

DEPRESSIONE IATROGENA: UN EVENTO AVVERSO DA TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

A cura del Dott. Luigi Iannone

INTRODUZIONE

I farmaci dispensati possono essere suddivisi in due grandi categorie, tutti quelli che necessitano legalmente di una prescrizione medica ed i farmaci cosiddetti da banco, ossia tutti quelli che possono essere acquistati senza prescrizione medica; nel mondo anglosassone per suddividerli si utilizzano rispettivamente i termini “*prescription drugs o medications*” (PM) ed “*over-the-counter-drugs*” (OTC). I PM sono ampiamente e sempre più utilizzati negli Stati Uniti, con una stima di circa il 15% di adulti che hanno usato 5 o più PM simultaneamente nel 2011 e nel 2012. L’insorgenza di eventi avversi da PM sono spesso implicati in visite al pronto soccorso e ricoveri ospedalieri e si sta evidenziando come i PM, compresi i contraccettivi orali ed i β -bloccanti, siano associati ad un aumentato rischio di depressione¹. Negli anni dal 2009 al 2012 è stato stimato che la depressione colpisca più del 5% degli adulti statunitensi e solo tra il 2011 e 2012 si è stimato che il 28.7% degli adulti con sintomi depressivi non è stato diagnosticato o non è stato trattato. Nonostante il progresso nella comprensione dei fattori di rischio per la depressione vi sono informazioni limitate sull’uso di farmaci che hanno il potenziale di indurre o peggiorare la depressione². La forza delle prove per la depressione come evento avverso (ADR), analizzata in vari studi, cambia tra le classi di farmaci; ad esempio l’insorgenza di depressione, da lieve a severa, è stata costantemente associata con l’utilizzo di *interferone- α* nel trattamento dell’epatite C. Al contrario, le evidenze che associano i beta-bloccanti alla depressione ed al suicidio sono incoerenti e poco approfondite³⁻⁵. Per provare ad allargare le conoscenze attuali sulla depressione iatrogena è stato disegnato uno studio su scala nazionale (americana) per analizzare varie classi di farmaci con il potenziale di indurre la depressione (PM-DEP) ed esaminare le loro associazioni con una diagnosi di depressione già presente.

METODI DELLO STUDIO

I dati dello studio sono stati ottenuti dal *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)*, un programma di studi progettato per valutare lo stato di salute e nutrizionale di adulti e bambini negli USA combinando anamnesi ed esami fisici dei soggetti. I soggetti reclutati nel NHANES sono rappresentativi della popolazione generale a livello nazionale e sovrapponibili, con le dovute limitazioni, anche alla popolazione europea occidentale. Tutti i partecipanti al NHANES hanno fornito consenso scritto e tutti i dati sono pubblici⁶. Lo studio ha utilizzato le informazioni raccolte da soggetti di età pari o superiore a 18 anni durante

i 5 cicli più recenti di NHANES a 2 anni (2005-2006, 2007-2008, 2009-2010, 2011-2012 e 2013-2014) che utilizza un disegno di indagine probabilistica multistadio stratificata e complessa. Dopo aver escluso 3.026 partecipanti non in trattamento con PM o senza diagnosi di depressione, è stato utilizzato un campione analitico finale di 26.192 soggetti. La depressione è stata valutata utilizzando il *Patient Health Questionnaire 9 (PHQ-9)* che consiste in nove domande sulla depressione così come definita dalla V edizione del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM V)*. La depressione è stata definita da un punteggio al *PHQ-9* di 10 o superiore, con una sensibilità ed una specificità dell'88% per la depressione maggiore⁷. Le informazioni sull'uso dei PM sono state raccolte durante il primo colloquio del NAHNTES. In breve, ai partecipanti sono stati chiesti tutti i PM dei precedenti 30 giorni che sono stati codificati ed inseriti in un database che include informazioni su tutte le prescrizioni farmacologiche. I PM-DEP, sono stati identificati utilizzando *Micromedex* (un database con tutte le informazioni farmacologiche) e sono stati considerati tutti i farmaci il cui utilizzo è stato correlato ad ADR quali depressione, disturbo depressivo, suicidio, ideazione suicidaria o comportamento suicidario⁹. Tutti i farmaci aventi questi ultimi tre ADR potenziali, sono stati analizzati separatamente effettuando una sotto-classificazione (*suicidal symptoms*). I PM-DEP sono stati definiti con una variabile categoriale (0, 1, 2 o ≥ 3) a seconda del rischio, minore o maggiore, di indurre depressione e l'uso simultaneo di questi farmaci è stato definito come l'uso di 2 o 3 o più PM-DEP. L'uso di antidepressivi è stato definito come l'uso di almeno un PM classificato come antidepressivo⁸. Per valutare la specificità dell'associazione trasversale tra uso dei PM-DEP ed uso di PM che non hanno questo potenziale, la depressione è stata valutata per entrambe le categorie farmacologiche.

