

Farmaci Antidepressivi

1

Depressione

- I disturbi depressivi fanno parte dei disturbi dell'umore e includono il disturbo depressivo maggiore (episodio singolo o disturbo depressivo maggiore ricorrente), la distimia e il NAS (disturbo depressivo non altrimenti specificato). La prevalenza nella popolazione è di circa il 5%, ed è maggiore nelle donne, con un picco nella fascia tra 55 e 74 anni
- il consumo di antidepressivi aumenta con l'età e raggiunge circa il 25% di prevalenza nelle donne con più di 75 anni. La durata media di terapia è di 223 giorni, ma il 50% degli utilizzatori è trattato per meno di 6 mesi e un paziente su cinque riceve una sola prescrizione all'anno. La bassa aderenza è un aspetto critico della terapia con antidepressivi. L'uso sporadico, inoltre, potrebbe indicare un utilizzo per sintomi non legati alla depressione.

2

Tabella 1.5.3. Esposizione a farmaci nella popolazione di età ≥ 65 anni per ATC al III livello (2017)

ATC III livello	Categoria	Prevalenza d'uso (%)		
		Uomini	Donne	Totale
A02B	Antiulcera peptica e malattia da reflusso gastroesof. (gord)	47,0	49,2	48,3
B01A	Antitrombotici	45,2	38,6	41,5
C10A	Sostanze modificatrici dei lipidi, non associate	36,9	32,6	34,4
M01A	Farmaci antiinfiammatori ed antireumatici non steroidei	28,6	35,9	32,8
C07A	Betabloccanti	29,3	29,7	29,5
A11C	Vitamine A e D, comprese le loro associazioni	10,7	37,4	25,9
J01C	Antibatterici beta-lattamici, penicilline	23,9	23,2	23,5
J01M	Antibatterici chinolonici	22,8	20,4	21,4
C09A	Ace inibitori non associati	21,8	16,8	18,9
C08C	Calcio-antagonisti selettivi con preval. effetto vascolare	19,3	17,3	18,2
C09D	Antagonisti dell'angiotensina II, associazioni	15,1	17,8	16,6
H02A	Corticosteroidi sistemici, non associati	15,5	17,3	16,5
C03C	Diuretici ad azione diuretica maggiore	15,5	17,1	16,4
A10B	Ipoglicemizzanti, escluse le insuline	17,8	13,5	15,4
C09C	Antagonisti dell'angiotensina II, non associati	15,0	15,1	15,1
N06A	Antidepressivi	9,7	17,8	14,3
J01D	Altri antibatterici beta-lattamici	14,2	14,0	14,1
R03B	Altri farm. per disturbi ostruttivi vie respiratorie per aerosol	14,9	13,2	13,9
C09B	Ace inibitori, associazioni	13,9	13,8	13,8
G04C	Farmaci usati nell'ipertrofia prostatica benigna	29,9	0,2	13,0
N02A	Oppioidi	9,0	14,5	12,2
J01F	Macrolidi, lincosamidi e streptogramine	11,7	12,3	12,1
R03A	Adrenergici per aerosol	12,0	10,4	11,1
A07A	Antiinfettivi intestinali	7,9	10,3	9,3
M04A	Antigottosi	11,8	7,3	9,2
H03A	Preparati tiroidei	3,4	11,4	7,9
J01X	Altri antibatterici	3,3	9,9	7,1
N03A	Antiepilettici	6,1	7,3	6,8
S01E	Preparati antiglaucoma e miotici	6,7	6,7	6,7
B03B	Vitamina B12 ed acido folico	6,1	6,5	6,3

3

Biologia della depressione

- Disregolazione di diversi sistemi di trasmissione del SNC, coinvolgenti in particolari i seguenti neurotrasmettitori: noradrenalina (NA) e serotonina (5HT) ma anche acetilcolina (ACH), acido gamma-amino-butyrico (GABA) e dopamina (DA).
- Il sistema serotoninergico centrale ha un ruolo importante nella regolazione del sonno, dell'appetito, delle attività sessuali, del dolore e dei ritmi circadiani, funzioni profondamente alterate nella depressione.
- Alterazione delle funzioni ipotalamiche, con disfunzioni neuroendocrine (a carico di ormoni tiroidei, corticosteroidi, prolattina, ormone somatotropo)
- Alterazioni del sonno: ridotta latenza REM, aumentata densità REM, anomala distribuzione circadiana del sonno REM, riduzione del sonno ad onde lente

