

2.3 Persistenza al trattamento con farmaci antidepressivi

Premessa

La depressione colpisce il 6,9% della popolazione generale (Wittchen et al, 2011) e rientra quindi tra i disturbi dell'umore a più alta prevalenza in Europa.

L'efficacia dei farmaci attualmente disponibili per il trattamento della depressione si basa su meccanismi d'azione differenti e specifici per ciascuna molecola o classe di molecole. In generale, l'azione antidepressiva di questi farmaci si fonda sulla modulazione dell'azione dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina. Negli ultimi decenni i farmaci antidepressivi hanno subito uno sviluppo importante dal punto di vista farmacologico: dai primi cosiddetti “antidepressivi triciclici” (TCA), dal meccanismo d'azione meno specifico e generalmente meno tollerati, si è giunti agli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI) e ad altre molecole come gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRIs). Gli SSRI, in particolare, a

partire dagli anni '80, hanno sostanzialmente modificato il trattamento farmacologico della depressione, soprattutto grazie ad un profilo di sicurezza più favorevole rispetto alle precedenti alternative terapeutiche (Adams et al, 2008).

Secondo il dati del Rapporto OsMed 2014, in Italia, nel periodo 2013-2014, il volume di antidepressivi prescritti ha subito un incremento dello 0,4% (OsMed, 2014). Tra le differenti regioni, la Toscana, ha mostrato un trend di aumento dei consumi (+1%) superiore alla media nazionale nello stesso periodo, e risulta essere la regione con il maggior numero di dosi prescritte nel 2014, con 59,5 DDD per 1.000 abitanti pro die rispetto alle 39,3 dell'intero contesto italiano (la lieve differenza tra i dato OsMed e il 58,7 riportato da noi nel capitolo sul consumo dei farmaci è dovuta alla diversa pesatura adottata nel rapporto OsMed, come spiegato nella sezione introduttiva sui metodi). Soltanto la provincia autonoma di Bolzano, e la Liguria superano le 50 DDD per 1.000 abitanti.

Il maggior consumo di antidepressivi registrato in Toscana è stato più volte oggetto di discussione. Da un lato potrebbe sussistere una maggiore attenzione diagnostica e/o di trattamento alla patologia. Dall'altro, assumendo che non vi siano delle differenze sostanziali tra Toscana e le altre regioni italiane per quanto concerne la prevalenza delle indicazioni d'uso di questi farmaci, non si può escludere che essi siano impiegati in modo eccessivo.

In questo capitolo, l'analisi dell'appropriatezza d'utilizzo dei farmaci antidepressivi in Toscana sarà incentrata sulla persistenza d'uso che, relativamente a questa categoria terapeutica, risulta essere una misura di appropriatezza di maggiore interesse clinico e farmacologico, dato che l'interruzione del trattamento farmacologico della depressione può risultare in una più facile recidiva della patologia, indipendentemente dalla riassunzione successiva del farmaco. Ciononostante, Sultana e collaboratori hanno suggerito che nella popolazione generale italiana sopra i 65 anni d'età vi sia una scarsa persistenza d'uso per cui il 58% della popolazione di studio risultava interrompere il trattamento con antidepressivi nel primo anno di terapia (Sultana et al, 2104).

