
2. FARMACI ANTIDEPRESSIVI

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Claudia Bartolini, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, ARS Toscana
Olga Paoletti, Rossella Miglio, Elisabetta Poluzzi, Università degli studi di Bologna
Giovanni Castellini, Valdo Ricca, Università di Firenze*

DOMANDA

A cosa si può ricondurre il maggior consumo di farmaci antidepressivi che si osserva in Toscana quando la si compara alle altre regioni italiane?

CONTESTO DELLA DOMANDA

In Italia si stima che circa il 5,4% della popolazione dai 15 anni in su soffra di disturbi depressivi [1]. Il valore è in crescita e, secondo alcune stime, entro il 2030 la depressione rappresenterà una delle cause maggiori di disabilità nella popolazione mondiale insieme ad altre patologie croniche come quelle cardiovascolari [2]. Con il termine depressione si intende una vasta gamma di problemi di salute mentale caratterizzati dall'assenza di un sentimento positivo accompagnato da basso umore e da diversi sintomi emotivi, fisici e comportamentali quali pianto, irritabilità e ritiro sociale. Ad oggi sono state identificate diverse forme di depressione che vanno dalla depressione minore a quella maggiore, quest'ultima più complessa delle altre e che richiede interventi sia di natura psicologica/psichiatrica che farmacologica. A questi si aggiungono alcuni tipi di depressione che possono presentarsi in particolari periodi della vita di un individuo, come nel caso della depressione post-partum [3].

I farmaci d'elezione per il trattamento della depressione sono definiti antidepressivi (AD) e comprendono una vasta gamma di sostanze che differiscono per struttura chimica, meccanismo d'azione ed effetti farmacologici, inclusi i potenziali effetti collaterali. Tra questi, i primi farmaci ad essere stati approvati e commercializzati sono stati i farmaci triciclici, affiancati nel tempo dai farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRi) che, rispetto ai primi, presentano un profilo rischio-beneficio migliore. Queste due classi di farmaci includono la maggioranza dei farmaci attualmente in commercio, a cui si aggiungono pochi farmaci che agiscono anche su altri bersagli molecolari. Secondo le linee guida, un ciclo farmacologico ottimale per il trattamento della depressione maggiore dovrebbe essere compreso tra i 6 mesi e i 2 anni; oltre tale periodo l'utilizzo dei farmaci è consigliato solo se esiste un evidente rischio clinico di recidiva, in quanto le prove di efficacia e sicurezza di trattamenti prolungati sono deboli [3]. Questo approccio consente di trattare dapprima la fase

acuta della malattia e successivamente stabilizzare il paziente a lungo termine. Oltre al trattamento della depressione, gli SSRI sono indicati come prima linea di trattamento per la cura dei disturbi d'ansia. Questa patologia può presentarsi in concomitanza con la depressione maggiore, così come isolata. La prevalenza di tali disturbi è pari al 7,3% nella popolazione globale, e includono la fobia sociale, gli attacchi di panico e il disturbo d'ansia generalizzato vero e proprio [4-5].

Infine, gli AD sono utilizzati anche per il trattamento di sintomi e/o patologie non psichiatriche (in alcuni di questi casi si parla di un utilizzo *off-label* del farmaco), tra queste si annoverano: dolore cronico e dolore neuropatico, disordini alimentari, emicrania, incontinenza urinaria, disturbi del sonno ed altri. Per i quadri clinici elencati in precedenza, i tempi e le modalità di utilizzo dei farmaci AD possono essere molto diversi tra di loro e fortemente condizionati dalla risposta del paziente al trattamento [6-8].

Nell'ultimo rapporto OsMed si è evidenziato che il 40% dei soggetti in trattamento con AD non è aderente alla terapia [9]. Questo dato è in linea con quanto riportato in altre esperienze italiane e straniere [10-11]. La mancata aderenza alle terapie psichiatriche è un problema ben riconosciuto dagli operatori del settore. Le ragioni che possono indurre un soggetto ad interrompere la terapia sono molteplici: la percezione di un miglioramento della malattia che induce il paziente a pensare di non aver più bisogno del farmaco o viceversa la percezione di non avere nessun beneficio dalla terapia, la comparsa di effetti avversi che impattano in maniera considerevole sulla qualità della vita del paziente (es. sfera emotiva/sexuale), la gravità della malattia stessa che potrebbe influenzare il rapporto medico-paziente ed infine il contesto socio-culturale in cui il paziente vive [11]. In tale contesto l'uso *off-label* degli AD, già citato, può essere un determinante della scarsa aderenza, poiché non vi sono indicazioni precise rispetto ai tempi adeguati di trattamento, ma nemmeno forti evidenze di efficacia [6-8].

