
9. PROFILO DEGLI UTILIZZATORI DI ANTIDEPRESSIVI IN TOSCANA

*Ippazio Cosimo Antonazzo, Giuseppe Roberto, Rosa Gini, Agenzia regionale di sanità della Toscana
Elisabetta Poluzzi, Università di Bologna*

DOMANDA

Come vengono utilizzati i farmaci antidepressivi in Toscana?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Secondo l'ultimo rapporto dell'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), più di 300 milioni di persone nel mondo soffrono di depressione, patologia a cui si associano circa 800.000 morti ogni anno per suicidio [1]. Lo studio ESEMed ha stimato che l'11% della popolazione italiana sperimenta almeno un episodio depressivo nell'arco della vita. Le cause scatenanti di tale patologia possono essere le più disparate, come la perdita di una persona cara o del lavoro, un dissesto finanziario o la presenza di patologie croniche; tuttavia in alcuni casi il disturbo depressivo può insorgere senza che vi sia una causa apparente [2].

I pazienti affetti da depressione sono solitamente trattati con interventi non farmacologici, come la psicoterapia individuale o di gruppo o il *counseling* familiare, e/o con farmaci ad azione antidepressiva. Questi ultimi si sono rivelati molto efficaci nel trattamento della depressione maggiore di grado moderato e grave con o senza stati d'ansia, mentre risultano essere meno utili nella depressione minore [1]. I farmaci antidepressivi (AD) attualmente disponibili comprendono una grande varietà di molecole caratterizzate da meccanismi d'azione diversi, che dipendono dal tipo di molecola stessa e dal bersaglio su cui agiscono. L'effetto terapeutico di tali farmaci è raggiunto grazie alla modulazione dei neurotrasmettitori serotonina, norepinefrina e dopamina. I primi antidepressivi commercializzati sono stati i triciclici, così denominati per la loro particolare struttura chimica. Essi sono stati nel tempo affiancati, e poi quasi definitivamente soppiantati, dai farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), i quali mostrano un'efficacia sovrapponibile ai primi ma presentano un profilo di sicurezza e di tollerabilità più favorevole. Oltre agli SSRI e ai triciclici, esistono anche altri farmaci per il trattamento della depressione che agiscono attraverso meccanismi d'azione diversi ed eterogenei tra loro (es. bupropione, mirtazapina, duloxetine ecc.). Le linee guida NICE consigliano un loro utilizzo come prima scelta di terapia nei soggetti *naïve* ad antidepressivi [3]. Secondo le stesse linee guida, gli AD dovrebbero essere utilizzati per un periodo minimo di sei mesi, necessario ad evitare

ricadute depressive, e massimo di 2 anni [3]; un loro utilizzo per periodi superiori a quelli raccomandati, potrebbe essere indice di un possibile uso inappropriato laddove non sussista una motivazione clinica valida. Infatti, un uso prolungato oltre i due anni potrebbe esporre i pazienti a possibili effetti avversi a lungo termine non del tutto accertati per tali sostanze.

Oltre alla depressione, i farmaci AD, soprattutto gli SSRI, sono utilizzati per il trattamento del disturbo d'ansia generalizzato. Tale condizione include diversi disordini quali: attacco di panico, il disturbo da stress post traumatico e i disturbi ossessivo-compulsivi; tuttavia, non di rado questa condizione si manifesta nei soggetti con una precedente diagnosi di depressione [4; 5]. In letteratura è inoltre documentato l'uso *off-label* (ovvero per indicazioni non approvate dalle autorità regolatorie) di questi farmaci, come per la cura dei disturbi del sonno, emicrania o dolore neuropatico [6].

Negli ultimi anni si è registrato un costante aumento dell'utilizzo di antidepressivi soprattutto nei paesi economicamente più avanzati, inclusa l'Italia [7]. In particolare, la Toscana risulta essere la regione italiana con il più alto consumo di antidepressivi nel tempo, pari a 6 dosi giornaliere di AD ogni 100 abitanti. Dal rapporto OSmed si evince che tale valore è nettamente superiore alla media nazionale che vede un consumo medio di sole 4 dosi giornaliere ogni 100 abitanti [7].

