGI)	5	5,19	0,416
DS	0,55	1,03	

**Tabella I**  
Caratteristiche basali dei pazienti osservati

del professor Mapelli e pubblicati nello studio HONOS 2 [5].

Nel caso di switch tra gruppi o ad altro farmaco durante il periodo di analisi si è proseguita la rilevazione fino al completamento dei 12 mesi di osservazione e gli esiti sono stati attribuiti al trattamento di origine.

## RISULTATI

La Tabella I riporta le caratteristiche dei due campioni osservati. All'analisi statistica i due gruppi sono risultati non statisticamente diversi né per le variabili anagrafiche né per le gravità medie del quadro clinico.

L'evoluzione clinica, misurata con le scale CGI e PANSS nel corso dell'osservazione, ha visto le due scale concordi nel verificare un miglioramento dei sintomi in entrambi i gruppi, eccetto che per l'item "miglioramento" della scala CGI che non ha evidenziato differenze rispetto al baseline nel gruppo di trattamento con tipici. Nonostante la riduzione dei sintomi positivi e negativi e del punteggio totale sulla scala PANSS sia stata osservata in entrambi i gruppi, tale riduzione è risultata significativamente maggiore nel gruppo di pazienti trattati con l'atipico ( $p=0,0006$  per i sintomi positivi;  $p=0,0007$  per i sintomi negativi;  $p=0,0001$  per il punteggio totale). Lo stesso si è verificato per le sottoscale della CGI (gravità, efficacia e miglioramento). I risultati sono presentati nelle Tabelle II e III.

È inoltre stato osservato un minor ricorso al ricovero nel gruppo di trattamento con olanzapina (1,42 ricoveri/anno verso 1,54 con i tipici)

e una minore durata media degli stessi: 10,79 verso 13,46 giorni. Sono risultate inferiori anche le giornate di accesso al servizio diurno nel gruppo di trattamento con olanzapina con 0 giornate/paziente/anno, contro le 0,85 giornate/anno/paziente osservate nel gruppo che ha assunto tipici. Il gruppo di trattamento con olanzapina ha usufruito maggiormente di interventi infermieristici in struttura (0,33 paziente/anno), di visite specialistiche (9,83 vs 6,31 per paziente/anno), di psicoterapia (11 vs 7,31 per paziente/anno) e di sessioni di riabilitazione (0,17 vs 0 per paziente/anno). Alla fine dell'osservazione, i costi per gli interventi sanitari, tuttavia, sono stati inferiori di più del 10% nel gruppo di trattamento con olanzapina, grazie soprattutto alla riduzione dei ricoveri (Tabella IV).

Il numero medio di giorni lavorati per paziente/anno si è dimostrato più elevato nel gruppo di trattamento con olanzapina (Tabella V).

Nella Tabella VI sono riassunti i costi per le terapie neurolettiche/antipsicotiche principali e quelle associate. Il gruppo di trattamento con olanzapina ha indotto minori costi per le terapie antidepressive e neurolettiche associate e superiori per i farmaci anticolinergici. I costi totali per farmaci sono comunque risultati superiori nel gruppo trattato con l'atipico, a causa dei maggiori costi di acquisizione di quest'ultimo rispetto ai tipici.

I costi globali di trattamento dei due gruppi, comprendenti i costi di trattamento farmacologico e di intervento sanitario, non sono risultati significativamente diversi alla fine dello studio:

	Basale	t4	t8	t12	differenza basale-t12	P value
<b>PANSS: sintomi positivi</b>						
Olanzapina	25,17	19,90	14,25	13,21	-11,96	
DS	5,22	5,61	5,43	5,66		0,0006
Tipici	26,08	23,08	21,11	20,78	-5,30	
DS	6,10	4,82	4,76	5,12		
<b>PANSS: sintomi negativi</b>						
Olanzapina	27,13	25,19	22,50	18,53	-8,60	
DS	8,47	7,90	6,47	6,59		0,0007
Tipici	33,62	31,31	30,00	30,44	-3,17	
DS	7,88	8,82	8,53	9,22		
<b>PANSS: punteggio totale</b>						
Olanzapina	116,57	99,11	82,07	71,17	-45,40	
DS	17,55	18,90	18,68	20,79		0,0001
Tipici	125,77	117,92	110,22	110,89	-14,88	
DS	14,09	16,66	15,89	19,03		

