

REGIONE DEL VENETO



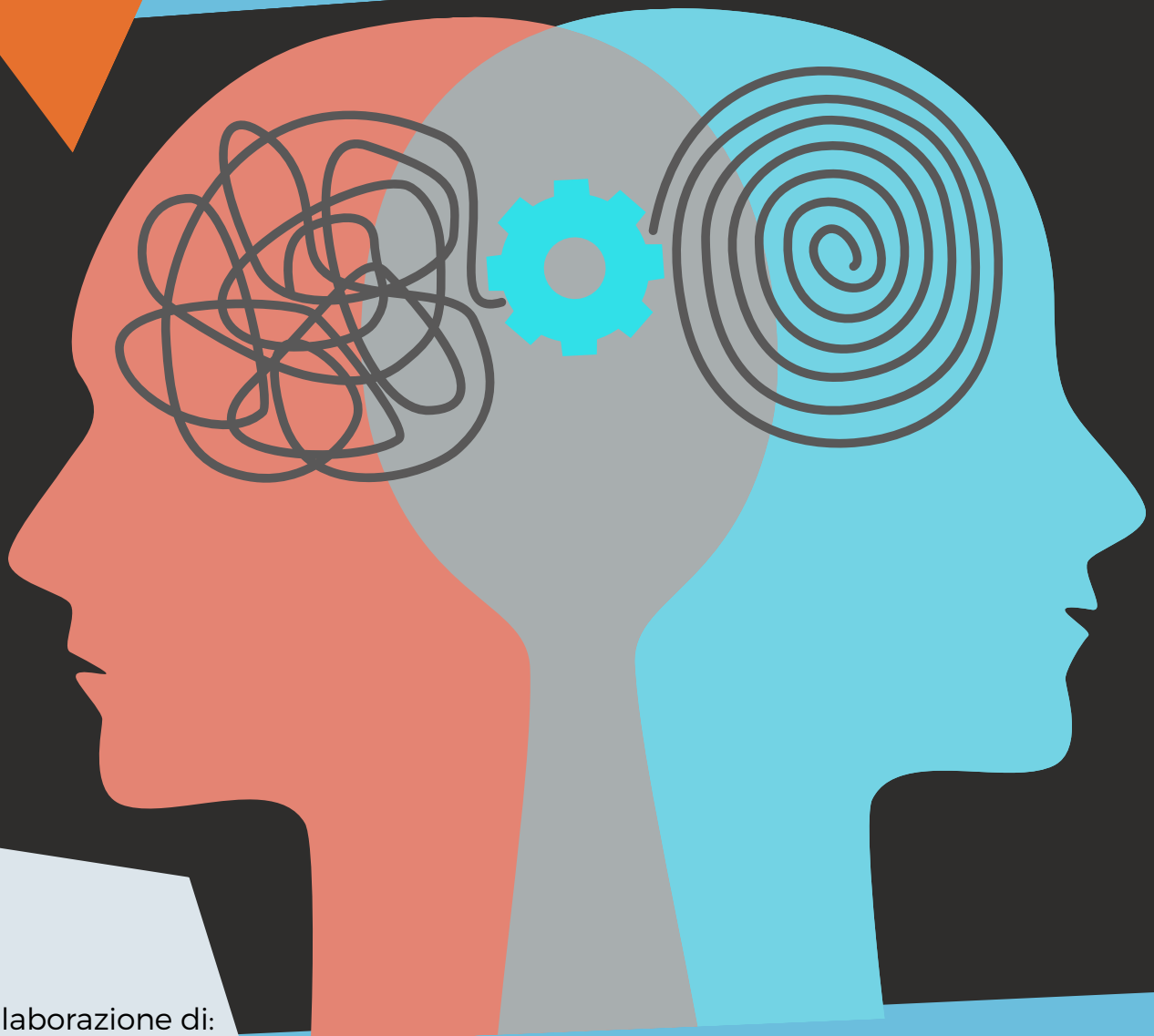
ULSS9
SCALIGERA

Info Farma

RIVISTA DI INFORMAZIONE INDIPENDENTE

NUMERO 2

APRILE-GIUGNO 2024



Con la collaborazione di:

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

WWW.AULSS9.VENETO.IT

WWW.AULSS6.VENETO.IT

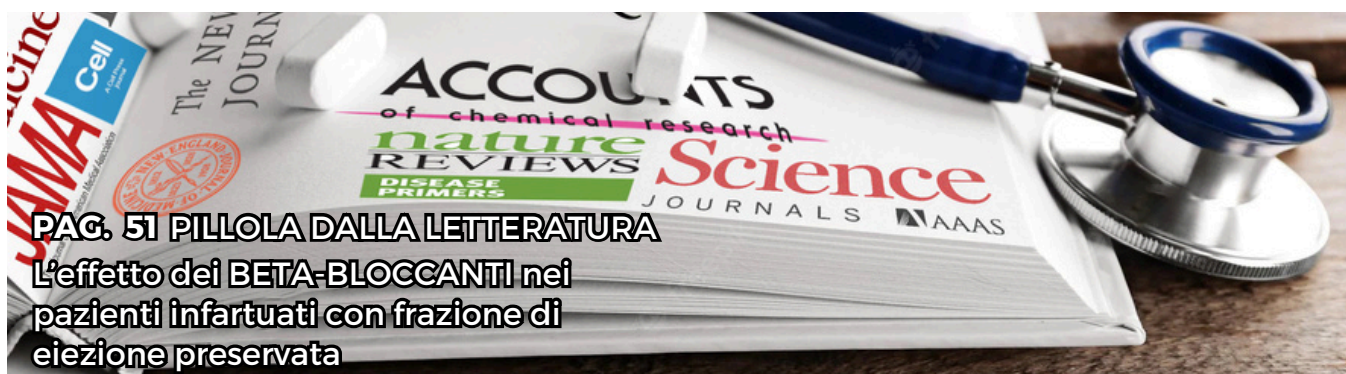
InfoFarma è membro di:



INDICE

PAG. 3 EDITORIALE

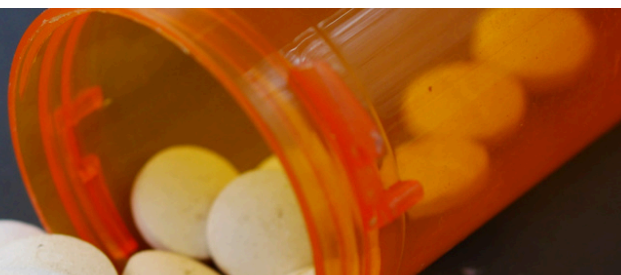
PAG. 4 DOSSIER
Il Trattamento della Depressione nel setting delle Cure Primarie



PAG. 51 PILLOLA DALLA LETTERATURA
L'effetto dei BETA-BLOCCANTI nei pazienti infartuati con frazione di eiezione preservata

APPROFONDIMENTO

PAG. 56
Beneficio aggiuntivo e proventi dei farmaci oncologici commercializzati dal 1995 al 2020



AGGIORNAMENTO SUI FARMACI

PAG. 60 **Nuove Entità Terapeutiche (NET)**
dal 15 marzo 2024 al 15 giugno 2024

PAG. 66 **Nuove Indicazioni (NI)**
dal 16 marzo 2024 al 15 giugno 2024

PAG. 66 **Lista farmaci L. 648/96**
dal 18 marzo 2024 al 10 giugno 2024

EDITORIALE

Care Lettrici
Cari Lettori

Il dossier del secondo numero di InfoFarma dell'anno 2024 è dedicato al trattamento della depressione nel setting delle Cure Primarie. Gli articoli che lo compongono approfondiscono le diverse manifestazioni della malattia, i criteri diagnostici, ne valutano l'epidemiologia, evidenziando una prevalenza dei disturbi depressivi nel genere femminile, tra i soggetti anziani e nelle fasce a minor reddito, nonché le possibili cause, tra le quali va sottolineato il pesante impatto avuto dalla pandemia COVID-19, in particolar modo sui giovani.



Per quanto riguarda il trattamento dei disturbi depressivi, le evidenze di letteratura indicano che la terapia farmacologica deve essere destinata unicamente alla gestione degli episodi depressivi unipolari di entità da moderata a grave, mentre nel caso di episodi depressivi unipolari di entità lieve si dovrebbe ricorrere a interventi di tipo psico-sociale, astenendosi da quelli farmacologici. A tale proposito, i risultati degli studi mostrano che, per sintomi depressivi minori, interventi sullo stile di vita quali nutrizione, movimento, sonno, gestione dello stress e astensione dalle sostanze sono efficaci nel migliorare la salute psico-fisica, nonché la qualità di vita.

Per quei casi, in cui sia necessario ricorrere ad un trattamento farmacologico, (depressione unipolare da moderata a grave) gli autori del dossier approfondiscono gli aspetti farmacologici delle diverse opzioni terapeutiche, unitamente ai criteri di scelta del farmaco più adatto e alla relativa durata della terapia; sottolineano la necessità di un monitoraggio regolare, per valutare un eventuale sospensione del trattamento o uno switch tra molecole, ponendo una particolare attenzione al trattamento dei disturbi depressivi nell'anziano, dove è necessario valutare le potenziali interazioni farmacologiche e le reazioni avverse indesiderate. Sempre in relazione alla scelta della terapia farmacologica più appropriata, il dossier include un'utile tabella che pone a confronto i costi dei diversi medicinali antidepressivi.

Infine, gli ultimi due capitoli sono dedicati ad approfondire gli aspetti di safety dei farmaci utilizzati per il trattamento della depressione, riportando dati italiani di farmacovigilanza, unitamente ad un focus sul loro profilo di sicurezza nei bambini / adolescenti e nelle donne in gravidanza e allattamento.

In questo numero, oltre al dossier, trovano spazio la rubrica "Pillola dalla letteratura" con l'analisi di uno studio multicentrico, "registry-based", che intende verificare l'effettivo beneficio dell'assunzione a lungo termine di beta-bloccanti in pazienti con infarto del miocardio, e la rubrica "Approfondimenti" che valuta e commenta lo studio di coorte retrospettivo "Beneficio aggiuntivo e proventi dei farmaci oncologici commercializzati dal 1995 al 2020", pubblicato sul BMJ a febbraio di quest'anno.

Completano il numero 2 della nostra rivista le rubriche "Aggiornamento sui farmaci: Nuove Entità Terapeutiche e Nuove Indicazioni" e "Nuovi farmaci off-label inclusi nella L.648/96".

Auguriamo una buona lettura!

Francesca Bano
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS6

Francesca Bano

Roberta Joppi
Direttore UOC Assistenza Farmaceutica
Territoriale AULSS9

Roberta Joppi

Il Trattamento della Depressione nel Setting delle Cure Primarie

1. Classificazione ed epidemiologia dei principali disturbi depressivi

M. Mantoan - Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici, Regione del Veneto

R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera

Il DSM V ("Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition") definisce la depressione come "un disturbo dell'umore, caratterizzato da un insieme di sintomi, che alterano il funzionamento vitale della persona che ne soffre, compromettendo anche la sua vita sociale".

Il DSM-5 esclude il disturbo bipolare dal gruppo delle depressioni per includere, per la loro rilevanza clinica, accanto alla **depressione maggiore** e al disturbo depressivo persistente (**distimia**), il disturbo di **disregolazione dell'umore dirompente** (del bambino e dell'adolescente fino a 18 anni) e il **disturbo disforico premenstruale** (che colpisce tra 1,8% e il 5,8% delle donne). Questa patologia psichiatrica è caratterizzata da una costellazione di sintomi che interessano l'area emotivo-affettiva (calo del tono dell'umore e anedonia, irritabilità, senso di inadeguatezza fino a sentimenti di colpa), l'area vegetativa (disturbi del sonno e dell'appetito), l'attività psicomotoria (agitazione o rallentamento fino al blocco psicomotorio, eloquio alterato) e la sfera cognitiva (alterata memoria e capacità di concentrazione, senso di vuoto mentale) (Figura 1).

La diagnosi della depressione quindi, diversamente da quanto accade per altre patologie, non è basata su test diagnostici obbiettivi, ma su una serie di sintomi soggettivi, variabili per definizione. Di conseguenza la depressione non dovrebbe essere vista come una singola patologia bensì come una sindrome eterogenea comprendente disturbi di diversa origine.

La **depressione maggiore** è definita sulla base della presenza di almeno uno dei due sintomi cardine, il tono

di umore depresso e la mancanza di interessi, e di almeno altri quattro fra i seguenti disturbi: alterazioni del sonno, dell'appetito, perdita di peso, rallentamento psicomotorio, idee di suicidio, scarsa concentrazione, sentimenti di colpa, per una durata di almeno due settimane. Talvolta la depressione maggiore si associa a deliri a contenuto ipocondriaco, persecutorio o a sensi di colpa. In tal caso si parla di **depressione psicotica**; si manifesta in prevalenza nel sesso femminile, con un rapporto di circa 2:1 rispetto al sesso maschile. Si stima inoltre che una persona su sei sviluppi almeno un episodio di depressione maggiore nell'arco della sua vita.

Il corso di sviluppo della depressione maggiore differisce significativamente da caso a caso. In alcuni casi infatti la remissione è completa, in altri il disturbo tende a cronicizzare. In generale, una maggiore severità dei sintomi, altre comorbidità psichiatriche e la presenza di traumi infantili rendono più complesso il percorso di guarigione. Dopo la remissione del disturbo depressivo è possibile che alcuni sintomi e difficoltà nella vita quotidiana si mantengano in maniera residuale riducendo così la qualità di vita dei pazienti. Inoltre la probabilità di una ricaduta è alta. Si stima infatti che l'80% dei pazienti con un precedente disturbo depressivo maggiore sviluppino almeno un secondo episodio depressivo nell'arco della propria vita. Il trattamento prevede interventi di natura farmacologica e non farmacologica integrati.

La **distimia o disturbo depressivo persistente** (nel DSM-5 definita precisamente con il termine "disturbo depressivo persistente"), è definita come una condizione di depressione cronica che dura da almeno due anni. Si manifesta con sintomi lievi ma persistenti rispetto all'episodio depressivo maggiore, influenzando la qualità della vita e il funzionamento quotidiano degli individui affetti.

Data l'entità dei sintomi, l'esordio del disturbo è spesso insidioso, rendendo difficile la diagnosi. La minor intensità e pervasività dei sintomi porta inoltre spesso ad una sottostima dei reali tassi di prevalenza della distimia. È un disturbo relativamente frequente. Si stima infatti che la prevalenza del disturbo depressivo persistente nell'arco della vita sia tra il 2,5% e il 6%.

Spesso la distimia esordisce in adolescenza, prima dei 21 anni di età, e colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini; può presentarsi da sola, anche se spesso si osserva in associazione ad altri disturbi psichiatrici. Nello specifico non è infrequente osservare un disturbo distimico in pazienti che presentano anche disturbi d'ansia, abuso di sostanze e disturbi di personalità. La distimia, inoltre, si può presentare con un'ampia gamma di sintomi depressivi, tra cui: sintomi cognitivi (es. bassa autostima, sensazione di mancanza di speranza), affettivi (umore depresso), motivazionali (perdita di interesse, ritiro sociale).

Epidemiologia, sintomi e cause dei principali disturbi depressivi

In Italia, la sorveglianza Passi (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) e Passi d'Argento, coordinati dall'ISS, effettua un monitoraggio a 360 gradi sullo stato di salute della popolazione italiana adulta (18-69 anni) e anziana (65+), andando a raccogliere informazioni anche su depressione e qualità della vita.

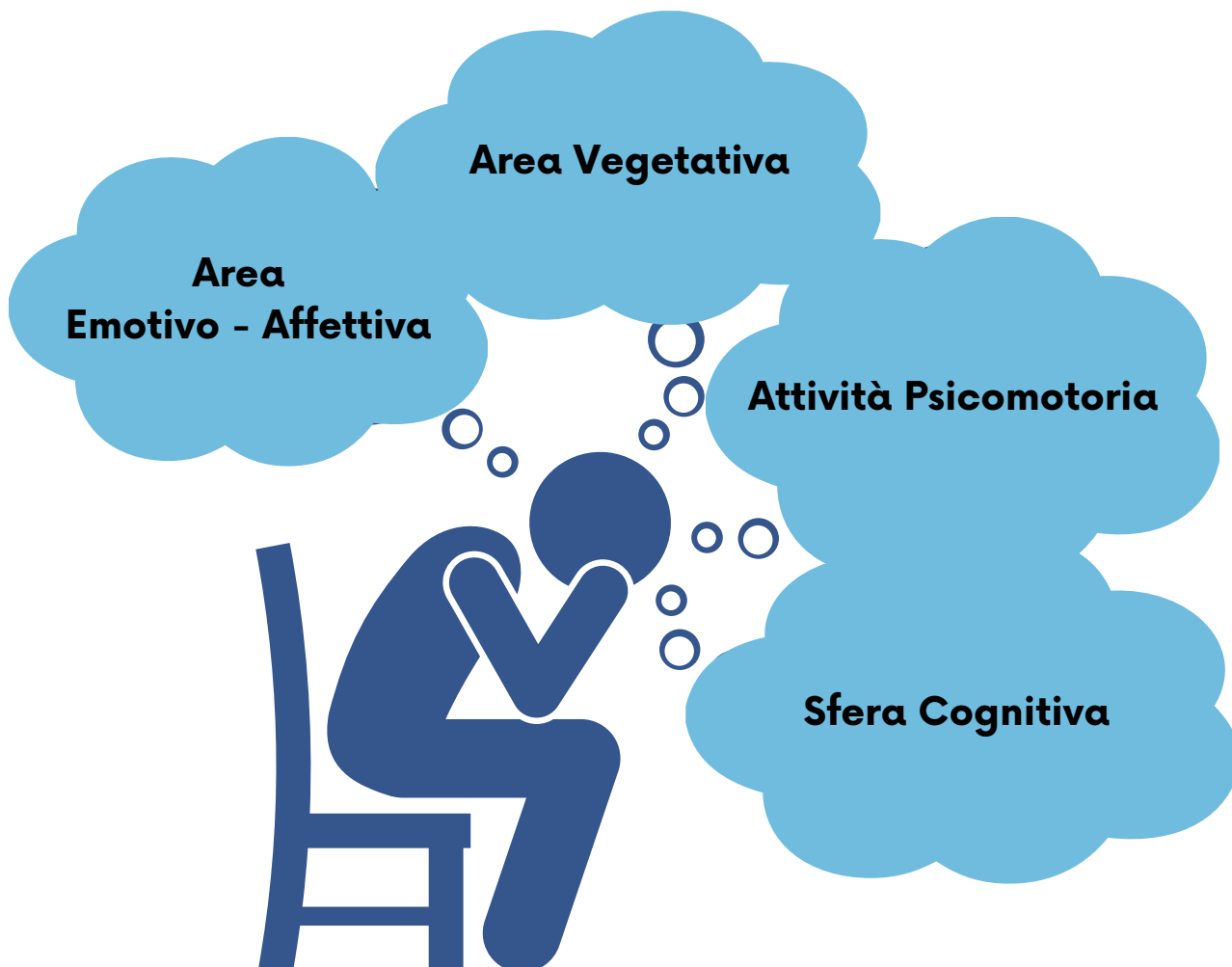
Gli ultimi dati Passi riportano che in Italia nel biennio 21-22, circa il 6% della popolazione adulta ha riferito

sintomi depressivi che sono più frequenti all'aumentare dell'età e tra chi vive in condizioni socio-economiche svantaggiate. Tra gli anziani la stima è del 9% ma arriva al 30% tra quelli con difficoltà economiche. Tra gli adulti, i sintomi depressivi arrivano all'8% fra le donne, all'11% tra le persone che hanno un basso livello di istruzione, al 17% tra chi riporta difficoltà economiche e al 9% tra chi vive una condizione precaria in ambito lavorativo. Tra le persone affette da patologia cronica la stima raggiunge il 12%.

Attualmente un paziente viene considerato depresso quando un certo numero di sintomi sopramenzionati viene osservato per periodi più lunghi di due settimane e quando tali sintomi impediscono al paziente di svolgere le normali funzioni sociali e occupazionali.

Per questo, sono disponibili diversi questionari brevi che possono essere di aiuto per identificare alcuni sintomi depressivi, ma non possono essere utilizzati da soli a scopo diagnostico. Anche questi strumenti sono utili per identificare le persone a rischio che hanno bisogno di una valutazione più dettagliata. Alcuni degli strumenti di screening più ampiamente utilizzati comprendono il *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) e il *Beck Depression Inventory* (BDI).

Figura 1: Principali aree coinvolte nella depressione



Studi epidemiologici hanno dimostrato che circa il 40-50% dei casi di depressione riconosce predisposizioni genetiche sottolineando quindi l'alto livello di ereditarietà di tale patologia. Tuttavia, la ricerca dei geni specifici che conferiscono tale ereditarietà non ha portato a risultati concreti, probabilmente perché è elevato il numero dei geni coinvolti.

La vulnerabilità alla depressione non è solamente di natura genetica; altri fattori non genetici contribuiscono al suo manifestarsi: ad esempio stress, trauma emozionali, infezioni virali verificatesi durante lo sviluppo contribuendo così a rendere l'eziologia di questa patologia molto complicata.

LA DEPRESSIONE NEGLI ANZIANI



La depressione interessa circa **1 anziano su 6**. Si tratta di una condizione estremamente frequente in età avanzata anche se non può essere considerata una normale conseguenza dell'invecchiamento.

Dai principali studi epidemiologici emerge negli anziani una bassa prevalenza della depressione maggiore (**1,8%**) rispetto alla distimia (**9,8%**). In Italia tra gli over 65enni i sintomi depressivi raggiungono il **14%** dopo gli 85 anni e il **19%** tra chi riferisce due o più patologie croniche.



A fronte della elevata prevalenza, gli studi presenti in letteratura indicano che la depressione nell'anziano è riconosciuta solamente in circa la metà dei casi. I motivi sono molteplici:

- nel paziente anziano la frequente comorbidità fa sì che i sintomi ed i segni propri della depressione vengano a sovrapporsi con quelli delle altre malattie coesistenti, complicando di conseguenza la diagnosi;
- nel paziente anziano la sintomatologia depressiva è spesso caratterizzata dalla prevalenza di sintomi somatici (astenia, anoressia, insonnia, dolore, stipsi ecc.) ed ipocondria rispetto a quelli della sfera psicoaffettiva (tristezza, pessimismo, senso di colpa, ecc.);
- la presenza di condizioni socio-ambientali negative (pensionamento, solitudine, vedovanza, cambiamento di residenza ecc.);
- numerose malattie internistiche e neurologiche di comune riscontro in età avanzata comprendono nel loro quadro fenomenologico disturbi depressivi;
- numerosi farmaci inducono depressione o contribuiscono alla sua espressività clinica (farmaci di uso comune come alcuni anti-ipertensivi, omeprazoli, analgesici);
- l'anziano spesso sottostima i propri disturbi psicologici attribuendoli alla molteplicità dei problemi fisici che lo affliggono.



Bibliografia essenziale:

- Apfelcort WJ, Alexopoulos GS. Late-life mood disorders. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JD, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th Ed. McGraw-Hill 2003.
- Beekman AT, Deeg DJ, van Tilberg T, Smit JH, Hooijer C, van Tilburg W. Major and minor depression in later life: a study of prevalence and risk factors. *J Affect Disord* 1995;36:65-75.
- Blazer DG, Burchett B, Service C, George L. The association of age and depression among the elderly: an epidemiologic exploration. *J Gerontol* 1991;46:M210-5.
- Brenda WJ.H. Penninx, Willem A. Nolen, Femke Lamers, Frans G. Zitman, Johannes H. Smit, Philip Spinhoven, Pim Cuijpers, Peter J. de Jong, Harm W.J. van Marwijk, Klaas van der Meer, Peter Verhaak, Miranda G.H. Laurant, Ron de Graaf, Witte J. Hoogendijk, Nic van der Wee, Johan Ormel, Richard van Dyck, Aartjan T.F. Beekman. Two-year course of depressive and anxiety disorders: Results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Journal of Affective Disorders*, Volume 133, Issues 1-2, 2011, Pages 76-85, ISSN 0165-0327, <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.03.027>.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jun;62(6):593-602. doi: 10.1001/archpsyc.62.6.593. Erratum in: *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Jul;62(7):768. Merikangas, Kathleen R [added]. PMID: 15939837.
- Kua EH. Depressive disorder in elderly Chinese people. *Acta Psychiatr Scand* 1990;81:386-8.
- Lecrubier Y. Prescribing patterns for depression and anxiety worldwide. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 13):31-6.
- Mecocci P, Cherubini A, Mariani E, Ruggiero C, Senin U. Depression in the elderly: new concepts and therapeutic approaches. *Aging Clin Exp Res* 2004;16:176-89.
- Mulsant BH, Ganguli M. Epidemiology and diagnosis of depression in late life. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl 20):9-15.
- Ormel J, Oldehinkel AJ, Nolen WA, Vollebergh W. Psychosocial disability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study of state, scar, and trait effects. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Apr;61(4):387-92. doi: 10.1001/archpsyc.61.4.387. PMID: 15066897.
- Seedat S, Scott KM, Angermeyer MC, Berglund P, Bromet EJ, Brugha TS, Demyttenaere K, de Girolamo G, Haro JM, Jin R, Karam EG, Kovess-Masfety V, Levinson D, Medina Mora ME, Ono Y, Ormel J, Pennell BE, Posada-Villa J, Sampson NA, Williams D, Kessler RC. Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jul;66(7):785-95. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.36. PMID: 19581570; PMCID: PMC2810067.
- Vos T, Haby MM, Barendregt JJ, Kruishaar M, Corry J, Andrews G. The burden of major depression avoidable by longer-term treatment strategies. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Nov;61(11):1097-103. doi: 10.1001/archpsyc.61.11.1097. PMID: 15520357.
- <https://bmccmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-9-90>
- <https://www.iss.it/-/depressione-per-il-9-degli-adulti-sale-nei-piu-vulnerabili>

2. LA DEPRESSIONE MAGGIORE

Dott.ssa Carolina Gottardi, Dott.ssa Chiara Gastaldon, Dott. Giovanni Ostuzzi, Prof. Corrado Barbui

Centro OMS di Ricerca in Salute Mentale Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Scienze del Movimento, Sezione di Psichiatria, Università degli Studi di Verona

LA DIAGNOSI

La **depressione maggiore unipolare** si caratterizza per la presenza di uno o più episodi depressivi. Il termine unipolare si riferisce all'assenza di fasi di polarità opposta a quella depressiva, ossia maniacale. Negli episodi depressivi unipolari sono presenti alterazioni della sfera affettiva, emotiva, cognitiva, comportamentale e neurovegetativa. Si osservano soprattutto l'abbassamento persistente del tono dell'umore, la perdita di interesse e di piacere per le attività della vita, e la riduzione dell'energia. Non sempre questi sintomi sono immediatamente evidenti, e ciò può renderne difficoltoso il riconoscimento.

I criteri diagnostici più utilizzati per porre diagnosi di episodio depressivo unipolare sono quelli che si riferiscono al Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5). Secondo il DSM-5 devono essere presenti almeno 5 o più dei seguenti sintomi per un periodo di almeno 2 settimane; almeno uno dei due sintomi è costituito da 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per esempio, si sente triste, vuoto o appiattito) o come osservato dagli altri (per esempio, appare lamentoso).
- Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o come osservato dagli altri).
- Significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento di peso (per esempio, un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese), oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno.
- Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno.
- Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile dagli altri, non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto o rallentato).
- Faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno.
- Sentimenti di autovalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi ogni giorno (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per essere ammalato).
- Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata dagli altri).
- Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio o di un piano specifico per commettere il suicidio.

Altri due criteri devono essere soddisfatti per porre diagnosi di episodio depressivo. Il primo è il disagio e la compromissione clinicamente significativa in ambito sociale, occupazionale o in altro ambito funzionale (Criterio B). Tale criterio è importante perché permettere di distinguere le depressioni patologiche da alcune condizioni più o meno fisiologiche che si trovano nel continuum depressivo (es. lutto, reazione adattativa, etc). Il secondo si riferisce al fatto che l'episodio depressivo non deve essere attribuibile all'uso di particolari sostanze o ad altra condizione patologica (Criterio C e D). Infine, deve essere esclusa la presenza di episodio maniacale o ipomaniacale (Criterio E). [1]

Il DSM - 5, a completamento, prevede l'utilizzo di alcuni specificatori, quali:

- La gravità;
- La presenza o assenza di manifestazioni psicotiche;
- Le particolari caratteristiche cliniche con cui l'episodio può manifestarsi:



- **manifestazioni catatoniche:** le caratteristiche principali di tale tipo di depressione sono le manifestazioni motorie.
- **manifestazioni melanconiche:** il quadro clinico è dominato dall'anedonia, dalle alterazioni circadiane e dai sintomi dell'area psicomotoria e vegetativa.
- **manifestazioni atipiche:** aumento di peso e ipersonnia, marcata reattività dell'umore agli eventi che permette di riacquistare improvvisamente gioia e iniziativa e "paralisi plumbea" (sensazione di pesantezza agli arti superiori o inferiori molto invalidante per i pazienti).
- **a esordio nel periparto:** si verifica entro 4 settimane dal parto; nell'80% dei casi insorge nei primi 5 giorni.
- **con ansia:** i pazienti si sentono tesi o irrequieti, hanno difficoltà di concentrazione e hanno paura che qualcosa di terribile possa accadere, con sensazione di perdere il controllo.
- **con manifestazioni miste:** umore espanso, autostima ipertrofica, logorrea, aumento dell'energia, aumento dell'attività finalizzata e un ridotto bisogno di dormire. [1,2]

Il DSM-5 definisce inoltre il “**disturbo depressivo persistente**”, come la persistenza di umore depresso per la maggior parte del giorno quasi ogni giorno per almeno due anni [1]; tale disturbo rappresenta l'unione tra disturbo depressivo cronico e disturbo distimico. Per distimia si intende un disturbo cronico caratterizzato dalla presenza di umore depresso, sentimenti di inadeguatezza, colpa, irritabilità e rabbia, ritiro sociale, perdita di interessi. I sintomi associati caratteristici sono alterazioni dell'appetito e del sonno, ridotta autostima, perdita di energia, riduzione della libido o rimuginazioni ipocondriache. Nel DSM-5 per fare diagnosi di distimia devono essere presenti consecutivamente per due anni i criteri di un episodio depressivo. [1,2]

IL DECORSO

La depressione si presenta nella maggior parte dei casi con un decorso di tipo episodico, in cui il singolo episodio depressivo ha una durata che varia dai 2 ai 12 mesi con una media pari a circa 3-6 mesi. [3,4]

IL TRATTAMENTO

Il trattamento si articola in interventi psicoterapeutici (ad es. la terapia cognitivo comportamentale) e interventi di tipo farmacologico.

La scelta del trattamento nel singolo paziente deve tenere in considerazione la gravità della sintomatologia, ovvero le specifiche caratteristiche cliniche di ciascun individuo, per cui è fondamentale la valutazione degli aspetti emotivi, cognitivi, neurovegetativi, comportamentali e somatici. Sulla base della letteratura scientifica più aggiornata e affidabile, il trattamento farmacologico è indicato solo per gli episodi depressivi unipolari di entità da moderata a grave. Nei casi di episodi depressivi unipolari di entità lieve, invece, le più importanti linee-guida basate sulle evidenze indicano il ricorso a interventi non-farmacologici, di tipo psico-sociale. [5, 2] Gli obiettivi principali della terapia dei disturbi depressivi sono: la risposta al trattamento, la remissione della sintomatologia, la ripresa funzionale del soggetto, la riduzione del rischio di ricaduta, il miglioramento della qualità di vita.

IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

I farmaci deputati al trattamento degli episodi depressivi sono gli antidepressivi (AD).

La linea generale da tenere in considerazione quando ci si avvicina al trattamento farmacologico della depressione è che non vi sono evidenze scientifiche a sostegno del trattamento farmacologico dei sintomi depressivi sottosoglia o degli episodi depressivi di lieve entità. In questi casi, infatti, il rapporto rischio beneficio non è favorevole. La prescrizione di AD viene raccomandata solo in presenza di depressione di intensità moderata e grave,

oppure a fronte di quadri più lievi solamente qualora vi sia un'anamnesi positiva per depressione medio-grave, oppure qualora sintomi sottosoglia o lievi persistano per lunghi periodi (tipicamente almeno due anni).

I principali elementi clinici per valutare la gravità sintomatologica, e quindi la necessità di un trattamento farmacologico, sono:

- la presenza e la rilevanza dei sintomi quali astenia, demoralizzazione, apatia, idee di morte, anoressia, senso di colpa e ideazione anticonservativa;
- la durata dell'episodio nel tempo;
- il livello di compromissione del funzionamento sociale, familiare e lavorativo. [2]

Verranno di seguito descritte le principali classi farmacologiche di antidepressivi, con l'intento di evidenziare gli elementi essenziali da tenere in considerazione per orientare la scelta nella pratica clinica. In generale, gli antidepressivi favoriscono una maggiore concentrazione di serotonina nello spazio intersinaptico, mediante il blocco, più o meno selettivo, del reuptake della serotonina e mediante l'azione su altri sistemi recettoriali. [6]

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)

Gli **SSRI** (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram ed escitalopram) rappresentano il trattamento di elezione per i disturbi depressivi grazie ad un profilo rischi/benefici particolarmente favorevole, caratterizzato dalla buona efficacia clinica e alla minor comparsa di effetti collaterali rispetto ad altre classi di AD. [7]

Tra gli effetti collaterali più frequenti si segnalano: cefalea, sintomi gastrointestinali, insonnia, agitazione, disturbi sessuali, xerostomia, aumento dell'ansia (soprattutto nelle prime fasi di trattamento, prima che si renda evidente l'azione ansiolitica). Tipicamente, gli effetti collaterali si manifestano più intensamente nella prima settimana e tendono a ridursi nelle settimane successive. Un effetto collaterale comune e particolarmente invalidante riguarda i disturbi della sfera sessuale, che includono una riduzione o un'alterazione della libido, dell'eccitazione, dell'orgasmo, dell'arousal (es. disfunzione erettile) e della soddisfazione generale. [8] Un effetto collaterale raro ma particolarmente temibile è la sindrome serotoninergica.

Si tratta di un'urgenza medica che si caratterizza per la presenza di miocloni, agitazione, ipereflessia, diarrea, delirium, sudorazione, iperpiressia, e può essere favorita dalla contemporanea assunzione di altri trattamenti che aumentano la trasmissione serotoninergica, come tramadolo, litio e altri antidepressivi. [2] Gli SSRI sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento per inibizione dell'aggregazione piastrinica, in modo particolare nelle persone anziane, in individui con piastrinopenia, o in trattamento con altri farmaci potenzialmente dannosi per

la mucosa gastrointestinale o che interferiscono con la coagulazione (FANS o aspirina). Un aspetto che deve essere valutato e che può guidare la scelta, soprattutto quando vi è un rischio suicidario, è il minor rischio di tossicità da sovradosaggio degli SSRI rispetto ad altre classi di farmaci antidepressivi. [4]

Fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina sono associate a una maggiore propensione per le interazioni farmacologiche rispetto ad altri SSRI. Al contrario, citalopram, escitalopram e sertralina sono gli AD a più basso potenziale di interazione, e quindi generalmente utilizzati nel caso di terapie antidepressive combinate sia con altri psicofarmaci sia con farmaci metabolizzati dai citocromi della famiglia P-450 (ad esempio, teofillina, beta-bloccanti, antiaritmici, warfarin, etc). [4] Sebbene gli SSRI siano considerati farmaci a basso rischio cardiotossico, citalopram ed escitalopram sono stati associati ad un prolungamento dose dipendente del QTc con potenziale rischio di aritmie cardiache, soprattutto se sono presenti altri fattori di rischio, come cardiopatia nota, alterazioni idro-elettrolitiche, altri trattamenti potenzialmente cardiotossici. Per questi farmaci è raccomandato un controllo ECG prima di iniziare il trattamento. [9]

Inibitori della Ricaptazione di Noradrenalina e Serotonina (SNRI)

Gli SNRI (venlafaxina, duloxetina) sono considerati farmaci efficaci nel trattamento della depressione, soprattutto nei casi di depressione grave e/o resistente agli SSRI (seconda linea di trattamento), e qualora la sintomatologia depressiva si accompagni a sintomi ansiosi. Gli effetti collaterali sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli degli SSRI; si segnala per la venlafaxina somministrata ad alte dosi la possibile esacerbazione di ipertensione arteriosa e di aritmie cardiache. Quest'ultima ha un maggior rischio di tossicità letale in caso di sovradosaggio e di sintomi da sospensione in caso di interruzione brusca, a causa della sua ridotta emivita.

