



FOCUS ON BRAIN

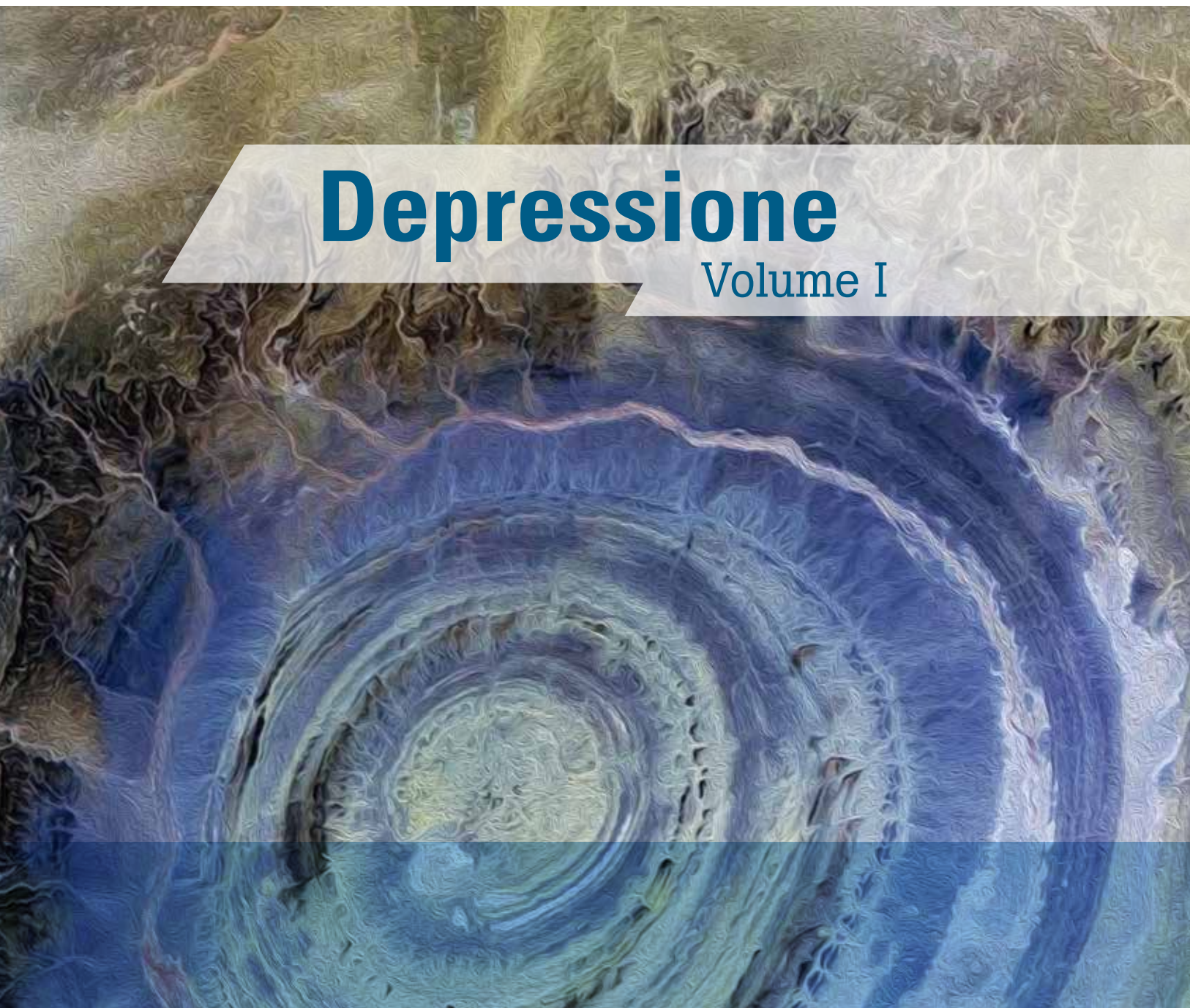
RIVISTA DI NEUROSCIENZE

PERIODICO DI DIVULGAZIONE SCIENTIFICA A DIFFUSIONE GRATUITA

FEBBRAIO 2018 • N. 3

Depressione

Volume I





FB FOCUS ON BRAIN

RIVISTA DI NEUROSCIENZE

FOCUS ON BRAIN • Febbraio 2018 • N. 3

DIRETTORE RESPONSABILE

Valeria Ipavec

COMITATO SCIENTIFICO

FARMACOLOGIA

Giovanni Biggio

Professore emerito di Neuropsicofarmacologia,
Università degli studi di Cagliari

Roberto Ciccocioppo

Professore ordinario di Farmacologia, Università degli studi di Camerino

GERIATRIA

Mario Barbagallo

Direttore Scuola di Specializzazione in Geriatria,
Università degli studi di Palermo

Angelo Bianchetti

Direttore Dipartimento Medicina e Riabilitazione,
Istituto Clinico S. Anna di Brescia

NEUROLOGIA

Alessandro Padovani

Direttore Cattedra di Neurologia, Università degli Studi di Brescia

Ubaldo Bonuccelli

Direttore UOC Neurologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa

PSICHIATRIA

Giuseppe Maina

Direttore Struttura Complessa a Divisione Universitaria di Psichiatria,
Azienda Ospedaliera Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Umberto Albert

Professore Associato di Psichiatria, Dipartimento di Scienze Biomediche
e Neuromotorie, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

Alessandro Rossi

Professore Ordinario di Psichiatria Università de L'Aquila

Direttore Scuola di Specializzazione in Psichiatria

Direttore del Dipartimento di Salute Mentale ASL 1 Abruzzo



FB
HEALTH
the CNS company

EDITORE, DIREZIONE, REDAZIONE, MARKETING

FB HEALTH S.p.A.

Via Piceno Aprutina, 47 - 63100 Ascoli Piceno (AP)

Tel. +39 0736 980619 - Fax +39 0736 389864

www.fb-health.com - fb-health@fb-health.com

REGISTRAZIONE

Tribunale di Ascoli Piceno, n. 104/17 del 4/02/2017

PROGETTO GRAFICO E IMPAGINAZIONE

Eleanna Lattanzi

STAMPA

Fast Edit S.r.l.

Via Gramsci, 13 - 63075 Acquaviva Picena (AP)

IMMAGINI

Fotolia: i diritti di riproduzione delle immagini sono stati assolti in via preventiva. In caso di illustrazioni i cui autori non siano reperibili, l'Editore onorerà l'impegno a posteriori.

Editoriale

Marco Marchetti

Amministratore Delegato FB Health

La depressione rappresenta, secondo quanto riportato dall'organizzazione mondiale della sanità, il più importante contributo singolo alla disabilità globale coinvolgendo oltre 300 milioni di persone in tutto il mondo con conseguenze enormi in termini di perdita di salute.

La sua natura, duratura e spesso ricorrente, ostacola il funzionamento di chi ne è colpito sul lavoro, a scuola e nelle attività quotidiane determinando globalmente, sempre secondo i dati OMS, oltre 50 milioni anni vissuti con disabilità (YLD) nel 2015 (*Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017*).

La depressione è una patologia con un quadro estremamente eterogeneo e con una sintomatologia associata spesso variegata il cui inquadramento diagnostico è complesso e la cui gestione presenta ancora molteplici "unmet needs". I sintomi depressivi rappresentano, inoltre, una comorbidità di moltissime patologie organiche di cui alterano, spesso in senso negativo, il decorso e la risposta al trattamento. Sono pertanto numerosi i professionisti sanitari che, oltre agli specialisti, si trovano a confrontarsi con questa patologia il cui impatto, già importante, è destinato ad aumentare nei prossimi decenni.

La gestione della depressione è quindi un aspetto critico del sistema sanitario, per il carico economico e sociale che comporta e per la necessità di un approccio integrato e personalizzato con terapie farmacologiche e non-farmacologiche in continuo aggiornamento.

Lo scopo della rivista è quello di divulgare in modo efficace e fruibile i contenuti scientifici, in questo caso relativi ad una delle patologie



Depressione

Volume I

psichiatriche a più ampia diffusione nella popolazione e che coinvolge, direttamente o indirettamente, tutti i professionisti della salute. Pertanto il comitato editoriale di FOCUS ON BRAIN ha deciso di dedicare due volumi alla depressione.

Questo terzo numero sarà focalizzato sul disturbo depressivo con una disamina, attraverso il contributo di alcuni fra i maggiori esperti italiani, degli aspetti diagnostici e terapeutici. Verranno presi in considerazione gli strumenti valutativi, gli approcci psicofarmacologici e psicoterapeutici, le terapie somatiche ma anche l'approccio nutraceutico, che può rappresentare uno strumento innovativo nella gestione integrata dei sintomi depressivi e la farmacogenetica, nuova frontiera nella direzione di una medicina personalizzata.

Il secondo volume sarà invece dedicato alla depressione in popolazioni particolari o come comorbidità di altre patologie del sistema nervoso.

Il periodico di divulgazione scientifica FOCUS ON BRAIN è anche on line al sito www.focusonbrain.com e potrà così raggiungere un numero sempre più ampio di specialisti, medici di medicina generale e altri professionisti della salute con un accesso dedicato e contenuti interattivi.



www.focusonbrain.com

Visiti il sito web, all'interno potrà consultare tutti gli articoli pubblicati nei numeri della rivista:

- **Declino cognitivo**
- **Dolore cronico e neuropatico**
- **Depressione, Volume I**

SOMMARIO

FOCUS ON BRAIN N. 3 • **Depressione**, Volume I

1 EDITORIALE

IL CONTRIBUTO DEGLI ESPERTI

- 4 Disturbo depressivo: epidemiologia ed inquadramento diagnostico
- 9 Basi neurobiologiche della Depressione
- 14 Approccio clinico diagnostico alla Depressione Bipolare (ovvero l'importanza di riconoscere e trattare adeguatamente la Depressione Bipolare)
- 18 Depressione e Ansia
- 23 Depressione e Suicidio
- 27 Farmaci per la terapia della Depressione
- 32 Trattamento farmacologico della Depressione
- 36 Trattamento non farmacologico della Depressione: terapie psicosociali e psicologiche
- 41 Trattamenti somatici del Disturbo Depressivo Maggiore
- 47 Strategia nutraceutica nella Depressione
- 51 Farmacogenetica e Depressione

AGGIORNAMENTI DELLA LETTERATURA

- 54 S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. Sharma A, et al. J Clin Psychiatry. 2017 Jun;78(6):e656-e667
- 55 N-Acetilcisteina (NAC) in psichiatria: evidenze cliniche e potenziali sviluppi
- 57 Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. Pérez V et al. BMC Psychiatry. 2017; 17(1):250

ASSISTENZA AL PAZIENTE

- 58 Web based psychotherapies

RUBRICHE

- 59 Scale di valutazione della Depressione

Disturbo depressivo: epidemiologia ed inquadramento diagnostico

Alessandro Rossi, Dalila Talevi

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila

INTRODUZIONE

I disturbi dell'umore, in particolare la depressione, rappresentano i più importanti e frequenti disturbi psichiatrici, anche se le stime divergono a seconda dei criteri diagnostici utilizzati. La depressione è un problema di salute pubblica, sia per la sua alta prevalenza, sia perché comporta una considerevole disabilità e spesso si manifesta in comorbidità con patologie croniche mediche e con altri disturbi psichiatrici (Üstün TB, Sartorius N, 1995). La depressione ha un forte impatto spesa pubblica anche perché i pazienti depressi sono grandi utilizzatori di risorse sanitarie (Von Korff M et al., *Arch Gen Psychiatry* 1992).

Per l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) la depressione è al momento la quarta causa di disabilità nel mondo, diverrà la seconda nel 2020, associata con le malattie croniche, e la prima nel 2030, determinando una perdita consistente di produttività per giorni di malattia e un aumento della mortalità. I pazienti depressi presenteranno cioè una disabilità lavorativa e sociale più elevata rispetto a malattie come l'ipertensione, il diabete, l'artrite e la lombalgia (Murray CJL, Lopez AD, *Lancet* 1997; WHO, 2004).

EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Sempre secondo l'OMS nel mondo oltre 350 milioni di persone soffrono di depressione, con una prevalenza che varia ampiamente tra i diversi paesi (Weissman MM et al., *JAMA* 1996) se la prevalenza media calcolata in 60 paesi coinvolti è pari al 3,2% per i soggetti senza

comorbidità fisiche, e varia dal 9,3% al 23% nei soggetti con patologie croniche, nella popolazione americana la prevalenza a 12 mesi è pari al 8,3%, mentre in Italia è stata stimata al 3% (Moussavi S, *Lancet* 2007; Kessler RC, Bromet EJ, *Annu Rev Public Health* 2013).

Studi più recenti riferiscono un rischio di depressione nel corso della vita tra il 10 e il 15%, in tale percentuale sono molto comuni le forme "unipolari" (Lepine JP, Briley M, *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011), con una prevalenza doppia nelle donne, maggiore nei giovani rispetto agli anziani - se consideriamo soggetti senza comorbidità fisiche croniche - e nei paesi ad alto reddito rispetto ai paesi poveri. Per alcuni autori, tale rischio sale addirittura al 20% della popolazione, mentre l'incidenza puntiforme è stimata intorno al 2-4%. Gli studi epidemiologici suggeriscono inoltre che la presenza di disturbi sottosoglia, cioè disturbi che non soddisfano pienamente i criteri diagnostici, possono costituire problemi di rilevanza clinica. Gli individui con depressione sottosoglia, di fatti, mostrano disabilità e ridotta funzionalità sociale. Tale forma depressiva presenta deficit, uso dei servizi sanitari e di farmaci psicotropi simili o, persino, maggiori rispetto ai disturbi affettivi formali (Johnson J et al., *J Am Medical Ass* 1992).

LA DIAGNOSI DI DEPRESSIONE: DAI SINTOMI AI SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE

Poiché esistono diverse "forme" cliniche di depressione è necessario demarcare i confini in maniera attendibile, tanto da risultare più corretto parlare di "depressio- ni". Inoltre, non tutte le persone che si dicono "depres-

se" possono essere diagnosticate come depresse e non tutte le persone che possono essere diagnosticate come depresse dicono di essere depresse, rendendo quindi necessaria un'attenta disamina del fenomeno.

Ad un estremo del "continuum depressivo", inteso come presenza di sintomi depressivi in continuità crescente da forme subcliniche paucisintomatiche fino a forme cliniche conclamate di gravità crescente, potremmo collocare il cosiddetto "temperamento" depressivo (Rovai L et al., *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013). Il temperamento esprime la disposizione affettiva fondamentale e caratteristica di ognuno; è una disposizione di fondo che precede l'esperienza e che predispone ad essa. Il temperamento depressivo si caratterizza per la tendenza alla tristezza, alla scarsa autostima, al pessimismo, all'isolamento: il soggetto appare prevalentemente cupo, introverso, solitario e incapace di divertirsi, tendente alle rimuginazioni. Ha preoccupazioni circa la propria inadeguatezza e i propri fallimenti, presentando una facilità a sentirsi in colpa.

Vanno quindi riportate le cosiddette reazioni depressive "fisiologiche": la "tristezza", il "blues" e il "lutto". La tristezza è una delle emozioni primarie e consiste in una risposta universale alle avversità, che nel significato etologico del termine dimostra la sua importante funzione adattiva. Per *blues* (cattivo umore) si intendono forme transitorie di breve durata di depressione consistenti in reazioni a specifici eventi stressanti: distinguiamo ad esempio l'*holiday blues* (la tristezza che compare al rientro dalle vacanze); il *maternity o baby blues* (anche detta sindrome del terzo giorno; emerge tipicamente 2-3 giorni dopo il parto e scompare entro una decina di giorni circa), da non confondere con la ben più severa depressione post-partum; citiamo ancora l'*anniversary blues* (stati malinconici in relazione a determinate ricorrenze) e il *premenstrual blues*. Il lutto è uno stato "emotivo" che compare in relazione a vissuti di perdita (morte, divorzio, distacchi affettivi, emigrazione, guerre, etc).

Come riportato nella quinta edizione del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (DSM-5) (APA, 2013), il lutto può presentare gli stessi sintomi di un episodio depressivo maggiore, quali sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso, ma vi sono alcuni elementi

che consentono di distinguere i due fenomeni: nel lutto innanzitutto i vissuti e i pensieri negativi appaiono strettamente in relazione al defunto; è mantenuta la reattività agli stimoli esterni, non è presente il rallentamento psicomotorio tipico della depressione maggiore, come anche le idee di autosvalutazione e colpa eccessive o altri sintomi psicotici ed è rara l'ideazione suicidaria. La reazione del lutto si differenzia anche per altri segni psicopatologici come la "mummificazione" (tenere gli oggetti del defunto così come erano prima della morte) e le gravi reazioni da "anniversario".

Sempre nel *continuum depressivo*, è possibile evidenziare alcune caratteristiche che definiscono le "soglia" tra reazioni fisiologiche e disturbi depressivi veri e propri: innanzitutto, una condizione patologica determina alterazioni del funzionamento e un'interferenza con l'adattamento sociale; è un'esperienza qualitativamente diversa dal lutto, rappresentando una frattura rispetto alle caratteristiche premorbore. Nella categoria dei disturbi depressivi troviamo una serie di patologie che condividono un disturbo primario delle emozioni e dei sentimenti a diversi livelli di gravità. L'alterazione dell'umore comprende: arousal pessimistico, ipersensibilità ad eventi spiacevoli, ridotta sensibilità ad eventi piacevoli, ridotto piacere anticipatorio e consumatorio, appiattimento affettivo, apatia e depersonalizzazione affettiva.

Sono individuabili nel nucleo sintomatologico una dimensione cognitiva e una somatica, vegetativa e psicomotoria: della prima fanno parte i sentimenti di autosvalutazione, di autoaccusa e colpa, l'idea di perdita, la bassa autostima, l'*helplessness* (l'impotenza) e l'*hopelessness* (la disperazione) (Beck AT, *Arch gen psychiatry* 1963), i deliri oltimici, la diminuita capacità di pensare e i ricorrenti pensieri di morte, l'ideazione o i tentativi suicidari. Della seconda fanno parte le modificazioni del peso e dell'appetito, la riduzione o l'aumento del ritmo del sonno e le alterazioni della strutturazione dello stesso (es. riduzione sonno δ , aumento attività REM e riduzione latenza REM) l'agitazione o il rallentamento psicomotorio (tipo pseudodemenza o fino allo stupor) e l'estrema faticabilità. Qui di seguito vengono riportati i disturbi depressivi catalogati nei due principali sistemi di classificazione delle malattie, il DSM dell'American Psychiatric Association e la Classificazione Internazio-

TABELLA 1

DSM-IV E DSM-5: TUTTE LE DIAGNOSI DEL DISTURBO DEPRESSIVO

DSM-IV	DSM-5
<ul style="list-style-type: none"> ● Disturbo depressivo maggiore (episodio singolo o ricorrente) ● Disturbo distimico ● Disturbo depressivo non altrimenti specificato (Disturbo disforico premenstruale, Disturbo depressivo minore, Disturbo depressivo breve ricorrente, Disturbo depressivo post-psicotico della Schizofrenia, etc.) ● Disturbo dell'adattamento con umore depresso 	<ul style="list-style-type: none"> ● Disturbo da disregolazione dell'umore dirompente ● Disturbo depressivo maggiore ● Disturbo depressivo persistente (Distimia) ● Disturbo disforico premenstruale ● Disturbo depressivo indotto da sostanze/farmaci ● Disturbo depressivo dovuto a un'altra condizione medica ● Disturbo depressivo con altra specificazione ● Disturbo depressivo senza specificazione ● Disturbo dell'adattamento con umore depresso

nale delle Malattie dell'OMS (WHO, 2007), ponendo a confronto le due più recenti versioni.

A dimostrazione dell'attenzione crescente che la sanità mondiale ha focalizzato sul problema, il DSM-5 rivoluziona il capitolo dedicato con nuovi disturbi depressivi rispetto al precedente DSM-IV e concettualizza differenzialmente le forme croniche di depressione, cercando di favorire un miglior processo diagnostico.

Il più recente DSM-5 mantiene le specificazioni di gravità e le specificazioni riguardanti le caratteristiche melanconiche, atipiche, psicotiche (congrue ed incongrue all'umore), la catatonia o caratteristiche miste, l'esordio (peripartum), e l'andamento stagionale; introduce invece la specificazione per l'eventuale presenza di ansia associata (*Tabella 1*).

L'ICD-10, semplificando il precedente ICD-9, elenca l'episodio depressivo, i disturbi dell'umore persistenti (distimia), altri disturbi dell'umore e i disturbi non specificati; similmente alla versione precedente, distingue diverse sottoclassi di episodio depressivo: la forma lieve e quella moderata di depressione, l'episodio depressivo grave senza oppure con sintomi psicotici, la depressione

atipica e la depressione "mascherata", e ancora l'episodio depressivo non specificato (*Tabella 2*).

Come è possibile notare, esistono alcune differenze tra il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali e l'ICD. Nell'ICD-9, ad esempio, il "Disturbo di personalità depressivo cronico" era riconosciuto (poi eliminato nella versione più recente), mentre non è menzionato né nel DSM-IV né nel DSM-5. Nell'ICD-10 il cosiddetto "Disturbo misto ansioso depressivo" è riconosciuto come entità nosografica a se stante (diagnosi assente nella precedente versione); nel DSM-IV il "Disturbo misto ansioso depressivo" fu inserito nell'appendice di ricerca, diagnosi poi eliminata nel successivo DSM-5 poiché valutata come non sufficientemente affidabile.

LE DIFFICOLTÀ NELLA DIAGNOSI DI DEPRESSIONE DELL'UMORE

Si stima che i pazienti depressi rappresentino il 5-10% di tutti i pazienti trattati dai medici di base e che 2-3 volte di più siano i casi di depressione che non soddisfano appieno i criteri di depressione maggiore (*Katon*

TABELLA 2

ICD-9 E ICD-10: TUTTE LE DIAGNOSI DEL DISTURBO DEPRESSIVO

ICD-9	ICD-10
<ul style="list-style-type: none"> ● Depressione maggiore, episodio singolo e ricorrente (Depressione endogena, Depressione monopolare, Depressione psicotica, Melanconia involutiva, Psicosi depressiva) ● Disturbo depressivo atipico ● Disturbo distimico (Depressione ansiosa, Depressione reattiva, Reazione depressiva, Stato depressivo nevrotico) ● Disturbo di personalità depressivo cronico ● Disturbo dell'adattamento con umore depresso (Reazione di lutto) ● Reazione depressiva prolungata ● Disturbo depressivo, non classificato altrove (Depressione SAI, Disturbo depressivo SAI, Stato depressivo SAI) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Episodio depressivo (tra cui depressione atipica e depressione mascherata) ● Disturbo depressivo ricorrente ● Disturbi dell'umore persistenti (Distimia) ● Altri disturbi dell'umore (tra cui altri disturbi dell'umore ricorrenti, Brevi episodi depressivi ripetuti) ● Disturbi dell'adattamento ● Disturbo misto ansioso depressivo

W, Schulberg H, *Gen Hosp Psychiatry* 1992). Prestidge e Lake, hanno osservato che meno della metà dei pazienti depressi viene identificata e trattata in modo adeguato dai medici di base (*Prestidge BR, Lake CR, J Fam Pract* 1987). Si ritiene che il 50-75% dei pazienti depressi afferenti agli ambulatori di medicina di base manifesti per lo più sintomi somatici (ad esempio, cefalea, gastralgie, dolori al collo e alla schiena) piuttosto che affettivi o cognitivi (*Bridge KW, Goldberg DP, J Psychosom Res* 1985) e questo riduce la possibilità di porre diagnosi agevolmente: tra i pazienti che esprimono volontariamente il loro disagio psicologico infatti vi è una maggior percentuale di diagnosi. Nelle donne le manifestazioni somatiche della depressione sembrano essere circa il doppio rispetto agli uomini (*Stewart DE, J Clin Psychiatry* 2003). Un'alta prevalenza delle manifestazioni somatiche è presente anche nei ceti meno abbienti, nei giovani, nei gruppi etno-culturali provenienti dai paesi in via di sviluppo, nei malati internistici e nei soggetti istituzionalizzati, in particolare nella popolazione carceraria. Kirmayer et al. (*Kirmayer LJ, Robbins JM, Am J Psychiatry* 1993) hanno riportato che i medici di base riconoscono

una depressione maggiore nel 77% dei pazienti che presentano sintomi affettivi e comportamentali e solo nel 22% dei soggetti con sintomi somatici. La presenza di sintomi somatici, quindi, risulta di primaria importanza nel mancato riconoscimento della sindrome depressiva. In altre parole la presenza di sintomi somatici favorisce l'attribuzione del disagio psicologico ad un sintomo la cui natura andrà poi accertata. Solo nel caso che la natura medica del sintomo venisse disconosciuta verrà presa in considerazione la natura psichiatrica del sintomo stesso. Nel migliore dei casi vi sarà un ritardo diagnostico e quindi terapeutico. Nel peggiore una mancata diagnosi, in quanto anche l'accertamento della natura medica del sintomo non è di per sé criterio sufficiente a negare la copresenza del disturbo depressivo.

Ma quali sono le altre ragioni che rendono difficoltosa la diagnosi di depressione nella pratica clinica non specialistica? Un problema è il tasso relativamente modesto di depressione nell'assistenza primaria - tra il 10 ed il 20% - rispetto ad altri disturbi somatici. Un basso tasso di depressione favorisce l'identificazione dei soggetti non depressi, mentre un alto tasso favorisce la diagnosi di

depressione. Inoltre vi è una certa difficoltà di far corrispondere i diversi livelli di gravità della depressione con una precisa categoria diagnostica. Ad esempio un terzo dei casi i medici di base non pongono una diagnosi definitiva tra depressione "piena", depressione sottosoglia o non depressione. Molti errori consistono in stime errate di gravità, ad esempio quando i sintomi vengono diagnosticati ma giudicati clinicamente insignificanti. I casi più gravi di depressione sono diagnosticati in modo più affidabile rispetto alle forme meno gravi. Ugualmente, molti falsi positivi hanno disturbi correlati, come ansia o disturbi dell'adattamento o disturbi dell'umore sottosoglia, e in alcuni casi la rivalutazione consente la revisione della diagnosi errata o semplicemente il miglioramento dell'alleanza terapeutica.

Un altro fattore sembra essere la disponibilità di tempo: visite brevi sembrano compromettere la diagnosi nei casi più complessi poiché i pazienti possono sentirsi inibiti nel rivelare i loro problemi. Un'ulteriore questione sembra essere quella di una scarsa attenzione ai segnali appropriati indicanti uno stato depressivo, come le problematiche lavorative, economiche e domestiche. Una recente metanalisi (Mitchell AJ, Lancet 2009) ha posto la questione sotto un differente punto di vista, affermando che il problema maggiore nella pratica della medicina generale è quello della sovradiagnosi piuttosto che della mancata diagnosi.

Questi dati indicano dunque che la gestione della depressione da parte della medicina generale rappresenta una questione di primaria importanza. Se è vero che molti medici di base hanno acquisito negli anni una buona pratica, è anche vero che la maggior parte degli specialisti non psichiatri ha difficoltà nel riconoscere i disturbi mentali. Per questo motivo, linee guida recenti raccomandano l'utilizzo di strumenti standardizzati al fine di incrementare l'identificazione e la gestione della depressione.

Il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) è un breve strumento autosomministrato, sviluppato specificatamente per l'utilizzo nelle cure primarie per lo screening, la diagnosi, il monitoraggio e la misurazione della gravità della depressione; è parte del più ampio PHQ, che indaga la presenza di 8 disturbi mentali, divisi in disturbi pieni (depressione maggiore, disturbo di panico, altri disturbi d'ansia e bulimia nervosa) e sottosoglia (altri

disturbi depressivi, abuso/dipendenza da alcool, disturbi somatoformi e binge eating disorder). È composto da 9 item (con una scala da 0 = mai a 3 = quasi tutti i giorni) che corrispondono ai sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-IV. Il punteggio ha un range compreso tra 0 e 27 e il livello di gravità della depressione viene suddiviso a seconda dei punteggi ottenuti: punteggi compresi tra 0 e 9 indicano la presenza di una depressione sottosoglia; il punteggio di 10 viene indicato come punto in cui la sensibilità e la specificità dello strumento vengono riconosciute ottimali per evidenziare depressioni di rilevanza clinica (10-14 = depressione minore/depressione maggiore lieve); punteggi tra 15 e 19 individuano una depressione maggiore moderata e sopra a 20 una depressione maggiore severa (Spitzer RL et al., JAMA 1999; Gilbody S et al., Br J Gen Pract 2007; Kroenke K et al., J Gen Intern Med 2001). Il PHQ-2, costituito dalle prime due domande del PHQ-9, può essere somministrato prima di quest'ultimo per eseguire un primo screening (Kroenke K et al., Medical Care 2003). Quest'ultimo ha mostrato una sensibilità del 86% e una specificità del 78% per il disturbo depressivo maggiore e una sensibilità del 79% e una specificità del 86% per ogni disturbo depressivo. Le sue prestazioni di diagnostica è stato paragonabile a quello delle scale di depressione più lunghe. Qui un esempio delle 2 domande: Durante le ultime due settimane, con quale frequenza è stato disturbato da qualcuno dei seguenti problemi? a. Scarso interesse o piacere nel fare le cose; b. Sentirsi giù, depresso o disperato.

CONCLUSIONE

Nonostante la natura e la presenza di sintomi depressivi sia ampiamente riconosciuta nella medicina, le revisioni diagnostiche degli ultimi decenni supportano la necessità di un processo che miri ulteriormente ad identificare quadri clinici in maniera sempre più valida ed attendibile. Questo lavoro deve condurre ad una maggiore utilità clinica in favore dei portatori di interesse. Dovendo affrontare nei prossimi decenni un verosimile aumento dell'impatto della depressione sui sistemi di cura è importante che gli aspetti sopra menzionati vengano adeguatamente comunicati in ambito medico e scientifico. ●

Basi neurobiologiche della Depressione

Giovanni Biggio^{1,2}, Maria Cristina Mostallino², Roberto Ciccocioppo³

1. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di Cagliari | 2. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari

3. Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università degli Studi di Camerino

INTRODUZIONE

Lo studio delle basi neurobiologiche della depressione inizia negli anni cinquanta quando nei laboratori del National Institute of Health di Bethesda, Bernard Brodie osservò che la reserpina, una molecola ad azione antiipertensiva ed antipsicotica capace di indurre una sindrome depressiva nell'uomo, produceva nel ratto la quasi totale deplezione di serotonina cerebrale.

Successivamente Arvid Carlson dimostrò che la reserpina depletava anche i livelli cerebrali di Noradrenalina e Dopamina, suggerendo, per la prima volta, che queste monoamine potessero essere coinvolte nel controllo della sfera affettiva e che la riduzione dei loro livelli cerebrali potesse essere la causa principale scatenante la patologia depressiva.

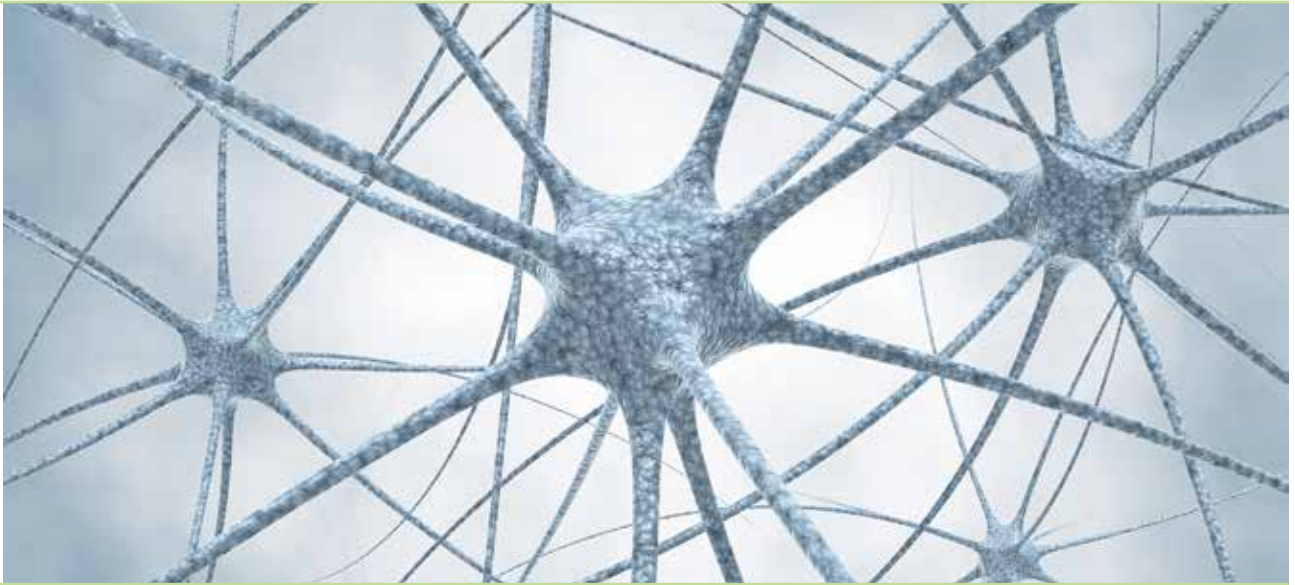
Questi affascinanti e straordinari risultati motivarono le industrie farmaceutiche ad attivare linee di ricerca al fine di sviluppare molecole capaci di aumentare i livelli di monoamine, presumibilmente ridotti in alcune aree del cervello dei soggetti depressi.

L'importante scoperta di Brodie diede così inizio ad una ricerca che continua ancora oggi a distanza di più di sessanta anni e rappresenta una delle più affascinanti storie nell'ambito delle conoscenze della fisiologia e patologia del cervello umano.

IPOTESI MONOAMINERGICA

L'ipotesi monoaminergica della depressione costituisce una cruciale e ancora oggi valida base biologica per la farmacoterapia della patologia depressiva quando fu dimostrato che tutti i farmaci antidepressivi inducevano in

poche ore un marcato aumento dei livelli cerebrali di serotonina e/o noradrenalina. A distanza di oltre 60 anni la terapia farmacologica di questa patologia utilizza ancora molecole capaci di aumentare i livelli sinaptici di serotonina e/o noradrenalina. Lo sviluppo di queste molecole non solo ha permesso di ottenere farmaci efficaci e con sempre minori effetti collaterali, ma ha dato anche un contributo fondamentale alla comprensione dei meccanismi molecolari e cellulari coinvolti nell'eziopatogenesi dei disturbi della sfera affettiva, emozionale e cognitiva. L'ipotesi monoaminergica della depressione (l'antidepressivo in poche ore aumenta i livelli di monoamine nelle sinapsi) è stata per oltre 40 anni in apparente contrasto con l'evidenza clinica che dimostra come il miglioramento dei sintomi non avviene prima di 4-6 settimane dall'inizio del trattamento. Questo paradosso ha trovato solo di recente una spiegazione convincente sia dalla ricerca di base che clinica con la dimostrazione che un trattamento di 4-6 settimane con antidepressivi, utile ad ottenere un significativo miglioramento dei sintomi era anche necessario per stimolare i meccanismi molecolari che modulano la funzione di specifici geni coinvolti nella espressione e sintesi di differenti fattori trofici. Infatti, attraverso questo meccanismo i farmaci antidepressivi sono capaci nel tempo (settimane/mesi) di migliorare la alterata funzione dei neuroni, rendendoli meno sensibili agli eventi stressanti attraverso un parziale recupero del loro trofismo con il conseguente parziale o totale ripristino, nell'arco di mesi/anni, dei volumi di alcune importanti aree cerebrali coinvolte nella modulazione della sfera affettiva, emozionale e cognitiva. Pertanto, alla fine degli anni novanta la scoperta che farmaci sintetizzati e sviluppati per aumentare in tempi rapidi (ore)



le concentrazioni sinaptiche di monoamine erano anche in grado di modificare in tempi più lunghi (settimane) la funzione di specifici geni capaci di esprimere molecole ad azione neurotrofica ha suggerito di affiancare alla ipotesi monoaminergica l'ipotesi neurotrofica.

DEPRESSIONE E PLASTICITÀ NEURONALE

La depressione è una patologia cronica, progressiva e ricorrente le cui basi eziopatogenetiche sono associate non solo ad una disfunzione della trasmissione monoaminergica ma anche ad una progressiva perdita del trofismo neuronale con conseguente riduzione delle proprietà plastiche e quindi l'incapacità di sottopopolazioni neuronali di specifiche aree cerebrali, coinvolte nel controllo della sfera emozionale, affettiva, fisica e delle funzioni cognitive, a sapersi adattare agli stimoli ambientali negativi.

Alterazioni nei livelli dei neurotrasmettitori, nell'attività dei sistemi di trasduzione del segnale e nell'espressione di specifici geni sono alla base del fenomeno noto come plasticità cellulare, cioè la capacità dei neuroni di sapersi adattare sia a livello morfologico che funzionale a stimoli ambientali, endocrini e farmacologici, e agli stessi insulti stressanti. Studi sperimentali hanno infatti dimostrato che le proprietà plastiche dei neuroni

sono associate a modificazioni nella morfologia cellulare che possono determinare un aumento o una diminuzione nella formazione di sinapsi e spine dendritiche, così come in un'estensione o ritrazione di dendriti. Le modificazioni della plasticità neuronale si associano a diverse modalità di apprendimento e memorizzazione e sono a loro volta stimulate dall'ambiente arricchito (ovvero da una condizione ottimale che fornisce all'individuo una maggiore quantità e varietà di stimoli positivi), dall'esercizio fisico e dal trattamento a lungo termine con farmaci psicotropi, mentre sono inibite dallo stress psicosociale e dallo stato di depressione, ansia, psicosi. Nel loro insieme questi dati hanno più di recente indirizzato la ricerca a capire i complessi meccanismi di regolazione del trofismo e plasticità neuronale dando origine a quella che viene definita come ipotesi neurotrofica della depressione.

IPOTESI NEUROTROFICA

L'ipotesi neurotrofica della depressione ha origine tra la fine degli anni novanta e l'inizio del nuovo secolo quando la ricerca sperimentale prima e la ricerca clinica subito dopo dimostrano che i neuroni cerebrali in seguito a eventi stressanti di varia natura e di lunga durata vanno incontro ad una perdita di trofismo.

Le ricerche sperimentali hanno dimostrato in modo inequivocabile che i neuroni del cervello di ratti sottoposti a stress cronico perdono trofismo e mostrano una riduzione sia della arborizzazione dendritica che della densità delle spine dendritiche. Parallelamente a queste evidenze la ricerca clinica ha dimostrato che il volume di alcune aree cerebrali (ippocampo, corteccia prefrontale, nucleo accubens) di soggetti con depressione grave, non trattata farmacologicamente o che hanno subito gravi traumi psicologici è significativamente ridotto rispetto al range di valori dei soggetti sani.

La scoperta sia a livello sperimentale che clinico che il trattamento con i farmaci antidepressivi reverte in modo significativo l'ipotrofismo neuronale indotto a livello sperimentale dallo stress cronico così come la riduzione di volume di alcune aree cerebrali presente nella patologia depressiva ha suggerito che questi farmaci nati, come riportato nel paragrafo precedente, per ripristinare i ridotti livelli di serotonina e/o noradrenalina hanno anche la capacità di ripristinare almeno in parte l'ipotrofismo neuronale e le conseguenti alterazioni funzionali della sfera affettiva, emozionale e cognitiva ad esso associate.

L'evidenza che tutti i farmaci antidepressivi hanno la capacità di attivare, anche se in modo totalmente aspecifico, differenti geni capaci di esprimere sia fattori trofici che molecole del sistema immunitario capaci di modulare i meccanismi regolatori del trofismo neuronale, ha portato nuove conoscenze sui meccanismi eziopatogenetici della patologia depressiva. In particolare, questi studi hanno evidenziato che i fattori trofici di origine neuronale (BDNF) e gliale (GDNF) svolgono un ruolo cruciale nel mediare gli effetti dei farmaci antidepressivi sul trofismo neuronale. Questi risultati hanno stimolato in questi ultimi anni numerose ricerche per lo sviluppo sia di molecole trofiche capaci di superare la barriera ematoencefalica e avere un'azione diretta sui neuroni, sia di molecole che attraverso meccanismi epigenetici possano modulare la funzione di specifici geni capaci di esprimere molecole trofiche e/o del sistema immunitario. In particolare, molecole capaci di modulare l'espressione di specifici cluster di geni potranno nel prossimo futuro rappresentare una nuova classe di farmaci antidepressivi più selettiva ed efficace.

LA NEUROGENESI

L'evidenza che il BDNF e altre molecole trofiche svolgono un ruolo cruciale nel meccanismo di differenziazione e proliferazione di nuove cellule, fenomeno che si verifica in condizioni fisiologiche nel cervello umano dall'infanzia, all'adolescenza fino alla vecchiaia e risulta essere cruciale nel controllo dei meccanismi adattivi agli eventi stressanti, agli insulti patologici, ai trattamenti farmacologici, suggerisce che la neurogenesi è un fenomeno strettamente connesso all'ipotesi neurotrofica. Infatti, l'integrità funzionale delle vie metaboliche che portano alla sintesi di fattori trofici e alla proliferazione di nuove cellule è considerata cruciale per garantire alla cellula adulta come a quella neoformata le risposte adattive migliori e più immediate. Al contrario, la ridotta espressione genica dei fattori trofici e del processo di neurogenesi dovute a stress prolungati o a particolari fattori genetici (polimorfismi) si pensa possa avere un ruolo cruciale nell'aumentare la soglia di vulnerabilità ai disturbi del tono dell'umore e/o nel ridurre la resilienza nei soggetti depressi.

La neurogenesi (differenziamento e proliferazione di nuovi neuroni) è un processo biologico ben documentato nel cervello dei mammiferi, dai roditori fino ai primati, uomo incluso.

Questo fenomeno è molto intenso nell'età infantile e adolescenziale, si riduce significativamente nel cervello adulto ed è ancora presente nel cervello dell'anziano. Importanti e recentissimi studi hanno dimostrato che questo affascinante meccanismo di rinnovamento del cervello attraverso l'espressione di nuovi neuroni viene marcatamente potenziato da condizioni ambientali favorevoli quali l'ambiente arricchito, l'apprendimento, una dieta bilanciata, l'attività fisica e soprattutto da un adeguato numero di ore di sonno ristoratore. Non a caso la melatonina potenzia in modo significativo il differenziamento delle cellule staminali e la proliferazione dei neuroni, mentre la deprivazione di sonno, così come altri stimoli stressanti, una dieta inadeguata, la vita sedentaria e la mancanza di interazioni sociali e motivazioni inibiscono questo fenomeno. È rilevante sottolineare che l'alcool e molte sostanze d'abuso inibiscono il differenziamento delle cellule staminali e la proliferazione

dei neuroni e cellule gliali riducendo significativamente il processo di neurogenesi soprattutto nel cervello dei bambini e degli adolescenti. Al contrario, tutti i farmaci antidepressivi potenziano la neurogenesi favorendo il differenziamento e la proliferazione dei neuroni.

È interessante sottolineare che la neurogenesi sembra essere associata alla capacità del cervello dei mammiferi, uomo incluso, a memorizzare i ricordi recenti, fenomeno che si riduce significativamente nel cervello che invecchia nel quale il processo di neurogenesi è notevolmente ridotto.

REMISSIONE E RECIDIVA: ASPETTI NEUROBIOLOGICI

Uno dei più importanti problemi della neurobiologia sperimentale e clinica dei disturbi affettivi è capire quanto un disturbo depressivo sia in grado, se non trattato in modo tempestivo e adeguato (dosaggio appropriato e protratto nel tempo), di alterare in modo quasi irreversibile l'omeostasi dei neuroni, in particolare nelle aree cerebrali quali l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia del cingolo la cui morfologia e funzione risultano essere alterate da questa patologia. Nei soggetti depressi, nei quali il trattamento non viene protratto per un tempo sufficiente, il numero di recidive nei mesi successivi alla sospensione della terapia è sempre marcatamente superiore a quello dei pazienti trattati per almeno 2 anni. Inoltre, nei pazienti con ripetute recidive il volume dell'ippocampo risulta significativamente ridotto rispetto ai valori ottenuti negli stessi pazienti all'inizio della terapia. Questi risultati suggeriscono che per proteggere il cervello del depresso è necessario un tempestivo trattamento che preveda dosaggi adeguati e tempi che vadano decisamente oltre la semplice remissione dei sintomi. Le straordinarie immagini ottenute, a livello sperimentale, con i supermicroscopi ad alta risoluzione e a livello clinico attraverso gli studi di "Brain Imaging", hanno permesso di dimostrare che uno stress cronico nell'animale e la patologia depressiva nell'uomo determinano una riduzione delle capacità funzionali dei neuroni associata ad una perdita di trofismo, fenomeno revertito parzialmente dai farmaci antidepressivi.

Coerentemente con questa conclusione, recenti studi hanno dimostrato che il trattamento con antidepressivi è in grado di ripristinare la riduzione del volume ippocampale in pazienti con patologia depressiva. A questo riguardo riveste una grande importanza l'evidenza che le alterazioni morfologiche rappresentano la conseguenza di una patologia non trattata in modo adeguato. Questa osservazione ha un rilevante significato clinico perché suggerisce che, non essendo le modificazioni morfologiche presenti già al primo episodio depressivo, vi è un lasso di tempo nel quale si può e si deve intervenire per impedire, o quanto meno rallentare, il processo ipotrofico associato alla patologia depressiva. Se ciò non avviene, il rischio che il paziente nell'arco della vita possa andare incontro ad atrofia di specifici neuroni è elevatissimo e gli stessi trattamenti successivi risulteranno meno efficaci. La recidiva costituisce infatti un insulto pesantissimo per i neuroni, i quali perdendo trofismo diventano meno sensibili alla terapia e non sono in grado di recuperare, se non parzialmente, le loro potenzialità funzionali.