All'estremo opposto troviamo trattamenti prolungati oltre i due/tre anni che si possono definire cronici. Diversi fattori possono contribuire alla presenza di trattamenti lunghi: la cronicizzazione della malattia che può interessare il 15-20% dei soggetti affetti da depressione, il trattamento di forme di depressione resistente ai farmaci (che richiederebbe in realtà altre strategie terapeutiche), la necessità di prevenire possibili recidive della malattia in casi ad alto rischio; in questo caso si può parlare di una vera e propria terapia di mantenimento. Inoltre le linee guida raccomandano un trattamento mediamente lungo/di mantenimento, dopo la stabilizzazione della fase acuta, per coloro che hanno una diagnosi di depressione in età avanzata [3, 12-13].

Secondo l'ultimo rapporto sull'utilizzo dei farmaci in Italia OsMED, negli ultimi 5 anni si è registrato un incremento del consumo di AD su tutto il territorio italiano (+6,5%). Tra le regioni italiane, la Toscana è quella con il consumo più alto di tali farmaci, con una media di 62 dosi giornaliere ogni 1.000 abitanti, quasi il 50% in più del consumo medio nazionale [9].

Nell'ultimo rapporto farmaci della Toscana, pubblicato a dicembre 2018, si è sottolineato che l'85% dei nuovi utilizzatori di AD non assumeva la terapia in maniera continuativa durante i primi sei mesi di trattamento e di questi la metà interrompeva la terapia subito dopo la prima prescrizione del farmaco. L'Emilia-Romagna, regione confinante con la Toscana, le è simile per quanto concerne le caratteristiche del territorio e molti aspetti di natura culturale, socioeconomica ed epidemiologica. In particolare, il minor consumo di AD, inferiore in Emilia-Romagna del 20% circa quando misurato in dosi giornaliere ogni 1000 abitanti [9], è poco plausibile sia da ricondurre a ragioni di natura epidemiologica. È invece ipotizzabile che le ragioni risalgano alle diverse scuole cliniche: in Toscana, ad esempio, è prevalente la scuola di pensiero che sostiene il trattamento del disturbo d'ansia con gli SSRI, piuttosto che con altri trattamenti più diffusi in altre regioni italiane. Inoltre, l'ampio dibattito nazionale seguito negli anni Novanta alla pubblicazione del saggio "E liberaci dal male oscuro" dello psichiatra toscano Giovanni Cassano, che sosteneva con forza il ricorso alla terapia farmacologica nella cura della depressione, può aver contribuito a ridurre in Toscana lo stigma percepito dalla popolazione nei confronti di tali terapie, aumentando di conseguenza il loro utilizzo. Uno studio condotto in una rete di regioni europee, tra cui Toscana ed Emilia-Romagna, sull'uso degli AD nelle donne in età fertile a cavallo degli anni Dieci, ha evidenziato in Emilia-Romagna la prevalenza d'uso più bassa tra le regioni europee; la Toscana era penultima, e tutte le altre regioni europee partecipanti avevano livelli di prevalenza superiori alle due regioni italiane [14].

Per tale motivo, lo scopo del presente lavoro è stato quello di confrontare le modalità di utilizzo degli AD tra le due regioni, utilizzando i territori delle aziende sanitarie cui appartengono le città di Bologna e Firenze come campioni delle due aree geografiche. Inoltre, in questo studio è stato possibile seguire un'ampia coorte di pazienti per 5 anni.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo effettuato uno studio di coorte retrospettivo per descrivere i pattern di utilizzo dei farmaci AD nei 5 anni dopo la prima dispensazione. Sono stati selezionati tutti i soggetti adulti (18 anni o più di età) che hanno utilizzato AD nelle due aree geografiche (Azienda USL Toscana Centro e AUSL di Bologna) nel periodo 2009-2013. I dati così ottenuti sono stati agganciati all'anagrafe degli assistiti delle due aree e

a tutti gli altri flussi di dati sanitari. I dataset sono stati trasformati in un *common data model* e analizzati con la medesima procedura informatica. Infine il dataset analitico finale è stato condiviso per l'analisi.