Duloxetina, oltre al suo impiego nella depressione maggiore, ha un'indicazione registrata per il trattamento del dolore neuropatico periferico in adulti diabetici e viene raccomandata dalle linee guida NICE come farmaco di prima scelta in pazienti con polineuropatia diabetica. [5] Gli effetti indesiderati più di frequentemente riportati (>10% dei casi trattati) sono sonnolenza o insonnia, vertigine, nausea e stipsi. Più raramente può essere presente diminuzione della libido, anoressia, tremore, diarrea e vomito. [2,10]

Antidepressivi Triciclici (TCA)

I farmaci antidepressivi triciclici (amitriptilina, clomipramina, nortriptilina, imipramina, desipramina) agiscono mediante l'inibizione della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, ed esprimono in varia misura effetti

anticolinergici, antistaminergici, e alfa-1 bloccanti. Sono i primi farmaci ad essere stati impiegati nel trattamento della depressione e sono ancora ampiamente utilizzati. Presentano un livello di efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quello delle altre categorie di antidepressivi, ma un profilo di tollerabilità e sicurezza più sfavorevole rispetto agli SSRI e agli SNRI. I triciclici vengono di solito prescritti a persone che non hanno risposto a farmaci come SSRI e SNRI (terza linea di trattamento). Gli effetti collaterali più comuni sono gli effetti anticolinergici (xerostomia, stipsi, ritenzione urinaria, e, in individui con fattori di rischio come glaucoma ad angolo chiuso, aumento della pressione oculare), sedazione, ipotensione ortostatica, galattorea, amenorrea e aritmie cardiache (allungamento del QTc). A causa di queste collateralità è dimostrata una maggiore probabilità che la persona interrompa il trattamento in modo autonomo. Infine, sono associati a un maggior rischio di tossicità letale in caso di sovradosaggio volontario o involontario. [2,10,5]

Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (NARI)

La reboxetina fa parte di questa classe di farmaci, che trova indicazione per quadri depressivi caratterizzati da rallentamento psicomotorio e compromissione cognitiva, [2,10] sebbene il suo uso sia piuttosto limitato nella pratica clinica, in considerazione delle scarse evidenze a supporto.

Mirtazapina, Agomelatina e Vortioxetina

Sono farmaci con un meccanismo d'azione alternativo, che non include l'inibizione della ricaptazione di serotonina o noradrenalina come per le precedenti classi. In particolare, mirtazapina è un modulatore della trasmissione noradrenergica e serotoninergica (NaSSA) e ha un effetto antistaminico, e tipicamente non presenta gli effetti collaterali ansiogeni, sessuali e gastrointestinali degli SSRI. A basse dosi è sedativo e può indurre aumento ponderale, mentre a dosi alte, prevalendo l'effetto noradrenergico rispetto a quello istaminergico, è più attivante.

Agomelatina modula l'azione dei recettori melatoninergici e serotoninergici, ed è potenzialmente utile laddove coesista un disturbo del sonno, tuttavia il suo impiego è molto limitato per il rischio di epatotossicità e la necessità di un monitoraggio dei valori di funzionalità epatica. Vortioxetina è considerato un antidepressivo multimodale con azione su diversi sistemi neurorecettoriali. Si tratta di un farmaco generalmente ben tollerato, con ridotto potenziale di interazioni farmacologiche rispetto ad altri antidepressivi. [11] L'effetto indesiderato più comune è la nausea. Tra gli aspetti positivi del farmaco si segnalano lo scarso effetto sul peso corporeo, e verosimilmente un minor impatto sulla sfera sessuale. Secondo alcuni studi [12,13,14], vortioxetina potrebbe associarsi ad un beneficio nel paziente anziano in termini di miglioramento delle

disfunzioni cognitive, sia legate alla depressione, sia nelle fasi iniziali del decadimento cognitivo. Un'ampia network metanalisi [7] ha mostrato che l'efficacia e la tollerabilità di vortioxetina sono paragonabili a quelle di altri farmaci quali SSRI, SNRI e mirtazapina. Questa osservazione è stata recentemente confermata in un ampio studio randomizzato su pazienti anziani con MDD15. Inoltre, tale studio non ha confermato gli ipotetici vantaggi di vortioxetina sui sintomi cognitivi in questa popolazione, pertanto la questione rimane dibattuta. [15]

Antagonisti dei recettori serotoninergici di tipo 2 e inibitori del reuptake della serotonina (SARI)

Il principale farmaco appartenente a questa categoria è il trazodone, che possiede minima azione anticolinergica, sedativa e ansiolitica, al netto di scarsi effetti collaterali.

Inibitori del reuptake della noradrenalina e della dopamina (modulatori adrenergici)

Il bupropione, avendo un'azione stimolante grazie all'attività noradrenergica e dopaminergica, trova il proprio utilizzo in quadri depressivi caratterizzati da anergia e rallentamento psicomotorio. Inoltre, va tenuto in considerazione in pazienti giovani per i minori effetti avversi sulla disfunzione sessuale. Gli effetti indesiderati più comunemente riscontrati sono rappresentati da disturbi del sonno, secchezza della fauci, aumento della pressione sanguigna, tachicardia. Appare controindicato l'uso in pazienti con disturbi neurologici quali epilessia.

I PRINCIPI DI TRATTAMENTO

Al momento della scelta del trattamento è importante valutare:

- Gli aspetti relativi al paziente: considerare le caratteristiche individuali e cliniche, ponendo particolare attenzione all'eventuale rischio suicidario, alla comorbidità, al rischio di bipolarità;
- I precedenti trattamenti: in caso di risposta positiva nel corso di un precedente episodio depressivo è indicato somministrare la stessa terapia farmacologica. In caso di pregresso fallimento di una terapia, è suggerito di impostare una terapia con un altro principio attivo (della stessa o di altre classi);
- Le eventuali interazioni farmacologiche sia farmacodinamiche sia farmacocinetiche;
- Il profilo di tollerabilità. Sebbene generalmente gli SSRI siano considerati gli antidepressivi con il miglior rapporto rischio-beneficio, alcuni pazienti con particolari fattori di rischio (es., disfunzioni sessuali, rischio di sanguinamento, epilessia) potrebbero richiedere una scelta mirata dell'antidepressivo sulla base del meccanismo d'azione e delle collateralità note. Sebbene uno dei sintomi più gravi della depressione sia la

Vista la sua maggiore azione sedativa, viene spesso usato anche a scopo ipnoinducendo in persone con depressione e insonnia.

Inibitori delle monoaminossidasi (IMAO)

Gli IMAO, come la fenelzina, sono stati i primi farmaci antidepressivi ad essere sviluppati e commercializzati, e risultano efficaci nel trattamento della depressione, ma con rapporto rischio/beneficio nettamente sfavorevole rispetto ad altre classi di antidepressivi. Oggigiorno, non trovano pressoché più impiego nella pratica clinica.

Si riassumono di seguito in **Tabella 1** i principali antidepressivi utilizzati nella pratica clinica e i loro dosaggi abituali negli adulti (mg/die) [2]:

Principio attivo	mg
Amitriptilina	50 – 250
Nortriptilina	75 – 150
Clomipramina	75 – 250
Fluoxetina	20 – 60
Sertralina	50 – 200
Paroxetina	20 – 40
Fluvoxamina	100 – 200
Citalopram	20 – 40
Escitalopram	10 – 20
Venlafaxina	75 – 375
Duloxetina	60 – 120
Trazodone	150 – 300
Mirtazapina	15 – 45
Bupropione	150 – 300

Tabella 1. Dosaggi terapeutici giornalieri degli antidepressivi negli adulti.

presenza di pensieri suicidari, che beneficiano comunemente dell'introduzione di terapia AD, è stato evidenziato che, negli adolescenti e nei giovani adulti, nelle prime settimane di trattamento potrebbe verificarsi un transitorio aumento del rischio di pensieri ed atti suicidari. Questo rischio è inversamente proporzionale all'età, ossia è più elevato nei giovani e in età evolutiva, e meno elevato negli adulti e negli anziani. Per tale motivo, la maggior parte degli antidepressivi SSRI (con l'unica eccezione di fluoxetina) sono controindicati al di sotto dei 18 anni. In tale fascia d'età è preferibile l'invio del paziente ad una valutazione specialistica, e si raccomanda comunque un attento monitoraggio del rischio suicidario dopo l'inizio del trattamento. In situazioni di particolare gravità, in caso di resistenza al trattamento, o laddove si ravvisino quadri di comorbidità, è opportuno favorire l'invio allo specialista, il quale può ritenere indicata l'associazione con altre categorie psicofarmacologiche quali stabilizzatori dell'umore, antipsicotici, o benzodiazepine.

La durata del trattamento antidepressivo è di 6-9 mesi dal raggiungimento di una risposta o remissione nel caso del primo episodio depressivo, e più a lungo termine (almeno 2 anni) nel caso di episodi ricorrenti.

IL MONITORAGGIO DELLA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA

Sulla base delle osservazioni cliniche l'effetto antidepressivo viene solitamente osservato dopo 3-4 settimane; ne consegue che nei soggetti in cui si osserva un effetto antidepressivo subottimale o nullo dopo questo periodo di si dovrebbe prendere in considerazione un cambiamento di dosaggio o eventualmente di farmaco. [4] Le opinioni riguardo a quando modificare la terapia variano, ma in generale gli AD hanno un esordio di azione abbastanza rapido e che una mancata risposta entro le 6 settimane è un buon predittore di mancata risposta globale. [16] Ne consegue che nei soggetti in cui si osserva l'assenza totale di un qualsiasi miglioramento dopo 6 settimane di trattamento si dovrebbe, dopo aver valutato l'aderenza al trattamento, prendere in considerazione un cambiamento di dosaggio e, se non si osserva alcun effetto, avrebbe senso cambiare l'AD. [4] Se entro questo periodo si osserva un qualche miglioramento proseguire a valutare per altre 2-3 settimane. Circa un terzo dei pazienti non risponde al primo trattamento antidepressivo; le opzioni terapeutiche in questi casi includono un aumento della dose, lo *switch* ad un altro farmaco, o strategie di associazione di un farmaco di un'altra classe (indicate come *augmentation*). [4]

DURATA DEL TRATTAMENTO

La fase acuta

Il trattamento in fase acuta ha l'obiettivo di ottenere il miglioramento dei sintomi nel minor tempo possibile, e auspicabilmente la loro remissione. Il controllo dei sintomi si ottiene tra la quarta e la quinta settimana di trattamento in circa il 60-70% dei casi. Sono comunque possibili remissioni in tempi più brevi, già nelle prime due settimane di trattamento. Un miglioramento precoce (definito negli studi clinici come una riduzione del 20%-30% del punteggio di scale validate che misurano la gravità dei sintomi depressivi dopo 2-4 settimane) è un fattore predittivo di risposta e di remissione alla settimana 6-12.

È importante individuare il dosaggio ottimale in modo individualizzato facendo riferimento alla dose terapeutica di ciascun AD. [2 - 4]

La fase di mantenimento

L'inizio di tale fase coincide con il raggiungimento di un controllo soddisfacente della sintomatologia e il trattamento va mantenuto alla dose che si è dimostrata efficace per ulteriori 6 - 9 mesi, al fine di ridurre il rischio di ricaduta. Per pazienti affetti da disturbo depressivo ricorrente o resistente al trattamento, la prosecuzione del trattamento va differenziata in base agli obiettivi individuali. Generalmente si prosegue per un periodo non inferiore ai due anni dall'avvenuta risposta o remissione clinica, e per

periodi più prolungati in presenza di fattori di rischio di recidiva. [2 - 4]

La sospensione

I pazienti vanno informati del rischio di avere sintomi da sospensione (instabilità, vertigini, alterazioni sensoriali, irritabilità, ansia, irrequietezza, agitazione, insonnia, flessione dell'umore, lacrimazione, confusione, sensazione di scossa elettrica al capo o agli arti) nel momento in cui smettono bruscamente di assumere gli AD, se saltano delle dosi, o se non assumono una dose completa. I sintomi da sospensione possono essere scambiati per una ricaduta depressiva o per l'emergere di una nuova malattia fisica. [17] I sintomi da sospensione in genere si risolvono spontaneamente entro 1 o 2 settimane, sebbene siano descritti casi in cui gli stessi sono particolarmente protratti e invalidanti.

Quando si sospende il trattamento antidepressivo è necessario:

- Considerare il profilo farmacocinetico (per esempio, l'emivita del farmaco, poiché gli antidepressivi con un'emivita breve dovranno essere ridotti più lentamente) e la durata del trattamento. Gli antidepressivi con breve emivita ed effetti colinergici e noradrenergici, come venlafaxina, duloxetine e paroxetina, tendono ad essere associati a manifestazioni da sospensione più gravi e a rapida insorgenza. Al contrario la fluoxetina, in ragione della lunga emivita, risulta più tollerabile alla sospensione, ed eventuali sintomi da sospensione potrebbero insorgere più tardivamente [4,18].
- Ridurre lentamente e in modo graduale la dose fino a sospensione completa [4], calando ogni due settimane di un dosaggio non superiore al 50% del dosaggio minimo efficace (es., 25 mg di sertralina). Per individui ad alto rischio (uso dell'AD per più di 18 mesi, AD a breve emivita, storia passata di sintomi da sospensione) la diminuzione può essere ancora più lenta e graduale. I dosaggi minimi efficaci sono riportati nella **Tabella 1**. Si possono considerare l'utilizzo di riduzioni più piccole man mano che la dose diventa più bassa.
- Tenere conto del contesto clinico più ampio, come il potenziale beneficio di una sospensione più rapida in caso di effetti collaterali gravi o intollerabili (per esempio, iponatriemia o emorragie del tratto gastrointestinale superiore). [4]

In sintesi, quando si interrompe il trattamento antidepressivo, si raccomanda un lento decalage nell'arco di mesi, monitorando attentamente la ricomparsa dei sintomi e riprendendo la dose terapeutica completa in caso di segni di ricaduta o recidiva.

Lo switch

Il passaggio da un antidepressivo a un altro, nella maggior parte dei casi, viene fatto gradualmente. La strategia più sicura è il *cross - tapering* (**Figura 1**): la dose del farmaco inefficace o scarsamente tollerato viene lentamente ridotta mentre il nuovo farmaco viene gradualmente introdotto.

La velocità del *cross tapering* può variare sulla base della tollerabilità del nuovo farmaco e dell'eventuale comparsa di sintomi da sospensione. [4] I potenziali rischi della somministrazione simultanea di due AD includono le interazioni farmacodinamiche (es. sindrome serotoninergica) e farmacocinetiche (es. aumento dei livelli plasmatici dei TCA).

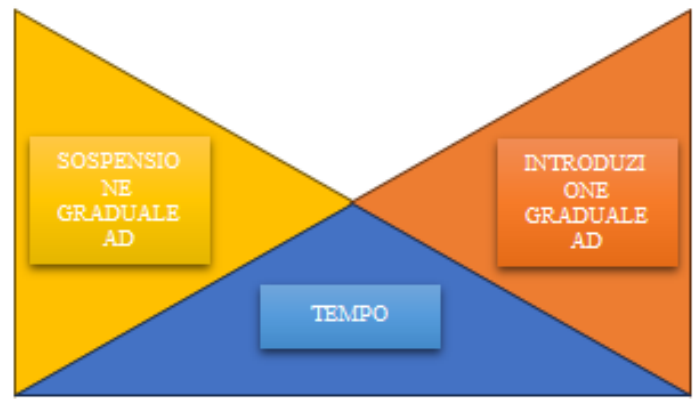
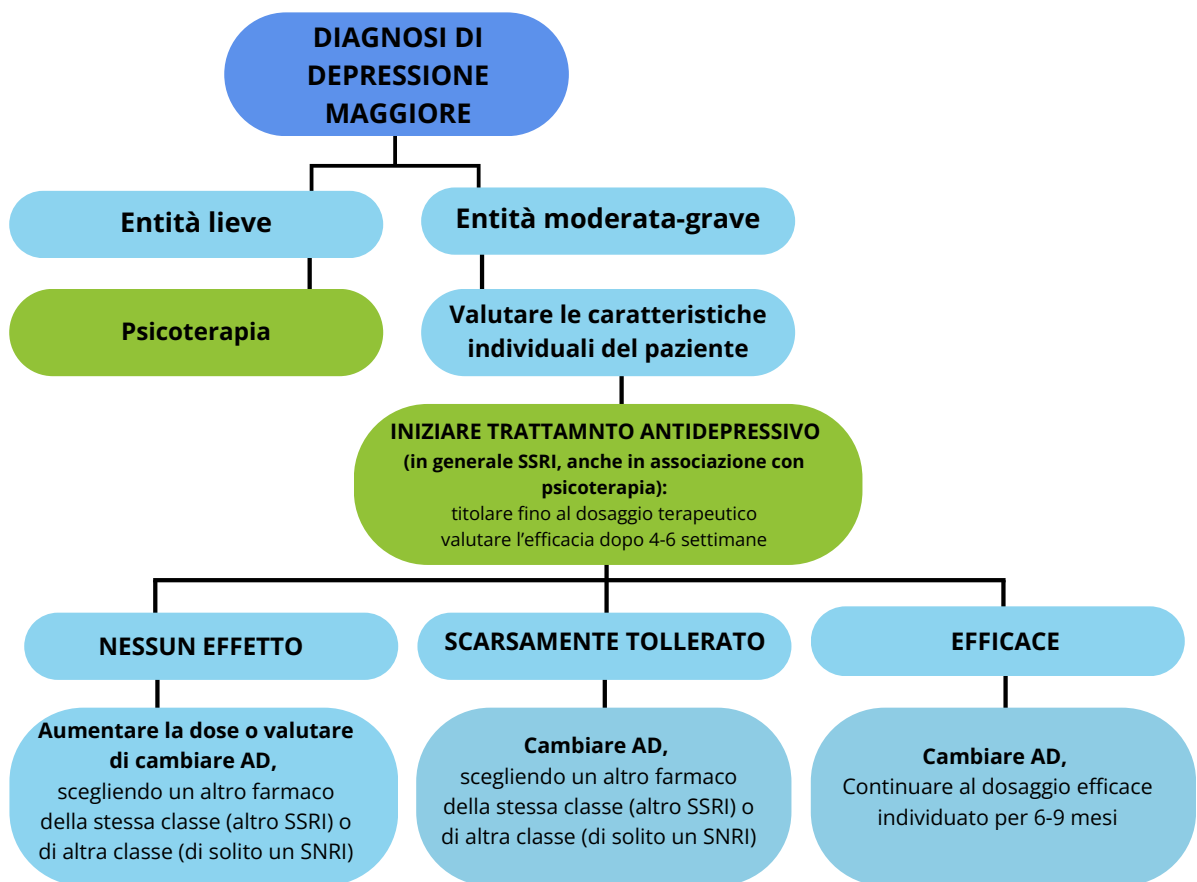


Figura 1. Cross-taper switch



LA DEPRESSIONE NEI PAZIENTI ANZIANI

Il disturbo depressivo ha una notevole rilevanza epidemiologica negli anziani: si calcola che la prevalenza nei soggetti con più di 65 anni si avvicini al 15%, con frequenza circa doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile.

Nel paziente anziano che si presenta con depressione e/o sintomi depressivi è necessario tenere in attenta considerazione i rapporti tra depressione e disturbo cognitivo, considerando che talora i primi segni e sintomi di depressione sono prodromi di un processo di decadimento cognitivo. Inoltre, la depressione che caratterizza il decorso della demenza probabilmente differisce in termini biologici, psicologici e sociali rispetto a quello che si riscontra nei pazienti senza deterioramento

cognitivo. In tale contesto appare fondamentale il ruolo dei Centri per il Deterioramento Cognitivo e le Demenze (CDCD) che sono chiamati ad intercettare secondo modalità di presa in carico multiprofessionale e multidimensionale i pazienti con possibile/probabile demenza, proponendo le terapie più appropriate ed il necessario *follow-up*. Ad ogni modo l'eziopatogenesi non corrisponde ad una diversa impostazione terapeutica. [10] Alcune linee guida internazionali raccomandano uno screening mirato degli anziani a maggior rischio di depressione a causa delle seguenti situazioni:

- Lutto;
- Isolamento sociale;
- Lamentele persistenti di difficoltà di memoria;

- Malattia cronica invalidante;
- Recente malattia fisica grave;
- Difficoltà di sonno persistenti;
- Problemi somatici;
- Rifiuto di mangiare o trascuratezza nella cura della persona;
- Ricoveri ricorrenti o prolungati;
- Diagnosi di demenza, malattia di Parkinson o ictus;
- Recente collocazione in una casa di cura/assistenza a lungo termine. [19]

A supporto diagnostico ci si può servire anche della *Geriatric Depression Scale* (GDS).

Trattamento

Si raccomanda un trattamento iniziale con interventi psicosociali di supporto o psicoterapia, in caso di depressione lieve. Se si configura una depressione moderata - grave o se esistono importanti fattori di stress, si devono prendere in considerazione interventi farmacologici ed eventualmente anche psicoterapeutici, in combinazione con la terapia farmacologica. È consigliato l'invio allo specialista in caso di sintomatologia grave, che includa per esempio grave ritiro domestico, rallentamento ideo-motorio, importante insonnia, perdita di appetito e calo ponderale, grave pensieri suicidari, o qualora vi sia il riscontro di sintomi psicotici (es., distacco dal piano di realtà, dispercezioni uditive o visive, disorganizzazione ideo-comportamentale), sintomi suggestivi di bipolarismo (es., umore euforico o irritabile, affaccendamento, logorrea), comorbidità di abuso di sostanze, comorbidità con demenza.

I pazienti anziani hanno un tasso di risposta alla terapia antidepressiva simile a quella della popolazione adulta.

Gli antidepressivi dovrebbero essere utilizzati, quando indicato, anche in pazienti con comorbidità multiple, in quanto hanno tassi di efficacia sovrapponibile a coloro che sono in buona salute e gli eventi avversi possono essere minimizzati attraverso un'attenta selezione del farmaco. Gli SSRI in genere sono meglio tollerati dei TCA. [20] Questi ultimi dovrebbero essere considerati solo in caso di mancata risposta ad almeno due farmaci di altre classi.

I medici dovrebbero scegliere un antidepressivo con il minor rischio di interazioni farmacologiche in pazienti in polifarmacoterapia, come per esempio duloxetina o sertralina, o in alternativa escitalopram e citalopram. Fluoxetina è sconsigliata a causa della lunga emivita, mentre paroxetina potrebbe incidere negativamente sulle funzioni cognitive a causa dei maggiori effetti anticolinergici. Sugeriamo di orientare la scelta verso un AD con il minor rischio di effetti collaterali anticolinergici e interazioni farmacologiche, oltre che relativamente sicuro in caso di comorbidità cardiovascolare, come sertralina.

Gli anziani, gli SSRI e SNRI si associano a un rischio di iponatremia; pertanto, è importante escludere la presenza di iponatremia o di un'anamnesi di iponatremia prima di prescriverli. Il sodio sierico dovrebbe essere dosato al baseline, dopo 2-4 settimane dall'inizio e ogni 3 mesi in pazienti ad alto rischio di iponatremia indotta da farmaci (età avanzata, sesso femminile, comorbidità medica, ridotta funzionalità renale, co - terapia con altri farmaci associati a iponatremia quali diuretici e FANS).

L'età è il più importante fattore di rischio e pertanto negli anziani è essenziale il monitoraggio. [4] Il rischio di iponatremia è verosimilmente minore con TCA, bupropione e mirtazapina. [4]

Inoltre, deve essere valutato il rischio di sanguinamento attribuibile sia ad una deplezione della serotonina nelle piastrine con conseguente ridotta capacità di formazione di coaguli [21,22], sia attraverso un'azione indiretta sull'aumento della secrezione gastrica acida che aumenta il rischio di ulcera peptica. Bisogna porre particolare attenzione se il paziente assume terapia anticoagulante e durante i primi 30 giorni di trattamento. [4] Se il rischio è alto si consiglia l'utilizzo di AD con una bassa o assente affinità per il recettore 5HT, come mirtazapina e bupropione. È da evitare la somministrazione di FANS e va educato il paziente al riconoscimento dei segni di sanguinamento.

È preferibile iniziare con metà della dose raccomandata per gli adulti più giovani, ma mirare a raggiungere una dose media entro un mese se il farmaco è ben tollerato alle rivalutazioni settimanali. Il monitoraggio, l'eventuale titolazione e la sospensione del farmaco seguono le stesse indicazioni del paziente adulto.

I pazienti anziani che ottengono la remissione dei sintomi dopo il trattamento del primo episodio di depressione devono essere trattati per almeno 9 mesi, come gli adulti, ma di solito il trattamento viene proseguito per almeno un anno alla dose terapeutica completa. [4,19]

Si riassumono di seguito in **Tabella 2** i dosaggi terapeutici (mg/die) degli antidepressivi nell'anziano:

Principio attivo	mg
Nortriptilina	50 - 100
Fluoxetina	10 - 40
Sertralina	50 - 200
Paroxetina	20 - 40
Fluvoxamina	50 - 200
Citalopram	10 - 20
Escitalopram	10
Venlafaxina	75 - 225
Duloxetina	60 - 120
Trazodone	150 - 300
Mirtazapina	15 - 45
Bupropione	150 - 300
Vortioxetina	10

Tabella 2. Dosaggi terapeutici degli antidepressivi per gli anziani.

KEY MESSAGES

La depressione maggiore si caratterizza per la presenza di uno o più episodi depressivi.



La depressione si presenta con un decorso di tipo episodico, in cui il singolo episodio depressivo ha una durata che varia dai **2 ai 12 mesi** con una media pari a **3-6 mesi**.

I **trattamenti** includono interventi psicoterapeutici e interventi di tipo farmacologico. Per questi ultimi la prescrizione di AD è raccomandata solo in presenza di depressione di intensità moderata e grave.



Il trattamento farmacologico prevede l'utilizzo di:

- inibitori selettivi del reuptake della serotonina (**SSRI**)
- inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina (**SRNI**)
- antidepressivi triciclici (**TCA**)

Più raramente si possono usare anche:

- inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (**NARI**)
- antagonisti dei recettori serotoninergici di tipo 2 e inibitori del reuptake della serotonina (**SARI**)
- inibitori del reuptake della noradrenalina e della dopamina (**modulatori adrenergici**)



Nella durata del trattamento di distinguono:

- **fase acuta:** ha l'obiettivo di ottenere il miglioramento dei sintomi nel minor tempo possibile;
- **fase di mantenimento:** coincide con il raggiungimento di un controllo soddisfacente della sintomatologia.

È importante informare i pazienti del rischio di avere sintomi da **sospensione** che generalmente si risolvono nell'arco di **1 o 2 settimane**.



Nei soggetti con **più di 65 anni** si stima una prevalenza di circa il **15%** con una frequenza doppia nel sesso femminile rispetto a quello maschile.

BIBLIOGRAFIA:

1. Biondi M, Maj M, Biondi M, Biondi M, Maj M. DSM-5: Manuale Diagnostico e Statistico Dei Disturbi Mentali / American Psychiatric Association; Edizione Italiana [Sulla] 5. Edizione [Originale] a Cura Di Massimo Biondi; Introduzione All'edizione Italiana Di Mario Maj, Raffaello Cortina; 2014.
2. Siracusano A, Balestrieri M, Maj M, et al. Manuale Di Psichiatria / Coordinatore Alberto Siracusano; Curatori Matteo Balestrieri ... [et Al.]; Presentazione Di Mario Maj. 2. ed. Il pensiero scientifico; 2014.
3. Spijker J, De Graaf R, Bijl R V., Beekman ATF, Ormel J, Nolen WA. Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). Br J Psychiatry. 2002;181(SEPT.):208-213. doi:10.1192/bjp.181.3.208.
4. Taylor DM, Barnes TRE, Young AH, et al. Maudsley Linee Guida Alla Prescrizione in Psichiatria / David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes, Allan H. Young; Edizione Italiana Condotta Sulla 14. Edizione in Lingua Inglese a Cura Di Anna Nosedà, Paolo Valsecchi. Piccin nuova libreria.
5. NICE. Depression in adults: screening, treatment and management. Pharm J. 2023;(June 2022). doi:10.1211/pj.2023.1.175372.
6. Stahl's essential psychopharmacology; the prescriber's guide, 4th ed. Ref Res B News. 2011;26(5).
7. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. Lancet (British Ed. 2018;391(10128):1357-1366.
8. Michael Hirsch, MD Robert J Birnbaum, MD P. Sexual dysfunction caused by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs): Clinical features and management. <https://www.uptodate.com/contents/sexual-dysfunction-caused-by-selective-serotonin-reuptake-inhibitors-ssris-clinical-features-and-management?search=sexual-disease> SSRI &source=search_result&selectedTitle=3-150&usage_type=default&display_rank=3.
9. AIFA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001306_048398_RCP.pdf&sys=m0b113.
10. DDR AREA_060_2019 Mod B.
11. de Bartolomeis A, Fagiolini A, Maina G. Vortioxetine in the treatment of major depression. Riv Psichiatr. 2016;51(6):215-230. doi:10.1708/2596.26720
12. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. Int J Neuropsychopharmacol. 2014;17(10):1557-1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
13. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. Int J Neuropsychopharmacol. 2016;19(10). doi:10.1093/ijnp/pyw055.
14. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. CNS Spectr. 2017;22(4):348-362. doi:10.1017/S1092852916000626.
15. Ostuzzi G, Gastaldon C, Canozzi A, et al. Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial. eClinicalMedicine. 2024;69:1-14. doi:10.1016/j.eclinm.2024.102491.
16. Szegedi A, Jansen WT, Van Willigenburg APP, Van Der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: A meta-analysis including 6562 patients. J Clin Psychiatry. 2009;70(3):344-353.
17. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes: Clinical relevance, prevention and management. Drug Saf. 2001;24(3):183-197.
18. Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. The Lancet Psychiatry. 2019;6(6):538-546.
19. Conn, D., Amdam, L., Blumberger, D.M., Frank, C., Grief, C., Madan, R., Rahheru, K., Dilara, A., Minchopoulos D. Canadian Guidelines on Prevention, Assessment and Treatment of Depression Among Older Adults. Can Coalit Seniors' Ment Heal. Published online 2021:34. www.ccsmh.ca
20. Mottram P, Wilson K, Strobl J. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane database Syst Rev. 2006;2006(1):CD003491-CD003491.
21. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ. 2011;343(7819):354.
22. Laporte S, Chapelle C, Caillet P, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. Pharmacol Res. 2017;118:19-32.

3. DISTURBI PSICHIATRICI MINORI E TERAPIE ANTIDEPRESSIVE PERCHE' LA DISTIMIA ?

UNO STUDIO NELLA REALTA' DELL' UOC PSICHIATRIA 1 DI PADOVA ULSS 6 EUGANEA

Elena Rossi - Responsabile UOS Padova Terme Colli Bacchiglione Aulss 6 Euganea

Laura Vozzi - Medico in Formazione Specialistica Scuola di Specializzazione in Psichiatria Università di Padova

Beatrice Bero - Medico in Formazione Specialistica Scuola di Specializzazione in Psichiatria Università di Padova

Roberto Lezzi - Direttore Dipartimento Salute Mentale Aulss 6 Euganea e Direttore UOC Psichiatria 1 Padova Aulss 6 Euganea

I DISTURBI PSICHIATRICI MINORI

I cosiddetti **"disturbi psichiatrici minori"** tra i quali annoveriamo i disturbi del sonno (ICD- 10 F519, F510), il disturbo d' ansia generalizzata (ICD-10 F411), il disturbo di panico (ICD-10 F 410), il disturbo da somatizzazione (ICD-10 F450), i disturbi dell'adattamento (ICD-10 F432), la reazione depressiva breve (ICD-10 F32) e, infine, la distimia (ICD-10 F431), rappresentano una dimensione rilevante con cui si esprime il disagio psichico e determinano elevati costi sanitari legati ad un utilizzo di risorse (farmaci, visite specialistiche ,approfondimenti diagnostici) non sempre coordinato e ad alto rischio di inappropriatelyzza.

Tali disturbi definiti anche **"disturbi emotivi comuni"** rappresentano circa il 20% dei pazienti che si rivolgono al Medico di Medicina Generale e gli studi effettuati in questo campo dimostrano che circa il 50% di essi non viene riconosciuto né appropriatamente trattato. Essi non hanno un definizione univoca, tuttavia con questo termine le **linee guida NICE** indicano un insieme di quadri psicopatologici caratterizzati da sintomi ansiosi e depressivi sfumati, intendendo un gruppo eterogeneo di disturbi clinici (ansia, stati depressivi, disturbi somatici, ecc.) che determinano una bassa disfunzionalità (spesso non hanno infatti un'intensità tale da costituire un disturbo nosograficamente codificato) e che sono molto diffusi nella popolazione.

Nel presente studio, che abbiamo svolto prendendo in considerazione la realtà dei Centri di Salute Mentale della UOC 1 di Padova afferente al Dipartimento di Salute Mentale dell'Aulss 6 Euganea ci siamo concentrati in particolare sulla prevalenza della distimia considerando dell'elevata frequenza delle valutazioni richieste da parte degli specialisti psichiatri dei i Centri di Salute Mentale per questo e altri disturbi minori, anche allo scopo di individuare delle modalità di gestione da parte dei Medici di Medicina Generale e di collaborazione con gli specialisti più strutturata per quanto concerne la gestione di questo e altri disturbi minori sia rispetto all' invio in valutazione psichiatrica che rispetto alle prescrizioni farmacologiche.

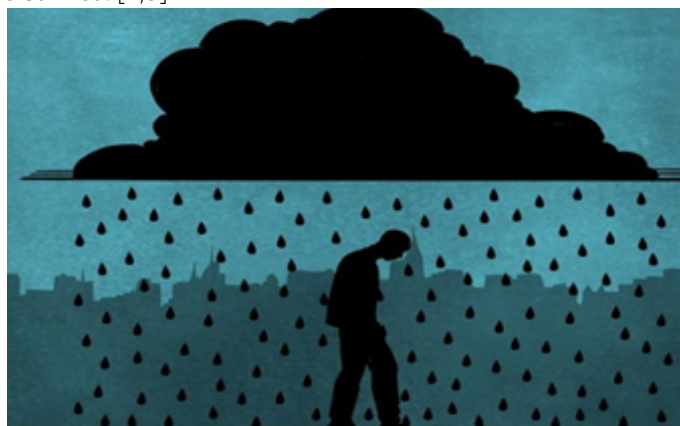
COS'E' LA DISTIMIA


La distimia, detta anche disturbo distimico o disturbo depressivo persistente (DDP), è un disturbo dell'umore che si presenta con umore deflesso, per lungo tempo, con andamento cronico. Rispetto alla depressione maggiore, la distimia si contraddistingue per sintomi meno intensi ma prolungati nel tempo. Per poter fare diagnosi secondo il DSM-5 di disturbo depressivo persistente infatti i sintomi devono essere presenti da almeno due anni (un anno in bambini e adolescenti). [1]

EPIDEMIOLOGIA

La distimia è un disturbo relativamente frequente. Si stima infatti che la prevalenza del disturbo depressivo persistente nell'arco della vita sia tra il **2,5%** e il **6%**. [2] Spesso la distimia esordisce in adolescenza, prima dei 21 anni di età, e colpisce maggiormente le donne rispetto agli uomini. [3] La minor intensità e pervasività dei sintomi porta inoltre spesso ad una sottostima dei reali tassi di prevalenza della distimia.

La distimia è probabilmente il disturbo maggiormente osservato in ambito clinico psichiatrico. Ha un'elevata prevalenza sia nei campioni comunitari che ambulatoriali, si stima infatti che rispettivamente il 3%-6% e il 22%-36% dei pazienti che afferiscono ai servizi psichiatrici soddisfino anche i criteri per il disturbo distimico. [4,5]





CRITERI DI DIAGNOSI (6)		NOTE:
A.	Umore depresso per la maggior parte del giorno, per più giorni, come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione di terzi, per un periodo di almeno 2 anni.	Nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile e la durata deve essere di almeno 1 anno.
B.	Presenza, mentre si è depressi, di due (o più) dei seguenti sintomi: a. Scarso appetito o sovralimentazione; b. Insonnia o ipersonnia; c. Mancanza di energia o fatica; d. Bassa autostima; e. Scarsa concentrazione o difficoltà nel prendere decisioni; f. Sentimenti di disperazione.	Per la diagnosi di disturbo depressivo persistente è necessario specificare l'esordio, se precoce (fino ai 21 anni) o tardivo (dopo i 21 anni).
C.	Durante il periodo di 2 anni (1 anno per bambini o adolescenti) del disturbo, l'individuo non è mai stato senza i sintomi dei Criteri A e B per più di 2 mesi a volta.	
D.	I criteri per un disturbo depressivo maggiore possono essere presenti continuamente per i 2 anni.	
E.	Non c'è mai stato un episodio maniacale o un episodio ipomaniacale, e i criteri non sono soddisfatti per il disturbo ciclotimico.	
F.	Il disturbo non è meglio spiegato da un disturbo schizo-affettivo persistente, schizofrenia, disturbo delirante, o un altro disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici.	
G.	I sintomi non sono attribuibili agli effetti fisiologici di una sostanza (es. abuso di droga, un farmaco) o un'altra condizione medica (es. ipotiroidismo).	
H.	I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo, o altre importanti aree del funzionamento.	



[7,8,9,10,11]

Trattamento [12]

I trattamenti di prima linea per il PDD di solito combinano farmaci e terapia.

I farmaci per il PDD sono gli stessi che trattano altre forme di depressione. Questi includono:

- **inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina** (SSRI)
- **inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina** (SNRI)
- **antidepressivi “atipici”**
- **antidepressivi triciclici** (TCA)

La prima linea consiste usualmente nell'utilizzo di un SSRI poiché la maggior parte delle persone li tollera bene, ma non è raro che vengano provati diversi farmaci prima di trovare il più adatto al singolo individuo. Il trattamento della depressione cronica può anche comportare un certo mantenimento, il che significa modificare e monitorare il trattamento nel tempo.