Nel loro insieme gli attuali dati clinici e sperimentali suggeriscono che i pazienti con molteplici episodi depressivi hanno un grande rischio di andare incontro a modificazioni della morfologia di selettive popolazioni neuronali, fenomeno che potrebbe rendere più difficile la completa remissione. Un trattamento precoce al primo episodio risulta cruciale per limitare o abolire il rischio di ipotrofismo a carico di specifiche aree cerebrali e garantire un'adeguata ripresa funzionale dei neuroni. Quando ciò avviene il fenomeno remissione risulta più duraturo nel tempo e si riduce il rischio di recidiva (*Figura*).

In conclusione, la più recente ricerca neurobiologica dimostra il ruolo cruciale di una ridotta plasticità neuronale nell'eziologia della patologia depressiva, e suggerisce che una terapia farmacologica, soprattutto se combinata con un valido supporto psicosociale o psicoeducativo, possa garantire una migliore aderenza del paziente al trattamento. Infatti, la terapia farmacologica non può che trarre vantaggio dall'associazione con pratiche non farmacologiche capaci di favorire meccanismi che modulano il trofismo e la plasticità cerebrale.

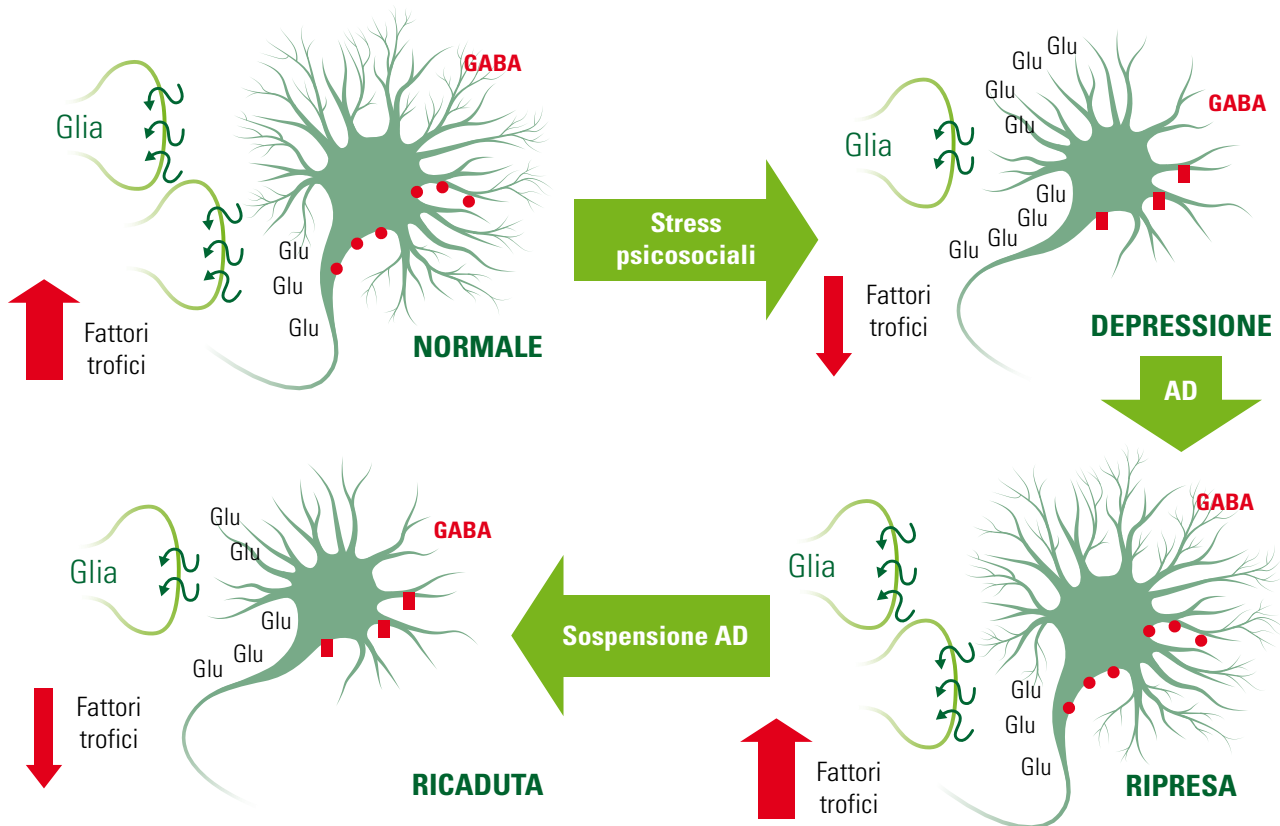


Figura: Ipotesi di modificazioni del trofismo neuronale e delle arborizzazioni dendritiche associate a stress cronico, trattamento con antidepressivi e sospensione precoce della terapia. AD = antidepressivo.

CONCLUSIONI

Consolidate evidenze neurobiologiche dimostrano che i neuroni del soggetto depresso presentano una perdita di trofismo e plasticità neuronale che ne limitano il migliore adattamento agli stimoli ambientali negativi. Le stesse evidenze dimostrano come gli antidepressivi attivano, anche se con meccanismi aspecifici, la funzione di geni coinvolti nella sintesi dei fattori trofici. L'efficacia clinica del trattamento con antidepressivi è associata alla capacità di questa classe di farmaci di ripristinare e mantenere nel tempo le proprietà plastiche del neurone. L'evidenza che la sintesi di fattori trofici e l'attivazio-

ne di meccanismi epigenetici ad essa associati viene stimolata anche dall'esposizione ad un ambiente positivo, dall'attività fisica, dalla corretta alimentazione e da altre buone abitudini di vita, suggeriscono che nel trattamento della depressione l'efficacia della imprescindibile terapia farmacologica può essere potenziata con l'ausilio di un valido supporto psicosociale e psicoeducativo, e con l'impiego concomitante di pratiche non farmacologiche capaci di favorire meccanismi trofici e la plasticità cerebrale. ●

Duman RS, Aghajanian GK. Science 2012. | Alves ND et al., Transl Psychiatry 2017. | Iesulola E et al., Behav Brain Res 2017. | Nunes PV et al., Int J Geriatr Psychiatry 2018.

Approccio clinico diagnostico alla Depressione Bipolare

(ovvero l'importanza di riconoscere e trattare adeguatamente la Depressione Bipolare)

Umberto Albert¹, Giuseppe Maina², Diana De Ronchi¹

1. Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna

2. Dipartimento di Neuroscienze "Rita Levi Montalcini", Università degli Studi di Torino e A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino

■ In una prospettiva trasversale un Episodio Depressivo Maggiore (EDM) così come definito dai criteri diagnostici del DSM-5 appare simile fenomenologicamente sia quando appartiene ad una diagnosi longitudinale di Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) che di Disturbo Bipolare (DB). Nella realtà clinica, tuttavia, alcuni elementi intraepisodici combinati a notizie anamnestiche (familiari e personali) possono aiutare il clinico a distinguere tra le due condizioni (*Vöhringer & Perlis, Psychiatr Clin N Am 2016*).

È di fondamentale importanza, infatti, riconoscere l'appartenenza della condizione depressiva all'una o all'altra delle condizioni cliniche longitudinali (DDM versus DB) in quanto la scelta del trattamento e il significato prognostico sono differenti; nel primo caso (EDM in una diagnosi longitudinale di DDM) è indicata una terapia con antidepressivi, che andrà mantenuta per circa 1 anno (in assenza di elementi indicatori della necessità di proseguire con un trattamento profilattico, quali ad esempio almeno 3 episodi depressivi *lifetime* o 2 episodi intervallati da un periodo libero di durata inferiore a 5 anni). Nel caso della depressione bipolare, invece, il trattamento di prima scelta consiste in un farmaco stabilizzante dell'umore, che andrà mantenuto a lungo termine (in genere a vita) con l'obiettivo di prevenire ricorrenze affettive di entrambe le polarità.

La corretta diagnosi differenziale non è sempre facile per il clinico, soprattutto se non specialista in Psichiatria, per due motivi sostanziali: innanzitutto una quota rilevante di pazienti con successiva diagnosi di DB presenta come primo episodio affettivo *lifetime* un EDM, che necessariamente quindi verrà considerato come unipolare (una recente meta-analisi ha stimato che il 22,5% dei soggetti con DDM seguiti per 12-18 mesi svilupperà successivamente un episodio contropolare - *Ratheesh et al., Acta Psychiatr Scand 2017*; il rischio di conversione è massimale nel primo anno, e decresce successivamente - *Kessing et al., Bipolar Disord 2017*); in secondo luogo i pazienti, soprattutto nel caso di un DB tipo II, riferiranno in anamnesi ricorrenti EDM mentre tenderanno a considerare le brevi fasi ipomaniacali come periodi di benessere fisiologici, soprattutto quando accompagnati da sintomi come euforia lieve e incremento delle energie e delle attività finalizzate, in tal modo negandone l'appartenenza alla sfera del disturbo e quindi impedendo una corretta diagnosi longitudinale. Occorre quindi ricordare l'importanza di una adeguata anamnesi longitudinale, condotta ove possibile con l'ausilio di familiari (si potrebbe dire che la diagnosi di DDM è una diagnosi di esclusione, cioè che può essere posta solo dopo avere attivamente escluso che vi siano stati nella vita del paziente episodi contropolari).

La conseguenza di questa difficoltà è che nella realtà clinica una proporzione stimata tra il 16 e il 40% delle depressioni bipolari non viene riconosciuto correttamente (*Angst et al., Gen Psychiatry 2011*), e la durata di malattia non trattata (intesa come tempo trascorso tra l'esordio del disturbo e il primo trattamento adeguato, nel caso di un DB il primo trattamento con stabilizzanti dell'umore) è stimata in circa 6 anni nel DB (*Dagani et al., Can J Psychiatry 2017*). Mentre è ovvio che in parte tale lunga durata di malattia non trattata possa fisiologicamente dipendere dal fatto che molti pazienti esordiscono con un primo EDM, è pur da sottolineare che anche in presenza di pregressi episodi ipomaniacali spesso una corretta diagnosi di DB non viene fatta. Le conseguenze sono, come già ricordato, una non corretta impostazione terapeutica, con spesso la conseguenza di ricevere diagnosi di depressione resistente (in realtà quindi pseudoresistente), l'incremento del rischio suicidario associato ad un utilizzo non corretto degli antidepressivi, e il peggioramento del decorso del disturbo, che diventa progressivo/deteriorativo (non solo quindi accelerazione del ciclo): le recenti evidenze di letteratura, infatti, sottolineano la relazione tra il numero di episodi affettivi e l'incremento del rischio di successiva ricorrenza, la riduzione della probabilità di risposta/remissione dell'episodio, la gravità degli episodi successivi, la riduzione della soglia per lo sviluppo di successivi episodi affettivi (inizialmente associati ad eventi stressanti e successivamente indipendenti da essi), e infine la progressione verso una compromissione cognitiva (*Kapczinski et al., Expert Rev Neurother 2017*).

Al di là dell'impiego possibile di scale di valutazione e/o questionari autosomministrati (quali ad esempio: *Mood Disorders Questionnaire, Bipolar Spectrum Diagnostic Scale, Bipolar Disorder Screening Scale, Hypomania Checklist*) che possono aiutare ad identificare la depressione bipolare, l'unica strategia realmente efficace consiste nel focalizzare l'attenzione sulla dimensione longitudinale della malattia (si ritorna agli insegnamenti kraepeliniani), evitando quindi di basare la diagnosi esclusivamente sull'approccio trasversale. Un approccio corretto ed innovativo alla diagnosi di depressione bipolare consiste nel considerare un indice di rischio cumulativo che deriva dal sommarsi del

rischio genetico (familiarità per DB) con elementi clinici intraepisodici o longitudinali che si ritrovano prevalentemente associati alla depressione bipolare. Varie sono state le proposte, da quelle storiche e apparentemente naive quale come quella della "regola del tre" o dei "red signs" di Akiskal (indicatori di depressione bipolare: almeno 3 episodi depressivi maggiori *lifetime*, 3 matrimoni falliti, 3 trattamenti antidepressivi falliti, 3 familiari di primo grado con disturbo dell'umore, 3 disturbi d'ansia *lifetime*, abuso di 3 sostanze *lifetime*, 3 disturbi del controllo degli impulsi *lifetime*, e così via, ma anche 3 lingue straniere conosciute perfettamente se si è cittadini Americani, 3 lavori mantenuti contemporaneamente, 3 relazioni sentimentali mantenute contemporaneamente), a modelli probabilistici che considerano elevata la probabilità che si tratti di depressione bipolare se vi sono almeno 5 indicatori di bipolarità (che vanno da elementi intraepisodici, quali la presenza di ipersonnia, iperfagia, paralisi plumbea, ritardo psicomotorio, sintomi psicotici o delirio di colpa, labilità dell'umore o sintomi maniacali intraepisodici, ad esempio, a elementi di decorso quali l'esordio prima di 25 anni o la presenza di almeno 5 episodi depressivi *lifetime*, alla storia positiva familiare per disturbo bipolare) (*Mitchell et al., Bipolar Disord 2008*). Altri autori, quali Malhi et al. (*Bipolar Disord 2009*) sottolineano inoltre l'importanza di considerare indicativa di bipolarità una risposta atipica agli antidepressivi, soprattutto lo sviluppo di "tolleranza" agli antidepressivi (risposta in acuto, magari entro pochi giorni e non attendendo le più tipiche 2 settimane di latenza d'esordio dell'effetto antidepressivo classico, con successiva perdita della risposta). Uno strumento utile, espressione del medesimo approccio probabilistico e che rappresenta una sommatoria di molti degli elementi clinici predittori di bipolarità già citati, è il *Bipolarity Index*, proposto da Sachs nel 2004, che recentemente ha confermato la capacità predittiva con elevate sensibilità e specificità (*Aiken et al., J Affect Disord 2017*).

Un utile schema riassuntivo degli aspetti principali che possono aiutare a distinguere tra la depressione unipolare e bipolare è riportato dalle linee guida Australiane e Neozelandesi per il trattamento dei disturbi affettivi (*Malhi et al., Aust N Z J Psychiatry 2015*) (vedi tabella).

TABELLA

**ASPETTI INTRAEPISODICI E/O LONGITUDINALI CHE POSSONO AIUTARE
A DISTINGUERE TRA DEPRESSIONE UNIPOLARE E BIPOLARE**

(da Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders 2015, modificato)

Caratteristica	Bipolare	Unipolare
Storia familiare	Disturbo bipolare (più probabile) Disturbo da uso di alcool o sostanze (più probabile)	Disturbo bipolare (meno probabile) Disturbo da uso di alcool o sostanze (meno probabile)
Esordio di malattia	Esordio precoce (20-25 anni)	Esordio tardivo (25-30 anni)
Inizio/fine dell'episodio	Più spesso improvviso/rapido	Più spesso graduale/lento
Comorbidità	Più frequente ADHD	Meno frequente ADHD
Durata dell'episodio	< 6 mesi	> 6 mesi
Numero di precedenti episodi	Molteplici episodi precedenti	Rari o pochi episodi precedenti
Sintomi affettivi	Labilità dell'umore/sintomi maniacali	Umore deflesso e ridotta energia
Sintomi psicomotori	Rallentamento psicomotorio importante	Rallentamento psicomotorio meno frequente
Disturbi del sonno	Ipersonnia e/o sonnolenza diurna (numerosi pisolini diurni)	Insomnia iniziale/sonno ridotto
Modificazioni dell'appetito	Iperfagia e/o aumento di peso	Perdita di appetito e/o di peso
Altri sintomi	Altri sintomi depressivi atipici quali ipersonnia, iperfagia, paralisi plumbea. Sintomi psicotici e/o colpa patologica	Lamentele somatiche

L'attenzione al decorso longitudinale dei disturbi affettivi più volte precedentemente ricordato (*prima di poter diagnosticare un DDM devo escludere anche tramite colloquio con i familiari che nella storia del paziente vi siano elementi indicatori di bipolarità*) insieme all'impiego di un approccio probabilistico al singolo episodio depressivo (*quanto è grande la probabilità che l'attuale EDM sia bipolare?*) consentono quindi con sufficiente sicurezza di identificare una depressione bipolare. Que-

sta è la premessa indispensabile per l'impostazione di un corretto trattamento, innanzitutto per decidere se utilizzare o meno antidepressivi.

Per quanto concerne l'efficacia degli antidepressivi nella depressione bipolare, l'argomento è fonte di dibattito e fondamentalmente esistono due scuole di pensiero contrapposte; l'una che ritiene dannosi gli antidepressivi, l'altra che considera opportuno l'impiego di antidepressivi in associazione agli stabilizzatori in talune

circostanze. Le questioni aperte relative all'impiego di antidepressivi nella depressione bipolare, questioni su cui si basa il dibattito in corso sul loro possibile impiego, riguardano la loro efficacia, il fatto che possa verificarsi il fenomeno già citato della tolleranza, soprattutto nel lungo termine, ma soprattutto il rischio di *switch* in episodio contropolare, il rischio di induzione di stati misti e il rischio di accelerazione del ciclo/induzione di rapida ciclicità.

Per quanto concerne l'efficacia degli antidepressivi nella depressione bipolare, 2 recenti studi clinici randomizzati e controllati hanno mostrato che l'aggiunta di agomelatina o citalopram agli stabilizzanti non presenta alcun vantaggio in termini di efficacia acuta o profilattica. Una recente meta-analisi che include i due citati RCT ed altri ancora in corso di pubblicazione, conclude tuttavia che gli antidepressivi di seconda generazione hanno un effetto statisticamente significativo ma modesto per quanto riguarda la sintomatologia depressiva (*Standardized Mean Difference* 0.165), mentre non differiscono rispetto all'aggiunta di placebo per i tassi di risposta e remissione (*McGirr et al., Lancet Psychiatry 2016*). È quindi verosimile che solo alcuni pazienti possano beneficiare dall'aggiunta di un antidepressivo. Gli stessi autori concludono inoltre che l'impiego di antidepressivi non è associato ad un significativo incremento del rischio di *switch* maniacale nel breve termine, mentre è significativo l'incremento del rischio a 52 settimane (destabilizzazione a lungo termine); la conclusione clinica pratica che se ne può trarre è che se impiegati, gli antidepressivi nella depressione bipolare dovrebbero essere sempre impiegati in associazione con stabilizzanti dell'umore (mai in monoterapia), e dovrebbero essere sospesi dopo poche settimane.

L'impiego degli antidepressivi nella depressione bipolare, al di là della efficacia o meno in acuto, può in taluni casi determinare la comparsa di aspetti misti, comportando di conseguenza un incremento del rischio suicidario generalmente maggiore in caso di *mixity* (*Koukopoulos et al., Acta Psychiatr Scand 2014; Sani et al., Psychother Psychosom 2014; Tortorella et al., J Psychopathol 2015*). Da un punto di vista clinico si può concludere che l'impiego di antidepressivi debba prevedere una attenzione particolare al rilievo di sintomi

contropolari all'interno dell'EDM, sia esso già inquadrato in una diagnosi longitudinale di DB (in tal caso in associazione ad uno stabilizzante) che non ancora identificato come appartenente allo spettro bipolare (in tal caso in monoterapia); soprattutto agitazione psicomotoria e ansia intesa come tensione interna (a volte accompagnata da accelerazione ideica) dovrebbero indurre ad una particolare attenzione se non all'esclusione della opzione dell'impiego di antidepressivi. Nel caso invece di depressioni inibite/anergiche, con rallentamento ideomotorio importante, l'impiego di antidepressivi può rivelarsi utile (*Salvi et al., J Clin Psychiatry 2008; Pacchiarotti et al., Am J Psychiatry 2013*).

Al di là dell'impiego di antidepressivi, e nonostante divergenze tra le varie linee guida internazionali, il trattamento della depressione bipolare vede come farmaci di prima scelta in monoterapia: litio, acido valproico, lamotrigina, quetiapina (quetiapina XR), con l'aggiunta secondo alcune linee guida, di olanzapina e lurasidone (per un confronto tra le varie linee guida vedi *Parker et al., Acta Psychiatr Scand 2017*). Varie strategie non farmacologiche quali la psicoeducazione di gruppo o individuale, la terapia interpersonale e dei ritmi sociali (IPSRT) e la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) sono variamente indicate (in acuto e/o in mantenimento) per il trattamento della depressione bipolare: in acuto l'effetto sulla sintomatologia depressiva è di scarsa entità benché clinicamente significativo per alcune tipologie di intervento (CBT soprattutto e meno IPSRT), mentre è significativo l'effetto dell'aggiunta di interventi psicoeducazionali e/o cognitivo-comportamentali (iniziati in pazienti depressi o eutimici) sulla prevenzione delle ricorrenze (*Oud et al., Br J Psychiatry 2016*).

In conclusione possiamo nuovamente ribadire l'importanza del corretto riconoscimento dell'episodio depressivo bipolare; la diagnosi di depressione bipolare non può che avvenire tenendo presente la prospettiva longitudinale e impiegando un approccio talvolta probabilistico che tenga conto di fattori di rischio genetici (familiarità) e di elementi clinici intraepisodici e di decorso che assumono significato di predittori di bipolarità. Tale diagnosi differenziale rispetto alla depressione unipolare è di fondamentale importanza per una corretta gestione terapeutica del paziente. ●

Depressione e Ansia

Alessandro Rossi, Dalila Talevi

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila

■ EPIDEMIOLOGIA CLINICA

Depressione e ansia sono due disturbi molto comuni e rappresentano le categorie nosografiche psichiatriche più frequentemente diagnosticate. Appaiono tra loro inestricabilmente connesse sia nella pratica clinica specialistica psichiatrica che non specialistica. Si sente comunemente parlare di "depressione ansiosa" o di "sindrome ansioso-depressiva", ma qual è realmente la relazione tra queste due condizioni psicopatologiche?

Per provare a dare una risposta a questa domanda partiamo da alcuni dati della letteratura: 350 milioni di persone nel mondo soffrono di depressione e 265 milioni soffrono d'ansia, con una prevalenza calcolata sull'intera popolazione rispettivamente pari al 4,4% e al 3,6%. Tali dati variano ampiamente nei diversi paesi, soprattutto in dipendenza del livello socioeconomico: ansia e depressione sono più frequenti nei paesi ad alto reddito rispetto a quelli in via di sviluppo e il rischio di manifestare un disturbo ansioso o depressivo è minore nei paesi orientali e maggiore nei paesi in guerra. Come la depressione, anche i disturbi ansiosi colpiscono prevalentemente le donne (4,6% vs 3,6%), e i giovani (*WHO, 2017; Kessler RC, Bromet EJ, Rev Public Health 2013; Baxter AJ et al., Psychol Med 2013*). La comorbidità tra ansia e depressione è assai frequente, e può verificarsi a qualunque età, dall'infanzia all'età adulta (*Moller HJ et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2016*): diversi studi epidemiologici hanno dimostrato che oltre il 50% dei pazienti con un disturbo depressivo nel corso della vita sviluppa un disturbo ansioso, soprattutto Disturbo d'ansia generalizzata e Disturbo di panico; l'85% dei pazienti depressi manifesta sintomi ansiosi, quali stato d'allerta, attacchi di panico, ansia libera o somatizza-

ta e fobie. Il 90% dei soggetti con un disturbo d'ansia presenta in comorbidità sintomi depressivi o un disturbo depressivo maggiore (*Lenze EJ et al., Am J Psychiatry 2000 May; Gorman JM, Depress Anxiety 1996-1997*), con un rischio nel corso della vita tra il 50% e il 65% nei pazienti con un Disturbo di panico, tra l'8% e il 39% nei pazienti con un Disturbo d'ansia generalizzata e tra il 34% e il 70% nei pazienti con Fobia sociale (*Figura 1*). Nel 31% dei casi il disturbo ansioso precede l'episodio depressivo, con un esordio tra uno e dieci anni prima (17,6% Fobia sociale, 7,8% Fobia, 6,7% Disturbo d'ansia generalizzata, 3,1% Disturbo di panico), rappresentando il più forte predittore di un disturbo depressivo secondario (*Kessler RC et al., Br J Psychiatry 1996*).

Questi dati rendono ragione del notevole impatto socio-economico, oltre che delle importanti conseguenze in termini di "perdita della salute" determinate da questi disturbi. È stato stimato che attualmente la depressione è la quarta causa di disabilità nel mondo; secondo le proiezioni salirà al secondo posto nel 2020 e al primo nel 2030. I disturbi ansiosi rappresentano la sesta causa globale di perdita non fatale della salute (*non-fatal health loss*) e compare nella classifica delle dieci cause di YLD (*years of life lived with disability*, lo YLD è calcolato moltiplicando la prevalenza di una malattia o di una lesione e le sue principali conseguenze disabilitanti per il suo livello di gravità ponderato). Ansia e depressione sono ancor più disabilitanti quando si manifestano contemporaneamente. La prognosi, e il relativo impatto sul funzionamento globale, sembrano peggiorare nei casi in cui vi è comorbidità; la sovrapposizione di sintomi ansiosi, o di un disturbo ansioso, accelera, peggiora, ed allunga il decorso dell'episodio depressivo (*Menza M et al., J Clin Psychiatry 2003*), determinando: a) una mag-

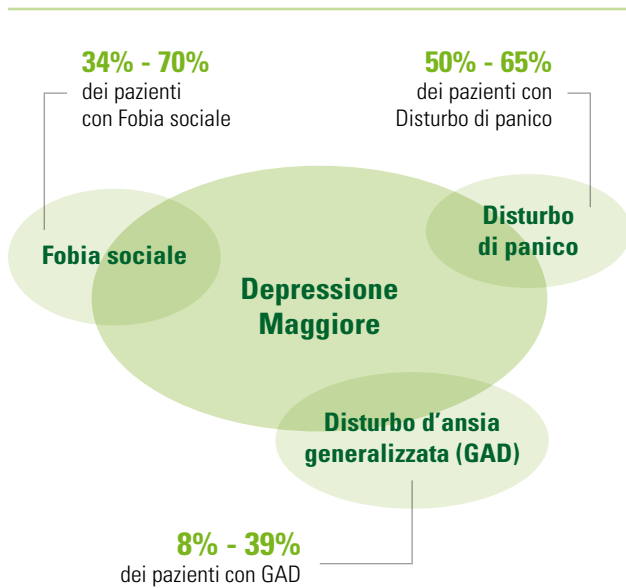


Figura 1. Lifetime prevalence della comorbidità di un Disturbo d'ansia nei pazienti con Depressione Maggiore.

gior severità dei sintomi depressivi, come dimostrato dai risultati dei test psicometrici quali la Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), la Beck Depression Inventory (BDI); b) una maggior durata dell'episodio con aumentato rischio di cronicità del disturbo; c) un maggior rischio suicidario; d) un maggior abuso di alcool o sostanze stupefacenti; e) un minor funzionamento lavorativo e sociale; f) una minor risposta ai trattamenti farmacologici a breve e lungo termine; g) maggior accesso ai servizi sanitari (Tiller JWG, MJA 2012). I sintomi ansiosi inoltre permangono frequentemente come sintomi residui dell'episodio depressivo (39,9% dei casi; Cuffel BJ et al., J Clin Psychiatry 2003), esitando in una prognosi peggiore.

Non vanno inoltre dimenticati gli effetti somatici dell'ansia e della depressione: queste due condizioni alterano infatti i principali sistemi regolatori del nostro corpo, quali il sistema ormonale, endocrino, immunitario, determinando sintomi metabolici, cardiovascolari, somatosensoriali/emotivi, cognitivi, disreattività neuronale e immunitaria attraverso l'attività di citochine, cortisolo, ACTH, neurotrasmettitori ed altre sostanze. Ansia e depressione rappresentano fattori predittivi per l'insorgen-

za di patologie organiche croniche e si presentano spesso in comorbidità con esse (es. malattie cardiovascolari, autoimmuni, sindromi polmonari ostruttive, infezioni, dolore cronico, insulino-resistenza, malattie infiammatorie croniche intestinali e cancro), peggiorandone il decorso e aumentando la mortalità.

È verosimile che la relazione tra ansia, depressione ed alterazioni psicobiologiche sia bidirezionale o ancora più complessa.

ENTITÀ SEPARATE O CONTINUUM?

Secondo la semeiotica psichiatrica, per *umore* si intende una disposizione emotiva globale e unitaria con cui il mondo viene percepito, che comprende diversi fenomeni quali il sentimento, l'affetto, l'emozione, il temperamento e il carattere; secondo il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM), è "un'atmosfera emotiva" pervasiva e durevole. La depressione del tono dell'umore può rappresentare una reazione fisiologica a determinati stimoli ambientali o a specifici eventi, come la tristezza, il blues e il lutto, o rappresentare una disposizione temperamentale di fondo. Diventa invece una condizione patologica quando le alterazioni qualitative, oltre che quantitative, dei sintomi sono tali da determinare riduzione del funzionamento e un'interferenza all'adattamento sociale.

Sentimenti ed emozioni rappresentano stati affettivi più fluttuanti del "clima emozionale". L'*ansia* viene collocata all'interno delle emozioni, cioè reazioni affettive ad insorgenza improvvisa a stimoli ambientali, più intense ma meno durevoli dei sentimenti. Rappresenta una risposta fisiologica di fronte a pericoli interni od esterni, predisponendo all'"attacco" o alla "fuga", quando mantiene le caratteristiche di comprensibilità, transitorietà e di funzione adattiva; è considerata patologica quando presenta una reattività incomprensibile, se perdura nel tempo oltre lo stimolo ansiogeno e quando determina una compromissione delle performance del soggetto.

Tipicamente, sia nell'ansia che nella depressione, sia in condizioni di normalità che patologiche, esiste in associazione all'alterazione affettiva un corteo sintomatologico afferente alla sfera cognitiva e somato-vegetativa: nell'ansia sono tipici i sintomi cardiaci, gastrointestinali,



Figura 2. Sovrapposizione sintomatologica tra Disturbo depressivo maggiore (MDD) e Disturbo d'ansia generalizzata (GAD).

respiratori, urogenitali, neurologici, l'insonnia e deficit cognitivi quali ad esempio difficoltà d'attenzione, di concentrazione e memoria; nella depressione, similmente, si manifestano riduzione della libido, dell'appetito, insonnia, quadri dolorosi e disfunzionali (ad esempio al rachide, cefalea, disturbi gastrointestinali), astenia e facile faticabilità, e compromissione delle funzioni cognitive di attenzione, concentrazione e memoria (insieme alle idee prevalenti tipiche). Come è facilmente osservabile, esiste un'ampia sovrapposizione sintomatologica tra le due condizioni, riassunta nella *Figura 2*.

Nella maggior parte dei casi, i pazienti afferenti agli studi di medicina generale che soffrono di disturbi ansiosi e/o depressivi riferiscono lamentele di tipo somatico piuttosto che sintomi psichici, il che può mascherare la presenza di un disturbo affettivo, inclusa la sindrome ansioso-depressiva.

Evidenze neurobiologiche e fenomenologiche sostengono che la depressione e l'ansia potrebbero rappresentare differenti manifestazioni di una vulnerabilità simile, collegata ad un comune "fattore stressante" (*Das-Munshi J et al., Br J Psychiatry 2008*). Gli studi genetici hanno dimostrato una ereditabilità della depressione pari al 37% e una ereditabilità dei disturbi d'ansia pari al

30%; gli studi sulle famiglie, sui gemelli e sui figli adottivi hanno dimostrato che tale ereditabilità non è imputabile ad un solo gene, e che la depressione e l'ansia sono patologie con caratteristiche genetiche complesse. Tra i geni studiati rivestono particolare importanza nella depressione il trasportatore della serotonina (5-HTT), il gene per la triptofano idrossilasi (TPH) e il gene per il BDNF. È interessante notare che negli studi scientifici i topi knockout per il 5-HTT mostravano, oltre a comportamenti depressivi, anche uno stato d'ansia eccessiva (*Belmaker RH, Agam G, N Engl J Med 2008*). Kendler e colleghi nel 1992 hanno postulato la teoria della corrispondenza genetica del disturbo misto ansioso depressivo, fornendo evidenze sulla medesima origine genetica dell'ansia e della depressione per fattori genetici condivisi espressi nei pazienti vulnerabili (*Kendler KS et al., Arch Gen Psychiatry 1992*).

È stata osservata, in prospettiva longitudinale, la possibile evoluzione da un disturbo d'ansia ad un disturbo depressivo e viceversa (*Rhebergen D et al., Acta Psychiatr Scand 2011*). È stato quindi suggerito che le due condizioni possano essere gli estremi di un continuum (*Nutt DJ, J Clin Psychiatry 1999*) con una diatesi condivisa, rappresentata da un "effetto negativo" non

specifico. Osservare che le più recenti classi di antidepressivi fossero efficaci nei disturbi ansiosi ha rappresentato una scoperta importante a supporto di queste ipotesi, fornendo un'ulteriore evidenza a sostegno delle precedenti interpretazioni dei sintomi psichiatrici come manifestazione di specifiche variazioni neurochimiche indipendenti alle diagnosi cliniche e del concetto dei sintomi target di Freyhan, secondo il quale i farmaci psicotropi agiscono sui sintomi e non sui disturbi. Questo è particolarmente vero per gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) la cui efficacia nei disturbi ansiosi e depressivi è stata ricondotta alla loro azione agonistica sul sottotipo del recettore della serotonina-1A (5-HT_{1A}): la differenza tra il loro effetto antidepressivo e ansiolitico può dipendere dalla loro azione su recettori 5-HT_{1A} pre-sinaptici (ansiolitici) o post-sinaptici (antidepressivi). Ricerche recenti sull'attività della corteccia cerebrale (pattern di inibizione e attivazione) nelle aree ad alta densità di recettori serotoninergici, sono a supporto della teoria del continuum, fornendo un modello biologico.

Gli studi epidemiologici hanno dimostrato che circa la metà dei pazienti affetti da disturbo misto ansioso depressivo (MADD) secondo i criteri ICD-10 (con sintomi sottosoglia che non soddisfano pienamente i criteri per disturbo d'ansia o depressivo) sviluppano entro un anno un disturbo psichiatrico "pieno". È stato quindi suggerito da alcuni autori che il MADD possa costituire uno stadio prodromico di un altro disturbo psichiatrico, e dovrebbe essere quindi classificato in base a questo disturbo e non come un'entità diagnostica indipendente (Batelaan NM et al., *J Nerv Ment Dis* 2012).

DAI SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE ALLA COTIMIA

Ad oggi non esiste in ambito scientifico un'opinione univoca rispetto al costrutto di sindrome ansioso-depressiva e alla sua validità come entità nosografica a se stante. Certamente la presenza di molte definizioni, diverse tra loro, ha complicato la possibilità di inquadrare correttamente questa diagnosi, conducendo da un lato ad una confusione clinica e dall'altro a risultati incongruenti in letteratura. Infatti, nonostante la mole di studi, ad oggi non sono stati stabiliti criteri uniformi

che la definiscano. Una recente revisione di letteratura (Ionescu DF et al., *CNS Spec* 2013) ha confrontato le diverse definizioni e classificazioni del disturbo utilizzando i criteri DSM, criteri ICD, approccio dimensionale e sindromico in relazione ai 5 domini di Feighner richiesti per stabilire la validità diagnostica nella malattia psichiatrica. Gli autori hanno concluso che la diagnosi dimensionale rappresenta probabilmente l'approccio migliore per distinguere la sindrome ansioso depressiva dalle altre forme di disturbo depressivo e d'ansia, identificando un quadro clinico di maggior gravità rispetto a quello delineato da altri criteri diagnostici proposti in classificazione ufficiali.

Dalla nascita della nosografia psichiatrica, alla fine del XIX secolo, fino agli anni '70 del secolo scorso, l'ansia e la depressione erano ampiamente accettate dalla comunità psichiatrica non psicoanalitica come diverse manifestazioni di un disturbo dello spettro affettivo. Di fatti, le prime due edizioni del DSM (APA, 2013), pubblicate rispettivamente nel 1952 e nel 1968, inserivano questi due disturbi all'interno dello stesso capitolo (nei "disturbi psiconevrotici" nel DSM I, successivamente chiamato "nevrosi" nel DSM II). La nascita della psicofarmacologia a partire dagli anni '50 ha portato allo sviluppo di farmaci con specifici effetti antidepressivi (es. gli antidepressivi triciclici) e ansiolitici (es. le benzodiazepine), appoggiando di fatto la separazione tra depressione ed ansia. Il DSM III, pubblicato nel 1980, rappresentò una forte rottura con il passato, distinguendo la categoria dei "disturbi affettivi" dai "disturbi ansiosi". A contributo di questa storica divisione vi fu la presenza di due distinti comitati di consultazione deputati alla stesura delle relative sezioni. Contemporaneamente al DSM, dal 1948 ad oggi si sono succedute diverse versioni della Classificazione Internazionale delle malattie (ICD, WHO 2007): nel 1990 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha approvato l'ICD-10 che, a differenza del suo predecessore ICD-9, pubblicato nel 1978, includeva il disturbo misto ansioso-depressivo nella sua sezione sui disturbi d'ansia. Secondo i criteri ICD, la diagnosi di disturbo misto ansioso-depressivo può essere posta quando i sintomi dell'ansia e della depressione sono entrambi presenti, ma né gli uni né gli altri sono chiaramente predominanti, né così accentuati da giu-

stificare una diagnosi se considerati separatamente. Quando sia la sindrome depressiva che quella ansiosa sono tanto gravi da giustificare una diagnosi individuale andrebbe posta diagnosi di entrambi i disturbi e questa categoria non dovrebbe essere usata. Il DSM-IV, pubblicato nel 1994, sulla scia del crescente interesse della letteratura o forse in risposta all'ICD, inseriva la diagnosi di disturbo ansioso-depressivo misto nell'appendice di ricerca, diagnosi poi eliminata nel successivo DSM-5 (2013), poiché valutata come non sufficientemente affidabile. Allo stato attuale, il DSM-5 permette di aggiungere la specificazione "con ansia" a qualunque tipologia di disturbo depressivo. I pazienti che presentano sintomi ansiosi e depressivi in comorbidità, subsindromici, ugualmente importanti, possono essere diagnosticati con un "Disturbo depressivo con altra specificazione con ansia". Nel DSM-5 e nell'ICD-10 è classificata anche la categoria dei "Disturbi dell'adattamento", nella quale è prevista la possibilità di una combinazione di sintomi ansiosi e depressivi.

Al di là dei sistemi nosografici ufficiali, alcuni autori hanno provato a definire disturbo ansioso-depressivo con concettualizzazioni differenti. Clark e Watson (*Clark LA, Watson D, J Abnorm Psychol 1991*) hanno proposto un modello tripartito dei disturbi affettivi costituito da un fattore stressante generale, iperarousal fisiologico (specifico dell'ansia) e anedonia (specifico della depressione). Moffitt e colleghi (*Moffitt TE et al., Arch Gen Psychiatry 2007*) hanno suggerito il termine onnicomprensivo di "distress disorders" per indicare entrambe le sindromi ansiose e depressive. Peter Tyrer nel 1989 conia il termine "cotimia" per definire una diagnosi co-assiale a se stante, che prevede la copresenza di ansia (generalizzata o panica) e sintomi depressivi per un tempo minimo di quattro settimane, per la maggior parte del giorno tutti i giorni. L'autore suggerisce anche il termine "sindrome nevrotica generale" per indicare una sindrome costituita da un core di elementi nevrotici, quali sindromi ansiose, depressive e tratti di personalità passivo-aggressivi o anancastici, e invita la comunità scientifica a perfezionare il concetto di comorbidità, poiché le elevate % nella clinica psichiatrica non rappresenterebbero nient'altro che la dimostrazione del fallimento dei sistemi di classificazione. Forte sostenitore

della validità e utilità clinica della diagnosi di cotimia, poiché provata da evidenze genetiche, neurobiologiche, epidemiologiche, da studi farmacologici e di "esito" e caratterizzata da una prognosi significativamente peggiore rispetto alle diagnosi considerate separatamente, Tyrer afferma provocatoriamente che le motivazioni a favore della separazione dei diversi disturbi nevrotici sono da ricercare unicamente negli interessi economici dell'industria farmaceutica e dei ricercatori (*Tyrer P et al., J Pers Disord 2003*), ritenendo inconsistenti le motivazioni fornite dal mondo scientifico (*Tyrer P, Br J Psychiatry 2001*). Lo stesso autore, insieme a Shorter (*Shorter E, Tyrer P, BMJ 2003*) afferma come l'inadeguata separazione di depressione e ansia abbia condotto ad un rallentamento nella scoperta di nuovi trattamenti farmacologici efficaci, dimostrando una relazione inversa tra il numero di nuove diagnosi e il numero di nuovi farmaci in commercio dal 1980. A detta degli autori, tale situazione si è verificata per l'impossibilità di sviluppare farmaci per patologie "naturali", poiché la FDA accetta solo trattamenti farmacologici mirati per le categorie diagnostiche indicate nel DSM, che tuttavia sarebbero artefatti.

Allo stato attuale, i farmaci disponibili maggiormente efficaci nella sindrome ansioso-depressiva sono gli antidepressivi a doppia azione serotoninergica e noradrenergica, appartenenti alla classe degli SNRI, quali ad esempio duloxetina e venlafaxina. Si ipotizza che siano efficaci dei farmaci ad esclusiva azione serotoninergica per via dell'importante coinvolgimento dei sistemi noradrenergici nella genesi dei sintomi ansiosi.

CONCLUSIONE

Nonostante la natura e la copresenza di sintomi depressivi associati a quelli ansiosi sia ampiamente riconosciuto dalla psichiatria clinica, le revisioni diagnostiche degli ultimi decenni supportano la necessità di raffinare ulteriormente l'indagine clinica che mira a identificare quadri sindromici in maniera sempre più valida ed attendibile. L'identificazione di un disturbo ansioso-depressivo è giustificato ed utile nella pratica clinica e dovrà costituire oggetto di comunicazione nelle varie discipline mediche anche non psichiatriche. ●

Depressione e Suicidio

Maurizio Pompili, Tommaso Imperio, Denise Erbutto

Dipartimento di Neuroscienze, Salute Mentale e Organi di Senso (NESMOS), Servizio per la Prevenzione del Suicidio, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea, "Sapienza" Università degli Studi di Roma

■ L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che ogni anno nel mondo circa 880.000 persone muoiono per suicidio (*World Health Organization, 2014*). In Italia i morti per suicidio sono oltre 4.000 ogni anno. Queste stime a grandi linee segnalano un decesso per suicidio ogni 40 secondi e un tentativo di suicidio ogni 3 secondi. I tentativi di suicidio, infatti, sono da 10 a 20 volte superiori al numero dei suicidi portati a termine. Questa premessa doverosa, ci fa riflettere su quanto il suicidio sia un fenomeno largamente diffuso nella popolazione, al punto da essere considerato la seconda principale causa di morte in un'età compresa tra i 14 ed i 29 anni, ed anche una tra le principali cause di morte tra i 18 ed i 44 anni, in ambo i sessi. Un errore dettato dalla logica del senso comune è quello di associare, in termini di relazione causale, il disturbo depressivo maggiore ed il rischio di suicidio. La visione che oggi sembra rendere giustizia alla complessità del fenomeno risiede nel considerare la depressione un fattore contribuente importante ma non esclusivo nel determinare il rischio di suicidio. Questo ha portato a concludere che il suicidio è più relazionato ad una vulnerabilità acquisita durante lo sviluppo e che pone l'individuo in pericolo quando eventi avversi e disturbi psichiatrici irrompono nella vita di un individuo. Per anni la letteratura ha citato in modo poco critico lo studio di Guze e Robins (*Br J Psychiatry, 1970*) che afferma che il 15% dei pazienti depressi muore per suicidio. Studi più recenti hanno riconosciuto l'esistenza di una gerarchia nel rischio di suicidio in pazienti con disturbi psichiatrici. Bostwick e Pankratz (*Am J Psychiatry, 2000*), nei loro studi stimano che la prevalenza del rischio di suicidio *lifetime* in soggetti ricoverati per rischio di suicidio è del 8,6%.

Per i disturbi affettivi in pazienti ricoverati senza specifica di rischio di suicidio, la prevalenza *lifetime* è del 4,0%. La prevalenza *lifetime* per pazienti con disturbo affettivo in trattamento ambulatoriale è del 2,2%, e per la popolazione generale senza disturbi affettivi è meno dello 0,5%.

Un interessante studio (*Kessing, Br J Psychiatry, 2004*) ha preso in considerazione il rischio di suicidio in relazione alla gravità dell'episodio depressivo. In questo studio un campione molto vasto di pazienti alla loro prima dimissione - di cui 1.103 con una diagnosi ICD-10 di episodio depressivo lieve; 3.182 con una diagnosi di episodio depressivo moderato e 2.914 con una diagnosi di episodio depressivo grave - mostra differenze significative per il rischio di suicidio e di ricaduta della malattia, che aumenta in relazione al disturbo depressivo da lieve → moderato → grave.

Dalla *Tabella 1* si evince come la depressione sia associata più di altri disturbi psichiatrici al rischio di suicidio, risultando seconda solo al disturbo bipolare.