RISULTATI

Circa il 62.8% (95% IC, 61.7% -64.0%) degli adulti non ha usato alcun PM-DEP nei 30 giorni precedenti lo studio, mentre circa il 37.2% (IC 95%, 36-38.3%) ne ha utilizzato almeno uno. L'uso di PM-DEP è stato associato in maniera statisticamente significativa a diverse caratteristiche socio-demografiche e cliniche compresa l'età avanzata (≥ 65 anni di età), il sesso femminile, aver perso il coniuge ed un numero maggiore di condizioni cliniche croniche. Nel complesso, è stato stimato che il 7.6% (95% IC, 7.1-8.2%) degli adulti ha avuto una diagnosi di depressione durante il periodo di studio. L'uso riportato di qualsiasi PM-DEP è aumentato dal 35% (IC 95%, 32.2-37.9%), negli anni 2005-2006, al 38.4% (95% IC, 36.5-40.3%) nel biennio 2013-2014; anche l'uso concomitante di 3 o più di questi farmaci è aumentato dal 6.9% (IC 95%, 6.2-7.6%) al 9.5% (95% CI, 8.4-10.7%) nello stesso biennio.

I farmaci antipertensivi (metoprololo ed atenololo), gli inibitori di pompa protonica (IPP) e gli antagonisti H2 dell'istamina, tutti farmaci PM-DEP, hanno avuto un aumento nel loro utilizzo dal 5.4% (IC 95%, 4.6-6.4%), nel 2005-2006, al 9.5% (95% IC, 8.3% -10.9%) nel 2013-2014 (differenza: 4.1% [95% CI, 2.5-5.7%]).

L'uso di diversi analgesici e miorilassanti (ibuprofene, idrocodone e ciclobenzaprina), ansiolitici (zolpidem, clonazepam, lorazepam) e montelukast, un farmaco antiasmatico, non hanno subito variazioni significative negli anni valutati. L'uso di PM che hanno un aumentato rischio di suicidio come ADR (PM-SC; sotto classificazione dei farmaci PM-DEP) è aumentato dal 17.3% (95% IC, 15.9-18.8%), nel 2005-2006, al 23.5% (95% CI, 21.8-25.2%) nel 2013-2014 ed anche l'uso concomitante di 3 o più di questi farmaci è aumentato dall'1.9% (95% IC, 1.5-2.2%), nel 2005-2006, al 3.3% (IC 95%, 2.8-4%) nel 2013-2014. Per i pazienti che non assumono PM-DEP la prevalenza di depressione è solo del 4.7%; questa percentuale aumenta al 6.9% per i pazienti che assumono un PM-DEP e fino al 15.3% per coloro in trattamento con tre o più di questi farmaci. Al contrario, per i farmaci non PM-DEP il poli-trattamento (1 o più in associazione) non influenza la prevalenza di depressione.

Per quanto riguarda la sotto analisi per i farmaci PM-DEP potenzialmente associati a *suicidal symptoms* (ideazione suicidaria e suicidio) sono state osservate associazioni sovrapponibili nell'indurre depressione iatrogena. Comparati con il gruppo controllo di soggetti che non utilizzano questa categoria di farmaci (5.3% [95% CI, 4.8-5.7%]), i pazienti che ne utilizzano uno (8.3% [95%CI, 6.6-10.1%]), due (12.2% [95% CI, 8.1-16.4%]) o tre (17.8% [95% CI, 6.9-28.7%]), hanno un rischio significativamente maggiore di sviluppare depressione con una differenza della prevalenza del 3.1% [95% CI, 1.3-4.8%] per l'utilizzo di un farmaco, del 7% [95%CI, 2.9-11.1%] per due e del 12.5% [95% CI, 1.7-23.4%] per tre. L'uso concomitante di farmaci PM-DEP, con o senza *suicidal symptoms*, è associato in modo indipendente ad una maggiore probabilità di insorgenza di depressione. L'aumento della prevalenza di depressione indotta si è mantenuta anche effettuando un'analisi ristretta, escludendo i pazienti in trattamento con farmaci psicotropi, e valutando coloro che hanno assunto 3 o più PM-DEP (8.5% [IC 95%, 5.0% -12.0%]) rispetto agli adulti che non hanno usato alcun farmaco (4.5% [95% CI, 4-5.0%]).

