



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

DECRETO N. **60** DEL **10 GIU. 2019**

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il trattamento dei disturbi depressivi.

NOTE PER LA TRASPARENZA:

Con il presente provvedimento viene approvato Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il trattamento dei disturbi depressivi.

IL DIRETTORE GENERALE

AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO l'Accordo della Conferenza Unificata Rep. Atti n. 137 approvato nella seduta del 13 novembre 2014 sul documento "Definizione dei percorsi di cura da attivare nei Dipartimenti di salute mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità".

RILEVATO che tale documento, in ragione della complessità dei quadri clinici e delle compromissioni del funzionamento personale e sociale, con elevati livelli di disagio e di sofferenza individuale e familiare, il cui trattamento impegna una parte considerevole delle risorse di budget dei servizi sanitari e socio sanitari, declina, per ciascun raggruppamento patologico, i relativi percorsi di cura o percorsi diagnostici assistenziali (PDTA).

CONSIDERATO che i PDTA sono strumenti di governo clinico elaborati sulla base di evidenze scientifiche aggiornate, con lo scopo di ridurre la variabilità dei trattamenti, di garantire qualità ai processi e di assicurare l'erogazione, senza ritardi, di trattamenti efficaci. Insieme alle Linee guida consentono di definire standard assistenziali e di verificare l'appropriatezza dell'assistenza erogata.

TENUTO CONTO che in salute mentale lo sviluppo di percorsi di cura è ancora più necessario che in altre aree della medicina in quanto la variabilità dei trattamenti, ferma restando la personalizzazione degli stessi, risulta molto pronunciata;

VISTO il decreto del Direttore Generale Area Sanità e Sociale n. 87 del 9 luglio 2018 con il quale è stato istituito un Gruppo tecnico di lavoro per l'elaborazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i disturbi schizofrenici, dell'umore e i disturbi gravi di personalità;

CONSIDERATO che il Gruppo di lavoro per una puntuale definizione dei PDTA ha stabilito di costituire quattro specifici sottogruppi, con l'integrazione della NPI e dei Servizi per le dipendenze:

- sottogruppo PDTA Disturbi schizofrenici: composto da Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona (con funzione di coordinatore) – Aziende Ulss 3 Serenissima e 4 Veneto Orientale;
- sottogruppo PDTA Depressione: composto da Azienda Ulss 3 Serenissima (con funzione di coordinatore) – Aziende Ulss 1 Dolomiti e 2 Marca Trevigiana;
- sottogruppo PDTA Disturbo bipolare: composto da Azienda Ospedaliera di Padova (con funzione di coordinatore) – Aziende Ulss 9 Scaligera e 7 Pedemontana;
- sottogruppo PDTA Disturbo borderline di personalità: Azienda Ulss 8 Berica (con funzione di coordinatore) – Aziende Ulss 5 Polesana e 6 Euganea.

RITENUTO di procedere all'approvazione del PDTA per il trattamento dei disturbi depressivi, in **Allegato A**, che si configura come un progetto "in itinere", che necessita di sperimentazione, valutazione e rivalutazione/aggiornamento. E' prevista pertanto una prima revisione ad un anno;

VISTA la Legge regionale n. 23 del 19 giugno 2012;

DECRETA

1. di procedere all'approvazione del PDTA per il trattamento dei disturbi depressivi, in **Allegato A**, che si configura come un progetto "in itinere", che necessita di sperimentazione, valutazione e rivalutazione/aggiornamento dello stesso. E' prevista pertanto una prima revisione ad un anno;
2. di dare atto che dall'applicazione del presente provvedimento non devono derivare nuovi o maggiori oneri a carico della finanza pubblica;
3. di dare atto che il presente provvedimento non è soggetto a pubblicazione ai sensi dell'art. 23 del decreto legislativo 14 marzo 2013, n. 33;
4. di pubblicare il presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione.



F.to Dr. Domenico Mantoan



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il trattamento dei disturbi depressivi

SOMMARIO:

- a) Introduzione e sintesi del contesto attuale
- b) Linee guida EBM di riferimento di società scientifiche
- c) Obiettivi e punti focali del PDTA
- d) Attori
- e) Criticità
- f) Percorso diagnostico
- g) Tipologie di trattamento
- h) Fasi del percorso terapeutico
- i) Monitoraggio e Indicatori
- l) Ruolo, responsabilità degli attori del PDTA e interdipendenze tra attività
- m) Formazione
- n) Sperimentazione, Valutazione e Rivalutazione PDTA
- o) Allegati

a) INTRODUZIONE E SINTESI DEL CONTESTO ATTUALE

La depressione rappresenta una patologia altamente diffusa nella popolazione generale e interessa una filiera ampia di servizi differenti per disciplina di riferimento (medicina generale, psichiatria, neuropsichiatria infantile, geriatria, etc.) e per luogo di erogazione.

