

La prescrizione di antidepressivi e antipsicotici nella popolazione generale in Lombardia

Antidepressant and antipsychotic drug prescribing in Lombardy

MAURO PERCUDANI¹, CORRADO BARBUI², IDA FORTINO¹,
MICHELE TANSELLA², LORENZO PETROVICH¹

¹ Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Milano

² Dipartimento di Medicina e Sanità Pubblica, Sezione di Psichiatria e Psicologia Clinica, Università di Verona, Verona

SUMMARY. Background – The patterns of antidepressant and antipsychotic drug prescribing have rarely been studied in large and geographically defined catchment areas. In the present study we examined the prevalence and distribution of antidepressant and antipsychotic prescribing in Lombardy, a northern Italy region of nine million inhabitants. **Methods** – This study used the Regional Administrative Database of Lombardy. This database includes all prescriptions reimbursed by the National Health System in the population living in this region. All antidepressant and antipsychotic prescriptions dispensed from the 1st January to the 31st December 2001 were extracted and prevalence data calculated by dividing antidepressant and antipsychotic users by the total number of male and female residents in each age group. In addition, from the Regional database of hospital admissions we extracted all patients aged 65 or above with cerebrovascular-related outcomes for the year 2002. The two databases were linked anonymously with the aim of investigating the relationship between exposure to psychotropics and occurrence of cerebrovascular accidents in the elderly. **Results** – During the study period 404,238 individuals were dispensed antidepressants, yielding a prevalence of use of 2.85 (95% CI 2.84, 2.87) per 100 males and 5.92 (95% CI 5.90, 5.94) per 100 females. The prevalence of use progressively rose with age in both sexes, with the highest rates in old and very old individuals. The majority of individuals received a pharmacological treatment with selective-serotonin reuptake inhibitors only, slightly more than 12% received a treatment with tricyclic antidepressants. A total of 86,187 subjects were dispensed antipsychotic agents, yielding a prevalence of use of 0.87 (95% CI 0.86, 0.88) per 100 males and 1.01 (95% CI 1.00, 1.02) per 100 females. The prevalence of use progressively rose with age in both sexes, with the highest rates in old and very old subjects. Concerning the relationship between exposure to second-generation antipsychotics (SGAs) and occurrence of cerebrovascular (CBV) accidents, the analysis showed a significantly increased risk of CBV events in elderly subjects exposed to SGAs in comparison with those exposed to first-generation antipsychotics (FGAs) (3,31%, 95% CI 2,95-3,69 vs. 2,37%, 95% CI 2,19-2,57). Finally the analysis indicated no differences in the proportion of cerebrovascular events in elderly subjects exposed to TCAs and SSRIs. **Conclusions** – The very high rates of antidepressant and antipsychotic drug prescribing detected in late life suggest the need of characterising these individuals in terms of medical and psychiatric characteristics, needs and quality of life. It also suggests the need for pragmatic clinical trials, carried out in the general practice, with the aim of assessing whether antidepressants are effective in these conditions. The data provide preliminary epidemiological evidence that exposure to SGAs, in comparison with exposure to FGAs, significantly increased the risk of cerebrovascular accidents in the elderly.

Declaration of Interest: none.

KEY WORDS: epidemiology, antidepressants, antipsychotics, prevalence, cerebrovascular events.

Received 19.07.2005 – Final version received 25.10.2005 – Accepted on 26.10.2005.

INTRODUZIONE

L'epidemiologia degli psicofarmaci, in Italia e nel mondo, ha identificato in maniera consistente nel corso degli ultimi decenni un fenomeno di crescita delle pre-

scrizioni nella popolazione generale particolarmente, in alcune sottopopolazioni, come gli anziani, i bambini, gli adolescenti. L'incrocio dell'epidemiologia dei farmaci con l'epidemiologia delle malattie per cui questi farmaci dovrebbero essere prescritti ha rivelato che una frazione rilevante di prescrizioni, soprattutto nei soggetti di età avanzata, avviene per problemi che appartengono ad aree grigie della medicina, in cui i sintomi psicopatologici si intersecano con malattie fisiche, bisogni assistenziali e relazionali, problemi di decadimento cognitivo e conseguenti anomalie comportamentali. Tali popolazioni di pazienti, identificate dall'epidemiologia come portatrici di problemi clinici e assistenziali rilevanti, sono sistematicamente escluse dalle sperimentazioni cliniche.

Address for correspondence: Dr. M. Percudani, Direzione Generale Sanità, Regione Lombardia, Unità Organizzativa Programmazione e Sviluppo Piani, Struttura Rete Emergenza Urgenza, Piano Salute Mentale e Piano NPI, Via Pola 9/11, 20122 Milano.

Fax: +39-02-6765.3306

E-mail: mauro_percudani@regione.lombardia.it; m.percudani@tin.it

In tale contesto, i profili prescrittivi degli psicofarmaci nella popolazione generale e in aree geografiche definite sono state raramente oggetto di studi epidemiologici specifici. Nel presente lavoro gli Autori presentano i risultati principali di una serie di studi, pubblicati su riviste internazionali, nei quali è stato utilizzato il database sulla farmaceutica convenzionata della Regione Lombardia. In tali studi sono state analizzate tutte le prescrizioni di antidepressivi (AD) e di antipsicotici (AP) formulate su ricettario regionale nel corso di un anno (Percudani *et al.* 2004a; Percudani *et al.*, 2005a) e tali dati di prescrizione sono stati incrociati con i dati anagrafici dei residenti lombardi (Percudani *et al.*, 2004b; 2005b, c). Inoltre, riguardo alla popolazione anziana, è stato considerato anche il database relativo alle schede di dimissione ospedaliera (SDO), per calcolare il rischio di eventi cerebrovascolari in soggetti anziani che assumevano AP e AD (Percudani *et al.*, 2005d; Barbui *et al.*, 2005).

L'insieme dei dati disponibili permette di descrivere un quadro approfondito rispetto ad alcune tematiche specifiche: a) la prevalenza di prescrizione nella popolazione generale di AD; b) la prevalenza di prescrizione nella popolazione generale di AP; c) la prescrizione di AD e di AP nei bambini e negli adolescenti; d) la prescrizione di AD e di AP nella popolazione anziana; e) la frequenza di eventi avversi gravi (eventi cerebrovascolari) nella popolazione anziana in trattamento con AD e con AP, allo scopo di testare l'ipotesi, emersa nella letteratura internazionale (Smith & Beier, 2004; Herrmann *et al.*, 2004; Meijer *et al.*, 2004), secondo cui l'utilizzo di farmaci di nuova generazione aumenti il rischio di eventi cerebrovascolari in tale popolazione.

Obiettivo del presente articolo è presentare il quadro generale emerso da questa ampia indagine e discutere i risultati evidenziando le criticità attuali, le implicazioni cliniche e le prospettive future per la ricerca farmaco-epidemiologica in questo ambito della medicina.

AREA GEOGRAFICA DI RIFERIMENTO

Il territorio della Regione Lombardia si estende su una superficie totale di 23861 chilometri quadrati, con una popolazione complessiva di oltre 9 milioni di abitanti (24% della popolazione sotto i 25 anni, 17% sopra i 65 anni). Nel 2001 in Lombardia operavano 7310 medici di medicina generale (MMG) con una media di 1124 assistiti per ogni MMG. Riguardo alla diffusione dei servizi psichiatrici, nel 2001 erano attive 66 Unità Operative di Psichiatria pubbliche (UOP) con 107 Centri Psicossociali (CPS), 56 Servizi Psichiatrici di Diagnosi e Cura (SPDC),

67 Centri Diurni (CD) e 160 Strutture Residenziali psichiatriche. A queste strutture dei servizi psichiatrici pubblici devono essere aggiunte circa 75 Strutture Residenziali private accreditate e a contratto con il Sistema Sanitario regionale. La popolazione complessiva di utenti in contatto con i Servizi Psichiatrici nel corso del 2001 risulta di 110486 utenti.

FONTE DEI DATI E ANALISI

Questo studio ha utilizzato il *Database Regionale Amministrativo sulla Farmaceutica Convenzionata*. Il database utilizzato include tutte le prescrizioni territoriali (non ospedaliere) rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale alla popolazione residente: prescrizioni dei MMG, degli specialisti operanti nei Servizi Psichiatrici pubblici e privati convenzionati e di altri specialisti abilitati alla prescrizione di psicofarmaci operanti in strutture pubbliche o private convenzionate con il SSR.

