

Uso di Antipsicotici per il trattamento dei sintomi psico-comportamentali nei pazienti affetti da Demenza ed effetti sulla mortalità nella Regione Lazio

15 Dicembre 2020

Anna Maria Bargagli, Silvia Cascini, Ursula Kirchmayer, Marina Davoli, Claudia Marino, Nera Agabiti, Nicola Vanacore, Marco Canevelli

Background

- Gli antipsicotici (AP) **sono spesso usati per gestire i sintomi comportamentali e psicologici (BPSD)** nelle persone affette da demenza
- Gli (AP) vengono distinti in base al loro profilo di azione e tollerabilità in **tipici** e **atipici**
- **Modesta efficacia** nella gestione aggressività, agitazione e psicosi
- **L'uso di AP è associato a gravi effetti avversi** (polmonite, ictus, eventi cardiovascolari, aumento della mortalità per tutte le cause)

Background

Nel 2004, **l'Agencia Europea per i Medicinali** ha riportato un aumento di quasi **2 volte del rischio di mortalità per tutte le cause** ed un aumento di **3 volte degli eventi cerebrovascolari** in pazienti con demenza trattati con risperidone e olanzapina (AP atipici)

Safety warning lanciati da molte agenzie regolatorie internazionali e nazionali, inizialmente per l'uso del risperidone ed olanzapina (AP atipici), in seguito (2009) estesi a tutti gli **antipsicotici**

L'Agencia Italiana del Farmaco (AIFA):

Nel **2009**, devono essere prescritti solo in caso di elevata gravità dei sintomi, come raccomandato dalle **linee guida del NICE**

Le raccomandazioni del NICE

- ✓ I farmaci psicotropi dovrebbero essere considerati solo quando gli interventi non farmacologici hanno fallito e il paziente è a rischio di danneggiare sé stesso o gli altri
- ✓ Discutere benefici e rischi con il paziente e con i familiari o caregiver
- ✓ Iniziare la terapia con una dose bassa e raggiungere gradualmente il dosaggio clinicamente efficace
- ✓ Se il trattamento è efficace, continuare monitorando il paziente per un periodo di circa 3 mesi
- ✓ Ridurre al minimo la durata del trattamento farmacologico
- ✓ Se il trattamento è inefficace, sospendere gradualmente il farmaco e prendere eventualmente in considerazione un diverso composto

Domanda

- 1. Descrivere il **modello di prescrizione** di farmaci AP tra gli anziani con demenza, valutando i **determinanti del primo uso****
- 2. Valutare la mortalità associata all'uso di AP in questa popolazione a breve e lungo termine**

Domanda 1 (Metodi)