Colpisce come il rischio di suicidio venga frequentemente ascritto alla diagnosi di depressione, mentre poca e scarsa attenzione è data alle caratteristiche della crisi suicidaria in se. Tali caratteristiche quando sono presenti nei soggetti depressi spesso spiegano la loro determinazione al suicidio. Questo pone una particolare enfasi sull'identificazione di quei soggetti depressi realmente a rischio di suicidio. Con l'obiettivo di fornire una visione più chiara di questi due fenomeni riportiamo, nella *Tabella 2*, un tentativo di separarne le dimensioni principali. Non c'è dubbio che la depressione, o meglio l'umore depresso, sia un elemento contribuente allo sviluppo del dolore mentale, anticamera per la messa in atto di un suicidio. Fu Edwin Shneidman, psicologo clinico sta-

TABELLA 1

RISCHIO DI SUICIDIO IN VARIE DISTURBI PSICHIATRICI

(Adattato da Harris & Barraclough. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-208; Tondo et al., *CNS Drugs*. 2003;17:491-511)

Disturbo	Rischio relat. (SMR)	Tasso di suicidio (% anno)	Totale (%)
Disturbo bipolare	21	0,31	15,5
Depressione maggiore grave	19	0,29	14,6
Poliabuso di sostanze	19	0,28	14,7
Distonia	11	0,17	8,6
Disturbo ossessivo-compulsivo	11	0,14	8,2
Disturbo da panico	11	0,16	7,2
Schizofrenia	8,0	0,12	6,0
Disturbo di personalità	6,7	0,10	5,1
Abuso di alcol	5,3	0,08	4,2
Popolazione generale	1,00	0,015	0,72

SMR = tasso di mortalità standardizzato per il rischio nella popolazione generale, corretto per età e sesso. Il rischio *lifetime* è basato su un tasso annuo di suicidio per 60 anni di rischio potenziale. Il rischio nel disturbo bipolare I e II è simile ma il tasso di suicidi negli uomini è maggiore rispetto a quello nelle donne diagnosticate con disturbo bipolare. La depressione grave comporta il ricovero; la depressione moderata è una stima della depressione maggiore in pazienti ambulatoriali più la distimia. I disturbi d'ansia includono il disturbo di panico con agorafobia e il disturbo ossessivo-compulsivo.

tunitense e padre della suicidologia, il primo a proporre un modello del suicidio basato sul dolore mentale insopportabile (*psychache*). Secondo la sua teorizzazione l'individuo in crisi vede il suicidio come miglior metodo per risolvere il dolore mentale divenuto insopportabile, che non lascia altra via di uscita se non la morte.

Il suicidio è il risultato di un dialogo interiore. La mente passa in rassegna tutte le opzioni possibili che possano placare il dolore mentale, quando emerge l'idea del suicidio la mente lo rifiuta e continua la verifica delle opzioni. Qualora tuttavia non si riesca a trovare una soluzione soddisfacente alla risoluzione del dolore, il suicidio si ripropone, fin quando la mente accetta il suicidio come soluzione, lo identifica come l'unica risposta, l'unica opzione disponibile, dunque lo pianifica.

L'individuo sperimenta uno stato di costrizione psicologica, una visione tunnel. Emerge il pensiero dicotomico, ossia il restringimento del range a due sole opzioni (veramente poche per un range): avere una soluzione specifica e totale (quasi magica) oppure la fine (suicidio).

Il suicidio è meglio comprensibile non come desiderio di morte, ma come cessazione del flusso di idee, ovvero la

completa cessazione del proprio stato di coscienza e dunque la risoluzione del dolore psicologico insopportabile.

Il nostro obiettivo deve dunque essere quello di rendere più tollerabile tale dolore mentale.

In primo luogo, è fondamentale parlare del suicidio con i pazienti. Le domande da porre devono mirare a comprendere i sentimenti, il perché pensino che non valga più la pena vivere. È sempre bene indagare sulla pianificazione del suicidio, e sul metodo deciso per attuarlo.

Operare sul dolore mentale, significa anche avvalersi dell'aiuto dei trattamenti farmacologici specifici. La letteratura mostra come un episodio depressivo maggiore non trattato o trattato senza successo, costituisca la principale causa di tentativi di suicidio e di suicidio propriamente detto (Rihmer et al., *J Affect Disord*, 2006).

L'importanza dell'utilizzo degli antidepressivi per la prevenzione del suicidio si è ormai consolidata da moltissimi anni. Nei pazienti con depressione maggiore che ricevono un trattamento farmacologico a lungo termine (antidepressivi e/o stabilizzatori dell'umore), il rischio di compiere un atto suicidario o di tentarlo si riduce del 53%-93% rispetto ai pazienti che non assumono alcun

TABELLA 2

SINTOMI DELLA DEPRESSIONE VS. SINTOMI DELLA CRISI SUICIDARIA

(Elaborato da Pompili M., *La prevenzione del suicidio*, Il Mulino, 2013)

Depressione	Suicidio
<ol style="list-style-type: none"> 1. Tristezza 2. Apatia 3. Insonnia o Ipersonnia 4. Perdita o aumento dell'appetito 5. Sentirsi fisicamente accelerato o rallentato 6. Fatica o mancanza di energia 7. Inabilità a concentrarsi 8. Sentimenti di svalutazione 9. Sentimenti di colpa 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Alle prese con dolore psicologico 2. Non riesce a sopportare il dolore 3. Vede la fine della vita come soluzione 4. Non vede altra possibilità a parte la morte (costrizione) 5. Può avere o meno sintomi di depressione (suicidio come stato mentale)

tipo di terapia (Guzzetta et al., *J Clin Psychiatry* 2007). È di fondamentale importanza, però, monitorare nel tempo i pazienti che hanno ricevuto un trattamento antidepressivo in quanto il rischio di comportamento suicidario nei pazienti depressi che assumono antidepressivi è relativamente più frequente nei primi 10-14 giorni di trattamento, ovvero nei giorni precedenti l'inizio dell'azione antidepressiva (Simon et al., *Am J Psychiatry* 2007).

Gli antidepressivi sono stati sottoposti a notevoli indagini circa il loro impatto sul rischio di suicidio. Sebbene si ritenessero i principali ausili per ridurre il rischio di suicidio, alcune ricerche dimostrarono che potevano avere un ruolo nell'aumentare tale rischio. La letteratura si è arricchita dunque di articoli che accusano oppure scagionano questi farmaci, nello specifico gli inibitori selettivi del *re-uptake* della serotonina (SSRI). Con il tempo si è chiarito che in molte circostanze l'uso dell'antidepressivo è controindicato se prescritto impropriamente a soggetti affetti da disturbo bipolare in fase depressiva o in soggetti a rischio di suicidio poiché peggiora proprio quei sintomi più temibili come l'agitazione, l'insonnia e in generale un senso di inquietudine interna. Inoltre, nella popolazione giovanile i rischi sembrano essere molto maggiori che nelle altre fasce d'età e molta enfasi oggi è posta proprio sul sapiente uso di questi farmaci in rapporto all'età e allo stato psichico del soggetto. L'uso dell'antidepressivo andrebbe evitato nelle fasi acute di

rischio di suicidio ove tutto è instabile e suscettibile di cambiamenti repentini, soprattutto in condizioni che, potrebbero sottendere uno stato misto o disforico.

La comparsa di alcuni segni e sintomi dovrebbe guidare l'uso o la sospensione del farmaco antidepressivo nell'ambito del monitoraggio del rischio di suicidio. Si tratta delle condizioni in cui sopraggiungono agitazione, ansia, insonnia, stati disforico-irritabili, rabbia, comparsa di nuovi sintomi non precedentemente accertati. Il medico deve dunque valutare una terapia alternativa fino alla sospensione. La terapia con l'antidepressivo può essere poi iniziata in una fase successiva di maggiore stabilità. Un discorso a parte merita il litio. La sua comprovata azione antisuicidaria lo rende un farmaco di primo utilizzo anche nella depressione maggiore con rischio di suicidio (Guzzetta et al., *J Clin Psychiatry* 2007). Interessante notare il benefico effetto che l'utilizzo del litio ha in quei pazienti con disturbo dell'umore ricoverati per episodio depressivo maggiore. A tale proposito, uno studio condotto nel 2001, ha evidenziato come, dividendo in tre gruppi i pazienti - quelli con risposta eccellente, quelli con risposta media e quelli con risposta scarsa - l'azione del litio nel ridurre il rischio di suicidio si esplica non solo in coloro che ben rispondono alla terapia ma anche in coloro che, rimanendo alle prese con sintomi depressivi, hanno un diminuito rischio di suicidio (Ahrens B, Muller-Oerlinghausen B. *Pharmacopsychiatry* 2001).

Il litio diminuisce le recidive della malattia depressiva sia nella depressione maggiore che nel disturbo bipolare confermando anche in quest'ultimo caso le proprietà contro il rischio di suicidio.

Una possibile azione del litio che può spiegare l'effetto antisuicidario è il potenziamento della funzione serotoninergica cerebrale a livello limbico prefrontale. Questo effetto potrebbe sopperire alla ben nota riduzione serotoninergica spesso identificata nei soggetti a rischio di suicidio o in quanti muoiono per suicidio (*Pompili et al., La prevenzione del suicidio, 2013*).

Per aumentare l'efficacia delle terapie, l'attuale prospettiva introdotta dai nutraceutici permette di servirsi di formulazioni che combinano i principi della nutrizione e quelli della farmacologia. Ne risulta che tale combinazione potenzi la terapia farmacologica antidepressiva. Infatti, un gran numero di fattori possono rendere difficile l'azione dei farmaci; i nutraceutici possono ristrutturare meccanismi fisiologici permettendo un miglior metabolismo farmacologico. Tra i numerosissimi esempi che vedono l'impiego dell'N-Acetil Cisteina (NAC) nel potenziamento della terapia dei disturbi dell'umore, citiamo il caso del NAC nella riduzione dell'ideazione suicidaria in pazienti con depressione bipolare e confrontati con pazienti con caratteristiche analoghe trattate con il placebo (*Waterdrinker et al., J Clin Psychiatry, 2015*).

Anche la psicoterapia riveste un ruolo cruciale per la gestione del rischio di suicidio in pazienti depressi. Oltre ad avere il beneficio di aumentare l'aderenza e incrementare l'efficacia della farmacoterapia (*Fountoulakis et al., Can J Psychiatry 2009*), la psicoterapia si offre come spazio di riflessione e contenimento a supporto di quanti necessitano di parlare, essere compresi soprattutto nei momenti più difficili. Non è raro che i pazienti, in particolar modo coloro che vivono nell'unicità del proprio dolore e della propria inaiutabilità, non nutrano fiducia nell'intervento di psicoterapia. A fronte dell'arduo compito di aprire un varco nell'unicità del dolore individuale il terapeuta è chiamato a intervenire attraverso la messa in atto di un ascolto empatico.

In ultima analisi, sebbene il riconoscimento e la gestione del disturbo depressivo maggiore, includendo l'identificazione del rischio di suicidio, sia sostanzialmente migliorata negli ultimi decenni, i principali problemi nel-

la quotidiana pratica clinica rimangono il saper effettuare una corretta diagnosi, anche attraverso un'accurata anamnesi, e quindi saper identificare le sottodiagnosi ed i mancati trattamenti sia farmacologici che psicoterapici. L'errata diagnosi di un episodio depressivo o di un elevato rischio suicidario in un disturbo depressivo, è ancora molto comune e genera un inadeguato trattamento sia a breve che a lungo termine. È cruciale effettuare un'accurata identificazione della natura dell'episodio depressivo poiché gli antidepressivi in monoterapia possono aggravare il corso della malattia a breve e a lungo termine determinando l'aumento del rischio dei tentativi di suicidio. È opinione comune che tutti gli operatori sanitari debbano saper riconoscere precocemente un disturbo mentale o una condizione di rischio suicidario e indirizzare i pazienti verso un servizio specialistico per impostare un adeguato ed efficace trattamento.

A tal proposito, vogliamo concludere riportando l'acronimo che l'*American Association of Suicidology* ha coniato nel tentativo di sensibilizzare e familiarizzare con i segnali di allarme per il suicidio: "IS PATH WARM?" che letteralmente significa "Il sentiero è caldo?".

L'acronimo IS PATH WARM? sta a significare:

- (I) Ideation - threatened or communicated (ideazione suicidaria, minacciata o comunicata).
- (S) Substance abuse - excessive or increased (abuso di sostanze, aumentato o eccessivo).
- (P) Purposeless - no reasons for living; anhedonia (mancanza di una ragione per vivere, anedonia).
- (A) Anxiety, agitation/insomnia (ansia, agitazione, insonnia).
- (T) Trapped - feeling no way out; perceived burdenomeness (sentirsi in trappola, nessuna via di uscita, sentirsi di peso per se e gli altri).
- (H) Hopelessness (disperazione).
- (W) Withdrawal - from friends, family, society (ritiro dagli amici, dalla famiglia, dagli altri).
- (A) Anger (uncontrolled)/rage/seeking revenge (rabbia, aggressività, cercare vendetta).
- (R) Recklessness - risky acts, unthinking (comportamenti ad altro rischio, non curarsi di sé).
- (M) Mood changes (dramatic) (rapidi cambiamenti dell'umore). ●

Farmaci per la terapia della Depressione

Roberto Ciccocioppo¹, Giovanni Biggio^{2,3}

1. Scuola di Scienze del Farmaco e dei Prodotti della Salute, Università degli Studi di Camerino

2. Istituto di Neuroscienze, CNR, Cagliari | 3. Dipartimento di Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi di Cagliari

■ La depressione, nelle sue varie forme, è il disturbo della sfera affettiva più diffuso a livello globale. È una patologia cronica recidivante che si manifesta con sintomi somatici, affettivi e vegetativi ed ha una prevalenza maggiore nelle donne e nella popolazione anziana. La depressione è caratterizzata da una elevatissima comorbidità con altre patologie psichiatriche, fra cui il disturbo d'ansia, abuso di sostanze, disturbo del controllo degli impulsi. Fino agli anni 50 del secolo scorso si riteneva fosse una patologia esclusiva della sfera psichica e, in quanto tale, dovesse essere trattata con la psicoterapia e la psicoanalisi.

La scoperta dell'azione antidepressiva di alcuni farmaci nasce per caso con l'uso della isoniazide che nel 1952 la Hoffmann-La Roche, introdusse in commercio come antibiotico per il trattamento della tubercolosi. Nel 1953, per lo stesso scopo fu sviluppato un suo analogo, la iproniazide, il cui uso tuttavia fu associato a numerosi effetti inattesi fra cui euforia, azione psicostimolante, aumento dell'appetito e miglioramento del sonno. Queste osservazioni, fecero sì che nel volgere di pochissimi anni l'iproniazide diventasse un farmaco diffusamente utilizzato per il trattamento della depressione maggiore. Successivamente si scoprì che l'azione di questa molecola dipendeva dalla sua capacità di inibire la Mono-Amino-Ossidasi (MAO), il principale sistema enzimatico responsabile della degradazione delle catecolamine (noradrenalina, dopamina e serotonina).

Un altro passo storico nello sviluppo degli antidepressivi consistette nella scoperta dei composti tricyclici. Il primo farmaco di questa classe ad essere introdotto in terapia fu l'imipramina. Anche in questo caso la scoperta fu causale poiché, essendo un analogo della clorpromazi-

na, fu sviluppato come antipsicotico. Come neurolettico si dimostrò di efficacia modesta mentre fu osservata una notevole capacità di migliorare i sintomi della depressione. L'imipramina dimostrò, inoltre, di possedere meno effetti indesiderati rispetto alla MAO inibitore iproniazide. Negli anni a seguire furono sviluppate numerose altre molecole a struttura tricyclica e si scoprì che il meccanismo principale della loro azione fosse il blocco della ricaptazione delle catecolamine con il conseguente aumento della disponibilità sinaptica.

L'osservazione della capacità della reserpina (un anti-ipertensivo depauperatore di catecolamine) di provocare sintomi depressivi e la scoperta dei meccanismi di azione dei tricyclici e dei MAO inibitori rappresentarono gli elementi fondatori dell'ipotesi catecolaminergica secondo la quale i sintomi della malattia sono causati da bassi livelli di trasmissione noradrenergica, serotonergica e dopaminergica centrale. Sulla base di questo principio neurobiologico fu avviata una intensa attività di sviluppo di farmaci che attorno agli inizi degli anni 70 del secolo scorso portò alla scoperta della fluoxetina, il primo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI). Seguirono lo sviluppo di numerosi antidepressivi con meccanismo atipico fra cui: il bupropione (inibitore della ricaptazione della dopamina), degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNRI) come la venaclaxina e duloxetine, degli inibitori selettivi della ricaptazione di noradrenalina (NRI) come maprotilina e reboxotina, e farmaci attivi sui recettori serotonergici (mirtazapina, trazodone, mianserina). Nel 2013 la Food and Drug Administration (FDA) americana ha autorizzato la registrazione della vortioxetina, il farmaco antidepressivo più recente ed attualmente in commercio.

MAO INIBITORI

MAO è un enzima responsabile della degradazione ossidativa delle ammine biogene (serotonina, dopamina, noradrenalina e adrenalina) e ammine simpaticomimetiche (tiramina, benzilamina, ecc.). È presente in due isoforme, rispettivamente denominate MAO-A e MAO-B. L'enzima MAO-A è il principale responsabile della degradazione della serotonina, noradrenalina e adrenalina, mentre MAO-B ha un'azione prevalente su fenetilamine e benzilamine; ambedue le isoforme degradano la dopamina.

I MAO sono localizzati nel terminale presinaptico dove sono responsabili della degradazione delle ammine biogene. La loro inibizione procura un marcato aumento delle concentrazioni di monoammine nel terminale presinaptico rendendole prontamente disponibili per il rilascio quando i potenziali di azione raggiungono il terminale nervoso.

I primi farmaci MAO inibitori sviluppati agivano inibendo in maniera irreversibile e non selettiva ambedue gli isoenzimi procurando una marcata tossicità epatica, eccessivo accumulo di catecolamine periferiche e rischio di crisi ipertensive anche gravi. Questo rischio è amplificato dall'assunzione di formaggio (effetto formaggio) o altri cibi fermentati che, contenendo elevate quantità di tiramina, in presenza di inibizione dei MAO procurano un marcato accumulo di catecolamine. Il profilo di sicurezza e maneggevolezza di questa classe di farmaci è stato migliorato con lo sviluppo di molecole ad azione reversibile quali la fenelzina e la tranilcipromina e ancora di più con la realizzazione di farmaci ad azione reversibile e MAO-A selettiva (RIMA) come meclobemide, clorgilina, toloxatone, brofaromina. I principali effetti indesiderati di questa classe di molecole rimangono il rischio di ipertensione e di sindrome serotoninergica. Queste manifestazioni avverse sono particolarmente frequenti quando gli inibitori delle MAO sono somministrati in combinazione con altri farmaci che aumentano la trasmissione catecolaminergica (per es. altri antidepressivi; decongestionanti nasali, ecc.).

ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI (TCA)

A differenza della maggior parte degli altri antidepressivi che sono classificati secondo il loro meccanismo di

azione, i triciclici (TCA) sono denominati in base alla loro struttura chimica a tre anelli benzenici condensati. I TCA, a cui appartengono molecole quali l'imipramina, clorimipramina, amitriptilina, trimipramina, nortriptilina hanno un profilo farmacologico complesso caratterizzato da almeno tre azioni principali: 1) inibiscono il trasportatore della noradrenalina, serotonina e dopamina, aumentandone la disponibilità sinaptica e quindi favorendo la trasmissione catecolaminergica; 2) producono il blocco dei recettori adrenergici $\alpha 1$ e $\alpha 2$ postsinaptici; 3) antagonizzano i recettori muscarinici postsinaptici e bloccando i recettori H1 dell'istamina.

L'inibizione della ricaptazione di noradrenalina e serotonina sono responsabili degli effetti terapeutici dei TCA, mentre l'inibizione dei recettori adrenergici $\alpha 1$ e $\alpha 2$, dei muscarinici e degli H1 sono responsabili delle classiche azioni indesiderate di questi farmaci fra le quali: ipotensione ortostatica, aumento della frequenza cardiaca, xerostomia, difficoltà di aggiustamento della visione, secchezza della cute e delle mucose, costipazione, ritenzione urinaria, sedazione, disturbi cognitivi, aumento dell'appetito ed incremento del peso corporeo. I TCA, trovano indicazione anche per il trattamento di alcune forme di ansia (il che li rende utili nel trattamento di forme miste di depressione e ansia), nel dolore neuropatico ed in alcune forme di emicrania. Sono controindicati in pazienti con ipertrofia prostatica, glaucoma, patologie cardiovascolari.

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Nel 1987 la FDA approvò per la terapia della depressione la fluoxetina, primo farmaco appartenente alla classe degli SSRI. Negli anni a venire sono stati sviluppati molti altri SSRI; fra questi la sertralina, il citalopram, l'escitalopram, la paroxetina, la fluvoxamina.

Gli SSRI sono fino a 1500 volte più selettivi verso il trasportatore della serotonina rispetto a quello della noradrenalina o della dopamina mentre hanno affinità trascurabile per i recettori postsinaptici adrenergici quali gli $\alpha 1$, $\alpha 2$ e β , per quelli dell'istamina H1 e per i recettori muscarinici. Alcuni SSRI hanno un'azione farmacologica diretta ma assai debole sui recettori della serotonina postsinaptica (ad es. 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} e

5-HT_{2c}). Il potenziamento della trasmissione serotonergica prodotta da questi farmaci è dunque riconducibile all'aumento delle concentrazioni del neurotrasmettitore endogeno nello spazio sinaptico prodotto dalla inibizione della sua ricaptazione. L'assenza di legame con i recettori adrenergici, muscarinici ed istaminergici fa sì che il profilo di eventi indesiderati legati al loro uso sia decisamente inferiore a quello dei TCA. Per gli SSRI gli eventi avversi più frequentemente riportati sono: nausea e conseguente calo dell'appetito; insonnia e alterazioni a livello della sfera sessuale (disfunzione erettile, calo della libido e anorgasmia). Oltre che verso la depressione maggiore gli SSRI sono efficaci nella terapia del disturbo ossessivo compulsivo (sono farmaci di prima scelta), dell'ansia generalizzata e profilassi degli attacchi di panico. Gli SSRI sembrano avere effetti benefici anche nel trattamento dell'eiaculazione precoce, tanto che uno di essi, la depoxetina, è stato approvato dall'EMA per tale uso.

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA SEROTONINA E NORADRENALINA (SNRI)

La venlafaxina, introdotta in terapia nella prima metà degli anni 90 fu il primo farmaco antidepressivo appartenente alla classe degli SNRI. Il suo meccanismo di azione è un po' diverso da quello degli SSRI e dei TCA in quanto blocca selettivamente la ricaptazione di serotonina e noradrenalina (in questo ordine). Dopo l'approvazione della venlafaxina sono stati sviluppati altri SNRI, ad esempio la duloxetina ed il milnacipran (negli USA). A differenza dei TCA, gli SNRI hanno effetti minimi o nulli sui recettori adrenergici (α_1 , α_2 e β), istaminici (H1), muscarinici, dopaminergici o postsinaptici della serotonina. Gli SNRI sembrerebbero avere una efficacia terapeutica equivalente a quella degli SSRI. La tollerabilità clinica e la prevalenza della disfunzione sessuale degli SNRI sono anch'esse paragonabili a quelle descritte per gli SSRI.

INIBITORI SELETTIVI DELLA RICAPTAZIONE DELLA NORADRENALINA (NRI)

La reboxetina, è l'unica molecola ascrivibile a questa classe. Agisce bloccando selettivamente la ricaptazione di noradrenalina aumentandone la disponibilità sinapti-

ca. La sua efficacia antidepressiva è stata dimostrata in vari studi clinici. Tuttavia dati di metanalisi sembrerebbero dimostrare un profilo di efficacia comparabile a quello di altri antidepressivi ma una maggiore incidenza di effetti indesiderati. Fra questi: i disturbi cardiovascolari, sedazione eccessiva, difficoltà di aggiustamento della vista, alterazioni del gusto, disfunzioni sessuali, disturbi a livello dell'apparato urinario.

ANTIDEPRESSIVI CHE AGISCONO SUI RECETTORI DELLA SEROTONINA E NORADRENALINA

Si tratta di una serie di molecole caratterizzate da strutture chimiche e meccanismi di azione piuttosto diversificati, ma che condividono la capacità di modulare direttamente alcuni sottotipi dei recettori serotonergici e noradrenergici. A questo gruppo eterogeneo sono riconducibili gli antidepressivi specifici noradrenergici e serotonergici (NASSA) quali la mianserina e la mirtazapina che agiscono bloccando i recettori α_2 -adrenergici e 5-HT₂ e 5-HT₃ della serotonina. Vi sono poi il trazodone ed il nefazodone che oltre ad inibire la ricaptazione della serotonina (ma in misura minore rispetto agli SSRI) agiscono come agonisti sul recettore 5-HT_{1A} ed antagonisti sui 5HT_{2A} e 5HT_{2C} ed α_2 -adrenergico. L'uso di questi farmaci è di norma accompagnato a sedazione. Essi trovano utilità nell'indurre o migliorare il sonno nei pazienti in cui lo stato depressivo è accompagnato da difficoltà nel dormire.

ANTIDEPRESSIVI CON MECCANISMO MULTIMODALE

Gli studi clinici hanno suggerito che, in pazienti con ridotta aderenza alla terapia, il trattamento con due antidepressivi con differenti meccanismi d'azione può risultare spesso più efficace dell'associazione con altre classi di farmaci. Infatti, combinando due molecole capaci di modulare differenti "targets" molecolari (recettori, meccanismi di trasporto, ecc.) si riesce ad ottenere una migliore aderenza alla terapia.

Il nuovo sistema di classificazione dei farmaci psicotropi proposto dalla Task Force dell'European College Neuropsychopharmacology ha di recente suggerito che la vortioxetina e il vilazidone (farmaco non commercializzato in Italia) sono due antidepressivi con meccanismo

TABELLA

FARMACI ANTIDEPRESSIVI

Farmaci	Meccanismo d'azione	Reazioni avverse
MAO-i: iproniazide, isocarbossazide, fenelzina, tranilcipromina	Inibizione non selettiva delle MAO	Epatotossicità, ipertensione, interazione con alimenti
RIMA: moclobemide, toloxatone, clorgilina	Inibizione selettiva e reversibile della MAO-A	Nausea, cefalea, insonnia
TCA: imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, desipramina	Inibizione della ricaptazione di noradrenalina, serotonina e dopamina. Blocco dei recettori muscarinici, α_1 -adrenergici ed istaminergici	Ipotensione ortostatica, alterazioni elettrocardiografiche, ipertensione, xerostomia, costipazione, visione offuscata, difficoltà di minzione, sedazione e confusione
SSRI: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, citalopram, escitalopram	Inibizione selettiva della ricaptazione di serotonina	Disturbi gastrointestinali, nausea e diarrea, disturbi sessuali, insonnia
SNRI: velnafaxina, duloxetina, milnacipran	Inibizione selettiva della ricaptazione di noradrenalina e serotonina	Disturbi gastrointestinali, nausea e diarrea, disturbi sessuali, insonnia, ipertensione (alte dosi)
NRI: reboxetina	Inibizione selettiva della ricaptazione di noradrenalina	Xerostomia, costipazione, insonnia, ipertensione (alte dosi)
NASSA: mianserina, mirtazapina	Blocco dei recettori α_2 -adrenergici e dei recettori della serotonina 5-HT ₂ e 5-HT ₃	Sedazione, sonnolenza, aumento di peso
Serotonergici atipici: trazodone, nefazodone	Blocco della ricaptazione di serotonina, dei recettori α_2 -adrenergici e modulazione dei recettori serotonergici (5-HT _{1A} e 5-HT _{2A} , 5-HT _{2C})	Sedazione, sonnolenza, ipotensione, nausea, vomito, cefalea
Serotonergici atipici di nuova generazione: vortioxetina	Azione multimodale: agonista 5-HT _{1A} , agonista parziale 5-HT _{1B} ed antagonista 5-HT _{1D} e 5-HT ₃ e 5-HT ₇ . Blocca la ricaptazione di serotonina	Disturbi gastrointestinali, xerostomia
Dopaminergici: bupropione, amisulpiride	Aumentano disponibilità sinaptica di dopamina	Agitazione, tremore, insonnia, xerostomia
Regolatore dei bioritmi: agomelatina	Agonista dei recettori della melatonina MT ₁ ed MT ₂ , antagonista del recettore 5-HT ₂	Possibile incremento delle transaminasi epatiche

d'azione multimodale in quanto capaci di combinare l'inibizione del SERT (trasportatore della serotonina) con un'azione differenziale su differenti sottotipi di recettori serotonergici. La vortioxetina inibisce con un legame ad alta affinità il SERT, agisce come agonista parziale sui recettori 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} e come agonista sui recettori 5-HT₃, 5-HT_{1D} e 5-HT₇.

Di particolare rilevanza clinica risultano essere a) il blocco del SERT per l'azione antidepressiva e ansiolitica; b) l'azione da agonista parziale sui recettori presinaptici 5-HT_{1A} in quanto conferisce alla vortioxetina la capacità di ridurre la latenza dell'azione antidepressiva e ansiolitica; c) il blocco dei recettori 5-HT₃ a livello della corteccia prefrontale (PFC) in quanto si traduce in un significativo miglioramento delle funzioni cognitive. Nella PFC i recettori 5-HT₃ sono localizzati sui dendriti di interneuroni GABAergici i quali esercitano un'azione inibitoria sui neuroni piramidali glutamatergici che a loro volta sono eccitatori sui neuroni dopaminergici (DA), noradrenergici (NA) e colinergici (Ach) della PFC. Il blocco dei 5-HT₃ da parte della vortioxetina riduce l'azione inibitoria del GABA sui neuroni piramidali che a loro volta possono attivare i neuroni monoaminergici e liberare più DA, NA e Ach nella PFC. Questa peculiare azione sull'attività dei neuroni piramidali glutamatergici si traduce in un miglioramento delle funzioni esecutive in genere significativamente ridotte nei depressi.

ANTIDEPRESSIVI AD AZIONE PREVALENTEMENTE DOPAMINERGICA

A questa classe di molecole appartengono il bupropione che agisce come inibitore preferenziale della ricapitazione della dopamina e la amisulpiride. Quest'ultima è di fatto un antipsicotico che se utilizzato a basse dosi, agendo come antagonista sui recettori D₂ presinaptici (autorecettori), produce un aumento della trasmissione di questa catecolamina.

ANTIDEPRESSIVI REGOLATORI DEI BIORITMI

Molto spesso la depressione è accompagnata da anomalie dei ritmi circadiani e delle variabili fisiologiche (sonno, ritmi ormonali, temperatura corporea). Queste alterazioni contribuiscono in maniera importante al de-

terioramento dello stato fisico e psichico del paziente depresso. Allo scopo di risincronizzare i ritmi biologici recentemente è stata introdotta in terapia la agomelatina, una molecola capace di stimolare i recettori della melatonina MT₁ ed MT₂ e di antagonizzare i 5-HT_{2C}. In virtù della sua azione sul sistema della melatonina la agomelatina è in grado di migliorare il sonno del paziente depresso senza che insorgano fenomeni di sedazione diurna.

CONSIDERAZIONI GENERALI

Gli antidepressivi sono farmaci di indubbia efficacia e la scelta del principio attivo con cui iniziare la terapia è spesso legata alla volontà di minimizzare gli effetti indesiderati e le reazioni avverse che possono accompagnare il loro uso. I benefici terapeutici degli antidepressivi iniziano a vedersi dopo tre o quattro settimane di terapia, mentre di norma gli effetti indesiderati si presentano prima. Ciò impatta negativamente sulla compliance del paziente che, sperimentando gli effetti indesiderati in assenza di miglioramento dei sintomi depressivi potrebbe abbandonare il trattamento nelle prime settimane di terapia. In virtù di queste considerazioni la prima scelta di norma ricade sugli SSRI, SNRI o su alcuni atipici. I triciclici e i MAO inibitori pur essendo di indubbia efficacia tendenzialmente vengono impiegati in seconda battuta quando i primi risultano inefficaci. Nella depressione refrattaria la somministrazione di più farmaci è possibile ma non è razionale combinare molecole appartenenti alla stessa classe. La combinazione con MAO inibitori espone al rischio di crisi ipertensive. La terapia farmacologica risulta più efficace se accompagnata da supporto psicoterapeutico, e se protratta per periodi sufficientemente lunghi (una sua interruzione prematura espone al rischio di recidive). Infine, c'è da considerare che l'appropriatezza del dosaggio è una determinante fondamentale per il successo della terapia. ●

Hillhouse TM, Porter JH. *Exp Clin Psychopharmacol* 2015. | Nemeroff CB, Owens MJ. *Nat Neurosci* 2002. | Cipriani A et al., *Lancet* 2009. | Gelenberg AJ, et al., *American Psychiatric Association* 2010.

Trattamento farmacologico della Depressione

Bernardo Dell'Osso

Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Policlinico Ca' Granda, Milano, Italia;
Department of Psychiatry and Behavioural Sciences, Bipolar Disorders Clinic, Stanford University, CA, USA

■ La depressione unipolare o Disturbo Depressivo Maggiore è una patologia diffusa ed altamente disabilitante, con una prevalenza *lifetime* superiore al 10% della popolazione generale, al secondo posto tra le maggiori cause di disabilità al mondo (*Lam RW et al., Can J Psychiatry 2016*). Il trattamento farmacologico della depressione, in particolare delle fasi acute, del mantenimento, e di popolazioni specifiche (pazienti anziani, donne in gravidanza, pazienti con comorbidità mediche, et coetera), rappresenta uno dei presidi terapeutici più efficaci dei quali il clinico può avvalersi nell'economia del *management* complessivo del paziente depresso. Taluni professionisti, tuttavia, impegnati nell'area della salute mentale, ritengono che il trattamento farmacologico della depressione, in particolare del Disturbo Depressivo Maggiore, non rappresenti l'elemento portante della gestione terapeutica del paziente depresso, mentre altri ancora sostengono che esso non si sia sostanzialmente evoluto nell'ultimo ventennio.

Se è pur vero che il trattamento della depressione non si avvale unicamente dei farmaci e che l'appropriatezza nel prescriverli è un elemento fondante e imprescindibile di una corretta pratica clinica, è altrettanto vero che negarne la relativa utilità è del tutto inaccettabile sotto un profilo clinico, scientifico ed etico: così sarebbe, invero, altrettanto improponibile dichiarare la non utilità degli antipertensivi, degli antitumorali, degli antibiotici, e così via, nel trattamento delle rispettive patologie. In realtà, non solo il trattamento farmacologico della depressione è un presidio insostituibile nella gestione terapeutica della patologia depressiva, ma, malauguratamente,

esso resta scarsamente accessibile a molti pazienti che ne avrebbero grande necessità. È stato, infatti, in più sedi sottolineato come ci si trovi, attualmente, in uno scenario allarmante dal punto di vista epidemiologico: solo una minoranza di pazienti con depressione riceve, in realtà, una terapia di elevata qualità, mentre la maggior parte di essi continua a non essere trattata o ad essere trattata in maniera non ottimale - ovvero da non specialisti della disciplina e attraverso terapie non ottimali in termini di dosaggi appropriati, di effetti collaterali, di integrazione con altre forme di trattamento, et coetera (*Insel TR, Nature 2017*). Una conferma in tal senso proviene dagli studi sulla durata di malattia non trattata - *duration of untreated illness* -, ovvero sul periodo di tempo che intercorre tra l'esordio del disturbo e la somministrazione del primo trattamento farmacologico adeguato. Ebbene, nel Disturbo Depressivo Maggiore, tale periodo temporale è stato quantificato in un valore tra i due e i cinque anni (*Altamura AC et al., Int J Clin Pract 2007; Dell'Osso B et al., Int J Clin Pract 2017*), indicando, evidentemente, come molti pazienti non ricevano alcuna terapia o ricevano trattamenti tardivi, con conseguenze assai onerose in termini di disabilità e qualità di vita. Dunque, la terapia farmacologica rappresenta il fondamento del trattamento della depressione, perlomeno dei casi caratterizzati da una certa rilevanza clinica, ed è questo un assunto ribadito da tutte le principali Linee Guida Internazionali (*Tabella*) (*Gelenberg AJ, J Clin Psychiatry 2010; Davidson JR, J Clin Psychiatry 2010; Kennedy SH et al., Can J Psychiatry 2016*). Appare, dunque, totalmente inammissibile qualsivoglia giudi-

TABELLA

RACCOMANDAZIONI PER GLI ANTIDEPRESSIVI

Mod. da Tab 3 CANMAT 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments

Antidepressivo	Meccanismo	Range di dosaggio
Prima linea (Livello di evidenza I)		
Agomelatina	MT ₁ e MT ₂ agonista; 5-HT ₂ antagonista	25-50 mg
Bupropione	NDRI	150-300 mg
Citalopram	SSRI	20-40 mg
Desvenlafaxina	SNRI	50-100 mg
Duloxetina	SNRI	60 mg
Escitalopram	SSRI	10-20 mg
Fluoxetina	SSRI	20-60 mg
Fluvoxamina	SSRI	100-300 mg
Mianserina	Agonista adrenergico α_2 ; 5-HT ₂ antagonista	60-120 mg
Milnacipran	SNRI	100 mg
Mirtazapina	Agonista adrenergico α_2 ; 5-HT ₂ antagonista	15-45 mg
Paroxetina	SSRI	20-50 mg 25-62,5 mg per versione RC
Sertralina	SSRI	50-200 mg
Venlafaxina	SNRI	75-225 mg
Vortioxetina	Inibitore della ricaptazione della serotonina; 5-HT _{1A} agonista; 5-HT _{1B} agonista parziale; 5-HT _{1D} , 5-HT _{3A} , e 5-HT ₇ antagonista	10-20 mg
Seconda linea (Livello di evidenza I)		
Amitriptilina, clomipramina e altri	TCA	Vario
Levomilnacipran	SNRI	40-120 mg
Moclobemide	Inibitore reversibile delle MAO-A	300-600 mg
Quetiapina	Antipsicotico atipico	150-300 mg
Selegilina transdermica	Inibitore irreversibile delle MAO-B	6-12 mg al giorno transdermico
Trazodone	Inibitore della ricaptazione della serotonina; 5-HT ₂ antagonista	150-300 mg
Vilazodone	Inibitore della ricaptazione della serotonina; 5-HT _{1A} agonista parziale	20-40 mg (titolato da 10 mg)
Terza linea (Livello di evidenza I)		
Fenelzina	Inibitore irreversibile delle MAO	45-90 mg
Tranilcipromina		20-60 mg
Reboxetina	Inibitore della ricaptazione della noradrenalina	8-10 mg

zio clinico che, allo stato attuale, si discosti da quanto dato per assodato scientificamente sulla centralità del trattamento farmacologico nel trattamento della patologia depressiva, dalla fase di acuzie al mantenimento, dalla prevenzione delle ricorrenze a quella delle relative e più temibili complicanze, rappresentate dalle condotte suicidarie. Non va mai dimenticato, infatti, che privare

di un trattamento farmacologico - sia a base di antidepressivi che di stabilizzanti dell'umore - un paziente con una grave forma di depressione - che si tratti di un giovane adulto, di una puerpera o di un paziente anziano non è rilevante - può comportare, in ultima analisi, un aumentato rischio di suicidio (Courtet P e Oliè É, Bull Acad Natl Med 2014).

Unitamente al partito di coloro che negano l'utilità del trattamento farmacologico della depressione, sottolineandone unicamente i rischi e le conseguenze di un utilizzo malaccorto e non guidato dalla realtà clinica del paziente - utilizzo di per sé assai deprecabile, ma certo non per questo indicativo dell'inutilità del trattamento farmacologico -, esiste un'altra schiera di operatori professionali dell'area della salute mentale che ritiene l'utilizzo di nuovi farmaci ad azione antidepressiva privo di vantaggi concreti rispetto all'utilizzo dei primi antidepressivi. A riprova di ciò, viene spesso sottolineato come, negli ultimi anni, pochissime nuove molecole ad azione antidepressiva siano divenute disponibili per il trattamento della depressione e come vecchi farmaci antidepressivi, quali i triciclici e gli inibitori delle monoamino ossidasi (IMAO), restino ancora i composti maggiormente efficaci, allorché vi sia la reale necessità di trattare una depressione di grado severo, con scarsa aspettativa, evidentemente, di risposta al placebo.

Una metanalisi di un gruppo Americano, pubblicata sul *JAMA (Journal of the American Medical Association)* nel 2010, aveva effettivamente dimostrato un dato che molti clinici riscontrano nella loro pratica quotidiana: l'effetto degli antidepressivi è tanto maggiore quanto maggiore è la severità della sintomatologia depressiva (*Fournier JC et al., JAMA 2010*). In altri termini, i casi di depressione lieve o lieve-moderata possono presentare tassi di risposta agli antidepressivi non necessariamente maggiori rispetto al placebo, andando incontro a remissione spontanea, così come possono trarre particolare giovamento da diverse forme di psicoterapia. Nondimeno, nei casi di depressione clinicamente rilevante l'impostazione tempestiva di una terapia con antidepressivi è in grado di fare senz'altro la differenza.

Orbene, se pure il dato relativo all'efficacia dei primi antidepressivi è per molti versi condivisibile e questi ancora rappresentano un utilissimo presidio terapeutico in specifici contesti, ritenere che il trattamento farmacologico della depressione non si sia evoluto negli ultimi anni è del tutto anacronistico. Diverse considerazioni di ordine clinico, diagnostico e farmacologico supportano, piuttosto, una tesi diametralmente opposta. Se si prendono in esame le già citate Linee Guida Internazionali

per il trattamento della Depressione Maggiore, è possibile apprezzare chiaramente come, in nessun caso, un antidepressivo della classe dei triciclici o degli IMAO sia raccomandato in prima scelta. Unitamente all'efficacia, infatti, si è sempre più sottolineato, nell'ultimo decennio, quanto la tollerabilità e la sicurezza rappresentino due aspetti altrettanto importanti nella scelta dell'antidepressivo. Un paziente che, per ragioni di scarsa tollerabilità, decida di interrompere l'assunzione di un determinato antidepressivo prima di aver raggiunto una condizione di remissione o che non accetti di continuare ad assumere un antidepressivo oltre la fase acuta di terapia, pur in presenza di un alto rischio di future ricorrenze, rappresenta una realtà clinica di rilevante criticità con la quale molti operatori si trovano a fare quotidianamente i conti. In ultima analisi, a fare le spese delle conseguenze di una ricaduta, o di un'eventuale ricorrenza, sono in realtà i pazienti stessi, i loro familiari e la collettività tutta. I costi cosiddetti "diretti" legati ai trattamenti, alle visite in pronto soccorso e alle ospedalizzazioni sono, infatti, sempre largamente inferiori rispetto ai costi "indiretti", legati alle conseguenze del non-trattamento o del fallimento dei trattamenti stessi, spesso dovuti a problemi di non aderenza e di scarsa tollerabilità.

Sui reali benefici dell'utilizzo degli antidepressivi di nuova generazione rispetto a quelli più datati, uno studio di *follow-up* di qualche anno fa aveva chiaramente mostrato come il ricorso ai primi fosse associato ad un minor tasso di cambi in terapia, ad una maggiore aderenza alle terapie e ad un minore utilizzo dei servizi sanitari (ospedalizzazioni), rispetto all'impiego di antidepressivi di prima generazione (*Sheehan DV et al., CNS Drugs 2008*). L'utilizzo e lo sviluppo di nuovi antidepressivi è, pertanto, condizione imprescindibile per il progresso della terapia farmacologica della depressione, finalizzato ad introdurre composti più sicuri e meglio tollerati, così come molecole in grado di agire in contesti critici e in popolazioni particolari, come il paziente anziano, il paziente con depressione resistente ai composti di primo livello, il paziente con forte rischio di suicidio: e ciò solo per menzionare alcuni esempi.

Quanto osservato non deve essere, tuttavia, letto - giova ribadirlo - come un messaggio in antitesi rispetto



all'utilizzo di farmaci antidepressivi di prima generazione. A differenza degli specialisti che, in passato, avevano a disposizione unicamente tali composti, attualmente si ha una maggiore conoscenza dei contesti clinici in cui tali farmaci possono trovare un valido utilizzo, se ne conoscono i limiti in termini di collateralità, i rischi in caso di sovradosaggio et coetera.

In un periodo storico caratterizzato dall'esigenza di rivedere la nomenclatura dei farmaci psicotropi (*Zohar J et al., Eur Neuropsychopharmacol 2014*), inclusi gli antidepressivi, al fine di non contestualizzarne l'uso solo a contesti clinici limitati, non riconoscere il valore dei nuovi composti, le differenze nel loro meccanismo d'azione e i relativi vantaggi in termini di tollerabilità e sicurezza appare totalmente censurabile e dissintono nei confronti di quella che, a tutti gli effetti, rappresenta l'essenza della medicina di precisione, di cui tanto si è parlato negli ultimi anni.

Come è noto, la "precision medicine" nasce come un'iniziativa della Casa Bianca nel 2015, incentrata soprattutto alla cura del cancro e del diabete, ma in seguito estesasi a tutte le branche della medicina, volta a sviluppare trattamenti mirati e personalizzati, sulla base della variabilità individuale di specifici sottogruppi di pazienti con determinate caratteristiche. In altri termini,

la capacità di combinare evidenze di ordine genetico e biologico con dati di ordine clinico può senz'altro portare ad ottenere diagnosi più precise e, di conseguenza, terapie più efficaci. Obiettivi di tal genere sono stati raggiunti nel trattamento di alcune forme tumorali e nella terapia del diabete, che attualmente vive un periodo di grandi innovazioni.

In un contesto come quello descritto, la patologia depressiva e il relativo trattamento - soprattutto di ordine farmacologico - continuano ad apparire due scenari di grandissima e drammatica attualità, alla luce dei dati di prevalenza e di disabilità di cui siamo a conoscenza, nei confronti dei quali approcci riduzionisti e negazionisti non sono di alcuna utilità e sembrano riecheggiare le parole di Don Ferrante a proposito della peste di manzoniana memoria. Il trattamento farmacologico, in particolare a base di antidepressivi, resta in ultima analisi ciò che gli anglosassoni definiscono come "cornerstone" della terapia della depressione. Lo stesso non rappresenta sempre una soluzione definitiva al problema della depressione e può integrarsi pienamente all'interno di strategie complesse di trattamento che prevedano il ricorso ad altre forme efficaci di trattamento quali le psicoterapie, gli interventi di neurostimolazione e gli approcci di nutraceutica. ●

Trattamento non farmacologico della Depressione: terapie psicosociali e psicologiche

Mario Luciano, Valeria Del Vecchio, Vincenzo Giallonardo, Luca Steardo Jr., Giuseppina Borriello, Benedetta Pocaì, Micaela Savorani, Gaia Sampogna, Andrea Fiorillo

Dipartimento di Psichiatria, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

INTRODUZIONE

La depressione maggiore rappresenta un disturbo mentale molto frequente nella popolazione generale, la cui incidenza e prevalenza sono aumentate molto rapidamente negli ultimi 10 anni. Si stima, infatti, che in Europa circa 30 milioni di persone soffrano di depressione che, tra l'altro, rappresenta la principale causa di disabilità al mondo (*Vuorilehto et al., J Affect Disord 2016; Wittchen et al., Eur Neuropsychopharmacol 2011*). La prevalenza lifetime della depressione maggiore è del 16% circa nella popolazione mondiale adulta (*Kupfer et al., Lancet 2012*), con una maggiore incidenza nel sesso femminile. Il rischio di sviluppare la depressione maggiore è aumentato da numerosi fattori psicosociali, come un basso livello socio-economico, povertà, disoccupazione, presenza di un disturbo fisico disabilitante e bassi livelli di istruzione (*APA, 2010*). Circa la metà dei pazienti presentano più di un episodio di malattia nel corso della vita e il rischio di ricorrenza di episodi depressivi è del 35%. I pazienti che hanno presentato almeno tre episodi depressivi nell'arco della vita, in assenza di un trattamento preventivo, hanno un rischio di ricadere del 100%. La presenza di un disturbo depressivo maggiore si associa a elevati costi personali e sociali, e a una riduzione significativa della qualità di vita, analogamente a quanto accade per molte patologie fi-

siche croniche, come il diabete mellito, l'asma, l'infarto del miocardio e l'ipertensione arteriosa (*Kessler et al, Psychol Med 2003*).

