

LA PREVALENZA D'USO DEGLI ANTIDEPRESSIVI NELLA POPOLAZIONE GENERALE: REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DI STUDI OSSERVAZIONALI DI DRUG UTILIZATION

Carlotta Lunghi, Elisabetta Poluzzi, Emanuel Raschi, Valentina Giunchi, Michele Fusaroli – Alma Mater Studiorum - Università di Bologna

Annie LeBlanc, Michèle Dugas, Valérie Carnovale, Théo Stéfán, Patrick Blouin, Johanie Lépine, Laura Jalbert, Nataly R. Espinoza Suarez, Olha Svyntozelska, Marie-Pier Dery – Centro di ricerca VITAM sulla salute sostenibile, Centro integrato universitario per i servizi sanitari e sociali del Quebec (CIUSSS de la Capitale-Nationale)

Jacinthe Leclerc, Giraud Ekanmian – Dipartimento di farmacia, Université Laval

Daniele Maria Nogueira – Scuola di infermieristica Ribeirao Preto - Università di San Paolo

Cathy Martineau – Université du Québec à Rimouski

Pelumi Samuel Akinola – Université du Québec à Trois-Rivières

Stephane Turcotte – Centro integrato per i servizi sanitari e sociali (CISSS) di Chaudière-Appalaches

Becky Skidmore – specialista dell'informazione, consulente indipendente

DOMANDA

Qual è la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale?

CONTESTO DELLA DOMANDA

I disturbi mentali continuano ad essere una fonte di preoccupazione a livello mondiale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), una persona su otto nel mondo vive con un disturbo mentale [1]. Delle quasi un miliardo di persone che vivono con un disturbo mentale nel mondo, la depressione e il disturbo d'ansia sono le più frequenti e debilitanti [1]. I farmaci antidepressivi sono farmaci di prima linea per il trattamento di disturbi mentali quali la depressione maggiore e i disturbi d'ansia [2-4] e queste due indicazioni sono quelle che hanno un maggiore impatto sul numero di prescrizioni annuali nella popolazione [5]. Al contempo, gli antidepressivi sono spesso prescritti per altre indicazioni, come ad esempio l'insonnia, il dolore cronico, l'emicrania, i disturbi alimentari o il disturbo da deficit di attenzione con iperattività (ADHD) [5-10].

In questi ultimi anni, diversi studi epidemiologici hanno mostrato una tendenza all'aumento delle prescrizioni degli antidepressivi, soprattutto nei paesi sviluppati rispetto a quelli in via di sviluppo [11-17]. L'aumento osservato può essere spiegato sia da un aumento dell'incidenza (ossia del numero di nuove prescrizioni), sia da un aumento della durata dei trattamenti con antidepressivi. L'aumento dell'incidenza d'uso degli antidepressivi può essere dovuto ad un aumento della prevalenza dei disturbi mentali per i quali tali farmaci sono prescritti [18-19], aumento che a sua volta può essere dovuto sia ad un aumento effettivo del numero di persone affette da tali disturbi mentali, ma anche ad un migliore riconoscimento dei pazienti affetti da parte dei medici di medicina generale. Oltre a questo,

i medici possono anche essere più aderenti alle più recenti linee guida di pratica clinica che prevedono per esempio l'uso di antidepressivi (e sempre meno quello di ansiolitici come le benzodiazepine) per il trattamento dei disturbi d'ansia. Oltre al possibile aumento delle diagnosi di depressione e disturbi d'ansia, l'aumento dell'uso degli antidepressivi può essere spiegato anche da altri fattori, come la commercializzazione di nuovi farmaci con un miglior profilo di effetti avversi e una migliore tollerabilità (per esempio gli SSRI o gli SNRI)[20], da una diminuzione della stigmatizzazione della malattia mentale e una miglior consapevolezza dell'importanza della salute mentale nella popolazione [21,22], o da un aumento della durata delle prescrizioni di antidepressivi [23,24]. L'aumento della durata del trattamento può a sua volta essere dovuto, da un lato, ad una migliore aderenza alle linee guida che prevedono durate di almeno 6 mesi dopo la remissione dei sintomi depressivi, in caso di depressione maggiore [4], e d'altro lato alla paura di interrompere il trattamento da parte del paziente, sia per possibili sintomi da astinenza o per il rischio che i sintomi depressivi possano riaffiorare [25].

Per quanto riguarda le tendenze future di prescrizione di antidepressivi ci si può attendere un ulteriore aumento, visto che i disturbi mentali sono tutt'ora poco riconosciuti e sotto-trattati nella pratica clinica con differenze fra aree geografiche [26,27]. Ad esempio, un sondaggio del Commonwealth Fund del 2020 sulle condizioni di salute mentale e l'uso di farmaci in diversi Paesi sviluppati, ha mostrato che il 23% degli adulti negli Stati Uniti ha ricevuto una diagnosi per un disturbo di salute mentale, mentre Germania, Olanda e Francia avevano tassi inferiori, ossia rispettivamente il 9%, l'8% e il 4% [28]. Uno studio canadese sulla sorveglianza delle prescrizioni di antidepressivi ha messo in evidenza un aumento della prevalenza dal 9% al 13% tra il 2006 e il 2012, mentre, nello stesso periodo, l'incidenza è rimasta stabile senza mostrare aumenti significativi [29]. Risultati simili a quelli dello studio canadese, sono stati riportati da altri studi in altri Paesi [11,13,16,23,24], indicando quindi un aumento della prevalenza degli antidepressivi apparentemente dovuto in buona misura all'aumento della durata del trattamento piuttosto che a un uso più diffuso nella popolazione. Uno studio condotto con i flussi delle AUSL di Bologna ha mostrato che quasi il 30% dei pazienti che avevano iniziato un trattamento con antidepressivi nel 2013 era ancora sotto terapia farmacologica tre anni dopo [30]. Tra questi pazienti considerati cronici, il 10% aveva utilizzato più di 180 dosi giornaliere, ossia le Defined daily doses (DDD), all'anno, mostrando quindi non solo un uso cronico ma di alta intensità [30].