Gli **SSRI** tendono ad avere meno effetti collaterali rispetto agli antidepressivi triciclici (TCA) e agli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO), altre due classi di farmaci antidepressivi.

Non interagendo con la tiramina chimica presente negli alimenti, come fanno gli IMAO, pertanto non richiedono le restrizioni dietetiche di questi ultimi.

È improbabile che gli SSRI causino ipotensione ortostatica (calo improvviso e significativo della pressione sanguigna quando si è seduti o in piedi) e disturbi del ritmo cardiaco, come fanno i TCA.

Pertanto, gli SSRI rappresentano spesso il **trattamento di prima linea** per il disturbo depressivo persistente.

Gli **effetti collaterali** più comuni sono nausea, diarrea, agitazione, insonnia e mal di testa. Tuttavia, questi effetti collaterali generalmente scompaiono entro il primo mese di utilizzo degli SSRI, per cui si ritiene fondamentale un intervento psicoeducazionale sui farmaci. Alcuni pazienti sperimentano effetti collaterali sessuali, come diminuzione

del desiderio sessuale (diminuzione della libido), ritardo dell'orgasmo o incapacità di raggiungere l'orgasmo. Alcuni pazienti sperimentano inoltre tremori. La cosiddetta sindrome serotoninergica (cioè causata dalla serotonina) è una grave condizione neurologica associata al sovradosaggio di SSRI. È caratterizzata da febbre alta, convulsioni e disturbi del ritmo cardiaco.

Questa condizione è molto rara e tende a verificarsi solo in pazienti psichiatrici gravi che assumono politerapie.

Gli **antidepressivi a doppia azione** (SNRI) influenzano i livelli sia di serotonina che di norepinefrina nel cervello. Sebbene generalmente ben tollerati, gli effetti collaterali di questi farmaci possono includere sintomi simil-influenzali (dolori muscolari, stanchezza, vertigini), soprattutto quando si dimenticano le dosi.

Gli **antidepressivi “atipici”** sono comunque efficaci nel trattamento della depressione per molte persone. Più specificamente, aumentano il livello di più sostanze neurochimiche nelle sinapsi del cervello avendo un effetto multirecettoriale a livello della sinapsi neuronale. Esempi di antidepressivi “atipici” includono trazodone, bupropione, mirtazapina e vortioxetina.

Terapia cognitivo comportamentale (CBT): si è rivelata efficace come parte del trattamento della depressione. Questo approccio aiuta ad alleviare la depressione e a ridurre la probabilità di ricadute, lavorando sugli aspetti cognitivi e sull'elaborazione di strategie comportamentali.

Trattamento in bambini e adolescenti [12]

Analogamente agli adulti, il trattamento di disturbi depressivi in bambini e adolescenti consiste in un approccio farmacologico e non farmacologico. Occorre tuttavia non trascurare che gli SSRI in questa popolazione possono associarsi a un maggior rischio di effetti avversi (quali aumentato rischio di ideazione o comportamenti anticonservativi).

Interventi sullo stile di vita [13]

Al di là degli interventi terapeutici specifici, occorre non trascurare anche nell'ambito della patologia mentale gli effetti positivi degli interventi *evidence-based* sullo stile di vita, dal momento che pazienti con patologie mentali non di rado presentano anche malattie organiche di carattere cronico, che possono accorciare l'aspettativa media di vita rispetto alla popolazione generale. Forti evidenze mostrano come gli interventi sullo stile di vita quali nutrizione, movimento, sonno, gestione dello stress e astensione dalle sostanze siano efficaci nel migliorare la salute psico-fisica, nonché la qualità di vita. In tale senso, la gestione multidisciplinare di tali pazienti contribuisce a sostenerne anche l'aderenza al progetto terapeutico nel lungo termine.

Predizione risposta alle terapie [14]

Nonostante la complessità e singolarità di ogni caso clinico, diversi studi hanno tentato di identificare dei fattori predittivi di risposta alle terapie per pazienti affetti da depressione di grado da moderato a severo. In particolare, età e cronicità della patologia depressiva sono risultati essere fattori predittivi negativi di risposta alle terapie, come prevedibile.

Prognosi a 5 anni [15]

Il decorso e l'*outcome* del disturbo distimico sono meglio comprensibili nel contesto di una patologia multifattoriale, in cui contribuiscono fattori quali storia psicopatologica familiare, eventi avversi precoci, comorbidità di asse I e II nonché fattori stressanti di carattere cronico. In particolare, la compresenza di disturbo d'ansia, aspetti depressivi personalistici, tratti di cluster C e stress cronico sono associati a minor probabilità di remissione dal disturbo distimico. Al contrario, una storia familiare di bipolarismo si associa a una maggior probabilità di recupero, elemento che suggerisce la possibilità che alcuni pazienti con distimia presentino al contempo un disturbo dello spettro bipolare, presentando quindi un disturbo di carattere più ciclico.

CSM

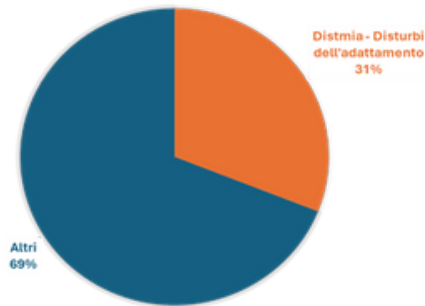
Ai Centri di Salute Mentale del UOC Psichiatria 1 dell'AULSS6 Euganea fa riferimento un territorio di circa 490.827 abitanti con un volume di pazienti con patologie mentali, tra cui anche il disturbo depressivo persistente, complessivamente in carico nei CSM della UOC attualmente di 7.049 soggetti assistiti. In particolare, considerando le 1582 prime visite specialistiche effettuate presso queste sedi dal 1 Febbraio 2023 al 31 Gennaio 2024, il 31% di queste sono state effettuate per condizioni di distimia e disturbi dell'adattamento, rispettivamente 59 e 430 valutazioni.

Tale riscontro è compatibile con quanto osservato dai risultati dell'area di Verona nello Studio internazionale multicentrico dell'OMS sui disturbi psichici nella medicina generale. [16] In particolare, tra i soggetti del campione selezionato rivoltisi ai servizi di medicina generale di tale territorio nell'arco di un anno, emergeva che, considerando anche i disturbi psichici cosiddetti sotto la soglia, disturbi psichici erano presenti all'incirca in un paziente su quattro (23.6%); tali disturbi risultavano inoltre più frequenti nel sesso femminile, nella fascia d'età tra i 45 e 65 anni, popolazione che riportava, inoltre, tra le diagnosi più frequenti anche quella di distimia. Pur non rientrando puramente nella diagnosi di disturbo depressivo persistente, vengono riportate anche le prime visite con diagnosi di disturbo dell'adattamento, dal momento che non è escludibile dalle prime visite che la diagnosi di questi pazienti venga modificata nel tempo con quella di disturbo distimico, necessitando talvolta quest'ultima di tempi maggiori per porre diagnosi. Nello specifico, di seguito vengono riportati i numeri di questi pazienti afferenti ai diversi centri di salute mentale di competenza territoriale: **CSM di via dei Colli** (478 prime visite, di cui 24 per distimia e 105 per disturbo dell'adattamento); **CSM di via Berchet** (329 prime visite, di cui 11 per distimia e 121 per disturbo dell'adattamento); **CSM di via S. Eufemia** (290 prime visite, di cui 8 per distimia e 61 per disturbo dell'adattamento); **CSM di Piove di Sacco** (195, di cui 8 per distimia e 110 per disturbo dell'adattamento); **ASM Montegrotto** (101 prime visite, di cui 8 per distimia e 33 per disturbo dell'adattamento). Il recente passaggio da cartella clinica in formato cartaceo a quella informatizzata non ha permesso nella maggioranza dei casi di ricostruire le modalità di invio alla prima visita specialistica, tuttavia la maggioranza dei pazienti risultava inviata dal medico di medicina generale o accedeva per rivalutazione dopo precedenti prese in carico presso CSM, a riprova del carattere cronico di tale condizione; una minor quota di casi risultava invece inviata a seguito di valutazioni in regime d'urgenza in Pronto Soccorso. Per quanto riguarda la terapia farmacologica, la maggior parte dei pazienti assumeva già una terapia domiciliare; i farmaci più utilizzati risultavano essere sertralina, duloxetina, trazodone, mirtazapina, vortioxetina, quetiapina ed escitalopram. Non è stato possibile accertare l'eventuale presenza di percorso di psicoterapia in regime privato. Ad ogni modo, i dati a disposizione dimostrano come il disturbo depressivo persistente interessi una consistente parte degli utenti dei servizi psichiatrici territoriali, necessitando di un percorso di cura farmacologico e psicologico sul lungo termine nell'ottica di prevenire eventuali ricadute dovute alla cronicità della patologia, in modo da migliorare la qualità di vita di tali pazienti.

DATI

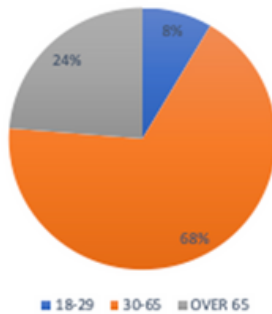
Dai dati raccolti per l'UOC di Padova la percentuale di prime visite per disturbo distimico e disturbo dell'adattamento è il 31% delle prime visite effettuate nel periodo compreso tra il 01/02/23 e 31/01/24; le prime visite per distimia sono invece il 4%, con 59 accessi su 1582, nello stesso arco temporale.

PRIME VISITE UOC PSICHIATRIA 1 DI PADOVA ULSS 6 EUGANEA
(01/02/23 - 31/02/24)



Abbiamo considerato il campione di 59 pazienti con diagnosi di disturbo distimico che sono stati divisi per fascia d'età: dai 18 ai 29 anni, dai 30 ai 65 e gli over 65 anni; sono stati raccolti i dati relativi al numero ed alla categoria di farmaci prescritti dagli specialisti del CSM sia nel campione completo che per ogni singola fascia d'età.

DISTRIBUZIONE PER FASCIA D'ETA'



Le fasce d'età maggiormente rappresentate sono quella **dai 30 ai 65** con 40 pazienti su 59 (24%) e quella **over 65** con 14 pazienti su 59 (68%).

Le categorie di farmaci considerate per questo studio comprendono:

- **SSRI**;
- **SNRI**;
- **altri** (che comprendono gli antidepressivi cosiddetti "atipici" : bupropione, trazodone, mirtazapina, vortioxetina);
- **BDZ** - spesso prescritte all'inizio della terapia antidepressiva e successivamente scalate, soprattutto se in comorbidità con un disturbo ansioso.

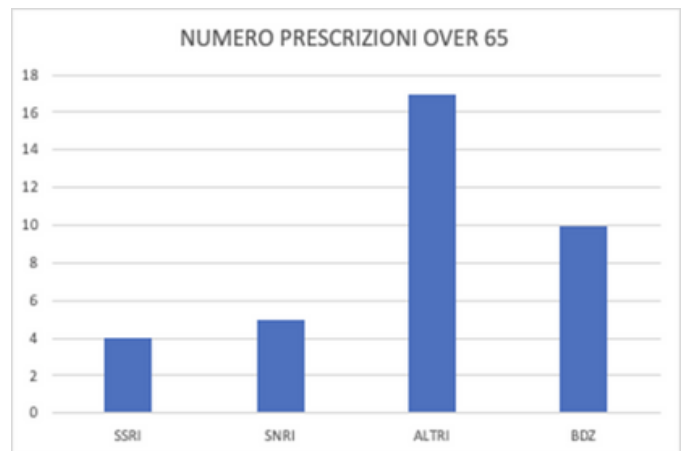
Per quanto riguarda il numero di prescrizioni per categoria di farmaco i dati raccolti hanno evidenziato quanto riportato nel grafico sottostante:



Numero di prescrizioni totali per categoria di farmaco in pazienti con diagnosi di distimia:

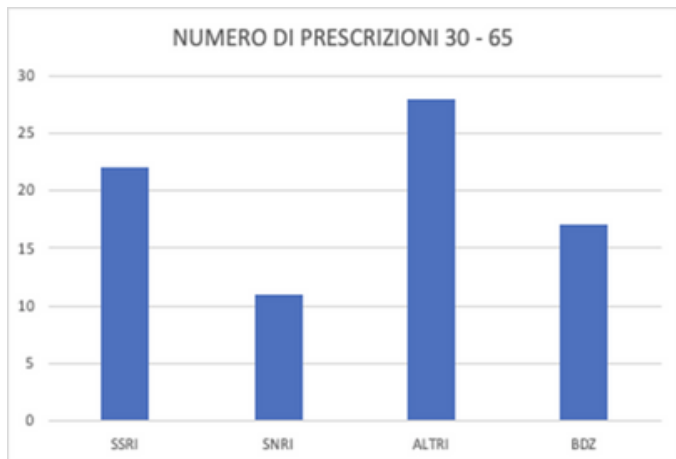
- **SSRI** → 22,9 % delle prescrizioni
- **SNRI** → 13,2 % delle prescrizioni
- **altri** → 38,5 % delle prescrizioni
- **BDZ** → 25,4 % delle prescrizioni

Gli **antidepressivi atipici** risultano essere nel complesso quelli più utilizzati anche in quanto il disturbo distimico, come evidenziato dai dati precedenti, è maggiormente diffuso nelle fasce d'età più avanzate dove si preferisce utilizzare farmaci come la **vortioxetina** con effetto pro-cognitivo e ben tollerata nell'anziano. Anche il **trazodone** viene molto utilizzato nelle fasce d'età più alte, appare ben tollerato e associa all'effetto antidepressivo un effetto ansiolitico ed ipnoinduce, così come la **mirtazapina**. Considerando la fascia d'età degli **over 65** anni i dati raccolti su 14 pazienti di questo gruppo evidenziano quanto segue:



- SSRI → 11,1 % delle prescrizioni
- SNRI → 13,9 % delle prescrizioni
- **altri** → 47,2 % delle prescrizioni
- BDZ → 27,8 % delle prescrizioni

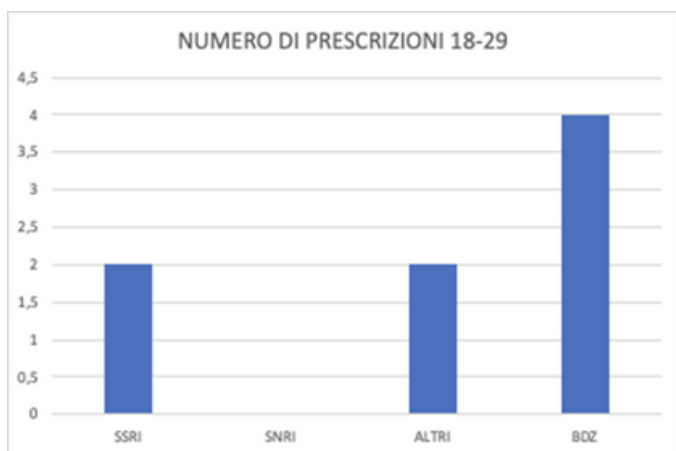
Per quanto riguarda la fascia d'età più rappresentata, **dai 30 ai 65 anni**, i dati raccolti evidenziano quanto segue:



- SSRI → 28,2% delle prescrizioni
- SNRI → 14,1 % delle prescrizioni
- altri → 35,9 % delle prescrizioni
- BDZ → 21,8 % delle prescrizioni

In questa fascia d'età aumenta la percentuale di prescrizione degli **SNRI** che sono indicati spesso nelle donne nel periodo perimenopausale (venlafaxina) e se in comorbidità con sindromi dolorose (duloxetina). Decresce rispetto al campione generale l'utilizzo degli antidepressivi atipici e aumenta quello degli SSRI in particolare di sertralina e citalopram. Tra gli atipici i più utilizzati in questa fascia d'età sono la mirtazapina in booster con l'SSRI e il trazodone sia a dosaggio antidepressivo che a dosaggio ansiolitico ed ipnoinducente.

Per quanto riguarda la fascia d'età giovanile **dai 18 ai 30 anni**, i dati riguardanti i 5 pazienti appartenenti a questo gruppo evidenziano quanto segue:



- **SSRI → 25 % delle prescrizioni**
- SNRI → 0 % delle prescrizioni
- **altri → 25 % delle prescrizioni**
- BDZ → 50 % delle prescrizioni

In questa fascia d'età si evidenzia come gli SNRI non vengano prescritti perché tollerati meno dai giovani dove si preferisce l'utilizzo degli **SSRI**, in particolare la sertralina e il citalopram, o degli **atipici** come la mirtazapina ed il trazodone che non sono gravati dagli effetti collaterali sessuali che, per alcuni pazienti in questa fascia d'età, sono causa di scarsa *compliance* al trattamento o di autosospensione dello stesso.

Nel complesso la percentuale di prescrizioni di **benzodiazepine** si mantiene al di sopra del 20% per tutte le fasce d'età ed in quella giovanile raggiunge il 50%. Questi dati tuttavia risentono del *bias* legato alla larga prescrizione sul territorio delle stesse da parte di medici non psichiatri, a scopo ansiolitico ed ipnoinducente, quindi già assunta dal paziente all'accesso in prima visita.

La terapia con benzodiazepine, se prolungata nel tempo, richiede un graduale scalaggio per poter essere interrotta senza rischio di causare una sindrome astinenziale.

Il rischio di una sindrome astinenziale può essere ridotto con la prescrizione di benzodiazepine a vita intermedia piuttosto che breve-rapida.

CONCLUSIONI

Alla luce dei dati raccolti possiamo confermare che il disturbo distimico è di molto frequente riscontro non solo da parte degli Psichiatri del territorio, ma anche dai Medici di Medicina Generale da cui spesso vengono inviati i pazienti al CSM di competenza per una valutazione specialistica. Il disturbo distimico ha un'elevata frequenza tra i disturbi psichiatrici minori pertanto il riconoscimento dei suoi sintomi diventa fondamentale nella diagnosi precoce che influenza, data la cronicità del disturbo, non solo la prognosi della malattia ma anche la qualità della vita del paziente. In questo contesto si evince anche l'importanza di impostare una terapia adeguata precocemente, che in alcuni casi può voler dire provare più di un farmaco antidepressivo. Gli SSRI rimangono la prima linea di trattamento, gli atipici risultano molto utili come potenziamento della terapia antidepressiva o per ovviare all'utilizzo di benzodiazepine grazie all'effetto ansiolitico ed ipnoinducente, nonché ben tollerati nell'anziano. Gli SNRI rimangono una seconda linea da utilizzare maggiormente in specifiche fasce d'età e in presenza di alcune comorbidità. Il trattamento combinato farmacologico e psicoterapico rimane il più completo ed efficace.

In quest'ottica appare importante sottolineare che i generici **disturbi dell'adattamento**, che come tali non rappresentano una diagnosi né devono aspirare a diventare tale, se da un lato pongono un problema di trovare percorsi alternativi al trattamento farmacologico (interventi sullo stile di vita, *counselling*, rinforzo della rete sociale) da un altro, se accompagnati da sintomi depressivi

che assumono andamento cronico, rappresentano una diagnosi di transizione per il disturbo distimico e dunque richiedono un trattamento di tipo farmacologico. In questo contesto appare fondamentale migliorare la valutazione diagnostica nella medicina generale, tramite la formazione e l'organizzazione di diverse modalità di

consulenza e confronto fra psichiatri e MMG non solo al fine di un migliore controllo sugli invii ai CSM per consulenza specialistica per i disturbi psichiatrici minori ma anche per offrire tipologie diverse e più mirate di trattamento.

KEY MESSAGES



La **distimia**, detta anche disturbo distimico o disturbo depressivo persistente (DDP), è un **disturbo dell'umore** che si presenta con umore depresso, per **lungo tempo**, con andamento cronico.

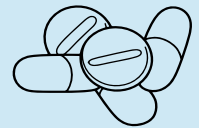
Si stima che la prevalenza del disturbo depressivo persistente nell'arco della vita sia tra il **2,5%** e il **6%**.



La distimia esordisce in **adolescenza**, prima dei 21 anni di età, e **colpisce maggiormente le donne** rispetto agli uomini.



I trattamenti includono **interventi psicoterapeutici** e **interventi di tipo farmacologico**. Si ricorda che per questi ultimi l'impiego di antidepressivi è da considerarsi **off-label**. Pertanto, il medico proponente dovrà applicare quanto riportato nella **L.94/1998** che prevede la **non rimborsabilità del farmaco** e la **raccolta del consenso informato del paziente**.



Bibliografia:

1. Brunello, N., Akiskal, Boyer, P., Gessa, G. L., Howland, R. H., Langer, S. Z., Mendlewicz, J., Paes De Souza, M., Placidi, G. F., Racagni, G., & Wessely, S. (1999). Dysthymia: Clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas. *Journal of Affective Disorders*, 52(1-3), 275-290. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(98\)00163-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(98)00163-3).
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S, Nelson CB, Hughes M, Eshleman S, Wittchen H-U, Kendler KS: Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19 Crossref, Medline, Google Scholar.
3. Weissman MM, Leaf PJ, Bruce ML, Florio L: The epidemiology of dysthymia in five communities: rates, risks, comorbidity, and treatment. *Am J Psychiatry* 1988; 145:815-819 Link, Google Scholar.
4. Klein DN, Dickstein S, Taylor EB, Harding K: Identifying chronic affective disorders in outpatients: validation of the General Behavior Inventory. *J Consult Clin Psychol* 1989; 57:106-111 Crossref, Medline, Google Scholar.
5. Markowitz JC, Moran ME, Kocsis JH, Francis AJ: Prevalence and comorbidity of dysthymic disorder among psychiatric outpatients. *J Affect Disord* 1992; 24:63-71 Crossref, Medline, Google Scholar.
6. American Psychiatric Association (2013) *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th edn. Washington, D.C.: American Psychiatric Publishing.
7. Keller MB, Shapiro RW: "Double depression": superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *Am J Psychiatry* 1982; 139:438-442 Link, Google Scholar.
8. Klein DN, Schwartz JE, Rose S, Leader JB: Five-year course and outcome of dysthymic disorder: a prospective, naturalistic follow-up study. *Am J Psychiatry* 2000; 157:931-939 Link, Google Scholar.
9. Kovacs M, Akiskal HS, Gatsonis C, Parrone PL: Childhood-onset dysthymic disorder: clinical features and prospective naturalistic outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:365-374 Crossref, Medline, Google Scholar.
10. Horwath E, Johnson J, Klerman GL, Weissman MM: Depressive symptoms as relative and attributable risk factors for first-onset major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:817-823 Crossref, Medline, Google Scholar.
11. Akiskal HS: Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtypes. *Am J Psychiatry* 1983; 140:11-20 Link, Google Scholar.
12. Treatment of Depression in Children and Adolescents: A Systematic Review [Internet] Meera Viswanathan, Sara M. Kennedy, Joni McKeeman, Robert Christian, Manny Coker-Schwimmer, Jennifer Cook Middleton, Carla Bann, Linda Lux, Charli Randolph, Valerie Forman-Hoffman Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2020 Apr. Report No.: 20-EHC005-EF.
13. Lifestyle interventions for mental health Sam Manger 1.
14. Prediction of response to medication and cognitive therapy in the treatment of moderate to severe depression. Jay C Fournier 1, Robert J DeRubeis, Richard C Shelton, Steven D Hollon, Jay D Amsterdam, Robert Gallop.
15. Outcome of dysthymic disorder at 5-year follow-up: the effect of familial psychopathology, early adversity, personality, comorbidity, and chronic stress E P Hayden 1, D N Klein 2001 Nov;158(11):1864-70. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1864.
16. Lo studio internazionale multicentrico dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sui disturbi psichici nella medicina generale: risultati relativi all'area di Verona. The World Health Organization international multicentre study on psychological problems in general health care settings: results in the area of Verona. MARCO PICCINELLI, STEFANO PINI, CESARIO BELLANTUONO, PAOLA BONIZZATO, ELISABETTA PALTRINIERI, T. BEDIRHAN USTUN, NORMAN SARTORIUS, MICHELE TANSELLA. ^Servizio di Psicologia Medica, Istituto di Psichiatria, Università di Verona, Verona Division of Mental Health, World Health Organization, Geneva.

Sitografia:

MedicineNet: <https://www.medicinenet.com/dysthymia/article.htm>

4. I disturbi depressivi e la depressione nell'ambito della Medicina di Famiglia: una sfida multidimensionale

Dr.ssa Laura Tomiolo - Medico di Medicina Generale

Recenti stime della Commissione Europea calcolano che 25 milioni di persone siano affette da disturbi d'ansia e 21 milioni di persone soffrano di disturbi depressivi. La depressione, in particolare, è una delle patologie mentali più diffuse a livello globale, con una prevalenza stimata del 5% nella popolazione generale. Le fasce sociali che vivono in condizioni di disoccupazione, mancanza di istruzione, povertà ed emarginazione sono tra le più colpite. Costituisce una delle prime cause di disabilità e compromette in modo significativo la qualità della vita del paziente e dei familiari con frequente associazione a problematiche di salute fisica. Visto l'alto numero di pazienti che quotidianamente vi accede, l'ambulatorio del medico di medicina generale è un ambiente privilegiato per lo screening e l'identificazione precoce della patologia. Inoltre, il MMG svolge un ruolo cruciale anche nella diagnosi, nella gestione e nel trattamento della depressione.

Preso in Carico del Paziente nel setting della Medicina Generale



Triage: anamnesi e valutazione iniziale

Nell'*assessment* iniziale del paziente con disturbi depressivi è importante partire da un'accurata anamnesi. Trattando argomenti delicati per il paziente, il medico deve essere empatico e creare un ambiente di ascolto attivo e non giudicante. Ciò permette alle persone di aprirsi e di discutere liberamente dei propri sintomi e preoccupazioni. Inoltre, consente loro di vincere lo stigma della malattia mentale, che spesso accompagna questi pazienti, al contempo ne aumenta l'adesione al trattamento. È importante anche che il MMG sappia riconoscere il disagio psicologico, soprattutto quando si presenta con caratteristiche sfumate. Argomenti utili da approfondire durante l'anamnesi sono le tempistiche di esordio dei sintomi, la loro durata e gravità, la storia clinica, il grado di compromissione funzionale e di disabilità, l'esperienza con eventuali trattamenti precedenti, le risorse personali, lo stile di vita e gli eventi stressanti. Infine, è essenziale valutare il rischio di suicidio, di autolesionismo e l'eventuale presenza di un supporto sociale. Secondo il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V), per porre diagnosi di depressione, il paziente deve presentare

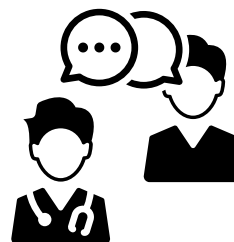
per almeno due settimane 5 o più di questi sintomi:

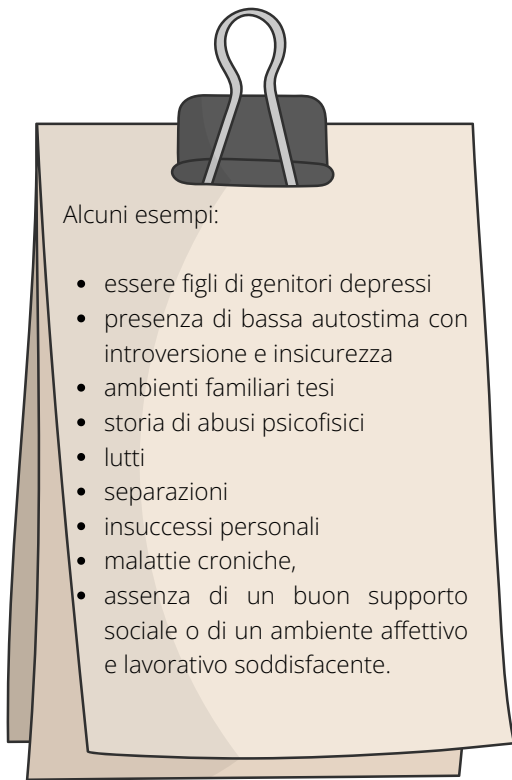
- sintomi affettivi (ad esempio tristezza persistente, anedonia);
- sintomi cognitivi (disturbi della concentrazione, della memoria, ideazione suicidaria);
- sintomi somatici come disturbi del sonno (in particolare addormentamento difficile, sonno frammentato, risveglio precoce), facile affaticamento, alterazioni dell'appetito;
- sintomi comportamentali (isolamento sociale, riduzione delle attività quotidiane);
- anamnesi familiare di disturbi psichiatrici;
- presenza di fattori scatenanti (malattie croniche, traumi, stress).

Secondo le linee guida NICE esistono quattro tipologie di depressione in base alla severità del quadro sintomatologico e del rischio suicidario:

1. **Depressione sottosoglia:** presenta meno di cinque sintomi di depressione.
2. **Depressione lieve:** almeno cinque sintomi presenti ed è caratterizzata da una minima compromissione funzionale, per cui si possono concordare col paziente visite ambulatoriali regolari e supporto psicologico.
3. **Depressione moderata:** la gravità e il numero dei sintomi sono moderati. In questo caso si valutano la necessità di terapia farmacologica e di psicoterapia.
4. **Depressione grave:** presenta la maggior parte dei sintomi con interferenza sulla qualità della vita. Può presentarsi con o senza sintomi psicotici ed è indicato un trattamento farmacologico. È possibile l'invio allo specialista psichiatra.

In ambulatorio, durante la visita, si deve prestare molta attenzione ad alcuni campanelli d'allarme, cioè ai fattori che possono predisporre lo sviluppo della patologia depressiva o che devono indurre il medico a sospettarne l'esistenza in caso di sintomi.





Alcuni esempi:

- essere figli di genitori depressi
- presenza di bassa autostima con introversione e insicurezza
- ambienti familiari tesi
- storia di abusi psicofisici
- lutti
- separazioni
- insuccessi personali
- malattie croniche,
- assenza di un buon supporto sociale o di un ambiente affettivo e lavorativo soddisfacente.

In caso di alto rischio suicidario è necessario l'intervento immediato con invio urgente ai servizi specialistici.

Strumenti di Screening per l'identificazione precoce

Dopo l'anamnesi, un valido aiuto nel *setting* della Medicina Generale è la somministrazione al paziente di un questionario di screening, come il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), soprattutto se si è in presenza dei fattori di rischio sopra citati. Il test ha lo scopo di identificare precocemente le persone affette da disturbi depressivi. È un questionario composto da nove semplici domande, richiede al paziente pochi minuti per la sua compilazione e serve a valutare preliminarmente la gravità della depressione.

Ne esiste anche una versione semplificata, il **Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2)**. In alternativa è disponibile anche il modulo Passi, composto da tre domande, di cui le prime due basate sul PHQ-2. Secondo il PHQ-9 i punteggi superiori a 5 sono indicativi di una depressione lieve, i punteggi maggiori di 10 indicano depressione moderata, oltre i 15 punti si è in presenza di depressione grave.



Punteggi PHQ-9

- **> 5 punti**, depressione *lieve*
- **> 10 punti**, depressione *moderata*
- **> 15 punti**, depressione *grave*

Questo strumento è utile anche per le opzioni di trattamento. Ad esempio, per punteggi tra **0** e **4** non è indicato alcun trattamento, nei punteggi tra **5** e **9** sono utili il monitoraggio e la ripetizione in *follow - up* del questionario. Punteggi tra **10** e **14** sono indicativi di una depressione moderata, per cui si pianifica un trattamento comprensivo di *counselling*, *follow up* e/o farmacoterapia. Per punteggi tra 15 e 19, con depressione moderatamente severa, va pianificato un trattamento attivo con farmacoterapia e/o psicoterapia. Tra **20** e **27** punti, con depressione severa, è indicato iniziare immediatamente una farmacoterapia e, in caso di scarsa risposta o di un peggioramento severo, inviare il paziente allo specialista psichiatra. Una pratica molto vantaggiosa sarebbe quella di integrare gli strumenti di screening nelle visite di routine per facilitare l'identificazione precoce della depressione.

Diagnosi differenziale

La diagnosi differenziale è una tappa fondamentale, poiché i sintomi della depressione spesso si sovrappongono a quelli di altre patologie come il disturbo d'ansia generalizzato, il disturbo bipolare o i disturbi psicotici. Per esempio, è basilare differenziare se i sintomi depressivi appartengono ad un quadro di depressione maggiore o ad un disturbo bipolare, in quanto la terapia e la prognosi sono completamente differenti. Il disturbo bipolare, infatti, è spesso sottodiagnosticato e, di conseguenza, non adeguatamente trattato. Inoltre, non è raro lo *switch* in episodi ipomaniacali o stati misti a seguito di terapie incongruenti. Un esempio sono i disturbi depressivi nei giovani, la cui presentazione può essere subdola o ascrivibile ad altra patologia, non per forza la depressione. Attenzione, quindi, ai pazienti adolescenti che riferiscono distrazione, disturbi del sonno, interesse diminuito nei confronti delle attività o calo del rendimento scolastico e della concentrazione. La famiglia stessa può essere un'utile fonte di informazioni a completamento dell'anamnesi. In caso di dubbio, è sempre utile il confronto con la figura dello psichiatra, per confermare la diagnosi e per pianificare il trattamento appropriato. Nell'anziano, invece, la depressione costituisce un fenomeno complesso, perché riguarda fenomeni biologici, socio-ambientali e psicologici. Spesso entra in diagnosi differenziale con la demenza senile, dato che memoria e capacità cognitive appaiono notevolmente compromesse, e si accompagna di frequente a marcata astenia o faticabilità, ipotesia e calo ponderale.

Un ulteriore fattore da valutare è la presenza o meno di altre patologie come l'ipotiroidismo, carenze vitaminiche, anemia, malattie neurologiche, effetti collaterali di farmaci (beta-bloccanti e corticosteroidi) e abuso di sostanze (alcol, droghe). In questo caso il medico di famiglia si avvale degli esami di laboratorio (emocromo, TSH, elettroliti) e di indagini strumentali per escludere patologie organiche.

Gestione e trattamento

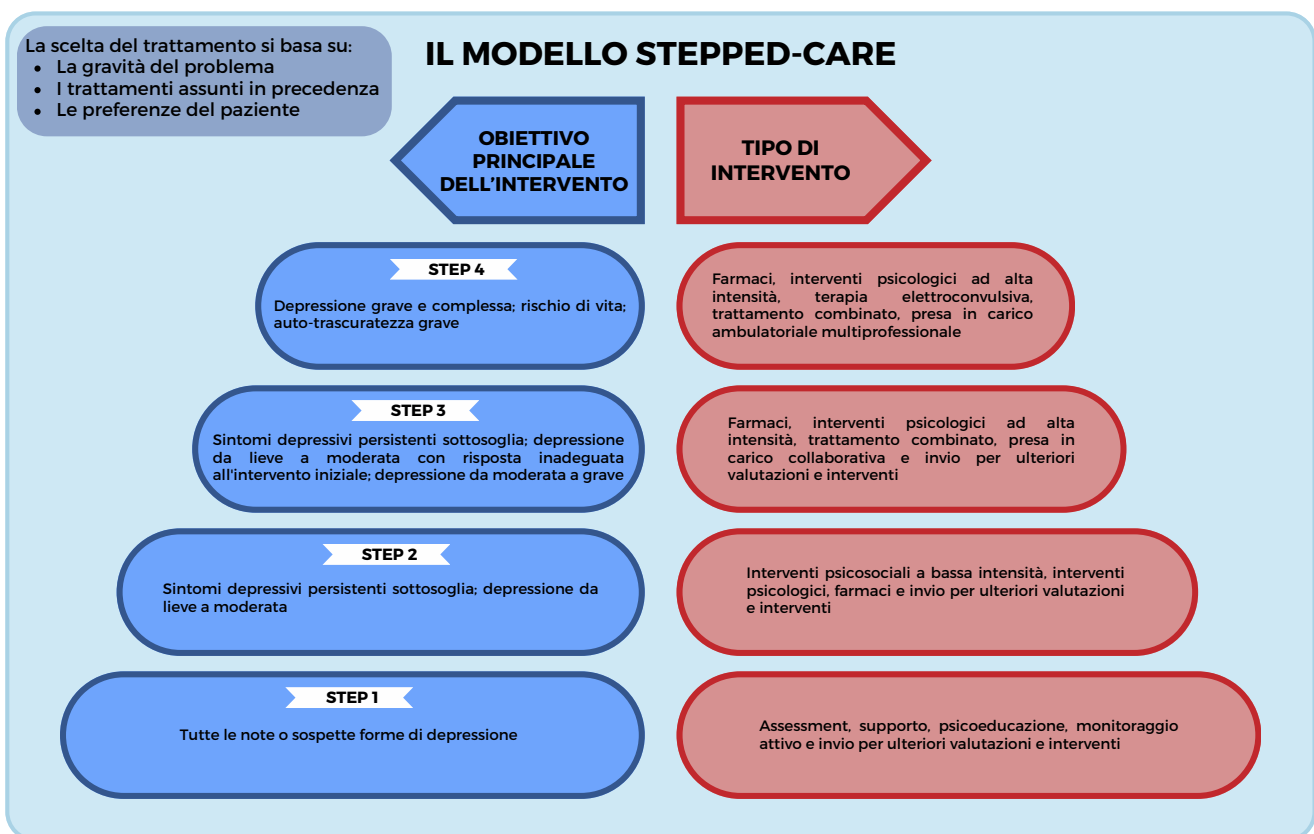
Una volta confermata la diagnosi di depressione, il piano di trattamento deve essere concordato e personalizzato in base alle esigenze specifiche del paziente. Ad esempio, bisogna considerare la sua risposta, le possibili interazioni farmacologiche e gli effetti collaterali. Inoltre, è importante monitorare regolarmente il paziente per valutare l'efficacia del trattamento e apportare le eventuali modifiche. Per aiutare a gestire le aspettative del paziente ed evitare l'abbandono della terapia, è fondamentale informarlo ed educarlo prima di prescrivere un antidepressivo. A tal fine è utile che il medico di famiglia indaghi le preoccupazioni e i dubbi del paziente preventivamente, spieghi le ragioni della prescrizione, i benefici attesi, i potenziali rischi, gli effetti collaterali, lo sviluppo graduale dell'azione del farmaco e i sintomi da sospensione. Inoltre, è molto importante chiarire la necessità di continuare il trattamento anche dopo la remissione dei sintomi e di prolungarlo per tutta la vita, qualora sia necessario.

