
L'IMPATTO DEL LOCKDOWN SULL'UTILIZZO DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA

Ippazio Cosimo Antonazzo, Carla Fornari, Sara Conti, Arianna Fornari, Lorenzo Giovanni Mantovani, Giampiero Mazzaglia - Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica, Università degli studi di Milano-Bicocca, Monza, Italia

Olga Paoletti, Claudia Bartolini, Rosa Gini - Agenzia regionale di sanità della Toscana, Firenze, Italia

DOMANDA

Le misure di restrizione applicate durante il lockdown hanno modificato le modalità di utilizzo degli antidepressivi nella popolazione generale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Con il termine depressione maggiore ci si riferisce ad una serie di sintomi che interessano la sfera psichica, fisica e sociale con conseguente perdita di interesse nelle normali attività quotidiane e nel peggiore dei casi di ritiro sociale [9]. La psicoterapia unita ai trattamenti farmacologici, quali antidepressivi (AD) e non solo, rappresentano le strategie più utilizzate per trattare tale disturbo. Negli anni il numero di antidepressivi disponibili in commercio è aumentato notevolmente con nuove molecole che presentano un profilo beneficio-rischio positivo per il paziente. Tuttavia, il management di tale patologia è ancora complesso perché in tali pazienti diventa quasi impossibile predire nuove ricadute e soprattutto la gravità con la quale queste si presenteranno. Ad oggi diversi fattori di rischio sono stati associati con l'insorgenza e il peggioramento di tale patologia come ad esempio: insonnia, la presenza di malattie fortemente invalidanti (ictus e cancro), lo stile di vita ed eventi traumatici.

La recente situazione mondiale causata dalla rapida diffusione del virus SARS-Cov-2, responsabile della sindrome respiratoria acuta COVID-19, può considerarsi a tutti gli effetti un evento traumatico. Le misure adottate dai vari governi tra cui quello italiano per limitare la diffusione del virus hanno costretto la maggior parte della popolazione ad isolarsi in casa limitando i contatti con altri individui. Diversi studi hanno evidenziato come tali misure siano state associate ad un'aumentata incidenza di sintomatologie e patologie di natura psichica quali stress, ansia, disturbo ossessivo-compulsivo e depressione, eventi che hanno interessato sia la popolazione generale che determinate fasce di lavoratori [4, 5, 6].

In una situazione d'emergenza come quella attuale, è possibile ipotizzare che le misure adottate per contenere la diffusione del virus abbiano esacerbato o slatentizzato alcune patologie psichiatriche quali ansia e depressione [7]. Tale fenomeno potrebbe essere riscontrabile soprattutto nelle cosiddette zone ad alto rischio (zone rosse) [3] ma è altresì plausibile ipotizzare che i soggetti psichiatrici già in trattamento abbiano riscontrato dei problemi a gestire la terapia autonomamente con un conseguente aumentato rischio di interruzione della stessa.

Lo scopo del presente lavoro, quindi, è descrivere l'utilizzo di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana durante lockdown.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Sono stati individuati tutti i soggetti adulti (≥ 18 anni) in trattamento con AD nel periodo 01/01/2019-30/06/2020. Dall'analisi sono stati esclusi i soggetti non residenti/domiciliati in regione o non regolarmente iscritti presso i registri dei medici di medicina generale della regione Toscana da almeno 365 giorni prima della data di osservazione del soggetto (data indice).

Prevalenza ed incidenza (per 10.000 abitanti) di utilizzo di tali farmaci sono state calcolate settimanalmente utilizzando la popolazione residente nella regione al 1° gennaio di ogni anno come denominatore, mentre per il numeratore sono stati selezionati rispettivamente i soggetti con almeno un giorno di trattamento con antidepressivi nella settimana analizzata (prevalenza) o i nuovi utilizzatori di AD (incidenza). Nel presente studio sono stati considerati come nuovi utilizzatori tutti i soggetti che non presentavano una dispensazione di AD nei 365 giorni precedenti la data indice.