Disegno di studio

Studio di coorte retrospettivo population-based

Fonte dei dati

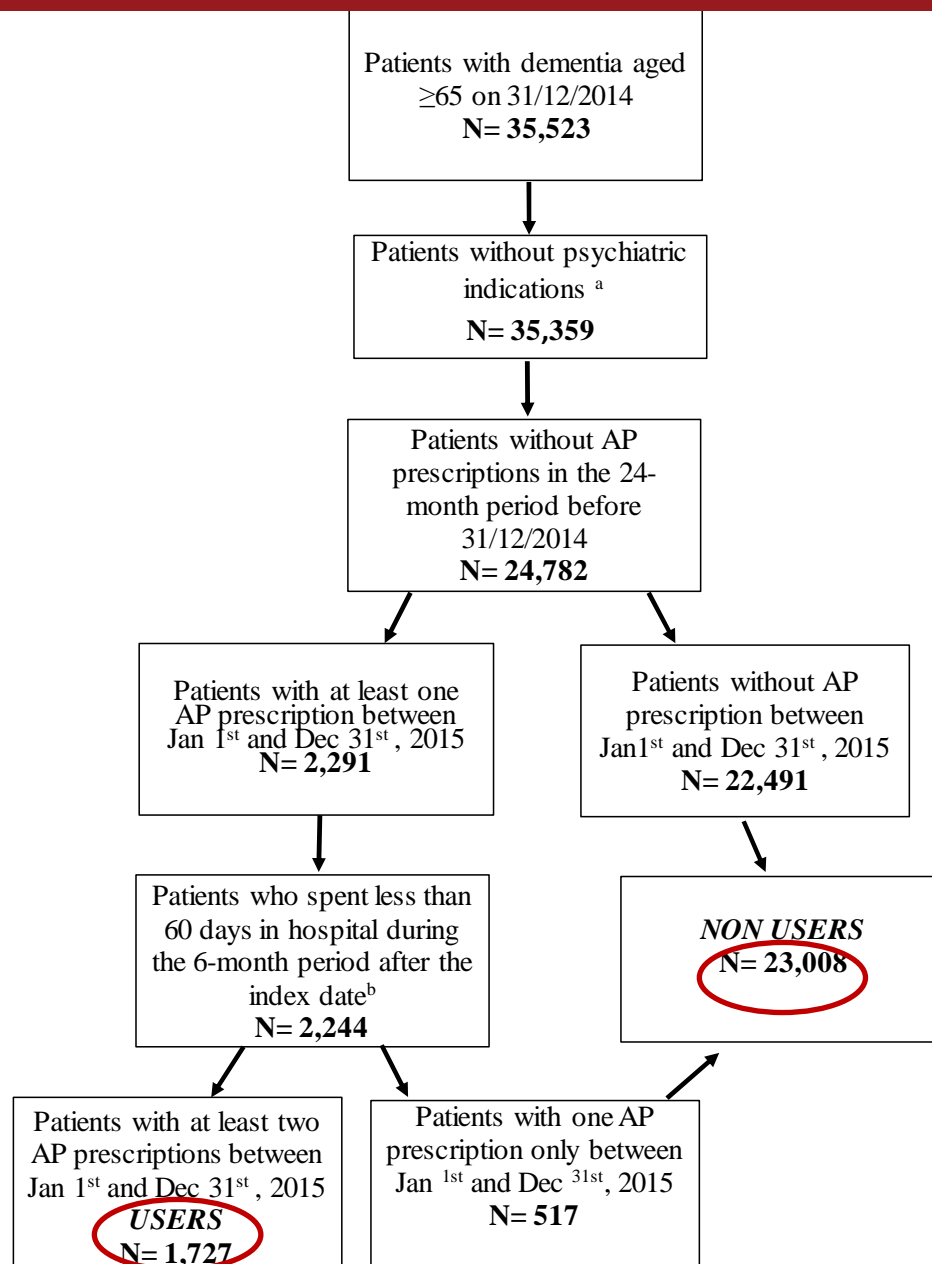
Sistemi Informativi Regionali: SIO, Farmaceutica, Esenzioni, Prestazioni specialistiche, Anagrafe degli Assistiti, ReNCaM

Popolazione in studio

Pazienti affetti da demenza, età ≥ 65 anni residenti e assistiti nella regione Lazio al 31/12/2014 (identificazione attraverso algoritmo basato sui SIS: Sio, Farma, Esenzioni)

Nuovi utilizzatori di AP → nessuna prescrizione nei 2 anni precedenti

SELEZIONE coorte 31/12/2014



Caratteristiche della popolazione in studio (1)

	AP users (N 1727)	Non AP users (N 23,008)	<i>p-value</i>	Total (N 24,735)
	%	%		N
Gender				
Male	34.8	34.1	0.613	9360
Female	65.3	65.9		18,055
Age (in years)				
65-74	14.5	14.9	0.360	4009
75-84	53.4	51.6		14,088
85+	32.1	33.5		9318
Residence				
Municipality of Rome	57.2	54.4	0.051	15,018
Other municipalities in the province of Rome	18.9	21.0		5701
Other provinces of the Lazio region	23.9	24.6		6696
Socio-economic position				
1 (High)	14.5	12.7	0.242	3515
2	24.4	24.5		6769
3	25.9	26.0		7139
4 (Low)	15.8	16.6		4486
not reported	19.3	20.3		5506
Number of hospitalizations (2 years before date of enrolment)				
0	57.3	56.0	0.098	15,203
1	25.6	24.8		6853
2	10.4	10.7		2993
3+	6.8	8.4		2366

Caratteristiche della popolazione in studio (2)