Indipendentemente dalle ragioni dell'aumento della prevalenza d'uso degli antidepressivi, questi restano tra i farmaci psichiatrici più utilizzati al mondo. Una lettura approfondita degli studi sull'uso degli antidepressivi suggerisce che i tassi di prescrizione e l'uso di antidepressivi possano variare a seconda del Paese [14,21,31,32] e della popolazione in studio, con differenze importanti d'uso fra uomini e donne [12] e classi d'età [12,14], oltre che a seconda delle classi di antidepressivi [17,31,33]. I motivi che hanno spinto questo studio sono quindi legati al desiderio di esaminare i tassi di prevalenza d'uso a livello

internazionale degli antidepressivi, esaminando le differenze geografiche e le differenze fra i sessi, l'età e le classi di antidepressivi. Infatti, le uniche revisioni sistematiche sull'uso degli antidepressivi, si sono limitate a popolazioni specifiche di pazienti, come le persone affette da tumore [34], oppure le donne in gravidanza [35].

Stimare la prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale, esplorando le differenze fra Paesi, può essere di grande interesse non solo per la ricerca scientifica, ma anche per guidare le decisioni cliniche, visto che un'analisi sistematica delle prescrizioni di antidepressivi potrebbe evidenziare delle possibili zone di inappropriata prescrizione, guidando di conseguenza l'allocazione delle risorse da parte dei policymakers. Grazie alla collaborazione di un gruppo di ricerca internazionale con rappresentanti dell'Università di Bologna in Italia e di varie università e centri di ricerca specializzati in revisioni sistematiche in Canada è stata quindi intrapresa una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi per stimare la prevalenza d'uso degli antidepressivi nella popolazione in diverse zone geografiche nel mondo. Tale revisione sistematica è tutt'ora nella fase di analisi e elaborazione dei dati, ma alcuni risultati preliminari possono essere utili nel rispondere alla domanda.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

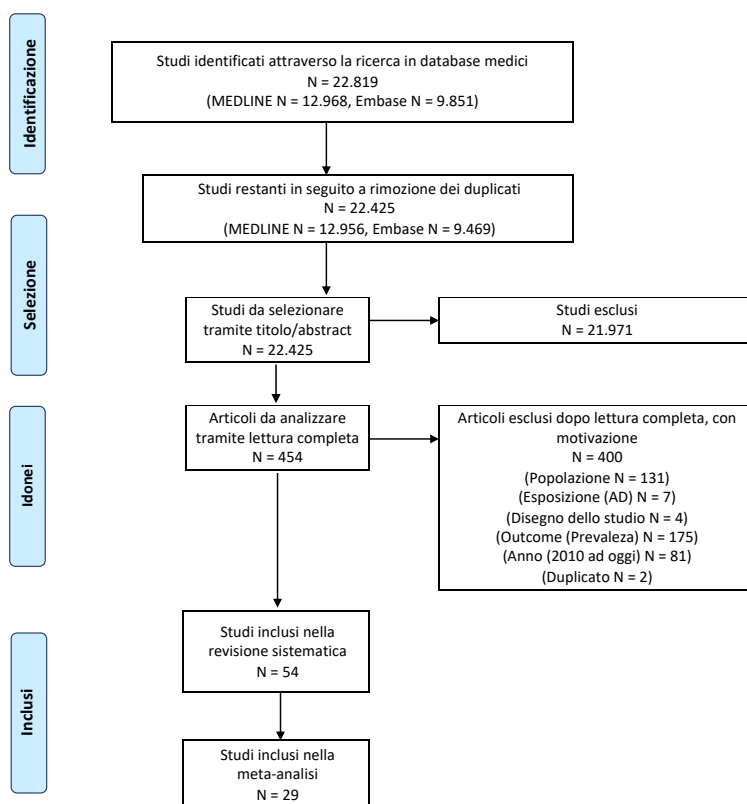
La revisione sistematica è stata condotta seguendo le indicazioni del JBI Manual for Evidence Synthesis e i risultati sono stati riportati seguendo le linee guida PRISMA e le raccomandazioni MOOSE. Come prassi per le revisioni sistematiche, specialmente quelle su larga scala, un protocollo di ricerca dettagliato è stato pubblicato sul database International Prospective Register of Systematic Reviews database (PROSPERO no. CRD42021247423) prima, e successivamente in una rivista scientifica [36].