Il modello stepped-care

È un utile schema di intervento da applicare nella gestione della patologia, strutturato per livelli di intensità. In base alla gravità dei sintomi si sceglie l'intervento più efficace e meno invasivo. Nel caso in cui non si ottenga un effettivo beneficio da tale intervento, si passa a quello di livello superiore. Lo scopo è prendere in cura il maggior numero di persone e di ridurre quanto più possibile la sintomatologia.

Le terapie psicologiche sono particolarmente consigliate alle persone affette da sintomi depressivi a carattere subclinico. Sono soggetti fragili e più a rischio di peggioramento e/o di ricaduta. Alcuni esempi:

- pazienti con storia di disturbi d'ansia o depressivi;
- adolescenti, allo scopo di ridurre la probabilità di sviluppare nel tempo la dipendenza da sostanze e/o di commettere suicidio;
- anziani con polipatologie;
- i soggetti con sintomi sottosoglia associati ad un medio-alto di autolesionismo, di suicidio e di violenza verso gli altri.



Una psicoterapia molto efficace è quella cognitivo-comportamentale (CBT).

Essa offre un valido supporto ed è efficace nel trattamento della depressione sia come monoterapia che in associazione ai farmaci. Si è dimostrata valida anche nel ridurre il tasso di ospedalizzazione.

Monitoraggio e follow-up

Per monitorare l'andamento del trattamento è utile pianificare visite ambulatoriali ad intervalli di 2 o 4 settimane per i primi 3 mesi e poi a intervalli più lunghi, qualora la risposta sia positiva alla terapia. In caso di pazienti ad alto rischio suicidario, è consigliabile programmare visite di controllo più ravvicinate.

Anche in queste occasioni si utilizza il PHQ-9, per valutare i miglioramenti rispetto all'*assessment* iniziale. Il monitoraggio serve anche a prevenire le ricadute. Infatti, una volta che i sintomi risultano sotto controllo, il trattamento non dovrebbe essere interrotto bruscamente, ma dismesso in modo graduale sotto stretta supervisione medica. L'educazione continua del paziente nel riconoscere i segni precoci di ricaduta è fondamentale per consentire al medico di medicina generale di intervenire in modo tempestivo. In caso di depressione con fattori di rischio per ricaduta, le linee guida NICE consigliano di continuare l'assunzione degli antidepressivi per almeno 2 anni, a meno che non vi siano buone ragioni per ridurre il dosaggio, come effetti collaterali non tollerabili. Invece, i pazienti con storia di molteplici episodi di depressione che hanno mostrato una buona risposta al trattamento con gli antidepressivi, dovrebbero mantenere la stessa combinazione dopo la remissione del disturbo, se gli effetti collaterali sono tollerabili e accettabili.

GRAVIDANZA E DEPRESSIONE



Durante la gravidanza aumenta il rischio per lo sviluppo di un disturbo depressivo, soprattutto in presenza di una problematica psicologica preesistente. La gestione di questi casi richiede sempre un'attenta analisi. In base alla sintomatologia bisogna valutare la reale necessità della terapia farmacologica e il rapporto rischio-beneficio, che ne deriva. Secondo le linee guida NICE l'*assessment* riguarda la gravità dei sintomi, la presenza di rischio di suicidio, di pregresse patologie (anche psicologiche) e di supporto sociale e familiare, la risposta precedente al trattamento, lo stadio della gravidanza e il rischio di ricaduta. In base al caso si può decidere di cambiare il farmaco attuale in favore di un altro principio attivo con minor rischio di effetti avversi. In alternativa, si può abbinare un intervento psicologico ad alta intensità (CBT). Gli SSRI costituiscono il trattamento di prima linea della depressione in gravidanza, vanno utilizzati solo se necessari e alla dose minima efficace. Esiste, quindi, un rapporto di rischio-beneficio a favore dell'uso degli SSRI nelle pazienti in gravidanza affette da depressione grave, per cui è importante non interrompere il trattamento durante i 9 mesi, soprattutto in modo brusco.

Nel *post-partum* le madri affette da depressione spesso non chiedono l'aiuto necessario. Le motivazioni sono varie, tra cui l'imbarazzo e il senso di inadeguatezza. È fondamentale indagare se la neo-mamma abbia o meno un supporto familiare e prestare attenzione a tutti i segnali per differenziare il fisiologico *baby blues* dalla depressione *post partum*.

Si consiglia di contattare il medico di famiglia se il malessere va peggiorando, se interferisce con le attività quotidiane, se è insorto dopo un mese dal parto e persiste da più di due settimane.

Sfide e opportunità



In conclusione, la presa in carico di pazienti con sintomi depressivi nel *setting* della medicina generale richiede un approccio centrato sul paziente e che integri farmacoterapia, psicoterapia e supporto sociale. Il medico di famiglia riveste un ruolo fondamentale nell'identificazione precoce della malattia. Tra le principali sfide nella gestione della depressione vi sono certamente la mancanza di tempo durante le visite, la stigmatizzazione della malattia mentale e la resistenza dei pazienti a riconoscere e ad accettare il trattamento.

Per contrastare lo stigma associato alla malattia mentale è utile promuovere incontri informative per i pazienti e le loro famiglie, in modo da aumentare la comprensione della patologia e il supporto sociale.

La telemedicina può essere una risorsa preziosa per il medico di famiglia. Ne possono beneficiare i pazienti che hanno difficoltà a raggiungere l'ambulatorio, tramite le televisite che permettono di mantenere un contatto regolare. Inoltre, il teleconsulto offre al MMG la possibilità di confrontarsi con lo specialista riguardo a terapie complesse o a casi clinici gravi, che richiedono un rapido invio in ospedale.

Nell'ottica di un aumento delle richieste di accesso alle cure psichiatriche nei prossimi anni, sarebbe auspicabile la definizione di percorsi integrati tra i vari *stakeholder* che abbiano al centro il paziente e la programmazione di aggiornamenti regolari per i professionisti sanitari.

Sitografia essenziale:

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
2. https://www.iss.it/news-atterraggio?_com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_formDate=1718229373653&p_p_id=com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_mvcPath=%2Fsearch.jsp&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_redirect=https%3A%2F%2Fwww.iss.it%2Fnews-atterraggio%3Fp_p_id%3Dcom_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_keywords=DEPRESSIONE&com_liferay_portal_search_web_portlet_SearchPortlet_scope=this-site
3. <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression>
4. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007>
5. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC270097/>
7. <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>
8. <https://www.jwatch.org/na57470/2024/05/09/routine-screening-depression-primary-care-randomized-trial>

Antidepressivi: Lettura dei Dati di Prescrizione Territoriali dell'ULSS 6 e ULSS 9



I **disturbi mentali** rappresentano la principale causa di spesa sanitaria a livello mondiale; un'analisi condotta dal *Global Burden of Disease* ha evidenziato che nel 2019 i due principali disturbi mentali, causa di invalidità, sono stati la depressione e il disturbo d'ansia.

Obiettivo dell'analisi

- Determinare la prevalenza annuale** della depressione a partire dai trattamenti con farmaci antidepressivi (**periodo 2019-2023**);
- Valutare le caratteristiche anagrafiche** dei pazienti e la **tipologia di medicinali** prescritti;
- Stimare la durata della terapia** antidepressiva.

Metodologia utilizzata



Criteri di inclusione:

Dal data warehouse regionale (SAS-Studio) sono stati estratti, per il periodo 2019-2023, tutti i farmaci antidepressivi (N06A) erogati in regime di convenzionata a favore di persone con età maggiore o uguale a 18 anni residenti nell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera.



Criteri di esclusione:

- pazienti con prescrizione di duloxetina: assistiti diabetici con esenzione 013 (diabete) e/o in trattamento con almeno 3 confezioni di farmaci antidiabetici (A10A) presenti in ciascun anno.
- pazienti in trattamento con stabilizzanti dell'umore e/o antipsicotici con indicazione per la schizofrenia o disturbo bipolare.



Classificazione dei farmaci:

- antidepressivi triciclici (**TCA**)
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (**SSRI**)
- inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (**SNRI**)
- **altri antidepressivi**



Analisi dei dati

Sono state calcolate **prevalenza e durata della terapia**, successivamente è stata eseguita un'**analisi inferenziale**



Considerando l'utilizzo di almeno una confezione di farmaci antidepressivi, la **prevalenza annuale** di depressione nel 2023 si attesta attorno ad un valore del **6,5%**.

- Gli **SSRI** rappresentano la categoria di antidepressivi **maggiormente prescritti** (circa il **60%**). Nell'anno 2023 l'uso di questi farmaci si è ridotto del **-5%**.
- Nel 2023 le prescrizioni di **vortioxetina** sono quasi **raddoppiate** rispetto al 2019 (**+90%**).
- L'impiego delle **altre classi** di antidepressivi (TCA, SNRI, altri antidepressivi) è rimasto **costante nel tempo**.

La **durata** delle terapie antidepressive è **maggiore** nella fascia **65-79 anni**. Nei soggetti più giovani con età <64 anni e negli ultraottantenni la durata è più contenuta.

5. Antidepressivi: Lettura dei Dati di Prescrizione Territoriali dell'Ulss 6 e Ulss 9

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
L. Trentin - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
A. Trotter - Scuola di Specializzazione in Farmacia Ospedaliera, Università di Padova
R. Joppi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
F. Bano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea

INTRODUZIONE

I disturbi mentali rappresentano la principale causa di spesa sanitaria a livello mondiale; un'analisi condotta dal *Global Burden of Disease* ha evidenziato che nel 2019 i due principali disturbi mentali, causa di invalidità, sono stati la depressione e il disturbo d'ansia. [1]

Studi di letteratura hanno inoltre dimostrato che la presenza di una diagnosi di depressione riduce la qualità della vita in maniera più significativa di eventi quali il divorzio e l'indebitamento ed è correlata ad un aumentato rischio di mortalità, oltre per il rischio suicidario, anche per patologie cardiovascolari e per una prognosi peggiore nei pazienti oncologici. [2-4]

OBBIETTIVO DELL'ANALISI



Scopo del presente contributo è quello di:

- determinare la prevalenza annuale della depressione a partire dai trattamenti con farmaci antidepressivi (periodo 2019-2023);
- valutare le caratteristiche anagrafiche dei pazienti e la tipologia di medicinali prescritti;
- stimare la durata della terapia antidepressiva.

METODOLOGIA UTILIZZATA

Criteri di inclusione

Dal *data warehouse* regionale (SAS-Studio) sono stati estratti, per il periodo 2019-2023, tutti i farmaci antidepressivi (N06A) erogati in regime di convenzionata a favore di persone con età maggiore o uguale a 18 anni residenti nell'Ulss 6 Euganea e Ulss 9 Scaligera.

Criteri di esclusione

Allo scopo di identificare le persone che utilizzano i suindicati farmaci per patologie diverse dai disturbi depressivi sono state escluse le seguenti tipologie di soggetti:

- pazienti con prescrizione di duloxetina: assistiti diabetici con esenzione 013 (diabete) e/o in trattamento con almeno 3 confezioni di farmaci antidiabetici (A10A) presenti in ciascun anno;
- pazienti in trattamento con stabilizzanti dell'umore e/o antipsicotici con indicazione per la schizofrenia o disturbo bipolare: litio (N05AN01),

acido valproico (N03AG01), carbamazepina (N03AF01), lamotrigina (N03AX09), quetiapina a dosaggi >50 mg (N05AH04), olanzapina a dosaggi >2,5 mg (N05AH03), risperidone (esclusa la soluzione orale) (N05AX08), asenapina (N05AH05), aripiprazolo (N05AX12) e ziprasidone (N05AE04).

Per tutti questi farmaci sono stati considerati i seguenti flussi informativi: convenzionata, distribuzione diretta e DPC.

Classificazione dei farmaci

Nella presente analisi gli antidepressivi sono stati classificati nelle seguenti categorie:

- Inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine (N06AA) --> antidepressivi tricyclici (**TCA**);
- Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (N06AB): --> **SSRI**;
- Venlafaxina (N06AX16), desvenlafaxina (N06AX23) e duloxetina (N06AX21) --> inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (**SNRI**);
- Mianserina (N06AX03), trazodone (N06AX05), mirtazapina (N06AX11), bupropione (N06AX12), reboxetina (N06AX18) e agomelatina (N06AX22) --> **altri antidepressivi**.

Analisi dei dati

Per il calcolo della prevalenza, la popolazione di riferimento considerata (denominatore) è quella presente nelle tabelle ISTAT [5] mentre come popolazione affetta da depressione (numeratore) sono stati considerati i pazienti che nel corso di ciascun periodo, al netto dei criteri di esclusione, hanno ritirato almeno 1 confezione di farmaci antidepressivi (N06A) in ciascun anno di riferimento.

Per il calcolo della durata della terapia, sono stati selezionati i pazienti che nel 2023 hanno ricevuto almeno una confezione di farmaci antidepressivi e per questi sono state sommate le DDD per ciascun anno dal 2019 al 2023.

Per l'analisi inferenziale (*package* statistico utilizzato: *R-project*), al fine di individuare eventuali differenze anagrafiche di utilizzo dei farmaci, sono stati considerati i seguenti criteri:

- variabili quantitative continue con distribuzione normale: la significatività statistica è stata analizzata con il test t di *Student*;
- variabili quantitative non normalmente distribuite: è stato utilizzato il *Wilcoxon rank-sum* test;

- variabili categoriche: è stato utilizzato il test di Fischer o il test del chi-quadro.

PREVALENZA DELLA DEPRESSIONE

Considerando l'utilizzo di almeno una confezione di farmaci antidepressivi, la prevalenza annuale di depressione nel 2023 si attesta attorno ad un valore del 6,5% (**Figura 1a**). Questo valore risulta molto simile a quanto registrato dal "Progetto PASSI" dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che identifica, nella popolazione generale, una prevalenza di sintomi depressivi pari al 6,4%. [6]

Confrontando il periodo pandemico da SARS-CoV-2 (2020) e quello post-pandemico (2023), la prevalenza d'uso di questi medicinali è aumentata del +5,7%. Tale osservazione è in accordo con i dati di letteratura che rilevano come le restrizioni sociali dovute al *lockdown*, la chiusura di scuole e imprese, la perdita di mezzi di sussistenza e la diminuzione dell'attività economica hanno influenzato in modo sostanziale la salute mentale della popolazione. [7]

I dati evidenziano un'esposizione d'uso doppia a farmaci antidepressivi nelle donne (media: 8,6%) rispetto agli uomini (media: 3,9%) in tutte le fasce di età (**Figura 1b**). Tale differenza corrisponde a quanto rilevato da diversi studi osservazionali che stimano per il sesso femminile quasi un rapporto di 2:1 nella prevalenza puntuale di depressione *lifetime*. [8] Questo rapporto si mantiene costante per le diverse tipologie di disturbi depressivi quali la depressione unipolare, la distimia, la depressione atipica e la cosiddetta "depressione stagionale". [9]

I motivi alla base di questo fenomeno non sono ancora pienamente compresi e rimangono tutt'oggi oggetto di un acceso dibattito scientifico. Dai dati disponibili è probabile che tale differenza sia attribuibile ad una complessa interazione di fattori correlati non solo a una maggiore vulnerabilità genetica presente nelle donne ma anche a fattori ormonali responsabili della modulazione di numerosi sistemi di neurotrasmissione recettoriale tra i quali quello serotonergico, dopaminergico e GABAergico. Alcuni studi, inoltre, hanno dimostrato che gli uomini

presentano una risposta più adeguata a seguito di eventi stressanti per una migliore attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. [10] La prevalenza d'uso degli antidepressivi aumenta significativamente con l'età in tutto il periodo di osservazione (**Figura 1c**); se l'uso di questi farmaci interessa in media il 3,7% della popolazione più giovane (18-64 anni), tale percentuale sale al 9,8% nella fascia 65-79 anni e, addirittura, interessa 1 persona su 5 tra gli ultraottantenni (20,8%). Considerando la popolazione anagraficamente definita come anziani (età maggiore o uguale a 65 anni), la prevalenza d'uso degli antidepressivi osservata nell'anno 2023 risulta pari al 13,4%, un valore in accordo a quanto registrato nel progetto "PASSI d'Argento" dell'ISS per quanto riguarda il Veneto (10%) [11] ma decisamente sottostimato se si considera il dato di prevalenza della depressione stimato da recenti revisioni sistematiche di studi epidemiologici condotti in età geriatrica (range: 32-35%). [12-13]

Le motivazioni fisiopatologiche riguardo alla maggiore predisposizione del soggetto anziano a sviluppare episodi depressivi sono un fenomeno complesso che coinvolge le diverse aree cerebrali responsabili del controllo dell'umore quali la corteccia frontale (funzioni cognitive, attenzione), l'ippocampo ventrale (funzioni cognitive, memoria), il nucleo accumbens (risposta agli stimoli emotivi) e l'ipotalamo (regolazione del sonno, dell'appetito, dell'energia e della libido). Gli anziani possono manifestare diverse patologie che determinano una lesione delle suindicate aree quali eventi ischemici cerebrali e patologie neurodegenerative (es. Parkinson, demenza). In particolare, il danno ischemico presenta evidenze maggiori di causare depressione in età avanzata determinando deficit cognitivi che conducono alla manifestazione di episodi depressivi. [14] Infine, altri fattori di rischio sono responsabili della comparsa di depressione nella persona anziana quali la presenza di un dolore cronico, l'isolamento sociale, la perdita del ruolo o dello stato socio-economico e l'istituzionalizzazione. [15]

Figura 1a. Prevalenza dell'uso di farmaci antidepressivi nella popolazione generale (2019-2023).



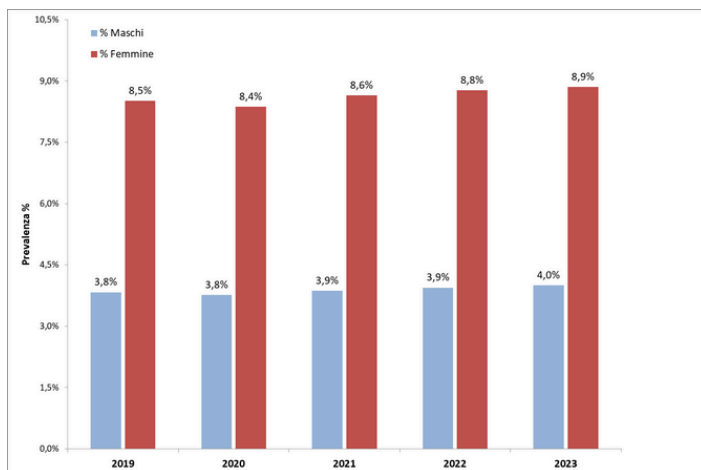


Figura 1b. Prevalenza dell'uso di farmaci antidepressivi per sesso (2019-2023).

TIPOLOGIA DI ANTIDEPRESSIVI PRESCRITTI

Come evidenziato nella **Figura 2**, l'analisi della serie storica dei dati di prescrizione rileva quanto segue:

- gli SSRI rappresentano la categoria di antidepressivi maggiormente prescritti (circa il 60%). Nell'anno 2023 l'uso di questi farmaci si è ridotto del -5%;
- nel 2023 le prescrizioni di vortioxetina sono quasi raddoppiate rispetto al 2019 (+90%);
- l'impiego delle altre classi di antidepressivi (TCA, SNRI, altri antidepressivi) è rimasto costante nel tempo.

I su indicati dati sono in accordo a quanto osservato dall'ultimo rapporto Osmed di AIFA che evidenzia, a livello nazionale, il maggior ricorso per la classe degli SSRI (70%) e l'incremento dell'uso di vortioxetina. [16] Come si evidenzia dalla **Tabella 1**, nella popolazione analizzata esiste una differenza di genere, a favore del sesso femminile, nell'utilizzo di antidepressivi SSRI (OR=1,21; IC95%: 1,14-1,21), SNRI (OR=1,16; IC95%: 1,12-1,20) e TCA (OR=1,55; IC95%: 1,48-1,62). A questo proposito è doveroso sottolineare come numerosi studi suggeriscano una migliore risposta agli SSRI nelle donne rispetto agli uomini mentre non si osserva alcuna differenza di efficacia per SNRI e TCA nei due sessi. [17] Per contro, la vortioxetina è maggiormente utilizzata nei maschi in quanto nella letteratura questa molecola viene descritta a basso rischio di effetti collaterali sulla sfera sessuale a causa del suo particolare meccanismo d'azione che include sia una modulazione diretta dei recettori serotoninergici sia l'inibizione del trasportatore della serotonina. [18] Esistono anche significative differenze nell'uso di antidepressivi nelle diverse fasce di età (**Tabella 2**); SSRI, SNRI e TCA sono maggiormente utilizzati nei soggetti "più giovani" (18-79 anni) mentre vortioxetina è prescritta più frequentemente nei soggetti ultraottantenni (OR=1,24; IC95%: 1,18-1,30).

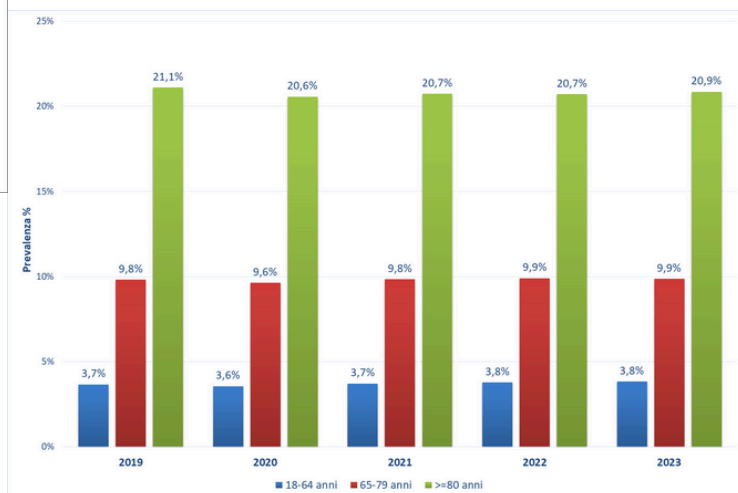


Figura 1c. Prevalenza dell'uso di farmaci antidepressivi per fasce di età (2019-2023).

Su questo aspetto è importante sottolineare che gli antidepressivi SSRI sono generalmente considerati farmaci efficaci e sicuri sia negli adulti che negli anziani affetti da depressione maggiore e che la maggior parte delle linee guida li raccomanda come trattamento farmacologico di prima scelta anche in età geriatrica. [19] Tuttavia, i soggetti anziani possono essere particolarmente vulnerabili alla comparsa di reazioni avverse da SSRI (es. iponatriemia, cadute, sanguinamenti gastrointestinali) correlate all'invecchiamento, alla presenza di comorbidità e a interazioni farmacologiche con altri medicinali assunti. In maniera analoga, problemi di sicurezza e tollerabilità negli anziani sono ancora maggiori per gli antidepressivi TCA e SNRI. Il maggior ricorso all'uso di vortioxetina nei soggetti con età ≥ 80 anni potrebbe essere dettato sia da evidenze disponibili sul miglioramento delle funzioni cognitive (nel breve termine) in pazienti con depressione maggiore sia da una presunta migliore tollerabilità di questa molecola nei soggetti anziani. [20] Tuttavia, a questo proposito, è doveroso segnalare che un recente *trial* controllato e randomizzato (studio VESPA) ha evidenziato che vortioxetina non presenta un migliore profilo di tollerabilità rispetto agli SSRI negli anziani con disturbo depressivo maggiore e che, ipotetici vantaggi della vortioxetina sui sintomi cognitivi legati alla depressione potrebbero essere messi in discussione. [21]

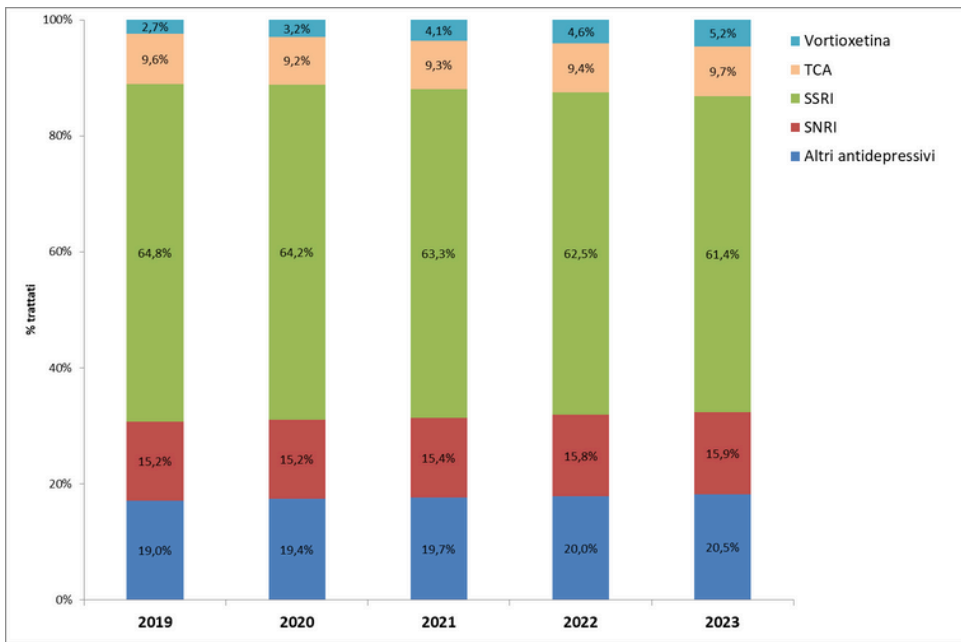


Figura 2. Tipologia di antidepressivi utilizzati (2019-2023).

	% Femmine	% Maschi	OR (IC _{95%})
SSRI	69,1%	65,6%	1,21 (1,14-1,21)
SNRI	20,0%	17,6%	1,16 (1,12-1,20)
TCA	14,0%	9,5%	1,55 (1,48-1,62)
Vortioxetina	6,8%	8,0%	0,84 (0,80-0,89)
Altri antidepressivi	23,3%	28,0%	0,78 (0,75-0,80)

Tabella 1. Classi di antidepressivi per sesso.

	% >=80 anni	% 18-79 anni	OR (IC _{95%})
SSRI	61,7%	70,6%	0,67 (0,65-0,69)
SNRI	15,1%	20,9%	0,67 (0,64-0,69)
TCA	7,8%	14,6%	0,50 (0,47-0,52)
Vortioxetina	8,3%	6,8%	1,24 (1,18-1,30)
Altri antidepressivi	42,6%	17,5%	3,49 (3,38-3,59)

Tabella 2. Classi di antidepressivi per fascia di età.

DURATA DELLA TERAPIA ANTIDEPRESSIVA

La **Figura 3** evidenzia che la durata delle terapie antidepressive è maggiore nella fascia 65-79 anni con una mediana di trattamento pari a 840 giorni e un range interquartile molto ampio (IQR=240-1.620). Più "contenuta" è la durata registrata nei soggetti più giovani con età <64 anni (mediana: 600 giorni; IQR=142-1.372) e negli ultraottantenni (mediana: 598 giorni; IQR=120-1.400).

Su questo aspetto è doveroso evidenziare che, a tutt'oggi, non è nota la corretta durata della terapia di mantenimento nelle persone anziane in quanto pochi studi hanno esaminato questo problema con ampi intervalli che variano da 6 a 36 mesi. Pertanto, sulla base dell'indisponibilità di dati di letteratura non è possibile definire una raccomandazione in merito alla durata della terapia antidepressiva di mantenimento in età geriatrica. *Consensus* di esperti suggeriscono durate variabili da 1 o più anni sulla base del numero di episodi depressivi in anamnesi, della loro severità e della tollerabilità del trattamento. [22]

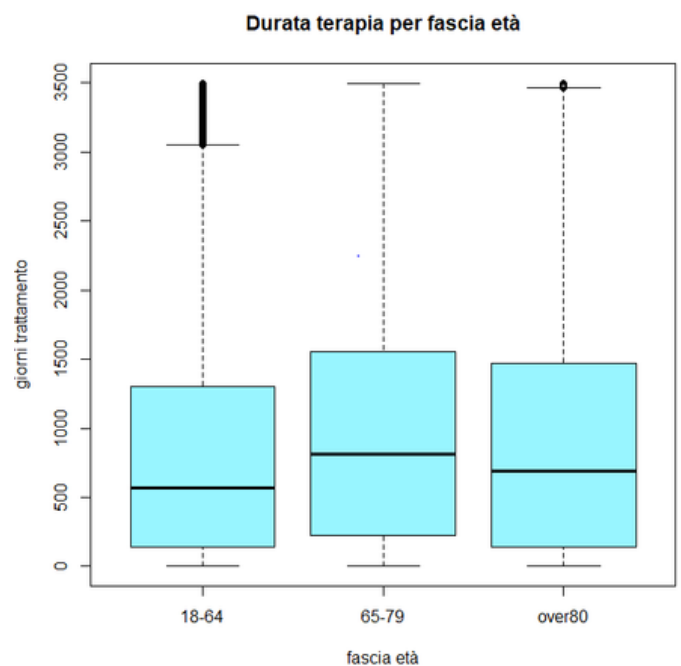


Figura 3. Giorni di terapia con farmaci antidepressivi per fascia di età.

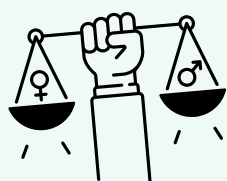
KEY MESSAGES

Partendo dal consumo di farmaci antidepressivi è possibile stimare sul territorio una **prevalenza annuale di sintomi depressivi pari al 6,5%**, valore analogo a quello stimato dall'ISS nella popolazione generale. Nel periodo post-pandemico la prevalenza di depressione è aumentata del **+5,7%**.



Le donne presentano una prevalenza doppia di uso di antidepressivi, a conferma dell'esistenza di una differenza di genere in merito ad una maggior frequenza di episodi depressivi in questa fascia di popolazione. L'esposizione a questi farmaci **aumenta con l'età** e interessa **1 paziente su 5** nei soggetti ultraottantenni.

Gli **SSRI** rappresentano i principi attivi prescritti in quasi i **2/3 della popolazione**. La **vortioxetina** è il farmaco che nel 2023 ha presentato un **raddoppio** dei trattati rispetto al 2019.



Esistono delle **differenze di genere** nell'uso di antidepressivi: SSRI, SNRI e TCA sono maggiormente prescritti nelle donne mentre la **vortioxetina** negli uomini. Quest'ultima molecola è inoltre più prescritta nei **grandi anziani** ancorché recenti dati di letteratura non abbiano dimostrato differenze in termini di tollerabilità ed efficacia rispetto agli SSRI.

L'analisi dei dati evidenzia durate di **terapia di mantenimento** prolungate, soprattutto nei soggetti **anziani**. Su questo aspetto si rileva la carenza di studi di letteratura che indichino la corretta durata della terapia per questi soggetti anche se, proprio la popolazione anziana, è quella maggiormente esposta agli effetti collaterali degli antidepressivi.



BIBLIOGRAFIA:

1. GBD 2019 Mental Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 137-50.
2. Gan Y, Gong Y, Tong X et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 371.
3. Cao H, Zhao H, Shen L. Depression increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9:913888. doi: 10.3389/fcvm.2022.913888.
4. Wang YE, Qiao J, Shi JF et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Mol Psychiatry* 2020; 25(7):1487-1499. doi: 10.1038/s41380-019-0595-x.
5. Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Demografia in cifre. Disponibile al sito: <https://demo.istat.it/app/?i=POS> (accesso verificato il 13.06.2024).
6. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza PASSI. Disponibile al sito: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione> (accesso verificato il 13.06.2024).
7. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet* 2021; 398: 1700-12.
8. Li S, Zhang X, Vai Y et al. Sex difference in incidence of major depressive disorder: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *Ann Gen Psychiatry* 2023; 22: 53. doi: 10.1186/s12991-023-00486-7.
9. Rapaport MH, Thompson PM, Kelsoe JR et al. Gender differences in outpatient research subjects with affective disorders: a comparison of descriptive variables. *J Clin Psychiatry*, 1995; 56(2):67-72
10. Kuehner C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* 2016. doi: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2).
11. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza PASSI d'Argento. Disponibile al sito: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/dati/depressione> (accesso verificato il 13.06.2024).
12. Zenebe Y, Akele B, Mulugeta W et al. Prevalence and determinants of depression among older age: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry* 2021; 20:55. doi: <https://doi.org/10.1186/s12991-021-00375-x>.
13. Cai H, Jin Y, Liu R et al. Global prevalence of depression in older adults: a systematic review and meta-analysis of epidemiological surveys. *Asian J Psychiatry* 2023. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2022.103417>.
14. Sekhon S, Patel J, Sapra A. Late-life depression. *StatPearls* 2023. Disponibile al sito: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551507 (accesso verificato il 13.06.2024).
15. Rodda J, Walker Z, Carter J. Depression in older adults. *BMJ* 2011; 343: 683-687.
16. Agenzia Italiana del Farmaco. L'uso dei farmaci in Italia: rapporto nazionale anno 2022. Disponibile al sito: www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf (accesso verificato il 13.06.2024).
17. Sramek JJ, Murphy MF, Cutler NR. Sex differences in the psychopharmacological treatment depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience* 2016; doi: <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/ncutler>.
18. Kelliny M, PE Croarkin, Moore KM et al. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 1193-1212. doi: 10.2147/TCRM.S55313.
19. The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Depression in adults: recognition and management. Updated. 2016. Disponibile al sito: www.nice.org.uk/guidance/ng222 (accesso verificato il 13.06.2024).
20. Huang C, Chang TS, C. Chieh-feng et al. Effect of vortioxetine on cognitive impairment in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022 Dec 12;25(12):969-78. doi: 10.1093/ijnp/pyac054.
21. Ostuzzi G, Gastaldon C, Tettamanti M et al. Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial. *eClinicalMedicine* 2024;69: 102491 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102491>.
22. Kok RM, Reynolds C. Management of depression in older adults: a review. *JAMA* 2017; 317(20):2114-2122. doi: 10.1001/jama.2017.5706.

Il trattamento della depressione nei Centri dei Servizi per Anziani

P. Toscano - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea



Obiettivo dell'analisi

Scopo del presente contributo è quello di analizzare la tipologia e l'entità della prescrizione di antidepressivi nella popolazione residente nei Centri Servizi Anziani (CSA) convenzionati con le Aziende Sanitarie dell'Ulss 6 e 9.

Metodologia utilizzata



Criteria di inclusione:

Dal *data warehouse* regionale (SAS-Studio) sono stati estratti, nel periodo gennaio-dicembre 2023 (12 mesi), i farmaci antidepressivi (ATC N06A) erogati dalle Farmacie Ospedaliere delle Aziende Ulss ai CSA convenzionati. I dati di consumo sono stati poi correlati alla popolazione in carico alle strutture attraverso un'estrazione delle giornate di presenza da Registro Unico della Residenza delle Aziende Ulss 6 e Ulss 9. I consumi sono stati espressi in DDD (dose definita giornaliera) e in DDD/100 giornate di presenza.

Risultati e discussione



Tipologia di farmaci utilizzati

Nel corso del periodo di osservazione i farmaci antidepressivi più prescritti negli ospiti residenti nei CSA sono risultati essere gli antidepressivi di seconda generazione, in particolare gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), (54% delle DDD consumate), seguiti dal trazodone, antidepressivo ad azione mista (18% delle DDD), e dalla mirtazapina (15% delle DDD). Gli inibitori della ricaptazione di noradrenalina e serotonina (SNRI) sono utilizzati nell'8% del totale, la vortioxetina e gli antidepressivi triciclici sono utilizzati in misura minore (3% e 1,5% rispettivamente) (**Figura 1**).

L'analisi per principio attivo evidenzia un ricorso spiccato a sertralina, trazodone e mirtazapina, con una prevalenza complessiva di DDD utilizzate per questi tre medicinali che supera il 60% (**Figura 2**). L'antidepressivo SSRI più utilizzato è la sertralina, seguito da paroxetina, citalopram ed escitalopram.



