

Domenico Italiano, Francesco Mazzoleni

Area Neuro-Psichiatrica SIMG

In collaborazione con: Iacopo Cricelli, Francesco Lapi, Alessandro Pasqua
Health Search IMS - HEALTH LPD

Depressione e comorbidità nel setting della Medicina Generale: dall'appropriatezza prescrittiva all'aderenza terapeutica nell'utilizzo dei farmaci antidepressivi – Parte II

Depressione nella popolazione anziana: uso razionale dei farmaci antidepressivi

La depressione nell'anziano è una condizione spesso misconosciuta o comunque sottostimata, nonostante la sua elevata frequenza. Uno studio epidemiologico condotto in 11 paesi europei ha mostrato che l'Italia ha la più alta prevalenza di depressione tra gli over 65 (29,7%), superata solo dalla Francia¹. La depressione in età avanzata, oltre a ridurre la qualità della vita, aumenta il rischio di patologie associate e globalmente incrementa la mortalità. Pertanto la gestione della depressione nell'anziano, per la sua frequenza e per l'aumento di mortalità che ne deriva, costituisce un problema clinico di primaria importanza². Numerosi studi scientifici hanno mostrato come l'uso di antidepressivi sia aumentato in maniera costante negli ultimi 15-20 anni, in particolare in seguito all'introduzione degli SSRI e SNRI^{3,4}. Questo è in parte dovuto all'ampliamento delle indicazioni di tali farmaci in ambito psichiatrico, ma anche al loro uso in altre patologie (ad es. dolore neuropatico)⁵. Tale incremento nelle prescrizioni di antidepressivi si è verificato in tutte le fasce d'età, ma appare essere particolarmente elevato negli over 65. D'altra parte gli stessi studi epidemiologici che hanno evidenziato l'aumento esponenziale delle prescrizioni di antidepressivi nell'anziano, paradossalmente hanno anche evidenziato il problema

opposto. Buona parte dei pazienti anziani affetti da grave depressione non assume infatti alcun trattamento, con tutte le conseguenze sanitarie e sociali che ne derivano⁶. Non si deve poi dimenticare che la popolazione anziana ha delle sue peculiarità che la rendono particolarmente vulnerabile all'uso improprio dei farmaci. Le condizioni di comorbidità con frequente danno multi-organo (interessamento cardio-circolatorio, renale e cerebrale in primis) restringe la finestra terapeutica, aumentando il potenziale iatrogeno dei singoli farmaci. Inoltre la politerapia che ne consegue aumenta il rischio di interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche.

Dati recenti evidenziano che il 75% degli anziani con malattie croniche multiple è a rischio di concorrenza terapeutica (il trattamento di una condizione può influire negativamente su un'altra condizione coesistente) e che un quinto degli anziani riceve farmaci che influenzano negativamente condizioni patologiche coesistenti⁷.

Se poi consideriamo anche la tendenza all'accumulo dovuto alla ridotta funzionalità degli emuntori epatici e renali, la popolazione anziana appare globalmente esposta a un maggior rischio di reazioni avverse da farmaci. Partendo da queste premesse uno studio epidemiologico è stato recentemente effettuato dalla SIMG avvalendosi dei dati del database di Health Search. Lo scopo del suddetto studio è stato quello di analizzare come sia cambiato l'andamento prescrittivo