4

Farmaci e depressione

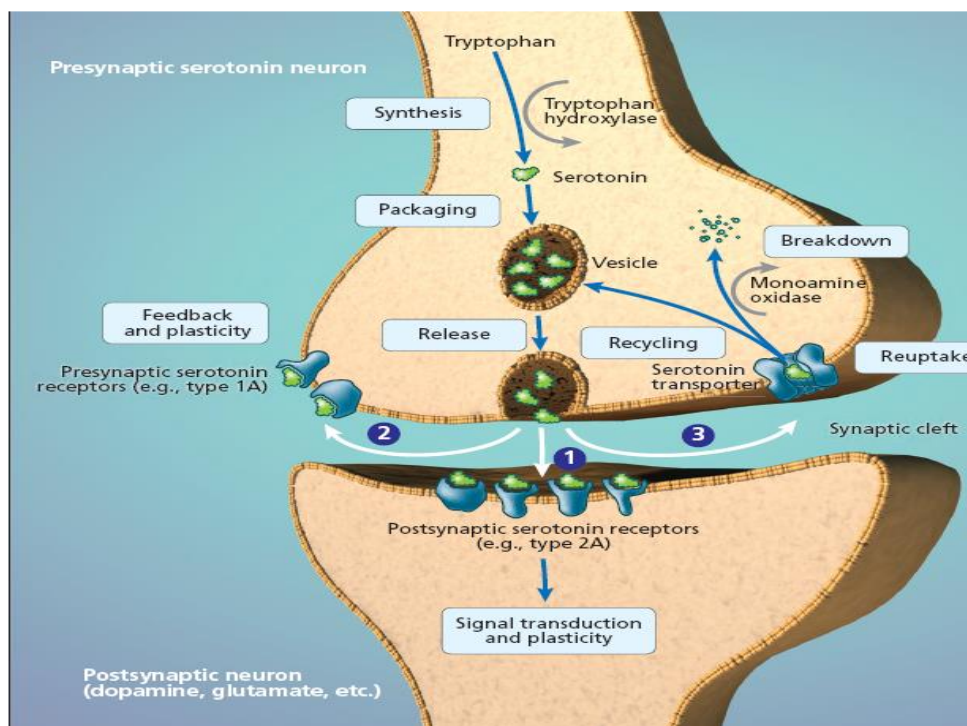
- ❖ La terapia farmacologica è l'approccio di prima scelta (ma non deve essere l'unico) nella depressione
- ❖ Esistono diversi farmaci antidepressivi efficaci ma la terapia farmacologica ha diversi limiti:
 - ✓ Latenza nella risposta;
 - ✓ Un terzo dei pazienti trattati risponde in maniera insufficiente;
 - ✓ Solo 30-40% pazienti ha una remissione completa dei sintomi;
 - ✓ Reazioni avverse sia a breve che lungo termine;
 - ✓ Molte interazioni farmacologiche

5

Farmaci Antidepressivi (AD)

- Il meccanismo farmacodinamico generale degli antidepressivi è quello di aumentare la disponibilità a livello sinaptico delle amine neurotrasmettitorici (serotonina, noradrenalina e, in misura minore, dopamina)
- Tale meccanismo è immediatamente efficace nel controllo del dolore e attiva una cascata di meccanismi (post-sinaptici, epigenetici etc) che solo dopo alcune settimane determinano una adeguata risposta antidepressiva e/o ansiolitica

6



7

Farmaci Antidepressivi (prima generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Inibitori monoaminossidasi (IMAO)	tranilcipromina (+ trifluoperazina, Parmodalin®); moclobemide (Aurorix®); fenelzina (Margyl®)
Antidepressivi triciclici (TCA)	<u>Amine terziarie</u> : amitriptilina (Laroxyl®, etc.); clomipramina (Anafranil®); imipramina (Tofranil®) <u>Amine secondarie</u> : desipramina (Nortimil®); nortriptilina (Noritren®)

8

Farmaci Antidepressivi (seconda generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Inibitori selettivi ricaptazione serotonina (SSRI)	citalopram (Seropram [®] , etc.); escitalopram (Cipralex [®] , etc.); fluoxetina (Prozac [®] , etc.); fluvoxamina (Maveral [®] , etc.); paroxetina (Seroxat [®] , etc.); sertralina (Zoloft [®] , etc.)
Inibitori selettivi ricaptazione noradrenalina (NARI)	reboxetina (Edronax [®])
Inibitori ricaptazione serotonina e noradrenalina (SNRI)	venlafaxina (Zarelis [®] , etc.); duloxetina (Yentreve [®] , etc.)
Inibitori ricaptazione noradrenalina e dopamina (NDRI)	bupropione (Zyban [®] , etc.)

9

Farmaci Antidepressivi (seconda generazione)

Classe farmacologica	Principali principi attivi
Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)	mianserina (Lantanon [®]); mirtazapina (Remeron [®] , etc.)
Antidepressivi ad azione serotoninergica mista (SARI)	trazodone (Trittico [®]); nefazodone (Reseril [®])
Agonisti melatoninergici	agomelatina (Valdoxan [®] , etc.)

10

Inibitori selettivi del reuptake serotonina (SSRI)

- ✓ Gli SSRI inibiscono il trasportatore della serotonina con differente potenza e selettività: la paroxetina è il composto più potente, il citalopram il più selettivo.
- ✓ La fluoxetina è l'unica che antagonizza anche i recettori $5HT_{2c}$ con aumentato rilascio di noradrenalina e dopamina e conseguente effetto favorevole sull'umore.
- ✓ Hanno scarsa affinità con i recettori colinergici, adrenergici o istaminergici. Presentano così una migliore tollerabilità rispetto ai TCA.
- ✓ Anche se l'inibizione del trasportatore della serotonina è il meccanismo principale alcuni SSRI agiscono anche sul reuptake della noradrenalina (fluoxetina), della dopamina (sertralina), antagonizzano i recettori colinergici (paroxetina), i recettori dell'istamina (citalopram). Queste azioni sono alla base delle differenze tra i diversi SSRI.