Analisi delle prescrizioni per CSA

L'analisi del consumo di antidepressivi per singolo CSA è stata effettuata correlando le DDD utilizzate alle giornate di presenza del periodo considerato, consentendo di definire un consumo mediano in DDD/100 giornate di degenza. La mediana del consumo totale di farmaci antidepressivi nei CSA analizzati risulta essere pari a 42 DDD/100 giornate di degenza in linea, se non più elevato, secondo quanto stimato da recenti studi¹ e dal rapporto Osmed sull'uso dei farmaci nella popolazione anziana (anno 2019), che ha stimato un consumo di antidepressivi negli ospiti delle case di riposo pari a 35,9 DDD/100 giornate². L'analisi dello scostamento del consumo mediano di antidepressivi dei singoli CSA denota una notevole variabilità nel comportamento prescrittivo, con una situazione che in alcuni casi si discosta percentualmente in maniera considerevole dal valore mediano (range: -72%;+131%) (**Figura 3**).

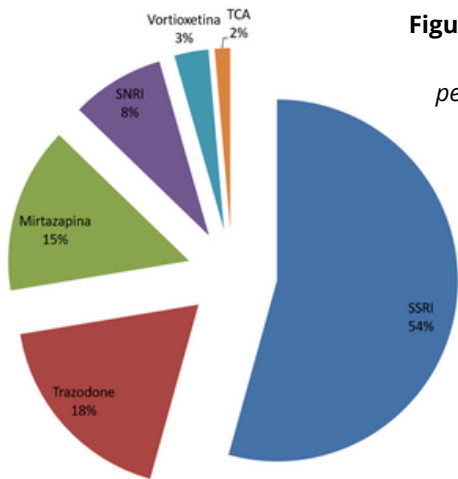


Figura 1 – Tipologia di antidepressivi utilizzati nei CSA (espressi in percentuale di DDD consumate).

Principio attivo	Tot. DDD	%	% cumul.
SERTRALINA	460.560	28,9%	28,9%
TRAZODONE	287.892	18,1%	47,0%
MIRTAZAPINA	236.910	14,9%	61,9%
PAROXETINA	153.876	9,7%	71,5%
CITALOPRAM	153.148	9,6%	81,1%
ESCITALOPRAM	88.526	5,6%	86,7%
DULOXETINA	74.452	4,7%	91,4%
VENLAFAXINA	58.428	3,7%	95,0%
VORTIOXETINA	48.522	3,0%	98,1%
AMITRIPTILINA	15.002	0,9%	99,0%
FLUOXETINA	9.016	0,6%	99,6%
CLOMIPRAMINA	6.749	0,4%	100,0%

Figura 2 – Tipologia di principi attivi prescritti nei CSA (espressi in % di DDD consumate).

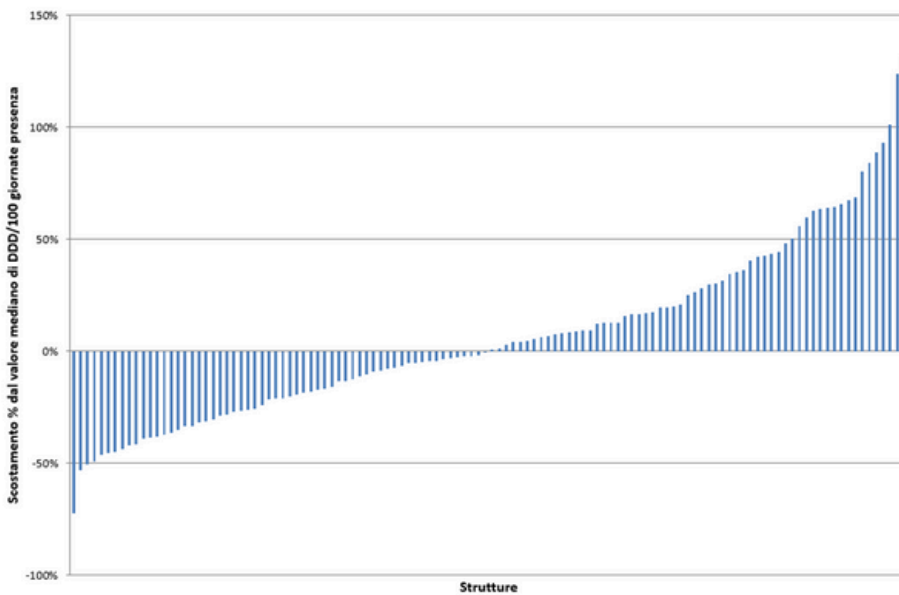


Figura 3 – Variabilità nella prescrizione degli antidepressivi nei singoli CSA, espressa in termini di scostamento percentuale dal valore mediano delle DDD/100 giornate di presenza.

KEY MESSAGES



L'analisi dei dati di consumo di **antidepressivi** nei Centri Servizi Anziani convenzionati con le Aziende Ulss 6 e Ulss 9 denota un **considerevole ricorso** a questa categoria di farmaci nei pazienti anziani ricoverati, con un consumo totale espresso in DDD/100 giornate di presenza che supera i dati nazionali.

La scelta del farmaco è orientata verso le **molecole considerate più sicure** in questa particolare popolazione, con predilezione per gli antidepressivi **SSRI** e poco ricorso ai triciclici. I dati di farmacovigilanza indicano, tuttavia, che anche gli antidepressivi di seconda generazione non sono scevri di effetti collaterali importanti, soprattutto nel paziente anziano fragile. [3]

L'elevata prevalenza dei trattati, insieme alla variabilità osservata nella prescrizione tra le diverse strutture, indica la **necessità** di interventi mirati alla **deprescrizione di questi farmaci, laddove non ritenuti indispensabili**, e nei casi in cui il beneficio può essere superiore al rischio associato

Bibliografia:

- 1.S. Zito, E. Poluzzi, A. Pierantozzi et al. Medication use in Italian nursing homes: preliminary results from the national monitoring system. Front. Pharmacol. 2023 14:1128605
- 2.Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci nella popolazione anziana in Italia. Rapporto Nazionale 2019. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. ISBN 9791280335159
- 3.Mallery L, MacLeod T, Allen M, et al. Systematic review and meta-analysis of second-generation antidepressants for the treatment of older adults with depression: questionable benefit and considerations for frailty. BMC Geriatr. 2019 19:306

6. Depressione: i dati di prescrizione, prevalenza e incidenza del network “MilleinRete” della SVEMG

Alessandro Battaglia, Bruno Franco Novelletto, Massimo Fusello
SVEMG – Scuola Veneta di Medicina generale

Introduzione

Scopo del presente articolo è descrivere la prevalenza, l'incidenza, i fenotipi clinici e i trend terapeutici associati alla diagnosi di depressione. La nostra indagine è stata condotta sul network MilleinRete.

Materiali e metodi

Il network epidemiologico MilleinRete [1], un prodotto della Scuola Veneta di Medicina Generale, istituita nel 2001 per scopi di formazione e ricerca [2], al 31 dicembre 2022 risultava alimentato dalle cartelle elettroniche di 74 Medici di Medicina Generale (MMG) distribuiti in sei province venete. Tale dataset, al 31 dicembre 2022, conteneva dati relativi a 130.563 assistiti di età maggiore di 6 anni, attivi nel corso dell'anno. Il campione presenta una struttura anagrafica altamente rappresentativa della popolazione veneta (dato ISTAT).

La casistica studiata in questa sede si riferisce a pazienti vivi ed attivi almeno per un giorno nell'anno solare 2022.

La diagnosi di depressione si è basata su 19 codici ICD9 [APPENDICE], di cui otto pertinenti a singoli episodi di depressione maggiore, otto a episodi ricorrenti di depressione maggiore e tre (la maggior parte delle diagnosi) a tutte le altre definizioni di depressione. Su parere specialistico, sono state eliminate dall'analisi le codifiche corrispondenti a: 298.0 Psicosi di tipo depressivo, 301.12 Disturbo di personalità depressivo cronico, tutto il gruppo «depressione in disturbo bipolare», tutto il gruppo «depressione e farmaci», tutto il gruppo «depressione e demenza».

L'incidenza è stata rilevata entro il periodo di *follow-up* di dieci anni concesso dal dataset, vale a dire dal 01 gennaio 2013 al 31 dicembre 2022. La prima diagnosi di depressione intercettata nel record entro il periodo di osservazione, identificava la data di *outcome*. Per ciascun paziente, l'ingresso nel *follow-up* ha coinciso con il 1° gennaio 2013 per soggetti già in carico a quella data o con la data della prima visita, per pazienti presi in carico in tempi successivi. La fine del *follow-up* ha coinciso per ciascun paziente con la data di *outcome*, con la data di censurazione per morte o per cambio del medico o, in assenza delle precedenti, con il 31 dicembre del 2022. Infine, in un modello di Cox bivariato accessorio è stata studiata l'interazione età del paziente/inizio dell'epidemia Sars-Cov2.

La prevalenza e i fenotipi di depressione sono stati analizzati considerando i pazienti depressi in carico per almeno un giorno nell'anno indice. La prevalenza storica nel decennio 2013-2022 è stata calcolata per ciascun anno solare, utilizzando al denominatore il numero di pazienti in carico per almeno un giorno nell'anno indice e come numeratore le diagnosi *lifetime* (ossia le diagnosi eseguite nella storia del paziente entro il 31 dicembre dell'anno indice). I fenotipi di depressione sono stati analizzati nei pazienti depressi in carico nel 2022.

I dati di prescrizione sono stati analizzati per le associazioni dei seguenti codici ATC: N06AA, N06AB, N06AG, N06AX, N05CD+N05CF+N05CH. Per ciascuna associazione è stata considerata la prevalenza prescrittiva nei pazienti depressi (almeno una prescrizione nell'anno indice) nel decennio 2013-2022 con un approccio *cross sectional*.

Infine, un modello di regressione logistica multivariata ha studiato, in un approccio *cross sectional*, l'associazione tra alcune caratteristiche del paziente depresso e la probabilità di essere esposto nel 2022 ad un trattamento farmacologico. Le covariate studiate erano: sesso, età al 30 giugno 2022, presenza di multimorbilità (espressa da un **Indice di Charlson ≥ 4**), durata della malattia (espressa dal numero di anni dalla prima diagnosi di depressione al 31 dicembre 2022), l'essere stato seguito dallo specialista (almeno una visita psichiatrica o un ricovero in psichiatria nell'anamnesi del paziente, registrati entro il 31 dicembre 2022). L'esposizione al farmaco (*endpoint* del modello) era definita dall'aver o meno ricevuto nel 2022 almeno una prescrizione di una delle molecole classificabili nelle classi ATC sopra citate.

Risultati

INCIDENZA

I tassi di incidenza sono stati valutati dal 2013 al 2022 in un *follow-up* di 911.940 anni-uomo. Per tutto il periodo il tasso complessivo di depressione corrisponde a 6,6 per 1.000 anni-uomo (8,6 nelle femmine e 4,4 nei maschi). Nei pazienti di età >25 anni l'andamento dei tassi è risultato ondivago; nei pazienti di età ≤ 25 anni il trend dei tassi annuali risulta in progressivo aumento fino al 2020 e in rapido aumento dopo il 2020, con una riduzione di pendenza nel 2022. L'inizio dell'epidemia ha comportato un aumento dei tassi, caratterizzato da una pendenza

maggiore per le età giovanili (test for interaction età/epidemia p=0,0001) (**Figura 1**).

PREVALENZA

La prevalenza annuale *lifetime* di pazienti depressi (caratterizzati da diagnosi di depressione condotta entro il 31 dicembre dell'anno indice) è aumentata del 34,7% dal 2013 al 2022 (6,44% nel 2013, 8,68% nel 2022). Nel sesso femminile la prevalenza risulta costantemente più elevata rispetto ai maschi (F=11,58% vs M=5,53%) (**Figura 2**). Nell'anno 2022 il bacino di utenza MilleinRete era rappresentato da 130.563 pazienti vivi e attivi per almeno un giorno, di età >6 anni, di cui 11.336 presentavano una diagnosi *lifetime* di depressione.

La prevalenza risultava massima nella fascia di età 75-84 anni; tuttavia la distribuzione nelle diverse fasce di età

presentava un andamento differente tra maschi e femmine. Infatti, nei maschi la prevalenza risulta monotonamente proporzionale all'incremento dell'età, mentre nelle femmine, dopo il picco della fascia 75-84 anni, si assiste ad un calo (**Figura 3**). Complessivamente nel 2022 il 14,6% dei pazienti in età geriatrica (65+) contro il 6,3% dei pazienti con età inferiore a 65 anni presentava una diagnosi *lifetime* di depressione. Inoltre, la prevalenza nell'anno 2022 risultava più elevata nei pazienti residenti in provincia, rispetto a quelli residenti in città (9,18% vs 8,42%), nei pazienti esenti ticket per reddito rispetto ai non esenti (13,81% vs 8,28%) e nei pazienti con morbidità più elevata rispetto ai pazienti in condizioni cliniche meno gravi (classe di Charlson Score ≥ 4 : 28,11% vs. classe di Charlson Score < 4 : 6,94%).

Figura 1 - Tassi annuali di incidenza per ogni tipo di depressione (per cento anni-uomo).

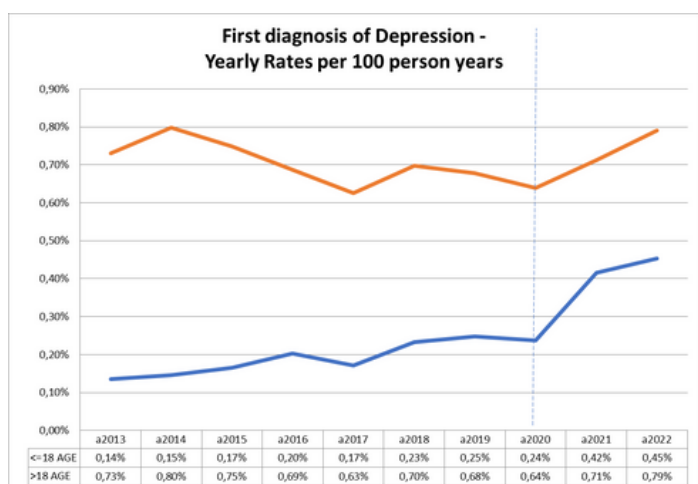


Figura 2 - Prevalenze annuali *lifetime* di ogni tipo di depressione (per cento persone).

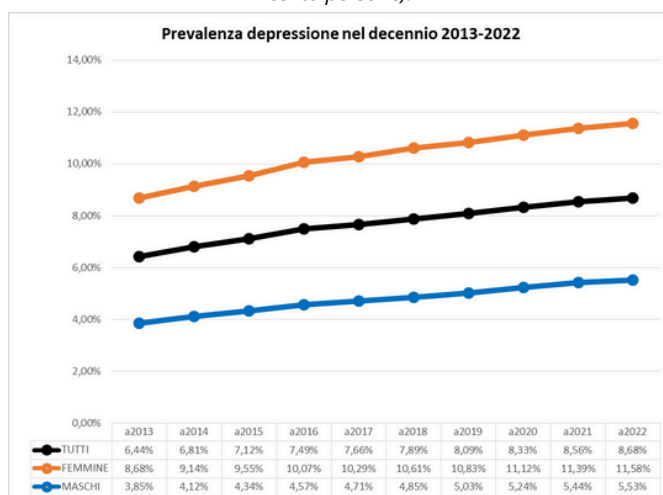
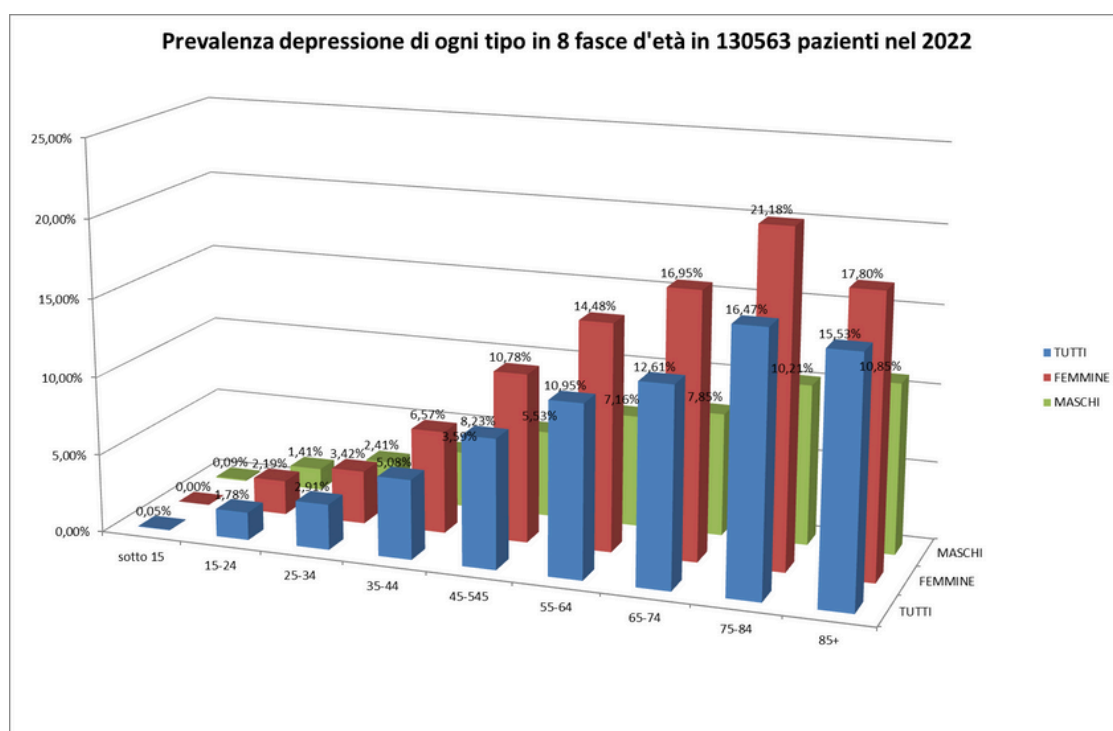


Figura 3 - Prevalenze *lifetime* (per cento persone) di depressione di ogni tipo in otto fasce di età (2022).



FENOTIPO DEL PAZIENTE DEPRESSO

Nella analisi del fenotipo il denominatore è rappresentato dagli 11.336 pazienti depressi intercettati. Le femmine rappresentano due terzi del campione (69,52% - **Figura 4**).

Complessivamente le 11.336 diagnosi *lifetime* di depressione intercettate nell'anno 2022 sono state codificate nel 94,1% dai casi (10.668/11.336) attraverso i codici 296.82, 300.4, 311 (voce: "Depressioni Altre", in cui rientrano le depressioni reattive); nel rimanente 5,89% (668/11.336) i pazienti avevano ricevuto più diagnosi, in tempi diversi, ma sempre associate ad episodi maggiori unici o ricorrenti (**Tabella 1**).

Tra tutti i pazienti con diagnosi *lifetime* nel 2022, il 18,1% (2.052/11.336) presentava nell'anamnesi, riferita al periodo 2013-2022, almeno una visita specialistica psichiatrica oppure almeno un ricovero in psichiatria. Il confronto tra i pazienti seguiti solo dal MMG e quelli esaminati almeno una volta dallo specialista dimostra distribuzione delle diagnosi assai diverse (**Tabella 1**).

La casistica seguita almeno una volta dagli psichiatri presenta una proporzione di Depressioni Maggiori, con episodio singolo o ricorrente, pari al 21,35% (438/2.052), mentre in quella seguita dal solo MMG la distribuzione di Depressioni Maggiori interessa il 2,4% delle diagnosi (230/9.284, $\chi^2[6] = 1,1e+03$ Pr = 0,000).

Figura 4 - Distribuzione dei due sessi nel campione di 11.336 pazienti depressi (2022).

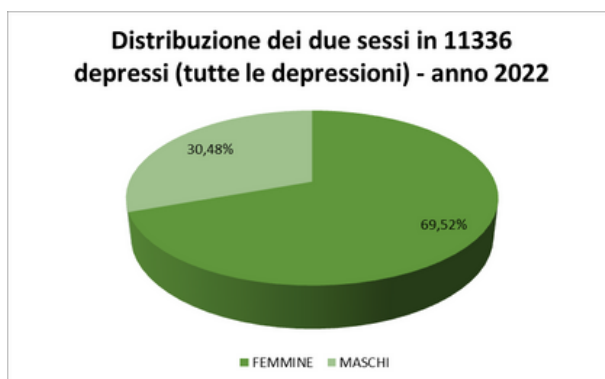


Tabella 1 - Distribuzione delle diagnosi in 11.336 pazienti con depressione *lifetime* (2022).

	DIAGNOSI MMG	DIAGNOSI SPECIALISTA	TUTTE
ALTRE DEPRESSIONI	9.054	1.614	10.668
	97.52%	78.65%	94.11%
EPISODIO MAGGIORE SINGOLO	135	193	328
	1.45%	9.41%	2.89%
EPISODIO MAGGIORE RICORRENTE	66	116	182
	0.71%	5.65%	1.61%
ALTRE + EPISODIO MAGGIORE SINGOLO	19	83	102
	0.20%	4.04%	0.90%
ALTRE + EPISODIO MAGGIORE RICORRENTE	10	39	49
	0.11%	1.90%	0.43%
EPISODIO MAGGIORE SINGOLO + EPISODIO MAGGIORE RICORRENTE	0	4	4
	0.00%	0.19%	0.04%
ALTRE + EPISODIO MAGGIORE SINGOLO + EPISODIO MAGGIORE RICORRENTE	0	3	3
	0.00%	0.15%	0.03%
TUTTE	9.284	2.052	11.336
	100.00%	100.00%	100.00%

Le fasce di età media e giovanile (<65 anni) e rispettivamente anziana (≥65 anni) sono rappresentate nel campione quasi alla pari (48,05% vs 51,95%, rispettivamente **(Figura 5)**).

Nell'ambito del campione di depressi la fascia di età più rappresentata è quella compresa tra 55-64 sia per i maschi, sia per le femmine **(Figura 6)**.

I pazienti depressi sono caratterizzati da un maggior

consumo di risorse sanitarie, riferite al medico di famiglia, rispetto ai pazienti non affetti da depressione: il numero di contatti annuali per ogni causa, di visite ambulatoriali e di telefonate risulta decisamente più elevato rispetto a pazienti non depressi. Anche la qualità della vita, prevedibilmente, per i depressi risulta peggiore come dimostra, indirettamente, il maggior consumo di farmaci ipnotici e ansiolitici **(Tabella 2)**.

Figura 5 - Distribuzione dell'età senile e non senile nel campione di 11.336 pazienti depressi (2022).

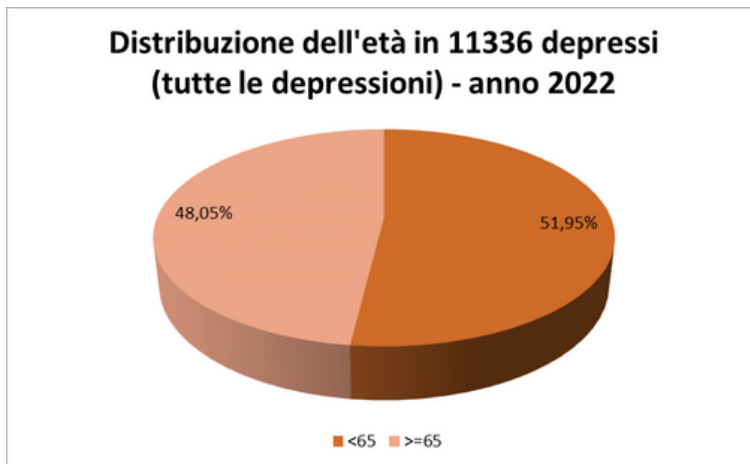


Figura 6 - Distribuzione delle fasce di età in 7.881 femmine e in 3.455 maschi affetti da depressione (2022).

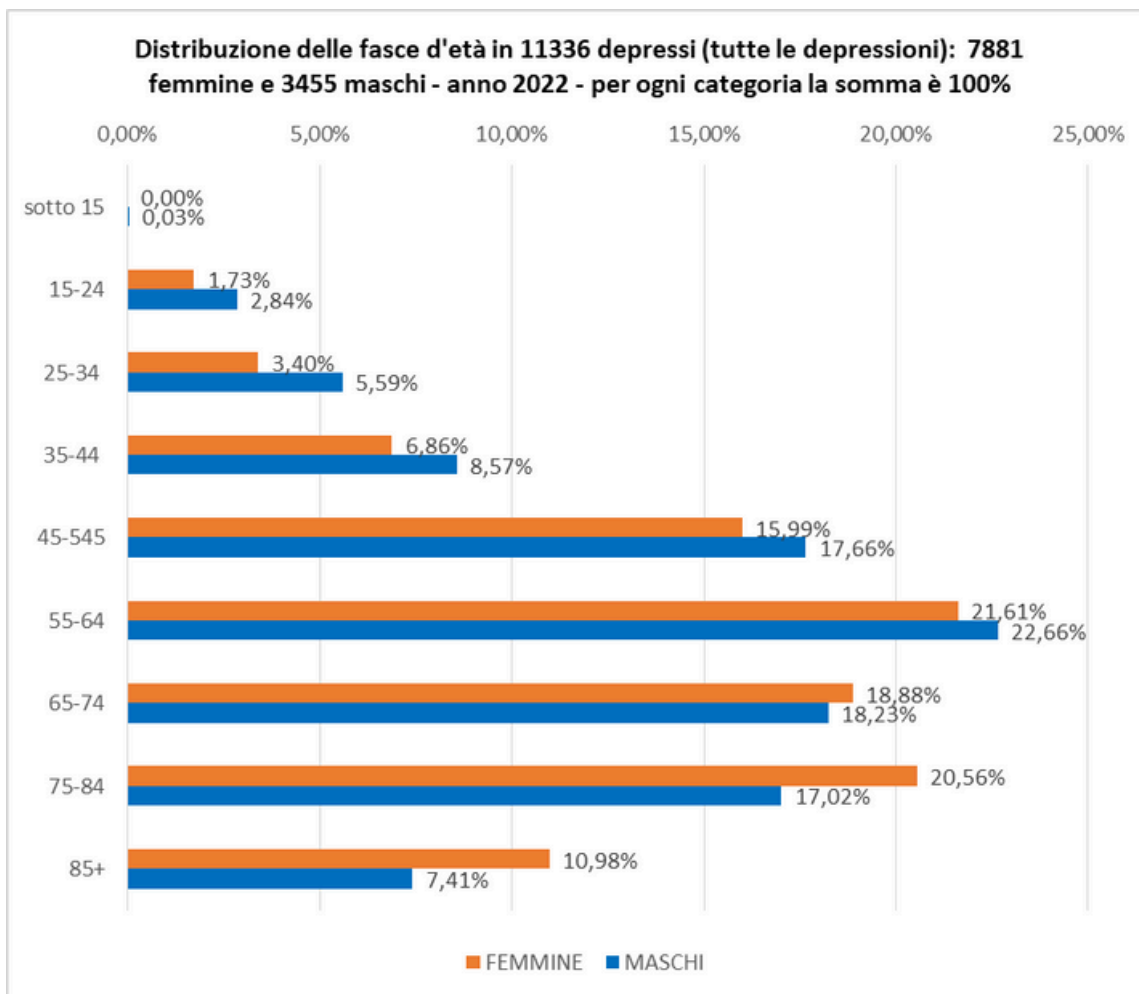


Tabella 2 - Indicatori di esito intermedio (consumo risorse) nei pazienti affetti e non affetti da depressione (2022).

INDICATORI ESITO INTERMEDIO (n. medio pro capite)	DEPRESSIONE NO N=119227	DEPRESSIONE SI N=11336	Mann-Whitney test
N. ANNUALE CONTATTI DA OGNI CAUSA	10.75 (12.13)	19.6 (16.1)	z= -68.17 p<0.0001
N. ANNUALE VISITE AMBULATORIALI	3.45 (4.93)	5.92 (6.8)	z= -49.6 p<0.0001
N. ANNUALE TELEFONATE	1.09 (2.29)	1.93 (3.45)	z= -34.57 p<0.0001
N. ANNUALE RICOVERI DA OGNI CAUSA	0.04 (0.23)	0.06 (0.3)	z= -11.22 p<0.0001
N. ANNUALE CONFEZIONI DI IPNOTICI	0.02 (0.32)	0.11 (0.79)	z= -26.46 p<0.0001
N. ANNUALE CONFEZIONI DI ANSIOLITICI	0.17 (1.18)	1.09 (3.25)	z= -82.03 p<0.0001

PRESCRIZIONI FARMACOLOGICHE

La **Figura 7** illustra la proporzione di pazienti depressi con almeno una prescrizione di antidepressivi dal 2013 al 2022. Sostanzialmente la percentuale di trattati risulta stabile nel tempo, interessando poco meno della metà dei pazienti con diagnosi di depressione.

La **Figura 8** illustra il numero medio di prescrizioni pro capite annuale nel periodo 2013-2022 per tutti i farmaci

antidepressivi. Esso risulta, sostanzialmente, costante nel corso degli anni con circa cinque confezioni all'anno. Nell'anno 2022, 5-157 pazienti depressi presentano almeno una prescrizione di antidepressivi (**Figura 9**): la **Figura 10** illustra la prevalenza di trattati nelle diverse fasce di età.

La distribuzione del numero di confezioni pro-capite è descritta per tutto il campione in **Figura 11**.

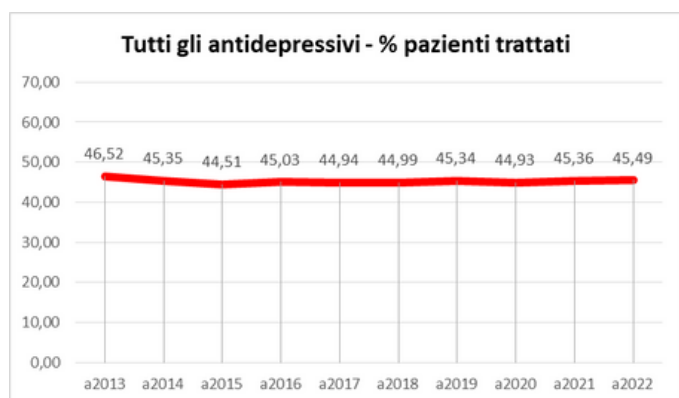


Figura 7 - Percentuali di pazienti con almeno una prescrizione – tutti i farmaci antidepressivi (2013-2022).

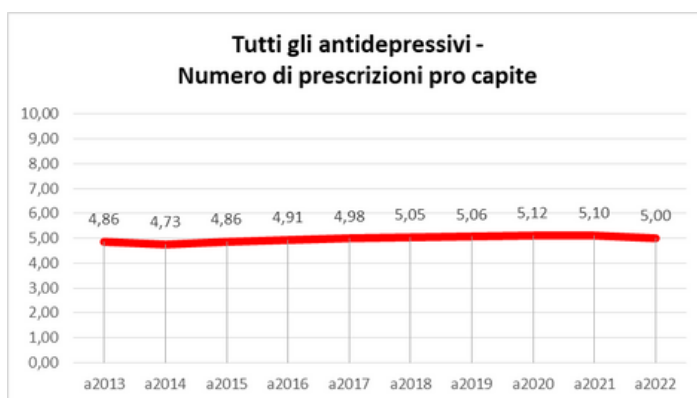


Figura 8 - Numero medio di prescrizioni pro capite nei pazienti depressi (tutti gli antidepressivi, 2013-2022).

Figura 9 - Percentuale di pazienti depressi con almeno una prescrizione (2022).

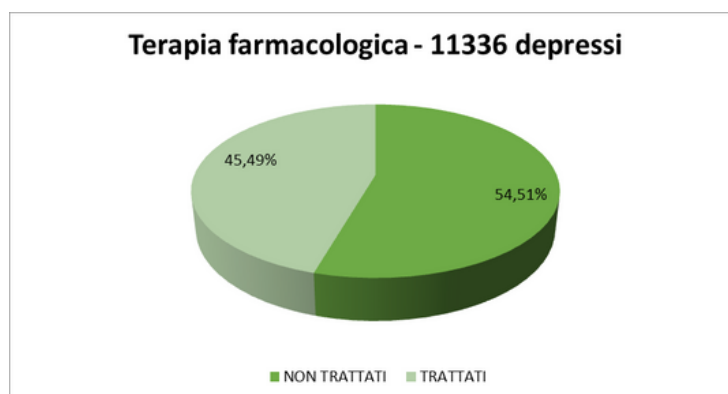


Figura 10 - Prevalenza di pazienti con almeno una prescrizione di antidepressivi in 8 fasce di età.

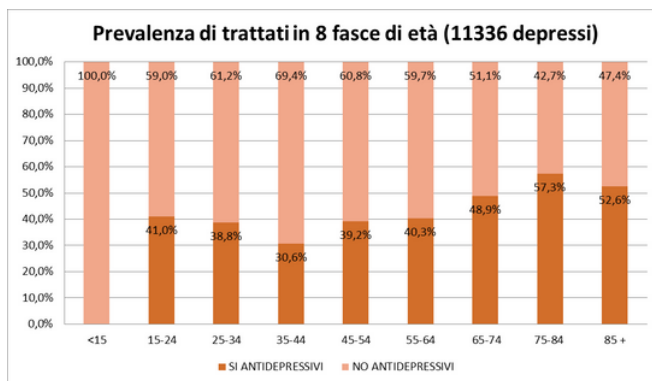


Figura 11 - Numero di confezioni di antidepressivi nel campione di depressi.

Le categorie diverse dallo zero identificano i quartili distributivi nei pazienti con almeno una prescrizione.

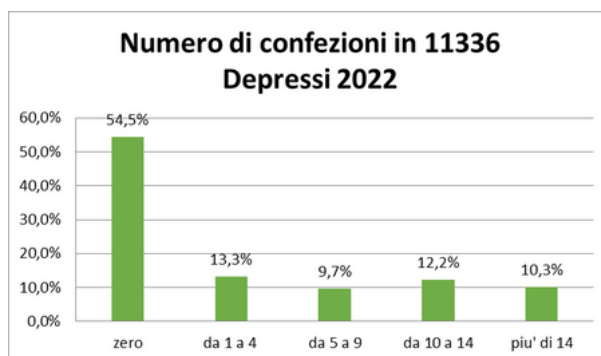


Figura 13 - Numero di confezioni di antidepressivi in due classi di età (non anziani e anziani).

Le categorie diverse dallo zero identificano i quartili distributivi nei pazienti con almeno una prescrizione.

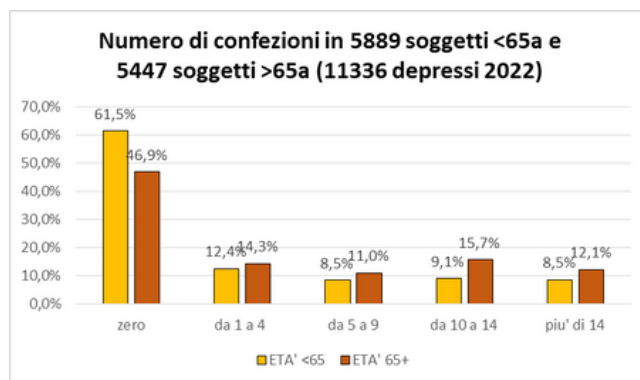
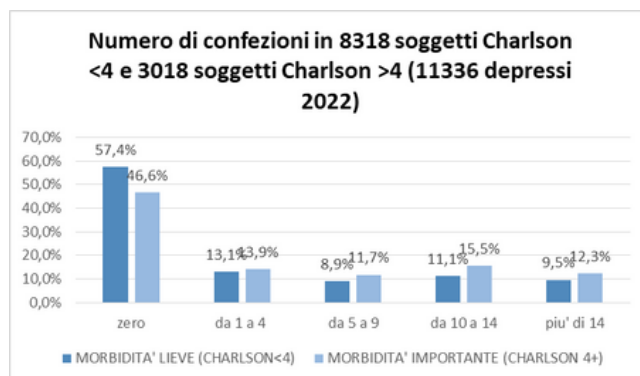


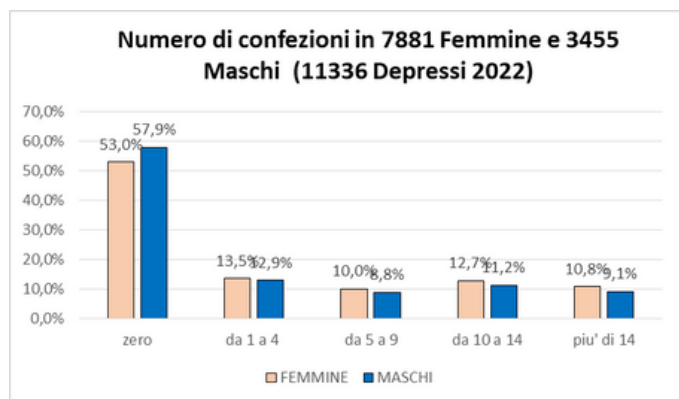
Figura 14 - Numero di confezioni di antidepressivi in due classi di morbidità (Charlson<4: morbidità lieve; Charlson 4+: morbidità importante). Le categorie diverse dallo zero identificano i quartili distributivi nei pazienti con almeno una prescrizione.