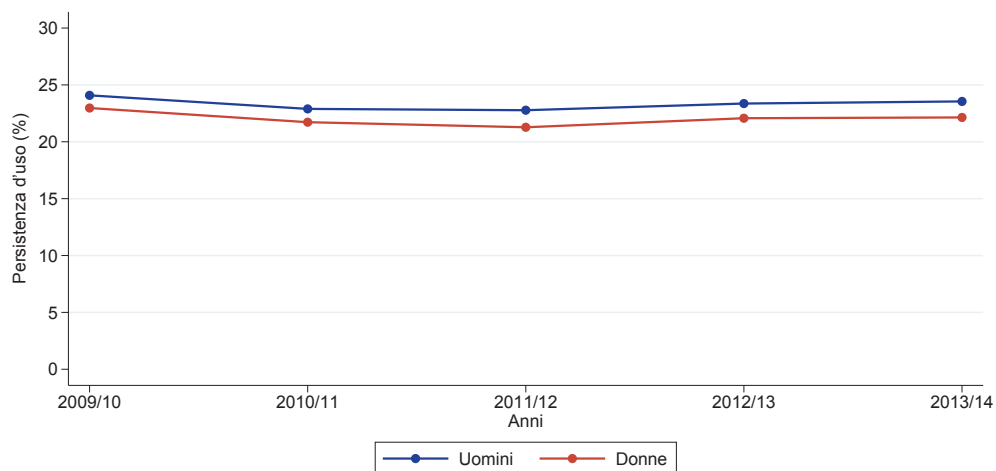
Metodi

Per questa analisi sono stati quindi individuati i pazienti in trattamento con antidepressivi (ATC: SSRI: N06AB*; Triciclici: N06AA*; Altri: N06AX*) nel periodo tra il 1 gennaio 2009 e il 31 dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno sei mesi di follow-up. La persistenza è stata definita da un'interruzione del trattamento per almeno 60 giorni tra due cicli prescrittivi (per i dettagli v. Introduzione metodologica). Il dato della persistenza, riportato per ogni singolo anno, è stato calcolato per i pazienti incidenti (pazienti privi di una prescrizione di antidepressivo nei 365 giorni precedenti la prima prescrizione dell'anno) dal 2009 al 2013, stratificando anche per genere. L'analisi sugli utilizzatori incidenti è stata condotta anche per singola categoria terapeutica.

Risultati

Tra il 2009 e il 2013, in Toscana, la percentuale stimata di utilizzatori incidenti di farmaci antidepressivi persistenti alla terapia è rimasta all'incirca stabile tra il 22 e il 24% circa (**Figura 2.5**). In particolare nell'intero periodo di osservazione non sono state osservate differenze particolarmente rilevanti tra i due generi.

Figura 2.5
Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013



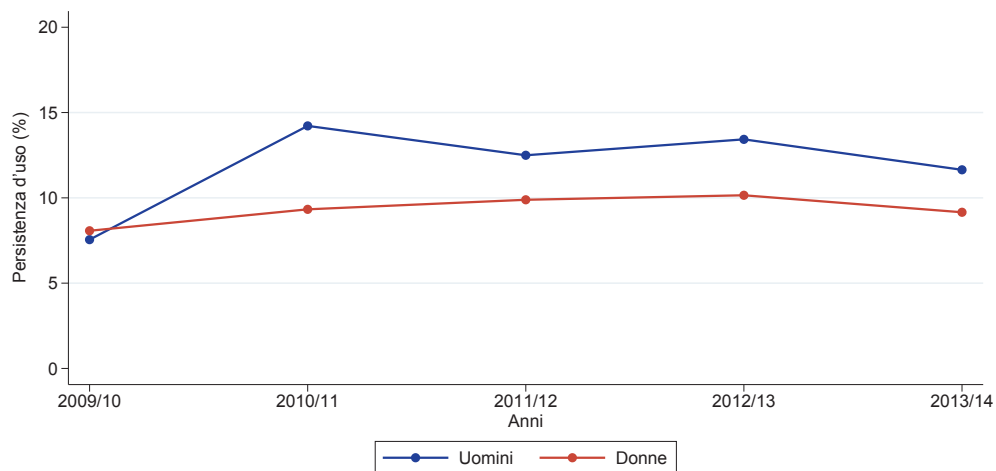
Per quanto riguarda la classe dei farmaci antidepressivi triciclici (**Figura 2.6**), la percentuale di donne persistenti al trattamento è rimasta all'incirca costante tra il 2009 e il 2013, su valori compresi tra l'8 e il 10%. Circa gli uomini, invece, l'andamento è stato meno regolare nel tempo, con un minimo pari a 7,5% circa nel 2009 ed un massimo del 14% (2010). In generale, gli uomini sono risultati essere maggiormente aderenti alla terapia con antidepressivi triciclici rispetto alle donne.

Circa il trattamento con SSRI (**Figura 2.7**), sono stati osservati dei valori di persistenza simili nei due generi con un andamento di lieve crescita tra il 2009 e il 2013 per cui si è passati dal 22% al 24,5% circa.

Anche nel caso del trattamento antidepressivo con farmaci qui classificati come "altri antidepressivi" (**Figura 2.8**), sono stati osservati dei valori di persistenza al trattamento stabili intorno al 22-23% per entrambi i generi, tranne che nel 2009 in cui gli uomini risultavano avere persistenza maggiore (25% circa) rispetto alle donne (22,4%).