Nella maggior parte dei casi, in seguito a remissione sintomatologica, il funzionamento psicosociale dei pazienti affetti da depressione maggiore ritorna ai livelli premorbose, sebbene nel 35% dei pazienti possono persistere sintomi depressivi sottosoglia, che contribuiscono alla disabilità associata alla patologia. Inoltre, il funzionamento psicosociale di questi pazienti è influenzato dalla presenza di numerose patologie fisiche in comorbidità, soprattutto cardiovascolari, metaboliche e infettive.

Considerati la prevalenza, il rischio di ricadute e gli elevati livelli di disabilità associati a questa patologia, negli ultimi anni sono stati compiuti notevoli sforzi per migliorare il trattamento a lungo termine della depressione (*NICE, 2010; American Psychiatric Association, 2010; Cleare et al., J Psychopharmacol 2015; Kennedy et al., Can J Psychiatry 2009*). Le principali linee-guida internazionali concordano sulla necessità di personalizzare i trattamenti sulla base delle caratteristiche socio-demografiche, cliniche e psicologiche dei singoli pazienti, nonché sulla necessità di adottare un approccio integrato che includa, oltre ai farmaci antidepressivi a dosaggi appropriati e per una durata adeguata, l'utilizzo di interventi psicologici e psicosociali che possano

contribuire alla remissione sintomatologica, funzionale e personale dei pazienti (*Gelenberg, J Clin Psychiatry 2010*). In questo lavoro passeremo brevemente in rassegna gli interventi psicologici e psicosociali che si sono dimostrati efficaci per il trattamento della depressione maggiore e che sono attualmente consigliati dalle principali linee-guida internazionali.

LE PSICOTERAPIE

L'utilizzo della psicoterapia in pazienti affetti da depressione è attualmente fortemente raccomandato dalle principali linee-guida internazionali. La psicoterapia è indicata come trattamento esclusivo nelle depressioni di grado lieve o moderato, mentre è raccomandata in associazione al trattamento farmacologico nella depressione grave, soprattutto quando è presente ideazione suicidaria.

Gli elementi che possono orientare il clinico nella scelta del trattamento psicoterapico, da solo o in associazione al trattamento farmacologico, sono i seguenti: 1) fattori psicosociali stressanti; 2) conflitti intrapsichici; 3) difficoltà interpersonali; 4) comorbidità con disturbi di personalità. Inoltre, la scelta del tipo di psicoterapia da adottare dipende da altri fattori, come gli obiettivi della terapia, la risposta ottenuta a precedenti psicoterapie, la disponibilità di terapeuti addestrati all'utilizzo di specifiche tecniche psicoterapeutiche e le richieste del paziente. La psicoterapia dovrebbe rappresentare il trattamento di prima scelta quando la depressione insorge durante la gravidanza, o in donne che hanno programmato una gravidanza, e durante l'allattamento. La durata e la frequenza degli appuntamenti che caratterizzano un trattamento efficace non è stata oggetto di rigorosi studi. La maggior parte delle evidenze disponibili depongono per una durata minima di 16-18 settimane di trattamento, con appuntamenti settimanali.

L'efficacia della psicoterapia nei pazienti affetti da depressione, sia in monoterapia che come trattamento aggiuntivo a quello farmacologico, è stata confermata da numerosi studi randomizzati controllati (*Cuijpers et al., Depress Anxiety 2014*), soprattutto per quanto riguarda la riduzione della sintomatologia depressiva, il miglioramento della qualità di vita, il miglioramento del

funzionamento psicosociale e la riduzione delle ricadute (*Cuijpers et al., Depress Anxiety 2014*).

Al momento gli approcci psicoterapici che hanno ricevuto le maggiori evidenze scientifiche nel trattamento della depressione maggiore sono la terapia cognitivo-comportamentale (TCC) e la psicoterapia interpersonale (Interpersonal therapy - IPT). Altri approcci, tra cui la terapia di derivazione psicoanalitica, sebbene molto utilizzati nella pratica clinica, al momento non hanno ottenuto lo stesso livello di efficacia negli studi randomizzati controllati (*APA, 2010*).

TERAPIA COGNITIVO-COMPORTAMENTALE

Con la definizione di "terapia cognitivo-comportamentale" (TCC) non si intende una singola forma di trattamento, ma piuttosto un insieme di interventi basati sulla premessa che i pazienti affetti da depressione maggiore presentano distorsioni cognitive e schemi comportamentali disadattivi che contribuiscono alla comparsa e al mantenimento dei sintomi depressivi. La teoria cognitiva della depressione è stata sviluppata da Aaron Beck negli anni '60, e da allora è stata ampliata e sottoposta a numerosi studi di efficacia. Secondo il modello cognitivo postulato da Beck, la depressione è dovuta al modo in cui le persone interpretano ed interiorizzano le esperienze negative della vita. Le convinzioni negative sono attivate da eventi avversi della vita che producono pensieri negativi su di sé, sul mondo e sul futuro (la cosiddetta "triade cognitiva di Beck") che, a loro volta, conducono a uno stato d'animo negativo. Seguendo questo modello, la terapia cognitiva mira a modificare i pensieri negativi del paziente al fine di facilitare il cambiamento dell'umore e migliorare le capacità di fronteggiare lo stress.

L'efficacia dell'intervento cognitivo-comportamentale è oggi considerata comparabile con quella dei farmaci antidepressivi sia nelle fasi acute che di mantenimento della depressione, anche a lungo termine (*Cuijpers et al., Depress Anxiety 2012*), per cui le principali linee-guida indicano la TCC come trattamento di prima scelta nella depressione di grado lieve o moderato in monoterapia e in associazione ad un trattamento farmacologico nella depressione grave.

PSICOTERAPIA INTERPERSONALE

La psicoterapia interpersonale (Interpersonal Psychotherapy - IPT) è un modello di psicoterapia breve di comprovata efficacia nel trattamento del disturbo depressivo maggiore, che sta assumendo negli ultimi anni una sempre maggiore rilevanza. L'IPT si è sviluppata a partire dalle teorie di Harry Stack Sullivan e Frieda Fromm-Reichmann, i quali hanno focalizzato l'attenzione sui fattori familiari e ambientali che predispongono allo sviluppo della psicopatologia (Lemmens et al, 2017). Gli obiettivi della psicoterapia interpersonale consistono sia nel miglioramento delle relazioni interpersonali (diminuzione della frequenza e dell'intensità dei comportamenti disadattivi, costruzione di un nuovo modello di comportamento finalizzato al mantenimento del supporto sociale) che nella riduzione della sintomatologia depressiva. Le tecniche utilizzate nell'approccio interpersonale, che incorporano contributi di diversi modelli psicoterapici, sia psicodinamici che comportamentali, comprendono la comprensione e il monitoraggio degli stati emotivi, il confronto, l'analisi della comunicazione interpersonale e l'esame delle percezioni e delle aspettative del paziente nei suoi rapporti interpersonali (Lemmens et al., *Behav Res Ther* 2017).

La terapia interpersonale si è dimostrata particolarmente efficace nel trattamento della depressione maggiore (APA, 2010), soprattutto nei pazienti che presentano sintomi depressivi di grado severo. Gli studi che hanno testato l'efficacia di questo intervento riportano che più della metà dei pazienti che hanno ricevuto questo intervento hanno presentato una remissione sintomatologica completa, anche dopo otto mesi dalla fine dell'intervento. Questo approccio si è dimostrato particolarmente efficace nella depressione ad insorgenza nel peri- e post-partum, negli adolescenti, e nei pazienti in età geriatrica. Questo approccio, inoltre, si è dimostrato efficace nel prevenire le ricadute, anche con una sola sessione di richiamo mensile (Hollon et al., *Depress Anxiety* 2010). Alcuni studi hanno suggerito che questo approccio potrebbe essere più efficace in alcuni sottogruppi di pazienti, tra cui quelli con infezione da HIV, coloro che presentano un disturbo di personalità ossessivo-compulsivo e i pazienti che hanno presentato gravi episodi di vita stressanti (Hollon et al., *Depress Anxiety* 2010).

TERAPIE DI GRUPPO

Sia la terapia cognitivo-comportamentale che quella interpersonale possono essere fornite in setting individuali e di gruppo. Recentemente numerosi studi hanno focalizzato la loro attenzione sull'efficacia delle terapie di gruppo nel migliorare i sintomi depressivi, soprattutto per il migliore rapporto costi-benefici, riportando risultati incoraggianti. Tuttavia, l'efficacia clinica di questi approcci di gruppo è stata messa in discussione in quanto, dopo sei mesi di trattamento, soltanto il 18% dei pazienti che hanno ricevuto un trattamento di gruppo ad orientamento cognitivo-comportamentale ha presentato una riduzione del rischio di ricadute. Inoltre, questa percentuale tende a ridursi ulteriormente dopo un anno. Di conseguenza, le linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) suggeriscono di fornire la terapia di gruppo ad orientamento cognitivo-comportamentale solo nei pazienti con sintomi depressivi sottosoglia o con depressione lieve e moderata che non hanno risposto ad un ciclo di psicoterapia individuale (NICE, 2011). Inoltre, il format di gruppo può essere particolarmente efficace soprattutto nei pazienti con depressione maggiore successivo a un lutto significativo o quando la depressione si presenta in comorbidità con patologie fisiche (APA, 2010).

L'efficacia di altre forme di terapie di gruppo, sebbene molto utilizzate nella pratica clinica, come ad esempio i gruppi di auto-aiuto, non è stata ancora documentata da studi randomizzati controllati condotti con una solida metodologia (Okumura et al., *J Affect Disord* 2014).

TRATTAMENTI FAMILIARI

Circa il 60% dei pazienti affetti da depressione maggiore vive con i propri familiari, che spesso sperimentano elevate difficoltà nella gestione quotidiana della malattia. La presenza di sintomi depressivi può avere un impatto significativo sul funzionamento familiare, sebbene questa associazione sia stata poco studiata, in confronto ad altri disturbi mentali come la schizofrenia o il disturbo bipolare. I familiari dei pazienti affetti da depressione maggiore riportano elevati livelli di carico familiare, inteso come le difficoltà pratiche e psicologi-

che legate alla convivenza con un paziente. Le principali difficoltà riportate dai familiari sono: 1) difficoltà economiche, legate prevalentemente alla riduzione della produttività lavorativa del paziente e ai costi affrontati dalla famiglia per la cura del disturbo; 2) riduzione delle attività sociali e ricreative dei familiari; 3) preoccupazione per il futuro della coppia; 4) riduzione delle capacità genitoriali. Inoltre, i familiari dei pazienti affetti da depressione presentano elevati livelli di emotività espressa, caratterizzati da ipercoinvolgimento emotivo, criticismo e ostilità, e un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici minori quali ansia, insonnia e disturbi dell'adattamento.

Per rispondere alle esigenze dei familiari e dei pazienti con depressione maggiore e per migliorare il clima familiare sono stati sviluppati numerosi interventi strutturati, tra i quali la terapia sistemico-familiare, il counseling familiare e gli interventi psicoeducativi. L'intervento psicoeducativo familiare si è dimostrato particolarmente efficace nel ridurre le ricadute di malattia, migliorare il carico familiare e potenziare le strategie di coping di tutto il nucleo familiare, quando somministrato come trattamento integrato alla terapia farmacologica (Brady et al., *J Marital Fam Ther* 2016). Questo intervento rappresenta uno strumento di sostegno psicologico, utile per acquisire nuove conoscenze sulla malattia e per imparare a gestire meglio le situazioni critiche e le difficoltà familiari. Sebbene gli interventi psicoeducativi familiari siano stati inizialmente sviluppati per il trattamento della schizofrenia e del disturbo bipolare, sono stati adattati recentemente anche per il trattamento della depressione maggiore. L'intervento psicoeducativo familiare si propone di: 1) fornire informazioni ai pazienti e ai loro familiari sulla malattia, i sintomi, il decorso e il trattamento, insegnando strategie pratiche per la gestione degli effetti collaterali della terapia farmacologica; 2) migliorare gli stili di comunicazione all'interno della famiglia; 3) potenziare le capacità di problem-solving del nucleo familiare e le strategie di coping di ciascun componente familiare; 4) favorire la partecipazione sociale di tutti i familiari. Gli studi che hanno valutato l'efficacia dell'intervento psicoeducativo familiare nella depressione maggiore hanno dimostrato un miglioramento dell'aderenza ai trattamenti farmaco-

logici, un miglioramento del funzionamento sociale del paziente e dei suoi familiari, una riduzione del carico familiare, e una riduzione significativa delle ricadute di malattia (Luciano et al., *Expert Rev Neurother* 2012).

COGNITIVE REMEDIATION

Studi recenti hanno sottolineato che la depressione, oltre ai sintomi nucleari affettivi, si accompagna a deficit multipli nei domini cognitivi. Bowie et al. (*J Nerv Ment Dis* 2013) hanno riportato che molti pazienti con depressione maggiore presentano gravi compromissioni della fluenza verbale, delle abilità visuo-spaziali, dell'apprendimento verbale e delle funzioni esecutive. Alcuni autori suggeriscono che alcuni deficit delle funzioni cognitive possono essere presenti già prima dell'insorgenza dei sintomi depressivi, rappresentando un fattore di rischio per l'insorgenza della depressione maggiore, mentre altri domini sono maggiormente legati alla sintomatologia depressiva e vanno incontro ad una progressiva riduzione con il miglioramento del quadro clinico (Harvey, *Innov Clin Neurosci* 2011). In particolare, è stato osservato che i domini cognitivi relativi alla memoria episodica e la velocità di processamento delle informazioni sono maggiormente associati alla gravità dei sintomi depressivi e tendono a essere presenti anche nelle fasi di eutimia (Bowie et al., *J Nerv Ment Dis* 2013).

I deficit delle funzioni cognitive, sebbene non siano inclusi tra i criteri diagnostici della depressione maggiore, possono essere considerati dei fattori predittivi dell'outcome a lungo termine della depressione maggiore e, quindi, dovrebbero essere attentamente valutati e trattati con interventi riabilitativi appropriati. La cognitive remediation (CR) si è dimostrata efficace nel trattamento dei deficit cognitivi in pazienti con schizofrenia (Jahshan et al., *Front Psychiatry* 2017) e disturbo bipolare, mentre sono disponibili solo pochi studi sull'efficacia di questo approccio nei pazienti con depressione maggiore (Reppermund et al., *Psychol Med* 2009).

La CR è un trattamento psicosociale basato sulle teorie cognitivo-comportamentali dell'apprendimento, che prevede un "allenamento" continuo delle funzioni cognitive da utilizzare nella vita quotidiana attraverso l'utilizzo di programmi computerizzati che permettono al

paziente di esercitarsi sui domini di attenzione, memoria di lavoro, campo visivo, rappresentazione spaziale, pensiero logico, problem-solving, e abilità visuo-motorie e costruttive (Bucci et al., *Schizophr Res* 2013).

Gli studi attualmente disponibili che hanno valutato l'impatto della CR nei pazienti con depressione maggiore hanno evidenziato che questo intervento si è dimostrato efficace nel migliorare numerose funzioni cognitive (Naismith et al., *J Affect Disord* 2010), indipendentemente dal miglioramento dei sintomi depressivi. Tale miglioramento, nella maggior parte dei casi, si associa ad un miglioramento del funzionamento psicosociale del paziente, suggerendo una stretta correlazione tra i sintomi cognitivi e il funzionamento psicosociale dei pazienti nella vita di tutti i giorni. In particolare, il fatto che il miglioramento delle funzioni cognitive possa determinare un effetto sul funzionamento globale del paziente rappresenta un elemento di assoluta novità, in quanto gli studi che hanno valutato l'efficacia della CR nei pazienti con disturbi psicotici hanno evidenziato una modesta efficacia di questo intervento sul funzionamento generale dei pazienti con schizofrenia (Bowie et al., *J Nerv Ment Dis* 2013).

INTERVENTI PER LA PROMOZIONE DELLA SALUTE FISICA

Negli ultimi anni numerosi studi hanno evidenziato che i pazienti con depressione maggiore hanno una ridotta aspettativa di vita, soprattutto a causa di stili di vita scorretti, tra cui abitudini dietetiche inadeguate, scarso esercizio fisico, dipendenza da nicotina e abuso di sostanze (De Rosa et al., 2017). L'attenzione alla salute fisica dei pazienti con disturbi mentali ha condotto allo sviluppo di numerosi interventi psicosociali per la promozione degli stili di vita, con l'obiettivo di ridurre la mortalità dei pazienti e il rischio di patologie metaboliche (ad esempio, obesità, sindrome metabolica e diabete) e cardiovascolari (infarto del miocardio, ictus, ipertensione).

Attualmente sono disponibili numerosi interventi per la promozione della salute fisica dei pazienti con depressione maggiore. Tuttavia, la maggior parte degli interventi per la promozione della salute fisica non sono specifici per la depressione, e possono essere condotti in

quasi tutti i disturbi mentali. Questi interventi, che nella maggior parte dei casi sono forniti in setting gruppali della durata media di sei mesi, si sono dimostrati efficaci in studi randomizzati controllati, nel ridurre il Body Mass Index e il peso corporeo (Goracci et al., 2016; Forsyth et al., 2015; Bush et al., 2015). È attualmente in fase di svolgimento uno studio multicentrico randomizzato controllato per il miglioramento della salute fisica dei pazienti con disturbi mentali gravi (depressione maggiore, disturbo bipolare e schizofrenia) attraverso un intervento psicosociale che si propone di modificare lo stile di vita (dieta, esercizio fisico, fumo di sigaretta, aderenza ai trattamenti farmacologici, utilizzo di alcool e droghe, ciclo sonno-veglia) dei pazienti. L'intervento psicosociale include elementi della psicoeducazione classica, dell'health coaching e dell'intervista motivazionale, viene condotto in un setting di gruppo, e prevede almeno 24 incontri a cadenza settimanale della durata di sei mesi (De Rosa et al., *Expert Rev Neurother* 2017).

Se da un lato gli studi sulla promozione della salute fisica attraverso l'utilizzo di interventi psicosociali hanno prodotto risultati incoraggianti, un altro filone di ricerca ha riguardato la promozione dell'attività fisica nei pazienti affetti da depressione maggiore (Mikkelsen et al., *Psychol Med* 2017). L'esercizio fisico, infatti, promuove una serie di modifiche fisiologiche e psicologiche responsabili del miglioramento dell'umore e dell'autostima, riducendo i livelli di stress e di ansia. Gli effetti fisiologici dell'esercizio fisico includono riduzione della pressione arteriosa, perdita di peso, aumento dei livelli di endorfine, modulazione della produzione di neurotrasmettitori e dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, responsabile della risposta allo stress (Clark et al., *J Int Soc Sports Nutr* 2016). Inoltre, l'attività fisica causa effetti psicologici importanti, quali la distrazione dalle sensazioni di solitudine e tristezza (Deforche et al., *Int J Behav Nutr Phys Act* 2015) e l'aumento del senso di autoefficacia e autostima (Middelkamp et al., *J Sports Sci Med* 2016). I pochi studi randomizzati controllati disponibili sullo svolgimento di esercizio fisico regolare ne hanno dimostrato l'efficacia nel ridurre l'intensità dei sintomi depressivi e ansiosi e nel ridurre i livelli di stress nei pazienti affetti da depressione maggiore, soprattutto se anziani (Belvederi-Murri et al., *Br J Psychiatry* 2015). ●

Trattamenti somatici del Disturbo Depressivo Maggiore

Paolo Stratta¹, Dario Serrone², Alessandro Rossi²

1. Dipartimento di Salute Mentale - ASL 1 L'Aquila

2. Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila

INTRODUZIONE

Il Disturbo Depressivo Maggiore (DDM) rappresenta un disturbo psichiatrico di notevole rilevanza per la salute pubblica. In Italia, secondo lo studio ESEMeD (*European Study of the Epidemiology of Mental Disorders; de Girolamo et al., Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 2006*), la prevalenza del DDM e della distimia nell'arco della vita è dell'11,2%, molto più comune tra le donne rispetto agli uomini, con rapporto all'incirca 2:1. Il rischio di recidiva o di ricorrenza, cronicità e resistenza al trattamento aumenta ad ogni episodio depressivo per cui un trattamento adeguato volto a raggiungere la remissione completa e il trattamento di mantenimento per prevenire ricadute e recidive sono una priorità per la gestione del DDM. Di tutti i pazienti sottoposti a trattamenti farmacologici circa il 70% ha una buona remissione sintomatologica mentre circa il 30% non risponde alla terapia nonostante la somministrazione a dosaggi e per tempi adeguati. In questi casi parliamo di Depressione Resistente al Trattamento (DRT).

DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO (DRT)

Si considera resistente al trattamento una condizione depressiva che non giunge ad una remissione sufficiente dopo un trattamento adeguato (*Fava M, Biol Psychiatry 2003*). Si stima che la DRT si verifichi in una percentuale compresa tra il 30% e il 40% degli episodi depressivi adeguatamente trattati con la terapia antidepressiva di

prima scelta. La DRT si traduce in sofferenza personale, oneri sproporzionati e costi sanitari.

Mentre è evidente che la DRT è una questione comune e fondamentale nel trattamento degli episodi depressivi maggiori, non vi è consenso però sulla sua definizione. Linee guida definiscono resistente al trattamento un paziente "quando un trattamento consecutivo con due farmaci di classi diverse, utilizzati per un periodo di tempo sufficiente ad una dose adeguata, non riesce ad indurre un effetto accettabile". Tuttavia, "sufficiente periodo di tempo" e "dose adeguata" non sono definiti. Inoltre, il concetto di "classe" corrisponde al meccanismo d'azione del farmaco (*Gelenberg AJ et al., APA 2010; Lam RW et al., CANMAT 2016*).

Vi è una sostanziale evidenza che la maggior parte dei pazienti con DDM non riceva trattamenti adeguati. Alcuni studi hanno rilevato che solo circa il 50% dei pazienti soddisfa i criteri minimi, per cui molti pazienti che sembrano resistenti al trattamento sono in realtà "pseudoresistenti". In generale, ci sono quattro caratteristiche che determinano l'adeguatezza del trattamento antidepressivo ed il giudizio che il paziente non ha risposto a uno studio di trattamento adeguato: valutazione del dosaggio, durata del trattamento, aderenza alla terapia ed esito clinico (*Sackeim HA, J Clin Psychiatry 2001*).

Vengono proposti diversi modelli di stadiazione della DRT (*Tabella 1*). La validità di questi modelli è essenziale per poter elaborare adeguate linee guida operative (*Ruhé HG et al., J Affect Disord 2012*).

Per molti anni l'efficacia degli antidepressivi è stata valutata sulla base della risposta, considerando i pazienti

TABELLA 1

MODELLI DI STADIAZIONE DELLA DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO

● **Thase e Rush, 1997**

Stadio I: Fallimento di almeno un trattamento adeguato con una classe principale di antidepressivi

Stadio II: Stadio I + fallimento di un trattamento adeguato con un antidepressivo di classe diversa da quella utilizzata nella fase I

Stadio III: Stadio II + fallimento di un adeguato trattamento con antidepressivo triciclico (ADT)

Stadio IV: Stadio III + fallimento di un adeguato trattamento con inibitore delle monoamminossidasi (IMAO)

Stadio V: Stadio IV + fallimento dopo un ciclo di Terapia Elettro-convulsivante (TEC) bilaterale

● **Souery et al., 1999**

(A) "Non-responder" a (specificare) ADT, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), IMAO, TEC, altra non risposta ad un adeguato trattamento antidepressivo; durata del trattamento: 6-8 settimane

(B) Depressione resistente al trattamento (DRT): resistente a due o più antidepressivi usati adeguatamente; durata del trattamento:

● DRT 1: 12-16 settimane

● DRT 2: 18-24 settimane

● DRT 3: 24-32 settimane

● DRT 4: 30-40 settimane

● DRT 5: 36 settimane - 1 anno

(C) Depressione refrattaria / cronica: resistente a numerosi tentativi di trattamento farmacologico, incluse strategie di "augmentation"; durata del trattamento: almeno 12 mesi

● **Fava, 2003: Metodo di Stadiazione del Massachusetts General Hospital (MGH-S)**

Modello quantitativo con punteggio che riflette il grado di resistenza al trattamento basato su questionario di risposta al trattamento

(1) Mancata risposta ad ogni trattamento adeguato (almeno 6 settimane di una dose adeguata) di un antidepressivo genera un punteggio complessivo di resistenza (1 punto per trattamento)

(2) Ottimizzazione della dose, ottimizzazione della durata ed aumento / combinazione di ciascun trattamento aumenta il punteggio complessivo (0,5 punti per trattamento)

(3) TEC aumenta il punteggio complessivo di 3 punti

che hanno mostrato, dopo diverse settimane di trattamento, una riduzione complessiva del punteggio nella scala di valutazione utilizzata nello studio clinico. Nella maggior parte degli studi il paziente che 'risponde' alla terapia antidepressiva è un paziente che mostra una riduzione del 50% del punteggio in una scala di valutazione dei sintomi depressivi dopo un adeguato periodo di trattamento. Se questo criterio può essere considerato una condizione "sine qua non", deve però essere pre-stata maggiore attenzione alla remissione, alla DRT ed alle popolazioni speciali.

Studi futuri potrebbero valutare l'impatto delle opzioni di trattamento sequenziale confrontando il passaggio ad altro farmaco rispetto ad incremento della dose.

La considerazione globale e la "traduzione" di queste caratteristiche nella pratica clinica permetteranno agli psichiatri di personalizzare quanto più possibile il trattamento antidepressivo ai loro pazienti.

STRATEGIE DI TRATTAMENTO

Sono stati eseguiti numerosi studi volti ad identificare i fattori predittivi della risposta al trattamento con antidepressivi (*Nierenberg AA, Psychiatr Clin North Am 2003*). Sono stati proposti alcuni fattori di rischio di non risposta a un singolo trattamento antidepressivo. Questi fattori riguardano principalmente le caratteristiche dell'episodio, comorbidità psichiatriche e somatiche, storia familiare

e fattori psicosociali. Le strategie da adottare in caso di depressione resistente sono molteplici: consistono nella sostituzione con altro farmaco antidepressivo (o combinazioni di due o più farmaci), nel potenziamento con altre classi di farmaci psicotropi (antipsicotici di seconda generazione, nutraceutici, acidi grassi omega-3), nell'inizio di una terapia psicoterapica e l'utilizzo di terapie somatiche e neuro-modulatrici.

Se classicamente la psicoterapia ha da sempre un'importanza nell'ottica di un trattamento che sia il maggiormente integrato alla farmacoterapia, le terapie somatiche del DDM rivestono un ruolo preminente in quei casi in cui la Depressione risulta essere resistente al trattamento farmacologico (*Cusin C e Dougherty DD, Biol Mood Anxiety Disord 2012*).

TRATTAMENTI SOMATICI DEL DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

TERAPIA ELETTRO-CONVULSIVANTE (TEC)

Comunemente nota come elettro-shock, è stata sviluppata a partire dagli anni '30 del secolo scorso da due neuropsichiatri italiani, Ugo Cerletti e Lucio Bini. Consiste nel passaggio di corrente elettrica alternata attraverso il cervello del paziente posto in anestesia generale, al fine di indurre una convulsione tonico-clonica generalizzata, mediante l'apposizione di una coppia di elettrodi posti a livello del cuoio capelluto. Gli elettrodi possono essere posizionati bilateralmente, bi-frontalmente o bi-temporalmente, o unilateralmente, posizionamento quest'ultimo associato a minori effetti neuro-cognitivi. Elemento essenziale è l'induzione di una attività epilettica: stimoli non in grado di produrre convulsioni sono inefficaci dal punto di vista clinico. Tale convulsione, non deve essere isolata ma ripetuta alcune volte. In letteratura è dibattuta la frequenza e la durata totale delle sedute, così come la durata di ogni singola convulsione in grado di dare risposte cliniche. Una tipica serie o sequenza di TEC prevede 2 o 3 somministrazioni settimanali per 8-12 trattamenti totali. Gli effetti collaterali, solitamente temporanei, possono essere aritmia cardiaca, cefalea, dolori muscolari, nausea. Effetti collaterali gravi sono estremamente rari, persino in pazienti affetti da patologie cardiovascolari.

Il più comune effetto collaterale, comunque, è un deficit cognitivo della durata variabile da alcune ore a alcuni giorni, soprattutto di tipo mnemonico, che coinvolge generalmente il ricordo degli eventi verificatisi in prossimità del trattamento e che raramente può riguardare alcuni giorni precedenti o successivi (amnesia anterograda e retrograda). Deficit mnesici maggiormente persistenti sono comunemente associati al posizionamento bi-temporale degli elettrodi (*Mankad MV et al., American Psychiatric Publishing Inc 2010*).

A causa di tali effetti collaterali e della fama storica che circonda tale metodica terapeutica, i clinici tendono a considerare troppo tardi l'impiego dell'ECT, prolungando il disagio del paziente nonostante sia attualmente il gold-standard per la DRT, per la depressione maggiore con manifestazioni catatoniche, per la depressione psicotica, per la depressione/psicosi post-partum e nei casi in cui la depressione venga considerata potenzialmente letale (in presenza di gravissima ideazione e comportamento suicidario).

STIMOLAZIONE MAGNETICA TRANSCRANICA RIPETITIVA (rTMS: repetitive Transcranic Magnetic Stimulation)

La stimolazione magnetica transcranica (TMS) fu introdotta nel 1985 per stimolare aree corticali in maniera non invasiva. Un forte campo magnetico induce attività elettrica in una area specifica della corteccia cerebrale, che a sua volta induce attività neuronale. Mentre la TMS a singolo impulso è utilizzata in campo diagnostico in neurologia, la stimolazione ripetitiva (rTMS) rappresenta una rilevante opzione di trattamento. Se lo stimolo ha una frequenza maggiore a 1 Hz essa è chiamata rTMS ad alta frequenza ed attiverà i neuroni delle aree corticali stimolate, se inferiore a 1 Hz è chiamata rTMS a bassa frequenza e inibirà l'attivazione (firing) neuronale corticale. La TMS è una tecnica non invasiva e non necessita di sedazione né di restrizioni per la guida. È generalmente ben tollerata e non vi è evidenza di alterazioni delle funzioni cognitive associata alla procedura. Molto raramente sono state riportate convulsioni; i più frequenti effetti collaterali sono cefalea e dolore facciale. L'uso specifico nella DRT è stato poco frequentemente studiato, in piccoli campioni e con criteri di inclusione

dei pazienti molto variabili, così come molto varia è la programmazione delle sedute. Nonostante ciò i risultati sono positivi e promettenti (*Micallef-Trigona B, Depress Res Treat 2014*).

STIMOLAZIONE TRANSCRANICA A CORRENTE DIRETTA (tDCS: transcranial Direct Current Stimulation)

È una tecnica di neuromodulazione non invasiva, in grado cioè di modulare i potenziali di membrana dei neuroni corticali, ovvero aumentare o diminuire la funzionalità dell'area stimolata anche per alcune ore. L'aumento o la riduzione dell'attività neuronale dipendono dalla polarità della stimolazione (quella anodica aumenta l'attività corticale, quella catodica la diminuisce). La metodica è stata messa a punto circa 10 anni fa e sta conquistando uno spazio sempre più ampio, sia nel campo della neurofisiopatologia che della psichiatria, con possibilità di applicazione nei disturbi dell'umore, disturbo ossessivo compulsivo, dipendenze.

La tDCS fornisce un'unità di corrente costante tramite una coppia di elettrodi apposti entrambi sul cranio, il cosiddetto montaggio unipolare, o uno sul cranio ed uno in altro distretto anatomico, montaggio pseudo-unipolare. Gli elettrodi sono posti a livello dello scalpo in corrispondenza delle aree della corteccia cerebrale identificate in base al disturbo del paziente. In caso di DRT, si preferisce posizionare l'anodo a livello della corteccia prefrontale dorso laterale (DLPFC) sinistra, che da studi di neuroimaging è stata osservata ipoattiva in casi di depressione ed il catodo a livello della DLPFC destra. Nella grande maggioranza dei casi, l'applicazione della corrente della tDCS non viene percepita, se non nei primi e negli ultimi secondi della stimolazione. Gli effetti collaterali, di scarsa entità, sono sensazione di formicolio durante la stimolazione, prurito o bruciore nella zona di applicazione degli elettrodi, nausea e mal di testa transitori dopo la stimolazione, arrossamento transitorio della cute sotto gli elettrodi. Solitamente ogni seduta ha una durata di 20 minuti e le sedute hanno una frequenza di una o due al giorno per 5-7 giorni settimanali, per tre o quattro settimane.

Non sono mai state segnalate crisi epilettiche ma, per quanto sostanzialmente sicura, sono solitamente escluse

si dal trattamento pazienti che presentano storia personale o familiare di epilessia, traumi cranici importanti in anamnesi, malattie neurologiche diagnosticate o sospettate. Ancora controversi risultano i risultati della tDCS a causa dell'ampia varietà dei campioni clinici studiati ed il recente utilizzo in campo di ricerca e clinico.

STIMOLAZIONE DEL NERVO VAGO (VNS: Vagus Nerve Stimulation)

La stimolazione del nervo vago ha avuto originariamente approvazione in Europa (1994) e negli USA (1997) come metodica per l'epilessia refrattaria al trattamento farmacologico. L'osservazione del miglioramento dell'umore nei pazienti trattati ha fatto sì che tale metodica venisse presa in considerazione anche per i disturbi dell'umore in pazienti epilettici e successivamente in caso di depressione resistente. Lo strumento in grado di stimolare il nervo vago consiste in un apparecchio in titanio dotato di batteria al litio che viene impiantato a livello toracico. Esso viene poi collegato tramite elettrodi al nervo vago di sinistra. La programmazione dei parametri di stimolazione viene eseguita tramite una strumentazione esterna che permette di perfezionare il trattamento in base alle necessità del paziente.

Generalmente l'intensità di corrente varia tra 0,25 e 3,0 mA, la frequenza varia tra i 20 e i 50 Hz e con una durata di impulso tra i 130 e i 500 ms. Il meccanismo di azione della SVN non è completamente compreso e l'efficacia sembra essere relativamente lenta (dell'ordine di diversi mesi). Gli effetti collaterali sono tendenzialmente correlati alla stimolazione stessa: stimolazione contestuale del nervo laringeo superiore e del nervo ricorrente comportano alterazione della voce, tosse, dolore e raucedine, bradiaritmia reversibile e apnea ostruttiva nel sonno. Infezioni a livello della strumentazione impiantata, seppur rare, sono possibili. A causa della lentezza di azione e dell'invasività del posizionamento della strumentazione, la metodica è limitatamente considerata nel trattamento della DRT.

STIMOLAZIONE CEREBRALE PROFONDA (DBS: Deep Brain Stimulation)

La stimolazione cerebrale profonda è una procedura neurochirurgica che consiste nell'applicazione di elet-

trodi in specifiche aree cerebrali. Questi rilasciano stimoli elettrici a variabile frequenza ed intensità di corrente in grado di alterare il 'firing' neuronale e l'attività dei neuroni coinvolti. Inizialmente utilizzata nella malattia di Parkinson e nelle distonie, sin dagli anni '60 è stato osservato come la DBS inducesse modificazioni dell'umore. L'impianto degli elettrodi intracerebrali, così come dello stimolatore impiantato a livello toracico e gli aggiustamenti dei parametri di stimolazione (importantissimi durante i primi 6 mesi), comportano un impegno multidisciplinare con rischi per il paziente, tra cui emorragia intracranica, infezioni, ictus. In letteratura viene riportato anche il rischio di indurre mania o ipomania, sintomi d'ansia o peggioramento dei sintomi depressivi, sebbene tali problemi possano essere migliorati o risolti modificando i parametri di stimolazione (*Zhou C et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017*). La DBS è un campo ampiamente sperimentale per quanto riguarda il trattamento della depressione resistente.

CHIRURGIA MEDIANTE ULTRASUONI FOCALIZZATI GUIDATI DA RISONANZA MAGNETICA (MRgFUS: Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery)

La MRgFUS è una procedura innovativa, non invasiva, che utilizza energia a ultrasuoni focalizzata con precisione millimetrica in un volume ridotto del tessuto interno al corpo, che si vuole rimuovere. L'ablazione del tessuto avviene mediante l'alta temperatura prodotta dagli ultrasuoni, che vengono indirizzati a livello dell'area prescelta, guidati da risonanza magnetica in tempo reale. In tale zona l'energia termica è in grado di portare a necrosi o apoptosi il tessuto.

Tale metodica è stata ampiamente utilizzata sin dagli anni '40 per lesioni, solitamente tumorali, a livello osseo, uterino, mammario e cerebrale, come alternativa alla classica resezione chirurgica. Molto recentemente è stata introdotta in campo psichiatrico, sebbene a livello sperimentale, per trattare in maniera alternativa quelle situazioni dove l'ablazione chirurgica poteva essere presa in considerazione, soprattutto Disturbo Ossessivo-Compulsivo, ma viene anche ipotizzato l'utilizzo nel Disturbo Depressivo Maggiore (*Gagliardo C et al.,*

Recenti Prog Med 2016). In quest'ultimo caso lo scopo dell'intervento è la distruzione di connessioni tra sistema limbico e corteccia prefrontale. Sebbene considerata non invasiva, la MRgFUS resta comunque una procedura neurochirurgica, con gli annessi potenziali rischi per la vita del paziente: emorragia, rischio di individuare un target non preciso con ablazione di un'area differente o più estesa rispetto al desiderato.

FOTOTERAPIA O LIGHT-THERAPY

Tale metodica è anche nota come Terapia a luce brillante ed è un trattamento ampiamente studiato come monoterapia in casi di depressione stagionale a partire dagli anni '80. Esistono evidenze circa l'utilità come strategia in aggiunta alla terapia farmacologica in casi di depressione resistente e non stagionale. La luce necessaria ad una fototerapia efficace corrisponde a 8.000 - 10.000 lux (lumen per mq), per almeno 30 minuti al giorno (generalmente al mattino presto e senza necessità di fissare direttamente la light-box), per un ciclo di 2-3 settimane al fine di ottenere un effetto completo e stabile.

I vantaggi di tale metodica risultano essere l'assoluta non invasività e la sua economicità. Lo svantaggio potenziale risulta nella comparsa di ipomania e nell'attivazione del sistema autonomo e in tal caso andrebbe ridotto il tempo di esposizione.

OSTACOLI ALL'UTILIZZO DI TRATTAMENTI SOMATICI

Lo stigma nei confronti delle tecniche di stimolazione cerebrale è rilevante nell'opinione pubblica, soprattutto riguardo l'utilizzo della TEC. Ciò è correlato specificamente a come la TEC è stata inizialmente utilizzata, in maniera forzata, senza anestesia e miorelassanti, percepito quale trattamento disumano. Sebbene il modo in cui la TEC viene oggi praticata sia ben diverso, la percezione è tuttavia solo minimamente mutata e rimane ancor oggi influenzata da queste raffigurazioni, sia nei media che nella letteratura.

Poiché la TEC e la neurostimolazione in generale sono circondati da un alone di paure, i potenziali pazienti ed i loro familiari temono gravi effetti collaterali, danni permanenti, perdita di memoria irreversibile ed istituzionalizzazione. Resoconti di prima mano da parte dei

TABELLA 2

COMPARAZIONE DELLE CARATTERISTICHE DELLE TERAPIE SOMATICHE DISPONIBILI

	Modalità / tecnica di intervento	Efficacia in DRT	Effetti collaterali
TEC	Convulsiva (paziente in anestesia generale)	60% (gold standard)	Tipici dell'anestesia, cefalea, dolore muscolare, disturbi cognitivi, amnesia
rTMS	Non-convulsiva (paziente sveglio)	38%	Cefalea, potenziali convulsioni, induzione di mania
tDCS	Non-convulsiva (paziente sveglio)	Dubbia	Prurito o lieve sensazione di bruciore, nausea e cefalea transitori, arrossamento transitorio della cute
VNS	Chirurgica (moderatamente invasiva ed in anestesia generale)	Dubbia	Alterazione della voce, tosse, dolore e raucedine, bradiritmia reversibile e apnea ostruttiva nel sonno. Possibili infezioni della strumentazione impiantata
DBS	Chirurgica (invasiva ed in anestesia generale)	Dubbia	Tipici dell'intervento chirurgico e dell'anestesia, emorragia intracranica, infezioni, ictus
MRgFUS	Chirurgica non invasiva	Dubbia	Rischio di ablazione di zone differenti da quelle previste
Fototerapia	Non invasiva	Dubbia	Potenziale ipomania e attivazione del sistema autonomo

DRT: Depressione Resistente al Trattamento; TEC: Terapia Elettro-Convulsivante; rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation): Stimolazione Magnetica Transcranica ripetitiva; tDCS (transcranial Direct Current Stimulation): Stimolazione transcranica a corrente diretta; VNS (Vagus Nerve Stimulation): Stimolazione del nervo vago; DBS (Deep Brain Stimulation): Stimolazione cerebrale profonda; MRgFUS (Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound Surgery): Chirurgia mediante ultrasuoni focalizzati guidati da risonanza magnetica.

pazienti sottoposti riportano invece in genere un esito positivo ed un marcato sollievo dalla sintomatologia (*Dowman J et al., ECT 2005*).

Ma tali paure sono solo uno dei fattori che ostacolano l'utilizzo della neurostimolazione. Altri fattori importanti del mancato utilizzo sono la mancanza di adeguate conoscenze, gli atteggiamenti negativi dei professionisti della salute, la carenza di adeguato training nell'insegnamento delle scuole di specializzazione in psichiatria. Ne deriva che l'utilizzo della neurostimolazione è relegato solo ai casi più gravi, in cui la disperazione del paziente, la gravità dei sintomi e la frustrazione del medico guidano la scelta del trattamento. Ciò rappresenta un ostacolo importante all'utilizzo di un trattamento che diventa 'ultima spiaggia', non permettendo invece una terapia in combinazione razionale integrata (*Livingston R et al., Psychiatric Annals 2016*).

CONCLUSIONI

A causa della possibilità di inefficacia dei trattamenti farmacologici e/o della resistenza del disturbo, della possibilità di combinazione con la psicoterapia, il clinico dovrebbe essere informato sulla possibilità di attuare strategie di trattamento somatico per migliorare la condizione dell'utente (*Papadimitropoulou et al., 2017*). Importante sottolineare come il ritardo nella scelta di trattamenti somatici possa portare a un prolungarsi della patologia ed al peggioramento della qualità di vita e del funzionamento globale. Il clinico che si dovesse confrontare con la DRT dovrebbe optare per terapie somatiche e/o di neuro stimolazione (*Tabella 2*).

La neurostimolazione è un campo in espansione finalizzato ad una migliore efficacia, sicurezza e tollerabilità dei trattamenti della DRT. ●

Strategia nutraceutica nella Depressione

Giorgio Di Lorenzo^{1,2}, Lucia Longo^{1,2}

1. Cattedra di Psichiatria, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma
2. Unità Operativa di Psichiatria e Psicologia Clinica, Dipartimento Clinico di Neuroscienze, Fondazione Policlinico "Tor Vergata", Roma

INTRODUZIONE

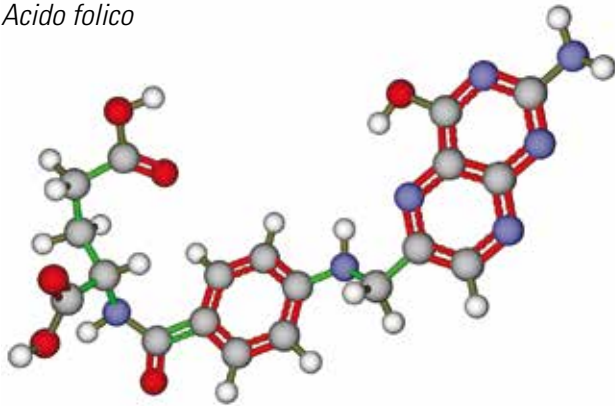
Il termine nutraceutico rappresenta un neologismo sincratico dei termini "nutrizione" e "farmaceutica" e indica i principi nutrienti contenuti negli alimenti che hanno effetti benefici sulla salute. Le attuali evidenze di letteratura mostrano come il trattamento del disturbo depressivo maggiore possa giovare dall'utilizzo dei nutraceutici, in particolar modo dei folati e dell'N-acetil-cisteina (NAC). Diversi studi mostrano, infatti, come nel disturbo depressivo a livello plasmatico si riscontrino una riduzione dei livelli di folati e un aumento dei livelli di omocisteina. L'aumento dell'omocisteinemia è ipotizzato essere dovuto a un'alterazione della metilazione dell'omocisteina, causata dalla diminuzione della disponibilità della vitamina B12 (cofattore) o dell'acido folico (donatore di gruppi metilici), in particolar modo se l'enzima metilene-tetraidrofolato reductasi (*methylenetetrahydrofolate reductase*, MTHFR) risulta alterato. Un incremento di omocisteina può essere, inoltre, marker di ridotta sintesi di metionina che rappresenta l'immediato precursore della S-adenosil-metionina (SAME), il donatore di gruppi metilici di innumerevoli reazioni di metilazione che avvengono nel cervello. Una deficienza di SAME è ipotizzata essere causa di disregolazione nelle membrane neuronali e dei sistemi di neurotrasmissione che possono portare ai sintomi depressivi.