Ogni farmacia locale, dopo aver fornito il farmaco al cittadino, invia la ricetta regionale alla Azienda Sanitaria Locale (ASL) di residenza e viene rimborsata sulla base della ricetta inviata. Le ASL inviano le ricette ad un'agenzia controllata dalla Regione che archivia le prescrizioni dopo averle trasferite su supporto elettronico e gestisce il database. Il database comprende le seguenti informazioni che vengono ricavate da ogni singola ricetta: codice assistito con indicazione di età, sesso e possibili esenzioni; codice medico prescrittore (solo per MMG e PLS) con indicazione della ASL di appartenenza; codice farmacia erogatrice; specialità medicinale con indicazione del costo per confezione; ATC o gruppo terapeutico; importo per ricetta; data di erogazione.

Tutte le prescrizioni di AD e di AP registrate fra il 1 Gennaio 2001 e il 31 Dicembre 2001 sono state estratte dal database. Ogni record estratto include il codice sanitario dell'utilizzatore, il sesso e l'età, il numero di confezioni prescritte e un codice che identifica se la prescrizione è effettuata dal MMG o da uno specialista. Per i cittadini al di sopra dei 65 anni di età il record estratto includeva anche la categoria di riferimento e il numero di confezioni di altri farmaci prescritti nel corso dell'anno oltre AD e AP. Inoltre, per tutti i residenti lombardi con età uguale o superiore ai 65 anni sono state estratti i dati relativi ai ricoveri ospedalieri nel 2002 dal database regionale relativo alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e tali dati sono stati confrontati con i dati dei soggetti che assumevano AD e AP nel 2001. L'incrocio dei due database regionali ha permesso di evidenziare il rischio di ricovero ospedaliero per eventi cerebrovascolari

nei soggetti che utilizzavano AD e AP rispetto ai soggetti della stessa fascia di età che non assumevano farmaci psicotropi e nei soggetti che assumevano classi diverse di farmaco psicotropo.

Utilizzando il codice sanitario individuale, i *record* sono stati attribuiti agli utilizzatori di AD e di AP che ricevevano una o più prescrizioni nell'anno indice (2001). Il dato di prevalenza di utilizzo è stato calcolato dividendo il numero di utilizzatori di AD/AP con il numero di maschi e femmine residenti nei diversi gruppi di età. I tassi per 100 residenti sono stati calcolati con un intervallo di confidenza del 95%.

LA PREVALENZA DI PRESCRIZIONE DI AD NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Durante i 12 mesi di analisi, 404238 soggetti hanno ricevuto una o più prescrizioni di AD, evidenziando una prevalenza di utilizzo di 4,43 individui per 100 residenti (95% CI 4.41, 4.44) (Percudani *et al.*, 2004a). La tabella I evidenzia che la prevalenza di utilizzo di AD cresce progressivamente con l'età in entrambi i sessi, raggiungendo i tassi più elevati nei soggetti anziani e grandi anziani. La prevalenza di utilizzo di AD risulta pari a 2,85 per 100 nel sesso maschile (95% CI: 2.84, 2.87) e 5.92 per 100 nel sesso femminile (95% CI 5.90, 5.94). La maggioranza degli utilizzatori di AD (53.79% nei maschi, 51.56% nelle femmine) riceve nel corso dell'anno prescrizioni solo di SSRI, mentre una percentuale vicina al 12% (12.14% nei maschi, 12.61% nelle femmine) riceve prescrizioni solo di TCA. Due o più agenti appartenenti a classi farmacologiche diverse vengono prescritte durante i 12 mesi all'11.77% degli utilizzatori maschi e al 12.83% delle utilizzatrici femmine. Riguardo ai singoli composti, la paroxetina è il farmaco più prescritto in entrambi i sessi, anche se il suo utilizzo decresce con il crescere dell'età (il 32% circa degli utilizzatori al di sotto dei 40 anni assume questo farmaco, viceversa negli ultrasessantenni la frequenza d'uso scende al 20% circa). Tra i 5 AD più prescritti vi sono anche citalopram (16%), sertralina (12%), amisulpride (11%) e amitriptilina (10%). L'utilizzo dell'amisulpride come antidepressivo cresce progressivamente con il crescere dell'età degli utilizzatori e diventa il farmaco più prescritto nei soggetti anziani e grandi anziani. Sulla base dei dati estratti dal *database* regionale, il MMG rappresenta il principale prescrittore di AD, senza significative differenze tra le diverse classi farmacologiche. A seconda del sesso degli utilizzatori e del farmaco prescritto la percentuale di prescrizione del MMG varia solamente tra l'84.87% e il 91.18% delle prescrizioni totali.

LA PREVALENZA DI PRESCRIZIONE DI AP NELLA POPOLAZIONE GENERALE

Il numero di soggetti che riceve almeno una prescrizione di AP nel corso dei 12 mesi di analisi è risultato di 86187 residenti, evidenziando una prevalenza di utilizzo di 0.94 per 100 residenti (95% CI: 0.93, 0.95). Anche nel caso degli AP la frequenza di prescrizione cresce progressivamente con il crescere dell'età in entrambi i sessi (tabella I) (Percudani *et al.*, 2005a). La prevalenza di utilizzo risulta di 0.87 soggetti per 100 residenti nei maschi (95% CI: 0.86, 0.88) e di 1.01 soggetti per 100 residenti nelle femmine (95% CI: 1.00, 1.02). Riguardo alle diverse classi farmacologiche di AP, la prevalenza di utilizzo degli AP convenzionali cresce progressivamente con l'età e mostra un incremento estremamente rilevante nei soggetti dopo i 65 anni di età (figura 1). Al contrario, la prescrizione di AP di seconda generazione rimane sostanzialmente stabile con il crescere dell'età, pur mostrando una tendenza verso l'incremento (figura 1). Riguardo ai singoli composti, il risperidone risulta il farmaco più prescritto nel periodo di età compreso tra i 15 e i 45 anni, mentre decresce significativamente tra gli AP prescritti in età avanzata. L'aloperidolo è prescritto in una percentuale variabile tra il 10 e il 20% dei casi in tutte le fasce di età con un certo incremento tra i 45 e i 65 anni di età, l'olanzapina è un farmaco altamente prescritto in età giovanile fino ai 35 anni e poi presenta un graduale decremento, mentre la tioridazina risultava nel 2001 essere l'AP più prescritto in età avanzata, particolarmente a partire dai 75 anni di età.

LA PRESCRIZIONE DI AD E AP NEI BAMBINI E NEGLI ADOLESCENTI

La popolazione di residenti lombardi con età compresa tra 0 e 18 anni è composta da poco più di 1.5 milioni di soggetti. Su tali soggetti è stata compiuta un'analisi di dettaglio. Nel corso del 2001, 4252 soggetti di età compresa tra 0-18 anni hanno ricevuto una o più prescrizioni di AD e 1477 hanno ricevuto una o più prescrizioni di AP (Percudani *et al.*, 2005b). La prevalenza di utilizzo di AD nella popolazione 0-18 anni risulta di 2.78 per 1000 residenti (95% CI: 2.70, 2.87). Essa cresce con l'età in entrambi i sessi e una differenza tra femmine e maschi diviene evidente nell'adolescenza (tabella II). La maggior parte degli utilizzatori riceve una prescrizione di un SSRI (66,2%) e, nell'ambito di tale classe farmacologia, la paroxetina è il farmaco più prescritto (35.6%). Citalopram (25.2%), fluoxetina (17.4%), sertralina (17.1%) e fluvoxamina (4.6%) sono prescritti meno frequentemente. La maggior parte delle prescrizioni di SSRI (80.1%) risulta provenire da MMG.