Figura 2.6

Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi triciclici per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013

**Figura 2.7**

Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi SSRI per anno di reclutamento in Toscana – Periodo 2009-2013

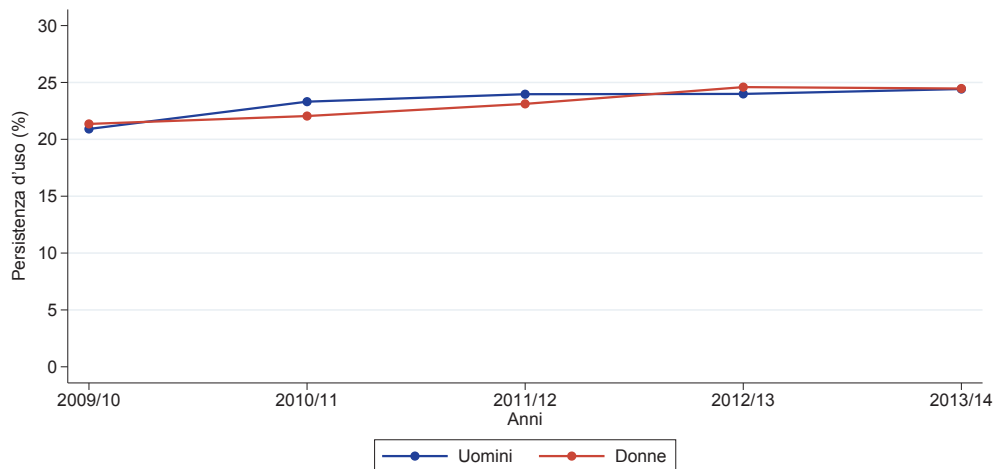
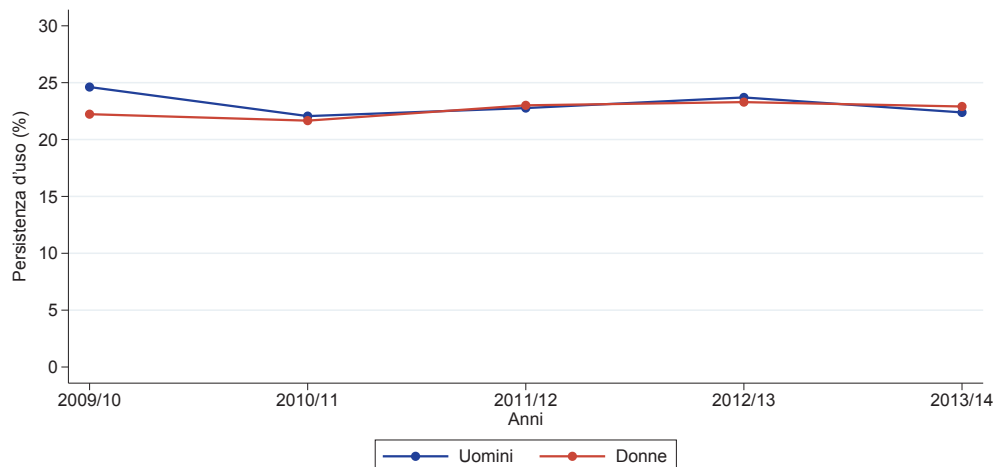


Figura 2.8

Trend della percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con “altri antidepressivi” per anno di reclutamento – Periodo 2009-2013