FOLATI E DEPRESSIONE

Gli studi di letteratura mostrano come bassi livelli di folati (*Dimopoulos et al., Clin Biochem 2007; Astorg et al., Br J Nutr 2008; Kendrick et al., J Epidemiol Community Health 2008; Kim et al., Psychiatry Investig 2008; Ng et al., J Am Geriatr 2009; Sanchez-Villegas et al., J Hum Nutr Diet 2009; Beydoun et al., J Nutr 2010; Nanri et al., Eur J Clin Nutr 2010*) e alti livelli di omocisteina plasmatici (*Dimopoulos et al., Clin Biochem 2007; Kim et al., Br J Psychiatry 2008; Forti et al., Arch Gerontol Geriatr 2009; Nanri et al., Eur J Clin Nutr 2010*) si configurino come fattori di rischio per una diagnosi di depressione, una sintomatologia depressiva più severa, un aumento della durata degli episodi depressivi e un incrementato rischio di ricaduta in nuovi episodi depressivi. Di fatti, una riduzione dell' *intake* alimentare di folati (*Miyaki et al., MNC Psych 2012; Seppala et al., J Affect Disord 2012*) e dei livelli di folati sierici si riscontrano nei soggetti affetti da depressione rispetto ai controlli (*Delport et al., Metab Brain Dis 2014; Lok et al., J Affect Disord 2014*). Inoltre, la severità dei sintomi depressivi è inversamente associata ai valori sierici dei folati, in particolare tra le donne (*Beydoun et al., Psychosom Med 2010*).

Una recente metanalisi (*Bender et al., J Psychiatric Res 2017*) evidenzia come i pazienti con disturbo depressivo presentano dei valori moderatamente inferiori di folati sierici (Hedge's $g = -0.35$; 95% CI = $-0.49, -0.20$; $p < 0.001$) e assumono livelli significativamente inferiori di folati (Hedge's $g = -0.15$; 95% CI = $-0.22, -0.08$; $p < 0.001$) mentre nessuna differenza significativa viene evidenziata rispetto ai livelli di folati nei globuli rossi dei pazienti de-

Acido folico



pressi rispetto a quelli dei soggetti di controllo (Hedge's $g = -0.10$; 95% CI = $-0.31, 0.10$; $p = 0.316$).

Risultati discordanti si osservano rispetto ai livelli sierici totali di omocisteina e di vitamina B: alcuni studi non evidenziano una associazione significativa con la presenza di sintomi depressivi (Beydoun et al., *Psychosom Med* 2010), altri mostrano livelli inferiori di vitamina B6 e alti livelli plasmatici di omocisteina nei pazienti rispetto ai pazienti in remissione (Lok et al., *J Affect Disord* 2014); altri ancora mostrano livelli significativamente alti di omocisteina plasmatica e livelli inferiori di vitamina B12 nei soggetti depressi rispetto ai controlli (Ebesunun et al., *Afr J Psychiatry* 2012). Un ridotto intake alimentare di folati rappresenta un fattore di rischio elevato per depressione, mentre nessuna associazione viene riscontrata tra depressione e l'intake alimentare di cobalamina, pirossidina o riboflavina.

RISULTATI DI LETTERATURA SU STUDI DI POPOLAZIONI SPECIALI

Nei bambini e negli adolescenti affetti da depressione sono stati riscontrati livelli significativamente inferiori di folati sierici (Tsuchimine et al., *Psychiatry Res* 2015) e dell'intake di acido folico (studio su studente donne del college, Park et al., *J Biomed Sci* 2010); la deficienza cerebrale di folati risulta, inoltre, essere l'alterazione più comune in adolescenti e giovani adulti con depressione resistente al trattamento (Pan et al., *Am J Psychiatry* 2017). Un elevato intake di folati e vitamina B6 attraverso

la dieta sono indipendentemente associati con una bassa prevalenza dei sintomi depressivi in giovani adolescenti sani, mentre nessuna correlazione è stata osservata rispetto all'intake alimentare di vitamina B12 (Murakami et al., *Psychosom Med* 2010). In particolare, l'intake alimentare di folati è inversamente associato con i sintomi depressivi sia nei ragazzi (OR = 0.60; 95% CI = 0.45, 0.79; $p = 0.002$) che nelle ragazze (OR = 0.61; 95% CI = 0.48, 0.77; $p = 0.001$). Allo stesso modo, l'intake alimentare di vitamina B6 risulta inversamente associata con i sintomi depressivi sia nei ragazzi (OR = 0.73; 95% CI = 0.54, 0.98; $p = 0.02$) che nelle ragazze (OR = 0.72; 95% CI = 0.56, 0.92; $p = 0.002$). L'intake alimentare di riboflavina, invece, risulta inversamente correlata con i sintomi depressivi nelle ragazze (OR = 0.85; 95% CI = 0.67, 1.08; $p = 0.03$) ma non nei ragazzi (Murakami et al., *Psychosom Med* 2010). Al contrario, uno studio longitudinale con un follow-up a due anni su 5.051 giovani donne (età compresa tra i 20 e i 34 anni) non ha messo in evidenza nessuna relazione tra i livelli di folati nei globuli rossi e l'insorgenza di sintomi depressivi, suggerendo che le alterazioni dei folati sia più una conseguenza che una causa della sintomatologia depressiva (Kendrick et al., *J Epidemiol Comm Health* 2008). Anche nelle donne in menopausa i livelli sierici dei folati e della vitamina B12 non sono correlati con la frequenza dei sintomi depressivi (Sengül et al., *Turk J Med Sci* 2014).

Nei soggetti di età superiore ai 55/60 anni i risultati di letteratura sono sovrapponibili agli studi sulla popolazione generale: bassi livelli di folati e alti livelli di omocisteina alla valutazione iniziale risultano associati ad un alto rischio di esordio di depressione al follow-up a 2/3 anni (Kim et al., *Brit J Psychiatry* 2008) e i soggetti con depressione mostrano livelli sierici significativamente inferiori di folati (Dimopoulos et al., *Clin Biochem* 2007; Ng et al., *Geriatr Soc* 2009) e livelli superiori di omocisteina plasmatica (Dimopoulos et al., *Clin Biochem* 2007; Yuan et al., *Acta Neuropsychiatrica* 2008) rispetto ai controlli. Una riduzione di omocisteina plasmatica risulta associata ad una riduzione dei sintomi depressivi, una riduzione dell'acido folico plasmatico ad un aumento dei sintomi depressivi e l'intake alimentare di folati risulta inversamente correlato con l'insorgenza di depressione (Payne et al., *J Nutr Elder* 2009).

Risultati discordanti si osservano nella popolazione di età superiore ai 55 anni per quanto riguarda la vitamina B: alcuni studi mostrano come bassi livelli ematici di vitamina B12 alla valutazione iniziale risultino associati ad un alto rischio di esordio di depressione al follow-up a 2/3 anni (Kim et al., *Brit J Psychiatry* 2008) e una deficienza di vitamina B12 sierica venga riscontrata nei soggetti depressi (Dimopoulos et al., *Clin Biochem* 2007) e appare essere significativamente associata ai sintomi depressivi (Ng et al., *Geriatr Soc* 2009). Al contrario, un altro studio non mostra nessuna associazione tra i livelli sierici di vitamina B12 e la depressione. Risultati discordanti per genere vengono riportati da Gourgeon e colleghi (Gourgeon et al., *Eur J Clin Nutr* 2016), in uno studio con follow-up durato 3 anni su 1.368 soggetti, che mostra una riduzione del rischio di depressione solo nelle donne con un alto *intake* di vitamina B6.

FOLATI, GRAVIDANZA E DEPRESSIONE

Nonostante le donne in stato di gravidanza siano più suscettibili alle carenze nutrizionali a causa delle richieste del feto in crescita e continuino ad esserlo diversi mesi dopo il parto (Leung e Kaplan, *J Am Diet Assoc* 2009), solo recentemente si è iniziato a investigare il ruolo dei nutrienti, in relazione alla depressione, durante il periodo prenatale (Leung & Kaplan, *J Am Diet Assoc* 2009; Jans et al., 2010) e nel post-partum (Soh et al., *Acta Neuropsychiatrica* 2009; Strom et al., *Am J Psychiatry* 2009).

I risultati della letteratura sono discordanti: due studi effettuati durante il primo trimestre di gravidanza non mostrano correlazioni significative tra la presenza di sintomi depressivi e i livelli sierici di omocisteina e folati (Watanabe et al., *BioScience Trends* 2010; Lukose et al., *Matern Child Health J* 2014); l'*intake* alimentare di folati (Lewis et al., *Eur J Clin Nutr* 2012), di vitamina B12 e B6 (Watanabe et al., *Biosci Trends* 2010) e i livelli di folati nei globuli rossi (Blunden et al., *Ment Health Fam Med* 2012; Lukose et al., *Matern Child Health J* 2014).

Altri studi mostrano come bassi livelli di folato nel plasma a 26 e a 28 settimane di gestazione risultano associati alla depressione prenatale (Chong et al., *J Psychiatric Res* 2014), ma non alla depressione post-partum (Aishwarya et al., *Asian J Psychiatr* 2013; Chong et al.,

J Psychiatric Res 2014); mentre livelli significativamente elevati di omocisteina si riscontrano nelle donne affette da depressione post-partum rispetto ai controlli sia a 24-48 ore che a 6 mesi dal parto (Aishwarya et al., *Asian J of Psychiatry* 2013). Vi è una significativa correlazione negativa tra i livelli sierici di omocisteina e di serotonina (Aishwarya et al., *Asian J Psychiatr* 2013). Inoltre, donne con sintomi depressivi e bassi livelli di folati sierici presentano gravidanze brevi (38,6 settimane), un basso peso alla nascita del bambino (3,270 g) (Van Dijk et al., *Amer J Obstetr Gynecol* 2010).

Le concentrazioni plasmatiche di vitamina B12 durante la gestazione non risultano associate alla depressione perinatale (Chong et al., *J Psychiatric Res* 2014) e post-partum (Aishwarya et al., *Asian J Psychiatry* 2013).

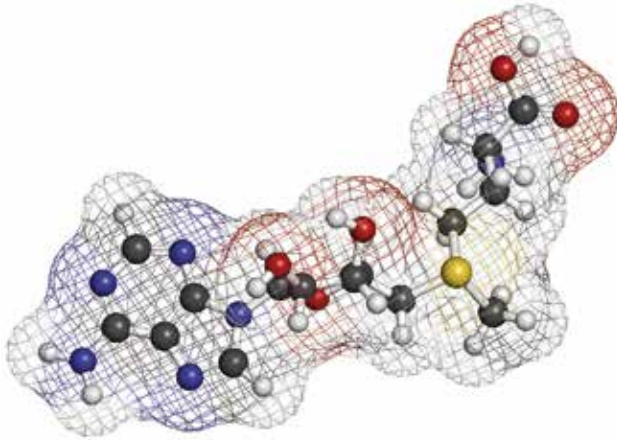
MTHFR

Gli omozigoti con genotipo MTHFR 667TT dispongono approssimativamente del 30% della normale attività enzimatica, mentre gli eterozigoti con la variante MTHFR 667CT presentano approssimativamente il 50% della normale attività enzimatica. La funzione enzimatica, può essere ripristinata con un adeguato *intake* di co-fattori vitaminici che risultano essere i folati (Marini et al., *Proc Natl Acad Sci USA* 2008).

Diversi studi e meta-analisi hanno dimostrato l'associazione tra la depressione e la variante MTHFR 667CT (Gilbody et al., *Am J Epidemiol* 2007; Peerbooms et al., *Brain Behav Immun* 2011; Wu et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; Deport et al., *Metab Brain Dis* 2014) mentre uno studio del 2014 non permette di stabilire questa correlazione (Lok et al., *J Affect Disord* 2014). Pazienti depressi identificati come resistenti al trattamento hanno una probabilità del 76% di presentare la variante MTHFR con una probabilità del 77% in eterozigosi (Duprey, *Neuropsychiatry* 2016).

FOLATI E SAME: RAPPORTO CON I FARMACI AD

Gli studi di letteratura suggeriscono come una diminuzione dei livelli di folati sierici risulti associata a una diminuzione di efficacia dei farmaci antidepressivi (Lazarou & Kapsou, *Comp Ther Clin Prat* 2010) mentre un'in-

S-adenosyl-L-methionine

tegrazione di folati può migliorare l'efficacia di alcuni farmaci antidepressivi, portando a una riduzione della severità dei sintomi depressivi rispetto al solo utilizzo degli antidepressivi, migliorando l'outcome dei pazienti e riducendo il tempo di ospedalizzazione.

In particolare, l'aggiunta di 15 mg / giorno di L-metilfolato può costituire un trattamento sicuro, efficace e relativamente ben tollerato in pazienti con disturbo depressivo maggiore che mostrano una parziale o nulla risposta agli inibitori selettivi del reuptake di serotonina (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, SSRI) (Papakostas et al., *Am J Psychiatry* 2012) o alla terapia antidepressiva in monoterapia dimostrando una remissione prolungata (Zalecka et al., *J Clin Psychiatry* 2016). Inoltre, l'integrazione con L-metilfolato mostra tassi di aderenza significativamente più elevati rispetto all'integrazione di un antipsicotico di seconda generazione (Wade et al., *J Manag Care Pharm* 2014).

Il SAME in monoterapia nel trattamento della depressione mostra una riduzione dei sintomi depressivi comparabile con gli antidepressivi triciclici, con una significativa riduzione dei sintomi depressivi nel 66% dei pazienti, rispetto alla riduzione del solo 22% osservata utilizzando solo imipramina.

La recente letteratura supporta l'utilizzo del SAME in aggiunta agli antidepressivi per ridurre i sintomi depressivi (Sarris et al., *Am J Psychiatry* 2016), osservabile an-

che con una riduzione o scomparsa dei punteggi HAM-D (Papakostas et al., *Am J Psychiatry* 2010). Inoltre, nei pazienti non-responder o parzialmente responsivi agli SSRI o alla venlafaxina, un'aggiunta tra 800 e 1600 mg/die di SAME per 6 settimane mostra tassi di riduzione del 50% e remissione del 43% dei punteggi della *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS).

NAC

L'N-acetilcisteina (NAC) è il precursore del glutatone con potente attività antiossidante, proneurogenesi e antiinfiammatoria. NAC è stato dimostrato migliorare sia la sintomatologia depressiva sia il funzionamento socio-relazionale e lavorativo nei soggetti affetti da depressione, con una buona tollerabilità. Ciononostante, non esiste una consistente convergenza di evidenze in tale effetto benefico di NAC nel disturbo depressivo. Infatti, parzialmente discordanti risultano essere i risultati ottenuti da Berk e colleghi che hanno mostrato maggiori tassi di remissione ed efficacia nei pazienti trattati con NAC rispetto ai controlli a 16 settimane, ma non a 12 settimane (Berk et al., *J Clin Psychiatry* 2014). Una recente review del 2016 conferma che la somministrazione di NAC migliora i sintomi depressivi e mostra una buona tollerabilità nei soggetti affetti da disturbi psichiatrici (Fernandes et al., *J Clin Psychiatry* 2016).

Oltre a manifestare effetti di miglioramento sull'umore, NAC ha dimostrato possedere una azione come modulatore della cognizione in vari disturbi neuropsichiatrici e non solo. Infatti, nonostante l'ampia eterogeneità di informazioni presenti nella letteratura su questo argomento, una recente revisione sistematica ha concluso che miglioramenti significativi delle prestazioni cognitive sono stati osservati dopo trattamento con NAC sia in soggetti sani che in soggetti affetti da patologie neurodegenerative (malattia di Alzheimer) e psichiatriche (schizofrenia e disturbo bipolare) (Skvarc et al., *Neurosci Behav Rev* 2017). Tuttavia, per meglio comprendere la reale efficacia di NAC come modulatore della cognizione saranno necessarie ulteriori ricerche in soggetti clinicamente ben caratterizzati e affetti da disturbi in cui lo stress ossidativo e la neuroinfiammazione giocano un ruolo fisiopatologico chiave (come nei disturbi depressivi). ●

Farmacogenetica e Depressione

Francesco Oliva, Giuseppe Maina

Università degli Studi di Torino - Polo didattico San Luigi Gonzaga di Orbassano, Torino

■ Il disturbo depressivo maggiore è una patologia psichiatrica cronica caratterizzata da un'elevata prevalenza *lifetime* (dall'1,0% in Repubblica Ceca al 16,9% negli Stati Uniti (Kessler RC et al., *Annu Rev Public Health* 2013) e da alti tassi di morbilità e mortalità (Kessler RC et al., *JAMA* 2003). Attualmente, questo disturbo è riconosciuto come una delle principali cause di disabilità a livello mondiale (GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet Lond Engl* 2017), ed ottimizzarne la prevenzione ed il trattamento è considerato un obiettivo prioritario di interesse internazionale (Chisholm D et al., *Lancet Lond Engl* 2007).

L'impiego di farmaci antidepressivi, nelle forme moderate e gravi di depressione, è da considerarsi un trattamento di prima linea ed è un'opzione terapeutica da tenere in considerazione, insieme ad altri tipi di interventi, anche nei casi di lieve gravità (Kennedy SH et al., *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2016).

Tuttavia, nonostante le numerose molecole attualmente disponibili in commercio, il tasso di risposta ai farmaci antidepressivi resta non ottimale, attestandosi circa sul 50% (Papakostas GI et al., *J Clin Psychiatry* 2009), ed il loro impiego è gravato da un'incidenza di effetti collaterali che può arrivare al 55% (Papakostas GI, *J Clin Psychiatry* 2008).

I risultati di uno dei più grandi studi sul trattamento del disturbo depressivo maggiore, il Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), mostrano che solo un 30% dei pazienti manifesta una risposta clinicamente apprezzabile al primo intervento farmacologico, mentre il tasso cumulativo di remissione, considerati i diversi interventi sequenziali, si attesta sul 67% (Sinyor M et al., *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2010).

Sebbene diversi fattori possano essere cruciali nel de-

terminare la risposta di un paziente ad un determinato farmaco, ad esempio la gravità della patologia in considerazione, la dieta o l'interazione con altri principi attivi contestualmente assunti, la genetica di un individuo gioca un ruolo fondamentale nel determinare variazioni nella metabolizzazione di una sostanza o nell'interazione di una molecola con il suo bersaglio (Hamburg MA & Collins FS, *N Engl J Med* 2010).

La farmacogenetica, termine coniato nel 1959 da Friederich Vogel, studia proprio l'interazione fra la genetica di un individuo e la sua risposta ai farmaci ed ha come obiettivo principale la personalizzazione del trattamento, ossia l'individuazione della migliore terapia farmacologica per ogni singolo, particolare individuo (Vogel F, *Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde* 1959).

La ricerca in campo farmacogenetico ha trovato la sua più ampia espressione in ambito oncologico, dove terapie dirette da informazioni di natura genetica sono considerate ormai fondamentali come standard di cura in numerose patologie neoplastiche (Gonzalez de Castro D et al., *Clin Pharmacol Ther* 2013).

Per quanto riguarda il trattamento con farmaci antidepressivi, fattori genetici sembrano contribuire in modo considerevole alla variabilità interindividuale (42-50%) nella risposta alla terapia farmacologica e nell'insorgenza di effetti collaterali (Crisafulli C et al., *Front Pharmacol* 2011; Tansy KE et al., *Biol Psychiatry* 2013).

Questa variabilità è da attribuirsi a elementi sia farmacocinetici sia farmacodinamici. Per quanto riguarda il versante farmacocinetico, le isoforme 2D6, 2C19, 2C9, 1A2, 3A4/3A5 e 2B6 del citocromo P450 sembrerebbero essere coinvolte nel metabolismo degli antidepressivi sebbene con notevoli differenze da una molecola antide-

TABELLA

ISOFORME CYP450 COINVOLTE NEL METABOLISMO DEGLI ANTIDEPRESSIVI E RELATIVI SUBSTRATI

CYP450	2D6	2C19	2C9	1A2
Substrati	Paroxetina	Sertralina	Fluoxetina	Paroxetina
	Venlafaxina	Citalopram	Triciclici	Fluvoxamina
	Fluoxetina	Escitalopram	Venlafaxina	Escitalopram
	Citalopram	Moclobemide	Mirtazapina	Agomelatina
	Mirtazapina	Triciclici		
	Triciclici			

pressiva all'altra (Tabella; Wu-Chou AI et al., *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy 2016*). Tuttavia le variazioni alleliche delle isoforme CYP 2D6 e del CYP 2C19 sembrerebbero comportare le modificazioni più significative del profilo di metabolizzazione delle molecole antidepressive con evidenti risvolti clinici (Wu-Chou AI et al., *Melatonin, Neuroprotective Agents and Antidepressant Therapy 2016*; Kirchheiner J et al., *Mol Psychiatry 2004*).

Sebbene la ricerca in campo farmacogenetico si sia sviluppata soprattutto in senso farmacocinetico, dato il minor numero di geni coinvolti nel determinare variazioni fenotipiche con rilevabili risvolti clinici, nella farmacogenetica degli antidepressivi anche la componente farmacodinamica ha una certa rilevanza, soprattutto considerando variazioni alleliche dei geni codificanti il polipeptide Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF; Niitsu T et al., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2013*).

A fronte della mole di evidenze riscontrate e riportate in letteratura, esiste un forte razionale biologico nel considerare l'integrazione di informazioni di tipo farmaco-

genetico nella propria pratica clinica (Mrazek DA et al., *JAMA 2011*).

Con il progredire degli sviluppi informatici e tecnologici, le analisi di tipo genetico stanno, col passare degli anni, vedendo una notevole riduzione dei prezzi di realizzazione. Questo ha portato allo sviluppo di diversi test genetici, disponibili per impiego clinico, venduti anche direttamente ai professionisti. L'impiego di questi strumenti sta conoscendo un utilizzo crescente: il numero di test farmacogenetici effettuati è raddoppiato tra il 2012 ed il 2014 e si calcola che sia nuovamente raddoppiato nel 2015 (Gardner KR et al., *Psychiatry J 2014*).

Le evidenze sull'utilità clinica di indagini di tipo farmacogenetico nella pratica clinica psichiatrica, in particolare per quanto riguarda il trattamento farmacologico del disturbo depressivo maggiore e dell'impiego di farmaci antidepressivi più in generale, sono ormai abbondanti (Bousman CA et al., *BMC Psychiatry 2017*).

Sebbene non esistano ancora delle linee guida circa le indicazioni e l'appropriatezza dell'impiego nella quotidiana pratica clinica di test farmacogenetici specifici per i farmaci antidepressivi, la letteratura scientifica re-

cente inizia a fornire dei consigli pratici per l'impiego dei test attualmente disponibili in commercio (*Bousman CA et al., Lancet Psychiatry 2016*).

Tuttavia, una recente revisione sistematica ha preso in analisi tutti i trial clinici e gli studi di costo-beneficio condotti sui test farmacogenetici nel trattamento del disturbo depressivo maggiore evidenziandone alcune criticità (*Rosenblat JD et al., J Clin Psychiatry 2017*). Sebbene la maggior parte dei trial clinici mostrino risultati promettenti, molti di essi presentano dei limiti considerevoli. La maggior parte di essi non presenta un appropriato gruppo di controllo, non è stato condotto in cieco o non presenta un'adeguata randomizzazione. Inoltre, si tratta di studi finanziati dalle aziende produttrici dei test, e gli autori sono sottoposti a conflitti d'interesse che inficiano l'obiettività scientifica dei risultati.

Per quanto riguarda gli studi incentrati sul rapporto costo-beneficio, i risultati sono abbastanza discordanti, anche sulla base delle differenze nel livello economico e della spesa sanitaria dei diversi paesi presi in considerazione (*Olgati P et al., Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2012*).

Inoltre, se da un lato alcuni studi mostrano che i test farmacogenetici possano non essere convenienti (*Hornberger J et al., Am J Manag Care 2015*), lo sviluppo tecnologico e l'abbattimento dei costi di queste procedure è in continuo aggiornamento: in pochi anni il prezzo di un'analisi precedentemente anche molto costosa potrebbe ridursi notevolmente, rendendo obsoleta una valutazione costo-beneficio anche relativamente recente.

Tra gli studi relativi all'efficacia dei test farmacogenetici, uno in particolare (*Brennan FX et al., Prim Care Companion CNS Disord 2015*) si presenta effettivamente valido, essendo randomizzato, controllato e condotto in doppio cieco. Lo studio mostrava un aumento statisticamente significativo delle remissioni cliniche nel gruppo di pazienti sottoposti ad indagine farmacogenetica di tipo farmacocinetico. Tuttavia, nonostante tutti i pazienti fossero trattati con farmaci antidepressivi, non tutti erano però affetti da disturbo depressivo maggiore, poiché alcuni erano sottoposti a trattamento farmacologico con farmaci antidepressivi per un disturbo d'ansia.

Due altri studi randomizzati e controllati sull'impiego di test farmacogenetici nel trattamento del disturbo de-

pressivo maggiore confermavano un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo di intervento, ossia quello in cui la scelta del farmaco prescritto era guidata da informazioni di natura farmacogenetica, rispetto ai controlli. Tuttavia, entrambi questi studi erano monocentrici e condotti su campioni esigui, rispettivamente di 51 (*Winner JG et al., Discov Med 2013*) e di 148 (*Singh AB, Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol 2015*).

Uno studio ancora più recente (*Pérez V et al., BMC Psychiatry 2017*), non incluso nella revisione sistematica sopra citata, anch'esso randomizzato, controllato e condotto in doppio cieco, ha mostrato a dodici settimane un tasso di risposta significativamente più elevato nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore in cui la scelta del farmaco era stata guidata da un test farmacogenetico di ultima generazione (47,8% vs 36,1%, $p = 0,048$; OR = 1,62 [95%CI 1,00-2,61]). Inoltre, anche la frequenza d'insorgenza e la gravità degli effetti collaterali erano inferiori nel gruppo d'intervento (68,5% vs 51,4%, $p = 0,026$; OR = 2,06 [95%CI 1,09-3,89]). Considerando l'ampio campione di pazienti inclusi (N = 316) e la completezza del test farmacogenetico impiegato basata su principi farmacocinetici e farmacodinamici (Neurofarmagen[®], AB-Biotics SA, Barcelona, Spain), questo studio è da considerarsi sicuramente come uno dei più informativi rispetto all'impiego dei test farmacogenetici ideati per la valutazione del trattamento del disturbo depressivo maggiore.

In conclusione, sebbene esista una consistente e recente letteratura attestante l'efficacia dei test farmacogenetici nel migliorare la risposta alla terapia e nel ridurre l'insorgenza di effetti collaterali nel trattamento con farmaci antidepressivi dei pazienti con diagnosi di disturbo depressivo maggiore, i risultati andrebbero confermati da altri studi di alto livello qualitativo.

Inoltre, revisioni più frequenti dovrebbero essere condotte sui rapporti costo-beneficio di questi importanti strumenti, tenendo conto della loro rapida evoluzione e dell'altrettanto repentina riduzione dei prezzi. Infine, dovrebbero essere al più presto redatte valutazioni sull'appropriatezza concernente il loro impiego che possano fornire indicazioni chiare sulle modalità di applicazione nella realtà clinica quotidiana del medico psichiatra. ●

S-Adenosylmethionine (SAME) for Neuropsychiatric Disorders: A Clinician-Oriented Review of Research. Sharma A, et al. J Clin Psychiatry. 2017 Jun;78(6):e656-e667

Federica Pinna, Bernardo Carpiello

Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica,
Università degli Studi di Cagliari;
Struttura Complessa di Psichiatria,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

La S-adenosil metionina (SAME) è un coenzima coinvolto nella biosintesi di svariati ormoni e neurotrasmettitori e viene utilizzata da oltre 30 anni in Europa per il trattamento di patologie psichiatriche e mediche. Rientra nell'ambito della medicina alternativa, complementare ed integrativa (Complementary, Alternative and Integrative Medicine - CAIM) che include una vasta gamma di trattamenti (biologici, psicologici e mente-corpo), tra cui i nutraceutici, utilizzati per migliorare le pratiche della medicina convenzionale.

Una carenza di SAME nel liquor è stata riportata in pazienti con rari difetti ereditari nel metabolismo dei folati e della metionina, nonché in malattie più comuni come i disturbi depressivi, la demenza di Alzheimer, il morbo di Parkinson e l'infezione da HIV. Carenze di acido folico e vitamina B12, co-fattori fondamentali nella sintesi di SAME, possono spiegare la riduzione dei suoi livelli, in particolare nei pazienti con depressione e demenza. Gli studi hanno dimostrato che in seguito a trattamento sia orale che parenterale con SAME, l'attraversamento della barriera emato-encefalica ne aumenta i livelli liquorali.

Nel trattamento del disturbo depressivo maggiore le prove di efficacia e sicurezza a supporto dell'uso di SAME in monoterapia e in aggiunta ad altri antidepressivi appaiono promettenti, seppur limitate, con un'efficacia in alcuni casi paragonabile a quella di diversi antidepressivi, per quanto si rendano necessari confronti con antidepressivi di nuova generazione. Oltre alla depressione, evidenze preliminari suggeriscono un ruolo della SAME nel migliorare la sintomatologia in alcuni disturbi neurocognitivi, nell'abuso di sostanze, nelle psicosi, oltre che in diverse condizioni mediche in comorbidità. Non sono invece stati identificati studi specifici sull'uso della SAME nei

principali disturbi d'ansia. Se da un lato, tuttavia, il trattamento con la SAME appare promettente in molteplici condizioni neuropsichiatriche, la mole di evidenze appare limitata, anche in relazione all'eterogeneità degli studi disponibili e ai bias metodologici che limitano l'interpretazione del significato clinico dell'utilizzo della SAME nei disturbi neuropsichiatrici. Allo stesso tempo, i risultati incoraggianti che emergono dagli studi supportano ulteriori ricerche cliniche in quest'ambito volte a delineare ulteriormente il ruolo della SAME nel trattamento delle condizioni neuropsichiatriche. Va inoltre precisato che le revisioni cliniche spesso non includono studi su pazienti con condizioni mediche o trattamenti farmacologici concomitanti, aspetto, questo, che porta a trascurare le opportunità cliniche di l'utilizzo della SAME. I pazienti depressi presentano, infatti, un'ampia gamma di condizioni in comorbidità, terapie concomitanti ed effetti indesiderati correlati ai farmaci. L'associazione con la SAME può migliorare i sintomi associati a patologie quali epatopatie, artrosi, fibromialgia e deterioramento cognitivo. In dati attualmente disponibili suggeriscono che la SAME, rispetto ai trattamenti psicofarmacologici convenzionali, può determinare minori e meno rilevanti effetti indesiderati, non si associa, ad esempio, a disfunzioni sessuali o incremento ponderale, tra le cause più comuni di interruzione di un trattamento con antidepressivi, è meno probabile che sia potenzialmente letale nei pazienti a rischio di overdose nei tentativi di suicidio, si associa ad una maggiore maneggevolezza in termini di interazioni farmacologiche, né sono stati segnalati casi di morte per sovradosaggio. Inoltre, la SAME può prevenire o avere un impatto positivo sugli effetti indesiderati determinati da altri farmaci, come le disfunzioni epatiche e sessuali. Tenuto conto dei dati preliminari, che suggeriscono che la SAME potrebbe rappresentare un trattamento promettente in un certo numero di condizioni neuropsichiatriche e malattie mediche concomitanti, un'esplorazione dell'intera gamma dei suoi potenziali benefici, mediante studi clinici controllati, si rende necessaria ed è raccomandata. In ogni caso i pazienti dovrebbero essere sempre scoraggiati rispetto ad un'autogestione della loro depressione e dovrebbero essere stimolati a ricercare una valutazione specialistica prima di intraprendere un qualsiasi trattamento, anche laddove si tratti di medicina alternativa, complementare ed integrativa. Molti pazienti con disturbi mentali utilizzano, infatti, questi approcci per lo più in assenza di una supervisione medica. Una maggiore conoscenza e comprensione delle evidenze a sostegno dell'efficacia di alcuni di questi trattamenti consentirà ai medici intervenenti integrativi più appropriati alla luce delle evidenze. ●

N-Acetilcisteina (NAC) in psichiatria: evidenze cliniche e potenziali sviluppi

Giovanni Martinotti^{1,2}, Mariangela Corbo¹, Massimo Di Giannantonio¹

1. Dipartimento di Neuroscienze, Imaging, Scienze Cliniche, Università "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara, Italia

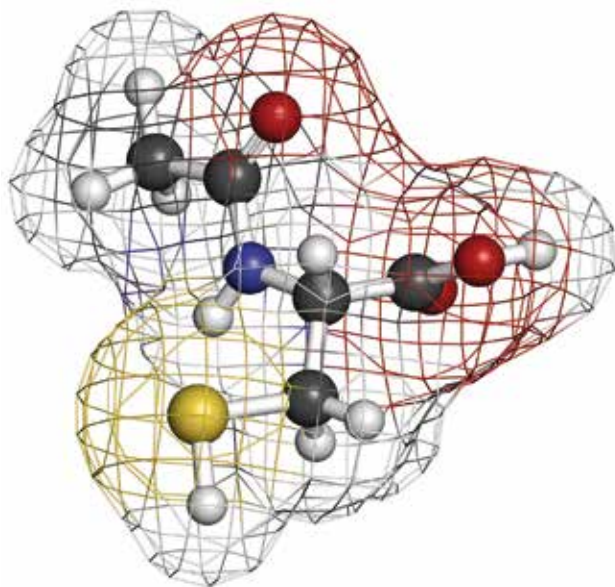
2. Department of Pharmacy, Pharmacology, Clinical Sciences, University of Hertfordshire, Herts, UK

L'uso di N-Acetilcisteina (NAC) in psichiatria (*Minarini A et al., Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017*) è un tema di grande attualità, come dimostrato dalla crescita esponenziale dei lavori inerenti l'argomento e dall'attenzione mostrata da autori e riviste top ranking. L'N-acetilcisteina è un precursore dell'aminoacido cisteina, che è necessario per la sintesi di glutazione, il principale antiossidante presente nell'encefalo. L'utilizzo di NAC è presente da tempo in medicina ed è comunemente usata in diverse condizioni cliniche: in particolare, L'N-acetilcisteina ha un'indicazione come antidoto nell'avvelenamento da paracetamolo/acetaminofene, come un mucolitico nella BPCO e in altre condizioni infiammatorie delle vie aeree, e ha un ruolo nella prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto.

Nell'ambito degli studi sul ruolo dello stress ossidativo e dell'infiammazione nell'eziologia dei disturbi psichiatrici, L'N-acetilcisteina è stata candidata come possibile nuovo agente terapeutico in add-on alla psicofarmacoterapia in uso. Dal punto di vista neurobiologico oltre alla sua attività antiossidante, L'N-acetilcisteina modula l'attività del trasportatore del glutammato, il più importante neurotrasmettitore eccitatorio del Sistema Nervoso Centrale. Nello specifico la cisteina extracellulare generata dall'N-Acetilcisteina viene trasportata all'interno della cellula mentre il glutammato intracellulare viene trasportato fuori dalla stessa attraverso il trasportatore cisteina/glutammato. Il ripristino dei livelli extracellulari di glutammato aumenta l'attivazione tonica degli autorecettori metabotropici mGluR2/3, che sono per lo più presinaptici, e inibisce la neurotrasmissione glutammatergica e l'eccitotossicità. Inoltre l'N-Acetilcisteina è un agente chelan-

te per i metalli pesanti, riduce i marker infiammatori, è protettivo rispetto agli effetti derivanti da disfunzioni mitocondriali, inibisce l'apoptosi, favorisce la neurogenesi e promuove la sopravvivenza neurale (*Berk M et al., Trends Pharmacol Sci 2013*). In aggiunta, occorre considerare che lo spettro delle attività biochimiche di NAC inerenti il SNC è ancora più ampio e scarsamente esplorato nelle sue potenzialità, con la presenza di iniziali evidenze di elevato valore euristico sia in ambito preclinico che in clinica, con ricadute psichiatriche di rilevante interesse. Nonostante ciò, esistono contraddizioni ed elementi da chiarire. Ad esempio, in alcune condizioni, l'N-Acetilcisteina può potenzialmente agire paradossalmente come pro-ossidante, precipuamente se usato in assenza o in eccesso di stress ossidativo; infatti, in queste condizioni, l'N-Acetilcisteina può auto-ossidarsi e comportarsi come un ossidante. Inoltre, da alcuni gruppi è ancora dibattuta la teoria secondo la quale NAC possa passare la barriera emato-encefalica ed avere un effetto clinicamente significativo, come anche manca allo stato attuale una chiara dimostrazione della capacità di NAC in via orale di elevare il livello di glutazione nel cervello umano (*Samuni Y et al., Biochimica et biophysica acta 2013*).

Tornando alla clinica psichiatrica è bene chiarire che la gran parte degli studi pubblicati concerne l'area dei disturbi dell'umore, nello specifico il comparto depressivo. È stata recentemente pubblicata una review (*Fernandes BS et al., J Clin Psychiatry 2016*) sull'argomento in cui sono stati analizzati studi clinici controllati e randomizzati in doppio cieco che comparavano l'efficacia dell'N-Acetilcisteina a quella del placebo sulla riduzione dei sintomi depressivi. Sono stati presi in considerazione 5 studi per un totale di 574 soggetti che presentavano sintomi depressivi in fase di arruolamento con dosi di NAC tra 2 e 3 mg/die. In tre studi sia l'N-Acetilcisteina che il placebo erano somministrati in add-on a terapie già in corso, mentre in due studi costituivano il medicamento principale ma sempre all'interno di una polifarmacoterapia. Globalmente le evidenze mostrano come l'N-Acetilcisteina sia risultata moderatamente (significativo $p < 0,01$ sui di diverse scale valori scale) più efficace del placebo nel ridurre i sintomi depressivi valutati con i punteggi MADRS e HDRS e in grado di migliorare il funzionamento globale dopo un periodo di somministra-



N-Acetilcisteina (NAC)

zione compreso tra 12 e 24 settimane. In termini eziopatogenetici, secondo gli autori della review, l'efficacia dell'*N*-Acetilcisteina nel ridurre i sintomi depressivi si può ricondurre all'intervento di quest'ultima nella modulazione di alcuni sistemi implicati nella genesi della depressione quali l'infiammazione, lo stress ossidativo, la neurotrasmissione glutammatergica e dopaminergica, l'apoptosi, la neurogenesi e la biogenesi mitocondriale (Berk M et al., *Trends Pharmacol Sci* 2013).

Un altro importante campo dove si è riscontrato un potenziale vantaggio dell'utilizzo di NAC è nel campo dei disturbi da uso di sostanze. Nello specifico, Duailibi e colleghi (Duailibi MS et al., *Am J Addict* 2017) in una recente review riportano un possibile effetto dell'*N*-Acetilcisteina nel ridurre il craving. Sono stati presi in considerazione 7 studi in cui il campione analizzato faceva uso di sostanze diverse, tra cui caffeina, cannabinoidi e altre sostanze stimolanti. L'effetto di riduzione del craving, risultato come consistente e significativo, sarebbe riconducibile alla modulazione dei trasportatori di glutammato presenti nel nucleo accumbens e all'aumento dell'espressione del trasportatore GLT1 (Glial Glutamate transporter) che a seguito di uso cronico di sostanze su-

bisce una *Down-regulation*. Anche in questo ambito gli studi parlano di dosaggi compresi tra 1,2 - 3,6 gr/die, divisi in più somministrazioni giornaliere. Questo dosaggio è consistentemente maggiore rispetto all'uso on-label che viene comunemente fatto con NAC nella BPCO e in altre patologie associate.

Rispetto ad altri campi di interesse psicopatologico si segnalano alcuni studi che suggeriscono l'utilizzo di NAC nei soggetti con condotte di tipo autolesivo. Questi contributi riguardano sia l'utilizzo negli adolescenti che nell'età adulta e concernono casi di disturbi dell'umore, addiction e disturbi con perdita del controllo degli impulsi e/o condotte compulsive (Cullen KR et al., *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2017).

In relazione alla numerosità degli studi su NAC si evidenzia un discreto profilo di sicurezza, con ridotta manifestazione di eventi avversi maggiori, se non ad alte dosi e transitoria presenza di eventi avversi di minore entità come disturbi gastrointestinali, dolori muscolari, cefalee e disturbi dermatologici (LaRowe SD et al., *Am J Addict* 2006).

In conclusione, l'*NAC* è una molecola di indubbio potenziale in ambito psichiatrico, con discrete ma non conclusive evidenze nel campo dei disturbi depressivi e dell'addiction. Occorre considerare che benché i sintomi depressivi siano molto diffusi e ben studiati, il loro decorso spesso è cronico e ricorrente e le opzioni farmacologiche che assicurano una completa remissione sono ancora non sufficienti e spesso associate ad effetti avversi. Anche nel caso dei disturbi da uso di sostanze, in crescita continua nella popolazione generale, mancano strategie di cura efficaci e standardizzate. È importante dunque aprirsi in questi casi a nuove forme di approccio farmacologico magari andando a considerare come target non tanto le categorie diagnostiche ma soffermarsi su singoli fenomeni e singole dimensioni psicopatologiche legate al funzionamento neurobiologico (es. compulsività/impulsività, irritabilità, deflessione del tono timico, craving). Dai dati disponibili, tenendo conto della scarsità di trattamenti alternativi e dal profilo di sicurezza, ci si aspetta che nel futuro lo spazio dedicato allo studio ed all'utilizzo di *N*-Acetilcisteina in ambito psichiatrico sia più ampio e possa portare al miglioramento degli interventi psicofarmacologici. ●

Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial.
Pérez V et al. BMC Psychiatry. 2017; 17(1):250

Camilla Callegari, Alessandra Gasparini, Marta Ielmini

Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Psichiatria
 Università degli Studi dell'Insubria, Varese

Il Disturbo Depressivo Maggiore è una delle principali cause di disabilità a livello mondiale. Nonostante l'ampio spettro di farmaci antidepressivi, i tassi di risposta alla terapia e di remissione della sintomatologia non sono ottimali. Negli ultimi decenni diversi studi hanno evidenziato l'importanza dei polimorfismi genetici nel determinare la risposta alle terapie psicofarmacologiche: variazioni a carico dei geni coinvolti nel metabolismo dei farmaci sarebbero responsabili di circa il 42% della variabilità nella risposta ai trattamenti antidepressivi. L'utilizzo dei test farmacogenetici, secondo recenti dati di letteratura, si sta rivelando uno strumento utile per orientare il clinico alla scelta del trattamento farmacologico ottimale, sia in termini di efficacia terapeutica, sia in termini di tollerabilità e sicurezza.

Lo studio multicentrico, randomizzato controllato, in doppio cieco, di Pérez et al. (2017), che valuta i test farmacogenetici come guida alla scelta della farmacoterapia, ha evidenziato come la prescrizione di una terapia antidepressiva, se basata sull'analisi farmacogenetica, sia associata a maggiore efficacia clinica e a meno effetti collaterali. In 18 ospedali spagnoli sono stati reclutati 316 pazienti, affetti da Disturbo Depressivo Maggiore secondo i criteri del DSM-IV-TR, indagati con il test Neurofarmagen® che, sviluppato in collaborazione con la AB-Biotics SA, consente, da un campione di saliva, l'analisi dei polimorfismi genetici legati alla farmacocinetica e alla farmacodinamica di oltre 50 principi attivi impiegati in psichiatria e in neurologia. La randomizzazione mediante software ha assegnato i pazienti a due gruppi: gruppo PGx-guided, i cui psichiatri curanti ricevevano il codice di accesso ai risul-

tati del test per poter modificare la terapia concordemente al profilo farmacogenetico del paziente; gruppo di controllo (TAU - Treatment as usual), i cui psichiatri curanti non avevano accesso ai risultati fino a conclusione dello studio. Gli psichiatri prescrittori hanno effettuato in cieco controlli a 6 e 12 settimane valutando la risposta alla terapia ed eventuali effetti collaterali con le scale: HDRS-17, FIBSER, CGI-S, SDI, SATMED-Q. Interviste telefoniche in doppio cieco, somministrando la *Patient Global Impression of Improvement* (PGI-I) scale, sono state condotte a 4, 8 e 12 settimane senza il riscontro di differenze statisticamente significative negli scores a 4 e 8 settimane; a 12 settimane il numero dei pazienti la cui condizione è "migliorata" o "molto migliorata" è risultato significativamente più elevato nel gruppo PGx-guided rispetto al gruppo di controllo TAU (47.8% vs 36.1%; $p = 0.476$). I pazienti del gruppo PGx-guided hanno ottenuto una maggiore riduzione dei punteggi sia alla HDRS-17, sia alla CGI-S, a 6 e 12 settimane, rispetto ai pazienti del gruppo di controllo. Nei pazienti che avevano riferito effetti collaterali al T0, la probabilità di una maggiore tollerabilità della terapia, valutata come un punteggio alla FIBSER ≤ 2 , è risultata maggiore nei soggetti la cui terapia era stata modificata concordemente al test rispetto al gruppo di controllo, sia a 6 sia 12 settimane (68.5% vs 51.4%; $p = 0.026$).

Anche nel panorama italiano, i lavori di Ielmini et al. effettuati con lo stesso test farmacogenetico Neurofarmagen® AB-Biotics SA (Minerva Psichiatrica, 2018; Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2018) sembrano confermare i risultati del gruppo di ricerca spagnolo. Sia il primo lavoro riportante risultati preliminari di un campione limitato di pazienti, sia il secondo lavoro, il primo studio italiano sul ruolo dei test farmacogenetici a supporto della prescrizione di una terapia personalizzata per il trattamento dei disturbi affettivi, mostrano risultati in linea con quello spagnolo e confermano l'utilità dei test farmacogenetici nell'orientare i clinici nella scelta terapeutica più efficace e tollerabile, che migliori di conseguenza anche l'aderenza alla farmacoterapia.

