

Uso degli antidepressivi in Italia: un'analisi nel contesto della Medicina Generale

Francesco Mazzoleni¹, Monica Simonetti², Francesco Lapi³, Serena Pecchioli², Gianluca Trifirò⁴, Iacopo Cricelli², Giampiero Mazzaglia²

¹ Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; ² Health Search, Società Italiana di Medicina Generale; ³ Dipartimento di Farmacologia Pre-clinica e Clinica, Università di Firenze; ⁴ Dipartimento Sperimentale e Clinico di Farmacologia e Medicina, Università di Messina

Introduzione

Gli antidepressivi (AD) includono diverse classi di farmaci che trovano indicazione nel trattamento di varie condizioni patologiche, in particolare le malattie psichiatriche.

Agli antidepressivi triciclici (TCA), che costituiscono i farmaci specifici di prima generazione, si sono aggiunti negli anni quelli di seconda generazione, le cui sigle (SSRI, SNRI, NDRI, NaRI, NaSSA) fanno riferimento al meccanismo d'azione prevalente sui recettori e/o sul reuptake più o meno selettivo di alcuni neuro-trasmettitori, quali serotonina, noradrenalina, dopamina. Oggi, diverse ipotesi sul loro meccanismo d'azione vanno in direzioni diverse, mettendo in dubbio l'azione selettiva e considerando invece un intervento più esteso sulla neuromodulazione ¹.

In Italia, negli ultimi anni si è assistito a un notevole incremento dell'uso di questi farmaci ². In ambito non psichiatrico, l'aumento del ricorso agli AD è correlato all'estensione del loro utilizzo in diverse situazioni patologiche, come nella terapia del dolore, in alcune forme di cefalea e nei disturbi del sonno.

Ad esempio, nell'ambito della terapia del dolore, gli AD sono considerati "adiuvanti", ovvero farmaci che non hanno come prima indicazione il trattamento del dolore, ma che in alcune situazioni si comportano come analgesici veri e propri. L'effetto degli AD sul dolore è mediato sia dall'inibizione del reuptake delle monoamine a livello del sistema nervoso centrale, con conseguente aumento dell'attivazione delle vie discendenti di modulazione del dolore, sia dalla modulazione dei canali del sodio. Un'ulteriore indicazione è rappresentata dal dolore neuropatico, dove i TCA dimostrano un'efficacia superiore agli SSRI. In particolare, amitriptilina agisce sia a livello della fibra nervosa sia della sinapsi, dove riduce l'amplificazione degli impulsi nocicettivi (azione de-amplificante).

Nelle cefalee, gli AD trovano indicazione soprattutto nella profilassi della cefalea di tipo tensivo e in misura minore nella profilassi dell'emicrania. Anche per queste patologie i TCA, soprattutto amitriptilina, hanno dato le prove di efficacia più chiare, mentre gli SSRI vengono proposti/usati pur in assenza di evidenze convincenti di un reale effetto positivo. Il meccanismo d'azione nella

profilassi di queste forme di cefalea rimane incerto, anche se verosimilmente è correlato all'azione inibitoria sulla trasmissione del dolore in generale.

Nel trattamento dei disturbi del sonno, gli AD (a dosaggi antidepressivi) inizialmente in associazione con benzodiazepine, costituiscono i farmaci di scelta in caso di depressione associata a insonnia, mentre amitriptilina, mianserina e mirtazapina a dosaggi non antidepressivi, trovano indicazione soprattutto nell'insonnia con sonno frammentato o centrale e nell'insonnia con risveglio precoce verso mattina o terminale, essendo in grado di migliorare quantità e qualità del sonno, in associazione o meno a ipnotici o benzodiazepine.

In termini quantitativi, la maggioranza delle prescrizioni di AD riguarda però le patologie psichiatriche come la depressione maggiore (DM), la distimia, i disturbi d'ansia [disturbo da attacco di panico (DAP), disturbo ossessivo/compulsivo (DOC), disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale] e i disturbi del comportamento alimentare.

