

L'approccio epidemiologico nella valutazione della terapia farmacologica in psichiatria

CESARIO BELLANTUONO

PSICOFARMACOLOGIA ED EPIDEMIOLOGIA: QUALE RAPPORTO?

L'accostamento tra psicofarmacologia ed epidemiologia può, in realtà, suonare poco familiare, se si tiene conto del come le due discipline sono nate negli anni '60 e si sono successivamente sviluppate: la psicofarmacologia privilegiando come area di ricerca il meccanismo d'azione dei farmaci psicotropi e diventando, di conseguenza, strumento interpretativo non solo dei processi neurochimici, ma anche (con il rischio di grossolane semplificazioni) della stessa patologia psichiatrica; l'epidemiologia (psichiatrica) come metodologia intesa per lo più a descrivere i pazienti, prevalentemente quelli istituzionalizzati, in termini di sintomi, diagnosi, degenze, ricadute, ecc..

Tra i pionieri della *psicofarmacoepidemiologia*, e più in generale dell'epidemiologia psichiatrica, mi sembra doveroso citare il Prof. Michael Shepherd dell'Istituto di Psichiatria dell'Università di Londra, il quale già negli anni '60 decideva di inserire in uno dei primi testi di psicofarmacologia clinica pubblicati in lingua inglese (*Clinical Psychopharmacology, English Universities Press*) un paragrafo intitolato: «Aspetti epidemiologici del trattamento con psicofarmaci», dove si sottolineava la necessità dell'approccio epidemiologico per la corretta valutazione della terapia farmacologica in psichiatria (Shepherd *et al.*, 1968). I fatti gli hanno dato ragione.

La ricerca e la pratica psichiatrica di questi ultimi 25 anni hanno infatti chiaramente rivelato la presenza di punti di contatto e di interessi comuni tra le

due discipline. L'area della psicofarmacologia si è ampliata includendo tra i suoi obiettivi di ricerca anche quello dello studio dei patterns di utilizzazione degli psicofarmaci, della valutazione del trattamento farmacologico e dei rischi ad esso correlati; l'epidemiologia psichiatrica, d'altra parte, ha avvertito l'esigenza di occupare uno spazio sempre maggiore nell'ambito della valutazione generale degli interventi (farmacologici e non) e dell'identificazione delle variabili che ne influenzano l'esito (Tansella, 1985; Henderson, 1991).

L'esigenza di un approccio epidemiologico nella valutazione della psicofarmacoterapia nasce, in realtà, come logica conseguenza dell'applicazione, anche in ambito psichiatrico, di strategie e di interessi di ricerca già sperimentati in altri settori della farmacoterapia (Colombo *et al.*, 1977; Bergman *et al.*, 1979; Tognoni & Laporte, 1984). La farmacoepidemiologia è, di fatto, già definitivamente riconosciuta come disciplina autonoma negli anni '80, come testimonia la presenza a livello internazionale di riviste *ad hoc* (van Bostel, 1991; Mann, 1992). In Italia il bisogno di un confronto internazionale sull'impatto del trattamento farmacologico in psichiatria, viene sancito, per la prima volta, nel 1981 in occasione di un simposio (*Epidemiological Impact of Psychotropic Drugs*) organizzato dall'Istituto Mario Negri di Milano, (Tognoni *et al.*, 1981). Ricordo con orgoglio ed emozione di aver partecipato all'organizzazione di quel simposio che vedeva riuniti i più prestigiosi ricercatori nell'ambito della psicofarmacologia clinica e dell'epidemiologia psichiatrica. Sono trascorsi più di 10 anni da quella «storica» occasione e la ricerca nel campo della *psychotropic-drug epidemiology* (così come della stessa epidemiologia psichiatrica) ha prodotto, anche in Italia, una serie di dati non trascurabili sia per la messa a punto di nuove metodologie di ricerca che per la rilevanza nella pratica clinica. È vero, tut-

Indirizzo per la corrispondenza: Professor C. Bellantuono, Servizio di Psicologia Medica, Istituto di Psichiatria, Ospedale Policlinico, 37134 Verona.