**Tabella II**  
Evoluzione clinica dei pazienti misurata sulla scala PANSS

*Valutazione del consumo di risorse sanitarie in due gruppi di pazienti psicotici*

	Basale	t4	t8	t12	differenza basale-t12	P value
<b>CGI: gravità</b>						
Olanzapina	5,00	4,48	4,13	3,63	-1,37	
DS	0,59	0,68	0,62	0,96		0,0012
Tipici	5,46	5,31	5,00	5,00	0,46	
DS	0,78	0,75	0,76	0,71		
<b>CGI: efficacia</b>						
Olanzapina		7,00	6,13	4,88	-2,13	
DS		2,28	2,28	2,66		0,0005
Tipici		11,50	10,89	10,89	-0,61	
DS		2,22	1,83	1,54		
<b>CGI: miglioramento</b>						
Olanzapina		2,94	2,31	1,88	-1,06	
DS		0,57	0,48	0,89		0,0235
Tipici		3,60	3,33	3,75	0,15	
DS		0,52	0,50	0,46		

**Tabella III**  
Evoluzione clinica dei pazienti misurata sulla scala CGI

	Olanzapina	Tipici
Servizio Diurno		
<i>numero giornate</i>	0	0,85
<i>costi</i>	0	52,42
Visite specialistiche		
<i>numero</i>	9,83	6,31
<i>costi</i>	669,47	429,44
Interventi infermieristici in struttura		
<i>numero</i>	0,33	0
<i>costi</i>	3,84	0
Interventi infermieristici domiciliari		
<i>numero</i>	0	0
<i>costi</i>	0	0
Interventi medici domiciliari		
<i>numero</i>	0	0
<i>costi</i>	0	0
Interventi di psicoterapia		
<i>numero</i>	11	7,31
<i>costi</i>	983,56	653,42
Interventi di riabilitazione		
<i>numero</i>	0,17	0
<i>costi</i>	8,85	0
Numero di ricoveri	1,42	1,54
Giornate di ricovero		
<i>numero</i>	10,79	13,46
<i>costi</i>	3.458,23	4.313,80
Giornate in strutture resid./semiresid.		
<i>numero</i>	0	5,38
<i>costi</i>	0	333,60
<b>COSTO TOTALE</b>	<b>5.123,95</b>	<b>5.782,67</b>

**Tabella IV**  
Tabella riassuntiva dei costi (in euro) per gli interventi sanitari, valori medi per paziente/anno

i maggiori costi farmaceutici dell'atipico sono stati parzialmente compensati dal minor costo dei ricoveri (Tabella VII).

I valori di costo/efficacia, espressa come costi per punto di miglioramento (Tabella VIII), sono risultati inferiori (ossia migliori) nel gruppo trattato con atipico.

In ultimo riportiamo la valutazione del costo incrementale per punto addizionale di miglioramento alle scale PANSS e CGI di olanzapina verso i tipici (Tabella IX).

## CONCLUSIONI

Numerosi studi italiani e internazionali che hanno valutato i costi globali di trattamento con olanzapina e con i tipici hanno ottenuto risultati coerenti con la presente analisi [3-11]. Gli stessi studi hanno, generalmente, confrontato preparazioni orali non depot di questi farmaci. Abbiamo seguito il medesimo approccio

	N pazienti	Totale gg lavorati	gg lavorati per paziente
Olanzapina	24,00	59,42	2,48
Tipici	13,00	5,23	0,40

**Tabella V**  
Giorni di lavoro effettuati per paziente/anno

per ottenere gruppi di trattamento omogenei. Presto saranno disponibili formulazioni depot per la maggior parte degli atipici e sarà possibile confrontare anche queste formulazioni tra di loro.