Per effettuare questa revisione sistematica è stata effettuata una ricerca sui database medici MEDLINE ed Embase utilizzando una combinazione di specifici termini MESH (ad esempio, "Antidepressive agents" o "Drug utilization") e parole chiave (ad esempio, "antidepressivi", "SSRI", "prevalenza"). Per identificare tutti gli studi pertinenti sono stati definiti dei criteri per includere o escludere tutti gli articoli identificati tramite la procedura di ricerca nelle base dati mediche. In particolare, sono stati inclusi tutti gli studi, indipendentemente dalla lingua di pubblicazione, condotti a partire dal 2010 su individui che vivono in comunità, indipendentemente da età, sesso, etnia, religione o area geografica. Gli studi che sono stati condotti su pazienti ricoverati in ospedale, in residenze per anziani o altre strutture di degenza e quelli che si sono focalizzati solamente su pazienti con una specifica malattia (ad esempio, depressione o tumori), una specifica condizione, come il caso di donne in gravidanza, o su individui appartenenti ad un particolare gruppo sociale (come i veterani), sono stati invece esclusi. Gli studi inclusi dovevano riportare l'informazione sulla prevalenza d'uso di antidepressivi, indipendentemente dal tipo di farmaco (es. inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina – SSRI) e dovevano essere di tipo osservazionale,

ossia non avere un disegno dello studio non sperimentale (quindi ad esempio sono stati esclusi gli studi clinici).

Attraverso la ricerca sistematica di tutti gli studi sulla prevalenza d'uso degli antidepressivi, sono stati identificati 22.819 studi, diventati 22.425 dopo eliminazione dei doppioni, potenzialmente utili a rispondere alla domanda di ricerca. Una prima fase ha quindi previsto l'analisi tramite il titolo e l'abstract di ogni singolo studio identificato e questo ha portato all'eliminazione di 21.971 studi. Dei restanti 454, ulteriori investigazioni tramite la lettura del testo dello studio sono state necessarie per identificare quelli pertinenti. Alla fine di questo processo 54 studi sono stati inclusi nella revisione sistematica e di questi 29 per la meta-analisi, ossia la stima di valori globali di prevalenza. La **figura 1** riporta il diagramma PRISMA con i dettagli del processo di selezione degli studi pertinenti con le ragioni specifiche che hanno portato all'esclusione della maggior parte dei 454 articoli analizzati tramite lettura completa dello studio (ad esempio la mancanza di un dato di prevalenza o il tipo di farmaci studiati diverso dagli antidepressivi).

Figura 1
Diagramma di tipo PRISMA per la selezione dei studi inclusi nella revisione sistematica



La **Tabella 1** riporta invece le caratteristiche dei 54 studi inclusi nella revisione sistematica. In particolare, viene messo in evidenza il paese (o i paesi) in cui lo studio è stato condotto, il tipo di popolazione per fascia di età (bambini o adolescenti, adulti o persone anziane) e sesso (se la prevalenza d'uso è riportata per entrambi i sessi o se sono riportate stime per l'uno o l'altro sesso), l'origine dei dati (privati, pubblici, accademici), la fonte del database (es. flussi di prescrizione o dati dispensazione/utilizzo) e del tipo di antidepressivo (ad esempio un antidepressivo qualunque indipendentemente dalla classe o classi specifiche come gli SSRI, o gli antidepressivi triciclici). Da questa tabella si evince che la maggior parte degli studi sono stati condotti in Europa (6 studi nel Regno Unito e in Olanda, 5 in Svezia, 4 in Danimarca, Germania, Italia e Norvegia e, 3 in Irlanda e Spagna, 1 in Austria, Croazia, Finlandia, Francia, Galles, Groenlandia e Svizzera,) e in Nord America (8 studi negli Stati Uniti e 2 in Canada). Solamente 5 studi sono stati condotti in Oceania, di cui 3 in Australia, 2 in Nuova Zelanda e 1 solo studio in Asia (Corea del Sud) e in Medio Oriente (Israele). Nessuno degli studi pubblicati riporta dati di prevalenza d'uso in Africa o Sud America.

La maggior parte degli studi ha riportato informazioni di prevalenza d'uso di antidepressivi in generale (senza riferirsi ad una specifica classe) fra bambini e/o adolescenti (32 studi), mentre 27 studi sono stati effettuati su una popolazione adulta, e solamente 12 negli anziani. Fra gli studi nei bambini/adolescenti, in 15 di essi, i ricercatori hanno riportato dati di prevalenze specifici per maschi e femmine. Questo valore scende a 12 negli studi sugli adulti e a solamente 2 in quelli sulle persone anziane.

Fra gli studi pubblicati, una buona parte di essi ha riportato anche dati di prevalenza di singole classi di antidepressivi, in particolare, in 22 di essi la prevalenza d'uso degli SSRI, in 18 degli antidepressivi triciclici, in 7 degli SNRI, in 5 degli IMAO, in 3 di SSRI e SNRI e nei restanti casi (13 studi) di altri tipi di antidepressivi (che possono variare da uno studio all'altro).