La data della prima dispensazione di AD è stata considerata come la data d'ingresso nello studio (data indice) ed è stata utilizzata per reperire tutte le informazioni demografiche (sesso, età ed area geografica di appartenenza) e cliniche (farmaco utilizzato) dei nuovi utilizzatori. In questo studio per nuovo utilizzatore si intendeva un soggetto che non presentava prescrizioni di AD nei cinque anni precedenti alla data indice. In totale sono stati selezionati 219.351 soggetti che presentavano almeno una prescrizione di AD nel periodo esaminato, 70.066 nell'area bolognese e 149.285 in quella fiorentina. L'incidenza dei nuovi utilizzatori è stata pari a 1,92 per 100 anni-persona (intervallo di confidenza: 1,90-1,92) nell'area bolognese e 2,12 per 100 anni-persona [2,10-2,13] in quella fiorentina, con un rapporto tra incidenze superiore del 10% nell'area fiorentina ($p<0,001$). Questo potrebbe indicare una maggior propensione di clinici e pazienti toscani a iniziare una terapia con un farmaco antidepressivo sia per il trattamento della depressione ma anche per altre patologie.

In seguito sono stati selezionati solo coloro che risiedevano nelle due aree per un periodo pari o superiore a 5 anni, quindi nella coorte finale sono stati inclusi 178.626 soggetti. Di questi, 55.780 (31%) erano dell'area bolognese e 122.846 (67%) di quella fiorentina.

Come riportato in **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori erano prevalentemente di sesso femminile (64%) ed equamente distribuiti tra le varie classi d'età, fatta eccezione per gli ultra ottantacinquenni che rappresentavano solo il 5% della popolazione analizzata. Il 74% dei soggetti utilizzava un SSRi mentre circa il 18% altri AD non tricyclici che invece erano utilizzati solo nel 7% dei casi. Tali dati sono in linea con l'epidemiologia della malattia e le raccomandazioni delle linee guida per il trattamento della depressione. Infatti è noto che questa patologia tende a manifestarsi maggiormente nelle donne rispetto agli uomini e, in caso di nuovi cicli di trattamento, gli SSRi sono da preferirsi agli altri farmaci perché hanno meno effetti avversi, favorendo quindi l'aderenza al trattamento da parte del paziente [3].

Queste caratteristiche sono lievemente sbilanciate tra le due aree territoriali, con l'area fiorentina che mostra una prevalenza inferiore di femmine (64,0 vs 64,9, $p<0,001$) e una prevalenza nettamente maggiore di adulti giovani, in particolare di minori di 45 anni (30,3 vs 28,1, $p<0,001$) a discapito di ciascuna delle altre fasce d'età. Gli SSRi sono ampiamente più utilizzati nell'area toscana dello studio (75,5% vs 72,2%, $p<0,001$), rispetto ai farmaci tricyclici ed altri AD. Questo suggerisce che la maggior quota di nuovi utilizzatori osservata in Toscana sia da attribuire alle indicazioni più

comuni tra i giovani e tra gli utilizzatori di SSRI: questo corrobora l'ipotesi che in Toscana vi sia un ricorso più frequente agli AD per trattare anche i disturbi d'ansia.