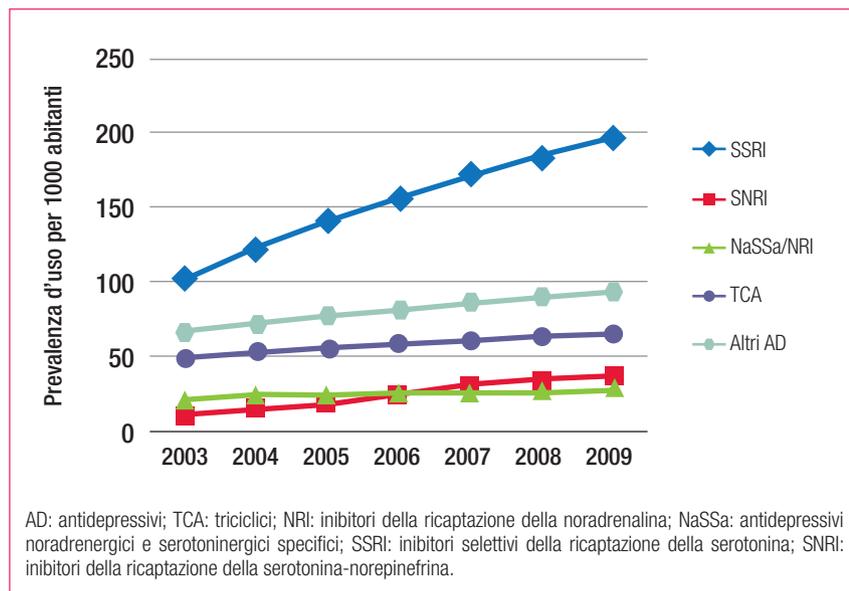
degli antidepressivi in pazienti anziani nel periodo dal 2003 al 2009, focalizzandosi in particolare sul potenziale uso improprio delle varie classi farmacologiche e sui fattori che predispongono a un'interruzione prematura del trattamento⁸. I dati di tale studio hanno mostrato che la netta maggioranza dei pazienti in trattamento antidepressivo assume un SSRI (62%), il 5% un SNRI, il 3% mirtazapina, il 10% triciclici (TCA), e il 20% altre classi di antidepressivi. Si conferma inoltre la spiccata prevalenza femminile nell'uso di antidepressivi (68% circa dei pazienti trattati). Particolarmente elevato è apparso l'uso di questi farmaci negli over 75. Globalmente, tutte le classi di antidepressivi hanno mostrato un incremento prescrittivo nel periodo in esame (Fig. 1).

I dati dello studio evidenziano che escitalopram presenta il maggior trend di crescita, seguito da paroxetina, citalopram e sertralina. Paroxetina si conferma il farmaco più prescritto, seguito da citalopram. Si nota anche il rapido incremento di duloxetina, nonostante la più recente introduzione sul mercato (Fig. 2).

L'esteso uso degli SSRI è probabilmente dovuto in parte alle ampie indicazioni terapeutiche che includono, oltre alla depressione, anche il disturbo d'ansia generalizzato, disturbo da attacco di panico e il disturbo ossessivo-compulsivo⁹.

Il favorevole rapporto rischio-beneficio è un altro motivo di questo successo. Gli SSRI infatti non sono più efficaci rispetto alle altre

FIGURA 1.
Prevalenza d'uso di antidepressivi in pazienti over 65 per classe farmacologica.



classi di antidepressivi, ma spesso mostrano migliore tollerabilità¹⁰. Da ciò ne deriva maggior continuità nel trattamento rispetto alle altre classi¹¹. Il razionale dell'incremento nell'uso di escitalopram si potrebbe spiegare con il basso grado di interazioni farmacologiche associate a questo farma-

co, ma anche a efficaci strategie di marketing delle ditte produttrici¹². Un altro punto critico emerso riguardo la farmacoterapia della depressione dell'anziano riguarda la continuità del trattamento¹³. Le recenti linee guida internazionali per il trattamento della depressione dell'adulto raccomanda-

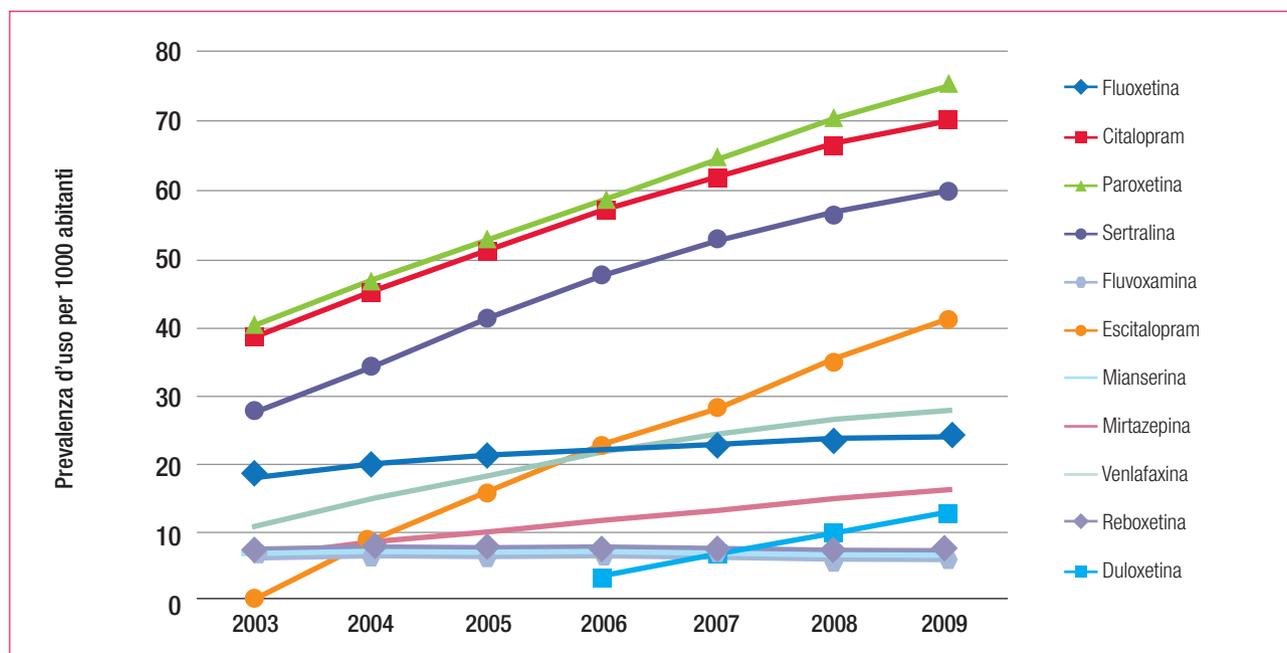
no infatti un minimo di sei mesi di terapia a dosaggio adeguato per evitare il rischio di ricadute^{14,15}. Tuttavia vari studi mostrano che fino al 70% dei pazienti interrompe la terapia prima di questo termine⁴.