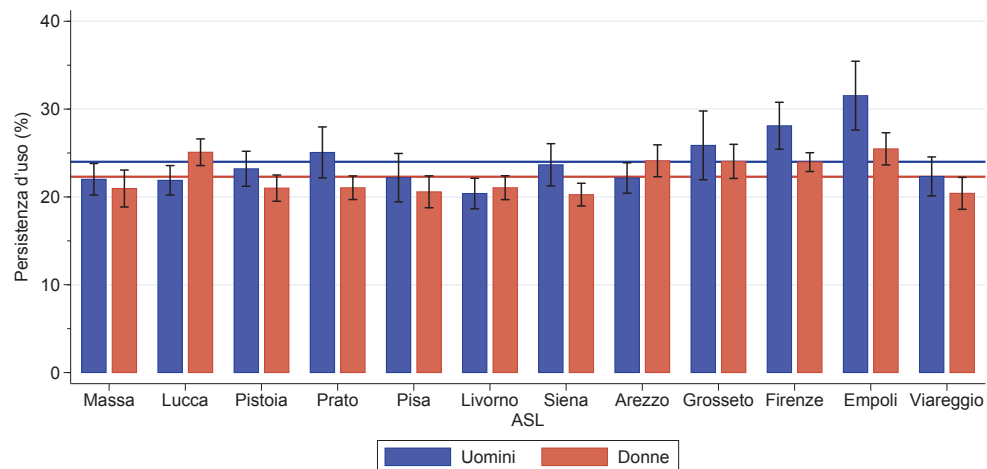


La persistenza al trattamento con farmaci antidepressivi osservata nell'anno 2013 ha mostrato delle variazioni sensibili tra le diverse ASL della regione Toscana. I valori più elevati sono stati raggiunti nell'ASL di Empoli (31,5% per gli uomini e 25,5% per le donne), mentre quelli più bassi a Siena, per le donne (20,3%), e Livorno, per gli uomini (20,4%) (**Figura 2.9**). In particolare, tra le diverse classi di farmaci antidepressivi (**Figura 2.10**), in tutte le ASL la persistenza al trattamento con antidepressivi triciclici è stata nettamente inferiore rispetto a quanto osservato per le altre due classi di farmaci, SSRI e altri antidepressivi.

Fuorché a Prato, in tutte le ASL regionali si è osservata una maggiore persistenza agli antidepressivi triciclici negli uomini rispetto alle donne, sebbene in nessuna ASL tale differenza risultasse significativa dal punto di vista statistico. Per quanto riguarda il genere femminile, i valori più bassi di persistenza nel 2013 sono stati osservati nell'ASL di Siena (6,5%) mentre quelli più alti a Firenze (11,8%). Per gli uomini, invece, la persistenza è stata minima a Prato (7,6%) e massima ad Empoli (16,1%) (**Figura 2.11**).

Figura 2.9

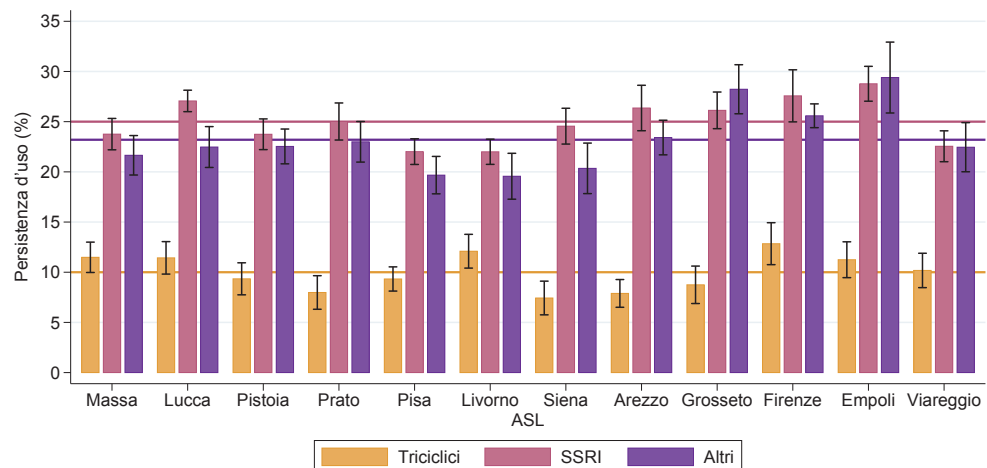
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva analisi per genere e ASL – Anno 2013*



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Figura 2.10

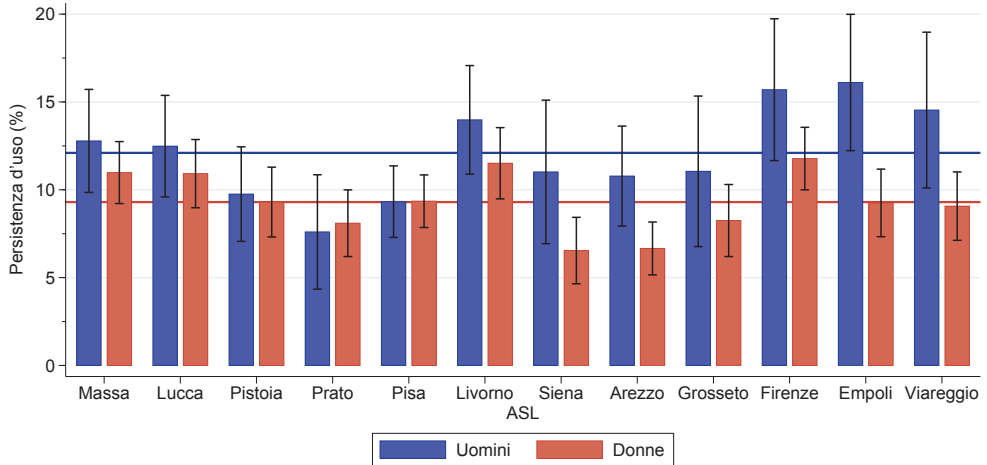
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia antidepressiva, analisi per tipologia farmacologica e ASL – Anno 2013*