	AP users (N 1727)	Non AP users (N 23,008)	<i>p-value</i>	Total (N 24,735)
	%	%		N
Disorders of lipid metabolism	3.1	2.6	0.217	697
Hypertension	15.9	17.0	0.224	4678
→ Ischemic heart disease ^b	4.7	6.1	0.019	1686
Heart failure	3.7	4.6	0.084	1300
Cerebrovascular diseases ^c	15.1	16.2	0.209	4493
<i>Coexisting comorbidities^a</i>				
Malignant neoplasm	4.1	4.3	0.649	1181
→ Diabetes	6.0	7.8	0.006	2148
→ COPD	4.7	6.3	0.008	1734
Fluid, electrolytes and base-acid balance disorders	3.1	3.3	0.699	959
Chronic kidney diseases	3.8	5.0	0.034	1367
→ Pneumonia	2.1	3.2	0.010	903
Disease of the blood and blood-forming organs	5.5	6.3	0.196	1786
Fracture of neck of femur	4.0	3.4	0.139	1003
Depression	0.4	0.3	0.467	93
<i>Polypharmacy (use of 6+ drugs), ATC 4• level</i>	88.8	88.9		21,987
<i>Other psychotropic medications^a</i>				
→ Antidepressant drugs	51.4	36.9	<0.001	10,614
→ Anti-dementia drugs	62.3	45.6	<0.001	12,710

Notes: ^aWithin 2 years before the enrolment date; ^bIncluding previous cardiac revascularization; ^cIncluding previous cere

Pattern d'uso: metodi

- Ciascun nuovo utilizzatore seguito dalla *data index** al decesso o fine studio (31 dicembre 2016)
- Esposizione al farmaco definita sulla base della Defined Daily Doses (DDD)
- Per identificare 'episodi' diversi di trattamento: 1 periodo di uso definito come *uso continuativo di AP* (tipico o atipico), considerando un *grace period* di 60 gg

**data prima assunzione di qualsiasi AP in 1 anno (gennaio-dicembre 2015)*

Pattern d'uso: risultati

All antipsychotic users

First period of use

(N= 1727)

Median (IQR)

Coverage in days

73 (18-231)

N %

Antipsychotic classification

Typical 256 14.8

Phenothiazines 44 17.2

Butyrophenone derivatives 178 69.5

Thioxanthene derivatives 1 0.4

Diphenylbutylpiperidine derivatives 1 0.4

Clotiapine 19 7.4

Benzamides excl amisulpride 12 4.7

Atypical 1471 85.2

Olanzapine, quetiapine 1420 82.2

Amisulpride 4 0.2

Other antipsychotics 47 2.3

Switch to another AP class within period of use

No 1593 92.2

Yes, starting with: 134 7.8

typical 64 47.8

atypical 70 52.2

Period of use

Up to 3 months 958 55.5

1 month 526 54.9

2 months 262 27.3

3 months 170 17.7

More than 3 months 769 44.6

4-6 months 237 30.8

7-24 months 242 31.5

> 24 months 300 39.0

End of period due to:

Discontinuation 1479 85.6

Death 3 0.1

Study end 245 11.9

Determinanti d'uso

- **Popolazione in studio:** nuovi utilizzatori al 31/12/2014
- **Esposizione:** almeno 2 prescrizioni in 1 anno
- **Periodo in studio:** 1° gennaio 2015- 31 dicembre 2016
- **Analisi dei dati:** modello di regressione di Cox
- **Potenziali determinanti d'uso:**
 - fattori socio-demografici e clinici
 - ✓ Età (65-74; 75-84; 85+)
 - ✓ Genere
 - ✓ Residenza (Roma/fuori Roma)
 - ✓ Fattori di rischio cardiovascolare e comorbidità (ospedalizzazione nei 2 anni precedenti l'arruolamento)
 - ✓ Uso di antidepressivi, anti-demenza, poliuso (nei 2 anni precedenti l'arruolamento)
 - ✓ Numero ospedalizzazioni (0, 1, 2, 3+) nei 2 anni precedenti l'arruolamento