Tabella I. – Prevalenza di antidepressivi e antipsicotici nei residenti maschi e femmine in Lombardia

ETÀ	ANTIDEPRESSIVI				ANTIPIPSICOTICI			
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine	
	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)
0-15	950	0.14 (0.13, 0.15)	930	0.15 (0.14, 0.16)	573	0.08 (0.07, 0.09)	309	0.04 (0.03, 0.05)
16-20	1,875	0.85 (0.81, 0.89)	3,196	1.53 (1.48, 1.58)	814	0.37 (0.34, 0.39)	466	0.22 (0.20, 0.24)
21-25	4,795	1.67 (1.63, 1.72)	7,288	2.67 (2.61, 2.63)	1,800	0.63 (0.60, 0.66)	982	0.35 (0.33, 0.38)
26-30	7,751	2.06 (2.02, 2.11)	11,793	3.34 (3.28, 3.40)	2,876	0.76 (0.73, 0.79)	1,686	0.47 (0.45, 0.50)
31-35	9,316	2.23 (2.18, 2.27)	15,889	4.06 (4.00, 4.12)	3,496	0.83 (0.81, 0.86)	2,269	0.58 (0.55, 0.60)
36-40	9,968	2.56 (2.52, 2.62)	19,387	5.27 (5.20, 5.34)	3,495	0.90 (0.87, 0.93)	2,819	0.76 (0.73, 0.79)
41-45	9,246	2.80 (2.74, 2.85)	19,250	5.97 (5.89, 6.05)	2,918	0.88 (0.85, 0.91)	2,713	0.84 (0.81, 0.87)
46-50	9,277	3.01 (2.95, 3.07)	20,291	6.59 (6.50, 6.68)	2,588	0.84 (0.80, 0.87)	2,934	0.95 (0.91, 0.98)
51-55	10,833	3.42 (3.35, 3.48)	24,380	7.57 (7.48, 7.66)	2,802	0.88 (0.85, 0.91)	3,537	1.09 (1.06, 1.13)
56-60	10,141	3.58 (3.52, 3.65)	22,964	7.75 (7.65, 7.84)	2,500	0.88 (0.85, 0.91)	3,519	1.18 (1.14, 1.22)
61-65	11,778	4.30 (4.22, 4.37)	26,636	8.89 (8.79, 9.00)	2,960	1.08 (1.04, 1.12)	4,075	1.36 (1.32, 1.40)
66-70	11,805	5.32 (5.22, 5.41)	26,409	9.79 (9.68, 9.91)	2,842	1.28 (1.23, 1.32)	4,105	1.52 (1.47, 1.56)
71-75	11,468	6.85 (6.73, 6.97)	27,092	11.33 (11.20, 11.46)	2,928	1.74 (1.68, 1.81)	4,250	1.77 (1.72, 1.83)
76-80	9,250	8.17 (8.01, 8.33)	25,496	12.58 (12.43, 12.72)	2,725	2.40 (2.32, 2.49)	4,764	2.35 (2.28, 2.41)
81-85	4,197	9.93 (9.65, 10.22)	13,256	13.45 (13.24, 13.67)	1,510	3.57 (3.39, 3.75)	3,179	3.22 (3.11, 3.33)
86-90	2,987	10.33 (9.99, 10.69)	9,808	11.38 (11.17, 11.59)	1,401	4.84 (4.60, 5.10)	3,751	4.35 (4.21, 4.49)
91-95	773	11.11 (10.38, 11.87)	2,891	9.92 (9.58, 10.27)	431	6.19 (5.64, 6.79)	1,678	5.75 (5.49, 6.03)
96-100	189	18.38 (16.06, 20.89)	683	12.23 (11.38, 13.12)	84	8.17 (6.56, 10.01)	408	7.31 (6.64, 8.02)
Totale	126,599	2.85 (2.84, 2.87)	277,639	5.92 (5.90, 5.94)	38,743	0.87 (0.86, 0.88)	47,444	1.01 (1.00, 1.02)

CI = Intervallo di confidenza

Tabella II. – Prevalenza di prescrizione di antidepressivi e antipsicotici nei bambini e adolescenti per fasce di età.

ETÀ	ANTIDEPRESSIVI				ANTIPIPSICOTICI			
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine	
	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)	Utilizzatori	Tasso per 100 (95% CI)
0-2	48	0.37 (0.27, 0.49)	63	0.51 (0.39, 0.66)	11	0.08 (0.04, 0.15)	15	0.12 (0.06, 0.20)
3-4	48	0.57 (0.42, 0.76)	47	0.60 (0.44, 0.79)	23	0.27 (0.17, 0.41)	18	0.23 (0.13, 0.36)
5-6	64	0.79 (0.61, 1.01)	43	0.56 (0.41, 0.76)	44	0.54 (0.39, 0.73)	24	0.31 (0.20, 0.47)
7-8	99	1.21 (0.98, 1.47)	77	0.99 (0.78, 1.24)	73	0.89 (0.70, 1.12)	27	0.35 (0.23, 0.50)
9-10	138	1.68 (1.41, 1.99)	120	1.55 (1.28, 1.85)	76	0.93 (0.73, 1.16)	53	0.68 (0.51, 0.89)
11-12	176	2.16 (1.85, 2.51)	135	1.76 (1.47, 2.08)	114	1.40 (1.15, 1.68)	52	0.67 (0.50, 0.89)
13-14	236	2.99 (2.62, 3.40)	246	3.34 (2.94, 3.78)	147	1.86 (1.57, 2.19)	76	1.03 (0.81, 1.29)
15-16	310	3.76 (3.35, 4.20)	545	6.96 (6.39, 7.57)	174	2.11 (1.80, 2.44)	104	1.32 (1.08, 1.61)
17-18	678	7.74 (7.17, 8.35)	1,179	14.31 (13.51, 15.14)	283	3.23 (2.86, 3.63)	163	1.97 (1.68, 2.30)
Totale	1,797	2.28 (2.18, 2.39)	2,455	3.31 (3.18, 3.45)	945	1.20 (1.12, 1.28)	532	0.71 (0.69, 0.78)

CI = Intervallo di Confidenza

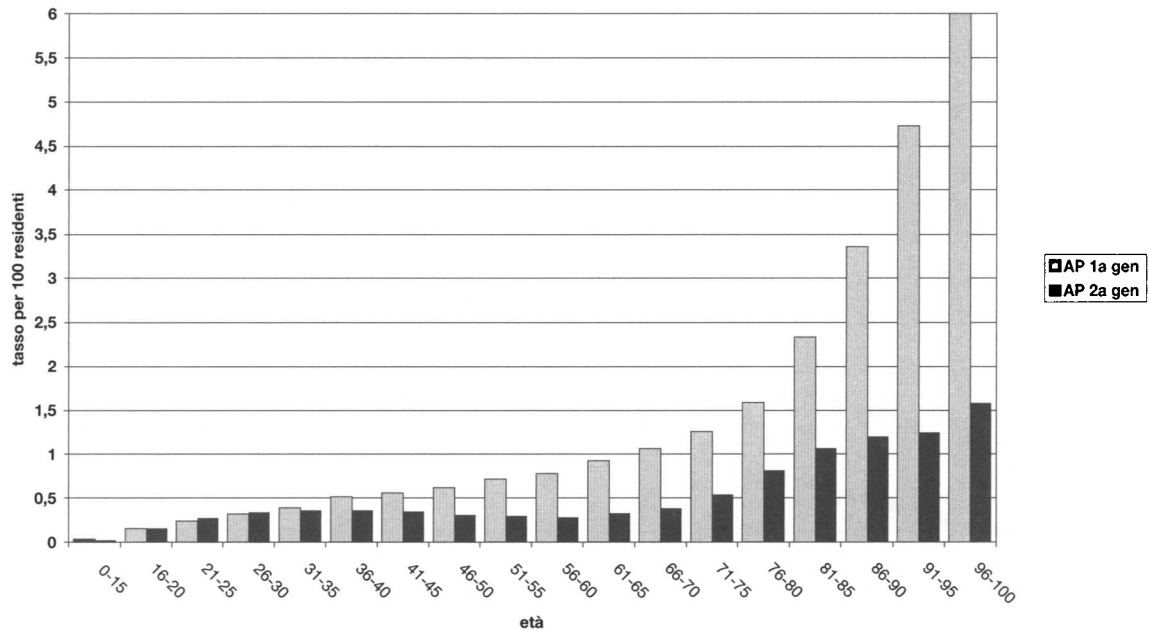


Figura 1. – Prevalenza di utilizzo di antipsicotici (AP) di prima e seconda generazione per età.