Tabella 1
Caratteristiche degli studi inclusi nella revisione sistematica

Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes
Aarts et al. 2014 (#17)	Olanda	Adulti	M/F	Accademici	Non riportato	- Antidepressivi in generale - SSRI - Triciclici - Altri (non SSRI o triciclici)
Abbas et al. 2016 (#33)	Germania	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Prescrizione	- Antidepressivi in generale - SSRI - Altri (NSMRI)
Bachman et al. 2016 (#1323)		Bambini e Adolescenti		Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
	Germania	Bambini e Adolescenti	M, F	Pubblici	Dispensazione	
	Olanda	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Dispensazione	
	Regno Unito	Bambini e Adolescenti		Privati	Prescrizione	
	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti		Pubblici	Dispensazione	
Bijlsma et al. 2014 (#2093)	Olanda	- Bambini e Adolescenti 18-24 - Adulti - Anziani	M/F	Accademici	Dispensazione	SSRI
Bowden et al. 2019 (#2426)	Nouva Zelanda	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
		18-24 anni	M/F			- SSRI - SNRI - Triciclici
Branstrom et al. 2020 (#2485)	Svezia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Brett et al. 2017 (#2533)	Australia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - SNRI - IMAO - Altri (NaSSA)
Brett et al. 2021 (#2534)	Australia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- SSRI - SNRI - Triciclici
Cairns et al. 2019 (#2893)	Austria	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - SNRI - Triciclici - Altri (NaSSA)
Cao et al. 2021 (#2992)	Regno Unito	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	SSRI, triciclici, Altri (antidepressivi di nuova generazione)
Chon et al. 2017 (#3771)	South Korea	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Forslund et al. 2020 (#6194)	Svezia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Gomez-Lumbreras et al. 2021 (#7084)	Spagna	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione Prescrizione	Antidepressivi in generale
	Danimarca			Pubblici	Dispensazione	
	Norvegia			Pubblici	Dispensazione	
	Svezia			Pubblici	Dispensazione	
Gonzalez-Lopez et al. 2015 (#7120)	Spagna	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Gutierrez-Abejon et al. 2020 (#7586)	Spagna	Adulti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	- SSRI - IMAO - Altri (tranne SSRI o IMAO)
Haddad et al. 2019 (#7644)	Stati Uniti d'America	Anziani	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione Prescrizione	- SSRI - Triciclici
Haller et al. 2019 (#7719)	Svizzera	Bambini e Adolescenti 18-24 Adulti Anziani	M/F	Privati	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - Triciclici - IMAO - Altri (N06AX)
Halonen et al. 2018 (#7724)	Finlandia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- SSRI - Triciclici - Altri (N06AX)

Tabella 1 (segue)

Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes
Hartz et al. 2016 (#7930)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hartz et al. 2016 (#7931)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F	Pubblici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hassan et al. 2014 (#7966)	Regno Unito	Adulti	M, F	Pubblici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Hoffman et al. 2014 (#8363)	Germania	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Ingemann et al. 2021 (#8888)	Goenlandia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
	Danimarca	Adulti Anziani		Pubblici	Dispensazione	
John et al. 2016 (#9386)	Galles	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Lagerberg et al. 2019 (#10877)	Svezia	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - SNRI - Triciclici - IMAO - Altri
Leventhal Perek et al. 2019 (#11360)	Israele	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Loikas et al. 2013 (#11905)	Svezia	Adulti	M, F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Lopez-Leon et al. 2018 (#11938)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - SNRI - Triciclici - IMAO - Altri (Tetraciclici)
Lu et al. 2014 (#12004)	Stati Uniti d'America	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione e Prescrizione	Antidepressivi in generale
Marengoni et al. 2016 (#12505)	Italia	Anziani	M, F, M/F	Pubblici	Prescrizione	SSRI e SNRI
		Bambini e Adolescenti	M/F			Antidepressivi in generale
		Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	- Antidepressivi in generale - SSRI - TRICICLICI - Altri (Mirtazapina e Venlafaxina)
		Anziani	M/F			Antidepressivi in generale
Mars et al. 2017 (#12560)	Regno Unito					
		Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	- Antidepressivi in generale - SSRI - TRICICLICI - Altri (Mirtazapina e Venlafaxina)
		Anziani	M/F			Antidepressivi in generale
Marsanic et al. 2012 (#12561)	Croazia	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
		18-24 anni	M/F			
Marsden et al. 2019 (#12563)	Regno Unito	Adulti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
		Anziani	M/F			
Morgan et al. 2016 (#13571)	Canada	Anziani	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Altri (triciclici terziari)
Morkem et al. 2015 (#13593)	Canada	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
		Anziani	M/F			
		Bambini e Adolescenti	M/F			Antidepressivi in generale
			M, F, M/F			Antidepressivi in generale
Noordam et al. 2015 (#14255)	Olanda	Adulti	M/F	Accademici	Prescrizione	- SSRI - TRICICLICI - Altri(not SSRI or triciclici)
			M/F			
		Anziani	M/F			Antidepressivi in generale
O'Sullivan et al. 2015 (#14380)	Irlanda	Bambini e Adolescenti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale

Tabella 1 (segue)