Le ragioni dell'aumento nel consumo di AD in ambito psichiatrico, osservato nell'ultima decade, possono essere correlate all'aumento di prevalenza/incidenza di queste patologie, alla maggiore aderenza alle linee guida di trattamento, alla riduzione della soglia prescrittiva, alla maggiore *compliance* dei pazienti, all'incremento della capacità diagnostica del medico di medicina generale (MMG). Tra le varie ipotesi formulate sembra tuttavia che tale aumento sia dovuto principalmente alla maggiore continuità di trattamento (5-7 anni in media), soprattutto per DM e disturbi d'ansia.

Gli studi di meta-analisi condotti negli ultimi anni hanno evidenziato complessivamente una superiorità degli AD di seconda generazione e, in particolare, degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) che, per la migliore tollerabilità rispetto ai TCA, sono di fatto considerati oggi i farmaci di prima scelta nel trattamento della DM.

In base alle linee guida vigenti ^{3,4}, il trattamento farmacologico della DM si articola in una fase acuta (dalle 6 alle 10 settimane), una fase continuativa (fino a 12 mesi) e una fase di mantenimento

(dai 12-36 mesi). Nella depressione ricorrente è indicato che la terapia sia protratta per un periodo non inferiore a un anno usando i farmaci agli stessi dosaggi della fase acuta.

Un aspetto critico rilevante della terapia farmacologica con AD è rappresentato dall'aderenza terapeutica, indispensabile per raggiungere il target terapeutico e ottenere la massima riduzione di recidive.

Infatti, nonostante l'elevato impatto epidemiologico della DM che colpisce più del 10% della popolazione⁵, si assiste a una bassa o del tutto assente aderenza al trattamento con AD^{6,7}.

Numerosi studi hanno riportato che circa il 15-45% dei nuovi utilizzatori di AD interrompe il trattamento nell'arco dei primi 2-3 mesi di terapia⁸ e questo sembra correlato a diversi fattori che comprendono il basso livello socio-economico, l'insorgenza di reazioni avverse al farmaco (ADR), l'autonoma sospensione del trattamento perché ritenuto non efficace dal paziente. Alcune ricerche evidenziano che la maggior parte dei soggetti non aderenti al trattamento con AD non informi il medico dell'interruzione della terapia, con conseguenze che potrebbero tradursi in un aumento del rischio di ricadute della patologia.

Obiettivi

1. Stimare l'incidenza/prevalenza di trattamento con AD nella popolazione generale, con particolare riferimento a SSRI e SNRI.
2. Caratterizzare i soggetti trattati esposti agli AD, con riferimento alle indicazioni cliniche, alla comorbilità e alla terapia farmacologica concomitante.
3. Descrivere le modalità di trattamento (aderenza, persistenza e switch) associate al trattamento con AD.

Metodi

Popolazione in studio

La ricerca ha interessato i pazienti registrati nelle liste di 650 MMG selezionati su tutto il territorio nazionale dal database Health Search CSD LPD (HSD)^{9,10}. Per le analisi sono stati selezionati tutti i pazienti di età maggiore di 17 anni che nel corso del periodo compreso tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2009 hanno ricevuto almeno una prescrizione di AD (ATC: N06A). Gli AD sono stati classificati, in base alla classificazione ATC, nelle seguenti classi farmacologiche: inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), inibitori del reuptake di noradrenalina/serotonina (SNRI), antidepressivi specifici noradrenergici e serotonergici (NaSSA), inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NRI), TCA, e altri. Per quanto riguarda le possibili indicazioni cliniche, selezionati in base alla classificazione ICD-9-CM, sono state considerate le seguenti patologie: DM (ICD9CM: 311.x), disturbi d'ansia (300.x), psicosi (295.x, 297.x -299.x), disturbo di personalità (301.x), disturbo psicosomatico (306.x), demenza (290.0, 290.1, 290.2, 290.3, 290.4, 310.1, 331.0), epilessia (345.x), emicra-

nia/cefalea (346.x, 784.0), malattia di Parkinson (332.x), malattie osteoarticolari (710-739), tumori (140-208), sintomi generali (780.x). Per un'adeguata caratterizzazione dei soggetti esposti, sono state considerate sia la comorbilità, sia il trattamento concomitante con farmaci del sistema nervoso centrale e/o con altri farmaci.