Riguardo agli AP, nel 2001 hanno ricevuto almeno una prescrizione 1477 soggetti di età compresa tra 0-18 anni. La prevalenza di utilizzo è pari a 0.96 per 1000 residenti (95% CI: 0.91, 1.01). Anche la prevalenza di utilizzo degli AP cresce progressivamente con il crescere dell'età e le differenze tra i sessi rivelano una più elevata prescrizione nei maschi in tutte le fasce di età, anche se le stime non raggiungono la significatività statistica in molti confronti (tabella II). In queste fasce di età, la maggior parte delle prescrizioni di AP di prima generazione avviene da parte del MMG, mentre la maggior parte delle prescrizioni di AP di seconda generazione avviene da parte dello specialista. Vi sono stati nel 2001, 294 bambini di età compresa tra 0-18 anni che hanno ricevuto nel corso dell'anno prescrizioni sia di AD che di AP e di questi 171 (60%) erano maschi.

LA PRESCRIZIONE DI AD E DI AP NELLA POPOLAZIONE ANZIANA

Tra la popolazione di soggetti anziani, con età di 65 anni e superiore, nel 2001 in Lombardia 153706 individui hanno ricevuto una o più prescrizioni di AD, con una prevalenza di utilizzo in questa popolazione di 9.49 per 100 residenti (95% CI: 9.44, 9.53) (Percudani *et al.*,

2005c). La figura 2 evidenzia la crescita di prescrizione di AD con il crescere dell'età in entrambi i sessi, con un picco intorno all'età di 80 anni e un successivo decremento. Un secondo picco di prescrizione si rileva nei soggetti grandi anziani, oltre i 95 anni di età di sesso maschile (sebbene dopo gli 85 anni i maschi presentino grandi fluttuazioni nei dati, che possono essere spiegate in buona misura come effetto dei piccoli numeri). Complessivamente, nella popolazione di 65 anni e superiore, la prevalenza di utilizzo di AD è di 6.79 per 100 residenti (95% CI: 6.73, 6.85) nei maschi e di 11.21 per 100 residenti nelle femmine (95% CI: 11.15, 11.27). Nell'ambito della popolazione anziana, tra coloro che ricevono prescrizioni di AD, il 96.1% dei soggetti (147652/153706) ricevono nel corso dello stesso anno anche prescrizioni di farmaci appartenenti ad altre classi farmacologiche (tabella III). I farmaci attivi sul sistema cardiovascolare sono la classe farmacologica prescritta più frequentemente in concomitanza con il trattamento con AD. La classe di AD più frequentemente associata ai farmaci per il sistema cardiovascolare sono i SSRI, che sono prescritti nel 43.3% del totale dei soggetti utilizzatori di AD con problemi cardiovascolari, seguiti dai TCA che sono prescritti nel 11.87% del totale dei soggetti utilizzatori di AD con problemi cardiovascolari (tabella IV).

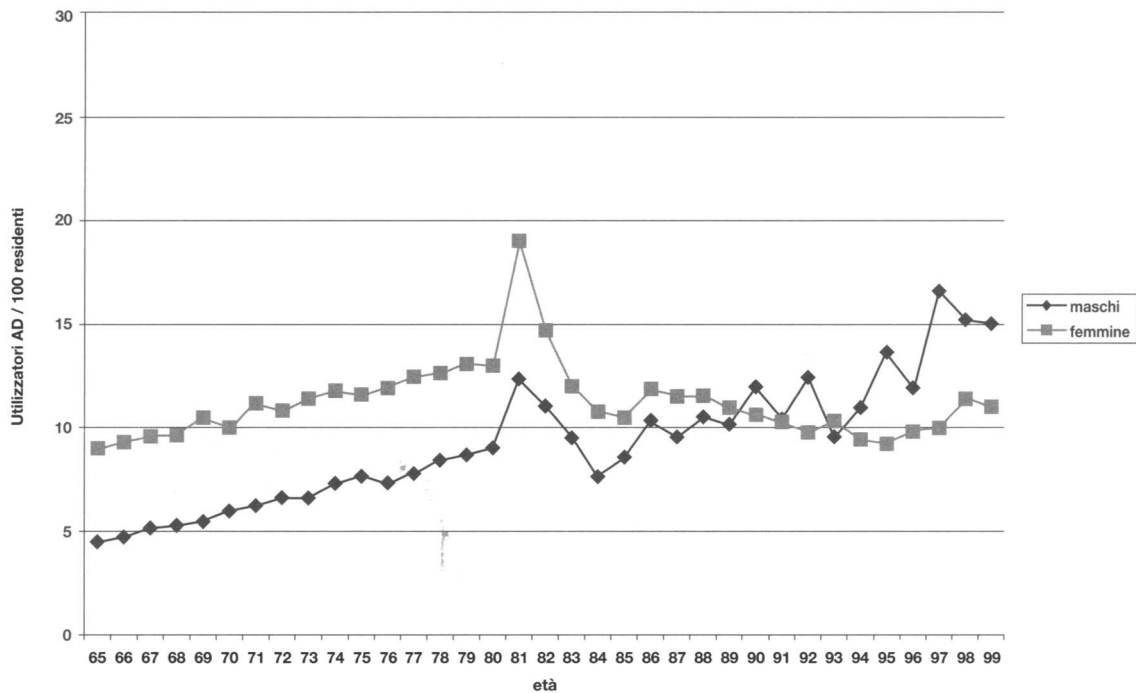


Figura 2. – Prevalenza di prescrizione di antidepressivi (AD) nella popolazione anziana per età

Tabella III. – Distribuzione degli utilizzatori di antidepressivi in età anziana per concomitante uso di farmaci di altre classi farmacologiche.

Classe farmacologica	Utilizzatori di Antidepressivi					
	65-75 anni		76-85 anni		86-99 anni	
	No	%	No	%	No	%
Sistema Cardiovascolare	52568	68.49	46114	77.34	13383	77.22
Sistema Gastrointestinale	46949	61.17	37110	62.24	9836	56.75
Sistema Muscolo Scheletrico	42030	54.76	33525	56.23	8831	50.95
Anti-infettivi	39068	50.90	30458	51.08	9189	53.02
Tutti i farmaci	73816	96.18	57694	96.76	16142	93.14

Tabella IV. – Distribuzione dei soggetti con patologie cardiovascolari per classe di antidepressivi

	Utilizzatori di Antidepressivi					
	65-75 anni		76-85 anni		86-99 anni	
	No	%	No	%	No	%
Solo TCA	6924	13.17	4989	10.82	1387	10.36
Solo SSRI	23640	44.97	19989	43.35	4945	36.95
Altri AD	14345	27.29	14805	32.11	5643	42.17
AD associazioni	7659	14.57	6331	13.73	1408	10.52
Totale	52568	100.0	46114	100.0	13383	100.0

TCA = antidepressivi triciclici; SSRI = antidepressivi inibitori della ricaptazione della serotonina; AD = antidepressivi

La prescrizione di AP nella popolazione anziana ha riguardato, nel 2001, 35363 residenti con età uguale o superiore a 65 anni (Percudani et al., 2004b). La prevalenza di utilizzo è pari 2.18 soggetti per 100 residenti (95% CI: 2.16, 2.20). Circa i due terzi delle prescrizioni è rappresentata da AP di 1a generazione (tabella V) e la tioridazina rappresenta l'agente più prescritto, essendo prescritto nel 24% dei casi degli utilizzatori di AP di questa popolazione. Gli AP di 2a generazione sono prescritti al 25% degli utilizzatori di AP in questa popolazione (tabella V), in maggiore frequenza risperidone (19%) e olanzapina (8.4%). La tabella V

mostra, infine, che il 70% dei soggetti anziani che ricevono una prescrizione di AP di 1° generazione ricevono nello stesso periodo anche prescrizioni di farmaci attivi sul sistema cardiovascolare e che il 95% ricevono comunque prescrizioni di altre classi farmacologiche, nello stesso periodo di prescrizione dell'AP. Percentuali simili si evidenziano anche per i soggetti che utilizzano AP di 2ª generazione.

dente ad AP è risultata del 2.65% (95% CI 2.46-2.82), mentre l'incidenza nella popolazione di anziani non esposta ad AP è risultata del 2.15% (95% CI 2.12-2.17). La differenza risulta statisticamente significativa con un *Odds Ratio* di 1.24 (1.16-1.32) (Percudani *et al.*, in press).