Lo studio di Health Search ha mostrato un incremento della prevalenza d'uso di antidepressivi in assenza di un parallelo aumento di incidenza. Questo dato mostra che nella popolazione anziana italiana gli antidepressivi sono spesso usati in maniera intermittente, con brevi cicli ripetuti.

Tale schema di trattamento configura un quadro caratterizzato da molte interruzioni di terapia arbitrarie e premature, spesso decise autonomamente, o comunque inappropriate.

Il trattamento viene poi ripreso a ogni successiva ricaduta. Infatti lo studio ha mostrato che oltre il 55% dei pazienti non completa un anno di trattamento. Lo stigma associato alla depressione e soprattutto all'uso degli psicofarmaci ha certamente un ruolo importante nelle sospensioni premature. In particolare sembra avere peso l'erronea credenza che gli antidepressivi possano "intontire" o dare dipendenza. Paradossalmente le benzodiazepine, per le quali queste ragioni potrebbero essere par-

FIGURA 2.
Prevalenza d'uso di antidepressivi in pazienti over 65 per singola molecola.



zialmente valide, non sembrano venir percepite altrettanto negativamente dai pazienti. Fattori associati a interruzione precoce di trattamento sono la presenza di comorbidità e politerapie, in particolare l'assunzione contemporanea di cinque o più farmaci. Tra gli anziani, pazienti con età compresa tra 65 e 74 anni interrompono più facilmente il trattamento rispetto agli over 75. L'uso di TCA, mirtazapina o trazodone sembra essere associato a maggior rischio di interruzione precoce, probabilmente per problemi di tollerabilità, mentre l'escitalopram è quello a minor rischio di sospensione (Fig. 3).