Tabella 1
Caratteristiche demografiche dei soggetti osservati

		AUSL di Bologna	Azienda USL Toscana Centro	Totale
Numerosità totale		55.780	122.846	178.626
Femmine		36.191 (64,9)	78.611 (64,0)	114.802 (64,3)
Classe di età	18-44	15.654 (28,1)	37.281 (30,3)	52.935 (29,6)
	45-64	19.340 (34,7)	41.028 (33,4)	60.368 (33,8)
	65-84	17.974 (32,2)	38.744 (31,5)	56.718 (31,8)
	85+	2.812 (5,0)	5.793 (4,7)	8.605 (4,8)
Tipo di antidepressivo usato	Triciclici	4.389 (7,9)	8.336 (6,8)	12.725 (7,1)
	SSRI	40.272 (72,2)	92.785 (75,5)	133.057 (74,5)
	Altri	11.119 (19,9)	21.725 (17,7)	32.844 (18,4)
Anno d'inizio della terapia	2009	12.283 (22,0)	26.723 (21,8)	39.006 (21,8)
	2010	12.164 (21,8)	25.379 (20,7)	37.543 (21,0)
	2011	11.018 (19,8)	24.124 (19,6)	35.142 (19,7)
	2012	10.100 (18,1)	22.842 (18,6)	32.942 (18,4)
	2013	10.215 (18,3)	23.778 (19,4)	33.993 (19,0)

L'analisi delle traiettorie di utilizzo dei farmaci AD è stata eseguita suddividendo i 5 anni di follow-up in 20 trimestri e valutando in ognuno di essi la presenza di almeno una dispensazione. Successivamente le traiettorie così individuate sono state raggruppate in modo supervisionato per individuare dei gruppi di trattamento (cluster) che sintetizzassero le diverse sfumature di utilizzo di AD osservate.

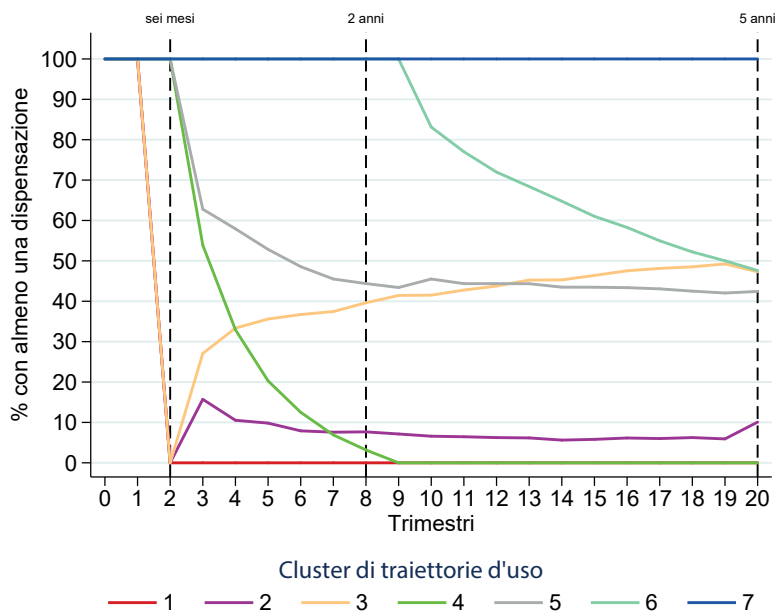
Come si può osservare in **Figura 1** sono stati identificati 7 cluster di traiettorie dei farmaci AD, suddivisi a loro volta in due gruppi:

- Soggetti che presentano un'interruzione dopo il primo trimestre
 1. Nessuna nuova dispensazione
 2. Nuove dispensazioni sporadiche
 3. Nuove dispensazioni, almeno una volta in due trimestri consecutivi
- Soggetti che inizialmente vengono trattati per due trimestri
 4. Fino a un massimo di due anni
 5. Oltre i due anni, dispensazioni non continuative
 6. Uso continuativo tra due e cinque anni
 7. Uso continuativo per cinque anni

In **Figura 1** si possono osservare le occorrenze di dispensazioni nei 20 trimestri in ciascuno dei sette cluster.

Figura 1

Percentuale di soggetti con almeno una dispensazione per ogni semestre, per cluster



Il cluster 1 (nessuna nuova dispensazione dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni) rappresenta un uso fortemente non appropriato del farmaco, è possibile ipotizzare che una quota di tali pazienti il farmaco non l'abbia mai assunto, oppure che la terapia sia stata interrotta precocemente per una delle motivazioni esposte nella sezione precedente.