Sempre riguardo agli AP, una seconda analisi ha evidenziato che i soggetti che avevano assunto un AP di 2ª generazione presentavano una frequenza di ricovero per

Tabella V. – Prevalenza di prescrizione di antipsicotici nella popolazione anziana, e proporzione di soggetti anziani in trattamento con altri farmaci

ETA	Utilizzatori	%	Tasso per 100 (95% CI)	Con farmaci per patologie cardiovascolari	%	Con farmaci di altre classi	%
AP 1ª generazione	24198	68.43	1.49 (1.47, 1.51)	17114/24198	70.7	23065/24198	95.32
AP 2ª generazione	9033	25.54	0.55 (0.54, 0.56)	5718/9033	63.3	8341/9033	92.34
Entrambi i gruppi	2132	6.03	0.13 (0.12, 0.14)	1425/2132	66.8	2039/2132	95.64
Totale AP	35363	100.00	2.18 (2.16, 2.20)	24257/35363	68.6	33445/35363	94.58

AP = antipsicotici;

IL RISCHIO DI EVENTI CEREBROVASCOLARI NELLA POPOLAZIONE ANZIANA CHE ASSUME AD E AP

Alcune recenti evidenze di letteratura hanno sostenuto che l'utilizzo di AP di 2ª generazione nei soggetti anziani affetti da demenza rappresenti un fattore di rischio per l'evenienza di eventi cerebrovascolari acuti (Smith & Beier, 2004; Herrmann *et al.*, 2004). Nella stessa direzione sono da considerare anche alcuni articoli che hanno ipotizzato un rapporto tra eventi cerebrovascolari acuti e utilizzo di AD serotoninergici (Meijer *et al.*, 2004). Per studiare tali ipotesi di ricerca nella popolazione generale lombarda, sono stati estratti dal *database* regionale relativo alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) i dati relativi ai residenti con età uguale o superiore a 65 anni con un ricovero ospedaliero nell'anno 2002, dimessi con una diagnosi riconducibile a un evento cerebrovascolare acuto. I dati estratti sono stati incrociati con la popolazione di età uguale o superiore ai 65 anni che aveva ricevuto una prescrizione di AP e di AD nel corso del 2001.

Una prima analisi ha permesso di evidenziare che nel 2002, 35604 soggetti anziani erano stati ricoverati per un evento cerebrovascolare acuto. L'incidenza di eventi cerebrovascolari nella popolazione esposta l'anno prece-

evento cerebrovascolare acuto nell'anno successivo maggiore di coloro che avevano assunto un AP di 1ª generazione (3.31%, 95% CI 2.95-3.69 vs. 2.37%, 95% CI 2.19-2.57) (tabella VI). Tale differenza è risultata statisticamente significativa (*Odds Ratio* 1.42, 95% CI 1.24-1.64), anche quando controllata con variabili individuali e dopo aver escluso gli utilizzatori di AP occasionali (meno di 3 prescrizioni in un anno) (*Odds Ratio* 1.38, 95% CI 1.13-1.69) (Percudani *et al.*, in press).

Riguardo agli AD, i dati estratti dai *database* regionali hanno permesso di confrontare il rischio di ricovero per evento cerebrovascolare acuto nei soggetti che avevano assunto nell'anno precedente SSRI e TCA. La percentuale di soggetti ricoverati per evento cerebrovascolare nell'anno successivo all'assunzione di AD è risultata dello 0.20% (95% CI 0.17-0.24) per chi aveva assunto SSRI e dello 0.15% (95%CI 0.09-0.21) per chi aveva assunto TCA.

Tabella VI. – Rischio di eventi cerebrovascolari (CV) in soggetti utilizzatori di antipsicotici di seconda generazione in confronto con soggetti utilizzatori di antipsicotici di prima generazione

	Eventi CV		Odds Ratio (95% CI)	Adjusted Odds Ratio* (95% CI)
	AP S.G.	AP P.G.		
Sesso				
Maschi	134/3301	255/8708	1.40 (1.12, 1.74)	1.42 (1.24, 1.64)
Femmine	173/5964	330/15910	1.41 (1.16, 1.70)	
Età				
65-75	80/3435	197/9888	1.17 (0.89, 1.53)	
76-85	163/4148	245/8934	1.45 (1.17, 1.78)	
86+	64/1682	143/5753	1.56 (1.14, 2.12)	

CI = Intervallo di Confidenza; AP S.G. = Antipsicotici di Seconda Generazione; AP P.G. = Antipsicotici di Prima Generazione;

* L'analisi di regressione logistica ha incluso le seguenti variabili: età, sesso, numero di prescrizioni di AP, prescrizioni concomitanti di altri farmaci

Tale differenza non è risultata statisticamente significativa (nelle femmine *Risk Ratio* 1.11, 95% CI 0.69-1.80; nei maschi *Risk Ratio* 2.02, 95% CI 0.92-4.44) (Barbui et al., 2005).

IL CONFRONTO CON LA LETTERATURA INTERNAZIONALE

I risultati emersi in questa indagine risultano in linea con evidenze precedenti provenienti sia dal contesto internazionale che da studi condotti in Italia. Per quanto riguarda l'epidemiologia degli AD, Rosholm et al. (2001) hanno condotto un'accurata analisi della prevalenza d'uso in Danimarca. Dal 1992 al 1997 la prevalenza annuale è progressivamente aumentata, passando da circa 2 casi per 100 abitanti a oltre 4 casi per 100 abitanti. Come osservato nei dati lombardi, anche in Danimarca la prevalenza d'uso era circa doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile e aumentava progressivamente all'aumentare dell'età, giungendo a stime del 16-17% nelle femmine e del 10-13% nei maschi ultraottantenni. Nel Regno Unito, i dati hanno mostrato con forza come il volume di vendite degli AD stia progressivamente aumentando: Lawrenson et al. (2000) hanno descritto i *pattern* d'uso di questi farmaci nel contesto della medicina generale inglese, mostrando come in una popolazione di riferimento di circa un milione di abitanti la prevalenza d'uso dei TCA sia passata dal 2.9% nel 1992 al 4.0% nel 1996, mentre la prevalenza d'uso degli SSRI passava dallo 0.7% nel 1992 al 3.2% nel 1996. Negli Stati Uniti, Olfson et al. (2000) hanno analizzato i trattamenti AD ricevuti da un campione di popolazione americana nel 1987 e li hanno confrontati con i dati del 1997. Il tasso annuale dei nuovi trattati passava dallo 0.73% nel 1987 al 2.33% nel 1997. In generale, tra il 1987 e il 1997 gli autori hanno osservato un aumento marcato nella proporzione di soggetti che hanno ricevuto un trattamento antidepressivo in regime ambulatoriale. Dati analoghi sono stati registrati in Canada nel periodo 1981-2000, allorché le prescrizioni di AD sono passate da 3.2 a 14.5 milioni; tale aumento veniva grosso modo spiegato dal massiccio incremento nell'utilizzo degli SSRI (Hemels et al., 2002). In Italia è stato condotto uno studio sul territorio della Regione Piemonte, ove in un periodo indice di 6 mesi sono state identificate tutte le ricette di AD compilate in un territorio di oltre un milione di abitanti. Si è costituito un campione di oltre 22000 soggetti che ha evidenziato una prevalenza d'uso del 2.1% circa. La distribuzione dei tassi per sesso ed età evidenziava che i tassi di prevalenza d'uso degli AD erano circa doppi nel ses-

so femminile rispetto a quello maschile (Pietraru et al., 2001; Barbui et al., 2003). Nel Veneto, i dati provenienti dall'analisi delle prescrizioni relative ai periodi maggio-dicembre degli anni 1998, 1999, 2000 e 2001 in un campione di 11 ASL della Regione hanno permesso di seguire i cambiamenti nelle abitudini prescrittive nel corso del tempo (Andretta et al., 2003). Dal 1998 al 2001 il numero di persone che si è sottoposto ad un trattamento antidepressivo è aumentato di quasi il 240% e i trattati diventavano nel 2001 il 5.7% della popolazione complessiva. La proporzione tra uomini e donne rimaneva pressoché costante rispetto al 1998; quasi il 60% dei pazienti ricorrevano a trattamenti brevi, come già evidenziato dall'analisi del *database* piemontese.