Esiti

Per quanto concerne l'esposizione agli AD è stata calcolata la prevalenza d'uso. Essa esprime il numero di soggetti esposti a una o più molecole di AD in un dato periodo di osservazione, ed è stata calcolata considerando al numeratore il numero di vecchi e nuovi utilizzatori (soggetti con almeno una prescrizione di AD prima e durante l'anno di osservazione) vivi e presenti nelle liste dei MMG al 31 dicembre di ogni anno di osservazione, mentre al denominatore il numero complessivo di pazienti vivi e attivi nello stesso periodo di osservazione.

Per caratterizzare i pazienti, anche in relazione all'indicazione clinica, sono stati considerati tutti i soggetti che nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2008, hanno ricevuto una prima prescrizione di AD. Da questa coorte di cosiddetti "utilizzatori incidenti" è stata valutata anche la modalità di trattamento. A partire dalla data di prima prescrizione (inizio del follow-up) il soggetto è risultato esposto a un AD per un periodo calcolato considerando la quantità complessiva di principio attivo contenuta nella o nelle confezioni di farmaco prescritto diviso per la dose definita die (DDD).

Sono stati considerati come: *continuers* tutti i soggetti che risultavano esposti continuativamente al farmaco di prima scelta nel corso del primo anno di follow-up; *discontinuers* tutti i soggetti che interrompevano, per un periodo superiore a 60 giorni, l'esposizione continuativa al farmaco senza ricevere più il farmaco di prima scelta nel corso di tutto il periodo di osservazione; *intermittent users* i pazienti che, dopo un periodo di non esposizione superiore a 60 giorni, ricevevano una nuova prescrizione con il farmaco di prima scelta.

Sempre dalla stessa coorte di "utilizzatori incidenti" è stata calcolata l'aderenza al trattamento con AD, dividendo il numero totale di giorni di esposizione al trattamento stesso con il numero di giorni di follow-up (*Proportion of Days Covered*, PDC). I giorni di esposizione al trattamento sono stati calcolati dividendo la quantità totale di principio attivo, prescritto nell'ambito del follow-up, per la specifica DDD. Il PDC è stato classificato sotto forma di variabile categorica (identificando per le due categorie terapeutiche i soggetti con PDC < 40; PDC tra 40 e 79; PDC ≥ 80).

Risultati

Prevalenza d'uso

Nel corso degli anni considerati si è osservato un aumento dell'esposizione agli AD, in particolare per due categorie farmacologiche: SSRI che aumentano da 74,7/1000 assistiti nel 2003