Generalmente, con l'atipico, si assiste a una graduale riduzione degli interventi di urgenza (ricoveri) e a un maggiore livello di riabilitazione che favorisce il parziale o totale recupero di una vita lavorativa e sociale [7,8]. Nel nostro

	Olanzapina	Tipici
Terapia neurolettica principale	1.231,76	534,28
Anticolinergici	53,41	37,30
Antidepressivi	618,75	630,64
Terapia neurolettica associata	184,24	305,89
Stabilizzatori dell'umore	517,75	0
TOTALE GENERALE PER PAZIENTE/ANNO	2.605,91	1.508,10

**Tabella VI**  
Costi (in euro) relativi alla terapia farmacologica principale e associata

	Olanzapina	Tipici
Spesa per terapia principale	1.231,76	534,28
Spesa per farmaci associati	1.374,15	973,82
Spesa per interventi sanitari	5.123,95	5.782,67
TOTALE GENERALE PER PAZIENTE/ANNO	7.729,87	7.290,78
P	ns	

**Tabella VII**  
Tabella riassuntiva dei costi per terapia farmacologica e per interventi sanitari

	Costo/efficacia (euro) rispetto ai risultati clinici misurati con la PANSS			Costo/efficacia (euro) rispetto ai risultati clinici misurati con la CGI		
	PANSS pos	PANSS neg	PANSS tot	CGI gravità	CGI efficacia	CGI miglioramento
OLZ	646,52	898,96	170,27	5.648,75	3.637,58	7.275,17
TIP	1.327,84	2.299,25	489,96	15.796,68	11.930,36	-48.605,17

**Tabella VIII**  
Costo globale di trattamento per punto di gravità ridotto alle scale psichiatriche

	PANSS	CGI gravità	CGI efficacia	CGI miglioramento
OLZ vs TIP	14,39	482,52	290,04	362,14

**Tabella IX**  
Costo incrementale (euro per punto addizionale)

studio alla riduzione del numero di ricoveri con olanzapina e al maggior tenore di attività riabilitative, è corrisposto un effettivo incremento di giornate lavorative svolte. Le differenze tra i due gruppi per questa variabile non sono ampie (circa 2 giorni l'anno), ma la riduzione dei punteggi alle scale di valutazione appare importante e statisticamente significativa. In questo studio i costi per punto di variazione di gravità alle scale CGI e PANSS sono risultati notevolmente più favorevoli nel gruppo trattato con atipico.

Questi risultati, seppure non generalizzabili né di portata nazionale, dovrebbero far riflettere sull'opportunità di valutare i costi delle cure dal solo punto di vista dei budget farmaceutici.

Questi, infatti, se opportunamente investiti, possono indurre apprezzabili riduzioni nei costi di trattamento medico (ben più oneroso dal punto di vista umano ed economico) e determinare differenze in termini di outcome clinico. Nasce proprio da qui l'opportunità di seguire una visione più ampia nella valutazione dei costi farmaceutici che, se pure siano quelli di minore entità rispetto alla spesa sanitaria globale, possono contribuire a un suo influenzamento positivo.