11

Farmacocinetica degli SSRI

	Emivita (h)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Citalopram	33	82	95
Escitalopram	27	56	80
Fluoxetina*	1-4 gg	95	80
Fluvoxamina	15-22	77	>53
Paroxetina	10-21	93	>64
Sertralina	26	98	>44

La fluoxetina ha un metabolita attivo (**norfluoxetina**) con emivita di 5-7 gg

12

Inibitori Selettivi della Serotonina (SSRI)

Reazioni avverse

Comuni

- Nausea, vomito, inappetenza, diarrea
- Irritabilità, ansia, insonnia, cefalea, aumentata sudorazione
- Sonnolenza
- Disfunzioni sessuali (diminuzione libido, impotenza, ritardo eiaculazione, anorgasmia,

Rari

- SIADH
- Alterazioni della funzione piastrinica
- Sintomi extrapiramidali
- Emorragie gastrointestinali (?)

13



14

Table 2

Effect of anticoagulants and antidepressants drugs on the rate of gastrointestinal haemorrhage

Agent	Cases (n = 4028)	Controls (n = 40 171)	Crude rate ratio	Adjusted rate ratio*	95% confidence interval
Antidepressants					
SSRI	335 (8.3%)	1780 (4.4%)	1.97	1.33	1.09, 1.62
TCA	262 (6.5%)	1764 (4.4%)	1.52	1.04	0.83, 1.30
Venlafaxine	56 (1.4%)	229 (0.6%)	2.48	1.85	1.34, 2.55
Anticoagulant					
Warfarin	281 (7.0%)	1130 (2.8%)	2.64	2.17	1.82, 2.59
Clopidogrel	160 (4.0%)	532 (1.3%)	3.16	2.07	1.66, 2.58

*Adjusted for all of the variables in Table 1 (including concurrent medication use) as well as warfarin, clopidogrel and antidepressants.

CONCLUSIONS

This study supports a small increased risk of upper GI haemorrhage with the use of SSRI antidepressants compared with the older TCA drugs, but to a lesser extent than previously reported due to confounding by alcohol use. The small elevation in risk of GI haemorrhage with SSRI and venlafaxine should be weighed against the therapeutic benefit of their use.

15

SSRI inibitori degli enzimi CYP450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Citalopram	-	-	-	+	-
Escitalopram	-	-	-	-/+	-
Fluoxetina	+	++	+/++	+++	+/+++
Fluvoxamina	+++	++	+++	+	++
Paroxetina	+	+	+	+++	+
Sertralina	-	+	-	+/+++	+

Inibizione: - assente; + lieve; ++ moderata; +++ elevata

L'inibizione enzimatica degli SSRI è alla base delle interazioni con gli altri farmaci.

16

Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study

Catherine M Kelly, medical oncology fellow,^{1,5} David N Juurlink, division head, clinical pharmacology,^{1,2,3,4,5,7} Tara Gomes, epidemiologist,⁷ Minh Duong-Hua, analyst,⁶ Kathleen I Pritchard, professor,^{1,2,3,5} Peter C Austin, senior statistician,^{3,7} Lawrence F Paszat, senior scientist^{1,2,3,5,7}

BMJ

Cite this as: *BMJ* 2010;340:c693
doi:10.1136/bmj.c693

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC

Tamoxifen is important in the endocrine treatment of breast cancer and is a prodrug converted by cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) to its active metabolite endoxifen.

Selective serotonin inhibitor (SSRI) antidepressants are widely prescribed to women with breast cancer taking tamoxifen, but inhibit CYP2D6 to varying degrees and may affect tamoxifen's effectiveness.

WHAT THIS STUDY ADDS

Use of paroxetine (a potent, irreversible CYP2D6 inhibitor) during tamoxifen treatment is associated with an increased subsequent risk of death due to breast cancer in a fashion that correlates with the duration of combined use.

We estimate that treatment with paroxetine for 41% of tamoxifen therapy (the median in our study) could result in one additional breast cancer death at five years for every 20 women so treated.