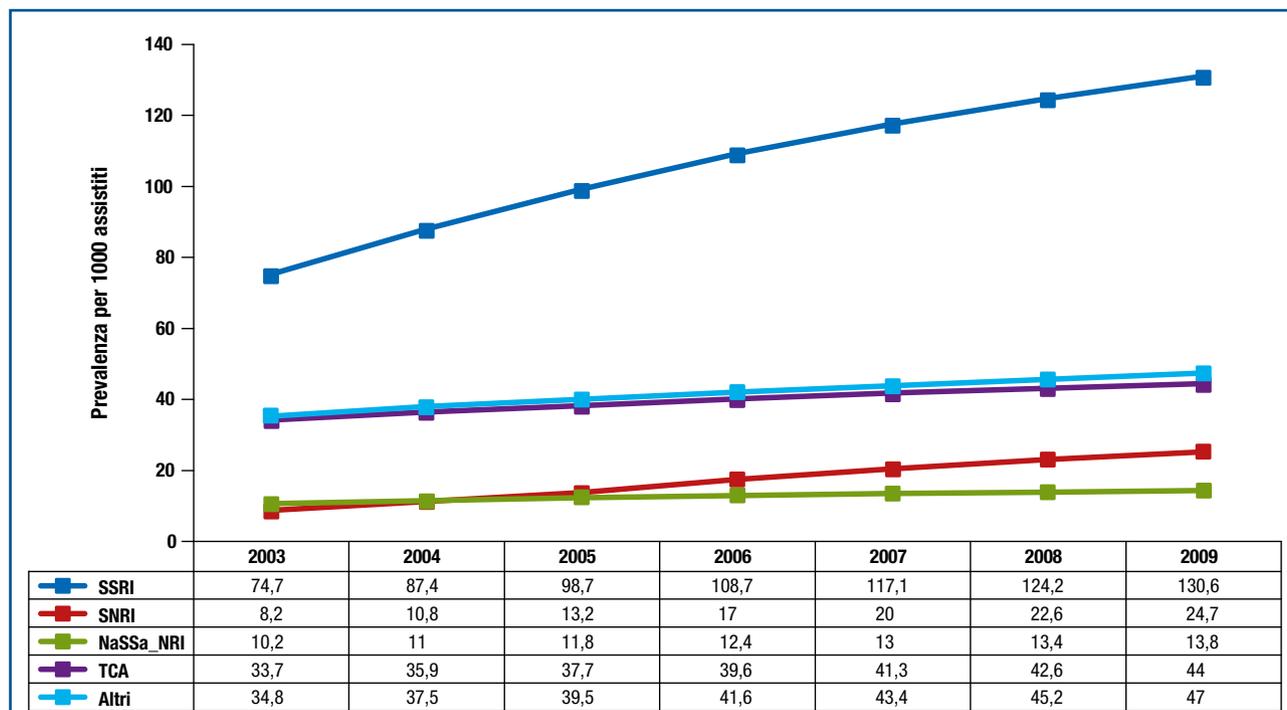


Figura 1

Prevalenza d'uso (x 1000 assistiti) di AD negli anni 2003-2009: analisi per classe farmacologica.

a 130,6/1000 nel 2009 e SNRI che aumentano da 8,2/1000 a 24,7/1000 (Fig. 1).

Le donne e gli anziani sono generalmente più esposti a questi farmaci. In particolare, le donne mostrano in tutte le categorie terapeutiche un'esposizione due volte maggiore di quella degli uomini, mentre il rapporto di esposizione tra i soggetti di età 70-79 risulta 4-5 volte superiore rispetto alla fascia 30-39. Nell'ambito degli SSRI si osserva un'esposizione crescente per tutte le molecole considerate, sebbene il maggiore incremento si è osservato per escitalopram (2004: 6,3/1000 vs. 2009: 27,8/1000), citalopram (2003: 24,5/1000 vs. 2009: 41,7/1000) e sertralina (2003: 16,5/1000 vs. 2009: 33,4/1000).

Caratterizzazione

L'età media dei pazienti trattati oscilla da 53,3 anni nei TCA fino a 62,5 per gli altri AD.

Gli SSRI vengono utilizzati nel 17,5% dei casi degli ultra 75enni e dal 67,5% dei casi dei soggetti di sesso femminile, con dati sovrapponibili per gli SNRI.

Per quanto riguarda le indicazioni cliniche, i risultati mostrano un'estrema variabilità nel pattern prescrittivo; tuttavia, la maggiore prescrizione si concentra su due specifiche indicazioni, ovvero la depressione e i disturbi d'ansia. Per queste due indicazioni gli SSRI vengono prescritti nel 58,4% dei casi, gli SNRI nel 58,9%, i NaSSa-NRI nel 44,6%, mentre i TCA soltanto nel 16,3% dei casi. Per quanto concerne i TCA è interessante rilevare che il 19,6%

dei casi incidenti mostra un'indicazione clinica di emicrania/cefalea e il 14,7% un'indicazione clinica di disturbi osteoarticolari. In generale, SSRI e SNRI sono le categorie terapeutiche nelle quali l'uso off-label di tali farmaci appare meno prevalente.

Riguardo agli SSRI, nel trattamento per depressione e disturbi d'ansia, escitalopram è prescritto nel 61,9% dei casi, paroxetina nel 57,9%, sertralina nel 57,7%, citalopram nel 57,1%, 51,7% fluoxetina, nel 50,2% fluvoxamina. Tra gli altri farmaci, venlafaxina mostra una percentuale di soggetti con prescrizioni associate alle due indicazioni cliniche principali superiore al 60%.