Risultati

	N	OR	95% CI	OR _{adj}	95% CI	p-value
Gender						
→ <i>Male</i>	600	0.98	0.90 1.07	<u>1.12</u>	1.01 1.24	0.039
Age (years)						
85+	555	1.00		1.00		
65-74	250	1.02	0.87 1.19	0.87	0.74 1.02	0.094
75-84	922	1.08	0.97 1.20	0.95	0.85 1.06	0.355
Residence						
<i>Municipality of Rome</i>	988	1.00		1.00		
<i>Other municipalities in the province of Rome</i>	327	0.86	0.75 0.98	0.88	0.77 1.00	0.054
<i>Other provinces of the Lazio region</i>	412	0.92	0.82 1.04	0.94	0.83 1.07	0.358
Socio-economic position						
<i>1 (High)</i>	251	1.00		1.00		
<i>2</i>	421	0.99	0.98 1.00	0.89	0.76 1.05	0.166
<i>3</i>	448	0.99	0.98 1.00	0.92	0.78 1.08	0.315
<i>4 (Low)</i>	273	0.99	0.98 1.00	0.89	0.74 1.06	0.191
<i>not reported</i>	334	0.99	0.98 1.00	0.90	0.75 1.07	0.222
Number of hospitalizations (2 years before date of enrolment)						
<i>0</i>	989	1.00		1.00		
<i>1</i>	442	1.01	0.90 1.13	1.11	0.97 1.28	0.139
<i>2</i>	179	0.94	0.80 1.11	1.11	0.90 1.37	0.347
<i>3+</i>	117	0.79	0.64 0.96	0.99	0.75 1.32	0.969

Risultati

	N	OR	95% CI	OR _{adj}	95% CI	p-value
Cardiovascular risk factors						
<i>(2 years before date of enrolment)</i>						
Disorders of lipid metabolism	53	1.20	0.90 1.59	1.23	0.91 1.66	0.185
Hypertension	274	0.92	0.80 1.05	1.04	0.88 1.23	0.622
Ischemic heart disease ^a	81	0.76	0.60 0.96	0.89	0.69 1.14	0.357
Heart failure	64	0.80	0.62 1.03	1.05	0.79 1.40	0.723
Cerebrovascular diseases ^d	260	0.91	0.80 1.05	1.06	0.90 1.25	0.506
Coexisting comorbidities						
<i>(2 years before date of enrolment)</i>						
Malignant neoplasm	71	0.94	0.74 1.21	0.99	0.76 1.29	0.955
Diabetes	103	0.75	0.61 0.92	0.84	0.67 1.05	0.129
COPD	81	0.73	0.58 0.92	0.90	0.70 1.16	0.432
Fluid, electrolytes and base-acid balance disorder	54	0.94	0.71 1.25	1.19	0.89 1.60	0.247
Chronic kidney diseases	66	0.76	0.59 0.98	0.94	0.71 1.24	0.667
Pneumonia	36	0.64	0.46 0.90	0.76	0.53 1.09	0.133
Disease of the blood and blood-forming organs	95	0.86	0.70 1.07	0.98	0.78 1.24	0.886
Fracture of neck of femur	70	1.21	0.94 1.55	1.28	0.98 1.68	0.070
Depression	7	1.33	0.61 2.90	1.23	0.56 2.71	0.611
Drug use (at least 2 prescriptions)						
<i>(2 years before date of enrolment)</i>						
Antidepressant drugs	887	1.80	1.63 1.99	1.67	1.51 1.85	<.0001
Anti-dementia drugs	1076	1.97	1.78 2.18	1.86	1.67 2.07	<.0001
Polypharmacy (use of 6+ drugs), ATC 4° level	1534	0.99	0.85 1.16	0.82	0.69 0.96	0.014

Risposta DOMANDA 1

- I risultati suggeriscono che nel Lazio l'uso di antispicotici sia frequente.
- Circa la metà dei pazienti **sono trattati con APs più a lungo** di quanto raccomandato dalle linee guida
- La presenza di fattori di rischio cardiovascolari e condizioni morbose concomitanti **non** influenzano la probabilità di ricevere APs
- Sono necessari ulteriori approfondimenti per valutare se gli anziani con demenza siano trattati adeguatamente e valutare se la percentuale di utilizzo può essere ulteriormente ridotta

Fonte dei dati

Sistemi Informativi Regionali: SIO, Farmaceutica, Esenzioni, Anagrafe degli Assistiti, ReNCaM

Popolazione in studio

Pazienti affetti da demenza, età ≥ 65 anni residenti e assistiti nella regione Lazio al 31/12/2016 (identificazione attraverso algoritmo basato sui SIS: Sio, Farma, Esenzioni), con almeno una prescrizione nel periodo in studio.

Esclusi gli utilizzatori nei 12 mesi precedenti.