In tale ambito, come già evidenziato dal Piano Nazionale di Azioni per la Salute Mentale (PANSM) approvato dalla Conferenza Stato Regioni nella seduta del 24 gennaio 2013, appare importante riuscire a fornire risposte unitarie e qualitativamente appropriate attraverso uno strumento di governo clinico quale il "Percorso Diagnostico Terapeutico (PDTA) per i pazienti con Disturbi Depressivi", per una situazione patologica che rappresenta un importante problema di sanità pubblica

Secondo i dati presenti in letteratura¹ la depressione ha una prevalenza annuale del 5% e una prevalenza lifetime piuttosto alta (fino al 17% secondo alcune stime sulla base del setting di trattamento considerato); in ambito di medicina generale la prevalenza di "depressione maggiore" oscilla tra il 5 e il 10% dei soggetti valutati. Le donne sono affette da depressione con frequenza circa doppia rispetto agli uomini. Le sindromi depressive, pur essendo patologie distribuite in tutte le fasce di età, presentano tipicamente un esordio in

¹ Riferimenti Bibliografici

- Institute for Health Metrics and Evaluation (2013) *Global Burden of Disease 2010-20*
- Ferrannini L. 2014, *Thirty-Six years of community psychiatry in Italy*. Journal of Nervous and Mental Disease.
- Lora A. 2009 *An overview of the mental health system in Italy* Annist Super Sanita..
- Gigantesco A. e altri 2011, *Progetto di sorveglianza epidemiologica dei disturbi mentali gravi (Seme)* – Istituto Superiore di Sanità
- REPORT 2017, DATI ANNO 2016 nel sito della Regione Veneto, nell'Area Sanità e Sociale Direzione Programmazione Sanitaria – LEA U.O. Salute mentale e sanità penitenziaria.
- Castro-Costa, E., Dewey, M., Stewart, R., Banerjee, S., Huppert, F., Mendonca-Lima, C. et al., 2007 *Prevalence of depressive symptoms and syndromes in later life in ten European countries: the SHARE study*. Br J Psychiatry, 191: p. 393-401



età giovanile ma una prevalenza maggiore nell'età senile. In Europa la prevalenza di depressione nell'anziano è del 20-33%, in Italia del 21%.

La combinazione di alta prevalenza ed esordio tendenzialmente precoce fa sì che le sindromi depressive possano rappresentare nei prossimi anni la causa principale di disabilità nel campo della salute mentale. Secondo i dati del Global Burden of Disease 2010 dell'Institute for Health Metrics and Evaluation, che misura a livello mondiale il carico in termini di disabilità delle diverse malattie sulla popolazione mondiale, i disturbi depressivi rappresentano un importante problema di salute pubblica. La depressione rappresenta, infatti, la quarta causa principale di disabilità tra tutti i disturbi pari al 4% di tutti i DALYs (Disability-Adjusted Life Years) e la prima di tutti i YLDs (Years Lived with Disability) pari al 11% del totale. Facendo una proiezione sulla base di queste valutazioni è stato stimato dall'OMS che nel 2020 la depressione sarà la seconda malattia in termini di disabilità nella popolazione mondiale, dopo le patologie cardiovascolari, mentre nel 2030 si prevede possa salire al primo posto; i dati del progetto Global Burden of Disease sono stati utilizzati per valutare la ricaduta della depressione anche sulla salute della popolazione italiana.

L'impatto della depressione si estende ben oltre i sintomi depressivi in senso più stretto andando a condizionare diverse aree, quali il funzionamento sociale e occupazionale, la capacità di avere e mantenere relazioni nonché di provvedere al mantenimento materiale di sé e dei propri familiari. Ciò si manifesta in diverse aree della qualità della vita con impatti differenti a seconda dell'età e del genere. La depressione è in grado di indurre un decadimento del funzionamento personale, sociale e lavorativo e della qualità di vita, che è stato dimostrato essere comparabile, o superiore per impatto e diffusione, a quello di malattie somatiche croniche.

Non esistono molti dati specifici sul carico dei disturbi depressivi sui servizi di salute mentale italiani. Una recente pubblicazione sottolinea che la prevalenza trattata per tutti i disturbi dell'umore è del 42,6 per 10.000 abitanti > 17 anni e che i disturbi dell'umore rappresentano circa un quarto (24,7%) dei pazienti in contatto con il servizio.