#### **RINGRAZIAMENTI**

*Il presente studio è stato supportato da Lilly Italia.*

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Awad AG, Voruganti LN. New antipsychotics, compliance, quality of life, and subjective tolerability: are patients better off? *Can J Psychiatry* 2004; 49: 297-302
2. Serretti A, Ronchi D, Lorenzi C, Berardi D. New antipsychotics and schizophrenia: a review on efficacy and side effects. *Curr Med Chem* 2004; 11: 343-58
3. Keks N, Mazumdar P, Steele K. The new antipsychotics. How much better are they? *Aust Fam Physician* 2000; 29: 445-50
4. Informatore Farmaceutico, Milano: OEMF, 2007
5. Mapelli V et al. Pattern di trattamento e costi nei dipartimenti di salute mentale della regione Lombardia. Il progetto di ricerca HONOS2. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 2002; (suppl 5)
6. Rossi I, Guidi L. Valutazione dei costi di trattamento dei disturbi psicotici con olanzapina, risperidone e neurolettici tipici in un DSM Italiano. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2001; 2: 253-8
7. Berardi D, Dell'Atti M, Russo F, Vagnini V, Guidi L, Edgell ET. Costi del trattamento con olanzapina nelle fasi iniziali della schizofrenia. *Farmacoeconomia e Percorsi Terapeutici* 2002; 3: 65-70
8. Hamilton SH, Edgell ET, Revicki DA, Breier A. Functional outcomes in schizophrenia: a comparison of olanzapine and haloperidol in a European sample. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 245-55
9. Revicki DA, Genduso LA, Hamilton SH, Ganoczy D, Beasley CM Jr. Olanzapine vs haloperidol in the treatment of schizophrenia and other related psychotic disorders: quality of life and clinical outcomes of a randomized clinical trial. *Qual Life Res* 1999; 8: 417-26
10. Almond S, O'Donnell O. Cost analysis of the treatment of schizophrenia in the UK: a comparison of olanzapine and haloperidol. *Pharmacoeconomics* 1998; 13(5 Pt 2): 575-88
11. Sacristan JA, Gomez JC, Martin J, Garcia-Bernardo E, Peralta V, Alvarez E, et al. Pharmacoeconomic assessment of olanzapine in the treatment of refractory schizophrenia based on a pilot clinical study. *Clin Drug Investig* 1998; 15: 29-35

#### OSSERVAZIONI CLINICHE RELATIVE AD ALCUNI CASI

Questo studio ha permesso di individuare qualche aspetto di particolare significato, oltre a quelli prefissati dalla ricerca. Alcuni casi clinici hanno evidenziato delle manifestazioni peculiari in ambiti diversi della patologia che hanno spinto ad una riflessione più approfondita sui dati emersi.

Ad esempio, si è registrato il caso di un paziente di 35 anni, affetto da schizofrenia paranoide cronica precedentemente curato con clozapina che, durante il trattamento, aveva manifestato sintomi ossessivi gravissimi e altamente invalidanti: presentando ablutomania gravissima, il paziente consumava 4-5 saponette al giorno. A seguito della sospensione di clozapina e dopo qualche tempo dall'inizio del trattamento con olanzapina, si è avuta una progressiva riduzione della sintomatologia ossessiva fino ad una totale remissione. Il paziente ha avuto un buon recupero delle funzioni cognitive e successivamente è stato reintegrato in ambito lavorativo.

Nel caso invece di un paziente di 40 anni affetto da disturbo ossessivo-compulsivo, precedentemente trattato con neurolettici tradizionali e risperidone, il passaggio alla terapia con olanzapina ha fatto registrare la risoluzione totale di un quadro clinico caratterizzato da imponente e massiva scialorrea, imputabile come effetto collaterale alla terapia con tipici e risperidone.

Nel corso dello studio sono stati inoltre individuati, obiettivati e indagati tre casi di polidipsia sicuramente insorti in epoca successiva all'inizio del trattamento a base di olanzapina. Tale dato meriterebbe un ulteriore approfondimento diagnostico in quanto, in due di questi casi, riducendo il dosaggio di olanzapina i pazienti non hanno più presentato tale sintomo.

Alcuni soggetti impegnati in attività di studio o di lavoro, che assumevano neurolettici tradizionali e che sono passati successivamente al trattamento con olanzapina, hanno presentato un miglioramento talvolta sensibile delle performance cognitive.

Inoltre, un ultimo aspetto rilevante emerso dallo studio è stata la drastica riduzione dell'assunzione di benzodiazepine.