Esito

Mortalità a 30 giorni e mortalità a un anno

Disegno di studio

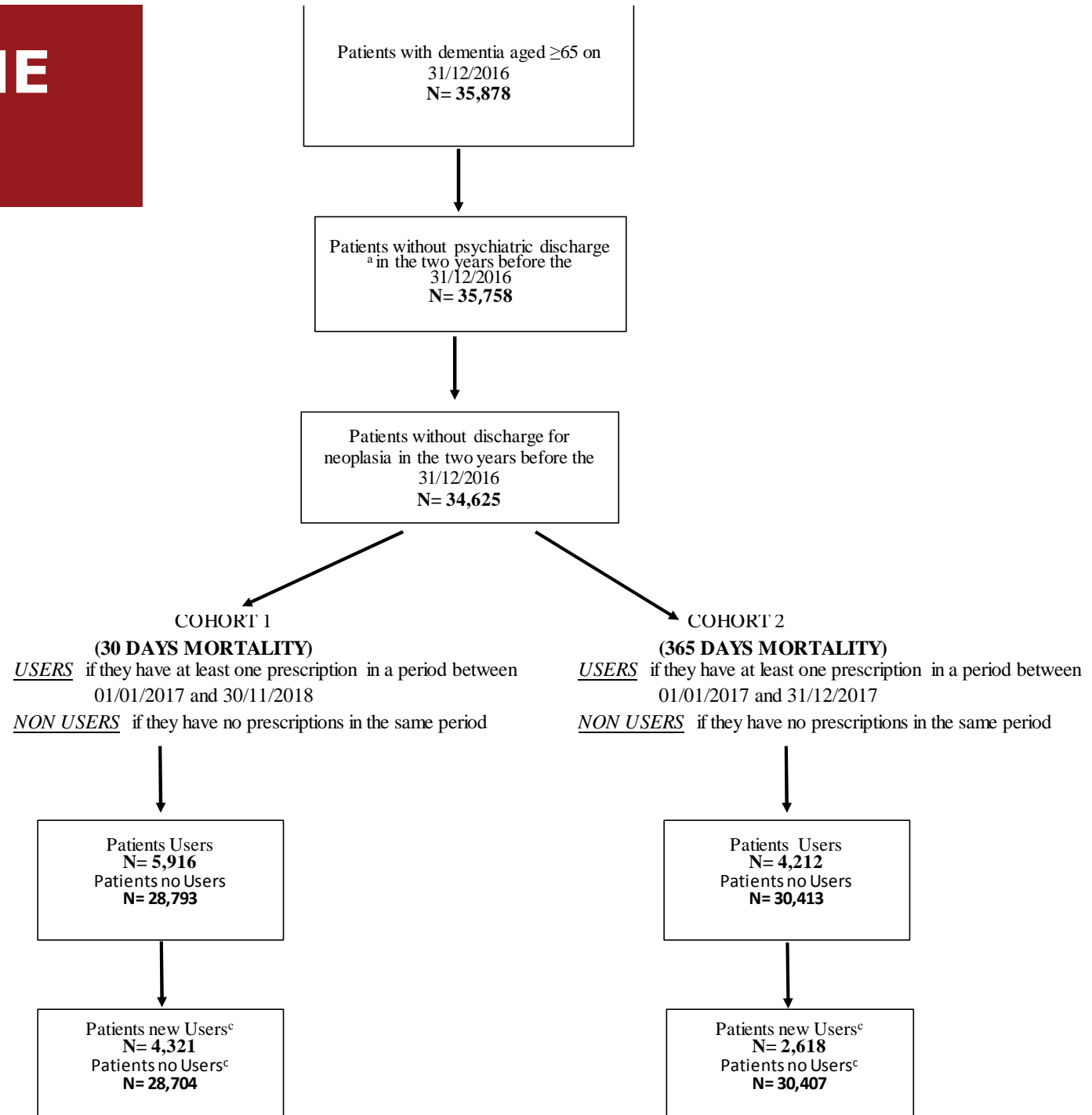
Studio di coorte retrospettivo population-based, approccio Intention to Treat (ITT). Sono state costruite due coorti distinte in base all'esito. Ad ogni nuovo utilizzatore abbiamo appaiato tre non utilizzatori dello stesso genere ed età, identificati in modo casuale, attribuendo loro la stessa data indice del corrispondente utilizzatore di AP

Analisi statistica

Analisi statistica multivariata attraverso il modello di Cox.