Comorbidità e appropriatezza prescrittiva

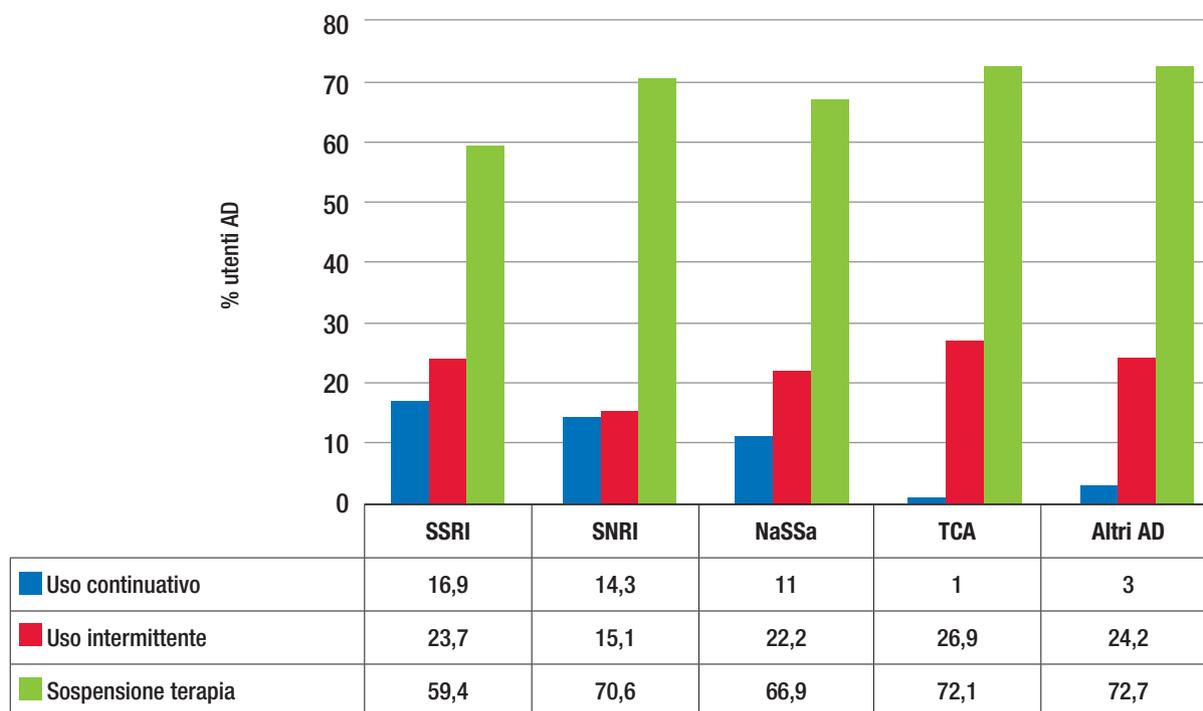
Un aspetto importante da considerare è che un farmaco, seppure perfettamente indicato per il trattamento della depressione, può

non essere la scelta migliore se si considerano le comorbidità presenti in quel dato paziente. Un determinato effetto avverso, anche se di lieve entità, può diventare un rilevante problema clinico se va a insistere su una patologia preesistente. Altro elemento da non sottovalutare al momento della prescrizione è l'eventuale presenza di politerapie. Infatti, essendo noto in partenza il meccanismo d'azione di un dato antidepressivo, è sempre opportuno evitare che esso sia somministrato insieme a composti potenzialmente in grado di amplificarne gli effetti collaterali. Politerapie e comorbidità sono due quadri tipici della popolazione anziana, che sarà quindi quella cui si deve rivolgere la maggiore attenzione al momento della scelta del farmaco più appropriato. Se poi consideriamo l'elevato uso di antidepressivi nella popolazione anziana e anche che la maggior parte dei pazienti che acce-

dono agli ambulatori di Medicina Generale sono over 60, abbiamo un'idea della grande rilevanza del problema nella pratica clinica. Lo studio di Health Search ha individuato alcuni punti di inappropriatelyzza nella prescrizione di antidepressivi, legati in particolare all'uso di farmaci potenzialmente dannosi in certe categorie di pazienti con determinate comorbidità. Il punto più rilevante appare essere la prescrizione in soggetti con elevato rischio di eventi vascolari. Infatti, nonostante sia stata dimostrata un'associazione tra uso di antidepressivi e malattie cerebrovascolari, l'11% degli anziani in trattamento con questi farmaci ha una storia di pregressi ictus cerebrali o ischemia cerebrale cronica. Questo studio ha inoltre mostrato che gli SSRI sono frequentemente prescritti insieme a salicilati e FANS. La tendenza all'abuso di antidolorifici in pazienti depressi è probabilmente

FIGURA 3.
Continuità e tasso di sospensione della terapia con antidepressivi in pazienti > 65.

La maggior frequenza di interruzioni precoci si registra nel Sud-Italia. Ciò potrebbe essere dovuto a minor interrelazione tra specialista e medico di medicina generale che nel resto d'Italia, così come a maggiori resistenze culturali nell'uso di farmaci psicoattivi



AD: antidepressivi; TCA: triciclici; NaSSa: antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI: inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina.

alla base di questa associazione che può essere causa di un aumento del rischio emorragico. Degna di nota è anche la co-prescrizione di antidepressivi e antipertensivi che potrebbe peggiorare il rischio di iponatremia da SSRI¹².