I risultati della Tabella I mostrano il pattern prescrittivo stratificato per gli anni di osservazione. È interessante rilevare che l'uso di AD per l'indicazione di depressione appare costante nel corso degli anni 2003-8 variando dal 16,8% del 2003 al 17,4% del 2008 sul totale delle prescrizioni totali. Viceversa, si è osservato un significativo incremento del trattamento per i disturbi d'ansia dal 29,3% del 2003 al 34,1% del 2008. Per quanto concerne tutte le altre indicazioni cliniche non si osservano significative variazioni nel corso degli anni di osservazione.

Modalità di trattamento

I risultati mostrati nella Figura 2 indicano un livello di continuità al trattamento con AD estremamente basso. Il dato relativo all'intera categoria indica sul totale dei soggetti esaminati il 12,8% di *continuers* e il 23,9 di *intermittent users*, o utilizzatori sporadici. Analizzando le singole molecole si osserva che escitalopram è

Tabella I.

Analisi sulle principali indicazioni cliniche al trattamento incidente con antidepressivi nel corso degli anni 2003-8.

	2003		2004		2005		2006		2007		2008	
	[N = 21856]	%	[N = 19781]	%	[N = 17975]	%	[N = 17258]	%	[N = 15170]	%	[N = 13802]	%
Depressione	3674	16,8	3221	16,3	3013	16,8	2784	16,1	2506	16,5	2384	17,3
Disturbo d'ansia	6394	29,3	6217	31,4	5884	32,7	5829	33,8	5194	34,2	4701	34,1
Disturbo della personalità	47	0,2	45	0,2	34	0,2	33	0,2	38	0,3	23	0,2
Psicosi	226	1	181	0,9	143	0,8	147	0,9	112	0,7	114	0,8
Disturbo psicosomatico	52	0,2	42	0,2	30	0,2	29	0,2	23	0,2	16	0,1
Reazione acuta allo stress	470	2,2	206	1	210	1,2	184	1,1	171	1,1	155	1,1
Reazione di adattamento	327	1,5	136	0,7	81	0,5	68	0,4	77	0,5	81	0,6
Demenza	344	1,6	329	1,7	343	1,9	339	2	311	2,1	361	2,6
Epilessia	31	0,1	25	0,1	28	0,2	23	0,1	31	0,2	29	0,2
Emicrania/Cefalea	646	3	599	3	530	2,9	601	3,5	621	4,1	500	3,6
Malattia di Parkinson	71	0,3	72	0,4	74	0,4	64	0,4	68	0,4	64	0,5
Sintomi generali	437	2	534	2,7	534	3	596	3,5	585	3,9	531	3,8
Altre patologie psichiatriche, escluse le psicosi	602	2,8	470	2,4	377	2,1	325	1,9	316	2,1	259	1,9
Altri disturbi psichici	271	1,2	251	1,3	268	1,5	212	1,2	231	1,5	196	1,4
Malattie osteoarticolari	692	3,2	641	3,2	567	3,2	645	3,7	614	4	544	3,9
Tumori	192	0,9	166	0,8	191	1,1	206	1,2	174	1,1	155	1,1
Altre	7380	33,8	6646	33,6	5668	31,5	5173	30	4098	27	3689	26,7