Per questo motivo, lo scopo del presente studio è stato quello di analizzare i flussi di dati amministrativi della Toscana per descrivere in maggior dettaglio le modalità di utilizzo degli antidepressivi e le caratteristiche dei pazienti trattati, al fine di generare evidenze che potranno essere utilizzate per meglio comprendere le ragioni alla base degli elevati consumi osservati in questa regione.

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

A partire da tutti i soggetti assistibili registrati nei flussi amministrativi della Toscana, tra il 2014 e il 2016, sono stati selezionati i nuovi utilizzatori di antidepressivi (AD) per ciascuno dei tre anni del periodo di osservazione. I nuovi utilizzatori sono stati definiti come coloro che avevano almeno una dispensazione di un AD in almeno uno degli anni d'interesse e nessuna negli anni precedenti fino al 2011. In totale, sono stati individuati 233.295 pazienti; di questi, 96.955 hanno avuto la prima dispensazione nel 2014, 72.490 nel 2015 e 63.950 nel 2016. La riduzione dei nuovi utilizzatori nel tempo non deve essere interpretata come una riduzione reale dell'incidenza d'uso di questi farmaci ma come un effetto dei criteri di selezione dei nuovi utilizzatori.

Come prima analisi sono state descritte le caratteristiche socio-demografiche e cliniche dei nuovi utilizzatori di AD reclutati in ciascuno dei tre anni del periodo di osservazione. In generale, le caratteristiche dei pazienti che iniziavano la terapia con un AD non sono apparse modificarsi significativamente nel corso dei tre anni presi in considerazione per l'analisi.

Come mostrato in **Tabella 1**, i nuovi utilizzatori di AD erano per il 65% donne e avevano un'età media di circa sessant'anni. Ciò è in linea con i dati diffusi dall'OMS del 2015, secondo cui le donne risultano essere più frequentemente colpite dalla depressione rispetto agli uomini (5,1% vs 3,6% nella popolazione generale), con una prevalenza che tende a crescere all'aumentare dell'età. Meno dell'1% aveva una diagnosi di depressione registrata durante ricovero o accesso al Pronto soccorso, o ai fini di esenzione dal ticket, nei due mesi precedenti la prima dispensazione di AD. Invece, circa il 13% aveva avuto un ricovero, al Pronto soccorso o a un centro di salute mentale, per un disturbo psichiatrico diverso dalla depressione. Tuttavia, è da tenere presente che la percentuale di pazienti con depressione e altri disturbi psichiatrici riportata qui rappresenti verosimilmente una sottostima del valore reale. Il 35% dei nuovi utilizzatori di AD aveva un livello d'istruzione alto e il 40% è risultato avere un reddito nella fascia più bassa. In linea con quanto suggerito dalle linee guida NICE sulla scelta del primo AD [3], oltre il 66% dei pazienti ha iniziato la terapia con un SSRI. Diversamente, i "vecchi" e meno sicuri AD triciclici erano utilizzati soltanto nel 9% dei nuovi utilizzatori. Analizzando alcune comorbidità identificate attraverso le diagnosi riportate nelle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni ticket e accessi al Pronto soccorso registrate negli anni precedenti alla prima dispensazione di AD, il 9% dei soggetti presentava una diagnosi di diabete mellito, mentre il 18% era affetto da cancro. In tali casi l'uso degli AD potrebbe essere dovuto al trattamento di una complicazione della patologia (es. dolore neuropatico nel soggetto diabetico) o per il trattamento di uno stato depressivo secondario dovuto ad una condizione cronica altamente invalidante.

In **Tabella 2**, i nuovi utilizzatori di AD sono stati distinti per fasce d'età e analizzati in base a caratteristiche socio-demografiche e cliniche, e le modalità di utilizzo degli AD in termini di continuità del trattamento. In generale, l'età è apparsa influenzare pressoché tutte le variabili descritte nell'analisi. In ciascuna delle fasce d'età considerate, i soggetti che appartenevano alla fascia di reddito più bassa e il livello di istruzione più elevato erano i più frequenti nei nuovi utilizzatori di AD. Gli SSRI sono risultati essere la classe di farmaci di prima scelta in tutta le classi d'età ad eccezione nei grandi anziani (85+), dove gli "altri" antidepressivi (non SSRI e non triciclici) hanno rappresentato la prima scelta terapeutica per oltre la metà dei pazienti. Per quanto riguarda la persistenza al trattamento con AD, questa è stata definita come assenza d'interruzioni >60 giorni tra la fine della durata di una dispensazione e la successiva. La durata di ciascuna dispensazione corrispondeva al numero di dosi giornaliere dispensate, stimate utilizzando la metodologia dell'OMS [8]. I pazienti persistenti al trattamento con AD a 6 mesi e a 1 anno sono stati rispettivamente il 30% e il 15% circa, senza grandi differenze nelle diverse classi d'età. Dall'osservazione dei soli primi 6 mesi di follow-