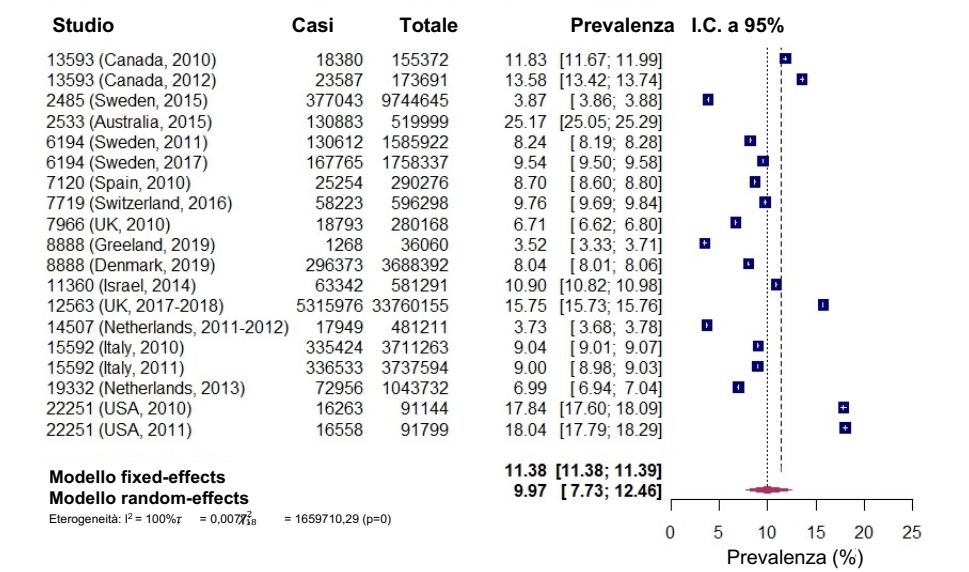
Autore, Anno	Paese	Popolazione	Sesso	Origine dei dati	Database utilizzato	AD Classes
Oktora et al. 2019 (#14507)	Olanda	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - SNRI - Triciclici
Piovani et al. 2016 (#15490)	Italia	Bambini e Adolescenti	M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Poluzzi et al. 2013 (#15592)	Italia	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI e SNRI
Pottegard et al. 2014 (#15663)	Danimarca	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	SSRI
Revet et al. 2018 (#16326)	Francia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI - Triciclici
Rhee et al. 2018 (#16361)	Stati Uniti d'America	Anziani	M/F	Pubblici	Healthcare Professional Reporting	Antidepressivi in generale
Sarginson et al. 2017 (#17192)	Regno Unito	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Schroder et al. 2017 (#17410)	Germania	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale - SSRI - Triciclici
Shevlin et al. 2020 (#17842)	Irlanda	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale (SSRI, triciclici e IMAO)
Simon et al. 2014 (#18047)	Stati Uniti d'America	Adulti	M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Steffenak et al. 2012 (#18572)	Norvegia	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Termorshuizen et al. 2017 (#19332)	Olanda	Adulti	M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Trifiro et al. 2013 (#19717)	Italia	Adulti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	Antidepressivi in generale - SSRI - TRICICLICI - Altri (No SSRI o triciclici)
Walsh et al. 2018 (#20594)	Irlanda	Adulti	M/F	Accademici	Prescrizione	- SSRI e SNRI - Altri (NaSSA)
Wilkinson et al. 2018 (#21124)	Nouva Zelanda	Adulti	M, F, M/F	Accademici	Dispensazione	Antidepressivi in generale
Zhong et al. 2014 (#22251)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti Adulti Anziani	M, F, M/F	Accademici	Prescrizione	Antidepressivi in generale
Zito et al. 2020 (#22376)	Stati Uniti d'America	Bambini e Adolescenti	M, F, M/F	Pubblici	Dispensazione	- Antidepressivi in generale - SSRI e SNRI - Triciclici

IMAO: Inibitori della monoamminoossidasi; NaSSA: antidepressivi specifici noradrenergici e serotoninergici; NSMRI: inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine; SNRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina-norepinefrina; SSRI: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; F: femmine; M: maschi.

I tassi di prevalenza d’uso di antidepressivi negli adulti variano tra il 3,7% dell’Olanda nel 2010 al 25,2 % dell’Australia nel 2015. In maniera simile, differenze importanti si riscontrano per i tassi di prevalenza negli uomini adulti con variazioni fra il 2,2% della Groenlandia nel 2019 al 12,1% degli Stati Uniti nel 2011, e nelle donne, con un minimo sempre in Groenlandia nel 2019 (5,1%) ed un massimo sempre degli Stati Uniti nel 2011 (23,3%).

La **Figura 2** riporta una stima globale della prevalenza d’uso negli adulti di entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi. In tale popolazione la prevalenza è stimata al 10%, anche se sono evidenti marcate differenze fra Paesi ed un’alta eterogeneità che rende meno solida la stima.

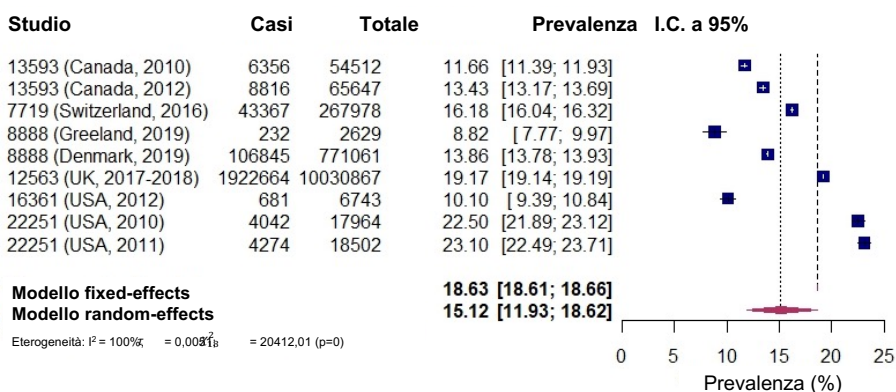
Figura 2
Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza negli adulti in seguito alla meta-analisi



Per quanto riguarda la stima della prevalenza d’uso nelle persone anziane, solamente pochi studi sono stati identificati, di cui nessuno in Italia. I valori di prevalenza andavano dall’8,8% della Groenlandia nel 2019 al 23,1% degli Stati Uniti nel 2011. Anche in questo caso i valori differiscono in base al sesso, con prevalenze fra il 5,1% e il 16,7% negli uomini e il 13% e il 28,2% nelle donne. La **Figura 3** riporta una stima globale della prevalenza d’uso negli anziani di entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi. In tale popolazione la prevalenza è stimata al 15,1%, anche se anche in questo caso sono evidenti importanti differenze fra Paesi con un’alta eterogeneità.