Il cluster 2 (dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni, un ulteriore uso sporadico) mostra, oltre a un inizio di terapia non appropriato, anche una prosecuzione problematica, che può essere associata a un uso al bisogno senza fondamento di efficacia.

Il cluster 3 (dopo l'intero secondo semestre privo di dispensazioni, un ulteriore uso, talvolta più prolungato) mostra un inizio di terapia non appropriato, ma una prosecuzione più coerente con le caratteristiche degli AD, se comparato al cluster precedente.

Il cluster 4 (uso continuativo per i primi due trimestri, e poi completamento della terapia entro i due anni) include anche i soggetti con uso di AD atteso da linee guida (da sei mesi a due anni continuativo).

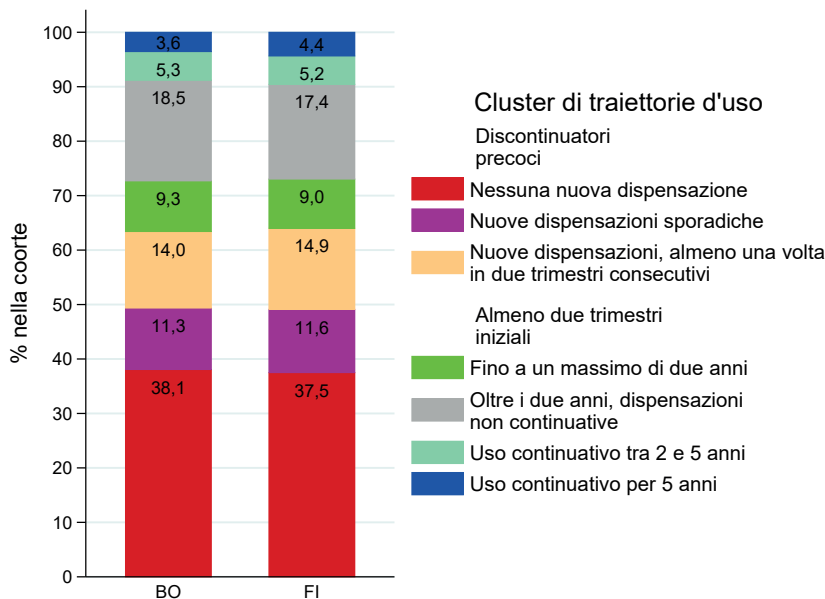
Il cluster 5 (dopo un periodo di uso continuativo inferiore, ulteriori dispensazioni oltre i due anni) presenta l'uso di AD appropriato nel primo periodo, cui segue un ritorno al trattamento, plausibilmente associato a una recidiva della malattia.

Il cluster 6 (uso continuativo tra due e cinque anni) mostra un uso di AD appropriato ma che porta a al completamento della terapia con un tempo più lungo.

Il cluster 7 (uso continuativo per cinque anni) mostra l'uso cronico di AD.

La distribuzione dei cluster è risultata grossolanamente simile nelle due aree territoriali, ma si sono osservate alcune differenze, che possono essere notate nella **Figura 2**. I due gruppi di cluster erano pressoché equamente distribuiti nelle due aree (circa 64% i cluster 1-3, e circa 36% i cluster 4-7, $p=0,016$), ma al loro interno si è notata a Firenze una maggior prevalenza del cluster 3 (14,9% vs 14,0%, $p<0,001$) a discapito del cluster 1 (37,5% vs 38,1%, $p=0,02$), e una maggior prevalenza del cluster 7 (4,3 vs 3,5, $p<0,001$) rispetto al cluster 5 (17,4 vs 18,5, $p<0,001$). Sono risultati pertanto lievemente più frequenti nel territorio toscano alcuni cluster che implicano un trattamento più intenso. Questi sembrano indicare una maggiore propensione a riprendere un trattamento interrotto, e una maggior reticenza a interrompere una terapia in corso.