up, oltre il 40% dei pazienti risultava interrompere la terapia subito dopo la prima dispensazione, mentre una percentuale crescente con l'età e compresa tra il 9% il 18% aveva ricevuto almeno 2 dispensazioni con almeno una interruzione del trattamento. Confrontando questi risultati con quelli dall'analisi a un anno di follow-up, si nota come parte dei pazienti che a sei mesi risultavano interrompere la terapia subito dopo la prima dispensazione oppure interrompevano la terapia dopo un periodo di continuità riprendevano la terapia nei sei mesi successivi entrando a far parte della categoria "Almeno due dispensazioni con interruzione". La frequenza di coloro che avevano una discontinuità e che poi riprendevano la terapia nel corso dell'anno aumentava all'aumentare dell'età, dal 23 al 37%.

In un precedente studio condotto sui flussi di dati amministrativi della Regione Emilia-Romagna, i pazienti trattati con AD che ricevevano una quantità di farmaco inferiore ai 120 giorni di terapia erano risultati pari ad almeno il 30% degli incidenti [9]. Mentre in uno studio effettuato utilizzando i flussi amministrativi del database di un gruppo di medici di medicina generale distribuiti su tutto il territorio italiano, la quota di soggetti che interrompevano la terapia durante i primi 3 mesi era pari al 17,6% degli utilizzatori di AD [10]. Sebbene il confronto diretto con questi risultati non sia possibile a causa delle differenze nella metodologia utilizzata, l'alto tasso di pazienti non persistenti alla terapia che interrompono dopo la prima dispensazione potrebbe essere in parte riconducibile ad un uso inappropriato degli AD in pazienti che non necessitavano realmente di tali farmaci. Tuttavia, la ripresa della terapia successiva ad una interruzione potrebbe indicare una possibile ricaduta successiva ad un periodo iniziale di miglioramento del quadro clinico. Infine, l'uso sporadico potrebbe anche essere dovuto a un utilizzo *off-label* di tali farmaci (per disturbo del sonno o emicrania) [6].

Tabella 1

Caratteristiche socio-demografiche e cliniche degli utilizzatori di antidepressivi che hanno iniziato il trattamento rispettivamente nel 2014, 2015 e 2016