Breast Cancer Res Treat (2013) 139:923–929
DOI 10.1007/s10549-013-2585-z

BRIEF REPORT

Unjustified prescribing of CYP2D6 inhibiting SSRIs in women treated with tamoxifen

17



BMJ 2016;354:i5309 doi: 10.1136/bmj.i5309 (Published 30 September 2016)

Revisiting the drug interaction between tamoxifen and SSRI antidepressants

OPEN ACCESS

Women taking tamoxifen should play safe and avoid antidepressants that inhibit CYP2D6

David Juurlink

I suggest the co-prescribing of antidepressants and tamoxifen be guided by three principles. First, antidepressants should be selectively prescribed to patients likely to benefit. This is plainly true of all treatments, but it warrants explicit mention here in view of the limited utility of SSRIs in people with mild to moderate depression.²² Second, controversy notwithstanding, pragmatism dictates preferential avoidance of antidepressants known to inhibit CYP2D6, including fluoxetine, duloxetine, bupropion, and especially paroxetine.²³ Sertraline, citalopram, escitalopram, and venlafaxine impart lesser degrees of inhibition and are reasonable alternatives. Finally, for women already

18

Inibitori reuptake serotonina e noradrenalina (SNRI)

- ✓ Come gli TCA inibiscono la ricaptazione sia di serotonina che di noradrenalina, ma non hanno azione antagonista sui recettori, quindi come gli SSRI sono più tollerabili. I due SNRI disponibili, venlafaxina e duloxetina, presentano un differente grado di inibizione dei due trasportatori. La duloxetina è più potente e con inibizione più bilanciata
- ✓ Profilo tollerabilità sovrapponibile a quello degli SSRI, tuttavia per l'effetto noradrenergico possono provocare aumento pressione arteriosa dose-dipendente. Monitorare pressione e frequenza cardiaca, oltre che gli enzimi epatici (effetti epatici con duloxetina)
- ✓ La duloxetina ha anche l'indicazione per il dolore neuropatico diabetico

19

Farmacocinetica degli SNRI

	Emivita (h)	Legame proteine (%)	Biodisponibilità (%)
Venlafaxina	5	27	92
Duloxetina	10-12	>90	50

SNRI e inibizione enzimi CYP450

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Venlafaxina	-	-	-	+	+
Duloxetina	-	-	-	++	+

Inibizione: - assente; + lieve; ++ moderata; +++ elevata

20

Inibitori ricaptazione noradrenalina e dopamina (NDRI)

- ✓ Il bupropione, unico farmaco in commercio, ha una debole azione inibitoria sui trasportatori della noradrenalina e della dopamina
- ✓ Forma dei metaboliti attivi che hanno una maggiore affinità per il trasportatore della noradrenalina, il più importante l'idrossibupropione che raggiunge concentrazioni ematiche e cerebrali più elevate
- ✓ Provoca minori disturbi sulla sfera sessuale rispetto agli AD con azione serotoninergica
- ✓ Inibisce moderatamente solo il CYP2D6

21

Inibitori selettivi reuptake noradrenalina (NARI)

- ✓ Un solo principio attivo disponibile, la reboxetina, non agisce su serotonina e dopamina.
- ✓ Reazioni avverse più comuni: insonnia, tachicardia, irritabilità, sudorazione, secchezza fauci, stipsi, difficoltà della minzione
- ✓ Debole inibitore CYP2D6 e CYP3A4
- ✓ Elevato legame farmaco-proteico (97%), emivita di 12-16 ore

22

Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA)

- ✓ Antagonizzano i recettori presinaptici α -2 adrenergici con aumento del rilascio di serotonina e noradrenalina.
- ✓ La mirtazapina, il farmaco più rappresentativo della classe, è anche un antagonista di recettori serotoninergici e quindi provoca minori effetti gastrointestinali e sulla sfera sessuale rispetto agli SSRI e SNRI. Ha però anche azione antagonista sui recettori dell'istamina causa della sua azione sedativa.

23

Agonisti melatoninergici

- ✓ L'agomelatina è il più recente antidepressivo entrato in commercio in Italia e nel mondo. E' un agonista dei recettori MT_1 e MT_2 della melatonina e un antagonista dei recettori serotoninergici $5HT_{2b}$ e $5HT_{2c}$
- ✓ L'azione combinata porta ad una risincronizzazione dei ritmi circadiani, rilascio di noradrenalina e dopamina nella corteccia e sintesi fattori neurotrofici
- ✓ Efficacia discutibile (mancano studi di confronto), in Italia è stato messo in classe C pertanto è a carico dei pazienti. E' il più costoso tra gli antidepressivi
- ✓ Agomelatina è controindicata in pazienti con transaminasi elevate. Di recente sono stati riportati casi di danno epatico (anche fatali), bisogna sempre monitorare funzionalità epatica. Controindicata >75 anni

24

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

14 Ottobre 2013

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax)
Nuova controindicazione all'uso e richiamo all'importanza
del monitoraggio della funzionalità epatica

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera la informa in merito ai casi di epatotossicità grave correlati all'uso di agomelatina e sottolinea l'importanza del monitoraggio della funzionalità epatica. Questa lettera è inviata come promemoria e la informa delle nuove raccomandazioni per agomelatina (Valdoxan/Thymanax), poiché sono stati riportati ulteriori casi di gravi reazioni avverse epatiche.

Sommario

- In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa insufficienza epatica con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio per danno epatico.
- Agomelatina è controindicata in pazienti con livelli di transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma.
- Si ricorda ai medici prescrittori di far effettuare i test di funzionalità epatica a tutti i pazienti in trattamento con agomelatina e di interrompere il trattamento con agomelatina se un paziente presenta sintomi o segni di danno epatico.
- I pazienti devono essere informati dei sintomi di un potenziale danno epatico, e devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi con urgenza a un medico, se compaiono tali sintomi.