Fax (+39) 045-585.871.

tavia, che i problemi sul tappeto ed i quesiti a cui dare una risposta esauriente sono ancora oggi numerosi e riguardano aree di ricerca diverse e spesso complesse che vanno, come sottolineato da Tognoni (1992): «dall'epidemiologia dei problemi-malattia a quella dell'impatto epidemiologico dei trattamenti».

PSICOFARMACOEPIDEMIOLOGIA: QUALE CONTRIBUTO PER LA PSICHIATRIA?

Il ruolo della psicofarmacoepidemiologia è quello di analizzare il trattamento farmacologico con strumenti e metodologie che si rifanno sostanzialmente alla ricerca epidemiologica classica.

Da questo punto di vista possiamo includere tra le sue aree di ricerca: a) gli studi sulla utilizzazione dei farmaci (*drug-utilization studies*); b) gli studi di valutazione del trattamento farmacologico sul lungo periodo (*long-term follow-up studies*); c) gli studi di verifica terapeutica (*therapeutic auditing*); d) gli studi di farmacovigilanza (*cohort, case-control and post marketing surveillance studies*), ed infine e) gli stessi studi clinici controllati (*randomized controlled clinical trials*) che, seppure con una serie di ben note limitazioni, rappresentano ancora oggi uno strumento epidemiologico di riferimento per valutare l'efficacia del trattamento farmacologico in psichiatria (Shepherd, 1981).

Se si considerano, nell'insieme, gli studi effettuati nelle suddette aree di ricerca si ricava l'impressione che nella letteratura e nella cultura psichiatrica degli ultimi 15 anni è cresciuta la tendenza ad occuparsi di una «epidemiologia dello psicofarmaco»; questa tendenza, d'altra parte, rispecchia l'interesse più generale da parte della psichiatria per l'epidemiologia intesa non solo come strumento di ricerca e di conoscenza, ma anche «come strumento di formazione degli operatori e di documentazione dell'incontro tra storia naturale delle malattie e risposta dei servizi» (Saraceno, 1992).

Anche se non rientra tra gli obiettivi di questo editoriale una rassegna dei diversi contributi che l'approccio epidemiologico ha fornito nell'ambito della psicofarmacoterapia, è opportuno ricordare, a scopo esemplificativo, alcuni studi, rappresentativi di altrettante aree di ricerca, che ben documentano tali contributi.

1) *Gli studi di drug-utilization*. Questi studi hanno permesso di valutare in setting differenti (ospeda-

li, ambulatori, medicina di base, popolazione generale) i tassi di prevalenza e i pattern di prescrizione e/o di consumo degli psicofarmaci ed i fattori di rischio ad essi associati. Tra gli studi più significativi in questo settore possiamo citare a) quelli del *National Institute for Mental Health* negli USA sul consumo, a breve e lungo termine, degli ansiolitici/ipnotici nella popolazione di diversi paesi occidentali (Balter *et al.*, 1974; Balter *et al.*, 1984); b) quelli effettuati sulle prescrizioni di psicofarmaci nella medicina di base inglese dal gruppo della *General Practice Research Unit* diretto da Michael Shepherd (Williams, 1978; Williams *et al.*, 1982) e per quanto riguarda la ricerca nel nostro paese, c) quelli effettuati sul consumo e sulle prescrizioni di psicofarmaci rispettivamente nella popolazione generale e nella medicina di base (Bellantuono & Tansella, 1989; Fiorio *et al.*, 1990; Turrina *et al.*, 1993). Una rassegna degli studi di *drug utilization* nei diversi setting è ben documentabile in Fiorio & Bellantuono (1985) ed in de Girolamo (1993).