Controllo del confondimento attraverso propensity score (Greedy Nearest Neighbor Matching algorithm) costruito sulla base di caratteristiche demografiche e variabili cliniche

SELEZIONE coorte



Risultati

	COHORT 1		p-value
	Users (N. 4321)	No users (N12963)	
Characteristics:			
<i>Demographics</i>			
Gender, Age adjusted for study design	-	-	-
<i>Residence</i>			
Rome	2420(56.0%)	7018(54.0%)	
Province of Rome	874(20.2%)	2780(21.4%)	0.088
Rest of Region	1027(23.8%)	3162(24.4%)	
<i>Cardiovascular risk factors</i>			
Hypertension	670 (15.5%)	1904 (14.7%)	0.192
Heart failure	-	-	-
Ischemic heart disease	222 (5.1%)	1192(9.2%)	<0.001
Arrhythmia	332(7.7%)	793(6.1%)	0.000
Atrial fibrillation	273(6.3%)	640(4.9%)	0.000
Cerebrovascular diseases	713(16.5%)	1738(13.4%)	<0.001
<i>Comorbidities:</i>			
Diabetes	303(7.0%)	1330(10.3%)	<0.001
COPD	273(6.3%)	876(6.8%)	0.313
Electrolytes and base-acid balance disorders	182(4.2%)	199(1.5%)	<0.001
Chronic kidney diseases	209(4.8%)	533(4.1%)	0.042
Pneumonia	-	-	-
Parkinson's disease	-	-	-
Disease of the blood and blood-forming organs	290(6.7%)	658(5.1%)	<0.001
Chronic liver, pancreas and intestine disease	-	-	-
Fracture of neck femure	-	-	-
Osteoporosis	-	-	-
Anxiety	-	-	-

**Mortalità
30 gg**

Risultati

<u>Drugs</u>			
Antiepilectis	1151(26.8%)	2882(23.1%)	<0.001
Cardiac	803(18.6%)	2629(20.3%)	0.015
Antihypertensive	3445(79.7%)	9773(75.1%)	<0.001
Lipid modifying agents	1739(40.3%)	4764(36.8%)	0.331
Statins	3761(87.0%)	10517(81.1%)	<0.001
Insulin and analogues	266(6.2%)	1036(8.0%)	<0.001
Blood glucose lowering drugs	2787(64.5%)	7536(58.1%)	<0.001
Antithrombotic agents	3313(76.7%)	8878(68.5%)	<0.001
Antibacterial for systemic use	3041(70.4%)	8846(68.3%)	0.001
Endocrine therapy	-	-	-
Antidementia	2756(58.5%)	6283(50.3%)	<0.001
<u>Previous 3 months hospitalizations</u>			
None	2502(57.9%)	7706(59.5%)	
1	997(23.1%)	2343(18.1%)	<0.001
≥2	822(19.0%)	2911(22.5%)	
<u>Previous 3 months visits to emergency</u>			
None	3333(77.1%)	11488(88.6%)	
1	728(16.8%)	958(7.4%)	<0.001
≥2	260(6.0%)	514(4.0%)	
<u>Outpatients visits</u>			
<u>Neurological branch</u>			
None	2811(65.0%)	10312(79.6%)	
1	0.0%	563(13.0%)	<0.001
≥2	948(21.9%)	2648(20.4%)	
<u>Other branch*</u>			
None	3030(70.1%)	8565(66.1%)	
1	534(12.4%)	1(0.1%)	<0.001
≥2	757(17.5%)	4394(33.9%)	

**Mortalità
30 gg**

Risultati

	Users		No Users		HR	95% CI	
	N° deaths	Rate*	N° deaths	Rate*			
Unadjusted							
30 days	116	0.91	205	0.53	1.71	1.36	2.14
365 days	610	0.73	1196	0.45	1.60	1.45	1.77
Matched							
30 days	115	0.91	103	0.81	1.12	0.86	1.46
365 days	585	0.72	491	0.59	1.21	1.08	1.37

Risposta **DOMANDA 2**

- I risultati suggeriscono che nel Lazio vi sia un **significativo rischio di mortalità a lungo termine**
- Non ci sono in letteratura molti contributi sulla mortalità a lungo termine
- Si conferma la necessità di **raccomandare estrema cautela nella prescrizione di AP alle persone con demenza e BPSD** e monitoraggio nella fase di assunzione
- Approfondimento futuro sulla tipologia di farmaco assunto (Tipico vs Atipico).