Paziente anziano ≥ 75 anni:

- L'efficacia e la sicurezza di agomelatina (25-50 mg/die) sono state dimostrate nei pazienti anziani con depressione (< 75 anni). Non è stata dimostrata un'efficacia significativa in pazienti di età ≥ 75 anni. Pertanto agomelatina non deve essere utilizzata in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni.

25



Hypericum perforatum

L'iperico è in commercio in Italia come specialità medicinale (**Quiens, Nervex**) contenente 300 mg di estratto secco di *Hypericum perforatum* L. e soggetta a prescrizione medica ripetibile

Meccanismo d'azione: inibizione della ricaptazione della serotonina, noradrenalina e dopamina; inibizione della ricaptazione del GABA a livello presinaptico; aumento dei recettori postsinaptici per la serotonina.
Efficace nelle depressioni lievi-moderate non raccomandato per depressioni severe.
Problema rilevante le interazioni farmacologiche

26



Hypericum perforatum

Potente inibitore dei citocromi CYP450 e della pompa di efflusso P-glicoproteina

Inteferisce sulla cinetica di: warfarin, ciclosporina, anti-HIV (efavirenz, indinavir, ritonavir, etc.), antiepilettici (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina), contraccettivi orali, digossina, teofillina, tacrolimus, antiemicranici, altri antidepressivi, etc.

27

Efficacia degli antidepressivi

28

Selective Publication of Antidepressant Trials and Its Influence on Apparent Efficacy

Erick H. Turner, M.D., Annette M. Matthews, M.D., Eftihia Linardatos, B.S., Robert A. Tell, L.C.S.W., and Robert Rosenthal, Ph.D.

New England Journal of Medicine, 17 January 2008

Su 74 RCT di fase II e III registrati all'FDA, il 31% non è mai stato pubblicato. 37 studi, il cui esito era stato valutato come positivo dall'FDA, sono stati pubblicati.

Tra gli studi giudicati come sfavorevoli, 22 non sono stati pubblicati e 11 pubblicati con modalità tali da fare sembrare positivi i risultati.

Considerando solo ciò che è pubblicato in letteratura, il 94% degli studi riporta esiti positivi, rispetto ad una percentuale del 51% se si considera la globalità degli studi in possesso dell'FDA

29



Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis

Andrea Cipriani, Toshiaki A Furukawa, Georgia Salanti, John R Geddes, Julian PT Higgins, Rachel Churchill, Norio Watanabe, Atsuo Nakagawa, Ichiro M Omori, Hugh McGuire, Michele Tancredi, Corrado Barbui

Farmaco	Efficacia (%)
Mirtazapina	24,4
Escitalopram	23,7
Venlafaxina	22,3
Sertralina	20,3
Citalopram	3,4
Milnacipran	2,7
Bupropione	2,0
Duloxetina	0,9
Fluvoxamina	0,7
Paroxetina	0,1
Fluoxetina	0,0
Reboxetina	0,0

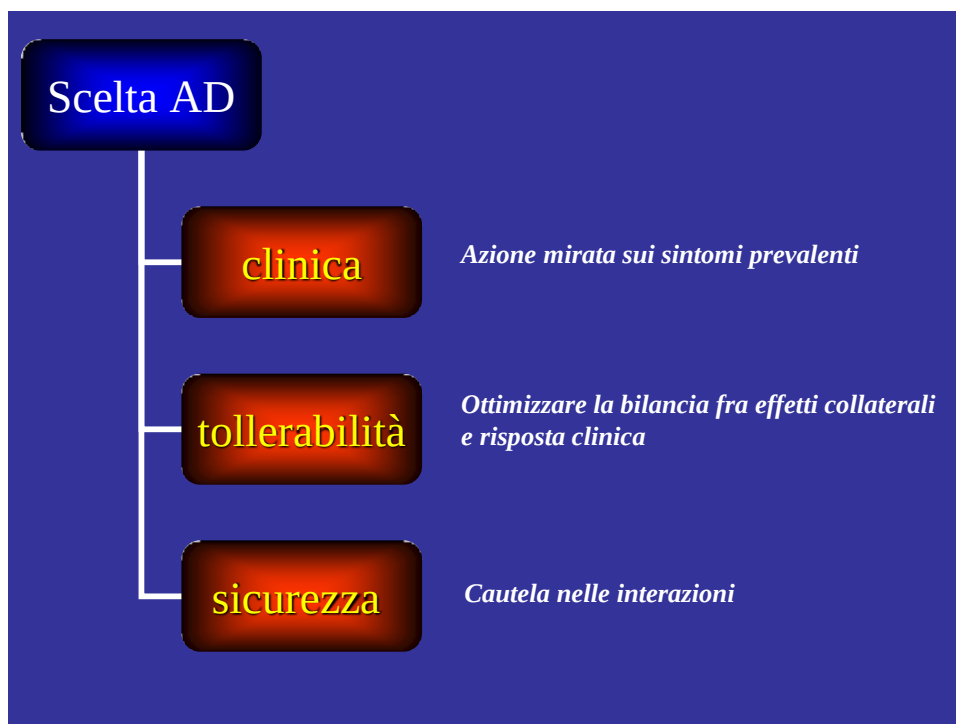
Tabella 1. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti più efficaci