	Anno 2014	Anno 2015	Anno 2016
Numerosità totale, n	96.955	72.490	63.950
Femmine, n (%)	63.028 (65,0)	46.589 (64,3)	40.922 (64,0)
Età media	59,6	60,0	60,1
Classe d'età			
18-44	23.486 (24,2)	17.129 (23,6)	15.026 (23,5)
45-64	31.330 (32,3)	22.995 (31,7)	20.189 (31,6)
65-84	32.890 (33,9)	25.134 (34,7)	22.231 (34,8)
85+	9.249 (9,5)	7.232 (10,0)	6.504 (10,2)
Livello d'istruzione			
Basso	24.868 (25,6)	17.921 (24,7)	15.474 (24,2)
Medio	19.466 (20,1)	14.396 (19,9)	12.449 (19,5)
Alto	36.660 (37,8)	27.619 (38,1)	24.196 (37,8)
Sconosciuto	15.961 (16,5)	12.554 (17,3)	11.831 (18,5)
Classe di reddito			
0-36	47.295 (48,8)	32.227 (44,5)	25.455 (39,8)
36-70	12.335 (12,7)	10.435 (14,4)	9.625 (15,1)
70-100	1.806 (1,9)	1.717 (2,4)	1.689 (2,6)
100+	1.089 (1,1)	1.168 (1,6)	1.780 (2,8)
Sconosciuto	34.430 (35,5)	26.943 (37,2)	25.401 (39,7)
ASL di residenza			
Centro	41.087 (42,4)	30.396 (41,9)	26.746 (41,8)
Nord-Ovest	35.429 (36,5)	26.987 (37,2)	23.536 (36,8)
Sud-Est	19.729 (20,3)	14.647 (20,2)	13.324 (20,8)
Tipo di antidepressivo usato	710 (0,7)	460 (0,6)	344 (0,5)
SSRI	66.902 (69,0)	48.987 (67,6)	42.767 (66,9)
Triciclici	8.335 (8,6)	6.791 (9,4)	5.896 (9,2)
Altri	21.718 (22,4)	16.712 (23,1)	15.287 (23,9)
Profilo psichiatrico*			
Depressione	703 (0,7)	316 (0,4)	243 (0,4)
Altri disturbi psichiatrici	13.673 (14,1)	9.332 (12,9)	7.786 (12,2)
Comorbidità**			
Diabete mellito	8.629 (8,9)	6.529 (9,0)	5.826 (9,1)
Ictus	8.102 (8,4)	6.125 (8,4)	5.530 (8,6)
Infarto	2.782 (2,9)	2.310 (3,2)	2.054 (3,2)
Cancro	16.382 (16,9)	12.732 (17,6)	11.591 (18,1)
Abuso di sostanze	1.339 (1,4)	825 (1,1)	655 (1,0)

* Identificato dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD. Altri disturbi psichiatrici (ICD9: 293.x tranne 293.2, 293.3, 294.x-302.x, 306.x-310.x, 312.x, 316.x), depressione (293.2, 293.3, 311.x).

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tabella 2**Caratteristiche demografiche e persistenza al trattamento nei nuovi utilizzatori di AD nel periodo 2014-2016, stratificati per età**

	Età 18-44	Età 45-64	Età 65-84	Età ≥85
Numerosità totale, n	55.641	74.514	80.255	22.985
Femmine	35.105 (63,1)	48.399 (65,0)	50.804 (63,3)	16.231 (70,6)
Età media	34,2	54,1	74,7	88,8
Livello d'istruzione				
Basso	9.468 (17,0)	14.574 (19,6)	23.108 (28,8)	11.113 (48,3)
Medio	12.965 (23,3)	14.067 (18,9)	16.275 (20,3)	3.004 (13,1)
Alto	21.171 (38,0)	29.879 (40,1)	30.496 (38,0)	6.929 (30,1)
Sconosciuto	12.037 (21,6)	15.994 (21,5)	10.376 (12,9)	1.939 (8,4)
Classe di reddito				
0-36	40.548 (72,9)	47.219 (63,4)	13.723 (17,1)	3.487 (15,2)
36-70	6.087 (10,9)	13.919 (18,7)	11.266 (14,0)	1.123 (4,9)
70-100	875 (1,6)	2.362 (3,2)	1.798 (2,2)	177 (0,8)
100+	1.169 (2,1)	1.614 (2,2)	1.080 (1,3)	174 (0,8)
Sconosciuto	6.962 (12,5)	9.400 (12,6)	52.388 (65,3)	18.024 (78,4)
ASL di residenza				
Centro	22.130 (39,8)	30.521 (41,0)	34.628 (43,1)	10.950 (47,6)
Nord-Ovest	21.282 (38,2)	28.160 (37,8)	29.140 (36,3)	7.370 (32,1)
Sud-Est	11.558 (20,8)	15.420 (20,7)	16.181 (20,2)	4.541 (19,8)
Sconosciuto	671 (1,2)	413 (0,6)	306 (0,4)	124 (0,5)
Anno di inizio terapia				
2014	23.486 (42,2)	31.330 (42,0)	32.890 (41,0)	9.249 (40,2)
2015	17.129 (30,8)	22.995 (30,9)	25.134 (31,3)	7.232 (31,5)
2016	15.026 (27,0)	20.189 (27,1)	22.231 (27,7)	6.504 (28,3)

Tabella 2 (segue)**Caratteristiche demografiche e persistenza al trattamento nei nuovi utilizzatori di AD nel periodo 2014-2016, stratificati per età**