2) *Gli studi di follow-up*. Gli studi sull'efficacia a lungo termine dei trattamenti psicofarmacologici rivestono senza dubbio un'importanza decisiva per la ricerca e per la pratica psichiatrica. La letteratura pubblicata a questo proposito riporta per la terapia antidepressiva, neurolettica e benzodiazepinica una serie di informazioni dalle quali si possono trarre alcune essenziali *guidelines* che potrebbero (almeno allo stato attuale delle conoscenze) contribuire ad impiegare gli psicofarmaci nel rispetto della *good clinical practice* (Bellantuono & Tansella, 1993). Questi studi hanno anche definitivamente confermato, in particolare per la terapia neurolettica ed antidepressiva, la presenza di popolazioni epidemiologicamente rilevanti di *non responders* che variano dal 10% al 30% nel caso del trattamento farmacologico della depressione (Saraceno *et al.*, 1989) e dal 20% al 48% nel caso del trattamento farmacologico della schizofrenia (Bellantuono, 1991; Wyatt, 1991).

Un contributo particolarmente innovativo per la comprensione dell'insorgenza, del decorso e degli esiti della schizofrenia è rappresentato, inoltre, dagli studi di follow-up effettuati dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 1979; Jablensky *et al.*, 1992; Leff *et al.*, 1992). Tali studi, oltre che dimostrare l'importanza dei fattori socio ambientali e culturali nella prognosi della schizofrenia, indirettamente confermano i limiti della terapia neurolettica, come strategia in grado di modificare l'evoluzione della patologia schizofrenica verso la cronicità. Altri studi di *follow-up* che hanno contribuito a chiarire il ruolo

del trattamento neurolettico della schizofrenia e la rilevanza di fattori «non farmacologici», in particolare dell'ambiente familiare, sono quelli ben noti di Leff & Vaughn (1985) e di Tarrier *et al.*, (1991).

Una rassegna degli studi di follow-up sui trattamenti farmacologici in psichiatria è stata effettuata in questi anni dalle recensioni di «Lettera» dell'Unità di Psichiatria (1986-1993) dell'Istituto M. Negri di Milano.

3) *Gli studi di farmacovigilanza.* L'applicazione del metodo epidemiologico nella valutazione dei rischi da psicofarmaci ha permesso di analizzare molto più realisticamente anche il rapporto tra benefici/rischi della farmacoterapia psichiatrica. Un esempio paradigmatico a questo proposito sono gli studi epidemiologici sulla *discinesia tardiva* da neurolettici che hanno bene documentato, anche in Italia, i tassi di prevalenza di questo disturbo, alcuni fattori di rischio, e le possibili strategie di prevenzione (Bellantuono *et al.*, 1993).

Un altro esempio che può essere citato come significativo del bisogno di una epidemiologia dei rischi è quello relativo al *trattamento prolungato con benzodiazepine* ed al rapporto tra consumo prolungato e rischio di dipendenza. Una rassegna dei dati epidemiologici disponibili e dei problemi, tuttora aperti, sulla dipendenza da benzodiazepine è stata pubblicata da Williams & Bellantuono (1991) e da una *Task Force dell'American Psychiatric Association* (APA, 1990).

«scientificamente del genere: C'era una volta....» (Tognoni, 1992). Sarebbe invece utile e costruttivo che gli operatori dei servizi psichiatrici continuassero a produrre dati in grado di documentare la loro prassi farmacologica; non mi pare che, almeno in Italia, siano molti quelli che sino ad oggi ci hanno provato! Credo infatti che sia questo uno dei modi per far sì che l'approccio epidemiologico possa diventare «uno strumento di maturazione della cultura e del linguaggio di un servizio e uno strumento di maturazione degli operatori» (Saraceno, 1992). È auspicabile che, superata la fase di una elaborazione teorica delle priorità di ricerca, vengano realizzati (proprio per iniziativa dei ricercatori con maggiore esperienza e spirito critico) protocolli di ricerca in grado di rispondere ai quesiti ormai «storici» nel campo della farmacoterapia psichiatrica: *studio dei pazienti resistenti ai trattamenti, dei fattori predittivi di decorso ed esito, del rapporto rischio-beneficio e costo-beneficio, delle variabili extrafarmacologiche, ecc.* Si tratta di quesiti (e di studi) invocati a più voci e da tempo ma, in realtà, affrontati sul campo soltanto da pochi, forse anche per le difficoltà metodologiche che tali studi comportano. L'augurio è pertanto che, su tali quesiti, giungano nei prossimi anni contributi non solo teorici ma concreti, cioè clinicamente rilevanti, e che la psicofarmacoepidemiologia occupi con le sue diverse aree di interesse uno spazio sempre maggiore nella ricerca in psichiatria. Questo editoriale è stato scritto con il desiderio di rappresentare uno stimolo ad andare avanti in questa direzione.