Farmaco	Accettabilità (%)
Escitalopram	27,6
Sertralina	21,3
Bupropione	19,3
Citalopram	18,7
Milnacipran	7,1
Mirtazapina	4,4
Fluoxetina	3,4
Venlafaxina	0,9
Duloxetina	0,7
Fluvoxamina	0,4
Paroxetina	0,2
Reboxetina	0,1

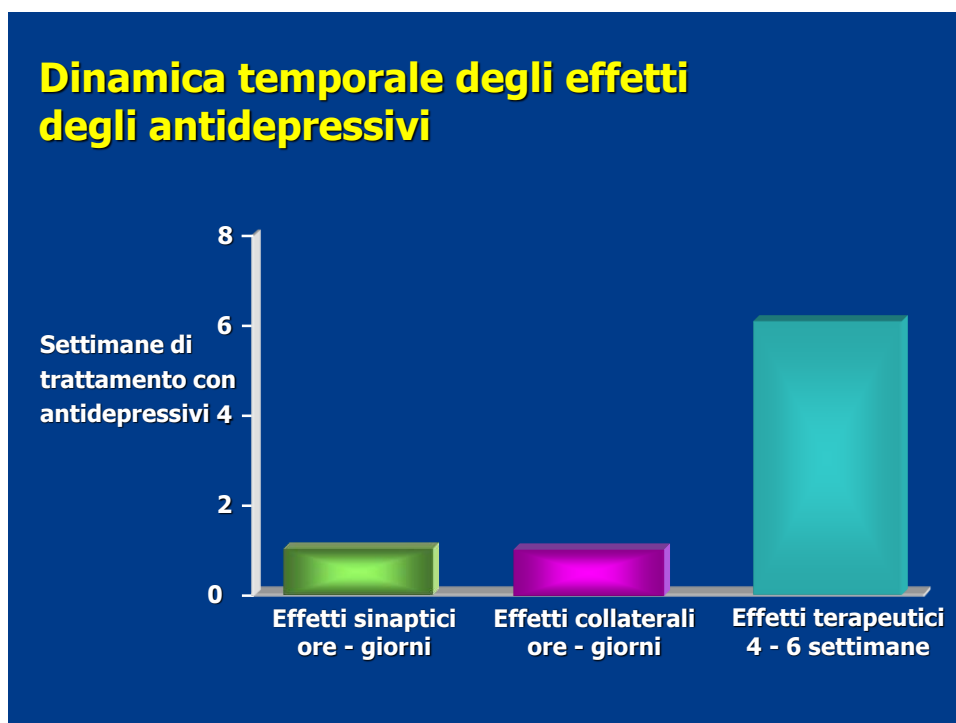
Tabella 2. Probabilità cumulative di essere tra i primi quattro trattamenti meglio tollerati