Al fine di confermare le evidenze descritte è attualmente in corso l'ampliamento e il follow up a medio e lungo termine dei pazienti valutati e il reclutamento di pazienti con differenti spettri diagnostici. Tra i prossimi obiettivi vi è inoltre il confronto di dati di ordine farmaco-economico da effettuarsi attraverso un'analisi "mirror" a 12 mesi prima e dopo l'effettuazione del test farmacogenetico, al fine di determinare il vantaggio, in termini di accesso ai servizi di urgenza e di giornate di ricovero ospedaliero. ●

Web based psychotherapies

Enrico Zanaldi

Direttore Dipartimento Interaziendale di Salute Mentale (DISM) ASL T03 & A.O.U. San Luigi Gozaga, Collegno, Torino;
Segretario della Società Italiana di Psichiatria (SIP) 2015/18

■ L'utilizzo di internet nei paesi economicamente sviluppati aumenta l'accessibilità ad opportunità educative e social (*Callan JA et al., Elsevier Inc 2017*). Internet consente il trasferimento di contenuti digitali attraverso dispositivi elettronici che possono essere utilmente impiegati come strumenti di telemedicina (*Moock JJ, Frontiers in public health 2014*). Quest'ultima permette il trasferimento di immagini, informazioni e terapie; in ambito psichiatrico permette di effettuare interventi di psicoterapia sia diretti o sincroni, con lo psicoterapeuta in Videoconferenza (VC), sia asincroni, attraverso strumenti che il paziente potrà utilizzare nei momenti a lui più consoni. Lo sviluppo di internet e il largo impiego di smartphone e dispositivi simili, facilitano la diffusione della telepsichiatria (*Yellowlees P et al., International Review of Psychiatry 2015*). Questa favorisce l'accessibilità alle cure e il rispetto delle esigenze del paziente; incrementa infine l'auto-gestione delle patologie, poiché molte persone possono accedere a informazioni e opzioni di trattamento da cui prima erano escluse (*Ashcroft et al., Psychiatric Annals 2016*). Internet ospita un gran numero di risorse di salute mentale, spaziando da forum di supporto sociale a materiali di auto-aiuto, psicoeducazione fino a veri e propri servizi terapeutici online (*Van't Hof et al., CNS spectrums 2009*). La telepsichiatria sembra essere quindi una risposta alle esigenze della società attuale (*Chakrabarti S., World J Psychiatr 2015*). Tutte le modalità di trasmissione di informazioni di salute mentale con internet sono considerate *e-mental health*.

L'incremento della patologia depressiva lieve o moderata con indicazione a trattamenti di tipo psicoterapeutico, ha indotto la Comunità Europea a investire sulla sperimentazione MasterMind che ha impiegato in 11 paesi europei due strumenti di telemedicina su pazienti affetti da depressione, allo scopo di verificarne il rapporto costo/efficacia e l'efficienza (*Vis et al., The Authors 2015*). Sono state impiegate la psicoterapia cognitivo comportamentale computerizzata (eCBT) somministrata via web, e la VC nell'ambito della collaborazione tra Medici di Medicina Generale (MMG) e gli Psichiatri. I MMG

sono stati compresi perché i pazienti con depressione lieve o moderata sono in cura dai MMG dove solo il 50% viene correttamente diagnosticato (*Mitchell et al., The Lancet 2009*); laddove la diagnosi risulta corretta, molto spesso la psicoterapia specifica non è disponibile, oppure non viene prescritta correttamente la farmacoterapia (*Pinto-Meza A et al., Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2011*).

La terapia cognitivo comportamentale via web (eCBT) è un tipo di intervento raccomandato dalle linee guida (*NICE 2009 - CG90, National Institute for Health and Clinical Excellence*). Nel nostro sito (ASL T03), è stato adottato il web-software *iFightDepression*[®] (<https://tool.ifightdepression.com>) composto da sei moduli. Ogni modulo si compone di informazioni scritte, associate ad esercizi che si completa in 40 minuti; i fogli di lavoro per consolidare l'apprendimento e promuovere l'auto-monitoraggio incoraggiano il paziente a lavorarci ancora per una settimana; l'intero programma viene effettuato in 8 settimane. Su 165 pazienti che hanno iniziato il trattamento, 125 lo hanno terminato mentre 40 (24,2%) sono stati considerati drop out. Il tasso di drop-out risulta in sintonia con l'esperienza dei trattamenti con altri web software eCBT. Tra i pazienti reclutati, quelli giovani che possedevano migliori abilità informatiche hanno avuto un'esperienza più soddisfacente dal trattamento. Al termine del trattamento, la riduzione della sintomatologia depressiva è stata significativa dell'efficacia degli strumenti impiegati, tuttavia non sufficiente a determinare la totale scomparsa di tutti i sintomi depressivi. Non si sono riscontrate significative differenze di efficacia tra i pazienti trattati con la sola eCBT e quelli trattati con la eCBT in combinazione alla VC. Quest'ultima osservazione ci induce a implementare nella pratica clinica la eCBT senza la VC per il trattamento della depressione lieve o moderata, anche a potenziamento del trattamento farmacologico. Un maggiore coinvolgimento e sensibilizzazione dei MMG e degli psichiatri dei Dipartimenti di Salute Mentale nell'utilizzo degli strumenti di telemedicina è indispensabile per ampliare la diffusione della telepsichiatria nel nostro paese. ●

Scale di valutazione della Depressione

Alessandro Rossi, Dalila Talevi

Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche (DISCAB), Università degli Studi dell'Aquila

■ Esistono numerose scale di valutazione dei disturbi dell'umore, e in particolare della depressione. Il motivo per il quale lo sviluppo di strumenti standardizzati è stato così ampio, molto più che per altri disturbi, è da ricercare nell'elevata prevalenza della depressione e quindi nell'interesse di ottenere questionari il più possibile sensibili e specifici. Tali strumenti sono classificabili in base alla metodologia di compilazione (autovalutazione/eterovalutazione), ai domini sintomatologici considerati specificatamente (cognitivi/comportamentali/fisiologici) e ai modelli di malattia (continuo/discontinuo).

Qui si seguito sono illustrate le dieci scale di valutazione, suddivise secondo il metodo di compilazione, maggiormente utilizzate in clinica e nella ricerca scientifica (Conti L. *Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria 2000*).

SCALE DI ETEROVALUTAZIONE

HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE (HDRS O HAM-D)

La Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD o HAM-D) (Hamilton M, *J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960*) è la scala più conosciuta ed utilizzata, considerata il riferimento per la ricerca, sebbene non sia uno strumento diagnostico specifico per la depressione. È una scala dimensionale adatta a valutare quantitativamente la gravità dei sintomi depressivi nonché a documentarne le modificazioni, ad esempio sotto trattamento. È indicata per pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualunque tipo. La versione originale, composta da 17 item, è stata successivamente estesa a 21. Questi sono valutati dal clinico secondo differenti livelli di gravità: alcuni su una scala a 5 punti, altri

su una scala a 4 punti ed i rimanenti su una scala a 3 punti. La scala indaga prevalentemente i correlati "fisiologici" della depressione, predominanti nella forma "grave": per questa caratteristica, e per il diverso peso attribuito agli item, la HAM-D appare adatta nella valutazione della depressione grave.

Il punteggio totale non è espressione della gravità della depressione, ma piuttosto della sua pervasività, data l'eterogeneità degli item. La gravità viene stabilita di solito dalla somma dei primi 17 item, considerati quelli "cardine" della depressione: ≥ 25 depressione grave; 18-24 depressione moderata; 8-17 depressione lieve; ≤ 7 assenza di depressione. Sono state proposte diverse fattorializzazioni della scala, di cui la più utilizzata è quella a sei fattori: Ansia/Somatizzazione; Peso; Disturbi cognitivi; Variazioni diurne; Rallentamento; Disturbi del sonno.

MONTGOMERY-ASBERG DEPRESSION RATING SCALE (MADRS)

La Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery S & Asberg M, *Br J Psychiatry 1979*) era stata creata con l'intento di ottenere uno strumento in grado di individuare le variazioni della sintomatologia nel corso di terapia farmacologica: appare pertanto utile la sua somministrazione almeno prima e dopo il trattamento. Partendo dalla *Comprehensive Psychopathological Rating Scale - CPRS*, gli Autori hanno isolato i dieci item che si erano dimostrati più sensibili alle variazioni del quadro depressivo sotto trattamento. Nella valutazione vengono prese in considerazione non solo la gravità e la frequenza del sintomo, ma anche la durata e la compromissione funzionale. Questi 10 item, valutati su di una scala a 7 punti (da 0 = assente, a 6 = massima

gravità), di cui 4 definiti e 3 intermedi, esplorano l'umore depresso, la tensione, i disturbi del sonno e dell'appetito, la difficoltà di concentrazione, l'astenia, la perdita dei sentimenti, i pensieri pessimistici e quelli suicidari. Il punteggio totale esprime la gravità generale della sintomatologia. La MADRS è adatta per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi natura. La compilazione prevede un tempo di 15-20 minuti, ed è quindi classificabile tra i RAI.

INVENTORY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY (IDS)

L'Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) (*Rush AJ et al., Psychiat Res 1985*) è una scala sviluppata per misurare la gravità dei segni e dei sintomi di depressione nei pazienti ricoverati o ambulatoriali. Ne esistono due versioni: una di autovalutazione (IDS-SR) ed una di eterovalutazione (IDS-C). Lo strumento è composto da 28 item che valutano i sintomi somatici e cognitivi della depressione maggiore, utilizzando tutti i criteri diagnostici secondo il DSM-III-R e il DSM-IV includendo anche le caratteristiche atipiche e melancoliche. Vi è inoltre una versione a 30 item che indaga anche la sensibilità interpersonale e la mancanza di energia fisica. Agli item viene attribuito un punteggio secondo una scala a 4 punti (0 = assenza di sintomi e 3 = livello più grave). Il punteggio totale va da 0 a 78 nella versione a 28 item e da 0 a 84 in quella a 30 item. Nella versione a 28 item, la gravità della depressione è così stabilita: ≥ 39 marcata gravità; 30-38 gravità moderato/grave; 22-30 gravità moderata; 14-22 gravità lieve; ≤ 13 assenza di depressione. La versione self-report è compilabile in 20-25 minuti (classificabile RAI).

SCALE DI AUTOVALUTAZIONE

BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)

Il Beck Depression Inventory (BDI) (*Beck AT et al., Arch Gen Psychiatry 1961*) è lo strumento di autovalutazione più conosciuto e più utilizzato, sviluppato per misurare la gravità dei sintomi depressivi negli adolescenti e negli adulti. È uno standard di riferimento per la ricerca anche perché considerato lo strumento più specifico per la depressione, poiché esplora una ristretta gamma di

sintomi ed esclude quelli relativi all'ansia. La scala è stata costruita per misurare "le manifestazioni comportamentali della depressione", privilegiando i correlati cognitivi, ovvero: tristezza, pessimismo, senso di fallimento, insoddisfazione, senso di colpa, aspettativa di punizione, delusione verso se stessi, autoaccusa, idee suicidarie, pianto, irritabilità, indecisione, dubbio, ritiro sociale, svalutazione della propria immagine corporea, calo dell'efficienza lavorativa, disturbo del sonno, faticabilità, calo dell'appetito, calo ponderale, preoccupazioni somatiche, calo della libido. La scala si è mostrata estremamente utile per monitorare le variazioni della gravità sintomatologica nel tempo, poiché valuta le condizioni psichiche del soggetto nella settimana antecedente alla sua somministrazione. Il punteggio totale risulta pertanto un indice di stato della depressione.

Essendo i disturbi cognitivi preminenti nella depressione medio-lieve, la scala appare adatta per la valutazione della depressione più lieve. Nella sua versione originale il BDI era composta da 21 item, ciascuno corrispondente ad una definizione che descrive il sintomo su livelli di gravità crescente (da 0 = assente a 3 = più severo). Il punteggio totale va da 0 a 63. L'autore ha successivamente individuato i 13 item che correlavano maggiormente con il punteggio totale e questa versione ridotta è quella attualmente più utilizzata. Secondo l'American Psychiatric Association (APA), punteggi superiori a 15 indicano un grado severo di depressione, punteggi compresi tra 8 e 15 un grado moderato e punteggi tra 5-7 una depressione di grado medio. Per la compilazione sono richiesti dai 10 ai 15 minuti (classificabile tra i RAI).

SELF-RATING DEPRESSION SCALE (SDS)

La Self-rating Depression Scale (SDS) (*Zung WW, Arch Gen Psychiatry 1965*) è una scala molto usata, sviluppata inizialmente per ottenere uno strumento che misurasse velocemente la depressione nei soggetti già diagnosticati come depressi. La scala è comunque indicata per la valutazione di pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi natura, indipendentemente dalla diagnosi. Rispetto al BDI, considera uno spettro sintomatologico più ampio, poiché include i sintomi ansiosi ed altri sintomi accessori. È composta da 20 item, con una scala likert a 4 punti che indica la frequenza dei

sintomi piuttosto che la gravità (“raramente”, “qualche volta”, “spesso”, “quasi sempre”), che esplorano l’affettività, gli aspetti somatici e quelli psicologici. Un punteggio superiore a 70 è indicatore di depressione grave. Sono necessari dai 5 ai 10 minuti per la sua compilazione (classificabile tra i RAI).

HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)

La Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (*Zigmond AS & Snaith RP, Acta Psychiat Scand 1983*) è uno strumento sviluppato per valutare lo stato di sofferenza psichica dei soggetti ricoverati in reparti medici, indagando la presenza e la gravità di sintomi ansiosi e depressivi. È composto da 14 item con una scala likert a 4 punti (da 0 = assenza del sintomo, a 3 = massima gravità), che indaga contemporaneamente i sintomi ansiosi e depressivi, tenendo divisi i due punteggi. La caratteristica principale della scala è che non prende in considerazione la sintomatologia somatica, focalizzandosi, per la depressione, sull’anedonia, considerata un indicatore più sensibile di questo disturbo. Richiede dai 2 ai 5 minuti per la compilazione (classificabile tra i RAI).

PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ)

Il Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (*Spitzer RL, JAMA 1999*) è un breve strumento sviluppato specificatamente per l’utilizzo nelle cure primarie per lo screening, la diagnosi, il monitoraggio e la misurazione della gravità della depressione; è parte del più ampio PHQ, che indaga la presenza di otto disturbi mentali. È composto da 9 item (con una scala da 0 = mai a 3 = quasi tutti i giorni) che corrispondono ai sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-IV. Il punteggio ha un range compreso tra 0 e 27 e il livello di gravità della depressione viene suddiviso a seconda dei punteggi ottenuti: punteggi compresi tra 0 e 9 indicano la presenza di una depressione sottosoglia; il punteggio di 10 viene indicato come punto in cui la sensibilità e la specificità dello strumento vengono riconosciute ottimali per evidenziare depressioni di rilevanza clinica (10-14 = Depressione minore/Depressione maggiore lieve); punteggi tra 15 e 19 individuano una depressione maggiore moderata e sopra a 20 una depressione maggiore severa. Esiste anche

una versione ridotta, costituita dalle prime due domande del PHQ-9, che può essere somministrata precedentemente a quest’ultimo per eseguire un primo screening. Il tempo per la compilazione è di circa 2-5 minuti per la versione a nove domande, meno di un minuto per quella a due domande (classificabile tra i RAI).

CENTER FOR EPIDEMIOLOGICAL STUDIES - DEPRESSION SCALE (CES-D)

La Center for Epidemiological Studies - Depression scale (CES-D) (*Radloff, LS, Appl Psychol Meas 1977*) è una scala di autovalutazione sviluppata per ottenere uno strumento di screening della depressione nella popolazione generale. È stata costruita selezionando, da altre scale, item che esplorano le seguenti aree sintomatologiche: umore depresso, sentimenti di colpa/inutilità, perdita di speranza/sentimento di impotenza, rallentamento psicomotorio, perdita dell’appetito e disturbi del sonno. È composta da 20 item valutati su una scala a 4 punti (da 0 = raramente o mai, a 3 = per la maggior parte del tempo). Un punteggio superiore a 16 (su un totale massimo di 60) indica la presenza di depressione, inferiore a 16 la esclude. Sono necessari dai 5 ai 10 minuti per la compilazione (classificabile RAI).

CARROLL RATING SCALE (CRS)

La Carroll Rating Scale (CRS) (*Carroll BJ et al., Brit J Psychiatry 1981*) è la versione di autovalutazione dell’HAM-D a 17 item. Si può utilizzare per valutare e monitorare pazienti adulti con sintomatologia depressiva di qualsiasi natura, ma anche per esaminare la concordanza tra la valutazione del clinico (attraverso l’HAM-D) e quella del paziente, data la dimostrata correlazione tra i due strumenti. La scala è composta da 52 item dicotomi (sì/no) che rappresentano i diversi livelli di gravità dei primi 17 item dell’HAM-D, distribuiti senza seguire l’ordine di presentazione degli item del test originale né i livelli di gravità. Non sono state previste differenze di “peso” per gli item della CRS poiché gli Autori hanno ritenuto che il paziente, se risponde positivamente ad un item corrispondente ad un determinato livello di gravità, avrà risposto positivamente anche agli item corrispondenti ai livelli inferiori. Si compila in circa 20 minuti (classificabile tra i RAI).

SCALE DI VALUTAZIONE DELLA DEPRESSIONE

Test	Autore	Auto/etero valutazione	Numero item	Popolazioni studiate	Tempo per intervista/compilazione	Specificità dominio
HAM-D Hamilton Depression Rating Scale	Hamilton, 1960	etero	21	Valuta la sintomatologia depressiva in senso transnosografico; non è uno strumento diagnostico	15 min (RAI)	Domini fisiologici (valutazione dimensionale)
MADRS Montgomery-Asberg Depression Rating Scale	Montgomery e Asberg, 1979	etero	10	Popolazione clinica adulta - pazienti con diagnosi di depressione	15-20 min (RAI)	Cambiamento globale della sintomatologia fra il pre ed il post-trattamento
IDS Inventory of Depressive Symptomatology	Rush et al., 1985	auto/etero	28/30	Valutazione della gravità di segni e sintomi di depressione nei pazienti ricoverati o ambulatoriali	20-25 min (RAI)	Comprende tutti i criteri per la depressione maggiore secondo il DSM-III-R e il DSM-IV, include caratteristiche della depressione atipica e della melancolia e prende in considerazione gli aspetti somatici e cognitivi della depressione
BDI Beck Depression Inventory	Beck et al., 1961	auto	21	Popolazione clinica adolescenti e adulti - soggetti con diagnosi di depressione	10-15 min (RAI)	Domini cognitivi - strumento più specifico per la depressione
SDS Self-rating Depression Scale	Zung, 1965	auto	20	Popolazione clinica adulta - diagnosi di depressione primaria	5-10 min (RAI)	Sintomi depressivi globali, tra cui i sintomi ansiosi e altri sintomi accessori
HADS Hospital Anxiety and Depression Scale	Zigmond e Snaith, 1983	auto	14	Valutazione della sintomatologia ansiosa e depressiva in pazienti ricoverati in setting ospedaliero	2-5 min (RAI)	Ansia generalizzata e depressione - per la depressione esclude dalla valutazione la sintomatologia somatica concentrando invece l'attenzione sulla riduzione delle capacità edoniche
PHQ Patient Health Questionnaire	Spitzer RL et al., 1999	auto	9/2	Sviluppato specificatamente per l'utilizzo nelle cure primarie per lo screening, la diagnosi, il monitoraggio e la misurazione della gravità della depressione	(PHQ-9) 2-5 min (PHQ-2) < 1 min (RAI)	Sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-IV
CES-D Center for Epidemiological Studies - Depression scale	Radloff, 1977	auto	20	Test di screening per disturbo depressivo nella popolazione generale	5-10 min (RAI)	Sintomi aspecifici di depressione: sentimenti e comportamenti, item ripresi da altre scale
CRS Carroll Rating Scale	Carroll et al., 1981	auto	52	Monitoraggio dei pazienti o per verificare la concordanza tra la valutazione del clinico e quella del paziente; l'impiego come strumento di screening nella popolazione generale non è stato sufficientemente studiato	20 min (RAI)	Domini fisiologici (valutazione dimensionale): la versione di autovalutazione dell'HAM-D
IDD Inventory to Diagnose Depression	Zimmerman et al., 1986	auto	22	Test per la diagnosi di depressione maggiore, gravità e durata dei sintomi	10-15 min (RAI)	Sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-III

RAI: Rapid-Assessment Instruments

INVENTORY TO DIAGNOSE DEPRESSION (IDD)

L'Inventory to Diagnose Depression (IDD) (Zimmerman M, Arch Gen Psychiatry 1986) è una scala di autovalutazione per la diagnosi di depressione, composta da 22 item che indagano la presenza di tutti i sintomi indicati dal DSM-III per la diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore. Valutano inoltre la gravità della depressione e la durata dei sintomi. Ad ogni item corrispondono cinque

affermazioni, tra le quali il paziente sceglie quella che meglio esprime il proprio stato psichico nel corso dell'ultima settimana, secondo una scala likert a 5 punti (0 = assenza del sintomo; 4 = sintomo grave). Laddove un sintomo sia presente (punteggi da 1 a 4) il paziente deve specificarne anche la durata (da più o meno di 2 settimane). Richiede dai 10 ai 15 minuti per essere compilato (classificabile tra i RAI). ●

Prameffex®

ESCITALOPRAM

Prodotto
in Italia

Indicazioni terapeutiche

- ✓ Trattamento di episodi depressivi maggiori
- ✓ Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia
- ✓ Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale)
- ✓ Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato
- ✓ Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo



10 mg compresse rivestite con film
28 compresse in blister
AIC n. 044271017 • Fascia A • € 7,80



20 mg compresse rivestite con film
28 compresse in blister
AIC n. 044271029 • Fascia A • € 16,38



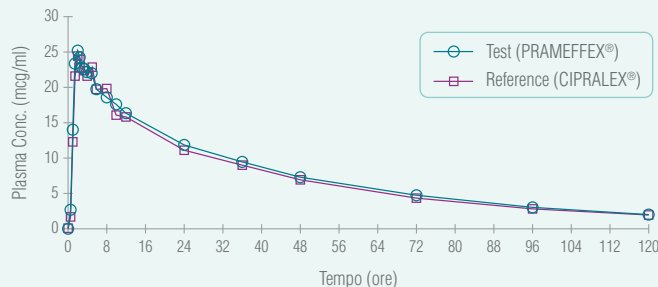
20 mg/ml gocce orali, soluzione
1 flacone in vetro da 15 ml
AIC n. 044271031 • Fascia A • € 7,89

Studio di Bioequivalenza*

Test (PRAMEFFEX®, FB Health) - Reference (CIPRALEX®, Lundbeck)

Parametri farmacocinetici	Valore medio		Rapporto T/R (%)
	Test	Reference	
C _{max} (ng/ml)	29,265	27,498	106
t _{max} (h)	3,06	2,87	107
AUC _∞ (ng/ml.h)	948,8	993,4	96
t _{1/2} (h)	33,09	32,46	102

*Studio equivalenza IPAF ESCIT 593-10



Concentrazione plasmatica (media) di **Escitalopram** nel tempo dopo somministrazione di differenti preparazioni (Test e Reference).



Prameffex®

ESCITALOPRAM

10 mg compresse rivestite con film
20 mg compresse rivestite con film
20 mg/ml gocce orali, soluzione

Medicinale equivalente

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAMEFFEX® 10 mg compresse rivestite con film.
PRAMEFFEX® 20 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PRAMEFFEX® 10 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene 10 mg di escitalopram (come corrispondenti a 12.775 mg di escitalopram ossalato). PRAMEFFEX® 20 mg compresse rivestite con film: Ogni compressa contiene 20 mg di escitalopram (corrispondenti a 25.551 mg di escitalopram ossalato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film. PRAMEFFEX® 10 mg compresse rivestite con film: compressa bianca, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film con impresso una linea d'incisione. La compressa può essere divisa in due dosi uguali. PRAMEFFEX® 20 mg compresse rivestite con film: compressa bianca, di forma ovale, biconvessa, rivestita con film con impresso una linea d'incisione. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche: Trattamento di episodi depressivi maggiori. Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia. Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale). Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione: La sicurezza di dosi giornaliere superiori a 20 mg non è stata dimostrata. **Modo di somministrazione:** PRAMEFFEX® viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dai pasti. **Posologia: Episodi depressivi maggiori:** La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno. Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 2-4 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un periodo di trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta. **Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia:** Per la prima settimana di trattamento si raccomanda una dose iniziale di 5 mg prima di aumentare la dose a 10 mg al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente. L'efficacia massima viene raggiunta dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi. **Disturbo d'ansia sociale:** La dose abituale è di 10 mg una volta al giorno. Sono necessarie in genere 2-4 settimane per ottenere un sollievo dai sintomi. La dose può essere successivamente ridotta a 5 mg o aumentata fino ad un massimo di 20 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente. Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico, e si raccomanda un trattamento di 12 settimane per consolidare la risposta. Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per la prevenzione delle recidive; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari. La definizione di "disturbo d'ansia sociale" si riferisce ad una terminologia diagnostica ben definita di un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La farmacoterapia è indicata solo se il disturbo interferisce in modo significativo con le attività professionali e sociali. Il ruolo di questo trattamento rispetto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale. **Disturbo d'ansia generalizzato:** La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente. Il trattamento a lungo termine nei pazienti che hanno risposto alla terapia è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg/die. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1). **Disturbo ossessivo-compulsivo:** La dose iniziale è di 10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg al giorno, in base alla risposta individuale del paziente. Dato che il disturbo ossessivo-compulsivo è una patologia cronica, i pazienti devono essere trattati per un periodo di tempo sufficiente per assicurare l'assenza di sintomi. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1). **Pazienti anziani (> 65 anni):** La dose iniziale è di 5 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 10 mg al giorno, in funzione della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia di PRAMEFFEX® nel disturbo d'ansia sociale non è stata valutata nei pazienti anziani. **Popolazione pediatrica:** PRAMEFFEX® non deve essere utilizzato nel trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni (vedere paragrafo 4.4). **Ridotta funzionalità renale:** Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale (CL_{CR} minore di 30 ml/min.) (vedere paragrafo 5.2). **Ridotta funzionalità epatica:** Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica lieve o moderata si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno per le prime due settimane di trattamento. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2). **Metabolizzatori lenti del CYP2C19:** I soggetti noti per essere metabolizzatori lenti del CYP2C19, si raccomanda una dose iniziale di 5 mg al giorno durante le prime due settimane di trattamento. In base alla risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg al giorno (vedere paragrafo 5.2). **Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento:** Deve essere evitata l'interruzione improvvisa del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram le dosi devono essere gradualmente ridotte nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PRAMEFFEX® 20 mg/ml gocce orali, soluzione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene: 20 mg di escitalopram (pari a 25,551 mg di escitalopram ossalato). Ogni goccia contiene 1 mg di escitalopram. Eccipienti con effetti noti: ogni goccia contiene 4,7 mg di etanolo. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione. Soluzione trasparente, da quasi incolore a giallognola con gusto amaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche: Trattamento di episodi depressivi maggiori. Trattamento del disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia. Trattamento del disturbo d'ansia sociale (fobia sociale). Trattamento del disturbo d'ansia generalizzato. Trattamento del disturbo ossessivo-compulsivo.

4.2 Posologia e modo di somministrazione: La sicurezza di una dose giornaliera superiore a 20 mg (20 gocce) non è stata dimostrata. PRAMEFFEX® viene somministrato in un'unica dose giornaliera e può essere assunto indipendentemente dall'assunzione di cibo. PRAMEFFEX® gocce orali, soluzione può essere miscelato con acqua, succo d'arancia o succo di mela. **Posologia: Episodi depressivi maggiori:** La dose abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. Sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno. Per ottenere la risposta antidepressiva sono necessarie in genere 24 settimane. Dopo la risoluzione dei sintomi, è necessario un trattamento di almeno 6 mesi per il consolidamento della risposta. **Disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia:** Per la prima settimana di trattamento la dose iniziale raccomandata è 5 mg (5 gocce) al giorno per poi essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno. La dose può essere ulteriormente aumentata fino ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno, sulla base della risposta individuale del paziente. La massima efficacia si raggiunge dopo circa 3 mesi. Il trattamento dura diversi mesi. **Disturbo d'ansia sociale:** La dose abituale è di 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. In genere sono necessarie 2-4 settimane per ottenere un miglioramento dei sintomi. Successivamente, sulla base della risposta individuale del paziente, la dose può essere ridotta a 5 mg (5 gocce) o aumentata fino a un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno. Il disturbo d'ansia sociale è una patologia a decorso cronico, si raccomanda il trattamento per 12 settimane al fine del consolidamento della risposta. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato studiato per 6 mesi e può essere considerato su base individuale per la prevenzione delle ricadute; i benefici del trattamento devono essere rivalutati ad intervalli regolari. Il disturbo d'ansia sociale è una terminologia diagnostica ben definita di un disturbo specifico, che non deve essere confuso con l'eccessiva timidezza. La farmacoterapia è indicata solo se il disturbo interferisce significativamente con le attività professionali e sociali. L'impiego di questo trattamento in confronto alla terapia cognitiva comportamentale non è stato valutato. La farmacoterapia è parte di una strategia terapeutica globale. **Disturbo d'ansia generalizzato:** La dose iniziale è 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente. Il trattamento a lungo termine dei pazienti che hanno risposto al trattamento è stato valutato per almeno 6 mesi in pazienti che assumevano 20 mg (20 gocce) al giorno. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1). **Disturbo ossessivo-compulsivo:** Il dosaggio iniziale è 10 mg (10 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata ad un massimo di 20 mg (20 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente. Poiché il disturbo ossessivo-compulsivo è una patologia a decorso cronico, i pazienti devono essere trattati per un periodo sufficiente a garantire che siano liberi dai sintomi. I benefici del trattamento ed il dosaggio devono essere rivalutati ad intervalli regolari (vedere paragrafo 5.1). **Anziani (> 65 anni):** La dose iniziale è 5 mg (5 gocce) una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno sulla base della risposta individuale del paziente (vedere paragrafo 5.2). L'efficacia di PRAMEFFEX® nel disturbo d'ansia sociale non è stata studiata in questa popolazione. **Popolazione pediatrica:** PRAMEFFEX® non deve essere utilizzato per il trattamento di bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4). **Ridotta funzionalità renale:** Non è necessario un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Si raccomanda cautela in pazienti con grave riduzione della funzione renale (CL_{CR} minore di 30 ml/min.) (vedere paragrafo 5.2). **Ridotta funzionalità epatica:** La dose iniziale raccomandata per le prime due settimane di trattamento è di 5 mg (5 gocce) al giorno in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Sulla base della risposta individuale del paziente la dose può essere aumentata fino a 10 mg (10 gocce) al giorno. Si consiglia cautela ed una attenzione maggiore nella titolazione posologica in pazienti con funzionalità epatica gravemente ridotta (vedere paragrafo 5.2). **Metabolizzatori lenti del CYP2C19:** Per i pazienti noti per essere metabolizzatori lenti in merito al CYP2C19 è raccomandata una dose iniziale di 5 mg (5 gocce) al giorno durante le prime due settimane di trattamento. A seconda della risposta individuale del paziente, la dose può essere aumentata a 10 mg (10 gocce) al giorno (vedere paragrafo 5.2). **Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento:** Deve essere evitata l'interruzione improvvisa del trattamento. Quando si interrompe il trattamento con escitalopram le dosi devono essere gradualmente ridotte nell'arco di almeno una o due settimane per ridurre il rischio di sintomi da sospensione (vedere paragrafo 4.4 e 4.8). Qualora comparissero sintomi intollerabili dopo la riduzione della dose o durante la sospensione del trattamento, considerare la possibilità di ripristinare la dose precedente. Successivamente il medico può continuare a ridurre la dose, ma in modo più graduale.

4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità ad escitalopram o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Il trattamento concomitante con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (MAO-inibitori) è controindicato a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica con sintomi quali agitazione, tremore, ipertermia, ecc. (vedere paragrafo 4.5). L'associazione di escitalopram con inibitori reversibili delle MAO-A (ad es. moclobemide) o con linezolid, un inibitore non selettivo reversibile delle MAO, è controindicata a causa del rischio di insorgenza di sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.5). Escitalopram è controindicato nei pazienti con noto prolungamento dell'intervallo QT o con sindrome congenita del QT lungo. La somministrazione di escitalopram è controindicata in associazione con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego: Le seguenti avvertenze speciali e precauzioni sono applicabili alla classe terapeutica degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Uso in bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni: PRAMEFFEX® non deve essere usato per il trattamento dei bambini e degli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. Comportamenti correlati al suicidio (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria) e ostilità (prevalentemente aggressività, comportamento di opposizione e collera) sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici effettuati su bambini e adolescenti trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. Qualora, in base alle esigenze mediche, viene comunque presa la decisione di effettuare il trattamento, il paziente deve essere sorvegliato attentamente per l'eventuale comparsa di sintomi suicidi. Inoltre, non sono disponibili dati sulla sicurezza a lungo termine nei bambini e negli adolescenti per quanto concerne la crescita, la maturazione e lo sviluppo cognitivo e comportamentale.

Ansia paradossale: Alcuni pazienti con disturbo da attacchi di panico possono manifestare un'accentuazione dei sintomi ansiosi all'inizio del trattamento con antidepressivi. Questa reazione paradossale di solito tende ad attenuarsi nel corso di due settimane di trattamento continuato. Si consiglia l'impiego di una dose iniziale bassa per ridurre la probabilità di un effetto ansiogeno (vedere paragrafo 4.2).

Convulsioni: Escitalopram deve essere sospeso se il paziente per la prima volta manifesta convulsioni oppure se c'è un aumento della frequenza delle crisi convulsive (in pazienti con precedente diagnosi di epilessia). Gli SSRI devono essere evitati nei pazienti con epilessia instabile e i pazienti con epilessia controllata devono essere attentamente monitorati. **Mania:** Gli SSRI devono essere usati con cautela in pazienti con un'anamnesi di mania/ipomania. Gli SSRI devono essere sospesi in pazienti che stanno per entrare in fase maniacale. **Diabete:** Nei pazienti diabetici, il trattamento con un SSRI può alterare il controllo glicemico (ipoglicemia o iperglicemia). In tal caso può essere necessario modificare la dose di insulina e/o di ipoglicemizzante orale. **Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento del quadro clinico:** La depressione è associata ad aumento del rischio di ideazione suicida, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a quando si verifica una remissione significativa. Poiché il miglioramento può non avvenire durante le prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere attentamente monitorati fino a quando non si verifichi tale miglioramento. L'esperienza clinica generale indica che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi di miglioramento della malattia. Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritto escitalopram possono essere associate ad un aumentato rischio di eventi correlati al suicidio. Inoltre, queste patologie possono essere in comorbilità con il disturbo depressivo maggiore.

Le stesse precauzioni osservate quando si trattano pazienti con disturbo depressivo maggiore devono essere quindi osservate anche quando si trattano pazienti con altre patologie psichiatriche. È noto che i pazienti con una storia precedente di eventi suicidio-correlati, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono soggetti a rischio maggiore di pensieri suicidari o di tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo condotti impiegando farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore ai 25 anni trattati con antidepressivi rispetto a quelli trattati con placebo. La terapia con antidepressivi deve sempre essere associata ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo modificazioni di dosaggio. I pazienti (e le persone coinvolte nelle cure del paziente) devono essere avvertiti sulla necessità di monitorare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari o cambiamenti comportamentali, e di rivolgersi immediatamente al medico curante se compaiono questi sintomi.

Acatisia/irrequietezza psicomotoria: L'uso di SSRI/SNRI è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione soggettiva spiacevole o stressante di irrequietezza psicomotoria con bisogno di muoversi spesso, spesso accompagnata dall'incapacità di stare seduti o fermi in piedi. È più probabile che questi sintomi compaiano entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che presentano tali sintomi, un aumento della dose può essere dannoso. **Iponatriemia:** L'iponatriemia, probabilmente dovuta ad una secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH), è stata raramente segnalata con l'uso di SSRI e generalmente si risolve con l'interruzione della terapia. Cautela è necessaria nei pazienti a rischio, quali anziani, pazienti con cirrosi o se usati in concomitanza con altri medicinali che possono causare iponatriemia. **Emorragia:** Durante il trattamento con SSRI sono stati riferiti casi di anomalie nelle manifestazioni emorragiche cutanee, quali ecchimosi e porpora. Si consiglia cautela nei pazienti che assumono SSRI, specie in concomitanza con anticoagulanti orali, con medicinali noti per influenzare la funzione piastrinica (ad es. antipsicotici atipici e fenotiazine, la maggioranza degli antidepressivi triciclici, l'acido acetilsalicilico e i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), ticlopidina e dipiridamolo), come pure nei pazienti con tendenza nota al sanguinamento.

Terapia elettroconvulsiva (TEC): I dati inerenti l'esperienza clinica della somministrazione concomitante di SSRI e ECT sono limitati, pertanto si consiglia cautela. **Sindrome serotoninergica:** Si consiglia cautela nel caso di uso concomitante di escitalopram e medicinali con effetti serotoninergici come sumatriptan o altri triptani, tramadolo e triptofano. In rari casi la sindrome serotoninergica è stata riportata in pazienti che assumevano SSRI in concomitanza con medicinali serotoninergici. Una combinazione di sintomi come agitazione, tremore, mioclono ed ipertermia può indicare lo sviluppo di questa condizione. In questo caso il trattamento con SSRI e medicinali serotoninergici deve essere interrotto immediatamente ed istituito un trattamento sintomatico. **Erba di San Giovanni (Iperico):** L'uso concomitante di SSRI e di preparazioni erboristiche contenenti l'Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum) può indurre un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.5).

Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento: I sintomi da sospensione quando si interrompe il trattamento sono frequenti, particolarmente se l'interruzione avviene bruscamente (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici gli eventi avversi osservati alla sospensione del trattamento sono stati riportati circa nel 25% dei pazienti trattati con escitalopram e nel 15% dei pazienti che hanno assunto placebo. Il rischio di sintomi da sospensione può dipendere da diversi fattori, compresi la durata e la dose della terapia ed il tasso di riduzione della dose. Le reazioni più comunemente riportate sono state vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insonnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpitations, instabilità emotiva, iritabilità e disturbi visivi. In genere questi sintomi sono di entità lieve o moderata, tuttavia in alcuni

pazienti può essere di entità grave. Generalmente questi sintomi compaiono entro i primissimi giorni di interruzione del trattamento; tuttavia sono stati segnalati casi molto rari di comparsa di questi sintomi in pazienti che avevano inavvertitamente dimenticato di assumere una dose. In genere questi sintomi sono autolimitanti e di solito si risolvono entro 2 settimane, sebbene in alcuni individui possono essere più prolungati (2-3 mesi o più). Si consiglia pertanto di ridurre gradualmente la dose di escitalopram quando si sospende il trattamento, nel corso di un periodo di diverse settimane o mesi, in base alle necessità del paziente (vedere "Sintomi da sospensione osservati quando si interrompe il trattamento", paragrafo 4.2). **Coronaropatia cardiaca:** A causa della limitata esperienza clinica, si raccomanda cautela nei pazienti con malattia coronarica cardiaca (vedere paragrafo 5.3).