Figura 2
Distribuzione nei due territori dei cluster di traiettorie di trattamento

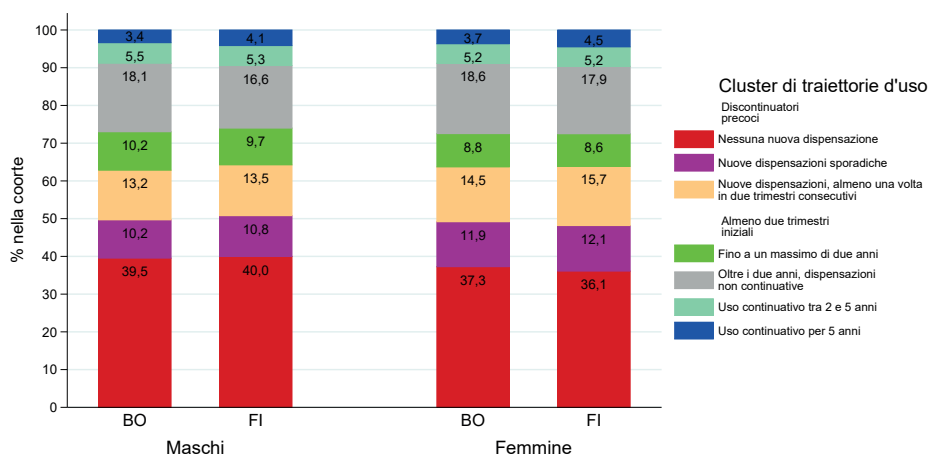


In **Figura 3** si possono osservare le distribuzioni dei cluster, precedentemente descritti, nelle due aree geografiche stratificati per sesso. Questo tipo di analisi, che viene di seguito ripetuta per classe d'età e primo farmaco, permette di osservare le associazioni tra queste variabili e i cluster: questo consente di spiegare alcune differenze tra aree associate alla diversa distribuzione delle variabili che abbiamo osservato. Allo stesso tempo, l'analisi consente di osservare se le associazioni tra queste variabili e i cluster sono diverse nelle due aree, gettando luce su eventuali diverse relazioni esistenti nelle due aree.

Il sesso non è tendenzialmente associato a nessun gruppo di cluster, ma all'interno del primo gruppo (cluster 1, 2 e 3) tra le donne è nettamente meno frequente il cluster 1 (36,5% vs 39,8%, $p < 0,001$); nel secondo le donne hanno una maggior frequenza del cluster 7, e 5, rispetto gli altri. Questi dati sono certamente condizionati dalla maggior presenza di persone anziane tra le donne: come vedremo tra poco, le persone anziane hanno un pattern simile. Tuttavia un'analisi multinomiale multivariata ha messo in luce che vi è un effetto del sesso indipendente dall'età. Entrambe le associazioni sono più marcate nel territorio toscano.

Figura 3

Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra i sessi, stratificato per area territoriale

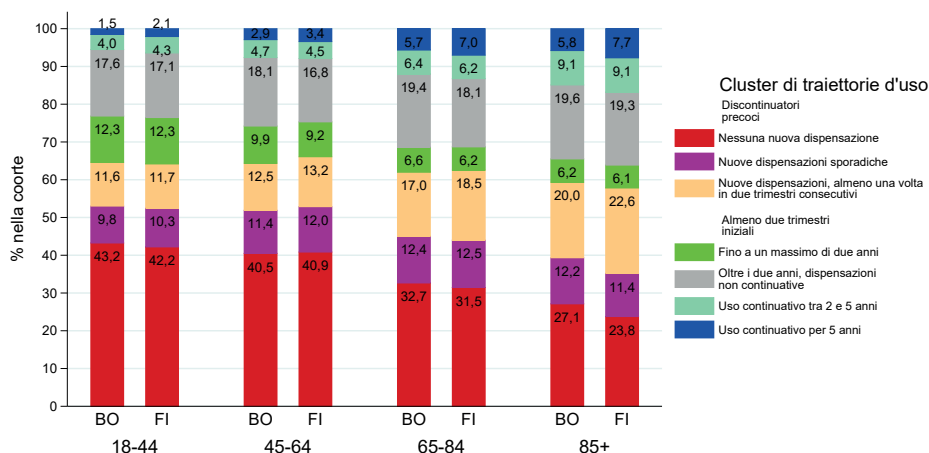


In **Figura 4** si nota come l'associazione tra classe di età e cluster sia estremamente marcata, e mostri un trend evidente di diminuzione con l'età dei cluster 1 (da 42,5% a 24,9%) e 4 (da 12,3% a 6,1%) e un aumento massiccio dei cluster 7 (da 1,9% a 7,1%), 6 (da 4,2% a 9,1%) e 3 (da 11,7% a 21,7%): questo suggerisce una maggior riluttanza degli anziani ad abbandonare la terapia, che nella fase precoce del trattamento potrebbe essere associata a un peso minore degli effetti avversi; e nella fase avanzata del tratta-