	Età 18-44	Età 45-64	Età 65-84	Età ≥85
Tipo antidepressivo				
SSRI	41.684 (74,9)	54.087 (72,6)	52.636 (65,6)	10.249 (44,6)
Triciclici	6.799 (12,2)	7.721 (10,4)	5.658 (7,1)	844 (3,7)
Altri	7.158 (12,9)	12.706 (17,1)	21.961 (27,4)	11.892 (51,7)
Profilo psichiatrico*				
Depressione	222 (0,4)	387 (0,5)	522 (0,7)	131 (0,6)
Altri disturbi psichiatrici	11.088 (19,9)	10.316 (13,8)	7.545 (9,4)	1.842 (8,0)
Comorbidità**				
Diabete mellito	609 (1,1)	4.131 (5,5)	12.861 (16,0)	3.383 (14,7)
Ictus	1.320 (2,4)	3.151 (4,2)	10.554 (13,2)	4.732 (20,6)
Infarto	81 (0,1)	1.244 (1,7)	4.134 (5,2)	1.687 (7,3)
Cancro	3.900 (7,0)	12.972 (17,4)	18.908 (23,6)	4.925 (21,4)
Abuso di sostanze	1.219 (2,2)	1.212 (1,6)	351 (0,4)	37 (0,2)
Analisi della persistenza nei primi sei mesi				
Interruzione subito dopo la prima dispensazione	25.052 (45,0)	34.792 (46,7)	35.936 (44,8)	9.239 (40,2)
Almeno due dispensazioni con discontinuità'	5.207 (9,4)	7.111 (9,5)	9.377 (11,7)	4.099 (17,8)
Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione	8.560 (15,4)	10.844 (14,6)	10.816 (13,5)	3.039 (13,2)
Trattamento senza interruzioni	16.822 (30,2)	21.767 (29,2)	24.126 (30,1)	6.608 (28,7)
Analisi della persistenza nel primo anno				
Interruzione subito dopo la prima dispensazione	22.639 (40,7)	30.960 (41,5)	30.971 (38,6)	7.592 (33,0)
Almeno due dispensazioni con discontinuità'	12.631 (22,7)	17.876 (24,0)	22.462 (28,0)	8.556 (37,2)
Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione	12.340 (22,2)	14.757 (19,8)	12.639 (15,7)	3.037 (13,2)
Trattamento senza interruzioni	8.031 (14,4)	10.921 (14,7)	14.183 (17,7)	3.800 (16,5)

* Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD.

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tabella 3**Valutazione della persistenza al trattamento negli anni dei soggetti che iniziano la terapia con antidepressivi nel 2014**