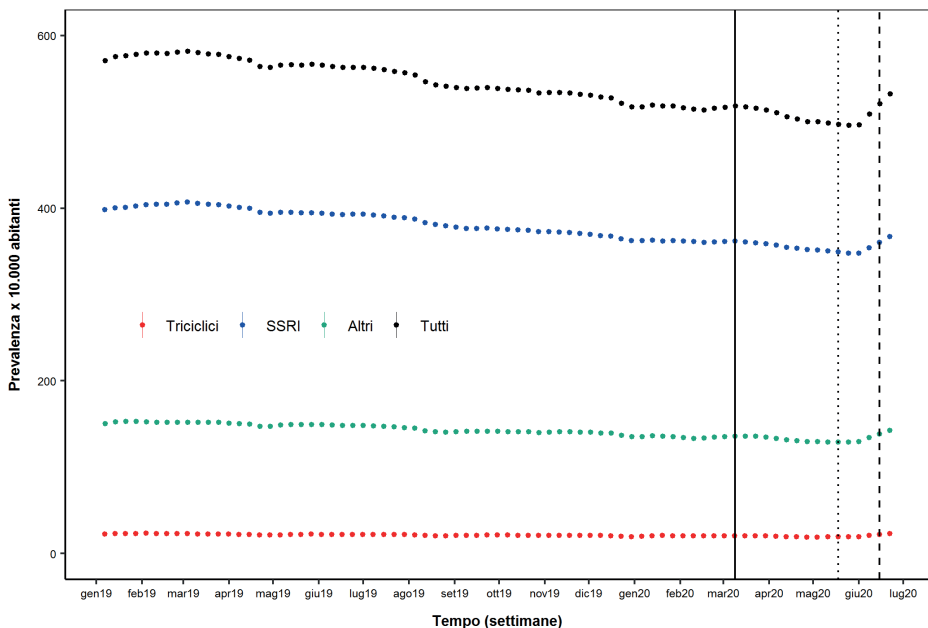
La maggior parte dei soggetti trattati con AD è stata trattata con un farmaco appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina-SSRI (**Figura 1**). Nelle prime settimane del lockdown è stato registrato un lieve calo di utilizzo di tali farmaci seguito da un graduale aumento a ridosso dell'inizio delle fasi 2 e 3. In maniera simile, tra i nuovi utilizzatori (incidenti) di AD è stata evidenziata una flessione d'incidenza nelle prime settimane del lockdown ($<4\text{‰}$) seguita da un incremento graduale nelle fasi successive ($>5\text{‰}$) (**Figura 2**). Tali risultati potrebbero indicare una minor *compliance* al trattamento tra i soggetti già in cura con AD, a cui potrebbe sommarsi un possibile ritardo diagnostico di nuove forme depressive a causa della riorganizzazione sanitaria che ha interessato le prime settimane del lockdown; in aggiunta, va sottolineato che una parte dei nuovi utilizzatori di AD potrebbe includere una fetta della popolazione che ha mostrato una buona resilienza durante la fase acuta

del lockdown per poi manifestare sintomatologie associabili alla depressione nelle fasi successive (es. rientro a lavoro dopo un lungo periodo di isolamento, elaborazione di un lutto avvenuto durante la fase di lockdown) [5,8]. Inoltre seppure in misura esigua, i nuovi casi potrebbero includere dei soggetti affetti o guariti dal COVID-19 che in risposta allo stress della stessa hanno sviluppato delle forme di depressione più o meno severe [1,11].

Apparentemente i risultati di questo studio sembrerebbero contraddire le stime d'incidenza di nuovi eventi depressivi durante il lockdown. In realtà va sottolineato che seppur il periodo di lockdown sia stato caratterizzato da un incremento del numero di soggetti con depressione è plausibile ipotizzare che a causa della riduzione del numero di visite, per ridurre la diffusione del virus, tali soggetti siano stati trattati in prima istanza con altri farmaci quali benzodiazepine per cercare di controllare i sintomi meno gravi per poi iniziare una terapia con AD quando con l'inizio della fase 2 è stato possibile visitare il paziente in ambulatorio.

Figura 1

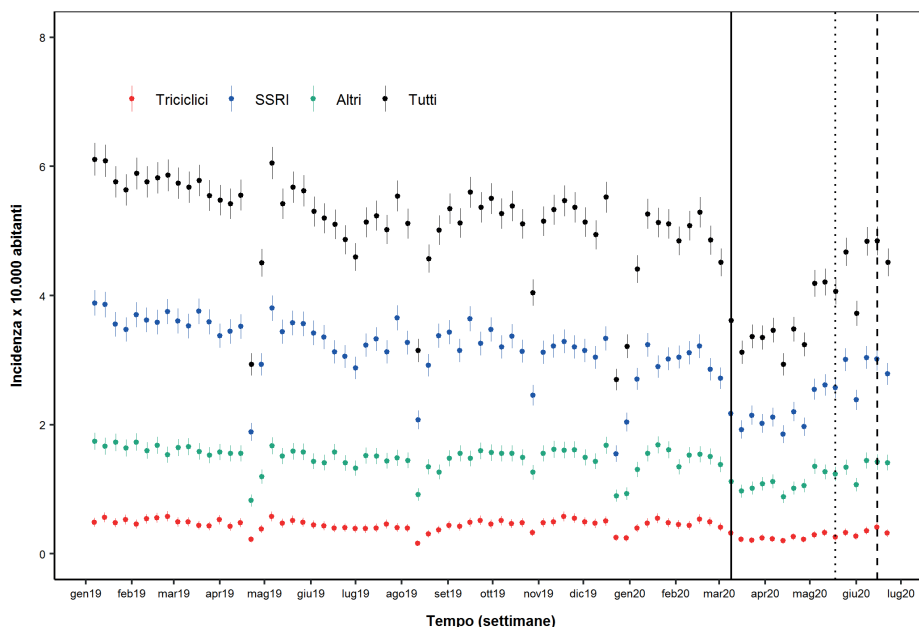
Analisi della prevalenza d'uso di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