to indicherebbe una prevalenza maggiore di patologia prolungata nel tempo/cronica. Anche in questo caso le associazioni sono più marcate nell'area toscana, e rafforzano le osservazioni iniziali circa la riluttanza ad abbandonare la terapia osservata nel territorio toscano.

Figura 4

Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra classi d'età, stratificato per area territoriale

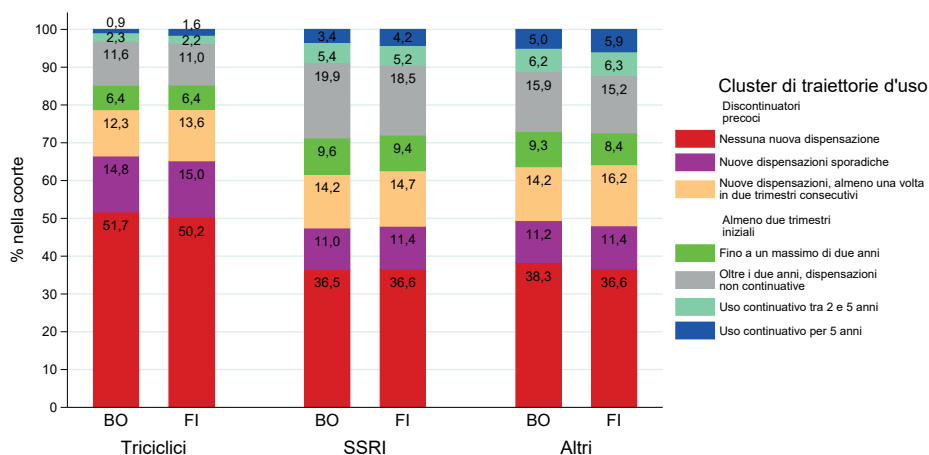


In **Figura 5** si osserva una netta associazione tra il primo farmaco e il cluster di traiettorie di trattamento, in particolare gli utilizzatori di triciclici mostrano una prevalenza molto più marcata del cluster 1 (50,7%, contro 36,5% negli utilizzatori di SSRi e 37,2% negli utilizzatori di altri farmaci) e 2 (14,9%, vs, rispettivamente, 11,2% e 11,3%), e minore in tutti gli altri. Questo fenomeno è con ogni probabilità da ricondursi alla maggior occorrenza di eventi avversi che caratterizza i farmaci triciclici, e alla possibilità di un utilizzo sottodosato (grazie alla disponibilità della formulazione in gocce). La differenza tra SSRi ed altri farmaci è meno ampia ma pur sempre netta, in particolare la minore frequenza tra gli utilizzatori di SSRi dei cluster 6 e 7, e la maggior frequenza del cluster 5. Anche queste associazioni sono più intense in Toscana, dove si nota anche che lo strato degli utilizzatori di SSRi è l'unico in cui la frequenza delle modalità di utilizzo più sporadiche (cluster 1, 2 e 3) è simile a quella osservata nella zona bolognese. Al contrario, la distribuzione dei cluster tra gli utilizzatori di "altri" farmaci è radicalmente diversa tra le due aree, con una minore presenza nell'area fiorentina del cluster 2 e 5 e una maggiore dei cluster 3 e 7. Assumendo, come plausibile, che in questi cluster siano inclusi quasi esclusivamente soggetti con una diagnosi di depressione, il diverso pattern può ricondursi a diversi approcci di trattamento di questa patologia:

in Toscana sembra prevalere un approccio di maggior persistenza nel trattamento, o di più frequente ripresa. Questo conferma la diversa percezione della terapia da parte dei pazienti nelle due aree.