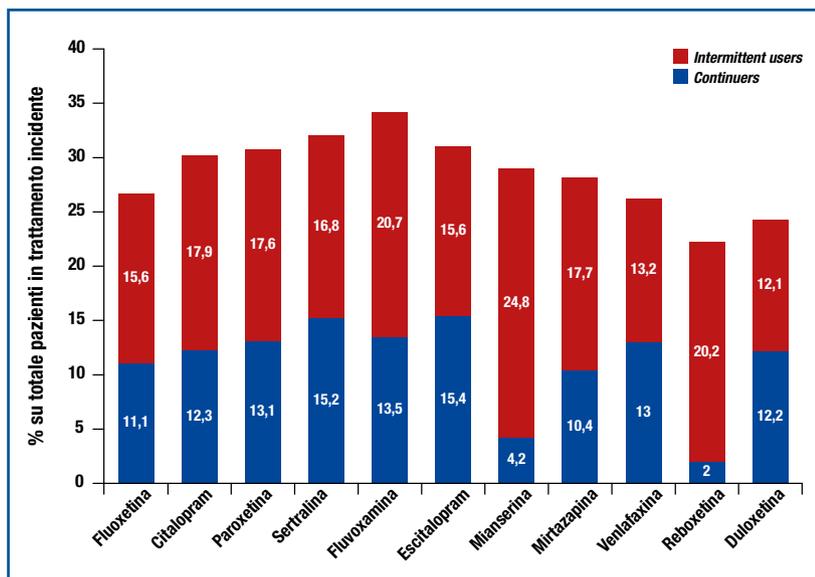


Figura 2

Modalità di trattamento con farmaci antidepressivi nel corso del primo anno di follow-up: analisi per molecola.

la molecola con la maggiore proporzione di *continuers* (15,4%), seguita da sertralina (15,2%) e fluvoxamina (13,5%). Questi tre farmaci risultano quelli con minore proporzione di *discontinuers*. Nell'ambito degli SNRI, NaSSA e NRI si osserva una proporzione ancora più alta di *discontinuers*, mentre la quota di *continuers* si ferma al 13% per la venlafaxina e al 12,2% per la duloxetina. Questi risultati sono confermati anche da analisi multivariate aggiustate sia per le indicazioni cliniche sia per le caratteristiche cliniche dei pazienti.

L'analisi di aderenza, in linea con quanto già evidenziato nel paragrafo sulla continuità, mostra un profilo di paziente aderenti tendenzialmente basso. I dati per categorie terapeutiche mostrano un'aderenza agli SSRI pari al 28,5%, seguiti dagli SNRI al 18,4%. Sommando i pazienti con aderenza alta e intermedia la proporzione raggiun-

ge per gli SSRI oltre il 65% e per gli SNRI circa il 50%. Tra gli SSRI, escitalopram è la molecola con la maggiore proporzione di pazienti aderenti (28,5%), seguita da sertralina (26,3%) e paroxetina (24,6%). Anche per queste molecole si osserva un'ampia proporzione di pazienti ad aderenza intermedia che supera sempre il 35%. Tra gli altri farmaci osservati, duloxetina mostra il 22,9% di pazienti aderenti e la mirtazapina il 19,4%.

Conclusioni

Nel corso degli anni 2003-9 si è osservato un aumento rilevante nell'esposizione ai farmaci AD, in particolare per SSRI e SNRI. Nell'ambito degli SSRI, si osserva un'esposizione crescente per tutte le molecole considerate, con un incremento maggiore per escitalopram, citalopram e sertralina. Riguardo alle indicazioni cliniche associate all'uso di AD, si evidenzia un'estrema variabilità, anche se la prescrizione si concentra su due, ovvero depressione e disturbi d'ansia. Questo dato è particolarmente evidente per SSRI e SNRI, mentre per le altre categorie terapeutiche la prescrizione appare ancora più eterogenea.

Nel corso degli anni le indicazioni cliniche si sono mantenute costanti per quasi tutte le indicazioni cliniche principali, a eccezione dei disturbi d'ansia che hanno registrato un incremento. Emerge inoltre un basso livello di persistenza al trattamento con AD con una proporzione di discontinuità complessiva pari al 63,3% dei casi considerati. Basso è anche il livello di aderenza, che risulta maggiore per gli SSRI, in particolare escitalopram, fluvoxamina e fluoxetina, rispetto agli altri AD. Questi risultati dimostrano pertanto la necessità di sviluppare sistemi di monitoraggio atti a migliorare complessivamente l'appropriatezza alla terapia con AD, nonché la compliance dei pazienti eleggibili al trattamento.

Bibliografia

- 1 Moncrieff J, Cohen D. *Rethinking models of psychotropic drug action*. Psychother Psychosom 2005;74:145-53
- 2 Trifiro G, Barbui C, Spina E, et al. *Antidepressant drugs: prevalence, incidence and indication of use in general practice of Southern Italy during the years 2003-2004*. Pharmacoeconom Drug Saf 2007;16:552-9.