Nuovi utilizzatori di antidepressivi nel 2014							Persistenti a lungo termine	
Non persistenti				Persistenti per 6 mesi				
	Soggetti con una sola dispensazione	Soggetti che interrompono dopo la prima dispensazione ma riprendono la terapia prima dei sei mesi	Soggetti che interrompono il trattamento prima dei sei mesi	Soggetti persistenti per 6 mesi	Soggetti persistenti per 1 anno	Soggetti persistenti per 2 anni		
Numerosità totale, n	39.504	9.662	13.026	27.313	14.126	7.064		
Femmine, n (%)	25.930 (65,6)	6.458 (66,8)	8.342 (64,0)	17946 (65,7)	9.396 (66,5)	4.601 (65,1)		
Età media	57,8	60,5	56,9	57,6	59,0	61,1		
Classe d'età, n (%)								
18-44	10.125 (25,6)	2.220 (23,0)	3.570 (27,4)	7.362 (27,0)	3.484 (24,7)	1.455 (20,6)		
45-64	13.869 (35,1)	3.071 (31,8)	4.582 (35,2)	9.247 (33,9)	4.543 (32,2)	2.191 (31,0)		
65-84	13.171 (33,3)	3.407 (35,3)	4.085 (31,4)	8.962 (32,8)	5.121 (36,3)	2.899 (41,0)		
85+	2.339 (5,9)	964 (10,0)	789 (6,1)	1.742 (6,4)	978 (6,9)	519 (7,3)		
Livello d'istruzione, n (%)								
Basso	9.188 (23,3)	2.590 (26,8)	3.078 (23,6)	6.429 (23,5)	3.510 (24,8)	1.842 (26,1)		
Medio	7.632 (19,3)	1.934 (20,0)	2.661 (20,4)	5.605 (20,5)	2.891 (20,5)	1.444 (20,4)		
Alto	15.107 (38,2)	3.730 (38,6)	5.056 (38,8)	10.841 (39,7)	5.551 (39,3)	2.778 (39,3)		
Sconosciuto	7.577 (19,2)	1.408 (14,6)	2.231 (17,1)	4.438 (16,2)	2.174 (15,4)	1.000 (14,2)		
Classe di reddito, n (%)								
0-36	18.367 (46,5)	4.834 (50,0)	6.411 (49,2)	15.595 (57,1)	8.068 (57,1)	3.930 (55,6)		
36-70	5.733 (14,5)	1.125 (11,6)	1.635 (12,6)	3.398 (12,4)	1.644 (11,6)	744 (10,5)		
70-100	920 (2,3)	136 (1,4)	254 (1,9)	430 (1,6)	178 (1,3)	58 (0,8)		
100+	609 (1,5)	108 (1,1)	117 (0,9)	217 (0,8)	103 (0,7)	49 (0,7)		
Sconosciuto	13.875 (35,1)	3.459 (35,8)	4.609 (35,4)	7.673 (28,1)	4.133 (29,3)	2.283 (32,3)		
ASL di residenza, n (%)								
Centro	16.093 (40,7)	4.012 (41,5)	5.564 (42,7)	12.077 (44,2)	6.317 (44,7)	3.178 (45,0)		
Nord-Ovest	15.091 (38,2)	3.685 (38,1)	4.757 (36,5)	9.365 (34,3)	4.759 (33,7)	2.342 (33,2)		
Sud-Est	8.115 (20,5)	1.917 (19,8)	2.628 (20,2)	5.750 (21,1)	2.987 (21,1)	1.516 (21,5)		
Sconosciuto	205 (0,5)	48 (0,5)	77 (0,6)	121 (0,4)	63 (0,4)	28 (0,4)		

Tipo di antidepressivo, n (%)						
SSRI	27.167 (68,8)	5.616 (58,1)	8.594 (66,0)	21.869 (80,1)	11.244 (79,6)	5.566 (78,8)
Triciclici	4.827 (12,2)	1.262 (13,1)	1.112 (8,5)	795 (2,9)	329 (2,3)	161 (2,3)
Altri	7.510 (19,0)	2.784 (28,8)	3.320 (25,5)	4.649 (17,0)	2.553 (18,1)	1.337 (18,9)
Profilo psichiatrico*						
Altri disturbi psichiatrici	3.926 (9,9)	1.673 (17,3)	2.174 (16,7)	5.005 (18,3)	2.693 (19,1)	1.366 (19,3)
Depressione	148 (0,4)	104 (1,1)	108 (0,8)	258 (0,9)	135 (1,0)	70 (1,0)
Comorbidità**						
Diabete mellito	3.031 (7,7)	857 (8,9)	1.019 (7,8)	2.276 (8,3)	1.295 (9,2)	759 (10,7)
Ictus	2.439 (6,2)	824 (8,5)	915 (7,0)	2.195 (8,0)	1.309 (9,3)	745 (10,5)
Infarto	898 (2,3)	259 (2,7)	302 (2,3)	713 (2,6)	420 (3,0)	234 (3,3)
Cancro	6.307 (16,0)	1.591 (16,5)	2.115 (16,2)	4.299 (15,7)	2.313 (16,4)	1.241 (17,6)
Abuso di sostanze	370 (0,9)	184 (1,9)	246 (1,9)	447 (1,6)	210 (1,5)	102 (1,4)
Traiettorie d'uso degli antidepressivi, n (%)						
Durante il primo anno						
Interruzione subito dopo la prima dispensazione	34.447 (87,2)			139 (0,5)		
Almeno due dispensazioni con discontinuità	5.057 (12,8)	9.618 (99,5)	3.669 (28,2)	5.613 (20,6)		
Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione		20 (0,2)	9.352 (71,8)	7.435 (27,2)		
Trattamento senza interruzioni		24 (0,2)	5 (0,0)	14.126 (51,7)		
Durante i primi due anni						
Interruzione subito dopo la prima dispensazione	29.526 (74,7)			115 (0,4)		
Almeno due dispensazioni con discontinuità	9.978 (25,3)	9.631 (99,7)	5.542 (42,5)	12.662 (46,4)	4.373 (31,0)	
Interruzione tra ultima dispensazione e fine osservazione		17 (0,2)	7.480 (57,4)	7.437 (27,2)	2.689 (19,0)	
Trattamento senza interruzioni		14 (0,1)	4 (0,0)	7.099 (26,0)	7.064 (50,0)	
Almeno una prescrizione nel terzo anno	6.358 (16,1)	4.941 (51,1)	3.652 (28,0)	16.395 (60,0)	10.609 (75,1)	6.530 (92,4)

* Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera, esenzioni e accesso al pronto soccorso e centri di salute mentale durante i 60 giorni precedenti la prima dispensazione di AD.

** Identificate dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO), esenzioni e accesso al pronto soccorso in tutto il periodo precedente alla data di prima dispensazione del farmaco AD.

Tra i nuovi utilizzatori reclutati nel 2014, sono state osservate le caratteristiche dei pazienti classificati secondo sei diverse modalità di continuità del trattamento con AD. Le prime tre riguardavano i pazienti non persistenti nei primi sei mesi, suddivisi in coloro che avevano ricevuto una sola dispensazione (N=39.504), in coloro che ne avevano ricevute diverse ma con un'interruzione intermedia (N=89.662), e in coloro che avevano interrotto prima della fine dei sei mesi dopo un periodo di continuità (N=13.026). Le successive tre categorie riguardavano i pazienti persistenti al trattamento con AD durante i primi sei mesi (N=27.313), un anno (N=14.126, il 51,7% dei persistenti a sei mesi) e due anni di follow-up (N=7.064, il 26,0% dei persistenti a 6 mesi) (**Tabella 3**). In generale i soggetti non persistenti alla terapia rispetto ai persistenti ricevevano più frequentemente un AD triciclico, erano più frequentemente in carico presso l'ASL Nord-ovest della regione, e meno frequentemente appartenevano alla fascia di reddito più bassa. Quest'ultimo dato ci lascia supporre che parte di questi soggetti in realtà potrebbe aver acquistato il farmaco privatamente senza quindi lasciare traccia nei flussi amministrativi. Il 13% dei soggetti che interrompevano la terapia subito dopo la prima dispensazione la riprendevano durante il primo anno di follow-up, il 25% entro il secondo. Il 16% aveva una dispensazione nel terzo anno. Per questi pazienti è possibile ipotizzare un uso degli AD sporadico e potenzialmente inappropriato o per indicazioni *off-label*. Uno scenario differente può essere ipotizzato per i restanti pazienti non persistenti nei primi sei mesi di follow-up. Infatti, oltre il 51% dei soggetti che nel primo semestre interrompevano la terapia per poi riprenderla ricevevano una dispensazione durante il terzo anno. I 13.026 pazienti trattati con AD ma che interrompevano la terapia prima della fine del semestre, la riprendevano durante il primo anno di follow-up (28%), e questa proporzione arriva al 42% entro il secondo. Durante il terzo anno il 28% aveva un'ulteriore dispensazione. Gli andamenti temporali sopra descritti che evidenziano un utilizzo di AD intermittente potrebbero essere in parte spiegati da una scarsa aderenza alla terapia della depressione maggiore, che generalmente si manifesta nuovamente a cadenze regolari, o da un utilizzo improprio di questi farmaci per il trattamento di forme di depressione minore, per le quali il trattamento farmacologico non è raccomandato. Tuttavia, sono inoltre da tenere in considerazione possibili utilizzi degli AD in condizioni diverse dalla depressione, in parte *off-label*, come la gestione di disturbi del sonno, emicrania, dolore neuropatico, disturbi somatoformi, enuresi notturna, sindrome dell'intestino irritabile [6], i quali si associano a modalità di utilizzo differenti.