La distribuzione del numero di confezioni pro-capite nei due sessi è descritta in **Figura 12**, mentre quella per due classi di età (anziani vs. non-anziani) in **Figura 13** e per due classi di morbidità (morbidità lieve vs. morbidità importante) in **Figura 14**.

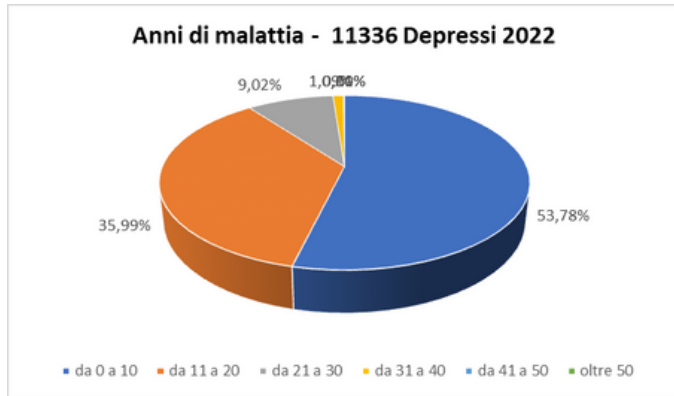
Figura 12 - Numero di confezioni di antidepressivi nei due sessi.

Le categorie diverse dallo zero identificano i quartili distributivi nei pazienti con almeno una prescrizione.



ANNI DI MALATTIA

La **Figura 15** illustra la distribuzione della durata della malattia nei 11.336 depressi considerati nell'analisi. Per la maggior parte di essi (89,78%) gli anni di depressione sono compresi entro un range da 0 a 20 anni.



ANALISI AGGIUSTATA DI PREDITTORI DI TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Il modello logistico multivariato ha dimostrato l'esistenza di associazioni significative sia tra log-odds di trattamento e tutti i predittori studiati sia la presenza di una interazione tra morbidità e durata della malattia. Ai test post-estimation sia la specificazione del modello [Pregibon hatsq $p=0,766$] sia la goodness of fit [Test di Hosmer-Lemeshow: χ^2 (df=8) = 9,91 $p=0,2713$] sono risultate eccellenti.

In particolare, il modello in oggetto ha dimostrato un odds di trattamento 29,6% maggiore nelle femmine rispetto ai maschi [OR= 1.296 (1.189-1.413)] e un odds di trattamento 249,8% maggiore nei pazienti seguiti dallo specialista rispetto ai pazienti senza visite o ricoveri di pertinenza psichiatrica nell'anamnesi [OR= 3.498 (3.144-3.891)].

Le relazioni tra probabilità di trattamento ed età e, rispettivamente, tra probabilità di trattamento e durata della malattia (con presenza in tal caso di una interazione con la morbidità), sono illustrate nelle **Figure 16 e 17**.

La **Figura 16** dimostra che le probabilità di ricevere un farmaco risultano massime nei soggetti sotto i 20 anni e nei soggetti tra 70 e 80 anni e minime nei soggetti appartenenti alla fascia 20-40 anni.

La **Figura 17** illustra come i pazienti di nuova diagnosi presentano la più alta probabilità di essere assegnati ad un trattamento; la probabilità cala progressivamente tra i 10 e i 15 anni dalla diagnosi, per poi risalire a partire dai 15 anni dalla diagnosi.

L'andamento generale risulta diverso nelle due classi di Charlson index, essendo il nadir della curva meno accentuato nei pazienti affetti da multimorbidità importante (**indice di Charlson 4+**).

NB: è doveroso sottolineare che questi risultati non sono frutto di una analisi longitudinale ma di un approccio cross.

Figura 16 - Regressione logistica multivariata (covariate: sesso, età, anni di malattia, comorbidità, pregressi ricoveri o visite specialistiche in ambiente psichiatrico). La relazione tra età e probabilità di trattamento si è dimostrata cubica (vedi testo), con maggior probabilità di trattamento nelle età più giovanili e nelle età più avanzate.

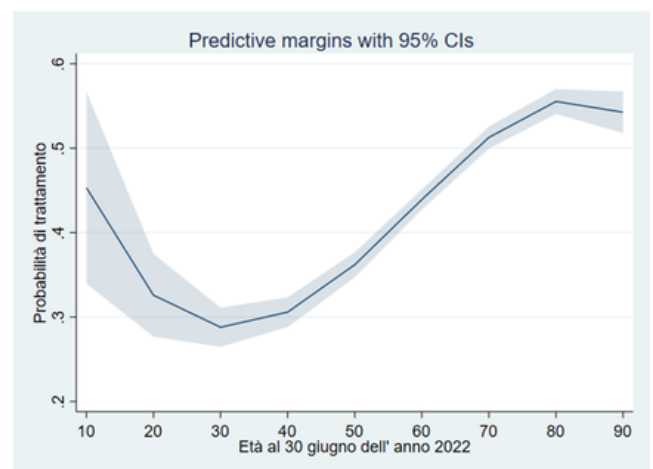
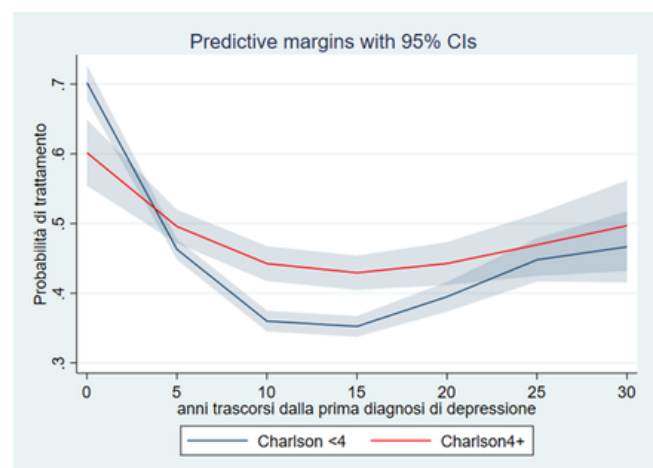


Figura 17 - Regressione logistica multivariata (covariate: sesso, età, anni di malattia, comorbidità, pregressi ricoveri o visite specialistiche in ambiente psichiatrico). La relazione tra anni di malattia e probabilità di trattamento si è dimostrata cubica, con interazione tra morbidità e durata della malattia (vedi testo).



Discussione

Sintesi dei dati MilleinRete

Le diagnosi di depressione eseguite dai medici MilleinRete riguardano quasi il 9% della popolazione: la prevalenza risulta doppia nelle femmine rispetto ai maschi; risulta più che doppia negli anziani rispetto ai giovani; risulta più alta in provincia che in città e risulta, infine, più alta negli esenti ticket per reddito rispetto ai non esenti.

Negli ultimi dieci anni i tassi di incidenza annuali presentavano un aspetto ondivago nelle classi di età non giovanili ma un lento e progressivo aumento nelle età sotto i 25 anni. Dopo l'inizio della pandemia l'incidenza è aumentata in tutte le classi di età ma in modo più ripido nelle età giovanili.

Poco meno della metà dei soggetti depressi risulta trattato con farmaci antidepressivi.

I soggetti di sesso femminile, i soggetti più giovani e quelli più anziani, i multimorbidi e i pazienti con consulenze specialistiche presentano, nelle analisi dei dati crudi, percentuali di trattamento più elevate.

Incidenza: confronto con la letteratura

L'incidenza di depressione rilevata in MilleinRete (6,6 casi per 1.000 anni-uomo; 8,6 nelle femmine) è pressoché sovrapponibile a quella riportata da dati *Health Search* (6,7 casi per 1.000 anni-uomo; 9 nelle femmine [4]).

Prevalenza: confronto con la letteratura:

Rispetto ai dati presenti in letteratura, che per il territorio riportano range di prevalenza molto ampi, la prevalenza rilevata in MilleinRete (8,68%) si colloca ad un livello intermedio. In una ricerca condotta su 27 Paesi europei dove la depressione è stata diagnosticata attraverso criteri formali (strumento PHQ-8) la prevalenza media di depressione era pari a 6,38%, con variazioni tra un Paese e l'altro molto importanti (dal 2,58% della repubblica Ceca al 10,33% dell'Islanda) [5]. Altri studi eseguiti nel *setting* delle cure primarie riportano range ugualmente molto ampi (tra il 2,2% e il 20%). [5,6,7,8]

La prevalenza rilevata in MilleinRete per rispetto alle età 65+ (14,6%) è abbastanza simile a quella riportata dall'ISTAT in un rapporto che riguarda gli anni 2015-2017, e pari al 12,0%; lo stesso rapporto sottolinea che in Italia la percentuale di anziani depressi è di tre punti percentuali superiore rispetto ai dati europei. [6]

In coerenza con tutti i dati di letteratura, anche nella nostra esperienza la prevalenza di depressione è risultata più elevata nelle femmine rispetto ai maschi.

Qualità delle diagnosi di depressione

I dati MilleinRete sono stati raccolti durante la normale attività professionale; il database non fornisce informazioni sulla modalità dei criteri diagnostici adottati di volta in volta.

Solo una diagnosi su cinque risulta validata da ricoveri o da visite specialistiche in ambito psichiatrico, erogate dal SSN (il database, peraltro, non consente di intercettare visite eseguite dai pazienti in regime libero professionale). Va inoltre rilevato che le codifiche ICD9 che riguardano la depressione, molto spesso contengono elementi che sono complessi e di migliore interpretazione specialistica, così da determinare il ricorso ad una semantica (e quindi una codifica) più generica da parte del medico di famiglia.

La diagnosi formale di depressione richiede tempo e strumenti adeguati. Probabilmente i questionari validati non vengono utilizzati in modo diffuso da parte dei medici di famiglia; tra i pazienti che non sono mai stati seguiti da psichiatri della Struttura Pubblica, il 98% delle diagnosi comprende praticamente episodi depressivi "non maggiori" mentre, nei pazienti visti almeno una volta dallo specialista, più di una diagnosi su cinque (21,35%) riguarda episodi singoli o ricorrenti di Depressione Maggiore.

Questi dati suggeriscono la necessità di una maggior diffusione, nell'ambito delle Cure Primarie, dell'utilizzo di strumenti validati per le diagnosi di depressione.

Esiti clinici: confronto con la letteratura

Esiste una complessa interazione tra salute fisica e mentale; la depressione è infatti spesso associata ad esiti di salute peggiori, a una peggior prognosi quoad vitam e quoad valetudinem e a una peggiore *Quality of Life* (QoL). [7] In coerenza con queste osservazioni, i depressi presenti nel dataset MilleinRete ricorrono maggiormente a visite mediche e a consulenze rispetto ai pazienti non depressi, presentano una maggior frequenza di ricoveri ospedalieri per ogni causa e una peggiore QoL, testimoniata da un maggior consumo di farmaci ansiolitici ed ipnotici.

Effetto della pandemia: confronto con la letteratura

L'effetto della pandemia e del *lockdown* sulla depressione è riportato da numerose fonti ed è confermato anche nella nostra esperienza. È interessante notare che il cut-off di età da noi utilizzato (25 anni) coincide con quello di un recente studio italiano che ha confermato la maggior vulnerabilità dei giovani rispetto agli adulti nei confronti delle sequele psicologiche legate alla pandemia. [3]

Percentuale di trattati: Confronto con la letteratura

Una ricerca condotta entro il *setting* delle Cure primarie riporta che il 7,8% delle visite dei medici di famiglia è giustificato da sintomi depressivi e che il 42% dei pazienti viene trattato farmacologicamente [9]: questi

dati sono coerenti con la proporzione di depressi trattati rilevata nella nostra esperienza. I nostri dati concordano anche con i risultati di una metanalisi [10], che riporta, per soggetti adulti depressi in nazioni ad alto livello socioeconomico, percentuali di trattamento pari 48,3% (43,0%-53,6%). Una metanalisi di studi osservazionali condotti su depressi di età ≤18 anni riporta, per queste età giovanili, percentuali di trattamento pari al 36% (29%-43%). [11] Il dato è sovrapponibile alla percentuale cruda osservata nel nostro campione (37,84%) ed è in coerenza con le predizioni del modello di regressione [Figura 16].

Alcuni dati di letteratura riportano per i soggetti depressi in età geriatrica una percentuale di trattati pari al 55%. [12] Questi dati sono molto simili a quelli prodotti dalla nostra ricerca. [Figura 10]

Regressione multivariata

Il modello logistico, pur con tutti i limiti di un approccio *cross-sectional* fornisce informazioni interessanti nei confronti dei rapporti tra probabilità di trattamento, età, e durata della malattia.

Nel modello, i soggetti in età giovanile, e quelli in età senile, risultano caratterizzati dalle probabilità più elevate. Molto verosimilmente una diagnosi di depressione in soggetti di giovane età seleziona pazienti potenzialmente in grado di sviluppare forme di depressione maggiore, con una maggior attenzione da parte dei medici nei confronti di un trattamento farmacologico precoce.

Analogamente, l'età avanzata risulta associata ad una maggior probabilità di trattamento: il vissuto esistenziale dell'anziano si concretizza, con ogni probabilità, in un maggior contributo a depressioni clinicamente importanti e tali da giustificare l'approccio farmacologico.

Inoltre, il modello logistico multivariato dimostra una maggior probabilità di trattamento nei pazienti di prima diagnosi rispetto ai pazienti con malattia più datata; con il

progredire degli anni di malattia il fenomeno si attenua per essere seguito, a distanza, da una risalita di minor entità.

Nei pazienti multimorbidi l'attenuazione della probabilità di trattamento nelle durate intermedie di malattia risulta meno rilevante grazie, probabilmente, al fatto che la multimorbilità, rappresentando un contributo importante allo stato di depressione, può costituire di per sé una condizione tale da giustificare una maggior persistenza dell'intervento.

Conclusioni

L'analisi condotta in MilleinRete riporta una prevalenza di depressione compresa entro i range presenti in letteratura e conferma l'importanza di questo problema clinico sul territorio, che, in base ai nostri dati, interessa la popolazione nella misura di quasi un paziente su dieci.

Il nostro bacino di utenza (rappresentato per l'anno 2022 da 130.563 cittadini) è altamente rappresentativo della struttura anagrafica ISTAT Veneta [1]; ciò consente una ragionevole inferenza delle diagnosi riportate dai medici MilleinRete alla popolazione generale.

La discrepanza tra la distribuzione delle singole diagnosi nei depressi seguiti solo dal MMG rispetto ai depressi esaminati, almeno una volta, dallo specialista suggerisce la necessità di implementare, in maggiore misura, l'utilizzo di strumenti diagnostici validati anche da parte del MMG.

Poco meno della metà dei pazienti depressi risulta trattato con farmaci antidepressivi, in coerenza con le proporzioni riportate da altre fonti.

Le probabilità di un trattamento farmacologico risultano più elevate nelle età giovanili, nelle età senili e nelle depressioni di diagnosi recente.

Bibliografia:

- [1] Franco Novelletto B, Fusello M, Battaglia A. Dieci anni di monitoraggio della Medicina Generale. Il progetto "MilleinRete" di Svemg - Quotidiano Sanità https://www.quotidianosanita.it/veneto/articolo.php?articolo_id=111038
- [2] <https://svemg.it/>
- [3] Del mastro M, Zamariola G Nature - Scientific Reports 2020 Depressive symptoms in response to COVID-19 and lockdown: a cross-sectional study on the Italian population | Scientific Reports (nature.com)
- [4] Salute mentale, quattro grafici e tre domande su depressione e consumo di farmaci Il Sole24Ore 10 ottobre 2022 Salute mentale, quattro grafici e tre domande su depressione e consumo di farmaci - Info Data (ilssole24ore.com)
- [5] Arias-de la Torre J et al Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study The Lancet - Public Health 2021 Prevalence and variability of current depressive disorder in 27 European countries: a population-based study - The Lancet Public Health
- [6] Mental-health.pdf Mental-health.pdf (istat.it)
- [7] Unützer J Strategies to Improve the Management of Depression in Primary Care Primary Care: Clinics in Office Practice Volume 39, Issue 2, June 2012, Pages 415-431 <https://www.sciencedirect.com/journal/primary-care-clinics-in-office-practice>
- [8] Zung WWK et al Prevalence of depressive symptoms in primary care. J Fam Pract. 1993;37:337-344. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8409886>
- [9] Stafford R S et al National Patterns of Depression Treatment in Primary Care The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry doi: 10.4088/pcc.v02n0603
- [10] Mekonen T. et al Estimating the global treatment rates for depression: A systematic review and meta-analysis Journal of Affective Disorders Volume 295, 1 December 2021, Pages 1234-1242 <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.038>
- [11] Wang S et al Treatment Rates for Mental Disorders Among Children and Adolescents A Systematic Review and Meta-Analysis JAMA Netw Open. 2023 Oct; 6(10): e2338174. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.38174
- [12] Medicina per tutti <https://www.medicinapertutti.it/argomento/la-depressione-nellanziano/>

APPENDICE - CODICI ICD9 Depressione Maggiore singolo episodio 296.2, 296.20, 296.21, 296.22, 296.23, 296.24, 296.25, 296.26 Depressione Maggiore episodio ricorrente 296.3, 296.30, 296.31, 296.32, 296.33, 296.34, 296.35, 296.36 Tutte le altre diagnosi di depressione 296.82, 300.4, 311

7. I COSTI DEI FARMACI ANTIDEPRESSIVI

U. Gallo - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
 M. Mantoan - Direzione Farmaceutico, Protesica, Dispositivi Medici, Regione del Veneto
 R. Ressa - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera
 B. Starinieri - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 9 Scaligera



Si riporta di seguito l'analisi dei costi per ciascuno dei farmaci antidepressivi

ATC	PRINCIPIO ATTIVO	SPECIALITÀ	PREZZO RIFERIMENTO O AL PUBBLICO	N. CPR	COSTO/UNITÀ	COSTO 28 GG (DOSE MINIMA)
N06AX26	VORTIOXETINA	VORTIOXETINA*28CPR 5 MG	16,27 €	28	0,58 €	16,27 €
		VORTIOXETINA*28CPR 10 MG	32,54 €	28	1,16 €	32,54 €
N06AX16	VENLAFAXINA	VENLAFAXINA*14CPS 75 MG	5,60 €	14	0,40 €	11,20 €
		VENLAFAXINA*28CPS 37,5 MG	5,60 €	28	0,20 €	5,60 €
		VENLAFAXINA*28CPS 75 MG	9,18 €	28	0,33 €	9,18 €
		VENLAFAXINA*28CPS 150 MG	18,41 €	28	0,66 €	18,41 €
N06AX21	DULOXETINA	DULOXETINA*28CPS 60 MG	16,51 €	28	0,59 €	16,51 €
N06AB03	FLUOXETINA	FLUOXETINA*28CPS 20 MG	6,10 €	28	0,22 €	6,10 €
N06AB04	CITALOPRAM	CITALOPRAM*28CPR 20 MG	6,29 €	28	0,22 €	6,29 €
		CITALOPRAM*14CPR 40 MG	6,29 €	14	0,45 €	12,58 €
N06AB05	PAROXETINA	PAROXETINA*28CPR 20 MG	6,49 €	28	0,23 €	6,49 €
N06AB06	SERTRALINA	SERTRALINA*30CPR 50 MG	6,00 €	30	0,20 €	5,60 €
		SERTRALINA*30CPR 100 MG	11,99 €	30	0,40 €	11,19 €
N06AB08	FLUVOXAMINA	FLUVOXAMINA*30CPR 50 MG	5,00 €	30	0,17 €	4,67 €
		FLUVOXAMINA*30CPR 100 MG	11,00 €	30	0,37 €	10,27 €
N06AB10	ESCITALOPRAM	ESCITALOPRAM*28CPR 10 MG	7,80 €	28	0,28 €	7,80 €
		ESCITALOPRAM*28CPR 20 MG	16,38 €	28	0,59 €	16,38 €
N06AX12	BUPROPIONE	BUPROPIONE*30CPR 150 MG	23,72 €	30	0,79 €	22,14 €

8. Profilo di sicurezza dei farmaci antidepressivi

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA IN ITALIA

E. Draghi - UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale Ulss 6 Euganea
S. Frontalini - Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Veneto



L'andamento delle segnalazioni di sospette reazioni avverse (sADR) aventi come sospetti i farmaci antidepressivi (AD) - Classe Anatomica Terapeutica Chimica (ATC) N06AA (inibitori non selettivi della ricaptazione delle monoamine), N06AB (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), N06AX (altri antidepressivi) - inserite nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) negli ultimi 10 anni (periodo di interesse dal 1/01/2013 al 20/10/2023), viene riportato in **Figura 1**. Il numero di segnalazioni di sADR associate agli AD, in Italia, segue un andamento

simile a quello osservato per tutte le altre categorie di farmaci, con un sensibile incremento negli anni 2018-2019, una forte riduzione durante gli anni della pandemia e una parziale ripresa nell'ultimo periodo. [1] Come emerge dall'analisi delle segnalazioni per classi di AD presentata nella **Figura 2**, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) rappresentano la categoria di AD più frequentemente segnalata; si tratta di un dato atteso e coerente con l'elevato consumo di questo gruppo di AD rispetto agli altri. [2]

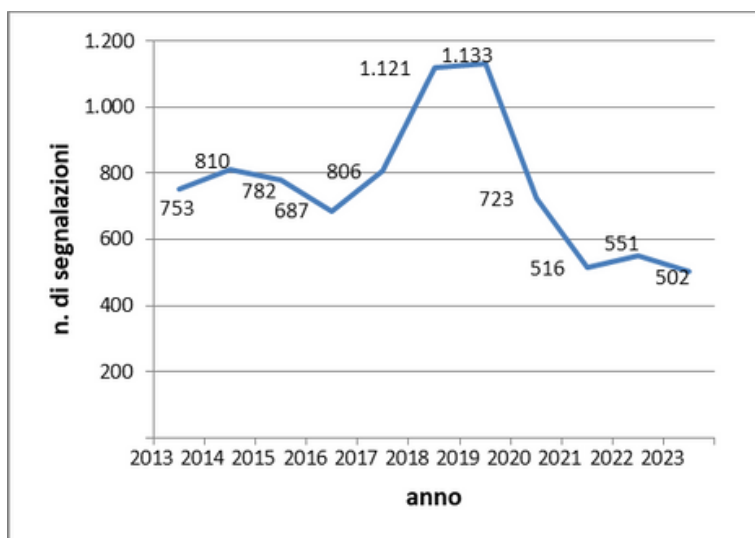
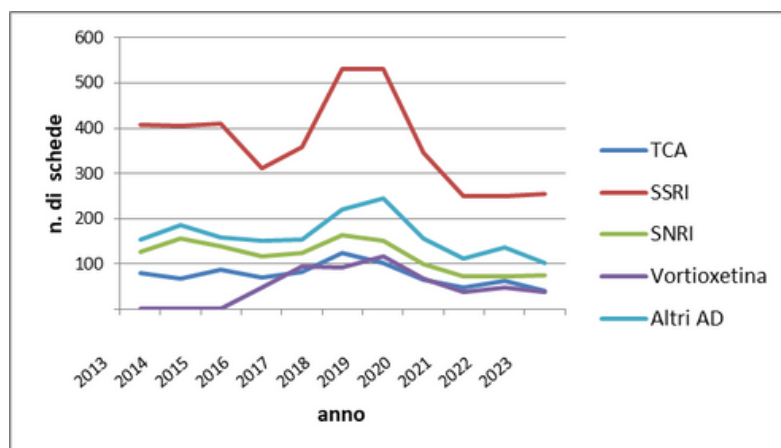


Figura 1. Andamento delle segnalazioni di sADR, aventi per sospetto un farmaco della classe degli antidepressivi, relative al territorio nazionale, nel periodo 1/01/2013 - 20/10/2023. Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

Figura 2. Andamento delle segnalazioni di sADR da antidepressivi suddivise per classi, relative al territorio nazionale, nel periodo 1/01/2013 - 20/10/2023.

Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

Legenda grafico 2: "TCA"= Antidepressivi Triciclici; "SSRI"= Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; "SNRI"= Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina; "Altri AD"= Altri Antidepressivi



Nel periodo di interesse i principi attivi con un numero maggiore di segnalazioni sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). In particolare, i principi attivi più segnalati sono sertralina e paroxetina con più di

mille segnalazioni ciascuna (**Tabella 1**); anche in questo caso si tratta di un dato atteso e coerente con l'elevato consumo di questi principi attivi rispetto agli altri. [2]

ANALISI DELLE SEGNALAZIONI DI FARMACOVIGILANZA IN VENETO

L'analisi delle segnalazioni delle sADR aventi come sospetti i farmaci antidepressivi (ATC N06AA, N06AB e N06AX), inserite nella RNF negli ultimi 10 anni (periodo di interesse dal **1/01/2013** al **20/10/2023**), appartenenti alla regione Veneto, vede al primo posto, come classe di farmaci più segnalata, quella degli SSRI con un totale di 221 le schede. Tra queste schede, il 28% ha riportato almeno una sADR grave (**Tabella 2**). Nel sistema di farmacovigilanza una sADR si definisce grave se causa una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione/ricorso al pronto soccorso, pericolo di vita, invalidità grave o permanente, anomalie congenite, decesso. Rientrano fra le sADR gravi anche quelle classificate come "altra condizione clinicamente rilevante", in quanto relative a eventi clinicamente importanti che non determinano necessariamente una delle suddette condizioni.

Analogamente a quanto già visto nel contesto italiano, anche nella regione Veneto i principi attivi più segnalati sono la sertralina e la paroxetina (**Tabella 3**).

Principio attivo	Classe AD	Numero di segnalazioni
Sertralina	SSRI	1.182
Paroxetina	SSRI	1.031
Trazodone	Altri AD	998
Escitalopram	SSRI	770
Citalopram	SSRI	715
Venlafaxina	SNRI	661
Duloxetina	SNRI	637
Vortioxetina	Altri AD	543
Amitriptilina	TCA	535
Mirtazapina	Altri AD	514
Fluoxetina	SSRI	266
Clomipramina	TCA	194
Fluvoxamina	SSRI	130
Bupropione	Altri AD	107
Nortriptilina	TCA	57
Agomelatina	Altri AD	40
Ademetionina	Altri AD	34
Trimipramina	TCA	33
Mianserina	Altri AD	29
Esketamina	Altri AD	29
Reboxetina	Altri AD	18
Dosulepina	TCA	6
Imipramina	TCA	3
Iperico erba	Altri AD	3
Maprotilina	TCA	2
Oxatriptano	Altri AD	1

Tabella 1. Segnalazioni da antidepressivi: Numero di segnalazioni per principio attivo in Italia - periodo **1/01/2013 - 20/10/2023**.

Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

	N. di segnalazioni	% gravi
SSRI	221	28%
Altri AD	103	33%
SNRI	87	25%
Vortioxetina	28	7%
TCA	24	13%
	463	26%

Tabella 2. Numero di segnalazioni per classe di antidepressivi e percentuale di segnalazioni gravi - Regione Veneto - periodo **1/01/2013 - 20/10/2023**.

Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

Principio attivo	Classe AD	Numero di segnalazioni	%GRAVI
Sertralina	SSRI	86	23%
Paroxetina	SSRI	52	27%
Escitalopram	SSRI	38	21%
Duloxetina	SNRI	37	35%
Citalopram	SSRI	29	38%
Trazodone	Altri AD	28	68%
Venlafaxina	SNRI	28	32%
Vortioxetina	/	28	7%
Mirtazapina	Altri AD	23	61%
Amitriptilina	TCA	16	6%
Fluoxetina	SSRI	13	46%
Ademetionina	Altri AD	10	0%
Clomipramina	TCA	6	17%
Fluvoxamina	SSRI	3	67%
Agomelatina	Altri AD	3	0%
Bupropione	Altri AD	3	33%
Reboxetina	Altri AD	2	0%
Maprotilina	TCA	1	100%
Trimipramina	TCA	1	0%

Tabella 3. Segnalazioni da antidepressivi: Numero di segnalazioni appartenenti alla regione Veneto per principio attivo e percentuale di schede gravi - periodo **1/01/2013 - 20/10/2023**.

Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

La suddivisione delle schede di segnalazione in base al sesso del paziente ha evidenziato un maggior numero di segnalazioni per il sesso femminile, a prescindere dalla classe di farmaci presa in considerazione (**Figura 3**). Si sottolinea comunque che anche la prevalenza di utilizzo degli antidepressivi è maggiore nel sesso femminile. [2]

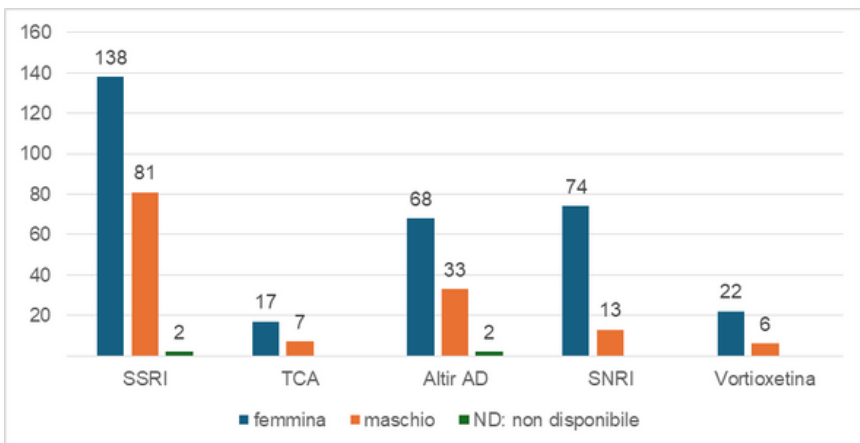
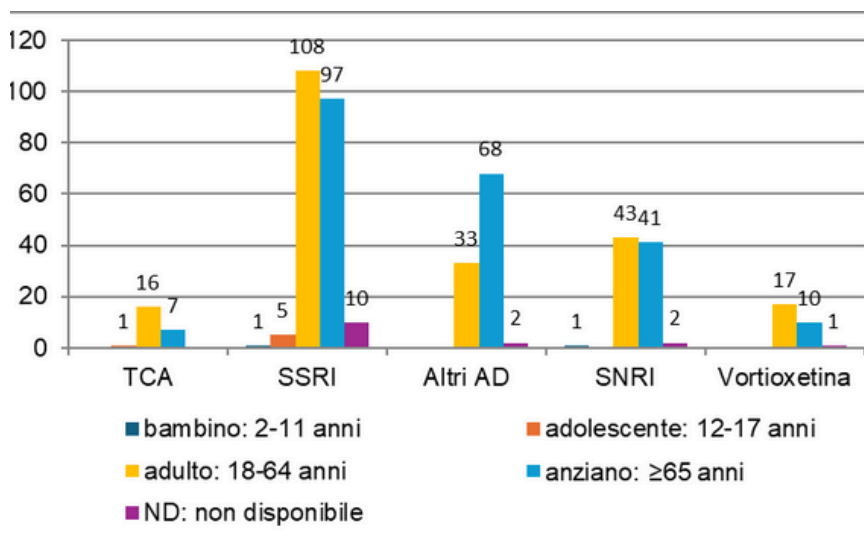


Figura 3. Numero di segnalazioni per classe di antidepressivi e per sesso del paziente. Regione Veneto – periodo 1/01/2013 - 20/10/2023. Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

Figura 4. Segnalazioni per classe di antidepressivi e per fascia di età. Regione Veneto – periodo 1/01/2013 - 20/10/2023. Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.



Nella **figura 5** vengono riportate le sADR raggruppate in base all'apparato coinvolto, per organi e sistemi (System Organ Class MedDRA, SOC). In particolare, per ogni sottogruppo terapeutico vengono mostrate la percentuale di segnalazioni aventi un determinato SOC:

- nella classe degli Altri AD la SOC più segnalata è quella dei disturbi psichiatrici;
- nella classe dei SNRI la SOC più segnalata è quella delle patologie gastrointestinali;

per la vortioxetina la SOC più segnalata è quella delle patologie gastrointestinali;

- nella classe degli SSRI le SOC più segnalate sono le patologie del sistema nervoso e le patologie gastrointestinali;
- nella classe dei TCA la SOC più segnalata è data dalle patologie del sistema nervoso.

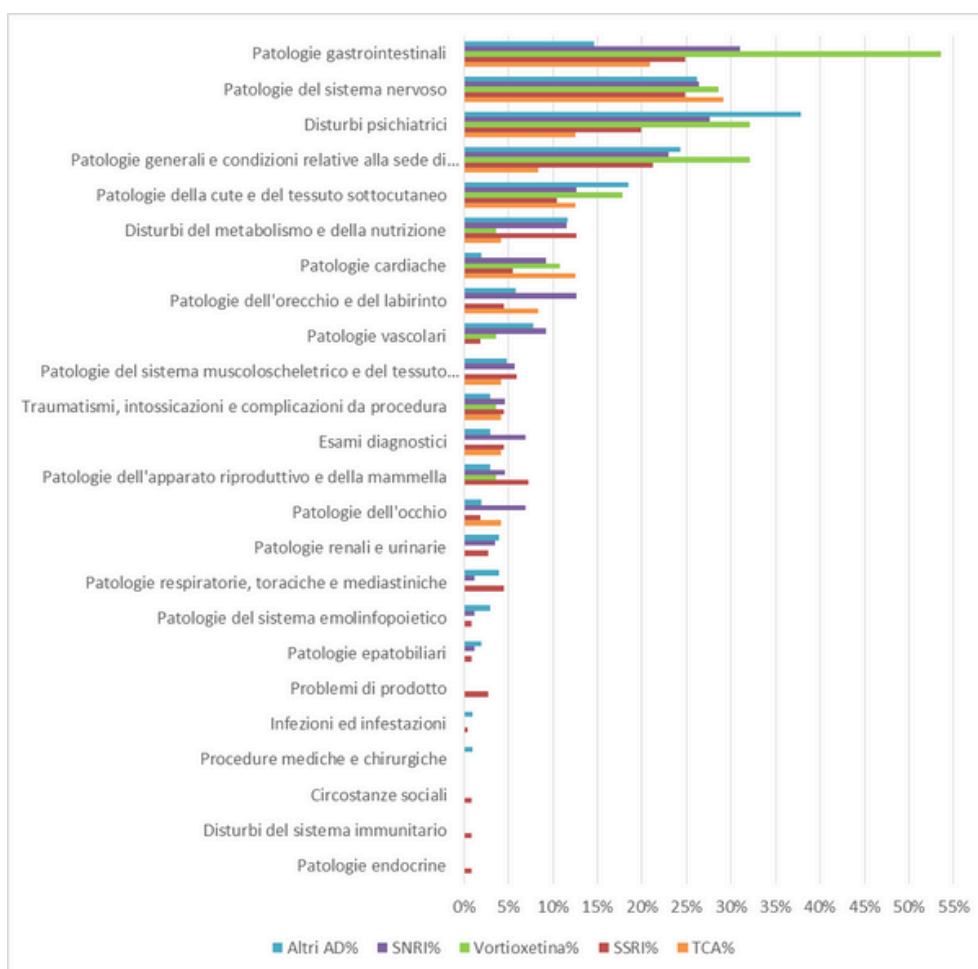


Figura 5. Percentuale di segnalazioni raggruppate per SOC (System Organ Class MedDRA) segnalate all'interno di ogni sottogruppo terapeutico, regione Veneto, periodo 1/01/2013 - 20/10/2023. Fonte dati: RNF, dati estratti attraverso l'applicativo VigiSegn a cura del Centro Regionale di Farmacovigilanza del Veneto.

La somma delle percentuali per sottogruppo terapeutico supera il 100% poiché all'interno della medesima scheda possono essere presenti più sADR appartenenti a diversi SOC.

In sintesi:

- la categoria di antidepressivi maggiormente segnalata in Italia e nel Veneto è quella degli SSRI seguita da quella degli Altri AD;
- i principi attivi con il maggior numero di segnalazioni, sia in Italia che nel Veneto, sono sertralina e paroxetina;
- le classi di antidepressivi per cui è stata riportata la maggior percentuale di sADR gravi sono quelle degli Altri AD e degli SSRI;
- le SOC più segnalate sono risultate le patologie gastrointestinali (SNRI, vortioxetina e SSRI), le patologie del sistema nervoso (TCA) e i disturbi psichiatrici (Altri AD).



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE:

1. Rapporto sulla segnalazione spontanea nell'anno 2023 – Centro Regionale di Farmacovigilanza Regione Veneto: www.regione.veneto.it/web/sanita/report-di-farmacovigilanza-annuali.
2. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023.

9. SICUREZZA DEGLI ANTIDEPRESSIVI IN POPOLAZIONI SPECIFICHE



M. Ferri – Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, PA di Trento
R. Roni – Servizio politiche del farmaco e assistenza farmaceutica, Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, PA di Trento

BAMBINI ED ADOLESCENTI

L'utilizzo di antidepressivi nei bambini e negli adolescenti rappresenta un fenomeno limitato, ma comunque non trascurabile: in Trentino la prevalenza d'uso nel 2023 nella fascia di età 6-17 anni è del 2,9 per 1.000 e risulta in aumento rispetto al 2019 (1,9 per 1.000), a causa dell'incremento della popolazione femminile in terapia con questi farmaci. A partire dai 18 anni la prevalenza d'uso aumenta vertiginosamente: circa 24 giovani trentini su

1.000 tra 18 e 25 anni assumono antidepressivi.