Figura 2

Analisi dell'incidenza d'uso di farmaci antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

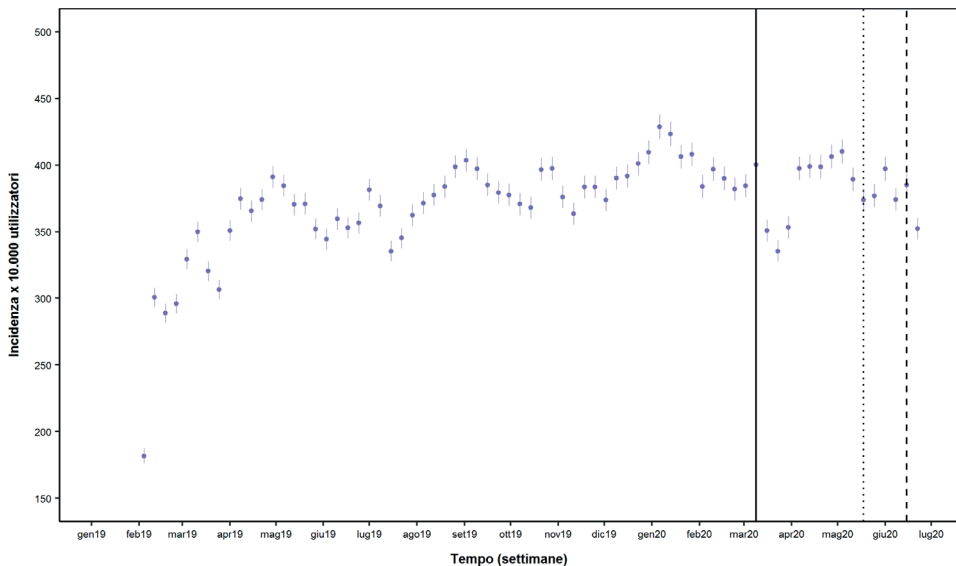
Tra i soggetti in trattamento con AD sono stati calcolati gli episodi di trattamento e successivamente è stata stimata l'incidenza d'interruzione del trattamento. Per episodio di trattamento s'intende una serie continua, o con un gap tra la fine di validità di una dispensazione e l'inizio della successiva non superiore ai 30 giorni (*grace period* - periodo di tempo dopo la fine di validità della dispensazione entro il quale il paziente può effettuare il refill e viene considerato in trattamento). Un soggetto è stato definito come interruttore se non presentava nuove dispensazioni di AD entro la fine del *grace period*. L'analisi dell'incidenza è stata calcolata dividendo il numero degli interruttori di trattamento (numeratore) per i soggetti in trattamento con AD nella settimana di studio (denominatore).

L'analisi dell'incidenza dei soggetti che interrompevano la terapia con AD ha evidenziato una ridotta incidenza d'interruzione di trattamento nelle prime settimane di lockdown (circa 350‰) seguita da un graduale incremento in quelle successive a ridosso delle fasi 2 e 3 ($\geq 400‰$) (**Figura 3**). Tale risultato sembrerebbe in linea con quanto riportato nell'ultimo report Osmed, sull'utilizzo dei farmaci durante il

lockdown, in cui si evidenzia un incremento del numero di confezioni acquistate a Marzo rispetto a Febbraio ed Aprile [2]. Tuttavia, se tale fenomeno da un lato ha avuto un effetto protettivo nelle prime settimane di lockdown tra soggetti trattati che risultavano così più aderenti alla terapia, va notato che probabilmente il protrarsi delle misure restrittive ha esacerbato delle sintomatologie che hanno compromesso la capacità dei pazienti di seguire il trattamento come ad esempio: 1) la difficoltà da parte dei pazienti di gestire in completa autonomia la terapia e 2) l'impossibilità di acquistare il farmaco. Un'ipotesi alternativa è che durante il lockdown i pazienti fossero trattati con dosi minori di AD per cui i tempi di rinnovo della prescrizione sono stati dilazionati nel tempo. Tuttavia tale ipotesi è meno plausibile rispetto alla prima, perché situazioni di forte stress come quella verificatesi durante il lockdown generalmente sono associate ad un uso maggiore di AD.

Figura 3

Analisi dell'incidenza d'interruzione del trattamento con antidepressivi nella popolazione toscana nel periodo 01/01/2019-30/06/2020



Legenda: linea continua: inizio fase 1 (9-03-2020); linea tratteggiata con puntini: inizio della fase 2 (18-05-2020); linea tratteggiata scura inizio fase 3 (15-06-2020) (Governo Italiano, 2020).