Figura 3

Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza negli anziani in seguito alla meta-analisi



Per quanto riguarda gli studi su bambini e adolescenti, questi sono stati condotti in un'ampia selezione di Paesi. La **Figura 4** riporta la stima globale della prevalenza d'uso in entrambi i sessi in seguito alla procedura di meta-analisi.

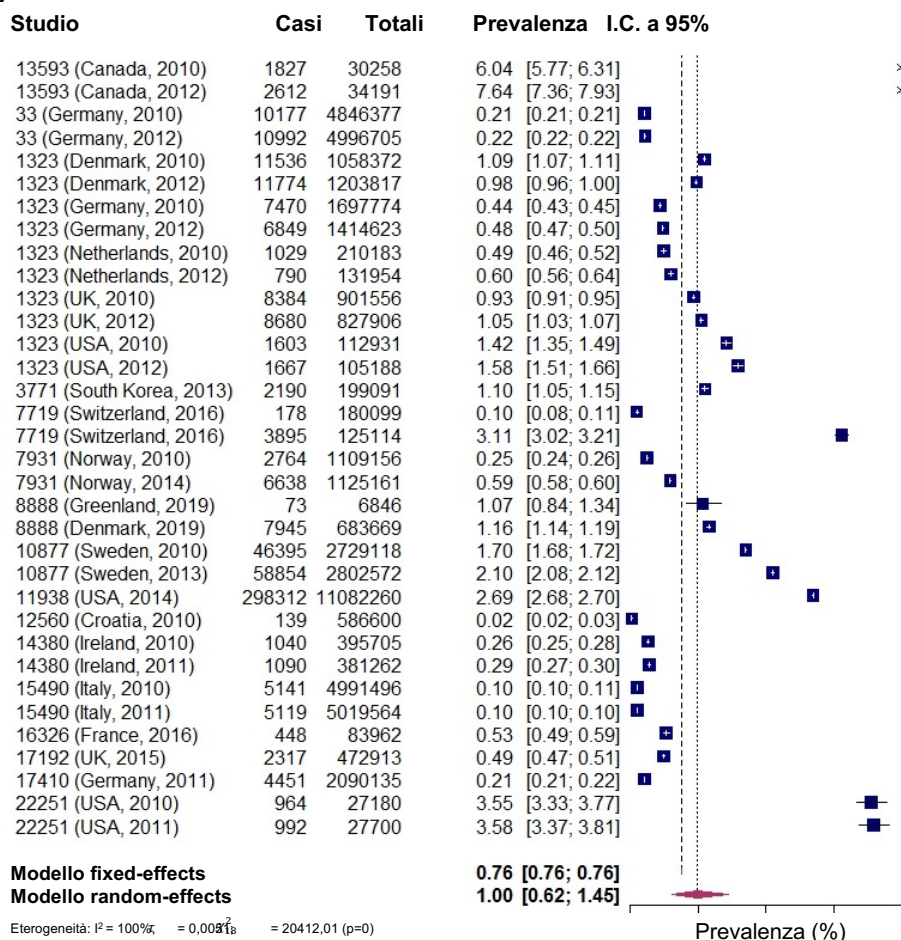
In tale popolazione la prevalenza globale è stimata allo 0,69 %, con valori che passano dallo 0,024% della Croazia nel 2010 al 3,6% degli Stati Uniti nel 2011. In generale, i tassi di prevalenza sono ovviamente più bassi rispetto a quelli negli adulti o negli anziani, ma il valore della Croazia risulta comunque estremamente basso, circa 5 volte più basso del secondo valore più basso riscontrato, ossia lo 0,1% che si riscontra in Italia. Negli altri Paesi la prevalenza d'uso degli antidepressivi in bambini e adolescenti è mediamente più alta. Anche nei bambini e adolescenti, la prevalenza d'uso di tali farmaci è in generale più alta fra le femmine che fra i maschi. Mentre fra i maschi le stime variano fra lo 0,2% della Germania nel 2011 e il 2,9% degli Stati Uniti nel 2010, fra le femmine si parte da un valore minimo di 0,3% in Germania nel 2011 ad un valore massimo di 4,3% negli Stati Uniti nel 2010. La stima globale in seguito alla meta-analisi risente grandemente della variabilità fra i vari Paesi e quindi la validità della stima globale ne risulta affetta.