Figura 5

Grafico a barre della distribuzione dei cluster tra modalità del primo farmaco, stratificato per area territoriale



RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nell'azienda sanitaria di cui fa parte Firenze si è osservata tra gli adulti dal 2009 e al 2013 un'incidenza di utilizzo di farmaci antidepressivi maggiore del 10% rispetto all'incidenza osservata nell'azienda di cui fa parte Bologna. Nella zona toscana la distribuzione delle caratteristiche dei pazienti (più giovani, maggior utilizzo di SSRI) suggerisce che vi sia un ricorso più frequente a questi farmaci per indicazioni più comuni in questi strati della popolazione, quali il disturbo d'ansia. Nei cinque anni successivi all'inizio della terapia, inoltre, si è osservata nell'area toscana una prevalenza maggiore di traiettorie di trattamento continuative e/o prolungate, specialmente tra gli anziani e tra le persone con probabile indicazione di depressione.

Questo suggerisce che il maggior consumo osservato in Toscana si riconduca in parte a una maggior propensione a iniziare la terapia, in parte a una maggior riluttanza a interromperla.

Riferimenti bibliografici

1. Statistiche Istat. La salute mentale nelle varie fasi della vita. URL: https://www.istat.it/it/files//2018/07/Report_Salute_mentale.pdf. Data di accesso: 14/11/2019.
2. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2299-2312.
3. National Institute for Health and Care Excellence-NICE. Depression in adults: recognition and management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>. Data di accesso: 12/11/2019.
4. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Jun;19(2):87-88.
5. Bandelow B, Baldwin D, Abelli M, Bolea-Alamanac B, Bourin M, Chamberlain SR, Cinosi E, Davies S, Domschke K, Fineberg N, Grünblatt E, Jarema M, Kim YK, Maron E, Masdrakis V, Mikova O, Nutt D, Pallanti S, Pini S, Ströhle A, Thibaut F, Vaghi MM, Won E, Wedekind D, Wichniak A, Woolley J, Zwanzger P, Riederer P. Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry and neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry*. 2017 Apr;18(3):162-214.
6. Skånland SS, Cieślak-Pobuda A. Off-label uses of drugs for depression. *Eur J Pharmacol*. 2019 Oct 14;865:172732.
7. Mercier A A-A, I Lebeau J P, Schuers M, Boulet P, Hermil JL, Van Royen P, Peremans L (2013). Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*, 14, 55. doi:10.1186/1471-2296-14- 55
8. Ivan Urits, Jacquelin Peck, Mariam Salisu Orhurhu, John Wolf, Riki Patel, Vwaire Orhurhu, Alan D. Kaye, Omar Viswanath. Off-label Antidepressant Use for Treatment and Management of Chronic Pain: Evolving Understanding and Comprehensive Review. *Current Pain and Headache Reports* (2019) 23: 66.
9. Agenzia Italiana del Farmaco- AIFA. L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2018. URL: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf/c9eb79f9-b791-2759-4a9e-e56e1348a976. Data di accesso: 14/11/2019.
10. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, De Ponti F. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Dec;69(12):2095-101.
11. Sansone, R. A, Sansone, L. A. Antidepressant adherence: are patients taking their medications?. *Innov Clin Neurosci*. 2012 May;9(5-6):41-6.
12. A John Rush, Helena C Kraemer, Harold A Sackeim, Maurizio Fava, Madhukar H Trivedi, Ellen Frank, Philip T Ninan, Michael E Thase, Alan J Gelenberg, David J Kupfer, Darrel A Regier, & Jerrold F Rosenbaum, Oakley Ray, and Alan F Schatzberg. Response and remission for major depression.pdf.. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001312.pub2/epdf>. Data di accesso: 14/11/2019.

13. El-Mallakh, R.S, Gao, Y, Jeannie Roberts, R. Tardive dysphoria: The role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011 Jun;76(6):769-73.
14. Charlton RA, Jordan S, Pierini A, Garne E, Neville AJ, Hansen AV, Gini R, Thayer D, Tingay K, Puccini A, Bos HJ, Nybo Andersen AM, Sinclair M, Dolk H, de Jong-van den Berg LT. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG*. 2015 Jun;122(7):1010-20.