Prolungamento dell'intervallo QT: È stato dimostrato che escitalopram causa un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Durante il periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmia ventricolare, incluse torsioni di punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile con ipopotassemia o con preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre malattie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.5, 4.8, 4.9 e 5.1). Si raccomanda cautela in presenza di pazienti con bradicardia significativa o in pazienti che hanno avuto recentemente un infarto miocardico acuto o un'insufficienza cardiaca non compensata. Squilibri elettrolitici come ipopotassemia e ipomagnesemia aumentano il rischio di aritmie maligne e devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con escitalopram. Se si trattano pazienti con patologia cardiaca stabile, si deve considerare di effettuare un controllo ECG prima di iniziare il trattamento. Se durante il trattamento con escitalopram si verificano segni di aritmia cardiaca, il trattamento deve essere sospeso e deve essere eseguito un ECG. **Glaucoma ad angolo chiuso:** Gli SSRI incluso escitalopram possono avere effetti sulla dimensione della pupilla causando miadriasi. Questo effetto di miadriasi può potenzialmente restringere l'angolo dell'occhio causando aumentata pressione intraoculare e glaucoma ad angolo chiuso, in particolare nei pazienti predisposti. Escitalopram deve pertanto essere usato con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso o anamnesi di glaucoma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione: Interazioni farmacodinamiche: Associazioni controindicate: IMAO non selettivi irreversibili: Casi di reazioni gravi sono stati segnalati in pazienti in trattamento con SSRI in co-somministrazione con inibitori non selettivi irreversibili delle monoammino-ossidasi (IMAO) ed in pazienti che avevano da poco interrotto il trattamento con un SSRI e avevano iniziato quello con tali IMAO (vedere paragrafo 4.3). In alcuni casi il paziente ha sviluppato una sindrome serotoninergica (vedere paragrafo 4.8). È controindicata la somministrazione concomitante di escitalopram con IMAO non selettivi irreversibili. Il trattamento con escitalopram può essere iniziato 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con un IMAO irreversibile. Prima di iniziare un trattamento con IMAO non selettivi irreversibili devono trascorrere almeno 7 giorni dall'interruzione del trattamento con escitalopram. **Inibitore selettivo reversibile delle MAOA (moclobemide):** A causa del rischio di sindrome serotoninergica, l'associazione di escitalopram e inibitori delle MAOA come moclobemide è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo raccomandato e rafforzare il monitoraggio clinico. **Inibitore non selettivo reversibile delle MAO (linezolid):** L'antibiotico linezolid è un inibitore non selettivo reversibile delle MAO e non deve essere somministrato a pazienti trattati con escitalopram. Se l'associazione si rendesse necessaria, si deve iniziare con il dosaggio minimo e sotto stretto monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.3). **Inibitore selettivo irreversibile delle MAO-B (selegilina):** In somministrazione concomitante con selegilina (inibitore MAOB irreversibile) è richiesta cautela a causa del rischio di sviluppo di sindrome serotoninergica. Dosi di selegilina fino a 10 mg al giorno sono state co-somministrate senza problemi con il composto racemo citaloopram. **Prolungamento dell'intervallo QT:** Non sono stati condotti studi di farmacocinetica e farmacodinamica sull'associazione tra escitalopram e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT. Non può essere escluso un effetto additivo di escitalopram con tali medicinali. Di conseguenza è controindicata la co-somministrazione di escitalopram con medicinali che prolungano l'intervallo QT, quali antiaritmici di classe IA e III, antipsicotici (come derivati fenotiazinici, pimozide, aloperidolo), antidepressivi triciclici, alcuni agenti antimicrobici (come sparfloxacina, moxifloxacina, eritromicina IV, pentamidina, trattamenti antimalarici, in particolare alofantrina), alcuni antistaminici (astemizolo, mizolastina).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Medicinali serotoninergici: La somministrazione concomitante con medicinali ad azione serotoninergica (ad esempio tramadolo, sumatriptan ed altri triptani) può causare sindrome serotoninergica. **Medicinali che abbassano la soglia convulsiva:** Gli SSRI possono abbassare la soglia convulsiva. Si richiede pertanto cautela in co-somministrazione con medicinali che abbassano tale soglia (ad esempio antidepressivi (triciclici, SSRI), neurolettici (fenotiazine, tioxanteni e butirrofenoni, melflochina, bupropione e tramadolo). **Litio, triptofano:** Sono stati segnalati casi di potenziamento degli effetti quando gli SSRI sono somministrati insieme a litio o triptofano, pertanto l'uso concomitante di SSRI e di queste specialità medicinali richiede cautela. **Erba di San Giovanni (Iperico):** L'uso concomitante di SSRI e di rimedi a base di erbe medicinali contenenti Erba di San Giovanni (Hypericum perforatum) può risultare in un'aumentata incidenza di reazioni avverse (vedere paragrafo 4.4). **Emorragia:** Quando escitalopram è somministrato con anticoagulanti orali si possono verificare alterazioni dell'effetto anticoagulante. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali devono ricevere un attento monitoraggio dei parametri della coagulazione all'inizio o all'interruzione della terapia con escitalopram (vedere paragrafo 4.4). L'uso concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) può aumentare la tendenza a sanguinare (vedere paragrafo 4.4). **Alcol:** Non si prevedono interazioni farmacodinamiche o farmacocinetiche tra escitalopram e l'alcol. Comunque, come con altri medicinali psicotropi, tale combinazione non è consigliabile. **Medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagnesemia:** Si raccomanda cautela nell'uso concomitante di medicinali che inducono ipopotassemia/ipomagnesemia poiché queste condizioni aumentano il rischio di aritmie maligne (vedere paragrafo 4.4). **Interazioni farmacocinetiche: Influenza degli altri medicinali sulla farmacocinetica di escitalopram:** Il metabolismo di escitalopram è principalmente mediato dal CYP2C19 ma anche CYP3A4 e CYP2D6 possono contribuire al metabolismo sebbene in misura minore. Il metabolismo del metabolita maggiore S-DCT (escitalopram demetilato) sembra essere parzialmente catalizzato dal CYP2D6. La co-somministrazione di escitalopram con omeprazolo 30 mg una volta al giorno (inibitore del CYP2C19) causa un moderato incremento (approssimativamente del 50%) delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. La co-somministrazione di escitalopram con cimetidina 400 mg due volte al giorno (inibitore enzimatico generale di moderata potenza) ha indotto un moderato (circa il 70%) aumento delle concentrazioni plasmatiche di escitalopram. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in associazione a cimetidina. Potrebbe essere necessario un aggiustamento del dosaggio. Si raccomanda pertanto cautela nell'utilizzo in concomitanza con inibitori del CYP2C19 (ad esempio omeprazolo, esomeprazolo, fluvoxamina, lansoprazolo, ticlopidina) oppure cimetidina. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di escitalopram sulla base del monitoraggio degli effetti indesiderati durante il trattamento concomitante. **Effetti di escitalopram sulla farmacocinetica di altri medicinali:** L'escitalopram è un inibitore dell'enzima CYP2D6. Si raccomanda cautela quando escitalopram viene somministrato in concomitanza con medicinali metabolizzati principalmente da

TABELLA DEGLI EFFETTI INDESIDERATI		
Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Non nota	Trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazione anafilattica
Patologie endocrine	Non nota	Secrezione inappropriata di ADH
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, aumento del peso corporeo
	Non comune	Diminuzione del peso corporeo
	Non nota	Iponatriemia, anoressia ²
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, irrequietezza, sogni anomali. Donne e uomini: riduzione della libido. Donne: anorgasmia
	Non comune	Bruxismo, agitazione, nervosismo, attacco di panico, stato confusionale
	Raro	Aggressività, depersonalizzazione, allucinazioni
	Non nota	Mania, ideazione suicidaria, comportamento suicidario ¹
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Insomnia, sonnolenza, vertigini, parestesia, tremore
	Non comune	Alterazione del gusto, disturbi del sonno, sincope
	Raro	Sindrome serotoninergica
Patologie del sistema nervoso	Non nota	Discinesia, disturbi del movimento, convulsioni, irrequietezza psicomotoria/acatisia ²
	Non comune	Midriasi, disturbi visivi
Patologie dell'occhio	Non comune	Tinnito
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia
	Raro	Bradicardia
	Non nota	Prolungamento del tratto QT, aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta
Patologie vascolari	Non nota	Ipotensione ortostatica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Sinusite, sbadigli
	Non comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Diarrea, stipsi, vomito, bocca secca
	Non comune	Emorragie gastrointestinali (inclusa emorragia rettale)
Patologie epatobiliari	Non nota	Epatite, anomalie negli esami di funzionalità epatica
	Comune	Aumento della sudorazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria, alopecia, eruzione cutanea, prurito
	Non nota	Ecchimosi, angioedema
	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
	Comune	Uomini: disturbi dell'eiaculazione, impotenza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Donne: metrorragia, menorragia
	Non nota	Galattorrea. Uomini: priapismo
	Comune	Affaticamento, febbre
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento, febbre
	Non comune	Edema

1. Casi di ideazione suicida e comportamento suicida sono stati riportati durante la terapia con escitalopram o subito dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). 2. Questi eventi sono stati riportati per la classe terapeutica degli SSRI.

questo enzima e con un indice terapeutico ristretto, ad es. flecainide, propafenone e metoprololo (quando utilizzati nell'insufficienza cardiaca), o con medicinali che agiscono a livello del sistema nervoso centrale e che sono principalmente metabolizzati dal CYP2D6, ad es. antidepressivi come desipramina, clomipramina e nortriptilina o antipsicotici come risperidone, tioridazina e alogiperidolo. Un aggiustamento della dose può rendersi necessario. La co-somministrazione di desipramina o di metoprololo ha indotto in entrambi i casi un aumento di due volte dei livelli plasmatici di questi due substrati del CYP2D6. Studi in vitro hanno dimostrato che escitalopram può causare anche una debole inibizione del CYP2C19. Si raccomanda cautela in caso di uso concomitante di medicinali metabolizzati dal CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento: **Fertilità:** I dati provenienti da studi sugli animali hanno mostrato che l'escitalopram può influire sulla qualità dello sperma (vedere paragrafo 5.3). Nell'uomo, i casi trattati con alcuni SSRI hanno evidenziato che l'effetto sulla qualità dello sperma è reversibile. Ad oggi non è stato rilevato alcun impatto sulla fertilità umana. **Gravidanza:** Sono disponibili solo dati clinici limitati relativi alle gravidanze esposte. In studi sulla tossicità riproduttiva effettuati con escitalopram nei ratti, sono stati osservati effetti embrio-fetotossici ma un nessun aumento dell'incidenza di malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Escitalopram non deve essere usato durante la gravidanza a meno che strettamente necessario e solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. I neonati di madri che hanno continuato l'assunzione di escitalopram fino agli ultimi periodi della gravidanza, soprattutto nel terzo trimestre, devono essere tenuti sotto osservazione. L'interruzione improvvisa del trattamento deve essere evitata durante la gravidanza. I seguenti sintomi possono comparire nel neonato dopo l'uso materno di SSRI/SNRI durante gli ultimi periodi della gravidanza: sofferenza respiratoria, cianosi, apnea, convulsioni, instabilità della temperatura corporea, difficoltà di alimentazione, vomito, ipoglicemia, ipertonia, ipotonia, iperreflessia, tremore, nervosismo, irritabilità, letargia, pianto continuo sonnolenza e difficoltà nel dormire. Tali sintomi possono essere interpretati sia come effetti serotoninergici sia come sintomi da sospensione. Nella maggior parte dei casi le complicanze si manifestano immediatamente o subito dopo il parto (entro 24 ore). Dati epidemiologici suggeriscono che l'uso di SSRI in gravidanza, specie nell'ultima parte della gestazione, può aumentare il rischio di ipertensione polmonare persistente nel neonato (PPHN). Il rischio osservato è stato di circa 5 casi su 1.000 gravidanze. Nella popolazione generale si verificano 1 o 2 casi di PPHN su 1.000 gravidanze. **Allattamento:** Si prevede che escitalopram venga escreto nel latte materno umano. Pertanto non è raccomandato allattare durante il trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: Sebbene escitalopram abbia dimostrato di non influire sulle funzioni intellettive o sulla performance psicomotoria, i medicinali

psicoattivi possono influenzare la capacità di giudizio e di azione. I pazienti devono essere avvisati del potenziale rischio che possa venire influenzata la loro capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati: Le reazioni avverse sono più frequenti durante la prima o la seconda settimana di trattamento e per poi diminuire d'intensità e frequenza con la prosecuzione del trattamento. **Tabella degli effetti indesiderati:** Le reazioni avverse note per gli SSRI e riportate anche con escitalopram sia in studi controllati verso placebo sia in segnalazioni spontanee dopo la commercializzazione, sono elencate di seguito secondo classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze riportate sono quelle osservate negli studi clinici e non sono corrette per il placebo. Le frequenze sono così definite: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($\geq 1/100.000$), o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). **Effetti di classe:** Studi epidemiologici, condotti prevalentemente in pazienti di età uguale o superiore a 50 anni, mostrano un aumentato rischio di fratture ossee nei pazienti trattati con SSRI e antidepressivi triciclici (TCA). Il meccanismo alla base di tale rischio non è noto. **Sintomi da sospensione osservati in seguito all'interruzione del trattamento:** L'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI (soprattutto se avviene bruscamente) determina comunemente sintomi da sospensione. Le reazioni più comunemente riportate sono: vertigini, disturbi del sensorio (comprese parestesia e sensazione di scossa elettrica), disturbi del sonno (comprese insomnia e sogni vividi), agitazione o ansia, nausea e/o vomito, tremore, confusione, sudorazione, cefalea, diarrea, palpazioni, instabilità emotiva, irritabilità e disturbi visivi. In genere questi eventi sono di intensità lieve o moderata ed autolimitanti; tuttavia in alcuni pazienti possono essere gravi e/o di durata prolungata. Si consiglia quindi, qualora il trattamento con escitalopram non sia più necessario, di sospendere gradualmente la terapia tramite un decremento progressivo della dose (vedere paragrafo 4.2 e 4.4). **Prolungamento dell'intervallo QT:** Durante l'esperienza post-marketing sono stati segnalati casi di prolungamento dell'intervallo QT e di aritmie ventricolari, inclusa Torsione di Punta, prevalentemente in pazienti di sesso femminile, con ipopotassemia o con un preesistente prolungamento dell'intervallo QT o altre patologie cardiache (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.9 e 5.1). **Segnalazione delle reazioni avverse sospette:** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio: **Tossicità:** I dati clinici sul sovradosaggio di escitalopram sono limitati ed in molti casi implicano sovradosaggi di altri farmaci concomitanti. Nella maggior parte dei casi

i sintomi erano assenti o lievi. Casi fatali di sovradosaggio di escitalopram sono stati raramente segnalati con il solo escitalopram; nella maggior parte dei casi si trattava di sovradosaggio con più farmaci concomitanti. Dosi di solo escitalopram comprese tra 400 e 800 mg sono state assunte senza causare la comparsa di sintomi gravi. **Sintomi:** I sintomi osservati nei casi di sovradosaggio con escitalopram sono quelli principalmente correlati al sistema nervoso centrale (da vertigini, tremore e agitazione a rari casi di sindrome serotoninergica, convulsioni e coma), al sistema gastrointestinale (nausea/vomito), al sistema cardiovascolare (ipotensione, tachicardia, prolungamento dell'intervallo QT e aritmia) e alle condizioni del bilancio idroelettrolitico (ipopotassemia, iponatriemia). **Trattamento:** Non esiste un antidoto specifico. È necessario stabilire e mantenere la pervietà delle vie aeree e assicurare un'adeguata ossigenazione e funzionalità respiratoria. Si deve prendere in considerazione la possibilità di effettuare una lavanda gastrica e l'utilizzo di carbone attivo. La lavanda gastrica deve essere effettuata appena possibile dopo l'ingestione orale. Si raccomanda il monitoraggio cardiaco e dei segni vitali insieme alle consuete misure sintomatiche di supporto. In caso di sovradosaggio, è consigliabile l'esecuzione di un monitoraggio elettrocardiografico (ECG) in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia/bradibraduria, in pazienti che utilizzano farmaci concomitanti che prolungano l'intervallo QT o in pazienti con alterazioni metaboliche, ad esempio compromissione epatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche: Categoria farmacoterapeutica: antidepressivi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina. Codice ATC: N 06 AB 10. **Mecanismo d'azione:** Escitalopram è un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (5-HT) con un'elevata affinità per il sito di legame primario. Inoltre si lega ad un sito allosterico del trasportatore della serotonina, con un'affinità 1.000 volte inferiore. Escitalopram non ha o ha una minima affinità per una serie di recettori, inclusi i recettori 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, DA D₁ e D₂, gli adrenoecettori α_1 -, α_2 -, β -, i recettori istaminergici H₁, i colinergici muscarinici e i recettori per benzodiazepine e oppioidi. L'inibizione della ricaptazione di 5-HT rappresenta l'unico probabile meccanismo d'azione in grado di spiegare gli effetti farmacologici e clinici di escitalopram. **Effetti farmacodinamici:** In uno studio elettrocardiografico in doppio cieco, controllato verso placebo condotto in soggetti sani, la variazione rispetto al basale del QTc (corretto secondo Fridericia) è stata di 4,3 msec (90% CI: 2,2, 6,4) con la dose di 10 mg/die e di 10,7 msec (90% CI: 8,6, 12,8) con la dose sovratrapuntiva di 30 mg/die (vedere paragrafi 4.3, 4.4, 4.5, 4.8 e 4.9). **Efficacia clinica: Episodi depressivi maggiori:** Escitalopram è risultato efficace nel trattamento acuto degli episodi depressivi maggiori in 3 su 4 studi a breve termine (8 settimane) in doppio cieco, controllati verso placebo. In uno studio a lungo termine sulla prevenzione delle ricadute, 274 pazienti che avevano risposto ad un trattamento di 8 settimane con escitalopram alla dose di 10 o 20 mg/die durante la fase iniziale in aperto, sono stati randomizzati per continuare il trattamento con escitalopram con lo stesso dosaggio o con il placebo per un periodo fino a 36 settimane. In questo studio, nei pazienti che hanno continuato a ricevere escitalopram si è verificato un tempo libero da ricadute significativamente più lungo rispetto al placebo durante le successive 36 settimane. **Disturbo d'ansia sociale:** Nel disturbo d'ansia sociale escitalopram è risultato efficace sia in 3 studi a breve termine (12 settimane) sia in uno studio della durata di 6 mesi sulla prevenzione delle ricadute in pazienti che avevano risposto al trattamento. L'efficacia di escitalopram alle dosi di 5, 10 e 20 mg è stata dimostrata in uno studio dose-finding della durata di 24 settimane. **Disturbo d'ansia generalizzato:** Escitalopram alle dosi di 10 e 20 mg/die si è rivelato efficace in 4 su 4 studi controllati verso placebo. L'insieme dei dati ottenuti da tre studi con disegno simile comprendenti 421 pazienti trattati con escitalopram e 419 pazienti trattati con placebo, ha evidenziato che rispettivamente il 47,5% e il 28,9% dei pazienti ha risposto al trattamento e che rispettivamente il 37,1% ed il 20,8% dei pazienti era in remissione sintomatologica. Un effetto sostenuto è apparso evidente dopo una settimana di trattamento. In uno studio randomizzato di mantenimento dell'efficacia della durata compresa tra 24 e 76 settimane, condotto in 373 pazienti che avevano risposto ad un iniziale trattamento in aperto di 12 settimane, è stato dimostrato il mantenimento dell'efficacia di escitalopram alla dose di 20 mg al giorno. **Disturbo ossessivo-compulsivo:** In uno studio clinico randomizzato e in doppio cieco, la dose di 20 mg/die di escitalopram si è distinta dal placebo riguardo al punteggio totale della Y-BOCS dopo 12 settimane. Dopo 24 settimane, sia la dose da 10 mg che quella da 20 mg di escitalopram apparivano superiori rispetto al placebo. La prevenzione delle recidive è stata dimostrata per le dosi di 10 e 20 mg/die di escitalopram in pazienti che avevano risposto ad escitalopram in un periodo di studio in aperto della durata di 16 settimane e che avevano poi proseguito con uno studio randomizzato, in doppio cieco controllato verso placebo di 24 settimane.

5.2 Proprietà farmacocinetiche: Assorbimento: L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo. (Il tempo medio per la massima concentrazione (T_{max} , medio) è di 4 ore dopo dosi multiple). Come per il composto racemico citalopram, la biodisponibilità assoluta attesa per escitalopram è di circa l'80%.

Assorbimento: L'assorbimento è quasi totale ed indipendente dall'assunzione di cibo (il tempo medio per la massima concentrazione (T_{max} , medio) è di 4 ore dopo dosi multiple). La formulazione gocce orali, soluzione è bioequivalente a Escitalopram compresse e ci si aspetta che la biodisponibilità assoluta di escitalopram sia di circa l'80%, come per il composto racemico citalopram.

Distribuzione: Il volume apparente di distribuzione ($V_{d, \beta}$ /F) dopo somministrazione orale è di circa 12 - 26 l/kg. Il legame alle proteine plasmatiche è inferiore all'80% per escitalopram ed i suoi metaboliti principali. **Biotrasformazione:** Escitalopram viene metabolizzato nel fegato in metaboliti demetilati e didemetilati, entrambi farmacologicamente attivi. In alternativa, l'azoto può essere ossidato per formare il metabolita N-ossido. Sia il farmaco di origine che i metaboliti sono in parte escreti come glucuronidi. In seguito alla somministrazione di dosi multiple, le concentrazioni medie dei metaboliti demetilati e didemetilati sono generalmente pari rispettivamente al 28-31% e <5% della concentrazione di escitalopram. La biotrasformazione di escitalopram nel metabolita demetilato è mediata principalmente dal CYP2C19. È possibile un contributo degli enzimi CYP3A4 e CYP2D6. **Eliminazione:** L'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) dopo dosi multiple è di circa 30 ore e la clearance plasmatica orale (Cl_{oral}) di circa 0,6 L/min. I metaboliti principali hanno un'emivita significativamente più lunga. Si presume che escitalopram ed i suoi metaboliti principali vengano eliminati sia attraverso la via epatica (metabolica) sia attraverso quella renale, e la maggior parte della dose viene escreta in forma di metaboliti nelle urine. La farmacocinetica appare di tipo lineare. I livelli plasmatici allo stato stazionario vengono raggiunti in circa 1 settimana. Concentrazioni medie allo stato stazionario di 50 nmol/l (range 20 - 125 nmol/l) vengono raggiunte con una dose giornaliera di 10 mg. **Pazienti anziani (> 65 anni):** Escitalopram sembra essere eliminato più lentamente nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'esposizione sistemica (AUC) è di circa il 50% più elevata negli anziani rispetto ai giovani volontari sani (vedere paragrafo 4.2). **Funzionalità epatica**

ridotta: Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata (Criteri A e B di Child-Pugh), l'emivita di escitalopram è risultata circa due volte più lunga e l'esposizione appariva di circa il 60% più elevata rispetto ai soggetti con normale funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.2). **Funzionalità renale ridotta:** Con il composto racemico citalopram, è stata osservata un'emivita più lunga ed un minore aumento dell'esposizione nei pazienti con ridotta funzionalità renale (CL_{Cr} 10-53 ml/min). Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti non sono state studiate, ma potrebbero risultare elevate (vedere paragrafo 4.2). **Polimorfismo:** È stato osservato che i metabolizzatori lenti del CYP2C19 hanno una concentrazione plasmatica di escitalopram due volte più elevata rispetto ai metabolizzatori veloci. Non sono state osservate significative variazioni nell'esposizione nei metabolizzatori lenti rispetto al CYP2D6 (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza: Non è stato effettuato un programma completo di studi preclinici, in quanto gli studi tossicocinetici e tossicologici condotti nei ratti con escitalopram e citalopram hanno mostrato un profilo simile. Pertanto, tutte le informazioni su citalopram possono essere estrapolate ad escitalopram. In studi tossicologici comparativi nei ratti, escitalopram e citalopram hanno causato tossicità cardiaca, inclusa insufficienza cardiaca congestizia, dopo alcune settimane di trattamento utilizzando dosaggi che hanno causato tossicità generale. La cardiotoxicità sembra correlata alle concentrazioni plasmatiche di picco piuttosto che all'esposizione sistemica (AUC). Le concentrazioni plasmatiche di picco al livello di non effetto erano superiori (di 8 volte) a quelle raggiunte nell'uso clinico, mentre l'AUC per escitalopram era solo di 3 - 4 volte più alta dell'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Per citalopram, i valori di AUC dell'S-enantiomero erano di 6 - 7 volte superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sono probabilmente correlati ad una influenza esagerata sulle amine biogene, secondaria agli effetti farmacologici primari, con conseguenti effetti emodinamici (riduzione del flusso coronarico) ed ischemia. Comunque, l'esatto meccanismo della cardiotoxicità nei ratti non è chiaro. L'esperienza clinica con citalopram e gli studi clinici con escitalopram, non indicano che i dati menzionati possano avere un correlato clinico. In alcuni tessuti è stato osservato un incremento del contenuto di fosfolipidi dopo trattamento per lunghi periodi con escitalopram e citalopram, ad es. polmone, epididimo e fegato nei ratti. Questi reperti nell'epididimo e nel fegato sono stati osservati ad esposizioni simili a quelle umane. L'effetto è reversibile dopo la sospensione del trattamento. L'accumulo di fosfolipidi (fosfolipidiosi) negli animali è stato osservato in associazione con molti medicinali cationici anfifilici. Non è noto se tale fenomeno abbia una qualche rilevanza significativa nell'uomo. Nello studio di tossicità dello sviluppo dei ratti, effetti embriotossici (ridotto peso fetale e ritardo reversibile dell'ossificazione) sono stati osservati ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta durante l'uso clinico. Non si sono osservati aumenti nella frequenza delle malformazioni. Uno studio pre- e postnatale ha mostrato una ridotta sopravvivenza durante il periodo dell'allattamento ad esposizioni, in termini di AUC, superiori rispetto all'esposizione raggiunta nell'uso clinico. I dati sugli animali hanno mostrato che citalopram causa una riduzione dell'indice di fertilità e dell'indice di gravidanza, una riduzione del numero degli impianti, spermatozoi anormali a livelli di esposizioni superiori ben al di sopra dell'esposizione umana. Non sono disponibili dati sugli animali relativi a questi aspetti per escitalopram.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti: Nucleo della compressa: Cellulosa microcristallina, Silice colloidale anidra, Talco, Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato. **Rivestimento della compressa:** Ipromellosa, Titanio diossido (E171), Macrogol 400.

6.2 Incompatibilità: Non pertinente.

6.3 Periodo di validità: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore: Blister bianchi opachi in PVC/PE/PVDC/Alluminio. Confezioni: 28 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Special Product's Line S.p.A. - Via Campobello, 15 - 00040 Pomezia (RM), Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

PRAMEFFEX® 10 mg compresse rivestite con film AIC n. 044271017,

PRAMEFFEX® 20 mg compresse rivestite con film AIC n. 044271029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 24/05/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 06/2017

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti: Propil gallato (E310), Acido citrico anidro (E330), Etanolo 96% (E1510), Sodio idrossido (E524), Acqua depurata.

6.2 Incompatibilità: In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità: 24 mesi. Dopo l'apertura, la soluzione in gocce orali deve essere utilizzata entro 8 settimane.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione: Dopo l'apertura, il flacone deve essere conservato ad una temperatura non superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore: Flacone contagocce (PE) in vetro scuro (tipo III) con chiusura a prova di bambino (polietilene) contenente 15 ml gocce orali, soluzione

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

Special Product's Line S.p.A. - Via Campobello, 15 - 00040 Pomezia (RM), Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

PRAMEFFEX® "20 mg/ml gocce orali, soluzione" flacone di vetro da 15 ml - AIC n. 044271031

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Data della prima autorizzazione: 24/05/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 06/2017

Concessionario di vendita: **FB Health S.p.A.**

Via Piceno Aprutina, 47 • 63100 Ascoli Piceno (AP) • Tel. +39 0736 980619 • Fax +39 0736 389864
www.fb-health.com • fb-health@fb-health.com

Quetamed®

Q U E T I A P I N A

Prodotto
in Europa

Indicazioni terapeutiche

- ✓ Trattamento della schizofrenia
- ✓ Trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare
- ✓ Trattamento degli episodi depressivi associati al disturbo bipolare
- ✓ Prevenzione di recidive nel disturbo bipolare



25 mg compresse rivestite con film
30 compresse in blister
AIC n. 042175024 • Fascia A (RR) • € 9,27

100 mg compresse rivestite con film
60 compresse in blister
AIC n. 042175036 • Fascia A (RR) • € 40,00

Depositato in AIFA in data 23 Gennaio 2018

MATERIALE INFORMATIVO DESTINATO ESCLUSIVAMENTE AL MEDICO

FBH/002PP

Concessionario di vendita per l'Italia:
FB Health S.p.A.
Via Piceno Aprutina, 47
63100 Ascoli Piceno (AP)



F B
H E A L T H

the CNS company

www.fb-health.com



Quetamed®

QUETIAPINA

25 mg - 100 mg
compresse rivestite con film

Medicinale equivalente

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

QUETAMED® 25 mg compresse rivestite con film - QUETAMED® 100 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

QUETAMED® 25 mg contiene 25 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato). Eccipienti con effetti noti: 7,00 mg di lattosio (monoidrato) e 0,003 mg di giallo tramonto (E110). QUETAMED® 100 mg contiene 100 mg di quetiapina (come quetiapina fumarato). Eccipienti con effetti noti: 28,00 mg di lattosio (monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa rivestita con film. QUETAMED® 25 mg compresse sono color pesca, biconvesse e di forma rotonda, con un diametro di circa 5,7 mm. QUETAMED® 100 mg compresse sono di colore giallo, biconvesse e di forma rotonda, con una linea d'incisione su di un lato, con un diametro di circa 9,1 mm. Le compresse da 100 mg possono essere divise in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche: QUETAMED® è indicato per: trattamento della schizofrenia; trattamento del disturbo bipolare; per il trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi associati al disturbo bipolare; per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare; per la prevenzione delle recidive di episodi maniacali o depressivi nei pazienti affetti da disturbo bipolare che hanno risposto in precedenza al trattamento con quetiapina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione: Esistono diversi schemi di dosaggio per ciascuna indicazione. Bisogna pertanto assicurarsi che i pazienti ricevano informazioni chiare sul dosaggio più appropriato alla loro patologia. QUETAMED® può essere somministrato con o senza cibo. **Adulti: Per il trattamento della schizofrenia:** Per il trattamento della schizofrenia QUETAMED® deve essere somministrato due volte al giorno. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). Dal quarto giorno in poi, la dose deve essere titolata alla dose normalmente efficace tra i 300 e i 450 mg/die. La dose può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente in un intervallo compreso tra 150 mg e 750 mg/die. **Per il trattamento degli episodi maniacali di entità da moderata a grave nel disturbo bipolare:** Per il trattamento degli episodi maniacali associati al disturbo bipolare QUETAMED® deve essere somministrato due volte al giorno. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 100 mg (Giorno 1), 200 mg (Giorno 2), 300 mg (Giorno 3) e 400 mg (Giorno 4). Ulteriori aggiustamenti del dosaggio fino a 800 mg/die dal Giorno 6 devono avvenire con incrementi gradualmente superiori ai 200 mg/die. La dose può essere aggiustata in base alla risposta clinica e alla tollerabilità del singolo paziente in un intervallo compreso tra 200 mg e 800 mg/die. La dose normalmente efficace è nell'intervallo compreso tra i 400 e gli 800 mg/die. **Per il trattamento degli episodi depressivi maggiori associati al disturbo bipolare:** QUETAMED® deve essere somministrato una volta al giorno prima coricarsi. La dose totale giornaliera per i primi quattro giorni di terapia è di 50 mg (Giorno 1), 100 mg (Giorno 2), 200 mg (Giorno 3) e 300 mg (Giorno 4). La dose giornaliera raccomandata è di 300 mg. Negli studi clinici non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo nei pazienti trattati con la dose da 600 mg rispetto ai pazienti trattati con la dose da 300 mg (vedere paragrafo 5.1). Singoli pazienti possono beneficiare del trattamento con il dosaggio da 600 mg. Le dosi superiori a 300 mg devono essere iniziate da medici con esperienza nel trattamento del disturbo bipolare. In singoli pazienti, nel caso di problemi di tolleranza, gli studi clinici hanno evidenziato che può essere considerata la riduzione della dose fino ad un minimo di 200 mg. **Per la prevenzione di recidive nel disturbo bipolare:** Per prevenire la recidiva di episodi maniacali, misti o depressivi nel disturbo bipolare, i pazienti responsivi alla quetiapina per il trattamento acuto del disturbo bipolare devono proseguire la terapia allo stesso dosaggio. La dose può essere variata in funzione della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente in un intervallo compreso tra 300 mg e 800 mg/die somministrati due volte al giorno. È importante utilizzare la dose minima efficace per la terapia di mantenimento. **Anziani:** Come per altri antipsicotici, QUETAMED® deve essere utilizzata con cautela nei pazienti anziani, soprattutto durante le prime fasi del trattamento. Il tasso di titolazione della dose potrebbe essere più lento e la dose terapeutica giornaliera più bassa rispetto a quella utilizzata in pazienti più giovani, a seconda della risposta clinica e della tollerabilità del singolo paziente. La clearance plasmatica media della quetiapina è risultata ridotta del 30-50% nei pazienti anziani rispetto ai pazienti più giovani. L'efficacia e la sicurezza non sono state valutate nei pazienti di età superiore a 65 anni con episodi depressivi associati al disturbo bipolare. **Popolazione pediatrica:** L'uso di QUETAMED® non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. I dati al momento disponibili provenienti da studi clinici controllati con placebo sono riportati nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2. **Compromissione della funzionalità renale:** Non è necessario un aggiustamento del dosaggio nei pazienti con funzione renale compromessa. **Compromissione della funzionalità epatica:** La quetiapina viene ampiamente metabolizzata a livello epatico. Pertanto, QUETAMED® deve essere usato con cautela nei pazienti con nota compromissione della funzionalità epatica, in modo particolare durante le fasi iniziali del trattamento. La dose iniziale per i pazienti con funzione epatica compromessa deve essere di 25 mg/die. L'aggiustamento della dose deve avvenire con incrementi giornalieri pari a 25-50 mg/die fino a raggiungere la dose efficace, in funzione della risposta clinica e della tollerabilità di ogni singolo paziente.

4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. La somministrazione concomitante degli inibitori del citocromo P450 3A4, come gli inibitori dell'HIV proteasi, gli antifungini azolici, l'eritromicina, la claritromicina e il nefazodone, è controindicata (vedere anche paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego: Poiché QUETAMED® ha numerose indicazioni, si deve tener conto del profilo di sicurezza rispetto alla diagnosi del singolo paziente e alla dose da somministrare. **Popolazione pediatrica:** La quetiapina non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni a causa della mancanza di dati che ne supportino l'uso in questa fascia di età. Gli studi clinici con quetiapina hanno evidenziato che in aggiunta al noto profilo di sicurezza osservato negli adulti (vedere paragrafo 4.8), alcuni eventi avversi si verificano con una frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti (aumento dell'appetito, innalzamento della prolattina sierica, vomito, rinite e sincope) o possono avere differenti implicazioni per bambini e adolescenti (sintomi extrapiramidali e irritabilità) e uno di questi non era mai stato riportato precedentemente negli studi condotti su soggetti adulti (aumenti della pressione sanguigna). Nei bambini e negli adolescenti sono state osservate anche alterazioni dei test di funzionalità tiroidea. Inoltre, le implicazioni nel lungo termine del trattamento con quetiapina sulla crescita e la maturazione non sono state analizzate oltre le 26 settimane. Analogamente, le implicazioni nel lungo termine relative allo sviluppo cognitivo e comportamentale non sono note. Negli studi clinici controllati con placebo condotti su bambini e adolescenti, la quetiapina è stata associata ad una maggiore incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo nei pazienti trattati per schizofrenia, mania bipolare e depressione bipolare (vedere paragrafo 4.8). **Suicidio/ideazione suicidaria o peggioramento clinico:** La depressione nel disturbo bipolare è associata a un rischio maggiore di ideazione suicidaria, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste fino a una remissione significativa. Poiché tale miglioramento potrebbe non verificarsi nel corso delle prime settimane o più di trattamento, i pazienti devono essere strettamente monitorati fino al raggiungimento di tale miglioramento. Dall'esperienza clinica generale si è osservato che il rischio di suicidio può aumentare nelle fasi precoci del miglioramento. Inoltre, i medici

devono considerare il rischio potenziale di eventi correlati al suicidio dopo la brusca interruzione del trattamento con quetiapina, dovuti ai noti fattori di rischio per la patologia in questione. Anche altre patologie psichiatriche per le quali viene prescritta la quetiapina possono essere associate a un aumento del rischio di eventi correlati al suicidio. Oltre a ciò, queste patologie possono esistere in co-morbilità con episodi depressivi maggiori. Le stesse precauzioni seguite per il trattamento di pazienti con episodi depressivi maggiori devono perciò essere adottate durante il trattamento di pazienti affetti da altri disturbi psichiatrici. I pazienti con un'anamnesi positiva per eventi correlati al suicidio, o coloro che mostrano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono esposti a un rischio maggiore di ideazione suicidaria o tentativo di suicidio, e devono pertanto essere sottoposti a stretta sorveglianza durante il trattamento. Una metanalisi condotta su studi clinici controllati con placebo con farmaci antidepressivi in pazienti adulti con disturbi psichiatrici ha mostrato un maggiore rischio di comportamento suicidario con l'uso di antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti di età inferiore a 25 anni. Durante la terapia deve essere effettuato un attento monitoraggio dei pazienti, in particolare di quelli ad alto rischio, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento e in seguito alle variazioni di dosaggio. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi eventuale peggioramento clinico, comportamento o ideazione suicidaria e variazioni inusuali del comportamento, e di richiedere immediatamente un intervento medico se tali sintomi si presentano. In studi clinici controllati con placebo a più breve termine condotti su pazienti con episodi depressivi maggiori associati a disturbo bipolare è stato osservato un rischio maggiore di eventi correlati al suicidio nei pazienti adulti giovani (di età inferiore a 25 anni) trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo (rispettivamente 3,0% vs. 0%). **Rischio metabolico:** Dato il rischio di peggioramento del profilo metabolico, incluse le variazioni del peso corporeo, del glucosio ematico (vedere iperglicemia) e dei lipidi, che è stato riscontrato nell'ambito di studi clinici, i parametri metabolici dei pazienti devono essere valutati all'inizio del trattamento e le variazioni di questi parametri devono essere controllate regolarmente durante il trattamento. Il peggioramento di questi parametri deve essere gestito in modo clinicamente appropriato (vedere anche paragrafo 4.8). **Sintomi extrapiramidali:** Negli studi clinici controllati con placebo nei pazienti adulti trattati per episodi depressivi maggiori correlati al disturbo bipolare, la quetiapina è stata associata ad un aumento dell'incidenza di sintomi extrapiramidali (EPS) rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). L'uso di quetiapina è stato associato allo sviluppo di acatisia, caratterizzata da una sensazione di agitazione soggettivamente spiacevole e stressante e dalla necessità di muoversi, spesso accompagnata da un'incapacità a rimanere seduti o fermi. Ciò è più probabile che si verifichi entro le prime settimane di trattamento. Nei pazienti che manifestano questi sintomi, l'incremento della dose potrebbe rivelarsi nocivo. **Discinesia tardiva:** Qualora si manifestassero segni e sintomi di discinesia tardiva si deve considerare una riduzione del dosaggio o l'interruzione della terapia con quetiapina. I sintomi di discinesia tardiva possono peggiorare o persino insorgere dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). **Sonnolenza e capogiro:** Il trattamento con quetiapina è stato associato a sonnolenza e sintomi correlati, come la sedazione (vedere paragrafo 4.8). Negli studi clinici per il trattamento di pazienti con depressione bipolare, l'insorgenza di tale evento si verifica generalmente entro i primi 3 giorni di trattamento ed è prevalentemente di intensità da lieve a moderata. I pazienti che sperimentano sonnolenza di grave intensità potrebbero necessitare di controlli più frequenti per un minimo di 2 settimane dall'insorgenza della sonnolenza o fino al miglioramento dei sintomi, e deve essere presa in considerazione l'interruzione del trattamento. **Ipotensione ortostatica:** Il trattamento con quetiapina è stato associato a ipotensione ortostatica e relativi capogiri (vedere paragrafo 4.8) i quali, analogamente alla sonnolenza, insorgono solitamente durante la fase iniziale di aggiustamento del dosaggio. Ciò può aumentare il verificarsi di lesioni accidentali (cadute), soprattutto nella popolazione anziana. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di prestare cautela fino a quando non saranno a conoscenza dei potenziali effetti del farmaco. La quetiapina deve essere usata con cautela nei pazienti con patologie cardiovascolari note, patologie cerebrovascolari o altre condizioni predisponenti all'ipotensione. Una riduzione del dosaggio o un aggiustamento più graduale deve essere considerata se si verifica ipotensione ortostatica, soprattutto nei pazienti con patologia cardiovascolare sottostante. **Crisi epilettiche:** Gli studi clinici controllati non hanno evidenziato differenze nell'incidenza di crisi epilettiche nei pazienti trattati con quetiapina o placebo. Non sono disponibili dati sull'incidenza delle crisi epilettiche nei pazienti con disturbi convulsivi nell'anamnesi. Come per gli altri antipsicotici, si raccomanda cautela nel trattamento di pazienti con crisi epilettiche nell'anamnesi (vedere paragrafo 4.8). **Sindrome maligna da neurolettici:** La sindrome maligna da neurolettici è stata associata al trattamento con farmaci antipsicotici, compresa la quetiapina (vedere paragrafo 4.8). Le manifestazioni cliniche comprendono ipertermia, alterazione dello stato mentale, rigidità muscolare, instabilità del sistema nervoso autonomo e aumento della creatina fosfochinasi. In tali circostanze, il trattamento con quetiapina deve essere interrotto e deve essere istituita un'appropriate terapia medica. **Neutropenia grave e agranulocitosi:** Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati casi di grave neutropenia (conta dei neutrofili <0,5 X 10⁹/L). La maggior parte degli episodi di neutropenia grave si sono verificati entro due mesi dall'inizio della terapia con quetiapina. Non è stata osservata un'apparente correlazione con il dosaggio. Nel corso dell'esperienza di post-commercializzazione, alcuni casi hanno avuto un esito fatale. I possibili fattori di rischio per neutropenia comprendono una preesistente riduzione del numero di globuli bianchi nel sangue (WBC) ed un'anamnesi di neutropenia iatrogena. Tuttavia, alcuni casi si sono verificati in pazienti senza fattori di rischio pre-esistenti. La somministrazione di quetiapina deve essere interrotta in pazienti con una conta dei neutrofili <1,0 X 10⁹/L. I pazienti devono essere controllati per possibili segni e sintomi di infezione, e la conta dei neutrofili deve essere regolarmente monitorata (fino a quando superino valori di 1,5 X 10⁹/L). (Vedere paragrafo 5.1). La neutropenia deve essere tenuta in considerazione in pazienti con infezione o febbre, in particolare in assenza di chiari fattori predisponenti, e deve essere gestita in modo clinicamente appropriato. I pazienti devono essere avvertiti di riferire immediatamente la comparsa di segni / sintomi compatibili con agranulocitosi o infezione (es. febbre, debolezza, letargia, o mal di gola) in qualsiasi momento durante la terapia con QUETAMED®. Tali pazienti devono avere una conta leucocitaria e conta assoluta dei neutrofili (ANC) eseguita tempestivamente, soprattutto in assenza di fattori predisponenti. **Interazioni:** Vedere anche paragrafo 4.5. L'uso concomitante di quetiapina con potenti induttori enzimatici epatici come la carbamazepina o la fenitoina riduce sostanzialmente le concentrazioni plasmatiche di quetiapina, con possibili ripercussioni sull'efficacia della terapia. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia con quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione riguardante gli induttori sia graduale e, se necessario, sostituita da un farmaco non induttore (per es. sodio valproato). **Peso corporeo:** Nei pazienti trattati con quetiapina è stato osservato un incremento del peso corporeo; i pazienti devono essere monitorati e trattati in maniera clinicamente appropriata secondo le linee guida dell'antipsicotico utilizzato (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). **Iperglicemia:** Raramente, durante il trattamento con quetiapina sono stati riportati casi di iperglicemia e/o sviluppo o esacerbazione del diabete preesistente occasionalmente associati a chetoadidosi o coma, compresi alcuni casi con esito fatale (vedere paragrafo 4.8). In taluni casi un precedente aumento del peso corporeo poteva rappresentare un fattore predisponente. È consigliabile un appropriato monitoraggio clinico in base alle linee guida dell'antipsicotico utilizzato. I pazienti trattati con qualsiasi agente antipsicotico, quetiapina inclusa, devono essere monitorati per possibili segni e sintomi di iperglicemia (come polidipsia, poliuria, polifagia e debolezza), mentre i pazienti con diabete mellito o con fattori di rischio per diabete mellito devono essere regolarmente controllati per un possibile peggioramento del controllo del glucosio. Il peso corporeo deve essere sottoposto a controlli regolari. **Lipidi:** Negli studi clinici con quetiapina sono stati osservati aumenti dei trigliceridi e del colesterolo LDL e totale, e una riduzione del colesterolo HDL (vedere paragrafo 4.8). Gli aumenti dei lipidi devono essere gestiti in modo clinicamente appropriato. **Prolungamento dell'intervallo QT:** La quetiapina, negli studi clinici e durante l'uso secondo le istruzioni riportate nell'RCP, non è stata associata a incrementi persistenti dell'intervallo QT assoluto. Nell'esperienza di post-commercializzazione il prolungamento dell'intervallo QT è stato osservato con la somministrazione di quetiapina a dosi terapeutiche (vedere paragrafo 4.8) e nel sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9). Come con altri antipsicotici, è necessaria cautela nella prescrizione di quetiapina a pazienti con

patologie cardiovascolari o anamnesi familiare di prolungamento del QT. È necessario prestare cautela anche nella prescrizione di quetiapina con farmaci noti per allungare l'intervallo QT o con neurolettici concomitanti, soprattutto nei soggetti anziani, nei pazienti con sindrome del QT lungo congenita, insufficienza cardiaca congestizia, ipertrofia cardiaca, ipopotassemia o ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.5). **Cardiomiopatia e miocardite:** Sono stati segnalati casi di cardiomiopatia e miocardite nell'ambito di studi clinici e nel corso dell'esperienza di post-marketing; tuttavia, non è stata stabilita una relazione causale con quetiapina. Il trattamento con quetiapina deve essere rivalutato nei pazienti con sospetto di cardiomiopatia o miocardite. **Sospensione:** Dopo l'improvvisa cessazione della terapia con quetiapina sono stati riportati sintomi da sospensione acuta come insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. Si consiglia un'interruzione graduale nell'arco di un periodo di almeno 1-2 settimane (vedere paragrafo 4.8). **Pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza:** L'uso della quetiapina non è autorizzato per il trattamento della psicosi correlata alla demenza. In studi clinici randomizzati controllati con placebo, condotti in una popolazione di pazienti con demenza trattati con alcuni antipsicotici atipici, è stato osservato un aumento di circa 3 volte del rischio di eventi avversi cerebrovascolari. Il meccanismo di tale aumento del rischio non è noto. Non può essere escluso un aumento del rischio per altri antipsicotici o in altre popolazioni di pazienti. Quetiapina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con fattori di rischio per l'ictus. In una metanalisi eseguita su farmaci antipsicotici atipici, è stato riportato un incremento del rischio di morte rispetto al placebo nei pazienti anziani con psicosi correlata alla demenza. Tuttavia, in due studi clinici con quetiapina controllati con placebo della durata di 10 settimane nella stessa popolazione di pazienti (n=710); età media: 83 anni; intervallo: 56-99 anni) l'incidenza di mortalità nei pazienti trattati con quetiapina è stata del 5,5% rispetto al 3,2% del gruppo trattato con placebo. I pazienti di questi studi sono deceduti per varie cause, in linea con quanto atteso per questa popolazione. Questi dati non hanno stabilito una relazione causale tra il trattamento con quetiapina e la morte in pazienti anziani con demenza. **Distagia:** Con quetiapina è stata riportata distagia (vedere paragrafo 4.8). La quetiapina deve essere utilizzata con cautela in pazienti a rischio di polmonite da aspirazione. **Stipsi e ostruzione intestinale:** La stipsi rappresenta un fattore di rischio per l'ostruzione intestinale. Sono compresi e ostruzione intestinale sono stati riportati con quetiapina (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Sono compresi casi fatali in pazienti che hanno un maggior rischio di ostruzione intestinale, inclusi quelli in trattamento con terapie multiple concomitanti che riducono la motilità intestinale e/o quelli che potrebbero non riportare sintomi di stipsi. I pazienti con ostruzione intestinale/ileo devono essere sottoposti a un attento monitoraggio e a cure urgenti. **Tromboembolismo venoso (VTE):** Con l'uso di farmaci antipsicotici sono stati riportati casi di tromboembolismo venoso (VTE). Poiché i pazienti trattati con antipsicotici presentano spesso fattori di rischio acquisiti per VTE, è necessario identificare tutti i possibili fattori di rischio per VTE prima e durante il trattamento con quetiapina e adottare appropriate misure preventive. **Pancreatite:** La pancreatite è stata evidenziata negli studi clinici e durante l'esperienza post-marketing. Tra le segnalazioni pre-market, mentre non per tutti i casi era possibile identificare i fattori di rischio, molti pazienti avevano fattori che sono noti per essere associati a pancreatite, come aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4), calcoli biliari, e il consumo di alcool. **Informazioni aggiuntive:** I dati relativi all'uso di quetiapina in associazione a divalproex o litio negli episodi maniacali acuti da moderati a gravi sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è risultata ben tollerata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. **Lattosio:** Le compresse di QUETAMED® contengono lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. Uno degli ingredienti di QUETAMED® da 25 mg, il colorante giallo tramonto (E110) può provocare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione: Poiché la quetiapina esplica i suoi effetti primariamente a livello del sistema nervoso centrale, essa deve essere usata con cautela in associazione ad altri farmaci ad attività centrale e ad alcool. Il (CYP) 3A4 è il principale enzima del sistema del citocromo P450 responsabile del metabolismo della quetiapina. In uno studio di interazione in volontari sani, la somministrazione concomitante di quetiapina (dosaggio da 25 mg) con ketoconazolo, un inibitore del CYP3A4, ha causato un aumento dell'AUC della quetiapina di 5-8 volte. Per tale motivo, l'uso concomitante di quetiapina e inibitori del CYP3A4 è controindicato. Si raccomanda inoltre di non consumare succo di pompelmo durante il trattamento con quetiapina. In uno studio in pazienti trattati con dosi multiple per la valutazione della farmacocinetica della quetiapina, somministrata prima e durante il trattamento con carbamazepina (un noto induttore degli enzimi epatici), la co-somministrazione di carbamazepina ha aumentato significativamente la clearance della quetiapina. Questo incremento della clearance ha ridotto l'esposizione sistemica della quetiapina (misurata dall'AUC) in media del 13% rispetto alla somministrazione di sola quetiapina, sebbene in alcuni pazienti sia stato osservato un effetto più marcato. Come conseguenza di tale interazione possono prodursi concentrazioni plasmatiche ridotte che possono interferire con l'efficacia della terapia con quetiapina. La somministrazione contemporanea di quetiapina e fenitoina (un altro induttore del sistema enzimatico microsomiale) ha indotto un marcato aumento della clearance della quetiapina, pari a circa il 450%. Nei pazienti trattati con induttori enzimatici epatici, il trattamento con quetiapina può essere iniziato solo se il medico ritiene che i benefici della terapia con quetiapina superino i rischi della sospensione degli induttori enzimatici epatici. È importante che ogni variazione di tali induttori avvenga gradualmente e, se necessario, che venga sostituita da un farmaco non induttore (per es. sodio valproato) (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di antidepressivi a base di imipramina (un noto inibitore del CYP 2D6) o fluoxetina (un noto inibitore del CYP 3A4 e del CYP 2D6) non altera in modo significativo il profilo farmacocinetico della quetiapina. La contemporanea somministrazione degli antipsicotici risperidone o alogiperidolo non altera significativamente la farmacocinetica della quetiapina. L'uso concomitante di quetiapina e tioloridina causa un incremento nella clearance della quetiapina di circa il 70%. La co-somministrazione della cimetidina non altera il profilo farmacocinetico della quetiapina. La farmacocinetica del litio non viene alterata dalla contemporanea somministrazione di quetiapina. Nell'ambito di uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e QUETAMED® compresse a rilascio prolungato versus placebo e QUETAMED® compresse a rilascio prolungato in pazienti affetti da mania acuta, è stata riscontrata un'incidenza più alta di eventi correlati extrapiramidali (in particolare tremore, sonnolenza e incremento ponderale) nel gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio, in confronto al gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo (vedere paragrafo 5.1). La somministrazione contemporanea di sodio valproato e quetiapina non influenza in modo clinicamente rilevante la farmacocinetica dei due prodotti. Uno studio retrospettivo su bambini e adolescenti ricoverati in psichiatria, quetiapina o entrambi, ha riportato una maggiore incidenza di leucopenia e neutropenia nel gruppo in terapia combinata rispetto ai gruppi in monoterapia. Non sono stati eseguiti studi formali di interazione con i farmaci cardiovascolari più comunemente utilizzati. Occorre prestare cautela quando la quetiapina viene somministrata in concomitanza a farmaci noti per determinare squilibri elettrolitici e allungamenti dell'intervallo QT. Sono stati riportati risultati falsi positivi in saggi immunoenzimatici per il metadone e gli antidepressivi triciclici in pazienti che hanno assunto quetiapina. Si raccomanda di convalidare i risultati incerti degli immunodosaggi con un'adeguata tecnica cromatografica.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento: **Gravidanza:** *Primo trimestre:* La moderata quantità di dati pubblicati da gravidanze esposte (tra 300 -1000 esiti di gravidanza), comprendenti reports individuali e alcuni studi osservazionali non suggeriscono un aumento del rischio di malformazioni dovute al trattamento. Tuttavia, sulla base di tutti i dati disponibili, non può essere stabilita una conclusione definitiva. Studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere sezione 5.3). Pertanto, la quetiapina deve essere utilizzata durante la gravidanza solo se i benefici giustificano i potenziali rischi. *Terzo trimestre:* I neonati esposti alle sostanze antipsicotiche, inclusa la quetiapina, durante il terzo semestre di gravidanza sono a rischio di reazioni avverse, inclusi i sintomi extrapiramidali e/o i sintomi da astinenza, i quali possono variare in gravità e durata dopo il parto. Vi sono state segnalazioni di agitazione, ipertonia, ipotonia, tremore, sonnolenza, distress respiratorio o disturbi della nutrizione. Di conseguenza, i neonati devono essere monitorati con attenzione. **Allattamento:** In base a un numero molto limitato di dati ricavati da reports pubblicati sull'escrezione di quetiapina nel latte materno umano, il grado di escrezione di quetiapina alle dosi terapeutiche non sembra essere costante. Data la mancanza di dati robusti, bisogna decidere se interrompere l'allattamento al seno oppure sospendere la terapia con QUETAMED®, tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e del beneficio della terapia per la madre. **Fertilità:** Gli effetti di quetiapina sulla fertilità dell'uomo non sono stati valutati. Sono stati riscontrati effetti correlati a livelli elevati di prolattina nei ratti, benché non siano determinati rilevanti per l'uomo (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari: A causa dei suoi effetti principali a carico del sistema nervoso centrale, la quetiapina può interferire con attività che richiedono una vigilanza mentale. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando non sia nota la loro sensibilità al farmaco.