I TCA sono spesso prescritti in pazienti con sindromi dolorose o emicrania (5,6%), come sottolineato anche dalla frequente co-prescrizione di oppioidi (22,4%) e FANS (49,2%). Questo suggerisce che il trattamento del dolore neuropatico o della cefalea tensiva stia progressivamente diventando la prima indicazione d'uso per questa classe di farmaci, data la migliore tollerabilità degli SSRI nelle forme depressive pure. È ben noto inoltre che i TCA sono controindicati in pazienti con aritmie cardiache, eppure dai dati dello studio risulta che circa il 9% dei pazienti anziani in trattamento con TCA è affetto da aritmie. L'elevato numero di prescrizioni in pazienti con disfunzioni tiroidee fa pensare a probabili problemi di diagnosi differenziale tra ipotiroidismo e depressione, dato che l'ipotiroidismo, specie nelle sue fasi iniziali, può simulare i sintomi di una depressione franca.

Antidepressivi e fattori di rischio

Alcune evidenze pongono l'accento sul rischio relativo di sanguinamento correlato all'assunzione di antidepressivi¹⁶⁻¹⁸, rischio che diventa consistente nei pazienti con storia di emorragia gastrointestinale, con l'associazione di FANS o di aspirina. Altre situazioni di rischio riguardano la possibilità di ictus cerebrali¹⁹, anche se l'aumento del rischio assoluto associato all'esposizione agli SSRI è molto piccolo per il paziente medio. Questi dati sottolineano l'importanza di una adeguata selezione dei pazienti evitando le prescrizioni inappropriate²⁰. Studi scientifici controllati hanno mostrato che l'uso di TCA in pazienti con malattia ischemica del miocardio è associato a un'aumentata mortalità da cause cardiache. In generale i TCA incrementano il ritmo cardiaco di circa l'11%, provocano ipotensione ortostatica con conseguente rischio di cadute negli anziani e rallentano la conduzione cardiaca, con possibilità di indurre un blocco di conduzione in pazienti con preesistenti alterazioni della con-

duzione intracardiaca²¹. Pertanto questi farmaci sono controindicati in pazienti con malattia ischemica del miocardio o disturbi del ritmo cardiaco. Al contrario, gli SSRI sembrano essere relativamente sicuri in pazienti con patologie cardiache. Svariati farmaci sono in grado di determinare un allungamento del tratto QT dell'ECG. A differenza degli antipsicotici, che allungano la fase di ripolarizzazione ventricolare tramite un'azione sul canale del potassio, gli antidepressivi determinano lo stesso effetto agendo sul canale del sodio²¹. Come è noto, l'allungamento del QT medio è considerato un indicatore del rischio di aritmie, poiché oltre la soglia di 500 ms esso può sfociare in una grave aritmia ventricolare tipo "torsione di punta" con conseguente fibrillazione ventricolare e morte cardiaca improvvisa. Sono stati segnalati casi di prolungamento del QT e di aritmie ventricolari associate all'uso di escitalopram²². Per tale motivo la scheda tecnica del farmaco è stata modificata, introducendo una riduzione della dose consigliata in soggetti a rischio (anziani e pazienti con alterazione della funzionalità epatica o patologie cardiovascolari). In particolare, la dose massima raccomandata per i pazienti anziani di età superiore ai 65 anni è stata ridotta a 10 mg al giorno; invece la dose massima di 20 mg al giorno, raccomandata per gli adulti con meno di 65 anni, è rimasta immutata. Escitalopram è controindicato per i pazienti affetti da noto prolungamento dell'intervallo QT e sindrome congenita del QT lungo, nonché in associazione con altri farmaci noti per prolungare l'intervallo QT. Riguardo all'associazione tra trattamento con AD e rischio totale di eventi avversi, alcune evidenze²³ suggeriscono un aumento di rischio di mortalità per tutte le cause, di rischio di cadute, di iponatremia, di suicidio, di eventi cerebrovascolari, di osteoporosi e di fratture²⁴. Vista la potenzialità di effetti collaterali degli antidepressivi, al momento della prescrizione è necessario porre particolare attenzione al quadro di rischio globale del paziente, specialmente se anziano con polipatologie e in politerapie, al fine di evitare effetti collaterali sfavorevoli per quel determinato paziente.