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali

Figura 2.11

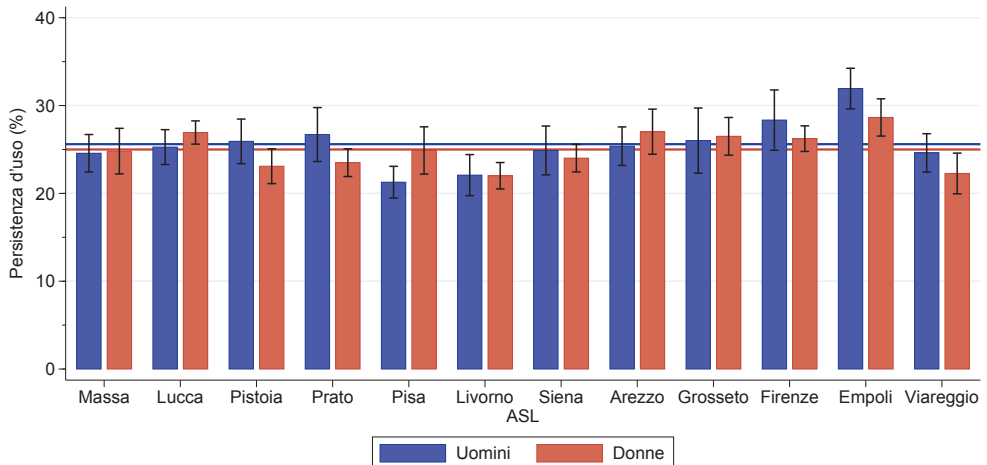
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con antidepressivi triciclici nel 2013, analisi per genere e ASL – Anno 2013*



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali

Figura 2.12

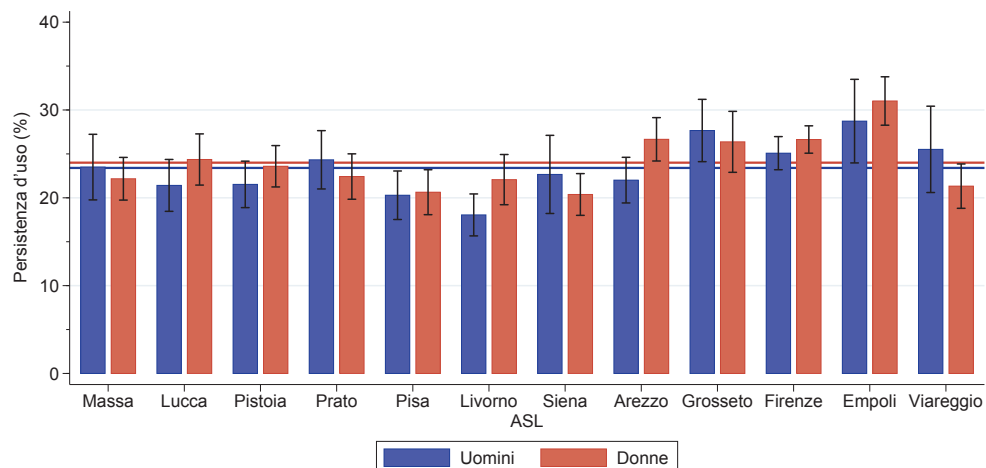
Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con SSRI, analisi per genere e ASL – Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Figura 2.13

Percentuale di utilizzatori considerati persistenti alla terapia con altri antidepressivi, analisi per genere e ASL – Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Diversamente dai triciclici, per gli SSRI e gli altri antidepressivi non vi era una tendenza chiara rispetto alle differenze osservate tra i due generi rispetto ai valori di persistenza. Circa gli SSRI, la percentuale di pazienti persistenti al trattamento è stata minima a Pisa per gli uomini (21,3%) e a Livorno per le donne (22,1%), mentre i valori massimi sono stati osservati per entrambi i generi nell'ASL di Empoli (31,9% per il genere maschile e 28,6% per quello femminile) (**Figura 2.12**).