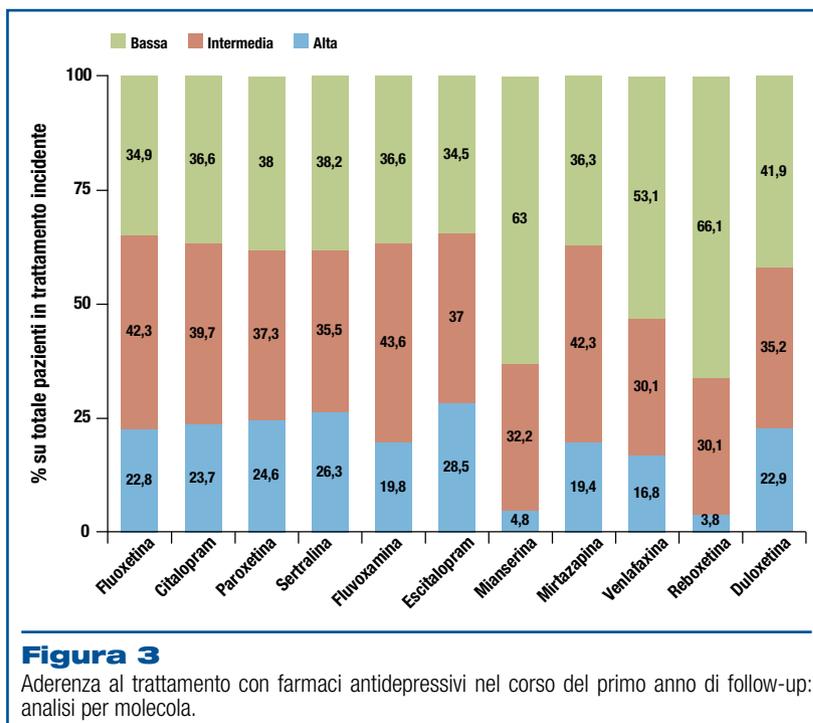


Figura 3

Aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi nel corso del primo anno di follow-up: analisi per molecola.

- 3 Mann JJ. *The medical management of depression*. N Engl J Med 2005;353:1819-34.
- 4 Bauer M, Bschor T, Pfennig A, et al. *World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care*. World J Biol Psychiatry 2007;8:67-104.
- 5 Tylee A. *Depression in Europe: experience from the DEPRES II survey*. Depression Research in European Society. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10(Suppl 4):S445-8.
- 6 Leydon GM, Rodgers L, Kendrick T. *A qualitative study of patient views on discontinuing long-term selective serotonin reuptake inhibitors*. Fam Pract 2007;24:570-5.
- 7 Bulloch AG, Patten SB. *Non-adherence with psychotropic medications in the general population*. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2010;45:47-56.
- 8 Ereshfsky L, Saragoussi D, Despiegel N, et al. *The 6-month persistence on SSRIs and associated economic burden*. J Med Econ 2010;13:527-36.
- 9 Sessa E, Samani F, Niccolai C, et al. *La creazione di un campione validato di medici di medicina generale nel database di Health Search*. Rivista SIMG 2004;(3):10-4.
- 10 Cricelli C, Mazzaglia G, Samani F, et al. *Prevalence estimates for chronic diseases in Italy: exploring the differences between self-report and primary care databases*. J Public Health Med 2003;25:254-7.

Key messages

- Il principale motivo di prescrizione di AD riguarda le malattie psichiatriche, in particolare depressione maggiore, distimia, disturbi d'ansia. Gli AD trovano indicazione anche in altre condizioni patologiche quali terapia del dolore, cefalee e disturbi del sonno
- Il trattamento farmacologico della DM prevede:
 - una fase acuta da 6 a 10 settimane
 - una fase continuativa fino a 12 mesi
 - una fase di mantenimento da 12 a 36 mesi

Nella depressione ricorrente è indicato che la terapia sia protratta per un periodo non inferiore a 1 anno usando i farmaci agli stessi dosaggi della fase acuta

- Aspetti critici della terapia farmacologica con AD in Medicina Generale sono rappresentati dalla bassa *aderenza terapeutica* e dalla sospensione precoce del trattamento
La più alta aderenza terapeutica si osserva con escitalopram (28,5%), sertralina (26,3%), paroxetina (24,6%); la più bassa con duloxetina (22,9%) e mirtazapina (19,4%)