RISPOSTA ALLA DOMANDA

Nelle prime settimane di lockdown nella regione Toscana si è registrata una lieve diminuzione della prevalenza ed incidenza di utilizzatori di farmaci antidepressivi nella

popolazione generale. Tale riduzione è stata seguita da un incremento, soprattutto tra i nuovi utilizzatori, nelle settimane a ridosso delle fasi 2 e 3. Tali dati suggeriscono una possibile diminuzione della *compliance* al trattamento da parte dei soggetti già in trattamento a cui si aggiunge probabilmente sia un ritardo diagnostico tra i nuovi utilizzatori sia nuovi eventi depressivi in soggetti che hanno mostrato una buona resilienza nelle prime fasi di lockdown per poi sviluppare la sintomatologia in concomitanza con il ritorno alla “normalità” (es. stress, elaborazione del lutto e contatto con altri individui dopo mesi di isolamento). Nuove analisi attraverso l’inclusione di un periodo di osservazione più lungo saranno necessarie per confermare il trend in aumento osservato tra i nuovi utilizzatori a ridosso delle fasi 2 e 3 e che probabilmente ha interessato anche il periodo estivo. L’andamento dell’incidenza del numero di soggetti che interrompevano la terapia durante il lockdown potrebbe indicare: 1) una possibile esacerbazione dei sintomi che ha compromesso la gestione della terapia, 2) l’impossibilità dei pazienti d’acquistare il farmaco e 3) in alternativa, una riduzione dei dosaggi che ha alterato le modalità con cui questi farmaci venivano prescritti.

Studi futuri si rendono necessari al fine di valutare se simili alterazioni nell’utilizzo dei farmaci siano riscontrabili anche in altre classi terapeutiche che richiedono un monitoraggio continuo del paziente come i farmaci oncologici, neurologici e dell’apparato cardiocircolatorio.

Riferimenti bibliografici

1. Alpert O, Begun L, Garren P, Solkhkha R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines -two case reports. *Brain Behav Immun Health*. 2020 Dec;9:100173. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100173.
2. AIFA-Agenzia italiana del farmaco. Rapporto sull’uso dei farmaci durante l’epidemia COVID-19 Anno 2020 URL: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1202341/AIFA_Rapporto_uso_farmaci_durante_epidemia_COVID-19.pdf/39f3399f-3bb0-e02c-5149-286135cc4e44 Accesso: 15/11/2020
3. Amici P. Humor in the age of covid-19 lockdown: an explorative qualitative study. *Psichiatria Danubina*, 2020; Vol. 32, Suppl. 1, pp 15-20.
4. Balsamo M, Carlucci L. Italians on the Age of COVID-19: The Self-Reported Depressive Symptoms Through Web-Based Survey. *Front Psychol* . 2020 Oct 16;11:569276. Doi: 10.3389/fpsyg.2020.569276
5. Benatti B, Albert U, Maina G, Fiorillo A, Celebre L, Girone N, Fineberg N, Bramante S, Rigardetto S, Dell’Osso B. What Happened to Patients With Obsessive Compulsive Disorder During the COVID-19 Pandemic? A Multicentre Report From Tertiary Clinics in Northern Italy. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 21;11:720. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00720.
6. Chen H, Wang B, Cheng Y, Muhammad B, Li S, Miao Z, Wan B, Abdul M, Zhao Z, Geng D, Xu Z. Prevalence of posttraumatic stress symptoms in health care workers after exposure to patients with COVID-19. *Neurobiol Stress*. 2020 Oct 17;13:100261. Doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100261

7. Ettman CK, Abdalla SM, Cohen GH, Sampson L, Vivier PM, Galea S. Prevalence of Depression Symptoms in US Adults Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Netw Open*. 2020 Sep 1;3(9):e2019686.
8. Fiorillo A, Sampogna G, Giallonardo V, Del Vecchio V, Luciano M, Albert U, Carmassi C, Carrà G, Cirulli F, Dell'Osso B, Nanni MG, Pompili M, Sani G, Tortorella A, Volpe U. Effects of the lockdown on the mental health of the general population during the COVID-19 pandemic in Italy: Results from the COMET collaborative network. *Eur Psychiatry*. 2020 Sep 28;63(1):e87. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.89.
9. Liua Q, Hea H, Yanga J, Fenga X, Zhaoa F, Lyua J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research* 126 (2020) 134–140
10. Governo Italiano-Presidenza del Consiglio dei Ministri. Coronavirus, le misure adottate dal Governo. Available at: <http://www.governo.it/it/coronavirus-misure-del-governo>. Access: 07/09/2020
11. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2020 Nov 9:S2215-0366(20)30462-4. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.