Lancet, March 2009

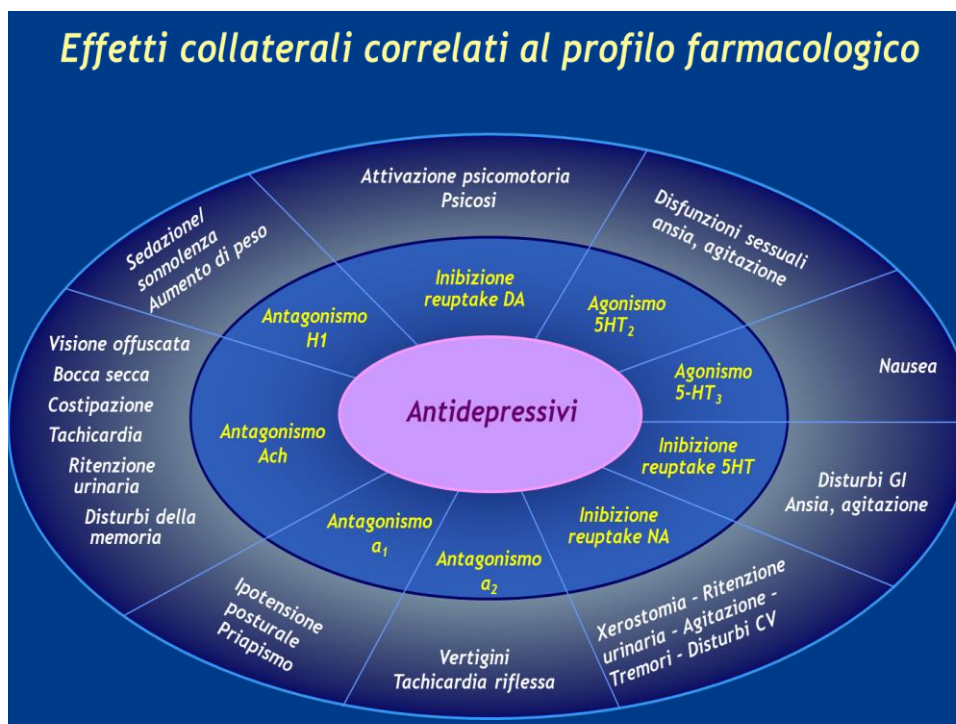
30



31



32



33

Posizione sugli AD della Società Italiana di Farmacologia

- Gli AD hanno una sostanziale equivalenza di efficacia antidepressiva ma differiscono per la tollerabilità e per le interazioni farmacologiche
- Rispetto a IMAO e TCA i nuovi antidepressivi sono più tollerati e sicuri. Pertanto le principali linee-guida li indicano, in particolare gli SSRI, come farmaci di prima scelta
- Le principali differenze tra i nuovi antidepressivi riguardano gli effetti avversi
- La diversa azione inibitoria sui citocromi va tenuta presente nella scelta di un AD nei pazienti in trattamento con altri farmaci
- Valutare sempre le caratteristiche del singolo paziente
- Tenere in considerazione i costi

34

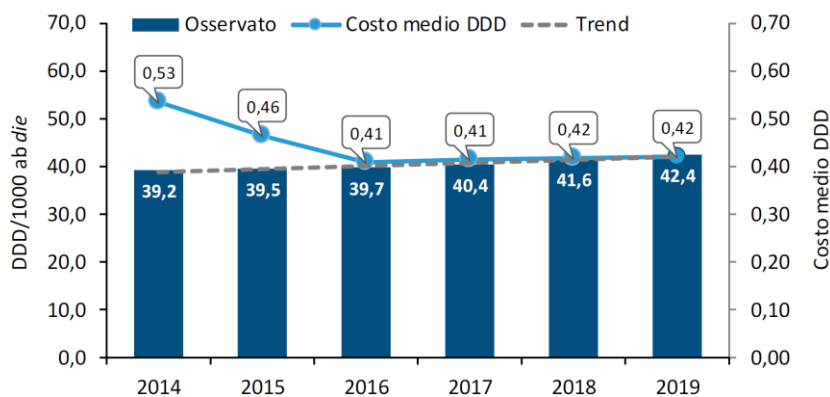
Uso degli antidepressivi in Italia

35

Indipendentemente dall'antidepressivo utilizzato, in base alle linee guida vigenti, il trattamento farmacologico della depressione si articola in una fase acuta che va dalle 6 alle 10 settimane, una fase continuativa che arriva fino ai 12 mesi e una fase di mantenimento compresa tra i 12 e i 36 mesi, in virtù dell'alto rischio di recidiva della patologia. Nonostante ciò, diversi studi osservazionali, condotti anche sul territorio italiano, hanno dimostrato che la quota di soggetti che assumono antidepressivi in modo continuativo e appropriato è appena del 20%, mentre circa il 50% dei soggetti sospende il trattamento nei primi 3 mesi di terapia e oltre il 70% nei primi 6 mesi. Questo comporta una ridotta efficacia del trattamento farmacologico con conseguente aumento di complicanze nella popolazione esposta, nonché un aggravio di spesa per il SSN.

Rapporto OsMed 2015

36

Figura 3.6.3a. Antidepressivi, andamento temporale del consumo (2014-2019)

Rapporto OsMed 2015

37

Tabella 3.1.1. Aderenza al trattamento con farmaci antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni

Età	Bassa aderenza (%)**†	Alta aderenza (%)**†
45-54 anni	35,0	19,4
55-64 anni	35,7	18,8
65-74 anni	37,5	17,6
75-84 anni	42,6	14,7
≥85 anni	54,7	11,2
Donne	40,7	15,9
Uomini	38,8	18,3
Totale	40,1	16,7

*L'aderenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. La bassa aderenza al trattamento è stata definita come copertura terapeutica (valutata in base alle DDD) < 40 % del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è stata definita come copertura terapeutica ≥ 80% del periodo di osservazione (per ulteriori dettagli consultare i metodi statistici).

†Percentuali dei soggetti con bassa/alta aderenza relativamente alla categoria specificata.

Rapporto OsMed 2018

38

Se si prende in considerazione la persistenza al trattamento, ovvero il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con antidepressivi, si osserva che già a 96 giorni dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è del 50%, con una lieve differenza tra gli uomini (100 giorni) e le donne (94 giorni) (Tabella 3.1.2).

Tabella 3.1.2. Tempo mediano (in giorni) alla discontinuazione del trattamento con farmaci antidepressivi nella popolazione di età ≥45 anni

Età	Totale N=123.618	Donne N=83.278	Uomini N=40.340
45-54 anni	112	109	115
55-64 anni	104	101	111
65-74 anni	99	97	102
75-84 anni	90	89	93
≥85 anni	73	72	74
Totale	96	94	100

La persistenza al trattamento è stata valutata solo per i nuovi utilizzatori con almeno 2 prescrizioni erogate. Un'interruzione al trattamento si verifica se il soggetto non ha una prescrizione erogata entro 60 giorni (per maggiori dettagli consultare i metodi statistici).