Per quanto riguarda l'Italia, i pochi studi effettuati si sono focalizzati sulla popolazione adulta da un lato e quella dei bambini e adolescenti dall'altro. I tassi di prevalenza stimati per l'Italia in questi due gruppi di età sono, rispettivamente, del 9% e 0,1%. Il tasso negli adulti è di gran lunga inferiore ai tassi stimati per gli Stati Uniti, il Regno Unito, Israele e l'Australia e sono solo di poco sotto alla stima globale ottenuta tramite meta-analisi (**Figura 2**). Il 9% di prevalenza è leggermente superiore a quanto riportato dal rapporto OsMed sull'uso dei farmaci in Italia del 2021, che stima un consumo giornaliero di antidepressivi pari a 44,6 DDD per ogni 1000 abitanti [37]. La comparazione fra prevalenza d'uso e DDD giornalieri per 1000 abitanti non è semplice

e risente del fatto che le DDD/1000 abitanti die sono una stima della prevalenza d'uso che si basa sul concetto di dose giornaliera definita (DDD), la dose media di utilizzo del farmaco in analisi per l'indicazione principale (nel caso degli antidepressivi, la depressione). Secondo il Rapporto OsMed, il consumo degli antidepressivi rappresenta il 3,4% del consumo totale dei farmaci in Italia e le regioni del Centro sono quelle a maggior consumo, con la Toscana in prima posizione per DDD utilizzate (66 DDD/1000 abitanti die). Il consumo in Toscana risulta comunque in linea con i tassi globali stimati dalla meta-analisi descritta in queste pagine, senza avvicinarsi ai tassi dei Paesi a maggior consumo, come gli Stati Uniti.

Figura 4

Diagramma di tipo Forest Plot della misura globale di prevalenza nei bambini e adolescenti in seguito alla meta-analisi



RISPOSTA ALLA DOMANDA

La prevalenza d'uso degli antidepressivi a livello internazionale è estremamente variabile. La prima fonte di variabilità è data dall'età. Infatti, i farmaci antidepressivi sono per lo più utilizzati fra gli adulti e le persone anziane, e in misura minore fra i bambini e gli adolescenti. Secondo i dati preliminari della revisione sistematica e meta-analisi sopra citata, la prevalenza d'uso degli antidepressivi è stimata a circa il 10% negli adulti, 15% nelle persone anziane e 0,7% nei bambini e adolescenti. Nonostante sia stato possibile arrivare a queste stime globali, la seconda fonte di variabilità è quella geografica. Infatti, le prevalenze d'uso variano enormemente fra i vari paesi. In generale, le prevalenze sono più alte in Nord America (specialmente negli Stati Uniti), mentre a livello europeo non si evidenzia un pattern specifico tra i Paesi nordici e quelli Mediterranei. Per quanto riguarda l'Italia, essa si pone a livello medio di utilizzo con un tasso stimato del 9%, di poco sotto al valore globale di 10%. La prevalenza d'uso in Toscana è in linea con la stima per l'Italia e con il valore medio internazionale riportato nella revisione sistematica. Infine, la terza fonte di variabilità nell'uso degli antidepressivi è data dal genere. Infatti, le donne (e le bambine/ragazze) consumano mediamente più antidepressivi degli uomini (e dei bambini/ragazzi). Ulteriori studi sono quindi necessari per investigare le indicazioni d'uso dei farmaci antidepressivi per identificare potenziali livelli di inappropriatezza.

Riferimenti bibliografici

1. GBD 2019 Diseases Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. Oct 17 2020;396(10258):1204-1222. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med*. Feb 2008;5(2):e45. doi:10.1371/journal.pmed.0050045
3. Strawn JR, Geraciotti L, Rajdev N, Clemenza K, Levine A. Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adult and pediatric patients: an evidence-based treatment review. *Expert Opin Pharmacother*. Jul 2018;19(10):1057-1070. doi:10.1080/14656566.2018.1491966
4. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. Sep 2016;61(9):540-60. doi:10.1177/0706743716659417
5. Wong J, Motulsky A, Egale T, Buckeridge DL, Abrahamowicz M, Tamblyn R. Treatment Indications for Antidepressants Prescribed in Primary Care in Quebec, Canada, 2006-2015. *Jama*. May 24-31 2016;315(20):2230-2. doi:10.1001/jama.2016.3445
6. Schröder C, Dörks M, Kollhorst B, et al. Extent and risks of antidepressant off-label use in children and adolescents in Germany between 2004 and 2011. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. Nov 2017;26(11):1395-1402. doi:10.1002/pds.4289