Un maggiore rischio di depressione si è manifestato sia nei pazienti che hanno utilizzato farmaci antipertensivi che antipsicotici.

Tuttavia, questo studio necessita di essere analizzato alla luce delle sue limitazioni: essendo il NHANES uno studio trasversale, l'uso di farmaci ed i sintomi depressivi non possono essere ordinati temporalmente; in secondo luogo il database *Micromedex* utilizzato per identificare i PM-DEP non ha incluso tutti i farmaci con questo rischio. Potrebbe essere stata sottostimata la prevalenza dell'uso di farmaci con depressione quale potenziale ADR^{10,11}.

Concludendo, in questo studio è stato evidenziato come la prescrizione di farmaci con depressione come potenziale ADR sia comune, inoltre l'uso concomitante di un numero maggiore di questi farmaci è associato ad una maggiore probabilità di depressione iatrogena.

PUNTI CHIAVE

- La depressione colpisce più del 5% degli adulti statunitensi e solo nel 2011/12, è stato stimato che il 28.7% degli adulti con sintomi depressivi non sia stato diagnosticato
- Le informazioni relative all'uso di farmaci che hanno il potenziale di indurre o peggiorare la depressione sono limitate
- Il 7.6% (95% IC, 7.1% -8.2%) degli adulti ha avuto l'insorgenza della depressione durante il periodo di studio
- La prevalenza di depressione è aumentata dal 6.9% per i pazienti che assumono un PM con depressione come potenziale ADR, al 15.3% per i pazienti che assumono 3 o più farmaci con questa caratteristica
- È stato evidenziato come la prescrizione di farmaci con depressione come potenziale ADR sia comune, inoltre l'uso concomitante di un numero maggiore di questi farmaci è associato ad una maggiore probabilità di depressione iatrogena.

BIBLIOGRAFIA

1. Kantor, E. D., Rehm, C. D., Haas, J. S., Chan, A. T. & Giovannucci, E. L. Trends in prescription drug use among adults in the United States from 1999-2012. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **314**, 1818–1831 (2015).
2. Hampton, L. M., Daubresse, M., Chang, H.-Y., Alexander, G. C. & Budnitz, D. S. Emergency Department Visits by Adults for Psychiatric Medication Adverse Events. *JAMA Psychiatry* **71**, 1006 (2014).
3. Bright, R. A. & Everitt, D. E. β -Blockers and Depression. *JAMA* **267**, 1783 (1992).
4. Lavigne, J. E. Suicidal ideation and behavior as adverse events of prescribed medications: An update for pharmacists. *J. Am. Pharm. Assoc.* **56**, 203–206 (2016).
5. Gorton, H. C., Webb, R. T., Kapur, N. & Ashcroft, D. M. Non-psychotropic medication and risk of suicide or attempted suicide: a systematic review. *BMJ Open* **6**, e009074 (2016).
6. Zipf, G. *et al.* National health and nutrition examination survey: plan and operations, 1999-2010. *Vital Health Stat. 1.* 1–37 (2013).
7. Bareaa, R., Belmonteb, M. & Isabel, M. E mopq. **2219**, 1–6 (2003).
8. Cheng, C. M., Guglielmo, B. J., Maselli, J. & Auerbach, A. D. Coverage of FDA medication boxed warnings in commonly used drug information resources. *Arch. Intern. Med.* **170**, 831–3 (2010).
9. Kessler, R. C. *et al.* The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* **289**, 3095–105 (2003).
10. Casagrande Tango, R. Psychiatric side effects of medications prescribed in internal medicine. *Dialogues Clin. Neurosci.* **5**, 155–65 (2003).
11. Hasin, D. S., Goodwin, R. D., Stinson, F. S. & Grant, B. F. Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 1097–106 (2005).