N: si riferisce ai nuovi utilizzatori, soggetti che hanno ricevuto una prima prescrizione nel periodo 01/10/2017-31/12/2017, non trattati nei mesi precedenti a partire dal 01/01/2017.

Rapporto OsMed 2018

39

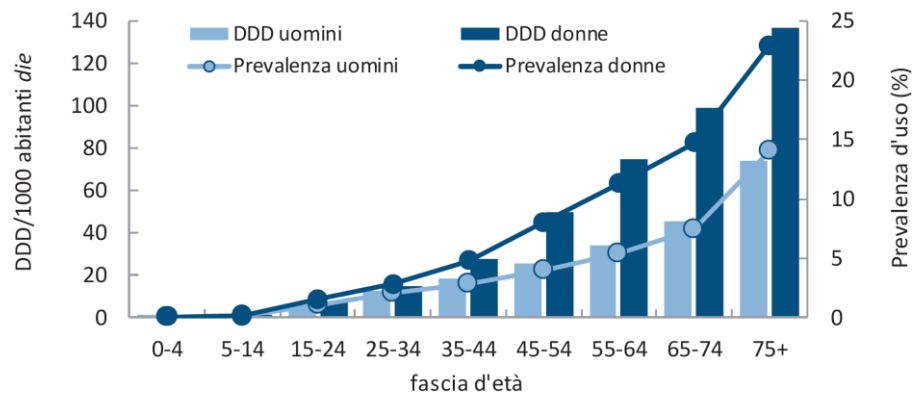
Tabella 3.6.3c. Antidepressivi, prescrizione per categoria terapeutica e per sostanza nel 2019

Sottogruppi e sostanze	Spesa pro capite	Δ % 19-18	DDD/1000 ab die	Δ % 19-18	Costo medio DDD	Δ % 19-18
Antidepressivi SSRI	3,28	-0,3	29,9	0,9	0,30	-1,2
Antidepressivi SNRI	1,53	2,7	6,7	3,3	0,63	-0,6
Altri antidepressivi	0,76	3,1	3,1	2,9	0,67	0,2
SMS (modulatori della serotonina e stimolatori	0,57	25,6	1,4	25,7	1,13	-0,1
Antidepressivi triciclici	0,17	-0,3	1,1	-0,1	0,44	-0,2
Bupropione	0,17	1,7	0,3	6,2	1,76	-4,2
Nari (inibitori della ricaptazione della noradrenalina)	0,01	-0,7	0,0	-1,4	0,90	0,7
NaSSA (agomelatoninergici)	0,00	-38,1	0,0	-35,2	2,00	-4,5
Antidepressivi	6,49	2,7	42,4	2,1	0,42	0,6
paroxetina	1,00	-2,6	7,9	-0,5	0,35	-2,1
escitalopram	0,94	0,2	7,4	1,0	0,35	-0,8
venlafaxina	0,78	1,3	3,6	1,7	0,59	-0,4
duloxetina	0,75	4,1	3,1	5,3	0,67	-1,1
sertralina	0,73	3,3	8,5	3,7	0,23	-0,4
vortioxetine	0,57	25,6	1,4	25,7	1,13	-0,1
trazodone	0,42	3,7	1,2	3,3	0,92	0,4
citalopram	0,41	-2,2	4,2	-1,8	0,27	-0,4
mirtazapina	0,33	3,8	1,8	3,8	0,51	0,0
bupropione	0,17	1,7	0,3	6,2	1,76	-4,2

Rapporto OsMed 2019

40

Figura 3.6.3e. Distribuzione della prevalenza d'uso e del consumo 2019 di antidepressivi in regime di assistenza convenzionata



41

Tabella II. Gestione della prima depressione o del disturbo d'ansia generalizzata negli adulti in cure primarie. *Informazioni (orali, scritte) da fornire su ...* (da Driot et al., 2017, mod.).

Malattia	Evoluzione, recupero, ottimismo, riservatezza. Informazione sulle associazioni di pazienti
Trattamento	• Efficacia: 2-4 settimane. Piena efficacia: 6-8 settimane • Reazione avversa ai farmaci: spesso lieve e transitoria. No dipendenza da AD (false credenze) • Senso di ansia, agitazione, aumento delle idee suicide, all'inizio della terapia con AD: in tal caso inviare a visita specialistica velocemente • Sotto i 30 anni: informare sulla presenza di idee suicide per una minoranza di pazienti • Non modificare la dose, l'assunzione. Non sospendere l'assunzione per conto proprio (sindrome da astinenza, recidiva): visita specialistica
Rischio di interazione	• Diffidare dell'automedicazione • Informare altri prescrittori del trattamento
Durata/aderenza	• 6 mesi almeno dopo la remissione, alla stessa dose • 2 anni almeno se: storia di diverse MDD, grave e duratura MDD, compromissione funzionale importante e persistente o problemi psicosociali persistenti Ricaduta se interruzione troppo precoce. Sindrome da astinenza in caso di interruzione brusca

AD: antidepressivi; MDD: disturbo depressivo maggiore.

42