I soggetti persistenti alla terapia durante il follow-up generalmente avevano più frequentemente un reddito basso (0-36 mila euro), erano più frequentemente in

carico presso l'ASL Centro e iniziavano più frequentemente la terapia con un SSRI (oltre il 78% dei trattati). In generale, è stata osservata una riduzione significativa dei pazienti persistenti alla terapia con l'aumentare del periodo di follow-up considerato, passando così dai 27.313 pazienti persistenti nei primi sei mesi ai 7.064 soggetti persistenti nei due anni. È interessante notare come la percentuale dei pazienti che ricevevano una dispensazione anche nel terzo anno aumentava insieme alla durata della persistenza al trattamento. Infatti, i pazienti con almeno una dispensazione nel terzo anno di follow-up erano il 60% tra i soggetti persistenti nel primo semestre e il 92% di quelli persistenti nell'intero biennio. La preponderanza di soggetti anziani tra i pazienti persistenti agli AD è da ricondursi alla necessità di tempi di trattamento più lunghi, possibilmente dovuti alla persistenza del disturbo depressivo spesso secondario a malattie croniche invalidanti tipiche di questa fascia d'età.

Ulteriori sviluppi

Questo studio basato su dati amministrativi potrebbe essere facilmente replicato anche in altre realtà italiane. Questo permetterebbe un confronto all'interno del territorio nazionale, consentendo di mettere in luce eventuali differenze nella frequenza d'uso dei farmaci antidepressivi tra le varie regioni. Queste informazioni possono essere la base per interventi tesi a migliorare l'appropriatezza d'uso di questi farmaci.

RISPOSTA ALLA DOMANDA

In linea con l'epidemiologia della malattia depressiva e le raccomandazioni sul trattamento farmacologico, nel periodo di osservazione considerato, il trattamento con farmaci antidepressivi è stato iniziato in Toscana più frequentemente in pazienti di sesso femminile e gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina sono risultati essere i farmaci di prima scelta per quasi i due terzi dei pazienti. La maggior parte dei pazienti non utilizzava i farmaci antidepressivi con continuità durante i primi sei mesi (85% circa) e circa la metà di questi interrompeva il trattamento dopo la prima dispensazione di farmaco. Tuttavia, parte di chi non era persistente durante i primi sei mesi riprendeva successivamente la terapia nel corso del primo, secondo o terzo anno. Queste modalità d'utilizzo potrebbero essere riconducibili a un uso inappropriato dei farmaci antidepressivi in pazienti che non necessitavano realmente di tali farmaci, a una possibile ricaduta successiva ad un periodo iniziale di miglioramento del quadro clinico, o a un utilizzo *off-label*. Infine, solo una percentuale molto piccola di soggetti risultava essere stata persistente al trattamento per due anni, ma quasi tutti costoro avevano ulteriori prescrizioni durante il terzo anno, un comportamento che potrebbe rispecchiare una condizione di possibile cronicizzazione della patologia depressiva.

Riferenze

1. World Health Organization (2018). Depression, URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. Ministero della Salute (2013) Depressione. URL:http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=164&area=Disturbi_psichici. Accesso: 15/11/2018.
3. NICE (2018). Depression in adults: recognition and management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG90>.
4. NICE (2011). National Institute for Health and Care Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-pdf-35109387756997>.
5. Tonks, A (2003). Treating generalised anxiety disorder. *Bmj*, 326(7391), 700-702. doi:10.1136/bmj.326.7391.700.
6. 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
7. OSmed (2017). Agenzia italiana del Farmaco (AIFA), L'uso dei farmaci in Italia, rapporto nazionale anno 2017. Osservatorio nazionale sull'impiego dei farmaci-OsMed. Sezione 3. Data consultazione: 18/09/2018.
8. WHO. WHO-Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Data consultazione: 18/09/2018.
9. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, & De Ponti F (2013). Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(12), 2095-2101. doi:10.1007/s00228-013-1567-8
10. Trifiro G, Tillati S, Spina E, Ferrajolo C, Alacqua M, Aguglia E, Rizzi L, Caputi A P, Cricelli C, Samani F (2013). A nationwide prospective study on prescribing pattern of antidepressant drugs in Italian primary care. *Eur J Clin Pharmacol*, 69(2), 227-236. doi:10.1007/s00228-012-1319-1