Conclusioni

La depressione è una patologia eterogenea e complessa che si può manifestare con modalità che possono variare nel corso della vita e con quadri sintomatologici diversi, fra i quali gli elementi essenziali sono l'umore depresso, la perdita di interessi e disturbi del sonno.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha più volte sottolineato l'elevata disabilità correlata alla depressione in termini di riduzione della qualità della vita, con compromissione più o meno grave del livello di funzionamento individuale, familiare, lavorativo e sociale, rappresentando una condizione patologica che richiede pertanto percorsi diagnostici e terapeutici appropriati. La diagnosi è clinica e si basa su precisi sintomi ben codificati dai sistemi nosografici di maggiore utilizzo, ma rimane fortemente ancorata anche alla sensibilità empatica del medico. La conoscenza delle diverse forme e della variabilità del quadro clinico favorisce la possibilità del riconoscimento precoce del disturbo depressivo, anche se esperienza e qualità del rapporto medico-paziente rappresentano un'importante risorsa aggiuntiva per la correttezza diagnostica. Nel setting della Medicina Generale particolare attenzione deve essere riservata alle situazioni di comorbidità e di politerapie, soprattutto nella popolazione più anziana, prendendo in debita considerazione i fattori di rischio potenziali per ogni singolo paziente. Diagnosi e trattamenti appropriati della depressione possono e devono essere messi in atto dal medico di medicina generale al pari di altre patologie di comune riscontro nell'ambito della Medicina Generale, inviando allo psichiatra i casi di maggiore complessità clinica.

Bibliografia

- 1 Castro-Costa E, Dewey M, Stewart R, et al. *Prevalence of depressive symptoms and syndromes in later life in ten European countries: the SHARE study*. Br J Psychiatry 2007;191:393-401.
- 2 Unutzer J. *Clinical practice. Late-life depression*. N Engl J Med 2007;357:2269-76.
- 3 Ereshefsky L, Saragoussi D, Despiégl N, et al. *The 6-month persistence on SSRIs and associated economic burden*. J Med Econ 2010;13:527-36.
- 4 Trifiro G, Tillati S, Spina E, et al. *A nationwide*

- prospective study on prescribing pattern of antidepressant drugs in Italian primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2013;69:227-36.
- ⁵ Sundell KA, Gissler M, Petzold E, et al. Antidepressant utilization patterns and mortality in Swedish men and women aged 20-34 years. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;67:169-78.
- ⁶ Mann J. *The medical management of depression*. *N Engl J Med* 2005;353:1819-34.
- ⁷ Lorgunpai SJ, Grammas M, Lee DHS, et al. Potential therapeutic competition in community-living older adults in the U.S.: use of medications that may adversely affect a coexisting condition. *PLoS ONE* 2014;9:e89447.
- ⁸ Sultana J, Italiano D, Spina E, et al. Changes in the prescribing pattern of antidepressant drugs in elderly patients: an Italian, nationwide, population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:469-78.
- ⁹ 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:552-9.
- ¹⁰ Bauer M, Monz BU, Montejo A, et al. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *Eur Psychiatry* 2008;23:66-73.
- ¹¹ Poluzzi E, Motola D, Silvani C, et al. Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:825-31.
- ¹² Spina E, Trifiro G, Caraci F. Clinically significant drug interactions with newer antidepressants. *CNS Drugs* 2012;26:39-67.
- ¹³ Marengoni A, Bianchi G, Nobili A, et al. Prevalence and characteristics of antidepressant drug prescriptions in older Italian patients. *Int Psychogeriatr* 2012;24:606-13.
- ¹⁴ Kuyken W, Byford S, Byng R, et al. Study protocol for a randomized controlled trial comparing mindfulness-based cognitive therapy with maintenance anti-depressant treatment in the prevention of depressive relapse/recurrence: the PREVENT trial. *Trials* 2012;11:99.
- ¹⁵ National Institute for Health & Clinical Excellence, Depression. *The treatment and management of depression in adults (Upd. edition) - 2010*.
- ¹⁶ Hergovich N, Aigner M, Eichler HG, et al. Paroxetine decreases platelet serotonin storage and platelet function in human beings. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:435-42.
- ¹⁷ Paton C, Ferrier IN. SSRIs and gastrointestinal bleeding. *BMJ* 2005;331:529-30.
- ¹⁸ Andrade C. Serotonin reuptake inhibitor antidepressants and abnormal bleeding: a review for clinicians and a reconsideration of mechanisms. *J Clin Psychiatry* 2010;71:1565-75.
- ¹⁹ Trifirò G, Dieleman J, Sen EF. Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:252-8.
- ²⁰ Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage. A meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1862-5.
- ²¹ Sala M, Coppa F, Cappucciati C, et al. Antidepressants: their effects on cardiac channels, QT prolongation and Torsade de Pointes. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7:256-63.
- ²² Pae CU, Wang SM, Lee SJ, et al. Antidepressant and QT interval prolongation, how should we look at this issue? Focus on citalopram. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:197-205.
- ²³ Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people. *BMJ* 2011;343:4551.
- ²⁴ Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2013;24:121-37.