Per quanto riguarda l'epidemiologia degli antipsicotici, nella Germania del sud è stato recentemente portato a termine uno studio che ha descritto l'utilizzo degli AP in una *catchment area* di circa 25 milioni di persone (Hamann et al., 2003). Il periodo analizzato era di due anni e mezzo, dal 1999 al 2001. La prevalenza d'uso di AP nel periodo considerato risultava del 6%, il che significa che il 6% della popolazione, nei due anni e mezzo, aveva ricevuto una o più prescrizioni di antipsicotico. In Spagna, dati simili sono emersi dallo studio di Santamaria et al. (2002), i quali hanno documentato il progressivo aumento delle prescrizioni di AP dal 1985 al 2000, anno in cui i farmaci più prescritti risultavano il risperidone, l'olanzapina e l'aloiperidolo. In Australia, l'analisi dei *pattern* prescrittivi degli AP, condotta dal 1995 al 2001, ha messo in evidenza una leggera flessione nell'utilizzo degli AP di vecchia generazione ed una progressiva espansione del mercato degli AP di nuova generazione (Mond et al., 2003). Negli Stati Uniti, l'analisi dei trend prescrittivi dal 1989 al 1997 ha mostrato come l'introduzione dei nuovi farmaci sul mercato abbia più che raddoppiato il volume complessivo delle prescrizioni (Rothbard et al., 2003). Analogamente, in Canada, Dewa et al. (2002) hanno descritto l'incremento nell'uso degli AP, mostrando come una fetta rilevante di questi farmaci sia prescritta a persone anziane. In Italia, è stato condotto uno studio multicentrico regionale in Calabria con l'obiettivo di tracciare il profilo epidemiologico degli utilizzatori di AP (Scilla et al., 2003). I dati hanno permesso di identificare 7088 pazienti trattati, per una prevalenza d'uso del 1.9% della popolazione in esame. Il 57% dei soggetti era in trattamento con FGA, il 42.5% con SGA e l'8.7% era in trattamento con entrambe le classi di AP. La prevalenza d'uso di FGA e SGA, sia nei maschi che nelle femmine, aumentava progressivamente all'aumentare dell'età e risultava massima negli anziani e nei grandi anziani.

LIMITI E IMPLICAZIONI CLINICHE DEI DATI

Il principale limite di questi studi è rappresentato dalla mancanza di dati clinici e anamnestici riguardo ai soggetti che hanno ricevuto prescrizioni di AD e AP. Questi farmaci hanno indicazioni specifiche per il trattamento di un ampio spettro di disturbi: disturbi depressivi e d'ansia nel caso degli AD, schizofrenia, disturbi ad essa correlati e altri disturbi psicotici nel caso degli AP. Il *database* su cui è stata costruita l'analisi non ha permesso di studiare indicatori individuali nel rapporto con i profili di prescrizione. Inoltre, il *database* non ha permesso di studiare i profili di prescrizione longitudinalmente considerando indicatori di esito.

Un altro limite è costituito da una possibile sottostima del consumo di AD e di AP. Il *database* oggetto di analisi raccoglie esclusivamente le prescrizioni territoriali avvenute tramite ricetta regionale e, dunque, non considera i farmaci prescritti durante i ricoveri in Ospedale Generale o in Strutture Residenziali, né l'acquisto diretto da parte dei cittadini su ricettario intestato dello specialista, senza richiesta di rimborso da parte del sistema sanitario regionale. Poiché una significativa percentuale di soggetti che vivono in situazioni di residenzialità sanitaria o socio-sanitaria assumono psicofarmaci (Mann, 2000) e l'acquisto privato, particolarmente di AD, sembra essere un fenomeno significativo (CERGAS, 2005), la prevalenza di utilizzo potrebbe essere risultata inferiore rispetto alla situazione reale.

Infine, vi è un ultimo elemento che potrebbe rappresentare un limite sotto l'aspetto di una possibile sottostima dell'utilizzo di questi farmaci. Tale elemento è costituito dal fatto che, nel passaggio della ricetta dalla farmacia all'agenzia regionale che immagazzina le informazioni, possa esservi una perdita di dati. In realtà, poiché la farmacia territoriale viene rimborsata solo dopo aver trasmesso la ricetta alla ASL e da qui aver raggiunto il livello regionale, questa ipotesi, seppur non eliminabile, pare meno significativa.

Riguardo alle implicazioni cliniche, i profili prescrittivi emersi da questo studio evidenziano un utilizzo rilevante di AD nella popolazione generale (4.4 utilizzatori per 100 residenti nella popolazione generale) con una crescita progressiva al crescere dell'età (9.5 utilizzatori per 100 residenti nella popolazione sopra i 65 anni) e una significativa prescrizione da parte dei MMG (oltre l'80% delle prescrizioni). L'utilizzo di AP avviene in una parte più ridotta della popolazione generale (0.9 utilizzatori per 100 residenti nella popolazione generale), ma, anche in questo caso, vi è una crescita progressiva con il crescere dell'età (2.2 utilizzatori per 100 residenti nella popolazione sopra

i 65 anni). L'epidemiologia della prescrizione di AD e di AP nella popolazione generale che emerge da questi dati appare, per alcuni aspetti, in contrasto con l'epidemiologia dei disturbi per cui questi farmaci dovrebbero essere primariamente prescritti. In Canada (Bland *et al.*, 1988), negli Stati Uniti (Blazer *et al.*, 1994; Kessler *et al.*, 1994) e anche in Europa (ESEMED / MHEDA 2000 Investigators, 2004), i tassi di prevalenza della depressione risultano, in diverse indagini, più bassi nella popolazione anziana rispetto ai giovani e agli adulti. In Italia, una recente indagine di comunità non ha evidenziato alcun incremento nella prevalenza di depressione con l'età (Dubini *et al.*, 2001). Dunque vi è un'ampia prescrizione di AD in età anziana al di fuori delle indicazioni specifiche di questi farmaci. In modo simile, anche la crescita di prescrizione di AP nei soggetti con età avanzata (il 4% dei soggetti con più di 80 anni utilizza AP) pare riconducibile ad una prescrizione che avviene per una eterogenea categoria di condizioni cliniche più riconducibili al disturbo di tipo comportamentale che a sintomatologia psicotica. A questo riguardo vi è anche da sottolineare come, nel 2001, i tre farmaci AP più prescritti nella popolazione anziana (tioridazina, risperidone, olanzapina) sono farmaci a carico dei quali, negli anni successivi, sono state attivate "procedure di attenzione" da parte delle istituzioni internazionali riguardo alla loro prescrizione in questa fascia di età, per problematiche legate alla patologia cardiovascolare (tioridazina) o per l'ipotesi di un aumento di rischio di eventi cerebrovascolari in soggetti affetti da demenza (risperidone e olanzapina). Riguardo alla tioridazina, un'analisi compiuta nel 2004 ha messo in evidenza che, dopo la *dear doctor letter* del 2001, la prescrizione negli anziani si è progressivamente ridotta nel periodo 2002-2003 (Percudani *et al.*, 2004b).

Una possibile interpretazione della discrepanza tra frequenza di prescrizione di AD e di AP ed epidemiologia dei disturbi psichici dell'età avanzata riguarda il trattamento, principalmente da parte del MMG, di sintomatologia aspecifica dello spettro depressivo e/o di ansia e agitazione che si presenta frequentemente associata a condizioni mediche generali o dovute all'invecchiamento. Tale interpretazione viene sostenuta dalla frequenza dell'associazione, in questa fascia di età, di farmaci AD e AP con farmaci di altre classi farmacologiche. È importante sottolineare che proprio tali condizioni rappresentano frequentemente dei motivi di esclusione dai *trial* clinici che valutano l'efficacia di farmaci che vengono così frequentemente prescritti nella pratica clinica di routine. Il dato relativo all'elevata prescrizione di questi farmaci da parte del MMG deve essere considerato con prudenza. È frequente, infatti, che il MMG si trovi a prescrivere sul proprio

ricettario farmaci indicati da specialisti che operano nel settore privato, oppure che confermino nel corso del tempo farmaci all'interno di un piano terapeutico indicato comunque dallo specialista. In altre parole, il MMG è frequentemente un prescrittore indiretto di farmaci AD e AP. Tuttavia, riguardo specificamente agli AD, il numero di soggetti che riceve una prescrizione nel corso di un anno risulta oltre 4 volte superiore al numero di utenti complessivamente visitati dai servizi psichiatrici. È, pertanto, evidente che, almeno riguardo agli AD, la prescrizione da parte del MMG risulta superiore alla prescrizione da parte degli specialisti.