Questa differenza tra la popolazione pediatrica e quella dei giovani adulti è spiegata soprattutto dalle limitazioni all'utilizzo di questi farmaci nei bambini e negli adolescenti: gli unici antidepressivi autorizzati prima di 18 anni sono **fluoxetina**, indicata nella depressione maggiore da moderata a grave, **sertralina** e **fluvoxamina**, nel disturbo ossessivo-compulsivo ed **amitriptilina**, indicata esclusivamente nel trattamento di seconda linea dell'enuresi notturna.

Principio attivo	Età	Indicazioni terapeutiche ed Avvertenze
Fluoxetina	Da 8 anni	Episodio di depressione maggiore da moderato a grave , se la depressione non risponde alla terapia psicologica dopo 4-6 sedute. I farmaci antidepressivi devono essere somministrati ai bambini o ai giovani con depressione da moderata a grave solo in contemporanea a una terapia psicologica
Sertralina	Da 6 anni	Disturbi ossessivo-compulsivi (DOC) in pazienti adulti e nei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 e 17 anni. Non è stata dimostrata l'efficacia in pazienti pediatrici con disturbi depressivi maggiori. La sertralina non deve essere utilizzata per il trattamento di bambini e adolescenti con età inferiore ai 18 anni, ad eccezione dei pazienti affetti da disturbo ossessivo-compulsivo.
Fluvoxamina	Da 8 anni	Disturbo ossessivo compulsivo (DOC). Nei bambini sopra gli 8 anni e negli adolescenti sono disponibili dati limitati ad un dosaggio fino a 100 mg due volte al giorno per 10 settimane. Non deve essere utilizzata in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età per il trattamento dell'episodio depressivo maggiore. L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite nel trattamento dell'episodio depressivo maggiore in età pediatrica.
Amitriptilina	Da 6 anni	Enuresi notturna nei bambini di età pari o superiore a 6 anni quando una patologia organica, inclusa la spina bifida e i disturbi correlati, sono state escluse e non si è ottenuta risposta a tutti gli altri trattamenti non farmacologici e farmacologici, inclusi antispastici e prodotti correlati con la vasopressina. Questo medicinale deve essere prescritto esclusivamente da un professionista sanitario esperto nel trattamento dell'enuresi persistente. I pensieri e i comportamenti suicidari possono manifestarsi all'inizio del trattamento con antidepressivi anche in caso di disturbi diversi dalla depressione; nel trattamento dei pazienti con enuresi devono quindi essere adottate le stesse precauzioni valide per il trattamento dei pazienti con depressione.

Per tutti gli altri antidepressivi, al paragrafo 4.4 della scheda tecnica "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego" è riportata l'avvertenza di **non utilizzare per il trattamento di bambini e di adolescenti minori di 18 anni d'età**, in quanto negli studi clinici **sono stati osservati tentativi di suicidio, pensieri suicidari e atteggiamenti ostili** nei bambini e negli adolescenti trattati con antidepressivi. L'avvertenza era stata inserita già nel 2005, a seguito della revisione europea sulla sicurezza di paroxetina ed altri antidepressivi in età pediatrica. L'anno prima paroxetina era stata al centro di una vicenda giudiziaria negli Stati Uniti: il procuratore generale di New York aveva accusato la ditta Smith Kline Beecham di aver occultato i dati dello studio 329, uno

studio clinico che aveva confrontato paroxetina, imipramina e placebo in una popolazione di 275 adolescenti affetti da depressione maggiore.

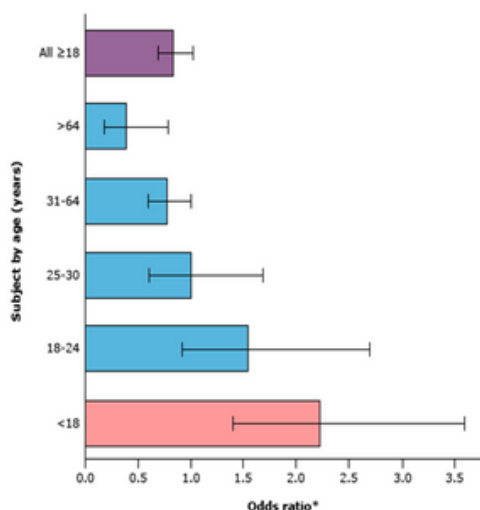
Nella pubblicazione, utilizzata per promuovere l'uso off label di questo farmaco nei bambini ed adolescenti, erano stati omessi i dati di sicurezza, che indicavano un maggior numero di eventi avversi gravi nel gruppo trattato con paroxetina, in particolare depressione ed ideazione suicidaria.

Nel 2012 la ditta produttrice (nel frattempo diventata GlaxoSmithKline) è stata riconosciuta colpevole e condannata ad una multa di 3 miliardi di dollari; ciononostante, lo studio 329 non è mai stato ritirato dalla rivista sulla quale era stato pubblicato..

Nel corso di una revisione periodica sulla sicurezza dei medicinali a base di paroxetina, condotta a livello europeo nel 2014 è stata confermata l'importanza di continuare ad approfondire e monitorare il rischio suicidario in bambini e adolescenti. Inoltre, negli anni successivi sono state pubblicate due metanalisi di RCT: la prima ha evidenziato un rischio doppio nei bambini e negli adolescenti, rispetto agli adulti, mentre dalla seconda è emerso che solo fluoxetina risulta efficace in questa popolazione ed infatti è l'unica autorizzata per questa indicazione in età pediatrica.

Il rischio risulta aumentato anche nella popolazione dei giovani adulti (18-25 anni), anche se la Odds Ratio non raggiunge la significatività statistica (IC: 0,91-2,70)

Odds ratio per ideazione e comportamento suicidario, per fasce di età



Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. Am J Psychiatry. 2007;164(12):1786.
Riprodotta da UpToDate. Effect of antidepressants on suicide risk in adults (accesso 14/6/2024).

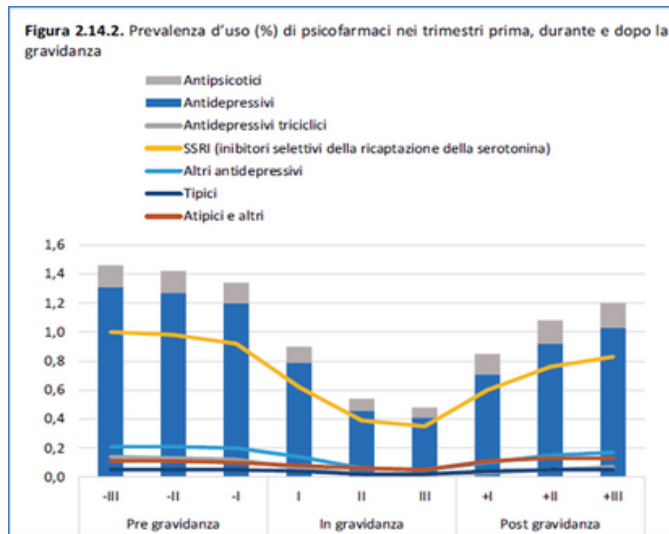
In conclusione, nei bambini, adolescenti e giovani adulti, la terapia farmacologica con antidepressivi deve essere sempre associata ad una **stretta sorveglianza dei pazienti**, in particolare di quelli ad alto rischio, **specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose**. I pazienti (o chi si prende cura di essi) devono essere avvertiti della necessità di monitorare e di riportare immediatamente al proprio medico curante qualsiasi peggioramento del quadro clinico, l'insorgenza di comportamento o pensieri suicidari ed eventuali cambiamenti comportamentali.

Non sono disponibili i dati sulla sicurezza a lungo termine in bambini ed adolescenti relativi alla crescita, alla maturazione e allo sviluppo cognitivo e comportamentale.

GRAVIDANZA

Dal Rapporto Nazionale "L'uso dei farmaci in gravidanza"

del 2020 risulta che la prevalenza d'uso di antidepressivi durante la gravidanza è molto bassa (0,4%) ed è inferiore a quella osservata nel periodo pre-gravidico (1,2%) e nel post-partum (1%).



L'analisi delle utilizzatrici prevalenti e delle nuove utilizzatrici prima, durante e dopo la gravidanza, evidenzia un abbandono progressivo della terapia antidepressiva durante la gravidanza, che continua anche nel periodo successivo al parto. In questo periodo si osserva invece un aumento del numero di nuove utilizzatrici, probabile indice dello sviluppo di disturbi depressivi post-partum.




La classe più utilizzata risulta quella degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI).

Tutti gli antidepressivi attraversano la placenta e la barriera ematoencefalica del feto, anche se in misura differente da molecola a molecola; sono quindi tutti potenzialmente in grado di determinare esiti negativi nel neonato. I più rilevanti sono gli **effetti teratogeni**, la **sindrome da sospensione**, la **sindrome serotoninergica** e l'**ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)**.

I rischi per la madre riguardano in particolare l'**emorragia post-partum**.

Di seguito sono sintetizzati i principali rischi derivanti dall'esposizione ad antidepressivi durante la gravidanza. È opportuno sottolineare che la maggior parte dei dati proviene da studi osservazionali retrospettivi caso-controllo o da registri di popolazione, soggetti per loro natura a numerosi *bias*; inoltre, la stessa patologia depressiva rappresenta un fattore di confondimento. Per alcuni esiti, in particolar modo per gli effetti teratogeni, i risultati degli studi sono quindi contrastanti e non permettono né di confermare, né di escludere un aumento del rischio.

La maggior parte dei dati disponibili riguarda gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, la classe di antidepressivi più utilizzata in gravidanza.

<p>Malformazioni congenite</p> 	<p>Alcuni studi epidemiologici hanno evidenziato un lieve aumento nel rischio di malformazioni cardiovascolari associato all'assunzione di fluoxetina, paroxetina e bupropione, durante il primo trimestre (circa 2/100, rispetto al tasso atteso di 1/100). I dati sugli antidepressivi triciclici sono molto scarsi, a causa dell'uso limitato in gravidanza. In generale sono considerati non-teratogeni, anche se alcuni studi indicano una possibile correlazione tra assunzione di clomipramina ed insorgenza di anomalie congenite.</p>
<p>Sindrome da sospensione nel neonato</p> 	<p>I neonati esposti a SSRI, SNRI ed in generale a tutti gli antidepressivi con effetti serotoninergici nell'ultimo trimestre di gravidanza possono presentare sintomi respiratori (difficoltà respiratoria, cianosi, apnea), neurologici (episodi convulsivi, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremori, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo, sonnolenza o difficoltà del sonno), difficoltà ad alimentarsi, vomito, ipoglicemia. Questi sintomi sono riconducibili sia ad effetti serotoninergici, che a sindrome da sospensione e si manifestano solitamente entro 24 ore dal parto. L'esposizione ad antidepressivi triciclici può causare sintomi anticolinergici (ad es. ritenzione urinaria, stitichezza) e sindrome da sospensione, che si manifesta con irritabilità, ipertonia, tremore, respirazione irregolare, ridotta sete e pianto. Clomipramina presenta un rischio più elevato rispetto agli altri triciclici ed è controindicata in gravidanza.</p>
<p>Ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN)</p> 	<p>È stato osservato un aumento del rischio di PPHN (da 1-2/1.000 a 5/1.000) a seguito dell'utilizzo di SSRI, in particolare negli ultimi mesi di gravidanza. Benchè non siano disponibili studi su altre classi di antidepressivi, non può essere escluso che altre molecole con effetti serotoninergici presentino un rischio analogo.</p>
<p>Emorragia post-partum</p> 	<p>L'esposizione a SSRI/SNRI o ad antidepressivi triciclici nel mese precedente il parto è associata ad un aumento del rischio di emorragia post-partum. La frequenza dell'emorragia primaria è del 5-15% e può aumentare fino a due volte in caso di terapia con SSRI/SNRI.</p>

ALLATTAMENTO

Tutti gli antidepressivi sono lipofili e sono quindi escreti nel latte materno, anche se solitamente in quantità molto basse. In generale, i benefici del trattamento della depressione superano i rischi derivanti dall'esposizione del bambino durante l'allattamento e le donne che desiderano allattare non dovrebbero essere scoraggiate, poiché l'allattamento ha effetti positivi sia per il bambino che per la madre.

Se durante la gravidanza è stato utilizzato un antidepressivo e non sono stati riscontrati problemi nel neonato, è preferibile continuare la terapia con lo stesso farmaco anche durante l'allattamento.

In caso di terapia iniziata dopo il parto, i farmaci di prima scelta sono **paroxetina** e **sertralina**, che presentano

concentrazioni più basse nel latte materno, rispetto agli altri antidepressivi.

Fluoxetina viene escretata in misura maggiore nel latte materno e non andrebbe utilizzata durante l'allattamento, vista la disponibilità di alternative più sicure.

In rete sono disponibili alcune risorse dove è possibile reperire informazioni valide ed aggiornate sulla sicurezza dei farmaci durante l'allattamento.

Si consigliano in particolare:

- e-lactancia (<https://www.e-lactancia.org/>)
- il sito dello *UK Drugs in Lactation Advisory Service Specialist* (<https://www.sps.nhs.uk/articles/using-ssri-antidepressants-during-breastfeeding/>)

Bibliografia:

·Leon AC. The revised warning for antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry*. 2007;164(12):1786. Riprodotto da UpToDate. Effect of antidepressants on suicide risk in adults (accesso 14/6/2024).

·Agenzia Italiana del Farmaco. Comunicazione sull'utilizzo di antidepressivi - 17 maggio 2017 <https://www.aifa.gov.it/-aifa-comunicazione-sull-utilizzo-degli-antidepressivi> (accesso 14/6/2024)

·No Grazie. Paroxetina inefficace e dannosa negli adolescenti <http://www.nograzie.eu/paroxetina-inefficace-e-dannosa-negli-adolescenti/> (accesso 14/6/2024)

·Effect of antidepressants on suicide risk in children and adolescents. UpToDate, aggiornamento 1 maggio 2024 (accesso 14/6/2024)

·Antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Neonatal outcomes. UpToDate, aggiornamento 7 aprile 2024 (accesso 14/6/2024)

·Antenatal use of antidepressants and risks of teratogenicity and adverse pregnancy outcomes: Drugs other than selective serotonin reuptake inhibitors. UpToDate, aggiornamento 15 maggio 2024 (accesso 14/6/2024)

·Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in gravidanza. Rapporto Nazionale. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2020.

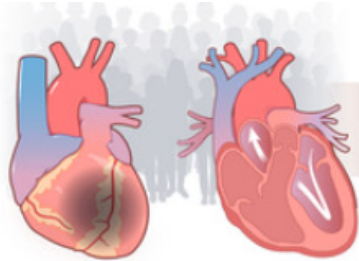
PILLOLE DALLA LETTERATURA

Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction

T. Yndigezn et al, for the REDUCE-AMI Investigators*. N Engl J Med 2024 Apr 18;390(15):1372-1381. doi: 10.1056/NEJMoa2401479

Nella pratica clinica, qual è l'effettivo beneficio dell'assunzione a lungo termine di beta-bloccanti in pazienti con infarto del miocardio?

Disegno, popolazione e outcome



Tot. pazienti
N=5.020



Gruppo Beta-Bloccanti (Si-BB)
N=2.508



Gruppo No Beta-Bloccanti (No-BB)
N=2.512



Disegno:

Studio multicentrico "registry-based" con un disegno di superiorità, randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto, prospettico



Criteri di inclusione:

Pazienti di età ≥ 18 anni, ricoverati per infarto del miocardio (STEMI o NSTEMI), con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata ($\geq 50\%$)

OUTCOME PRIMARIO DI EFFICACIA:

Evento composto di morte per qualsiasi causa o nuovo infarto del miocardio.

OUTCOME PRIMARIO DI SICUREZZA:

Ospedalizzazione per bradicardia, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, ipotensione, sincope o impianto di pacemaker, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva e ictus.

Risultati

Caratteristiche della popolazione inclusa:

- Età media 65 anni, di cui il 23% donne
- Ipertensione (46%), diabete mellito (14%), infarto del miocardio progressivo (7%), insufficienza cardiaca (0.7%)
- Il 12.2% dei pazienti assegnati al gruppo "No-BB" assume beta-bloccanti, rispetto al 10.9% di coloro nel gruppo "Si-BB"
- Il 35% dei pazienti presenta infarto STEMI non multivasale (55%) e il 95% è sottoposto a intervento di rivascularizzazione coronarica (PCI)



Endpoint di efficacia e sicurezza:

EFFICACIA:

La morte per qualsiasi causa o ricovero per infarto del miocardio è stato registrato in 199/2.508 pazienti (7,9%) nel gruppo "Si-BB" vs. 208/2.512 (8,3%) in quello "No-BB", senza differenze significative tra i due gruppi ($HR=0,96$; $95\% IC: 0,79-1,1$; $p=0,64$).

SICUREZZA:

L'ospedalizzazione per uno dei seguenti eventi: bradicardia, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, ipotensione, sincope o impianto di pacemaker è stata riportata per 86/2.508 (3,4%) nei pazienti del gruppo "Si-BB" vs. 80/2.512 (3,2%) in quelli nel gruppo "No-BB" ($HR=1,08$; $IC 95\% 0,79-1,46$). L'ospedalizzazione per ictus è stata registrata nell'1,4% dei pazienti nel gruppo "Si-BB" vs. 1,8% di coloro che erano stati assegnati al gruppo di controllo ($HR=6,80$; $IC 95\%: -7,11-20,72$). La percentuale dei pazienti ricoverati per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva era meno dell'1% in entrambi i gruppi ($HR=0,94$; $IC 95\%: 0,46-1,89$).

Conclusione degli autori



Nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a intervento di angiografia coronarica con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata ($\geq 50\%$), il trattamento a lungo termine con beta-bloccanti non riduce il rischio di morte per qualsiasi causa o di un nuovo infarto miocardico, rispetto ai pazienti non trattati con betabloccanti

Commenti ai risultati

Punti di forza



1. Randomizzazione

Stratificata per centro, è stata eseguita centralmente, utilizzando la tecnica di permutazione a blocchi ed è stata implementata con procedura informatica, attraverso un sistema web-based, a garanzia del rispetto dell'allocation concealment.

2. Analisi Intention to Treat

Gli autori hanno analizzato i dati considerando la distribuzione degli eventi nei gruppi creati durante la randomizzazione e ignorando l'adesione o meno dei pazienti al trattamento assegnato.

VS

Punti di debolezza



1. Mancanza di cecità

Il confronto betabloccanti vs. no-betabloccanti dopo infarto miocardico acuto in pazienti con frazione di eiezione normale è stato eseguito in aperto. Pertanto, la ricerca è esposta al cosiddetto performance bias da assenza di cecità. Le conseguenze di un performance bias negli studi in aperto sono da temere nelle ricerche, in cui si sia rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due bracci, condizione assente nel trial in questione dove l'ipotesi nulla non è stata riacusata.

2. Completezza del follow-up

E' aperta l'ipotesi secondo cui il problema risieda in una sotto-registrazione degli eventi nello stesso periodo, condizionata, a sua volta, dai problemi di aggiornamento del dataset, legati all'epidemia Covid e menzionati dagli stessi autori nella Appendix all'articolo.

3. Bilanciamento dei due bracci per l'assunzione di betabloccanti in condizioni basali

L'analisi principale è stata condotta nello studio, utilizzando un modello di Cox non aggiustato; gli autori, attraverso modelli multivariati, pertinenti ad analisi secondarie, hanno corretto lo sbilanciamento nella distribuzione di pregressi infarti ma non lo hanno fatto per quello relativo alle terapie con betabloccanti.

Autori: Battaglia A.¹, Baviera M.², Joppi R.³

L'effetto dei BETA-BLOCCANTI nei pazienti infartuati con frazione di eiezione preservata



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction

Authors: Troels Yndigeegn, M.D., Bertil Lindahl, Ph.D., Katarina Mars, M.D., Joakim Alfredsson, Ph.D., Jocelyne Benatar, Ph.D., Lisa Brandin, Ph.D., David Erlinge, Ph.D., [et al.](#), for the REDUCE-AMI Investigators* [Author Info & Affiliations](#)

Published April 7, 2024 | N Engl J Med 2024;390:1372-1381 | DOI: 10.1056/NEJMoa2401479 | VOL. 390 NO. 15

Autori: A. Battaggia¹, M. Baviera², R. Joppi³

1. SVEMG, Scuola Veneta di Medicina generale

2. Laboratorio di prevenzione cardiovascolare, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

3. UOC Assistenza Farmaceutica Territoriale AULSS 9

Quesito clinico

Precedenti evidenze sull'uso dei beta-bloccanti nei pazienti infartuati hanno mostrato un'associazione positiva tra questi farmaci e la riduzione del rischio di mortalità.

Tuttavia la maggior parte di questi studi sono stati condotti in pazienti con infarto del miocardio esteso e disfunzione ventricolare sinistra, sostanzialmente, prima dell'introduzione di nuove terapie farmacologiche e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica, ormai consolidati nella pratica clinica dalla fine degli anni '70.

Da recenti evidenze emerge che i beta-bloccanti non riducono in maniera significativa il rischio di morte e, in particolare, sono assenti dati sull'effetto a lungo termine di questi farmaci nei pazienti infartuati con frazione di eiezione preservata.

Pertanto, in assenza di trial clinici recenti sull'uso dei beta-bloccanti in questa popolazione e "nell'era delle strategie di riperfusione", ci si interroga sull'effettivo beneficio dell'assunzione di questi farmaci a lungo termine.

Disegno, popolazione e outcome dello studio

E' stato condotto un "registry-based trial" (utilizzando prevalentemente il SWEDEHEART Registry) con un disegno di superiorità, randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto, prospettico. Hanno partecipato allo Studio 45 centri: 38 in Svezia, uno in Estonia e sei in Nuova Zelanda.

Sono stati inclusi pazienti adulti (≥ 18 anni) ricoverati per

infarto del miocardio (STEMI o NSTEMI), sottoposti ad angiografia coronarica ed ecocardiografia, con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata ($\geq 50\%$), randomizzati al gruppo beta-bloccanti (Si-BB) o "no - beta-bloccanti" (No-BB).

Il principale criterio di esclusione era la controindicazione all'uso dei farmaci beta-bloccanti.

I pazienti randomizzati al "gruppo Si-BB" potevano ricevere metoprololo (come prima scelta) o bisoprololo durante la degenza, da continuare poi alla dimissione.

Al contrario, coloro che erano assegnati al braccio "No- BB" erano dissuasi dall'utilizzare questi farmaci, a meno che non fossero presenti altre indicazioni, diverse dalla prevenzione cardiovascolare secondaria (dato che lo studio era basato su una ipotesi di superiorità e ciò può aver attenuato le differenze rilevate tra i due bracci).

L'**outcome composito primario di efficacia** era l'evento composito di morte per qualsiasi causa o nuovo infarto del miocardio.

L'**outcome di sicurezza** era ospedalizzazione per bradicardia, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, ipotensione, sincope o impianto di pacemaker, asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva e ictus. Sono stati, inoltre, considerati gli eventi di angina pectoris e dispnea accaduti, rispettivamente, dopo 6-10 settimane e dopo 11-13 mesi.

Risultati principali

Caratteristiche delle popolazioni incluse

Da settembre 2017 a maggio 2023 sono stati inclusi 5.020 pazienti, 2.508 nel gruppo "Si-BB" e 2.512 in quello "No-BB". L'età mediana della popolazione era di 65 anni e il 23% erano donne. Ipertensione e diabete mellito erano presenti, rispettivamente, nel 46% e 14% dei pazienti. Il 7% dei soggetti presentava un infarto del miocardio pregresso e lo 0,7% un'insufficienza cardiaca.

Al momento del ricovero per infarto, il 12,2% dei pazienti assegnati al gruppo "No-BB" assumeva beta-bloccanti rispetto al 10,9% di coloro che erano nel gruppo "Si-BB" (il 12% in più, nel braccio di controllo).

Il 35% dei pazienti presentava infarto STEMI, prevalentemente non multivasale (55%) e il 95% è stato sottoposto a intervento di rivascolarizzazione coronarica (PCI). Alla dimissione, oltre il 90% dei pazienti ha ricevuto le terapie raccomandate per la prevenzione cardiovascolare secondaria.

Risultati di efficacia (outcome composito primario)

È stata condotta un'analisi ITT, utilizzando un modello di Cox non aggiustato. Inizialmente si era stimata una riduzione del rischio relativo del 16,7% nel gruppo "Si-BB", corrispondente ad una riduzione del rischio assoluto dell'1,2% tra i due bracci, con un calcolo del campione di 7.000 pazienti.

A seguito del rate ridotto di eventi osservati (3% / anno) rispetto a quelli previsti (7,2% / anno), il protocollo è stato emendato, ricalcolando il rischio relativo al 25% e riducendo così la numerosità campionaria a 5.000 pazienti, con una potenza dell'80% e una significatività del 5% (test a due code).

Nel corso del follow-up (mediana 3,5 anni) la morte per qualsiasi causa o ricovero per infarto del miocardio (outcome composito) è stato registrato in 199/2.508 pazienti (7,9%) nel gruppo "Si-BB" vs. 208/2.512 (8,3%) in quello "No-BB", senza differenze significative tra i due gruppi (HR= 0,96; 95% IC: 0,79-1,1; p=0,64).

I risultati primari sono coerenti con quelli rilevati per i singoli eventi (outcome secondari): morte per qualsiasi causa (3,9% vs. 4,1%, HR=0,94; 95% IC: 0,71-1,24) o nuovo infarto del miocardio (4,5% vs. 4,7%, HR=0,96; 95% IC: 0,74-1,24).

L'analisi per sottogruppi (riportata nel Supplementary Appendix dell'articolo) ha confermato i risultati dell'analisi principale. Tuttavia, nel sottogruppo di pazienti, trattati con betabloccanti al momento del ricovero (ovvero, al basale), nel braccio randomizzato a "Si-BB" si è osservato un maggior rischio di sviluppare l'outcome composito primario.

Risultati di sicurezza

L'incidenza di eventi avversi è risultata simile nei due gruppi. L'ospedalizzazione per uno dei seguenti eventi: bradicardia, blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, ipotensione, sincope o impianto di pacemaker è stata riportata per 86/2.508 (3,4%) nei pazienti del gruppo "Si-BB" vs. 80/2.512 (3,2%) in quelli nel gruppo "No-BB" (HR=1,08; IC 95% 0,79-1,46).

L'ospedalizzazione per ictus è stata registrata nell'1,4% dei pazienti nel gruppo "Si-BB" vs. 1,8% di coloro che erano stati assegnati al gruppo di controllo (HR=6,80; IC 95%: -7,11-20,72).

La percentuale dei pazienti ricoverati per asma o broncopneumopatia cronica ostruttiva era meno dell'1% in entrambi i gruppi (HR=0,94; IC 95%: 0,46-1,89).

Conclusioni degli autori

Nei pazienti con infarto miocardico acuto sottoposti a intervento di angiografia coronarica con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata ($\geq 50\%$), il trattamento a lungo termine con beta-bloccanti non riduce il rischio di morte per qualsiasi causa o di un nuovo infarto miocardico, rispetto ai pazienti non trattati con beta-bloccanti.

Finanziamento dello studio

Lo studio è stato finanziato da *Swedish Research Council, Swedish Heart Lung Foundation, Stockholm County Council, Green Lane Research and Educational Fund, Swedish Heart Lung Foundation, Estonian Research Council* e *Region Stockholm*.



Commenti ai risultati

Punti di forza



Randomizzazione

La randomizzazione, stratificata per centro, è stata eseguita centralmente, utilizzando la tecnica di permutazione a blocchi ed è stata implementata con procedura informatica, attraverso un sistema *web-based*, a garanzia del rispetto dell'*allocation concealment*. Quest'ultimo – da non confondere con la cecità – consiste nell'assenza di rapporti diretti tra chi ha in mano la lista di randomizzazione e gli operatori che materialmente conducono la ricerca.

Analisi Intention to Treat

Correttamente, gli autori hanno analizzato i dati con un approccio Intention To Treat (ITT), considerando, cioè, la distribuzione degli eventi nei gruppi creati durante la randomizzazione e ignorando l'adesione o meno dei pazienti al trattamento assegnato.

Tuttavia, se l'approccio ITT seguito in questo studio risulta corretto, il mantenimento del bilanciamento associato alla randomizzazione è controbilanciato da una possibile attenuazione dell'effetto "*true toward the null*", ossia in direzione della non significatività statistica. Si tratta dell'effetto collaterale più importante della ITT, che, tutto sommato, viene considerato accettabile dalla Comunità Scientifica che propende per un approccio conservativo.

Poiché le conclusioni del *trial* – impostato su una ipotesi di superiorità – sono a favore della mancata riconsiderazione dell'ipotesi nulla (ovvero dell'assenza di differenza tra i due trattamenti) sarebbe stato importante confrontare la robustezza dei risultati principali con quelli prodotti da una *sensitivity analysis*, eseguita secondo l'approccio "Per Protocol", ossia basata sul confronto dei due gruppi di pazienti che hanno effettivamente ricevuto i due diversi trattamenti. Questo confronto non è stato eseguito. Per altro, gli autori avevano informazioni sulla compliance, limitatamente al primo anno di follow-up.

Punti di debolezza



Mancanza di cecità

Il confronto betabloccanti vs. no-betabloccanti dopo infarto miocardico acuto in pazienti con frazione di eiezione normale è stato eseguito in aperto. Pertanto, la ricerca è esposta al cosiddetto *performance bias* da assenza di cecità. Il *performance bias* consiste in una gestione diversa dei pazienti assegnati ai due bracci, che può assumere diverse forme.

Ad esempio: in uno studio in aperto, il ricercatore potrebbe aver prestato maggior attenzione ai pazienti assegnati al braccio di intervento da un lato nella rilevazione dei dati di outcome durante il follow-up, e, dall'altro, in fase di analisi dei risultati. Le conseguenze di un *performance bias* negli studi in aperto sono da temere nelle ricerche, in cui si sia rilevata una differenza statisticamente significativa tra i due bracci, condizione assente nel *trial* in questione dove l'ipotesi nulla non è stata riconsiderata. Pertanto, è poco verosimile che tale bias abbia avuto una rilevanza degna di nota in questo studio.

Completezza del follow-up

La ricerca è esplicitamente un *registry-based trial*. Il 95.4% dell'intera casistica è stata raccolta in Svezia, il rimanente in altri Centri (Estonia e Nuova Zelanda). Circa i due componenti dell'outcome primario l'incidenza di infarto miocardico è stata ricavata dal Registro SWEDEHEART, mentre i dati di mortalità sono stati ricavati dallo *Swedish Population Register*. Pertanto, l'accuratezza dei dati del Registro SWEDEHEART risulta determinante. Tuttavia, il database contiene dati pertinenti ai soli cittadini svedesi, mentre il 4.6% della casistica è stata raccolta in altre due sedi, con modalità analoghe a quelle usate nello SWEDEHEART ma non sufficientemente dettagliate dagli autori.

Gli autori riportano per il Registro SWEDEHEART una accuratezza registrativa superiore al 90% per gli anni 2017-2018. Tuttavia, a causa dell'epidemia Covid sono noti i dati di accuratezza registrativa relativi al periodo 2019 – 2021. Tenuto conto che l'arruolamento nella ricerca è avvenuto dal 2017 al 2023, ciò può costituire un potenziale problema.

A favore di questa ipotesi è da notare che il primo protocollo dello studio è stato redatto in data 28 luglio 2017, mentre il protocollo finale data 1 luglio 2023. Gli autori, alla voce "*Statistical Analysis*" precisano che il protocollo iniziale prevedeva un tasso annuale relativo all'endpoint primario pari a 7,2%, avendolo ricavato da dati storici del Registro SWEDEHEART, anteriori rispetto all'inizio della ricerca.

Al contrario, il tasso annuale reale dell'outcome primario è risultato drammaticamente più basso e pari al 3,0% (vale a dire il 41,6% di quello previsto!). Pertanto, alla luce dei dati registrati in *real life*, il protocollo è stato riformulato in data 1 luglio 2023.

La differenza tra tasso previsto e tasso reale risulta quindi impressionante. Come si può spiegare questa discrepanza in presenza di dati estratti dalla medesima fonte?

Appare assai poco probabile che dopo il 2017, in Svezia, il tasso di infarti abbia subito un calo del 58.3% [(1- 3/7.2) per cause esclusivamente naturali.

Ciò lascia aperta l'ipotesi, secondo cui il problema risieda, piuttosto, in una sotto-registrazione degli eventi nello stesso periodo, condizionata, a sua volta, dai problemi di aggiornamento del dataset, legati all'epidemia e menzionati dagli stessi autori nella Appendix all'articolo.

Bilanciamento dei due bracci per l'assunzione di betabloccanti in condizioni basali

L'analisi principale è stata condotta nello studio, utilizzando un modello di Cox non aggiustato; questa scelta è assolutamente legittima qualora i bracci di un RCT risultino perfettamente bilanciati per ogni caratteristica. La randomizzazione garantisce un bilanciamento perfetto solo in presenza di un campione enorme. Pertanto, è possibile rilevare comunemente anche in *trial* randomizzati e controllati piccole differenze tra i due bracci nelle caratteristiche basali. Ciò avviene anche per questa ricerca per due caratteristiche importanti: gli infarti pregressi al momento dell'arruolamento (21,3% nel braccio di controllo vs. 19,4% nel braccio di intervento) e i trattamenti in atto con farmaci betabloccanti, assunti già al momento dell'arruolamento (12,2% nel braccio di controllo vs 10,9% nel braccio di intervento).

Pertanto, una differenza pari al 12% $[(302/2.472)/(269/2.468)=0,12]$ tra i pazienti pretrattati, al basale, con betabloccanti nel braccio di controllo vs quelli che li ricevevano nel braccio d'intervento avrebbe dovuto essere considerata in un aggiustamento del modello di Cox nella analisi primaria. Gli autori - attraverso modelli multivariati, per altro, pertinenti ad analisi secondarie - hanno corretto lo sbilanciamento nella distribuzione di pregressi infarti ma - inspiegabilmente - non lo hanno fatto per quello relativo alle terapie con betabloccanti.

Le 13 analisi per sottogruppi riportate non sono accompagnate da *test for interaction*; ciò non aiuta la loro interpretazione benché - complessivamente - i risultati supportino ragionevolmente quanto segnalato per l'endpoint primario.

Conclusioni

L'interpretazione dei risultati prodotti da questa ricerca presenta alcuni punti critici. Il fatto che l'assenza di significatività statistica dei risultati di una ricerca impostata su una ipotesi di superiorità non autorizzi ad affermare l'equivalenza clinica dei due trattamenti, bensì, esclusivamente, la mancata dimostrazione di una differenza tra i due trattamenti è stata oggetto dell'editoriale di accompagnamento all'articolo, per cui non viene ulteriormente commentata in questa sede.

Il fatto che il rischio reale di endpoint primario sia risultato pari a metà di quello ipotizzato dal protocollo non permette di escludere - come proposto in questa sede - il problema di una sotto-registrazione di eventi nel Registro SWEDEHEART, legata alla epidemia Covid. Ciò, tuttavia, avrebbe potuto causare un *bias* di selezione solamente in presenza di una misclassificazione costantemente diversa tra i due bracci posti a confronto. In realtà, questa circostanza è da escludere, in quanto non sarebbe sostenuta da alcuna giustificazione razionale e neppure sarebbe compatibile con i risultati del *trial* contrassegnati dalla mancata dimostrazione di differenze tra i bracci posti a confronto. In altri termini, non esisterebbe motivo per pensare che una sotto-registrazione di eventi cardiovascolari nel database SWEDEHEART - qualora presente - non fosse avvenuta in modo totalmente casuale.

Inoltre, anche in presenza di una sotto-registrazione casuale, la perdita di potenza statistica ad essa associata tenderebbe ad attenuare un'eventuale differenza reale tra i due bracci, assolutamente in coerenza con i risultati presentati dal *trial* (stima puntuale: HR=0,96 p=0,64, con trend A FAVORE dei betabloccanti).

Infine, l'analisi primaria della ricerca avrebbe dovuto essere basata su modello di Cox multivariato, con predittori rappresentati da tutte le variabili non perfettamente bilanciate al basale. Ciò non è stato fatto e, a contrario, l'analisi statistica si è dispersa in diversi modelli separati.

Beneficio aggiuntivo e proventi dei farmaci oncologici commercializzati dal 1995 al 2020

C. Graiff - Oncologo Medico, Bolzano – Trento

Revisore: M. Font - Farmacista e collaboratrice di InfoFarma



Added benefit and revenues of oncology drugs approved by the European Medicines Agency between 1995 and 2020: retrospective cohort study

BMJ 2024 ; 384 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-077391> (Published 28 February 2024)

Cite this as: *BMJ* 2024;384:e077391

Obiettivi

In questo studio gli autori prendono in considerazione i farmaci oncologici per uso umano con tutte le rispettive indicazioni approvate da EMA tra il 1995 e il 2020, un periodo molto significativo per l'evoluzione della farmacoterapia dei tumori, poiché comprende la maggioranza delle approvazioni dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare e degli agenti utilizzati per l'immunoterapia.

L'analisi si basa sui dati resi pubblici da sette agenzie di HTA di quattro Paesi occidentali (USA, Francia, Germania e Italia), dalle due società scientifiche ASCO ed ESMO e dal bollettino indipendente sui farmaci francese "Prescrire".