QUALI PROSPETTIVE PER LA RICERCA?

Il contributo dell'epidemiologia nella valutazione della terapia farmacologica in psichiatria può essere considerato apprezzabile soprattutto se si tiene conto che tale valutazione richiede un impegno notevole sia per la complessità del disegno sperimentale (tempi lunghi di realizzazione, messa a punto di strumenti per la raccolta dati, ecc.) che per la collaborazione richiesta a coloro che partecipano alla ricerca stessa (campioni di popolazione, pazienti, medici di base, familiari, ecc.). Dando uno sguardo al passato si può dire che forse si poteva fare di più, forse si poteva fare meglio, certamente non si può negare che i problemi da affrontare ed i quesiti da risolvere siano ancora molti. Mi sembra però eccessivamente pessimistico un'atteggiamento di «banalizzazione» dei risultati ottenuti finora, che arriva a definire, ad esempio, gli studi di utilizzazione degli psicofarmaci come

BIBLIOGRAFIA

- American Psychiatric Association (1990). *Benzodiazepine Dependence, Toxicity and Abuse: a Task Force Report of the American Psychiatric Association*. American Psychiatric Association: Washington.
- Balter M. B., Levine J. & Manheimer D. I. (1974). A cross national study of anxiety/sedative drug use. *New England Journal of Medicine* 390, 769-774.
- Balter M. B., Manheimer D. I., Mellinger G. D. & Uhlenhuth E. H. (1984). A cross national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Current Medical Research Opinion* 8, suppl. 4, 5-20.
- Bellantuono C. (1991). Long-term neuroleptic treatment of schizophrenia: a review of follow up studies. In *Biological Psychiatry*, Vol. I (ed. G. Racagni, N. Brunello and T. Fukuda), pp. 441-443. Excerpta Medica: Amsterdam.
- Bellantuono C. & Tansella M. (ed.) (1989). *Epidemiologia e Trattamento dei Disturbi Psichiatrici nella Medicina di Base. Quaderni Italiani di Psichiatria* (Numero Monografico), Vol. 8, n. 3, pp. 197-263.