Un'ultima osservazione riguarda l'ipotesi di un rischio aumentato di eventi cerebrovascolari acuti nei soggetti anziani che assumono AP e, specificatamente, in coloro che assumono AP di 2^a generazione. Seppur tale dato necessita di ulteriori conferme, l'indagine compiuta sulla popolazione generale lombarda appare in linea con evidenze sperimentali precedenti (Smith & Beier, 2004; Herrmann *et al.*, 2004, EMEA, 2005) e dovrebbe, pertanto, suscitare particolare attenzione. Evidentemente, l'assenza di informazioni dettagliate sulle caratteristiche diagnostiche della popolazione di soggetti inclusi e sulle possibili comorbidità fisiche limitano la generalizzabilità del dato, rendendo necessarie ulteriori indagini in altri contesti assistenziali e con metodologie che permettano una migliore stratificazione per variabili di confondimento non considerate in questa analisi.

Un commento specifico è necessario rispetto alla prescrizione di AD e di AP nella popolazione di bambini e adolescenti. Da un lato vi sono evidenze che documentano una significativa crescita di prescrizione nel corso degli ultimi anni (Clavenna *et al.*, 2004), dall'altro una serie di articoli hanno recentemente sottolineato la mancanza di dati che mostrino un profilo rischio-beneficio favorevole (Jureidini *et al.*, 2004). Recentemente è stata anche ipotizzata l'associazione tra utilizzo di AD di nuova generazione e rischio di comportamento suicidario (Whittington *et al.*, 2004), così come è stata sottolineata la possibile elevata incidenza di effetti secondari da AP in soggetti con meno di 18 anni di età (McConville & Sorter, 2004). Da una prospettiva di sanità pubblica è dunque di grande interesse monitorare l'utilizzo di AD e di AP in questa fascia di età sia dal punto di vista dell'efficacia che della tollerabilità (Pariante & Tansella, 2005). In molti Paesi questa situazione ha indotto le autorità sanitarie a limitare le indicazioni di AD e di AP nei bambini: in Italia, attualmente, con l'eccezione della sertralina nel disturbo ossessivo-compulsivo, gli AD e gli AP di 2^a generazione non hanno indicazioni di utilizzo come farmaci pediatrici. I dati presentati in questo articolo, riguardo al-

l'indagine sull'utilizzo di AP e di AD in Lombardia, evidenziano una significativa prescrizione di questi farmaci al di fuori delle indicazioni ufficiali (per quanto l'assenza di informazioni sulle caratteristiche diagnostiche dei soggetti in trattamento non permetta di capire quali problemi clinici in età pediatrica siano affrontati mediante prescrizione di psicofarmaci). Tale situazione deve tuttavia essere considerata alla luce anche dell'elevata richiesta di trattamento che ricevono i servizi di neuropsichiatria infantile e, soprattutto, alla carenza di evidenze riguardo all'efficacia dei trattamenti farmacologici e non farmacologici nei disturbi psichici dei bambini e degli adolescenti. È questa senza dubbio un'area di ricerca che richiede uno sviluppo nuovo e più intenso di quanto avvenuto fino ad oggi.

CONCLUSIONI

I dati sui profili prescrittivi di AD e di AP nel contesto lombardo evidenziano la necessità di prendere sul serio le informazioni che l'epidemiologia dei farmaci ha generato. In primo luogo emerge la necessità di stimolare e supportare i progetti che mirano a mettere in collegamento la psichiatria con la medicina generale. Il medico di medicina generale si trova infatti ad operare in un contesto molto variegato, che richiede risposte a bisogni aspecifici, a situazioni complesse di comorbidità fra patologie medico-chirurgiche e disturbi psicopatologici ed anche a pazienti difficili e complessi da gestire in termini di governo clinico (come sono tipicamente gli anziani). Per tali situazioni esistono scarse indicazioni nella letteratura scientifica e pochi sono, ad oggi, gli sforzi compiuti per produrre linee di comportamento o percorsi diagnostico-terapeutici definiti e codificati.

Prendere sul serio i dati epidemiologici significa anche ripartire dall'esercizio della medicina per sviluppare una nuova generazione di studi dal disegno innovativo. Lo slogan di questa posizione, parafrasando la terminologia "medicina basata sulle evidenze", è "evidenze basate sulla medicina". Knottnerus & Dinant (1997), in un editoriale apparso sul *British Medical Journal* qualche anno fa, hanno espresso chiaramente questa necessità: la produzione di prove di efficacia deve tenere in maggiore considerazione ciò che avviene nella pratica clinica quotidiana, ossia la produzione di evidenze scientifiche deve trarre ispirazione dall'esercizio della medicina e dalla documentazione epidemiologica delle questioni davvero rilevanti. Questa necessità nasce dalla sconcertante evidenza che le popolazioni di pazienti identificate dall'epidemiologia come portatrici di problemi clinici e assisten-

ziali rilevanti sono sistematicamente escluse dalle sperimentazioni cliniche. Basti pensare che l'età avanzata, l'uso concomitante di farmaci non psichiatrici, la gravità sintomatologica e il *setting* della medicina generale sono tutti criteri di esclusione utilizzati nelle sperimentazioni sui farmaci antidepressivi e antipsicotici. Zimmerman *et al.* (2002), a questo proposito, hanno mostrato che i soggetti inclusi nei RCT rappresentano solo una piccola frazione dei soggetti trattati con antidepressivi tutti i giorni. I dati dei *trial*, dunque, non si riferiscono alle popolazioni "reali" di pazienti.

Sarebbe bello, e probabilmente anche rilevante per la pratica clinica, "adottare" questi pazienti, difficili, in cui i problemi psichiatrici sono sfumati e inevitabilmente legati a quelli assistenziali, al contesto di vita e alle malattie fisiche concomitanti. "Adottare" significa prendere in carico, in termini epidemiologici, la non-conoscenza, andando a costituire grosse coorti di soggetti, compresi gli anziani, da seguire nel tempo, per documentarne la storia e per documentare l'effetto dei nostri interventi sull'andamento dei loro problemi. Un approccio di questo tipo implica il dover esplicitare e motivare le proprie scelte terapeutiche in un'area grigia, in cui poche sono le scelte realmente basate sulle evidenze.

Questo apre anche la strada ad un percorso di sperimentazione, in cui di fronte all'assenza di conoscenza si proceda non casualmente, ma incanalando la normale pratica clinica in "rami" di studio, per giungere ad una migliore valutazione e comprensione della nostra capacità di gestire i problemi che quotidianamente ci vengono posti.

RIASSUNTO. Scopo – I profili prescrittivi di antidepressivi e antipsicotici nella popolazione generale e in aree geografiche definite sono state raramente oggetto di studi epidemiologici specifici. Nel presente lavoro gli Autori presentano i risultati principali di una indagine che ha indagato la prevalenza di prescrizione di antidepressivi e antipsicotici in Regione Lombardia. **Metodo** – Questo studio ha utilizzato il Database Regionale Amministrativo sulla Farmaceutica Convenzionata. Il Database utilizzato include tutte le prescrizioni territoriali rimborsate dal Servizio Sanitario Regionale alla popolazione residente. Tutte le prescrizioni di AD e AP registrate fra il 1 Gennaio 2001 e il 31 Dicembre 2001 sono state estratte dal database. Il dato di prevalenza di utilizzo è stato calcolato dividendo il numero di utilizzatori di AD/AP con il numero di maschi e femmine residenti nei diversi gruppi di età. Inoltre per tutti i residenti lombardi con età uguale o superiore ai 65 anni sono state estratti i dati relativi ai ricoveri ospedalieri nel 2002 dal Database regionale relativo alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e tali dati sono stati confrontati con i dati dei soggetti che assumevano AD e AP nel 2001 per indagare il rischio di occorrenza di eventi cerebrovascolari. **Risultati** – Durante i 12 mesi di analisi, 404.238 soggetti hanno ricevuto una o più prescrizioni di AD, evidenziando una prevalenza di utilizzo di 2,85 per 100 nel sesso maschile (95% CI: 2,84, 2,87) e 5,92 per 100 nel sesso femminile (95% CI 5,90, 5,94). La prevalenza di utilizzo di AD cresce progressivamente con l'età in entrambi i sessi raggiungendo i tassi più elevati nei soggetti anziani e grandi anziani. La maggioranza degli