7. Hauck TS, Lau C, Wing LLE, Kurdyak P, Tu K. ADHD Treatment in Primary Care: Demographic Factors, Medication Trends, and Treatment Predictors. *Can J Psychiatry*. Jun 2017;62(6):393-402. doi:10.1177/0706743716689055
8. Burch R. Antidepressants for Preventive Treatment of Migraine. *Curr Treat Options Neurol*. Mar 21 2019;21(4):18. doi:10.1007/s11940-019-0557-2
9. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;328(7438):509-511. doi:10.1136/bmj.328.7438.509
10. Mercier A, Auger-Aubin I, Lebeau JP, et al. Evidence of prescription of antidepressants for non-psychiatric conditions in primary care: an analysis of guidelines and systematic reviews. *BMC Fam Pract*. May 4 2013;14:55. doi:10.1186/1471-2296-14-55
11. Huijbregts KM, Hoogendoorn A, Slottje P, van Balkom A, Batelaan NM. Long-Term and Short-Term Antidepressant Use in General Practice: Data from a Large Cohort in the Netherlands. *Psychother Psychosom*. 2017;86(6):362-369. doi:10.1159/000480456
12. Noordam R, Aarts N, Verhamme KM, Sturkenboom MC, Stricker BH, Visser LE. Prescription and indication trends of antidepressant drugs in the Netherlands between 1996 and 2012: a dynamic population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. Mar 2015;71(3):369-75. doi:10.1007/s00228-014-1803-x
13. McCool A, Lukas K, Hayes P, Kelly D. Antidepressant medication prescribing patterns in Irish general practice from 2016 to 2020 to assess for long-term use. *Ir J Med Sci*. Oct 29 2021;1-8. doi:10.1007/s11845-021-02833-7
14. Bachmann CJ, Aagaard L, Burcu M, et al. Trends and patterns of antidepressant use in children and adolescents from five western countries, 2005-2012. *Eur Neuropsychopharmacol*. Mar 2016;26(3):411-9. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.02.001
15. Ilyas S, Moncrieff J. Trends in prescriptions and costs of drugs for mental disorders in England, 1998-2010. *Br J Psychiatry*. May 2012;200(5):393-8. doi:10.1192/bjp.bp.111.104257
16. Olfson M, Marcus SC. National patterns in antidepressant medication treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Aug 2009;66(8):848-56. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.81
17. Raymond CB, Morgan SG, Caetano PA. Antidepressant utilization in British Columbia from 1996 to 2004: increasing prevalence but not incidence. *Psychiatr Serv*. Jan 2007;58(1):79-84. doi:10.1176/ps.2007.58.1.79
18. Moreno-Agostino D, Wu Y-T, Daskalopoulou C, Hasan MT, Huisman M, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021/02/15/ 2021;281:235-243. doi:https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035
19. Xiong P, Liu M, Liu B, Hall BJ. Trends in the incidence and DALYs of anxiety disorders at the global, regional, and national levels: Estimates from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Affect Disord*. Jan 15 2022;297:83-93. doi:10.1016/j.jad.2021.10.022
20. Poluzzi E, Motola D, Silvani C, De Ponti F, Vaccheri A, Montanaro N. Prescriptions of antidepressants in primary care in Italy: pattern of use after admission of selective serotonin reuptake inhibitors for reimbursement. *Eur J Clin Pharmacol*. Jan 2004;59(11):825-31. doi:10.1007/s00228-003-0692-1
21. Gomez-Lumbreras A, Ferrer P, Ballarín E, et al. Study of antidepressant use in 5 European settings. Could economic, sociodemographic and cultural determinants be related to their use? *J Affect Disord*. Apr 15 2019;249:278-285. doi:10.1016/j.jad.2019.01.039

22. Schnyder N, Panczak R, Groth N, Schultze-Lutter F. Association between mental health-related stigma and active help-seeking: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. Apr 2017;210(4):261-268. doi:10.1192/bjp.bp.116.189464
23. Lockhart P, Guthrie B. Trends in primary care antidepressant prescribing 1995-2007: a longitudinal population database analysis. *Br J Gen Pract*. Sep 2011;61(590):e565-72. doi:10.3399/bjgp11X593848
24. Mars B, Heron J, Kessler D, et al. Influences on antidepressant prescribing trends in the UK: 1995-2011. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. Feb 2017;52(2):193-200. doi:10.1007/s00127-016-1306-4
25. McCabe J, Wilcock M, Atkinson K, Laugharne R, Shankar R. General practitioners' and psychiatrists' attitudes towards antidepressant withdrawal. *BJPsych Open*. Jun 18 2020;6(4):e64. doi:10.1192/bjo.2020.48
26. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. Sep 2015;17(3):327-35. doi:10.31887/DCNS.2015.17.3/bbandelow
27. Allan CE, Valkanova V, Ebmeier KP. Depression in older people is underdiagnosed. *Practitioner*. May 2014;258(1771):19-22, 2-3.
28. Tikkanen R, Fields K, Williams RD, Abrams MK. Mental health conditions and substance use: comparing U.S. needs and treatment capacity with those in other high income countries. 2020. https://www.commonwealthfund.org/sites/default/files/2020-05/Tikkanen_mental_hlt_intl_comparison_db.pdf
29. Morkem R, Barber D, Williamson T, Patten SB. A Canadian Primary Care Sentinel Surveillance Network Study Evaluating Antidepressant Prescribing in Canada From 2006 to 2012. *Can J Psychiatry*. Dec 2015;60(12):564-70. doi:10.1177/070674371506001207
30. Lunghi C, Antonazzo IC, Burato S, et al. Prevalence and Determinants of Long-Term Utilization of Antidepressant Drugs: A Retrospective Cohort Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020;16:1157-1170. doi:10.2147/ndt.S241780
31. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol*. Jul 2014;70(7):849-57. doi:10.1007/s00228-014-1676-z
32. Ingemann TN, Backe MB, Bonefeld-Jørgensen EC, Skovgaard N, Pedersen ML. Prevalence of patients treated with antidepressant medicine in Greenland and Denmark: a cross-sectional study. *Int J Circumpolar Health*. Dec 2021;80(1):1912540. doi:10.1080/22423982.2021.1912540
33. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. Dec 2013;69(12):2095-101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8
34. Sanjida S, Janda M, Kissane D, et al. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients. *Psychooncology*. Sep 2016;25(9):1002-16. doi:10.1002/pon.4048
35. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord*. Mar 1 2020;264:82-89. doi:10.1016/j.jad.2019.12.014

36. Lunghi C, Dugas M, Leclerc J, et al. Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: protocol for a systematic review. *BMJ Open*. May 31 2022;12(5):e062197. doi:10.1136/bmjopen-2022-062197
37. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. 2022. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>