- Bellantuono C. & Tansella M. (1993). *Gli Psicofarmaci nella Pratica Terapeutica*. Terza edizione. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
- Bellantuono C., Balestrieri M. & Amaddeo F. (1993). Gli psicofarmaci nella terapia delle sindromi schizofreniche. In *Gli Psicofarmaci nella Pratica Terapeutica*. Terza edizione (ed. C. Bellantuono e M. Tansella), pp. 449-532. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
- Bergman U., Grimsson A., Wahba A. H. W. & Westerholm B. (ed.) (1979). *Studies in Drug Utilization. Methods and Applications*. WHO Regional Office for Europe: Copenhagen.
- Colombo F., Shapiro S., Slone D. & Tognoni G. (ed.) (1977). *Epidemiological Evaluation of Drugs*. Elsevier/North-Holland: Amsterdam.
- de Girolamo G. (1993). Epidemiologia dell'uso degli psicofarmaci e problemi di valutazione dei trattamenti farmacologici in psichiatria. In *Gli Psicofarmaci nella Pratica Terapeutica*. Terza edizione (ed. C. Bellantuono e M. Tansella), pp. 49-100. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
- Fiorio R. & Bellantuono C. (1985). L'uso degli psicofarmaci in una prospettiva epidemiologica. In *L'Approccio Epidemiologico in Psichiatria* (ed. M. Tansella), pp. 480-502. Boringhieri: Torino.
- Fiorio R., Bellantuono C., Leoncini M., Montemezzi G., Micciolo R. & Williams P. (1990). The long-term use of psychotropic drugs: a follow-up study in Italian general practice. *Human Psychopharmacology* 5, 195-205.
- Henderson A. S. (1991). *Psichiatria Sociale ed Epidemiologia Psichiatrica*. Edizione italiana. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
- Jablensky A., Sartorius N., Ernberg G., Anker M., Korten A., Cooper J. E., Day E. & Bertelsen A. (1992). Schizophrenia: manifestation, incidence and course in different cultures. A World Health Organization Ten-Country Study. *Psychological Medicine* 22, suppl. 20.
- Leff J. & Vaughn C. (1985). *Expressed Emotion in Families. Its Significance for Mental Illness*. The Guilford Press: New York.
- Leff J., Sartorius N., Jablensky A., Korten A. & Ernberg G. (1992). The International Pilot Study of Schizophrenia: five-year follow-up findings. *Psychological Medicine* 22, 131-145.
- Mann R. (ed.) (1992). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. John Wiley: West Sussex.
- Saraceno B. (1992). Psichiatria epidemiologica italiana. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 1, 67-69.
- Saraceno B., Bolongaro G., Gottatellucci T., Laviola F., Maranesi T., Sternai E. & Tognoni G. (1989). La depressione. *Ricerca e Pratica* 30, 217-270.
- Shepherd M. (1981). *Psychotropic Drugs in Psychiatry*. J. Arons: New York-London.
- Shepherd M., Lader M. & Rodnight R. (ed.) (1968). *Clinical Psychopharmacology*. English Universities Press: London.
- Tansella M. (ed.) (1985). *L'Approccio Epidemiologico in Psichiatria*. Boringhieri: Torino.
- Tarrier N., Lowson K. & Barrowclough C. (1991). Some aspects of family interventions in schizophrenia. II: financial consideration. *British Journal of Psychiatry* 159, 481-484.
- Tognoni G. (1992). Epidemiologia del farmaco in psichiatria. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 1, 151-153.
- Tognoni G. & Laporte J. R. (ed.) (1984). *Epidemiologia del Farmaco*. Il Pensiero Scientifico Editore: Roma.
- Tognoni G., Bellantuono C. & Lader M. (ed.) (1981). *Epidemiological Impact of Psychotropic Drugs*. Elsevier: Amsterdam.
- Turrina C., Zimmermann-Tansella C., Micciolo R. & Siciliani O. (1993). A community survey of psychotropic drug consumption in South-Verona: prevalence and associated variables. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 28, 40-44.
- Unità di Psichiatria, Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri» (1986-1993). *Lettera. Percorsi Bibliografici in Psichiatria*, volumi I-XV.
- Van Boxtel C. J. (ed.) (1991). *Post Marketing Surveillance*. Elsevier Science: Amsterdam.
- Williams P. (1978). Physical ill health and psychotropic drug prescription: a review. *Psychological Medicine* 8, 683-693.
- Williams P. & Bellantuono C. (1991). Long-term tranquilliser use: the contribution of epidemiology. In *Understanding Tranquilliser Use. The Role of the Social Sciences* (ed. J. Gabe), pp. 69-91. Routledge: London.
- Williams P., Murray J., & Clare A. W. (1982). A longitudinal study of psychotropic drug prescriptions. *Psychological Medicine* 12, 201-206.
- World Health Organization (1979). *Schizophrenia: An International Follow-up Study*. Wiley & Sons: New York.
- Wyatt R. J. (1991). Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 17, 325-350.