utilizzatori di AD riceve nel corso dell'anno prescrizioni solo di SSRI mentre una percentuale vicina al 12% riceve prescrizioni solo di TCA. Il numero di soggetti che riceve almeno una prescrizione di AP nel corso dei 12 mesi di analisi è risultato di 86.187 residenti, evidenziando una prevalenza di utilizzo di 0,87 soggetti per 100 residenti nei maschi (95% CI: 0,86, 0,88) e di 1,01 soggetti per 200 residenti nelle femmine (95% CI: 1,00, 1,02). Anche nel caso degli AP la frequenza di prescrizione cresce progressivamente con il crescere dell'età in entrambi i sessi. Riguardo al rapporto tra l'assunzione di AP di seconda generazione e l'occorrenza di eventi cerebrovascolari (CBV), l'analisi ha evidenziato un incremento significativo di rischio di evento CBV negli anziani esposti ai farmaci AP di seconda generazione in confronto con gli anziani esposti ad antipsicotici di prima generazione (3,31%, 95% CI 2,95-3,69 vs. 2,37%, 95% CI 2,19-2,57). Infine l'analisi dei dati non ha evidenziato differenze nella proporzione di eventi CBV negli anziani esposti a TCA e SSRI. **Conclusioni** – Gli elevati tassi di prevalenza di utilizzo di antidepressivi e antipsicotici nei soggetti anziani e grandi anziani rendono urgenti ulteriori indagini per caratterizzare questa popolazione riguardo ai suoi reali bisogni sanitari. Infine, emerge da questi dati la necessità di nuovi studi clinici sperimentali per valutare l'efficacia dei farmaci psicotropi nella pratica clinica generale. I dati presentati mostrano evidenze preliminari riguardo all'aumentato rischio di eventi CBV nei soggetti anziani che assumono AP di seconda generazione in confronto con coloro che assumono AP di prima generazione.

PAROLE CHIAVE: epidemiologia, antidepressivi, antipsicotici, prevalenza, eventi cerebrovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- Andretta M., Font M., Pinato S. & Mezzalana L. (2003). Antidepressivi: confronto tra conoscenza e pratica. XXIV Congresso Nazionale SIFO. Percorsi diagnostico-terapeutici in sanità: obiettivi e responsabilità del farmacista pubblico. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 17, 30.
- Barbui C., Broglio E. & Costa Laia A. (2003). Cross-sectional database analysis of antidepressant prescribing in Italy. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 23, 31-34.
- Barbui C., Percudani M., Fortino I., Tansella M. & Petrovich L. (2005). Past use of selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of cerebrovascular events in the elderly. *International Clinical Psychopharmacology* 20(3), 169-171.
- Bland R.C., Orn H. & Newman S.C. (1988). Lifetime prevalence of psychiatric disorders in Edmonton. *Acta Psychiatrica Scandinavica, Supplementum* 338, 24-32.
- Blazer D.G., Kessler R.C. & McGonagle K.A. (1994). The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey. *American Journal of Psychiatry* 151, 979-986.
- CERGAS (2005). Rapporto Osservatorio Farmaci (OSFAR), Retrieved November 10, 2005, from <http://www.cergas.info/researchID.cfm?id=1041>
- Clavenna A., Bonati M., Rossi E. & De Rosa, M. (2004). Increase in non evidence based use of antidepressants in children is cause for concern. *British Medical Journal* 328, 711-712.
- Dewa C.S., Remington G., Herrmann N., Fearnley J. & Goering P. (2002). How much are atypical antipsychotic agents being used, and do they reach the population who need them? A Canadian experience. *Clinical Therapeutics* 24, 1466-1476.
- Dubini A., Mannheimer R. & Pancheri P. (2001). Depression in the community: results of the first Italian survey. *International Clinical Psychopharmacology* 16, 49-53.

- EMEA (2005). EMEA public statement on the safety of olanzapine. Retrieved November 10, 2005, from <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pus/085604en.pdf>
- ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, Supplementum. 420, 21-27.
- Hamann J., Ruppert A., Auby P., Pugner K. & Kissling W. (2003). Antipsychotic prescribing patterns in Germany: a retrospective analysis using a large outpatient prescription database. *International Clinical Psychopharmacology* 18, 237-242.
- Hemels M.E.H., Koren G. & Einarson T.R. (2002). Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. *Annals of Pharmacotherapy* 36, 1375-1379.
- Herrmann N., Mamdani M. & Lanctot K.L. (2004). Atypical antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents. *American Journal of Psychiatry* 161, 1113-1115.
- Jureidini J.M., Doecke C.J. & Mansfield P.R. (2004). Efficacy and safety of antidepressants for children and adolescents. *British Medical Journal* 328, 879-883.
- Kessler R.C., McGonagle K.A. & Zhao S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry* 51, 8-19.
- Knottnerus A. & Dinant G.J. (1997). Medicine based evidence, a prerequisite for evidence based medicine. *British Medical Journal* 315, 1109-1110.
- Lawrenson R.A., Tyrer F. & Newson R.B. (2000). The treatment of depression in UK general practice: selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants compared. *Journal of Affective Disorders* 59, 149-157.
- Mann A.H., Schneider J. & Mozley C.G. (2000). Depression and the response of residential homes to physical health needs. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15, 1105-1112.
- McConville B.J. & Sorter, M.T. (2004). Treatment challenges and safety considerations for antipsychotic use in children and adolescents with psychoses. *Journal of Clinical Psychiatry* 65, Suppl. 6, 20-29.
- Meijer W.E., Heerdink E.R., Nolen W.A., Herings R.M., Leufkens H.G. & Egberts A.C. (2004). Association of risk of abnormal bleeding with degree of serotonin reuptake inhibition by antidepressants. *Archives of Internal Medicine* 164, 2367-2370.
- Mond J., Morice R., Owen C. & Korten A. (2003). Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 37, 55-61.
- Olfson M., Shea S., Feder A., Fuentes M., Nomura Y., Gameroff M. & Weissman M.M. (2000). Prevalence of anxiety, depression, and substance use disorders in an urban general medicine practice. *Archives of Family Medicine* 9, 876-883.
- Pariante C.M. & Tansella M. (2005). Controversies in antidepressant therapy. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale* 14 (2), 51-54.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I. & Petrovich L. (2004a). Antidepressant drug use in Lombardy, Italy: a population based study. *Journal of Affective Disorders* 83, 169-175.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I. & Petrovich L. (2004b). Antipsychotic drug prescribing in the elderly is cause for concern. *International Clinical Psychopharmacology* 19, 347-350.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I. & Petrovich L. (2005a). Epidemiology of first- and second-generation antipsychotic agents in Lombardy, Italy. *Pharmacopsychiatry* 38, 128-131.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I. & Petrovich L. (2005b). Worrying patterns of out-patient psychotropic drug prescribing in children and adolescents. *Psychotherapy and Psychosomatic* 74, 189-190.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I. & Petrovich L. (2005c). Antidepressant drug prescribing among elderly subjects: a population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 20, 113-118.
- Percudani M., Barbui C., Fortino I., Tansella M. & Petrovich L. (in press). Second-generation antipsychotics and risk of cerebrovascular accidents in the elderly. *Journal of Clinical Psychopharmacology*
- Pietraru C., Barbui C., Poggio L. & Tognoni G. (2001). Antidepressant drug prescribing in Italy, 2000: analysis of a general practice database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 57, 605-609.
- Rosholm J.U., Andersen M. & Gram L.F. (2001). Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription database study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 56, 923-929.
- Rothbard A.B., Kuno E. & Foley K. (2003). Trends in the rate and type of antipsychotic medications prescribed to persons with schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 29, 531-540.
- Santamaria B., Perez M., Montero D., Madurga M. & de Abajo F.J. (2002). Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *European Psychiatry* 17, 471-476.
- Scillia C.V., Maione M.R., Piro B., Ferraiolo R., Talarico A., De Stefano G., Sacco F., Servadei F., Garaffo C., Di Lorenzo R. & De Marco G. (2003). Studio retrospettivo multicentrico sull'utilizzo degli antipsicotici classici verso quelli atipici in quattro AA.SS.LL. della Calabria. XXIV Congresso Nazionale SIFO. Percorsi diagnostico-terapeutici in sanità: obiettivi e responsabilità del farmacista pubblico. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica* 17, 30-31.
- Smith D.A. & Beier M.T. (2004). Association between risperidone treatment and cerebrovascular adverse events: examining the evidence and postulating hypothesis for an underlying mechanism. *Journal of the American Medical Association* 5, 129-132.
- Whittington C.J., Kendall T., Fonagy P., Cottrell D., Cotgrove A. & Boddington E. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet* 363, 1341-1345.
- Zimmerman M., Mattia J.I. & Posternack M.A. (2002). Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *American Journal of Psychiatry* 159, 469-473.