L'obiettivo di questo studio è stato quello di analizzare il beneficio aggiuntivo dei farmaci oncologici approvati dall'EMA tra il 1995 e il 2020; valutare i corrispondenti ricavi cumulativi rispetto ai costi stimati di R&S ed esplorare l'associazione tra beneficio aggiunto e ricavi. Inoltre, si è cercato di esaminare se esistano discrepanze nei benefici aggiunti o nei ricavi tra i vari percorsi di approvazione dell'EMA: autorizzazione all'immissione in commercio standard (SMA), autorizzazione all'immissione in commercio condizionata (CMA) e autorizzazione in circostanze eccezionali (AEC).

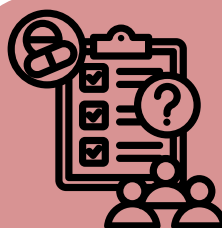
Risultati

Con un disegno caso controllo e una metodologia adeguata lo studio identifica tre coorti coerenti con gli obiettivi della ricerca.

La prima comprende tutti i farmaci per i quali sia disponibile da parte di almeno uno degli enti assunti come fonte di dati una valutazione di "beneficio aggiuntivo", la seconda prende in considerazione - tra tutti - solo quelli per i quali risulta reperibile un insieme di dati sui proventi generati al produttore fino a un massimo di otto anni dall'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e la terza tutti i farmaci per i quali sono disponibili sia dati sul

beneficio aggiuntivo, secondo i criteri di cui alla prima coorte, che sul ritorno economico generato, però in questo caso con dati disponibili riferiti ad almeno un triennio dalla AIC.

Lo studio pre-pianifica anche un'analisi di sottogruppo in relazione alla modalità di approvazione da parte di EMA (ordinaria o condizionata / accelerata).



COORTI IDENTIFICATE DALLO STUDIO

- Nella **prima coorte** sono stati analizzati **133 farmaci** per un totale di 166 indicazioni in relazione a 458 valutazioni di beneficio aggiuntivo prodotte da parte degli enti assunti come fonte di dati;
- Nella **seconda coorte** sono stati presi in esame **109 farmaci**;
- Nella **terza coorte** sono stati analizzati **43 farmaci** per i quali erano contemporaneamente disponibili i dati sul beneficio aggiuntivo (149 valutazioni) e sul ritorno economico generato nel periodo di osservazione minimo di tre anni, solo se registrati da EMA con singola indicazione terapeutica.

Il dato forse più significativo, non certo inatteso, ma qui provato con un'adeguata metodologia di analisi, è stato il seguente: tra le **458 valutazioni di beneficio aggiuntivo acquisite**, **59 (13%)** sono state classificate come evidenza di **beneficio maggiore**, **107 (23%)** di **beneficio sostanziale**, **103 (23%)** di un **beneficio minore**, e ben **189 (41%)** di un **beneficio nullo** o non quantificabile (Figura 1).

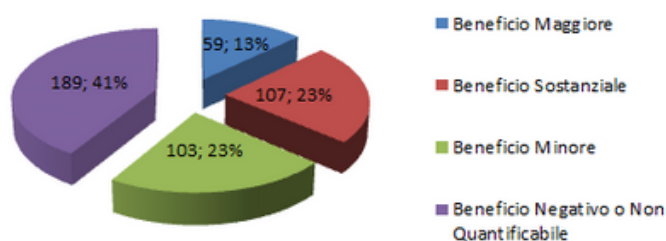


Figura 1. Ripartizione delle valutazioni di beneficio aggiuntivo acquisite.

L'analisi sul ritorno economico ha documentato che questo ha superato i costi minimi di ricerca e sviluppo, pari a 166 milioni di dollari già entro due anni, i costi medi di 684 milioni di dollari entro tre anni e i costi massimi, pari a 2.060 milioni di dollari, poco oltre i 5 anni dalla data di accesso al mercato.

Lo studio inoltre ha potuto stimare che il ritorno economico a tre anni dalla AIC per i farmaci portatori di benefici maggiori o sostanziali sono stati rispettivamente di 502 e 506 milioni di dollari superiori a quelli dei farmaci con valutazione di beneficio nullo o non quantificabile.

Non è emersa tra questi due gruppi una differenza statisticamente significativa, ma questo è stato attribuito dagli Autori a problemi di ampia varianza e limitatezza del campione (149 valutazioni su 43 farmaci).

L'analisi di sottogruppo che ha preso in considerazione la modalità di autorizzazione (ordinaria vs. condizionata/accelerata) ha dimostrato - su **341 valutazioni di beneficio complessive** - che **124 (36%)** sono state classificate come **negative** o non quantificabili per la procedura ordinaria, in comparazione con **56 su 98 (57%)** per la **procedura condizionata** e **9 su 19 (47%)** per quella **accelerata**.

La procedura condizionata sola o in associazione a quella accelerata ha ottenuto un numero significativamente maggiore di valutazioni di beneficio nullo o non quantificabile rispetto a quella ordinaria.

Sempre nell'analisi per sottogruppi di cui sopra, il ritorno economico mediano ha superato i costi minimi di ricerca e sviluppo sopra riportati entro due anni, nel caso di approvazione ordinaria e condizionata, il costo mediano entro tre anni per l'approvazione standard e quattro anni per quella condizionata, e il costo massimo entro cinque anni per l'approvazione ordinaria e otto anni per quella condizionata.

Al termine degli otto anni complessivi di osservazione il 90% delle autorizzazioni ordinarie e l'89% (pur con numeri assoluti piuttosto bassi) hanno compensato i costi medi di ricerca e sviluppo e i ricavi cumulativi medi delle approvazioni da procedura ordinaria (n= 41) erano superiori di oltre 3 miliardi di dollari rispetto a quelli delle autorizzazioni condizionate (n=9); rispettivamente si è trattato di 5.306 milioni di dollari contro 2.276.

I ricavi sono aumentati in modo simile nei casi di autorizzazione ordinaria e condizionata, insieme a livelli più elevati di benefici aggiuntivi, sebbene queste associazioni non siano risultate statisticamente significative.

L'analisi statistica di regressione lineare ha stimato che i ricavi cumulativi medi tre anni dopo l'ingresso sul mercato per i farmaci con benefici aggiuntivi importanti e quelli con benefici aggiuntivi sostanziali erano rispettivamente di 429 milioni di dollari e di 413 milioni di dollari superiori rispetto a quelli dei farmaci senza benefici aggiuntivi.

Conclusioni degli autori

Gli Autori, dopo avere discusso i risultati raggiunti anche alla luce delle oggettive limitazioni dello studio, che loro stessi identificano con attendibilità e precisione, concludono che lo studio ha rivelato che le valutazioni dei farmaci oncologici spesso portano a una quantificazione di beneficio aggiuntivo negativo o non quantificabile. Cosa particolarmente vera per i farmaci approvati attraverso percorsi accelerati, destinati a farmaci promettenti ma per i quali al momento dell'esame mancano prove robuste e complete di efficacia. Da questo deriva, inevitabilmente, un disallineamento tra le politiche normative e quelle di rimborso.

I farmaci oncologici con livelli più elevati di beneficio aggiuntivo tendono a generare ricavi più elevati rispetto ai farmaci con minore beneficio aggiuntivo, creando potenzialmente incentivi per le aziende farmaceutiche a sviluppare farmaci ad alto valore. Tuttavia, i farmaci con benefici aggiuntivi minori sono spesso in grado di recuperare comunque i costi di ricerca e sviluppo entro pochi anni, cosa che potrebbe rappresentare un incentivo o

quanto meno non un deterrente a sviluppare questo tipo di farmaci. È quindi fondamentale che i decisori valutino se gli attuali incentivi normativi e di rimborso sono adeguatamente strutturati per promuovere e facilitare lo sviluppo dei farmaci più efficaci per i pazienti portatori di bisogni terapeutici più importanti.

IL COMMENTO DELL'ONCOLOGO



IL VALORE TERAPEUTICO

Con osservazione condotta su un periodo sufficientemente prolungato e storicamente significativo in rapporto all'evoluzione della farmacoterapia in oncologia e con l'analisi di una imponente quantità di dati provenienti da fonti diversificate e accreditate, l'articolo di Brinkhuis e Co analizza la problematica del reale valore terapeutico dei farmaci oncologici registrati dalle autorità regolatorie e del ritorno economico che tali registrazioni hanno consentito.

Da ormai molti anni ci si interroga sull'idoneità dei meccanismi che presiedono all'AIC dei nuovi farmaci, a partire dall'adeguatezza degli studi clinici pre-registrativi, non tanto e non solo sul piano della metodologia in sé, sicuramente molto migliorata negli ultimissimi decenni, quanto su tutto ciò che riguarda le caratteristiche di selezione della popolazione target, la scelta del comparatore attivo, la definizione degli end points, che non sempre appaiono adeguati e clinicamente rilevanti, e talvolta con l'utilizzo di qualche "accorgimento" che di fatto, a volte per meri fenomeni di tipo statistico, potrebbe generare un effetto per il quale il trattamento sperimentale risulterebbe favorito su quello di controllo.

È evidente che si ponga un problema di definizione di nuove regole e a questo proposito non si possono non ricordare anche le prese di posizione avanzate da diversi studiosi.

Si discute da molti anni sul fatto che una nuova cura ha una propria reale utilità solamente se risulta fornire un miglioramento dell'aspettativa di vita e/o della qualità di vita dell'ammalato, e laddove esista uno standard di trattamento o un'alternativa terapeutica se presenta complessivamente almeno un aspetto vantaggioso comparativo misurabile.

Il problema non è solo legato a questioni di tipo economico finanziario, comunque estremamente rilevanti, dato l'alto costo di cessione di oramai tutte le nuove molecole in ambito oncologico, ma anche a problematiche di buona pratica clinica, di bioetica e di deontologia medica.

Sul primo aspetto, le visioni forse un po' semplicistiche e manichee degli anni passati, volte a considerare i farmaci come un costo e non come una risorsa, sono state

superate da studi più recenti, che tenendo conto del valore dell'innovazione in termini di possibile riduzione dei costi sanitari diretti ma soprattutto indiretti e dei costi non sanitari, hanno dimostrato che per alcuni farmaci ad alto costo, l'ingente spesa per l'acquisto si accompagna a una riduzione di spesa complessiva, che permette di definire l'elevato prezzo riconosciuto al produttore un investimento proficuo anche per l'acquirente, in una logica di tipo *win-win*. È evidente che un simile circolo virtuoso si realizza solo per farmaci che dimostrino di portare benefici aggiuntivi molto rilevanti, cosa che rende ancora più cruciale un utilizzo accorto ed estensivo delle tecniche di HTA.

IL RUOLO DELLE AGENZIE HTA

Cruciali ancora una volta risultano da questo studio le attività indipendenti di HTA, che dovrebbero vedere uno sviluppo maggiore anche dopo ottenuta la AIC e dovrebbero sempre essere incoraggiate. Possibilmente andrebbero migliorati e superati i deboli studi di *real-world*, utilizzando anche strumenti più moderni e ricorrendo soprattutto a studi post-registrativi metodologicamente robusti, gestiti maggiormente in ambito no-profit e quando possibile coordinati da organismi pubblici internazionali, che, tenendo anche conto del facile ricorso a procedure registrative di *fast track*, possano condurre realmente a misure correttive, fino anche alla revoca dell'AIC - non solo nelle intenzioni - quando emerga un valore terapeutico inconsistente o scarso rispetto a quella che dovrebbe essere una soglia predefinita di significatività clinica del beneficio.



I RISVOLTI PER LA PRATICA CLINICA

Per quanto riguarda gli aspetti di pratica clinica sono molteplici le problematiche indotte da un eccesso di offerta di molecole, a volte imparentate tra loro e che differiscono più per i profili di tollerabilità e gli effetti avversi che per l'attività terapeutica, o dirette sugli stessi target con differenze minori sul piano biologico, che poi nella pratica clinica non si riproducono con magnitudine sufficiente a giustificare le differenziazioni di impiego che gli studi registrativi propongono e di conseguenza le autorità regolatorie prescrivono nelle indicazioni terapeutiche.

Non è un mistero per nessuno che uno studio registrativo non possa dimostrare quale sia il *setting* e la modalità migliore di utilizzo di un nuovo farmaco e meno che meno che quella testata sia l'unica condizione in cui l'utilizzo del farmaco possa offrire un'efficacia terapeutica.

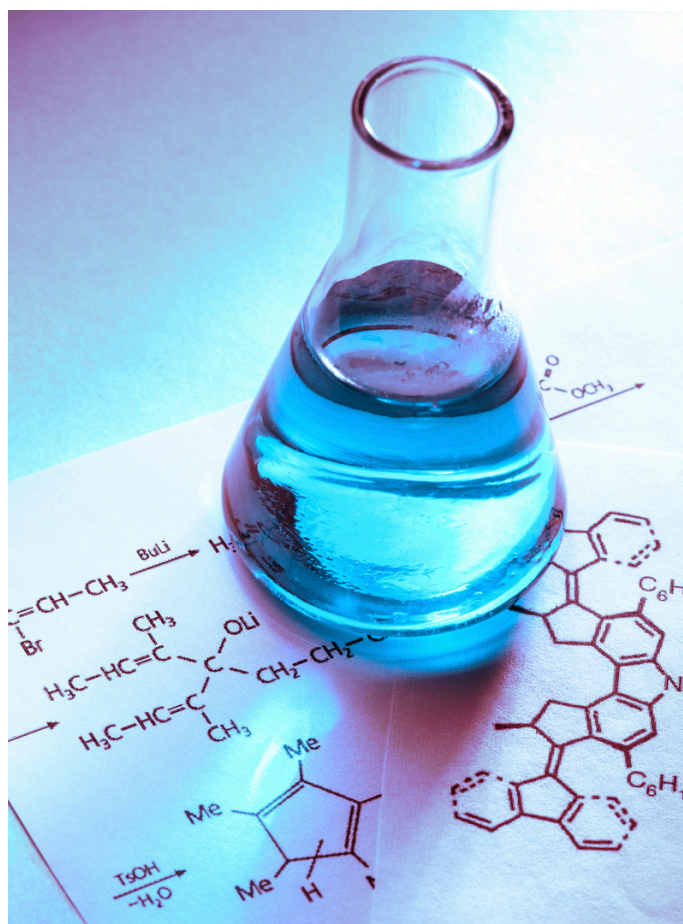
Al problema delle **nuove entità terapeutiche** (NET) si aggiunge quello legato all'approvazione di molti *me-too*, che spesso potrebbero offrire valore terapeutico analogo alla molecola originaria, ma che non vengono quasi mai valutati in studi comparativi testa a testa, preferendo l'industria differenziarsi nell'individuazione di situazioni cliniche diverse nell'ambito della stessa patologia, basati su criteri che rispondono prevalentemente alla necessità di ricavare per sé una fascia di mercato esclusiva e differenziata da quella della concorrenza.

Ma già lo studio universitario di farmacologia e poi l'esperienza quotidiana ci dicono che, soprattutto, ma non esclusivamente, nell'uso di farmaci gravati da un indice terapeutico non elevato il medico dovrebbe familiarizzare con il numero minore di molecole analoghe o equivalenti possibile, se vuole garantire il massimo della sicurezza all'ammalato.

Infine sul piano etico non si può sottacere il fatto che l'ampia disponibilità di molecole a nullo o scarso valore terapeutico aggiunto, può motivare il clinico, anche sollecitato dall'ammalato, e dal suo *entourage*, a spingersi fino a linee ingiustificate di trattamento antineoplastico, a

volte ad oltranza e anche negli ultimi mesi di vita, quando un intervento terapeutico specifico viene generalmente, salvo le dovute eccezioni, considerato ingiustificato.

Ma non c'è solo il problema della futilità terapeutica e della generazione di costi ingiustificati, bensì anche il possibile ritardo nell'attivazione di efficaci misure di terapia sintomatica, delle cure palliative, della BSC (terapia di supporto) e soprattutto la potenziale induzione in pressoché ogni caso di effetti collaterali e tossicità che possono avere un impatto sfavorevole sulla qualità della vita e in casi estremi anche sull'aspettativa quantitativa di vita.



Bibliografia essenziale:

- Sobrero et al.: Raising the Bar for Antineoplastic Agents: How to Choose Threshold Values for Superiority Trials in Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* (2015) 21 (5): 1036–1043.
- John-John B. Schnog et al.: An urgent call to raise the bar in oncology. *British Journal of Cancer* (2021) 125:1477–1485.
- E.H. Castellanos et al.: Raising the Bar for Real-World Data in Oncology: Approaches to Quality Across Multiple Dimensions. *Clinical Cancer Informatics*. *JCO Clinical Cancer Informatics*, Volume 8, 2024.
- Ellis L.M. et al.: American Society of Clinical Oncology Perspective: Raising the Bar for Clinical Trials by Defining Clinically Meaningful Outcomes. *Journal of Clinical Oncology* (2014) 32(12).
- Mennini F.S., Gitto L.: Approaches to estimating indirect costs in Healthcare: Motivation for choice. *Journal of European Economy* (2022) vol.21 N.1 (80).



NUOVE ENTITÀ TERAPEUTICHE (NET) Dal 15 marzo 2024 al 15 giugno 2024

A cura di: Roberta Zimol - Farmacista AULSS 9 Scaligera

NET nel Territorio

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Latanoprost/ Netarsudil	Roclanda® Santen Italy Coll 50 mcg + 200 mcg/ml 1 fl 2,5 ml (€ 12,64) Classe: A Ricetta: RR	Riduzione della pressione intraoculare (PIO) elevata in pazienti adulti con glaucoma primario ad angolo aperto o ipertensione dell'occhio nei quali la monoterapia con una prostaglandina o netarsudil determini una riduzione della PIO insufficiente.
Ruxolitinib	Opzelura® Incyte Biosciences Crema 15 mg/g 1 tubo 100 g (€ 676,88 prezzo <i>ex-factory</i>) Classe: A PT PHT Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo) In Regione Veneto erogabile solo in distribuzione diretta	Trattamento della vitiligine non segmentale con interessamento facciale negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età. Indicazione rimborsata SSN Trattamento della vitiligine non segmentale con interessamento facciale e BSA affetta da vitiligine compresa tra 0,5% e 10% negli adulti e negli adolescenti a partire dai 12 anni di età.

NET in Ospedale

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Avacopan	Tavneos® Vifor Fresenius 30 cps 10 mg (€ 959,81) 180 cps 10 mg (€ 5.758,85) prezzo <i>ex factory</i> Classe: H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo, nefrologo) Scheda di monitoraggio AIFA	In associazione ad un regime a base di rituximab o ciclofosfamide, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con granulomatosi con poliangioite (GPA) o poliangioite microscopica (MPA) in fase attiva e severa.
Betulla corteccia (estratto secco)	Filsuvez® Chiesi Italia gel 100 mg/g 30 tubi (€ 7.499,78, prezzo <i>ex factory</i>) Classe: H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (centri indicati dalle Regioni) Scheda di monitoraggio AIFA	Trattamento di lesioni a spessore parziale associate a epidermolisi bollosa (EB) distrofica e giunzionale nei pazienti di età ≥ 6 mesi. Indicazione rimborsata SSN Trattamento di lesioni a spessore parziale associate a epidermolisi bollosa distrofica nella forma recessiva (RDEB) nei pazienti di età ≥ 6 mesi.
Eladocagene Exuparvovec	Upstaza® PT Therapeutic Italy Intrapataminale 2,8 X 10 ¹¹ genomi vettoriali 1 flaconcino 0,5 ml (€ 3.500.00,00, prezzo <i>ex factory</i>) Classe: H OSP Scheda di monitoraggio AIFA Requisito di innovatività terapeutica	Trattamento di pazienti di età ≥ 18 mesi con una diagnosi di deficit di decarbossilasi degli L-aminoacidi aromatici (AADC) confermata dal punto di vista clinico, molecolare e genetico e con fenotipo severo.

Glofitamab	<p>Columvi® Roche ev 2,5 mg fl 2,5 ml (€ 902,50, prezzo <i>ex factory</i>) ev 10 mg fl 10 ml (€ 3.610,00, prezzo <i>ex factory</i>)</p> <p>Classe: H OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	Trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (DLBCL) recidivante o refrattario, dopo due o più linee di terapia sistemica.
Idecaptagene vicleucel	<p>Abecma® Bristol M. Squibb Ev 260-500 X 106 cellule dispersione per infusione (€ 315.875,00, prezzo <i>ex factory</i>)</p> <p>Classe: H OSP Utilizzabile esclusivamente nei centri individuati dalle Regioni secondo criteri minimi individuati da AIFA</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA Requisito di innovatività condizionata</p>	Trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo recidivante e refrattario che hanno ricevuto almeno tre precedenti terapie, inclusi un agente immunomodulatore, un inibitore del proteasoma e un anticorpo antiCD38, e che hanno dimostrato progressione della malattia durante l'ultima terapia.
Immunoglobulina antilinfocitaria equina	<p>Equingam® Pfizer Ev 50 mg/ml 5 fl 5 ml (€ 2.812,49, prezzo <i>ex factory</i>)</p> <p>Classe: H OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA Requisito di innovatività terapeutica</p>	Negli adulti e nei bambini di età ≥ 2 anni per il trattamento dell'anemia aplastica acquisita da moderata a grave ad eziologia immunologica nota o sospetta, come parte della terapia immunosoppressiva standard in pazienti che non sono idonei al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) o per i quali non è disponibile un donatore di cellule staminali ematopoietiche (HSC) idoneo.
Lonastuximab Tesirine	<p>Zynlonta® Swedish Orphan Biovitrum Ev 10 mg 1 fl polv (€ 21.599,63, prezzo <i>ex factory</i>)</p> <p>Classe: H OSP</p> <p>Scheda di monitoraggio AIFA</p>	In monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con linfoma diffuso a grandi cellule B (<i>diffuse large B-cell lymphoma</i> , DLBCL) e linfoma ad alto grado a cellule B (<i>high-grade B-cell lymphoma</i> , HGBL) recidivanti o refrattari, dopo due o più linee di terapia sistemica.

NET in attesa di definizione della rimborsabilità

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Bilastina	<p>Ayrinal® Menarini Bysabel® Menarini Robilas® Menarini</p> <p>coll 6 mg/ml 5 ml (€ 15,96)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RR</p>	Trattamento negli adulti dei segni e sintomi oculari della congiuntivite allergica stagionale e perenne.
Ritlecitinib	<p>Litfulo® Pfizer 30 cps 50 mg (€ 1.228,11)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (dermatologo)</p>	Trattamento dell'alopecia areata severa negli adulti e negli adolescenti di età ≥ 12 anni.

Voxelotor	<p>Oxbryta® Pfizer 90 cpr riv 500 mg (€ 6.542,55)</p> <p>Classe: CNN Ricetta: RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (ematologo e specialisti operanti in centri per trattamento di malattie ematologiche, e di med. trasfusionale)</p>	<p>Trattamento dell'anemia emolitica dovuta a malattia a cellule falciformi (<i>Sickle Cell Disease</i> - SCD) nei pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide.</p>
------------------	---	--

Nuovi farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
AZELASTINA/ FLUTICASONE Decongestionanti nasali R01AD58	<p>Azelastina/Fluticasone EG®</p> <p>137 mcg + 50 mcg/ erogazione 120 erogazioni</p> <p>Classe A RR Nota AIFA 87</p>	<p>€ 32,00</p> <p>- 17% rispetto a Dymista® il cui costo è di € 38,70.</p>	<p>Sollievo dai sintomi della rinite allergica stagionale e perenne da moderata a grave, quando la monoterapia con antistaminico o glucocorticoide per via intra-nasale non è ritenuta sufficiente.</p>
DESMOPRESSINA Vasopressina ed analoghi H01BA02	<p>Desmopressina Teva®,</p> <p>30 cpr 60 mcg 30 cpr 120 mcg</p> <p>Classe A RR</p>	<p>€ 14,75 € 29,44</p> <p>- 45% rispetto a Minirin /DDAVP® il cui costo è rispettivamente di € 26,83 ed € 53,52</p>	<p>- Trattamento del diabete insipido centrale. - Trattamento dell'enuresi notturna primaria in bambini a partire dai 5 anni di età con normale capacità di concentrare le urine. - Trattamento sintomatico della nicturia associata a poliuria notturna, ossia una produzione urinaria notturna che supera la capacità funzionale della vescica, in adulti di età inferiore a 65 anni (indicazione non rimborsata SSN).</p>
PLERIXAFOR Immunostimolanti L03AX16	<p>Plerixafor Seacross Europe®, Teva® sc 20 mg/ml 1 fl 24 mg</p> <p>Classe H OSP</p>	<p>€ 3.926,33 (prezzo <i>ex-factory</i>)</p> <p>- 30% rispetto a Mozobil® il cui costo è di € 5.609,04</p>	<p>Pazienti adulti In associazione con il fattore stimolante le colonie dei granulociti (G-CSF) per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in pazienti adulti con linfoma o mieloma multiplo con una scarsa mobilizzazione cellulare</p> <p>Pazienti pediatrici (età compresa tra 1 e meno di 18 anni) In associazione con il G-CSF per incrementare la mobilizzazione delle cellule staminali ematopoietiche nel sangue periferico per la raccolta e il conseguente trapianto autologo in bambini con linfoma o tumori maligni solidi: - preventivamente, quando ci si attende che nel giorno previsto per la raccolta, dopo un'adeguata mobilizzazione mediante il G-CSF (con o senza chemioterapia), il conteggio delle cellule staminali circolanti sia insufficiente in riferimento alla resa desiderata di cellule staminali ematopoietiche, o - nel caso in cui in precedenza non si sia riusciti a raccogliere sufficienti cellule staminali ematopoietiche.</p>

RIVAROXABAN Antitrombotici B01AF01	Rivaroxaban DOC®, EG® Mylan®, Sandoz®, Teva® 56 cpr 2,5 mg Classe A RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (cardiologo, angiologo, cirurgo vascolare, cardiochirurgo) PT AIFA	€ 24,90 (Sandoz) € 29,02 (DOC®, EG®, Teva®, Mylan®) - 74% rispetto a Xarelto® il cui costo è di € 96,76	-Somministrato insieme con il solo acido acetilsalicilico (<i>acetylsalicylic acid, ASA</i>) o con ASA e clopidogrel o ticlopidina, è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti dopo una sindrome coronarica acuta (SCA) con biomarcatori cardiaci elevati. -Somministrato insieme con acido acetilsalicilico (ASA), è indicato per la prevenzione di eventi aterotrombotici in pazienti adulti, ad alto rischio di eventi ischemici, che presentano malattia coronarica (<i>coronary artery disease, CAD</i>) o arteriopatia periferica (<i>peripheral artery disease, PAD</i>) sintomatica.
SOLIFENACINA/ TAMSULOSINA Urologici G04CA53	Solifenacina/Tamsulosina Mylan® 30 cpr ril mod 6 + 0,4 mg Classe C RR	€ 29,00 - 45% rispetto a Vesomni® il cui costo è di € 52,94	Trattamento dei sintomi di riempimento (urgenza, aumentata frequenza della minzione) da moderati a gravi e sintomi di svuotamento associati a iperplasia prostatica benigna (IPB) negli uomini che non rispondono adeguatamente al trattamento in monoterapia.
TERIFLUNOMIDE Immunosoppressori L04AK02	Teriflunomide Dr Reddy's®, Teva® 28 cpr 14 mg Classe A Nota Aifa 65 In Regione Veneto erogabile solo in distribuzione diretta	€ 408,11 € 367,30 (prezzo <i>ex-factory</i>) Il costo di Terebyo è di € 367,30 mentre il costo di Aubagio è di € 927,54	Trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età ≥ 10 anni affetti da sclerosi multipla (SM) recidivante remittente.

Nuove formulazioni di farmaci equivalenti

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
COLECALCIFEROLO Vitamina D ed analoghi A11CC05	Colecalciferolo DOC® 10 cps 10.000 UI Classe A RR Nota AIFA 96	€ 6,32	Prevenzione e trattamento della carenza di vitamina D.
LORAZEPAM Benzodiazepine N05AB06	Lorazepam Sandoz® 30 cps 2,5 mg Classe C RR (valida 3 volte in 30 gg dalla data di rilascio)	€ 12,00 - 25 % rispetto a Tavor® il cui costo è di € 15,90	-Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. -Insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio.
TOLVAPTAN Antagonisti della vasopressina C03AX01	Tolvaptan Accord® 10 cpr 7,5 mg Classe H RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, nefrologo, oncologo)	€ 527,96 (prezzo <i>ex-factory</i>) - 25% rispetto a Samsca® il cui costo è di € 703,95	Trattamento dell'iponatremia secondaria a sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH).

Farmaci equivalenti a minor costo

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
CLODRONATO/ LIDOCAINA Bifosfonati M05BA	Crotonil® im 200 mg + 40 mg /ml 6 fiale 4 ml Classe C RR	€ 37,00 - 19-16 % rispetto a Clody e Clasteon® i cui costi sono rispettivamente di € 45,90 ed € 43,85	-Osteolisi tumorali -mieloma multiplo; -iperparatiroidismo primario; -prevenzione e trattamento dell'osteoporosi post menopausale.
EZETIMIBE Sostanze modificatrici dei lipidi C10AX09	Ezetimibe Alter®, Zentiva® 50 cpr 10 mg Classe A RR Nota AIFA 13	€ 26,43 Il costo di Ezetimibe generico 30 cpr 10 mg è di € 21,16	<p>Ipercolesterolemia primaria Ezetimibe somministrato assieme ad un inibitore della HMG-CoA reduttasi (statina), è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (eterozigote familiare e non-familiare) che non sono controllati adeguatamente con una statina somministrata da sola.</p> <p>La monoterapia con ezetimibe è indicata come terapia aggiuntiva alla dieta in pazienti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote e non-familiare) nei quali l'uso di statine è considerato inappropriato o non tollerato.</p> <p>Prevenzione di eventi cardiovascolari Ezetimibe è indicato per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia coronarica (CHD) e con una storia di sindrome coronarica acuta (SCA), quando somministrato in aggiunta ad una terapia già in corso con una statina o una terapia iniziata contemporaneamente con una statina.</p> <p>Ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH omozigote) Ezetimibe somministrato contemporaneamente con una statina, è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta per un uso in pazienti con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH). Il paziente può essere sottoposto anche ad ulteriori misure terapeutiche (per es., LDL aferesi).</p> <p>Sitosterolemia omozigote (Fitosterolemia) Ezetimibe è indicato come terapia aggiuntiva alla dieta per un uso in pazienti con sitosterolemia familiare omozigote.</p>
TESTOSTERONE Androgeni G03BA03	Testomed® Im 1.000 mg 1 fiala 4 ml Classe C RNRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (endocrinologo, urologo, andrologo)	€ 162,00 - 10 % rispetto a Nebid® il cui costo è di € 180,00	Terapia sostitutiva con testosterone per l'ipogonadismo maschile, quando il deficit di testosterone è stato confermato dal quadro clinico e dalle analisi biochimiche.

Nuovi biosimilari

Principio attivo	Specialità/Ditta	Prezzo	Indicazioni
NATALIZUMAB Immuno soppressori L04AG03	Tyruko® ev 20 mg/ml 1 fl 15 ml Classe H OSP Scheda di appropriatezza prescrittiva specifica	€ 1.299,60 -20% rispetto a Tysabri®, il cui costo è di € 1.624,50	Negli adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti: -Pazienti con un'elevata attività della malattia nonostante un ciclo terapeutico completo e adeguato con almeno una terapia <i>disease-modifying</i> (DMT). -Pazienti con SMRR severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti Gadolinio alla risonanza magnetica (RM) cerebrale. -Pazienti in terapia con altro farmaco di II linea sospeso per problematiche di sicurezza/tollerabilità (sempre che al momento dell'inizio della terapia con il farmaco precedente esistessero i criteri di rimborsabilità per il farmaco prescritto attualmente).
RANIBIZUMAB Sostanze anti Neovascolarizzazione S01LA04	Xymluci® Intravitreale 10 mg/ml 1 fl 0,23 ml Classe H OSP Nota Aifa 98 Scheda di monitoraggio AIFA	€ 446,65 -33% rispetto a Lucentis®, il cui costo è di € 669,66	-Trattamento della degenerazione maculare neovascolare (essudativa) correlata all'età (AMD). -Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare diabetico (DME). -Trattamento della diminuzione visiva causata dall'edema maculare secondario ad occlusione venosa retinica (RVO di branca o RVO centrale). -Trattamento della diminuzione visiva causata da neovascolarizzazione coroideale (CNV). -Trattamento della retinopatia diabetica proliferante (PDR) [indicazione non rimborsata SSN].
TOCILIZUMAB Inibitori dell'interleuchina L04AC07	Tyenne® ev 20 mg/ml 1 fl 4 ml ev 20 mg/ml 1 fl 10 ml ev 20 mg/ml 1 fl 20 ml sc 4 sir 162 mg 0,9 ml sc 4 penne 162 mg 0,9 ml Classe H RRL prescrizione di centri ospedalieri o specialisti (reumatologo o internista e clinici operanti nei centri indicati dalla Regione per gestione COVID19	€ 102,65 € 256,63 € 513,27 € 718,18 € 718,18 -20% rispetto a Roactemra®, il cui costo nei vari dosaggi è rispettivamente € 128,32 (fl 4 ml), € 320,80 (fl 10 ml), € 641,59 (fl 20 ml), € 897,72 (4 sir)	-Trattamento dell' artrite reumatoide (AR) grave, attiva e progressiva negli adulti non precedentemente trattati con MTX; -Trattamento dell' AR attiva da moderata a grave in pazienti adulti che non abbiano risposto adeguatamente o siano intolleranti a precedente terapia con uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARD) o antagonisti del fattore di necrosi tumorale (TNF). In questi pazienti il farmaco può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando sia inappropriato continuare un trattamento con MTX. -Trattamento dell' artrite idiopatica giovanile sistemica (AIGs) attiva in pazienti di età ≥ 1 anno che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con FANS e corticosteroidi sistemici. Il farmaco può essere somministrato in monoterapia. -In combinazione con metotressato (MTX) è indicato per il trattamento della poliartrite idiopatica giovanile (AIGp) ; fattore reumatoide positivo o negativo e oligoartrite estesa) in pazienti di età ≥ 2 anni, che non abbiano risposto adeguatamente a precedente terapia con MTX. Il farmaco può essere somministrato in monoterapia. -Trattamento dell'arterite a cellule giganti (ACG) in pazienti adulti- Indicazione rimborsata SSN Trattamento dei pazienti adulti ospedalizzati con COVID-19 grave, in ossigenoterapia ad alti flussi o in ventilazione meccanica non invasiva e/o con livelli elevati degli indici di infiammazione sistemica.

NUOVE INDICAZIONI (NI) Dal 16 marzo 2024 al 15 giugno 2024

A cura di: Anna Martini - Farmacista Direzione Farmaceutico Protesica Dispositivi Medici, Regione del Veneto

Principio attivo	Specialità/Ditta/Prezzo	Indicazioni
Upadacitinib	Rinvoq® Abbvie Classe: H Ricetta: RNRL <i>Individuazione dei Centri Prescrittori Regione del Veneto</i>	Trattamento di pazienti adulti affetti da malattia di Crohn attiva da moderata a severa che hanno avuto una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono risultati intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico.

NOVITA' NELL'ELENCO DI FARMACI INCLUSI NELLA L. 648/96 Dal 18 marzo 2024 al 10 giugno 2024

A cura di: Federica Schievenin - Farmacista AULSS 1 Dolomiti

Medicinale	Indicazione legge 648/96	Tipo modifica	Data entrata in vigore modifica	Riferimento normativo
Misoprostolo	Induzione del parto a termine	ESCLUSIONE (autorizzazione del medicinale Angusta® per la medesima indicazione, induzione del travaglio)	05/04/2024	Determina del 28/03/2024 pubblicata in G.U. n. 79 del 04/04/24
Abiraterone	In associazione a docetaxel e terapia androgeno-deprivativa, per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC), ad alto volume	INSERIMENTO	05/04/2024	Determina del 28/03/2024 pubblicata in G.U. n. 79 del 04/04/24
Alteplase®	Trattamento fibrinolitico dell'ictus ischemico acuto entro 4,5 ore dall'insorgenza dei sintomi	INSERIMENTO	05/04/2024	Determina del 28/03/2024 pubblicata in G.U. n. 79 del 04/04/24

REGIONE DEL VENETO



ULSS9
SCALIGERA

📍 Palazzo della Sanità
Via Salvo D'Acquisto, 7 - 37122 Verona

☎ 045 8076054 - 045 8076080

✉ farmaceutico@aulss9.veneto.it

🌐 www.aulss9.veneto.it

REGIONE DEL VENETO



ULSS6
EUGANEA

📍 Via Berchet, 10
35131 Padova

☎ 049 8215101-049 8215119

✉ serv.farmaceutico@aulss6.veneto.it

🌐 www.aulss6.veneto.it

U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 9 Scaligera
& U.O.C. Assistenza Farmaceutica Territoriale - AULSS 6 Euganea
ringraziano

la Dott.ssa Rossana Ressa e
la Dott.ssa Benedetta Starinieri,
per il supporto redazionale e grafico.



Pubblicato il 24/06/2024