4.8 Effetti indesiderati: Le Reazioni Avverse al Farmaco (ADR) più comunemente riportate con la quetiapina (≥10%) sono sonnolenza, vertigini, cefalea, secchezza delle fauci, sintomi di astinenza (interruzione), aumenti dei livelli sierici di trigliceridi, aumenti del colesterolo totale (prevalentemente colesterolo LDL), diminuzioni del colesterolo HDL, incremento ponderale, diminuzione dell'emoglobina e sintomi extrapiramidali. L'incidenza di ADR associate alla terapia con quetiapina è riportata nella tabella seguente (Tabella 1), secondo il formato raccomandato dal Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS III Working Group, 1995). **Tabella 1: ADR associate alla terapia con quetiapina:** Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), raro (≥1/10.000, <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non noto (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In seguito all'uso di neurolettici sono stati riportati casi di prolungamento dell'intervallo QT, aritmia ventricolare, morte improvvisa inspiegabile, arresto cardiaco e torsioni di punta, che vengono considerati effetti di questa classe di farmaci. **Popolazione pediatrica:** Le stesse ADR sopra descritte per gli adulti devono essere considerate per i bambini e per gli adolescenti. La tabella seguente riassume le ADR che si verificano con frequenza maggiore nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) rispetto alla popolazione adulta oppure ADR che non sono state identificate nella popolazione adulta. Le frequenze degli eventi avversi sono classificate secondo la seguente convenzione: **Tabella 2: ADR associate alla terapia con quetiapina nei bambini e negli adolescenti che si verificano con una frequenza più alta rispetto agli adulti o non sono state identificate nella popolazione adulta:** Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1000, <1/100), raro (≥1/10000, <1/1000) e molto raro (<1/10000). **Segnalazione delle reazioni avverse sospette:** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione: Agenzia Italiana del Farmaco. Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio: Sintomi: In generale, i segni e sintomi riportati sono riconducibili a un potenziamento degli effetti farmacologici noti del farmaco, come ad es. sonnolenza e sedazione, tachicardia e ipotensione. Il sovradosaggio può portare al prolungamento dell'intervallo QT, convulsioni, stato di male epilettico, rabdomiolisi, depressione respiratoria, ritenzione urinaria, confusione, delirio e/o agitazione, coma e morte. I pazienti con grave patologia cardiovascolare preesistente possono essere più a rischio di sviluppare effetti da sovradosaggio. (Vedere paragrafo 4.4). **Trattamento del sovradosaggio:** Non esiste un antidoto specifico per la quetiapina. Nei casi con manifestazioni più gravi, deve essere considerata la possibilità di un coinvolgimento di diversi farmaci, e si raccomandano quindi procedure di cura intensiva, comprese l'instaurazione e il mantenimento della pervietà delle vie aeree, a supporto di un'adeguata ossigenazione e ventilazione, monitorando la funzionalità cardiovascolare. Sebbene non sia stata valutata la prevenzione dell'assorbimento nei casi di sovradosaggio, si può tenere in considerazione la lavanda gastrica nei casi di grave intossicazione, da eseguire, se possibile, entro un'ora dall'ingestione. Si deve considerare anche la somministrazione di carbone attivo. In base alla letteratura pubblicata, i pazienti con delirium e agitazione e una chiara sindrome anticolinergica possono essere trattati con 1-2 mg di fisostigmina (sotto monitoraggio continuo con ECG). L'impiego di questo farmaco non è raccomandato come trattamento standard a causa del potenziale effetto negativo di fisostigmina sulla conduttanza del cuore. Fisostigmina può essere impiegata in assenza di aberrazioni all'ECG. Non usare fisostigmina in caso di aritmie, qualsiasi grado di blocco cardiaco o allargamento del complesso QRS. In casi di sovradosaggio da quetiapina, l'ipertensione refrattaria deve essere trattata con misure appropriate come i fluidi endovenosi e/o le sostanze simpatomimetiche. L'epinefrina e la dopamina devono essere evitate, poiché la stimolazione beta potrebbe peggiorare l'ipertensione nel contesto del blocco alfa-adrenergico indotto dalla quetiapina. Un'accurata supervisione medica e un appropriato monitoraggio devono essere garantiti fino alla guarigione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche: Categoria farmacoterapeutica: Antipsicotici, codice ATC: N05A H04. **Meccanismo d'azione:** La quetiapina è un farmaco antipsicotico atipico. La quetiapina e il metabolita attivo presente nel plasma umano, la norquetiapina, interagiscono con un ampio spettro di recettori neurotrasmettitoriali. La quetiapina e la norquetiapina presentano un'affinità per i recettori cerebrali serotonergici (5HT₂) e dopaminergici D₁- e D₂. Si ritiene che la combinazione di un antagonismo recettoriale con maggiore selettività per i recettori 5HT₂ rispetto ai recettori D₂ contribuisca alle proprietà antipsicotiche cliniche e alla ridotta predisposizione della quetiapina a indurre effetti indesiderati di natura extrapiramidale (EPS) rispetto agli antipsicotici tipici. Quetiapina e norquetiapina non hanno un'affinità apprezzabile per i recettori benzodiazepinici, mentre possiedono un'alta affinità per i recettori istaminergici e adrenergici alfa 1, un'affinità moderata per i recettori adrenergici alfa 2 e un'affinità di grado da moderato ad alto per diversi recettori muscarinici. L'inibizione del NET e l'azione di agonista parziale sui siti 5HT_{1A} ad opera di norquetiapina potrebbero contribuire all'efficacia terapeutica di QUETAMED® come farmaco antidepressivo. **Effetti farmacodinamici:** La quetiapina è risultata attiva nei test di valutazione dell'attività antipsicotica, come il test di effetto condizionato. È in grado altresì di bloccare l'azione degli agonisti dopaminergici, come valutato sia da un punto di vista comportamentale che elettrofisiologico, e aumenta la concentrazione dei metaboliti della dopamina, considerati indicatori neurochimici dell'attività di blocco dei recettori D₂. Nei test preclinici di predittività dei sintomi extrapiramidali (EPS), la quetiapina si è dimostrata diversa dagli antipsicotici tipici, presentando un profilo atipico. La somministrazione cronica di quetiapina non provoca una supersensibilità dei recettori dopaminergici D₂. La quetiapina induce solo una debole cateolisi alle dosi efficaci per il blocco dei recettori dopaminergici D₂. Dopo somministrazione cronica la quetiapina dimostra selettività per il sistema limbico attraverso il blocco della depolarizzazione dell'area mesolimbica senza effetto sull'area nigrostriatale in cui sono presenti i neuroni dopaminergici. La quetiapina dopo somministrazione acuta e cronica mostra una minima propensione all'insorgenza di manifestazioni distoniche nella scimmia Cebus sensibilizzata all'apomorfina o libera da trattamento farmacologico (vedere paragrafo 4.8). **Efficacia clinica:** **Schizofrenia:** In tre studi clinici controllati con placebo in pazienti con schizofrenia, utilizzando dosi variabili di quetiapina, non vi erano differenze tra i gruppi di trattamento con quetiapina e con placebo nell'incidenza degli EPS o concomitante utilizzo di anticolinergici. Uno studio controllato con placebo valutante le dosi fisse di quetiapina lungo l'intervallo da 75 a 750 mg/die non ha mostrato alcuna evidenza di un aumento degli EPS o dell'uso concomitante di farmaci anticolinergici. L'efficacia a lungo termine della quetiapina IR nella prevenzione delle recidive schizofreniche non è stata verificata in studi clinici in cieco. In studi clinici in aperto, in pazienti con schizofrenia, la quetiapina era efficace nel mantenere il miglioramento clinico durante la terapia di mantenimento in pazienti che mostravano un'iniziale risposta al trattamento, suggerendo una certa efficacia a lungo termine. **Disturbo bipolare:** In quattro studi clinici controllati con placebo, valutanti dosi di quetiapina fino a 800 mg/die per il trattamento di episodi maniacali da moderati a gravi, due in monoterapia e due come terapia di combinazione con litio o dicalproex, non vi erano differenze tra i gruppi trattati con quetiapina e quello trattato con placebo nell'incidenza di EPS o concomitante utilizzo di anticolinergici. Nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi in due studi clinici monoterapici, la quetiapina ha dimostrato un'efficacia superiore al placebo nella riduzione dei sintomi maniacali alla terza e alla dodicesima settimana. Non vi sono dati derivanti da studi a lungo termine per dimostrare l'efficacia della quetiapina nel prevenire successivi episodi maniacali o depressivi. I dati relativi alla somministrazione di quetiapina in associazione a divalproex o litio nel trattamento degli episodi maniacali da moderati a gravi alla terza e alla sesta settimana sono limitati; tuttavia, la terapia combinata è stata ben tollerata. I dati hanno evidenziato un effetto additivo alla settimana 3. Un secondo studio non ha dimostrato un effetto additivo alla settimana 6. La dose mediana all'ultima settimana di quetiapina nei pazienti responsivi era di circa 600 mg/die e circa l'85% dei pazienti responsivi rientrava nell'intervallo della dose tra 400 e 800 mg/die. In 4 studi clinici della durata di 8 settimane condotti in pazienti con episodi depressivi da moderati a gravi associati a disturbo bipolare di tipo I o II, la quetiapina IR 300 mg e 600 mg si è dimostrata significativamente superiore al placebo negli esiti relativi ai parametri di efficacia valutati: miglioramento medio sulla MADRS e per la risposta definita come un miglioramento di almeno il 50% sul punteggio totale MADRS dal baseline. Non è stata rilevata una differenza nell'entità dell'effetto tra i pazienti che hanno ricevuto la dose di quetiapina IR da 300 mg e quelli che hanno ricevuto la dose da 600 mg. Nella fase di prosecuzione di due di questi studi, si è osservato che il trattamento a lungo termine di pazienti che avevano risposto al trattamento con quetiapina IR 300 o 600 mg si è rivelato efficace rispetto al placebo in termini di prevenzione dei sintomi depressivi ma non dei sintomi maniacali. In due studi per la prevenzione delle recidive che hanno valutato l'effetto della quetiapina in associazione a stabilizzatori dell'umore in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, l'associazione alla quetiapina si è dimostrata superiore alla monoterapia con stabilizzatori dell'umore nell'aumentare il tempo alla recidiva

TABELLA 1

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Diminuzione dell'emoglobina ²²
	Comune	Leucopenia ^{1,28} , diminuzione della conta dei neutrofili, aumento degli eosinofili ²⁷
	Non comune	Trombocitopenia, anemia, diminuzione della conta delle piastrine ¹³
	Raro	Agranulocitosi ²⁸
	Non noto	Neutropenia ¹
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità (incluse reazioni allergiche cutanee)
	Molto raro	Reazione anafilattica ⁵
Patologie endocrine	Comune	Iperprolattinemia ¹⁵ , diminuzione della T ₄ totale ²⁴ , diminuzione della T ₄ libera ²⁴ , diminuzione della T ₃ totale ²⁴ , aumento del TSH ²⁴
	Non comune	Diminuzione della T ₃ libera ²⁴ , ipotiroidismo ²¹
	Molto raro	Secrezione inappropriata dell'ormone antidiuretico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Aumento dei livelli di trigliceridi nel sangue ^{10,30} , Aumento del colesterolo totale (principalmente colesterolo LDL) ^{11,30} , Diminuzione del colesterolo HDL ^{17,30} , Aumento ponderale ^{8,30}
	Comune	Aumento dell'appetito, aumento della glicemia fino a livelli iperglicemici ^{6,30}
	Non comune	Iponatriemia ¹⁹ , diabete mellito ^{1,5}
	Raro	Sindrome metabolica ²⁹
	Molto raro	Esacerbazione del diabete pre-esistente
Disturbi psichiatrici	Comune	Sogni anomali e incubi, ideazione suicidaria e comportamento suicidario ²⁰
	Raro	Sonnambulismo ed altri eventi correlati come parlare nel sonno e disturbo dell'alimentazione correlato al sonno
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Capogiro ^{4,16} , sonnolenza ^{2,16} , cefalea, sintomi extrapiramidali ^{1,21}
	Comune	Disartria
	Non comune	Crisi epilettiche ¹ , sindrome delle gambe senza riposo, discinesia tardiva ^{1,5} , sincope ^{4,16}
Patologie dell'occhio	Comune	Visione offuscata
Patologie cardiache	Comune	Tachicardia ⁴ , palpitazioni ²³
	Non comune	Prolungamento dell'intervallo QT ^{1,12,18} , bradicardia ³²
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione ortostatica ^{4,16}
	Raro	Tromboembolismo venoso ¹
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea ²³
	Non comune	Rinite
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Secchezza delle fauci
	Comune	Stipsi, dispepsia, vomito ²⁵
	Non comune	Disfagia ⁷
	Raro	Pancreatite ¹ , ostruzione intestinale/ileo
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) ⁵ , Aumento dei livelli di gamma-GT ³
	Non comune	Aumento dei livelli sierici di aspartato aminotransferasi (AST) ³
	Raro	Ittero ⁵ , epatite
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto raro	Angioedema ⁵ , sindrome di Stevens-Johnson ⁵
	Non noto	Necrosi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Rabdomioli
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ritenzione urinaria
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	Non noto	Sindrome da astinenza neonatale da farmaci ³¹
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Disfunzioni sessuali
	Raro	Priapismo, galattorrea, gonfiore mammario, disturbi mestruali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Sintomi di astinenza (interruzione) ^{1,9}
	Comune	Astenia lieve, edema periferico, irritabilità, piressia
	Raro	Sindrome maligna da neurolettici ¹ , ipotermia
Esami diagnostici	Raro	Aumento della creatininafosfochinasi ¹⁴

1. Vedere paragrafo 4.4. - 2. Può verificarsi sonnolenza, generalmente durante le prime due settimane di trattamento, che si risolve solitamente proseguendo la somministrazione di quetiapina. - 3. In alcuni pazienti trattati con quetiapina sono stati osservati aumenti asimmetrici (passaggio dal normale a 3X ULN in qualsiasi momento) delle transaminasi sieriche (ALT, AST) e dei livelli di gamma-GT. Tali aumenti erano generalmente reversibili proseguendo la terapia con quetiapina. - 4. Come altri antipsicotici con attività α1-adrenergica bloccante, la quetiapina può comunemente indurre ipotensione ortostatica associata a vertigini, tachicardia e, in alcuni pazienti, sincope, soprattutto durante la fase iniziale di titolazione della dose. (Vedere paragrafo 4.4). - 5. Il calcolo della frequenza per queste ADR è stato ricavato esclusivamente dai dati di postcommercializzazione. - 6. Glucosio a digiuno ≥126 mg/dL (≥7 mmol/L) o glucosio non a digiuno ≥200 mg/dL (≥11,1 mmol/L) in almeno un'occasione. - 7. Un aumento del tasso di disfagia con quetiapina rispetto al placebo è stato osservato solo negli studi clinici sulla depressione bipolare. - 8. Basato su un aumento ponderale >7% rispetto al peso iniziale. Si verifica prevalentemente durante le prime settimane di trattamento negli adulti. - 9. I seguenti sintomi da astinenza sono stati osservati più frequentemente in studi clinici in acuto, monoterapici e controllati verso placebo, che hanno valutato i sintomi da sospensione: insonnia, nausea, cefalea, diarrea, vomito, vertigini e irritabilità. L'incidenza di queste reazioni è diminuita significativamente dopo 1 settimana dall'interruzione del farmaco. - 10. Trigliceridi ≥200 mg/dL (≥2,258 mmol/L) (pazienti di età ≥18 anni) o ≥150 mg/dL (≥1,694 mmol/L) (pazienti di età <18 anni) in almeno un'occasione. - 11. Colesterolo ≥240 mg/dL (≥6,2064 mmol/L) (pazienti di età ≥18 anni) o ≥200 mg/dL (≥5,172 mmol/L) (pazienti di età <18 anni) in almeno un'occasione. È stato osservato con frequenza molto comune un incremento del colesterolo LDL ≥30 mg/dL (≥0,769 mmol/L). La variazione media tra i pazienti che hanno riportato questo aumento era pari a 41,7 mg/dL (≥1,07 mmol/L). - 12. Vedere il testo sottostante. - 13. Piastrine ≤100 x 10⁹/L in almeno un'occasione. - 14. Basati su segnalazioni da studi clinici di eventi avversi relativi ad aumento della creatina fosfochinasi ematica non associato a sindrome maligna da neurolettici. - 15. Livelli di prolattina (pazienti di età >18 anni): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) nei maschi; >30 µg/L (>1304,34 pmol/L) nelle femmine in qualunque momento di osservazione. - 16. Possono provocare cadute. - 17. Colesterolo HDL: <40 mg/dL (1,025 mmol/L) nei maschi; <50 mg/dL (1,282 mmol/L) nelle femmine in qualunque momento di osservazione. - 18. Incidenza di pazienti con variazione del QTc da <450 msec a ≥450 msec con un aumento ≥30 msec. Negli studi clinici con quetiapina controllati con placebo la variazione media e l'incidenza di pazienti che hanno manifestato uno spostamento verso livelli clinicamente significativi sono simili nei gruppi trattati con quetiapina e placebo. - 19. Variazione da >132 mmol/L a ≤132 mmol/L in almeno un'occasione. - 20. Durante la terapia con quetiapina o subito dopo la sospensione del trattamento sono stati riportati casi di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). - 21. Vedere paragrafo 5.1. - 22. La riduzione dell'emoglobina fino a ≤13 g/dL (8,07 mmol/L) negli uomini, ≤12 g/dL (7,45 mmol/L) nelle donne in almeno un'occasione si è verificata nell'11% dei pazienti trattati con quetiapina in tutti gli studi, incluse le estensioni in aperto. Per tali pazienti, la diminuzione massima media nell'emoglobina in qualunque momento di osservazione è stata pari a -1,50 g/dL. - 23. Tali segnalazioni hanno spesso avuto luogo nell'ambito di tachicardia, capogiri, ipotensione ortostatica e/o patologia cardiaca/respiratoria sottostante. - 24. In base alle variazioni da valori basali normali a valori potenzialmente importanti dal punto di vista clinico in qualunque momento di osservazione dopo il baseline in tutti gli studi. Variazioni nel T₄ totale, nel T₄ libero, nel T₃ totale e nel T₃ libero sono definite come <0,8 x LLN (pmol/L) e la variazione nel TSH è >5 mIU/L in qualunque momento di osservazione. - 25. Sulla base dell'aumentato tasso di emesi nei pazienti anziani (≥65 anni d'età). - 26. Variazioni dei valori basali neutrofili da >=1,5 x 10⁹/L al baseline fino a <0,5 x 10⁹/L in qualunque momento di osservazione durante il trattamento e rilevate in pazienti con neutropenia grave (<0,5x10⁹/L) e infezione nel corso di tutti gli studi clinici sull'impiego di quetiapina (vedere paragrafo 4.4). - 27. Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni degli eosinofili sono definite come >1x10⁹ cellule/L in qualunque momento. - 28. Basato sullo scostamento dal normale valore di base a valori potenzialmente clinicamente importanti in qualsiasi momento successivo al basale in tutti gli studi clinici. Le variazioni dei globuli bianchi sono definite come ≤3x10⁹ cellule/L in qualunque momento. - 29. Basato su segnalazioni relative a sindrome metabolica in tutti gli studi clinici con quetiapina. - 30. Negli studi clinici è stato osservato in alcuni pazienti un peggioramento di più di uno dei fattori metabolici come peso, glucosio ematico e lipidi (vedere paragrafo 4.4). - 31. Vedere paragrafo 4.6. - 32. Possono verificarsi all'inizio o in prossimità del trattamento e possono essere associate ad ipotensione e/o sincope. La frequenza è basata sugli eventi avversi riportati di bradicardia ed eventi correlati in tutti gli studi clinici con quetiapina.

TABELLA 2

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune
Patologie endocrine	Innalzamenti dei livelli di prolattina ¹	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Aumento dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso	Sintomi extrapiramidali ^{3,4}	Sincope
Patologie vascolari	Aumento della pressione sanguigna ²	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Rinite
Patologie gastrointestinali	Vomito	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Irritabilità ³

1. Livelli di prolattina (pazienti di età <18 anni): >20 µg/L (>869,56 pmol/L) nei maschi; >26 µg/L (>1130,428 pmol/L) nelle femmine in qualunque momento di osservazione. Meno dell'1% dei pazienti ha riportato un aumento del livello di prolattina >100 µg/L. - 2. Basati sul superamento delle soglie clinicamente significative (adattate dai criteri del National Institute of Health) oppure aumenti >20mmHg per la pressione arteriosa sistolica o >10 mmHg per la pressione arteriosa diastolica in qualunque momento di osservazione in due studi clinici in acuto (3-6 settimane) controllati con placebo condotti nei bambini e negli adolescenti. - 3. Nota: la frequenza ricalca quella osservata nei pazienti adulti, ma l'irritabilità potrebbe essere associata a diverse implicazioni cliniche nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti. - 4. Vedere paragrafo 5.1.

di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo). La quetiapina è stata somministrata due volte al giorno per un totale di 400 mg - 800 mg al giorno in terapia combinata con litio o valproato. In uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e QUETAMED® compressa a rilascio prolungato versus il placebo e QUETAMED® compressa a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta, la differenza relativa al miglioramento medio rilevato sulla scala YMRS tra il gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio e il gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo è risultata pari a 2,8 punti, mentre la differenza della % di soggetti responder (definiti in base a un miglioramento del 50% rilevato sulla scala YMRS a partire dalla visita basale) era pari all'11% (79% nel gruppo di trattamento con l'aggiunta di litio vs. 68% nel gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo). In uno studio a lungo termine (fino a 2 anni di trattamento) che ha valutato la prevenzione di recidive in pazienti con episodi maniacali, depressivi o misti, la quetiapina ha mostrato di essere superiore al placebo nel prolungare il tempo alla ricomparsa di un qualsiasi episodio di alterazione dell'umore (maniacale, misto o depressivo) in pazienti con disturbo bipolare di tipo I. Il numero di pazienti che hanno manifestato un evento correlato all'umore è stato rispettivamente di 91 pazienti (22,5%) nel gruppo trattato con quetiapina, 208 (51,5%) nel gruppo trattato con placebo e 95 (26,1%) nel gruppo trattato con litio. I pazienti che hanno risposto al trattamento con quetiapina e che sono poi passati al trattamento con litio, non hanno manifestato alcun beneficio aggiuntivo nella prevenzione delle ricadute, rispetto ai pazienti che hanno continuato la terapia con quetiapina. Studi clinici hanno dimostrato che la quetiapina è efficace nella schizofrenia e nella mania se somministrata due volte al giorno, sebbene presenti un'emivita farmacocinetica di circa 7 ore. Ciò è ulteriormente supportato dai dati provenienti da uno studio con tomografia a emissione di positroni (PET), il quale ha rilevato che per la quetiapina l'occupazione dei recettori 5HT₂ e D₂ è mantenuta fino a 12 ore. La sicurezza e l'efficacia di dosi superiori a 800 mg/die non sono state valutate. **Sicurezza clinica:** In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla schizofrenia e la mania bipolare, l'incidenza aggregata di sintomi extrapiramidali è risultata simile al placebo (schizofrenia: 7,8% per quetiapina e 8,0% per placebo; mania bipolare: 11,2% per quetiapina e 11,4% per placebo). Percentuali superiori di sintomi extrapiramidali sono state osservate nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo in studi clinici a breve termine controllati con placebo nel MDD e nella depressione bipolare. In studi clinici a breve termine controllati con placebo sulla depressione bipolare, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali è stata dell'8,9% per la quetiapina contro il 3,8% per il placebo. In studi clinici monoterapici a breve termine controllati con placebo nel disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali è stata del 5,4% per la quetiapina XR e del 3,2% per il placebo. In uno studio clinico a breve termine controllato con placebo in monoterapia condotto in pazienti anziani con disturbo depressivo maggiore, l'incidenza aggregata dei sintomi extrapiramidali è stata del 9,0% per la quetiapina XR e del 2,3% per il placebo. Sia nella depressione bipolare che nel MDD, l'incidenza dei singoli eventi avversi (per es. acatisia, disturbo extrapiramidale, tremore, discinesia, distonia, agitazione, contrazioni muscolari involontarie, iperattività psicomotoria e rigidità muscolare) non ha superato il 4% in tutti i gruppi di trattamento. In studi controllati con placebo a breve termine (di durata dalle 3 alle 8 settimane) e con dose fissa (da 50 mg/die a 800 mg/die), l'incremento medio ponderale nei pazienti trattati con quetiapina variava tra 0,8 kg per la dose giornaliera da 50 mg e 1,4 kg per la dose giornaliera da 600 mg (con un incremento minore per la dose giornaliera da 800 mg), contro i 0,2 kg registrati nei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti trattati con quetiapina che ha riportato un aumento del peso corporeo $\geq 7\%$ variava tra il 5,3% per la dose giornaliera da 50 mg e il 15,5% per la dose giornaliera da 400 mg (con un incremento minore per le dosi giornaliere da 600 e 800 mg), contro il 3,7% dei pazienti trattati con placebo. Uno studio clinico randomizzato, della durata di 6 settimane, che ha valutato l'impiego di litio e QUETAMED® compressa a rilascio prolungato versus il placebo e QUETAMED® compressa a rilascio prolungato in pazienti adulti affetti da mania acuta ha riscontrato che la combinazione di QUETAMED® compressa a rilascio prolungato con litio causa un maggior numero di eventi avversi (63% versus 48% per QUETAMED® compressa a rilascio prolungato in associazione con il placebo). I risultati relativi alla sicurezza hanno evidenziato un'incidenza più alta dei sintomi extrapiramidali segnalati nel 16,8% dei pazienti appartenenti al gruppo di trattamento con aggiunta di litio e nel 6,6% nel gruppo di trattamento con aggiunta del placebo, la maggior parte dei quali consisteva in tremori riportati nel 15,6% dei pazienti del gruppo di trattamento con aggiunta di litio e nel 4,9% del gruppo di trattamento con aggiunta del placebo. L'incidenza della sonnolenza è risultata più alta nel gruppo di trattamento con QUETAMED® compressa a rilascio prolungato in associazione con l'aggiunta di litio (12,7%), in confronto al gruppo di trattamento con QUETAMED® compressa a rilascio prolungato e l'aggiunta del placebo (5,5%). Inoltre, una percentuale più alta di pazienti trattati nel gruppo con l'aggiunta di litio (8,0%) ha evidenziato un incremento ponderale ($\geq 7\%$) al termine del trattamento rispetto ai soggetti del gruppo di trattamento con l'aggiunta del placebo (4,7%). Gli studi di prevenzione delle recidive di durata superiore prevedevano un periodo in aperto (compreso tra 4 e 36 settimane) durante il quale i pazienti venivano trattati con quetiapina, seguito da un periodo di sospensione randomizzata durante il quale i pazienti venivano randomizzati per ricevere quetiapina o placebo. Per i pazienti randomizzati a quetiapina, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,56 kg, e alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 3,22 kg, rispetto alla fase in aperto basale. Per i pazienti randomizzati a placebo, l'aumento ponderale medio durante il periodo in aperto è stato di 2,39 kg, e alla settimana 48 del periodo di randomizzazione l'aumento di peso medio è stato di 0,89 kg, rispetto alla fase in aperto basale. In studi controllati con placebo in pazienti anziani con psicosi correlata a demenza, l'incidenza di eventi avversi cerebrovascolari per 100 anni-paziente non è risultata superiore nei pazienti trattati con quetiapina rispetto ai pazienti trattati con placebo. In studi clinici monoterapici a breve termine controllati con placebo condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno una conta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata dell'1,9% nei pazienti trattati con quetiapina contro l'1,5% dei pazienti trattati con placebo. L'incidenza di variazioni verso $> 0,5 - < 1,0 \times 10^9/L$ era la stessa (0,2%) nei pazienti trattati con quetiapina e in quelli trattati con placebo. In tutti gli studi clinici (controllati con placebo, in aperto, con comparazione attiva) condotti in pazienti con conta iniziale dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/L$, l'incidenza di almeno un'occorrenza di variazione verso una conta dei neutrofili $< 1,5 \times 10^9/L$, è stata del 2,9% e verso $< 0,5 \times 10^9/L$ è stata dello 0,21% nei pazienti trattati con quetiapina. Il trattamento con quetiapina è stato associato a riduzioni dose-correlate dei livelli dell'ormone tiroideo. L'incidenza delle variazioni nel TSH era del 3,2% per la quetiapina rispetto al 2,7% per il placebo. L'incidenza di cambiamenti reciproci e potenzialmente significativi dal punto di vista clinico sia del T₃ che del T₄ e del TSH in tali studi era rara e i cambiamenti osservati nei livelli dell'ormone tiroideo non erano associati a ipotiroidismo clinicamente sintomatico. La riduzione del T₄ totale e libero è risultata massima nelle prime sei settimane di trattamento con quetiapina, senza ulteriori riduzioni nel trattamento a lungo termine. In circa 2/3 dei casi, la cessazione della terapia con quetiapina è stata associata a un'inversione degli effetti sul T₄ totale e libero, indipendentemente dalla durata del trattamento. **Cataratta/opacità del cristallino:** In uno studio clinico valutante il potenziale catarattogenico della quetiapina (200-800 mg/die) rispetto al risperidone (2-8 mg/giorno) in pazienti con schizofrenia o disturbo schizoaffective, la percentuale di pazienti con un incremento del grado di opacità del cristallino non era maggiore nella quetiapina (4%) rispetto al risperidone (10%) per pazienti con almeno 21 mesi di esposizione. **Popolazione pediatrica:** **Efficacia clinica.** L'efficacia e la sicurezza della quetiapina sono state valutate in uno studio clinico della durata di 3 settimane controllato con placebo per il trattamento della mania (n= 284 pazienti provenienti dagli Stati Uniti, di età compresa tra 10 e 17 anni). Circa il 45% della popolazione di pazienti presentava una diagnosi supplementare di ADHD. Inoltre, è stato eseguito uno studio della durata di 6 settimane controllato con placebo per il trattamento della schizofrenia (n = 222 pazienti di età compresa tra 13 e 17 anni). In entrambi gli studi sono stati esclusi i pazienti con nota non responsabilità al trattamento con quetiapina. Il trattamento con quetiapina prevedeva una dose iniziale di 50 mg/die, portati a 100 mg/die al Giorno 2; successivamente la dose è stata progressivamente aggiustata per raggiungere una dosaggio mirato (mania 400-600 mg/die; schizofrenia 400-800 mg/die), tramite incrementi di 100 mg/die suddivisi in due o tre somministrazioni giornaliere. Nello studio sulla mania, la differenza della variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale della scala YMRS (farmaco attivo meno placebo) è stata pari a -5,21 per quetiapina 400 mg/die -6,56 per quetiapina 600 mg/die. Le percentuali dei pazienti responsivi (miglioramento della YMRS $\geq 50\%$) sono state del 64% per la quetiapina 400 mg/die, 58% per 600 mg/die e 37% nel braccio di trattamento con placebo. Nello studio sulla mania, la differenza della variazione media LS rispetto al basale nel punteggio totale della scala YMRS (farmaco attivo meno placebo) è stata pari a -8,16 per la quetiapina 400 mg/die -9,29 per la quetiapina 800 mg/die. La quetiapina non si è dimostrata superiore al placebo sia nel regime a basso dosaggio (400 mg/die) che in quello con dose elevata (800 mg/die) in termini di percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento, definito come una riduzione $\geq 30\%$ del punteggio totale iniziale sulla scala PANSS. Le dosi più elevate hanno indotto un tasso di risposta numericamente inferiore sia negli studi sulla mania che in quelli sulla schizofrenia. In un terzo studio a breve termine

controllato verso placebo in monoterapia con QUETAMED® compresse a rilascio controllato in bambini e adolescenti (10-17 anni di età) con depressione bipolare, l'efficacia non è stata dimostrata. Non sono disponibili dati sul mantenimento dell'effetto o sulla prevenzione della recidiva in questa fascia d'età. **Sicurezza clinica:** Negli studi pediatrici a breve termine con quetiapina sopra descritti, l'incidenza dei sintomi extrapiramidali (EPS) nel braccio attivo vs placebo erano di 12,9% vs 5,3% nello studio sulla schizofrenia, 3,6% vs 1,1% nello studio sulla mania bipolare e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. L'incidenza di aumento di peso $\geq 7\%$ dal peso corporeo basale nel braccio attivo vs placebo era 17% vs 2,5% negli studi di schizofrenia e mania bipolare, e 12,5% vs 6% nello studio della depressione bipolare. L'incidenza di eventi suicidiosi correlati nel braccio attivo vs placebo erano di 1,4% vs 1,3% nello studio di schizofrenia, 1,0% vs 0% nello studio di mania bipolare, e 1,1% vs 0% nello studio sulla depressione bipolare. Durante una fase di follow-up esteso post-trattamento di uno studio nella depressione bipolare, ci sono stati altri due eventi correlati al suicidio in due pazienti, uno di questi pazienti aveva utilizzato quetiapina, al momento dell'evento. **Sicurezza a lungo termine:** Un prolungamento degli studi clinici in acuto condotto in aperto per un periodo di 26 settimane (n = 380 pazienti), con somministrazione di dosi flessibili di quetiapina compresse tra 400 e 800 mg/die, ha fornito ulteriori dati sulla sicurezza. Nei bambini e negli adolescenti sono stati riportati aumenti della pressione sanguigna e, con frequenza superiore nei bambini e negli adolescenti rispetto agli adulti, sono stati osservati aumenti dell'appetito, sintomi extrapiramidali e innalzamenti dei livelli sierici di prolattina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Per quanto riguarda l'aumento di peso, dopo aver aggiustato per la normale crescita nel lungo termine, un aumento di almeno 0,5 della deviazione standard rispetto al basale del Body Mass Index (BMI) è stato utilizzato come misura di un cambiamento clinicamente significativo; il 18,3% dei pazienti che erano trattati con quetiapina per almeno 26 settimane ha soddisfatto questo criterio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche: **Assorbimento:** La quetiapina è ben assorbita e ampiamente metabolizzata dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità della quetiapina non è influenzata in maniera significativa dall'assunzione con il cibo. Le concentrazioni molariche di picco allo stato stazionario del metabolita attivo norquetiapina sono pari al 35% di quelle osservate per la quetiapina. Il profilo farmacocinetico di quetiapina e norquetiapina è lineare e dose-proporzionale per l'intervallo di dosaggio approvato. **Distribuzione:** Il legame della quetiapina alle proteine plasmatiche è pari a circa l'83%. **Biotrasformazione:** Dopo somministrazione di quetiapina radiomarcata, il prodotto viene ampiamente metabolizzato a livello epatico e si ritrova immutato nelle urine e nelle feci in quantità inferiore al 5% del composto progenitore. Studi condotti in vitro hanno dimostrato che il CYP3A4 è l'enzima principale responsabile del metabolismo della quetiapina mediato dal citocromo P450. La norquetiapina viene principalmente prodotta ed eliminata tramite il CYP3A4. Circa il 73% della radioattività è escreta nelle urine e il 21% nelle feci. Si è osservato che la quetiapina e diversi suoi metaboliti (compresa la norquetiapina) sono deboli inibitori in vitro delle attività 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4 del citocromo P450 umano. In vitro, l'inibizione del CYP è stata osservata solo a concentrazioni circa 5 - 50 volte più elevate di quelle riscontrabili nell'uomo a dosi compresse tra 300 e 800 mg/die. Sulla base di questi risultati in vitro, è improbabile che la co-somministrazione di quetiapina e altri farmaci provochi un'inibizione clinicamente significativa del metabolismo degli altri farmaci mediato dal citocromo P450. Dagli studi condotti negli animali sembra che la quetiapina possa indurre gli enzimi del citocromo P450. In uno specifico studio di interazione condotto in pazienti psicotici, tuttavia, non è stato osservato alcun aumento dell'attività del citocromo P450 dopo la somministrazione di quetiapina.

Eliminazione: L'emivita di eliminazione di quetiapina e norquetiapina è rispettivamente di circa 7 e 12 ore. La frazione di dose molariche di quetiapina libera e del metabolita attivo norquetiapina presente nel plasma umano è escreta nelle urine in misura $< 5\%$. **Popolazioni speciali:** **Sesso:** Il profilo cinetico della quetiapina non differisce tra i due sessi. **Anziani:** Il valore medio della clearance della quetiapina negli anziani è inferiore di circa il 30-50% di quello riscontrato in soggetti adulti di età compresa tra 18 e 65 anni. **Compromissione della funzionalità renale:** Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con grave compromissione della funzionalità renale (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min/1,73 m²), ma i valori individuali di clearance rientrano nell'intervallo di normalità per i soggetti sani. **Compromissione della funzionalità epatica:** Il valore medio di clearance plasmatica della quetiapina si riduce di circa il 25% nei soggetti con nota compromissione epatica (cirrosi alcolica stabile). Poiché la quetiapina è ampiamente metabolizzata dal fegato, i soggetti con funzione epatica compromessa possono presentare livelli plasmatici del farmaco più elevati, i quali possono richiedere un'aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). **Popolazione pediatrica:** I dati di farmacocinetica sono stati campionati in 9 bambini di età compresa tra 10 e 12 anni, in trattamento allo stato stazionario con 400 mg di quetiapina due volte al giorno. Allo stato stazionario, i livelli plasmatici normalizzati dalla dose del composto progenitore quetiapina nei bambini e negli adolescenti (di età compresa tra 10 e 17 anni) si presentavano in genere simili a quelli degli adulti, sebbene la C_{max} nei bambini si posizionava al limite superiore dell'intervallo di valori osservato negli adulti. L'AUC e la C_{max} per il metabolita attivo norquetiapina erano superiori rispettivamente del 62% e del 49% nei bambini (di età compresa tra 10 e 12 anni), e del 28% e 14% rispettivamente negli adolescenti (di età compresa tra 13 e 17 anni), rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza: In una serie di studi di genotossicità in vitro e in vivo non è stata evidenziata genotossicità. Negli animali da laboratorio esposti a livelli clinicamente rilevanti sono state osservate le seguenti alterazioni, che a tutt'oggi non sono state confermate nelle ricerche cliniche a lungo termine: Nel ratto è stata osservata deposizione di pigmento nella ghiandola tiroidea; nella scimmia cynomolgus sono state riportate ipertrofia delle cellule follicolari tiroidee, abbassamento dei livelli plasmatici di T₃, diminuzione della concentrazione di emoglobina e diminuzione della conta dei globuli rossi e dei globuli bianchi; nel cane è stata riportata opacità del cristallino e cataratta. (Per cataratta/opacità del cristallino vedere paragrafo 5.1). In uno studio di tossicità embriofetale condotto su conigli, l'incidenza fetale di flessione carpale/tarsale è risultata più alta. Questo effetto è comparso in presenza di effetti materni manifesti, fra cui ridotto incremento ponderale. Questi effetti erano evidenti a livelli di esposizione delle madri simili o leggermente superiori a quelli nell'uomo alla dose terapeutica massima. La rilevanza di questo risultato per l'uomo non è nota. Uno studio sulla fertilità condotto su ratti ha riscontrato una riduzione minima della fertilità maschile e pseudogavidanza, periodi prolungati di diestro, aumento dell'intervallo precoitale e una percentuale ridotta di gravidanze. Questi effetti sono correlati a livelli elevati di prolattina e non sono direttamente rilevanti per l'uomo data le differenze relative al controllo ormonale della riproduzione tra le specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti: *Nucleo della compressa:* Ipromellosa (E464), Calcio idrogenofosfato diidrato, Lattosio monoidrato, Amido di mais, Sodio amido glicolato di tipo A, Magnesio stearato (E572), Cellulosa microcristallina pH 102 (E460), Talco (E552b), Anidride silicica colloidale. *Rivestimento con film:* 25 mg: Ossido di ferro rosso e giallo (E172), Ipromellosa 2910 (E464), Titanio diossido (E171), Macrogol 400, Colorante giallo tramonto FCF Aluminium lake (E110), 100 mg: Ossido di ferro giallo (E172), Ipromellosa 2910 (E464), Titanio diossido (E171), Macrogol 400.

6.2 Incompatibilità: Non pertinente.

6.3 Periodo di validità: 3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione: Questo medicinale non richiede condizioni speciali per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore: Blister alluminio/PVC opaco. *Confezioni:* 25 mg: 30 compresse (in blister da 10), 100 mg: 60 compresse (in blister da 10). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO: FAIR-MED HEALTHCARE GmbH - Planckstr. 13, 22765 Amburgo - Germania

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
QUETAMED® 25 mg compresse rivestite con film 30 compresse in blister Pvc/Al - AIC n. 042175024.

QUETAMED® 100 mg compresse rivestite con film 60 compresse in blister Pvc/Al - AIC n. 042175036.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE: 16/04/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 22/07/2016

Concessionario di vendita per l'Italia: **FB Health S.p.A.**
Via Piceno Aprutina, 47 • 63100 Ascoli Piceno (AP) • Tel. +39 0736 980619 • Fax +39 0736 389864
www.fb-health.com • fb-health@fb-health.com

Impegno di FB HEALTH nel campo delle NEUROSCIENZE

SERIPNOL®

28 BUSTINE • GOCCE 30 ml

a base di L-TEANINA, estratti secchi di ZIZIPHUS e MAGNOLIA, MELATONINA e MAGNESIO

Coadiuvante nella gestione dei **DISTURBI DEL SONNO**



TRIADENOR®

16 COMPRESSE DEGLUTIBILI DOPPIO STRATO A RILASCIO MODIFICATO

TRIADENOR®

16 COMPRESSE

a base di N-ACETIL-CISTEINA, S-ADENOSIL-L-METIONINA e 5MTHF-GLUCOSAMINA

Coadiuvante nella gestione dei **DISTURBI DEPRESSIVI**

Sistema brevettato  T-MatrixLipid™

La particolare tecnologia T-MatrixLipid™ permette di:

- ottimizzare le caratteristiche formulative e la biodisponibilità del SAME, molecola estremamente instabile. TRIADENOR® contiene infatti una forma di SAME a ridotta igroscopicità e quindi particolarmente stabile
- evitare interazioni tra il SAME ed il NAC, aumentando l'assorbimento e la biodisponibilità di entrambe le molecole

Coadiuvante nella gestione dei **DISTURBI D'ANSIA**

QUETIDIA®

30 COMPRESSE • SOLUZIONE ORALE 150 ml

a base di L-TEANINA, MAGNESIO ed estratti vegetali



FB
HEALTH

the CNS company

www.fb-health.com

www.fb-healthstore.com



F B
H E A L T H

the CNS company