Per gli altri antidepressivi, le percentuali più basse di pazienti persistenti al trattamento sono state osservate nell'ASL di Livorno per il genere maschile (18,1%) e nell'ASL di Siena per quello femminile (20,4%). I valori massimi, invece, sono stati osservati, anche in questo caso, nell'ASL di Empoli per entrambi i generi (donne 28,7%, uomini 31%) (**Figura 2.13**).

Commento

Prima di commentare correttamente i risultati di questo capitolo in termini di confronto tra Toscana e altri contesti nazionali, nonché tra le singole ASL della regione, è importante assumere che la prevalenza delle indicazioni d'uso degli antidepressivi alternative alla patologia depressiva (ad esempio cefalea e dolore neuropatico) sia considerata la medesima in Toscana e nelle altre regioni italiane, nonché tra le diverse ASL. A sostegno di questo, osserviamo che SSRI ed SNRI (ad esempio la venlafaxina, che in questa analisi rientra negli "Altri antidepressivi"), i farmaci di maggior uso, costituiscono le molecole più specifiche per il trattamento della depressione (Aguglia

et al, 2012): questo conferma che il peso delle indicazioni alternative alla depressione sui risultati ottenuti non sia stato particolarmente rilevante.

Per quanto riguarda la persistenza al trattamento antidepressivo, a differenza delle classi terapeutiche analizzate nei precedenti capitoli, non sono state osservate delle chiare differenze di genere a livello regionale, sebbene livelli di persistenza significativamente più elevati negli uomini rispetto alle donne siano stati osservati limitatamente alle ASL di Empoli e Firenze.

La prevalenza d'uso osservata in Toscana tra le donne in età fertile risulta in linea con quella di altri contesti europei (Charlton et al, 2015).

La quantità di dosi prescritte in Toscana risulta nettamente più elevata rispetto ad altre regioni italiane (OsMed, 2014). Il consumo di maggiori antidepressivi osservato in Toscana potrebbe essere giustificato, a priori, sia da una maggiore attenzione alla diagnosi di depressione, sia da un fenomeno di eccessiva prescrizione: infatti, alcuni studi hanno suggerito (Petty et al, 2006) che i pazienti con un livello inferiore di gravità della patologia e che necessitano di periodi di trattamento non superiori ai 6 mesi potrebbero non venire monitorati in modo del tutto accurato e quindi continuare ad assumere farmaci non più necessari. Quest'ultima spiegazione sembra tuttavia non adattarsi al caso toscano. Infatti, pur trattandosi, in tutte le ASL, di livelli di persistenza da ritenersi non soddisfacenti per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, questi ultimi possono essere considerati tendenzialmente superiori rispetto ad altri contesti italiani. In Emilia-Romagna, ad esempio, Poluzzi e collaboratori hanno riportato dei livelli di aderenza a SSRI ed SRNI (comprensiva anche dell'assenza di interruzione della terapia di almeno 90 giorni tra due cicli prescrittivi) del 24,3% nel 2011 (Poluzzi et al, 2013). Ancor più interessante è il confronto di questi risultati con quelli relativi all'uso di SSRI ed SRNI nella popolazione generale italiana (Aguglia et al 2012), dove la percentuale di utilizzatori incidenti di SSRI ed SNRI che risultavano persistenti era rispettivamente del 15,1 e del 13%. Quest'ultimo confronto supporta anche la maggiore omogeneità dei livelli di persistenza osservati nella presente analisi per quanto concerne gli SSRI ed gli "Altri antidepressivi".

La minore persistenza e discontinuità della stessa osservata per i triciclici nel corso degli anni è infatti ascrivibile ad un loro impiego sempre più orientato verso altre indicazioni e/o di breve durata rispetto a quello del trattamento a lungo termine per la depressione. Nel contesto anglosassone è stato osservato che l'aumento di prescrizioni di farmaci antidepressivi è essenzialmente dovuto ai trattamenti a lungo termine, oppure ai pazienti con ricorrenti episodi di depressione (Moore et al, 2009). Ciò è coerente con le linee guida ufficiali, le quali suggeriscono di prolungare il trattamento anche nei soggetti con episodi depressivi ricorrenti caratterizzati da ricadute (Leydon et al, 2007). Certamente, tenendo conto che la depressione è la principale indicazione d'uso di questi farmaci (Trifirò et al, 2007) e che necessita di un trattamento a lungo termine, la ragione per cui la persistenza è così ridotta deve essere indagata.