Nella regione Veneto, in base ai dati tratti dal rapporto 2017 "La tutela della salute mentale nel Veneto" dell'assessorato alla sanità, nel 2016 per la depressione senza sintomi psicotici si è registrato un tasso pari a 26,39 per 10.000 abitanti > 17 anni (utenti con almeno un contatto ospedaliero/territoriale nell'arco dell'anno). Rispetto alla prevalenza nella popolazione, quella trattata dei disturbi dell'umore appare tuttavia molto bassa con un treatment gap stimato (ovvero la differenza tra il rapporto tra i pazienti trattati nei servizi e le persone nella popolazione che hanno bisogno di trattamento) dell'80%.¹

Per quanto riguarda nello specifico, la depressione i dati internazionali (WHO) sottolineano come il 56% dei pazienti non riceva alcun trattamento nel corso della vita e che in media vi sia un ritardo di mancato trattamento che varia da 2 a 8 anni. Dati italiani (Progetto SEME) sottolineano che il ritardo del trattamento in Italia è mediamente di 2 anni anche per forme di depressione severe, come quelle con sintomi psicotici o idee di suicidio. Per il disturbo depressivo l'incidenza trattata è pari a 3.4 su 100.000.¹

La depressione è una patologia presente frequentemente in comorbidità: sintomi di depressione segnano un incremento di prevalenza fino anche a dieci volte rispetto alla popolazione sana quando siano concomitanti condizioni mediche generali, con tassi variabili a seconda della specifica malattia. Alcuni dati: nei malati di demenza la prevalenza della depressione raggiunge il 41,6% e nei soggetti con epilessia il 19,5%; nel corso della malattia di Parkinson il disturbo Depressivo Maggiore ricorre nel 50% dei casi, nel diabete si calcola che la sua prevalenza sia tre volte più elevata rispetto alla popolazione generale; le stime della prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore nel post-infarto variano tra il 40 e il 65%; nel 25% dei pazienti affetti da tumori maligni, in un qualche momento della malattia, insorge un Disturbo Depressivo.

Le principali raccomandazioni relative alla presa in carico del disturbo depressivo sono: !



- a) presa in carico precoce (vi è spesso una lunga latenza tra la comparsa dei sintomi e la formulazione della diagnosi con conseguente ritardo nell'impostazione di un trattamento farmacologico e/o psicoterapico e psicosociale);
- b) gestione della fase acuta (che preveda una stretta collaborazione tra medico di medicina generale e psichiatri di riferimento del centro di salute mentale per superare l'episodio acuto in atto);
- c) gestione dei trattamenti continuativi a lungo termine (per ridurre il rischio di ricaduta e promuovere il funzionamento generale del soggetto);

b) LINEE GUIDA EBM DI RIFERIMENTO DI SOCIETÀ SCIENTIFICHE

- NICE. Depression in adults: Recognition and management. London: National Institute for Health and Care Excellence; pubblicate nel 2009; ultima revisione Aprile 2018. (NICE Clinical Guideline CG90). WEB: <https://www.nice.org.uk/CG90>.
- Lam RW, Kennedy SH, Parikh SV, MacQueen GM, Milev RV, Ravindran AV; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder.
- Ministero della Salute. Definizione dei percorsi di cura da attivare nei DSM per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i gravi disturbi di personalità. Roma: Ministero della Salute; Documento approvato in Conferenza Unificata 13 novembre 2014 Rep. Atti n. 137/CU. WEB: http://www.salute.gov.it/impgs/C_17_pubblicazioni_2461_allegato.pdf
- Recepimento dell'Accordo sul documento concernente "Definizione dei percorsi di cura da attivare nei Dipartimenti di salute mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità" approvato dalla Conferenza Unificata - Rep. Atti n. 137/CU del 13 novembre 2014. DGR n. 1170 del 08 settembre 2015. WEB: <https://bur.regione.veneto.it/BurvServices/pubblica/DettaglioDgr.aspx?id=306519>
- Regione Veneto. Linee di indirizzo regionali nella gestione della depressione e dei "disturbi mentali comuni" tra MMG, DSM e Cure Primarie. Venezia: Giunta Regionale del Veneto, 2013. WEB: https://www.regione.veneto.it/c/document_library/get_file?uuid=cab3f898-1b6a-4d3c-adc7-0ac71de8c355&groupId=10793

c) OBIETTIVI E PUNTI FOCALI DEL PDTA

L'elaborazione di questo PDTA nasce dall'esigenza di implementare nella pratica clinica le raccomandazioni contenute nel documento "Definizione dei percorsi di cura da attivare nei DSM per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità", approvato dalla Conferenza Unificata nella riunione del 13 novembre 2014 (e recepito dalla Regione del Veneto con DGR n. 1170 del 8.09.2015), per dare corso ad uno degli obiettivi prioritari indicati dal Piano di Azione Nazionale sulla Salute Mentale (PANSM).

Per definire un percorso di cura condiviso bisogna considerare alcuni requisiti preliminari cui ogni PDTA deve rispondere. In generale infatti ogni percorso diagnostico terapeutico deve

- essere coerente con i contenuti delle principali linee guida di riferimento basate sull'EBM
- definire l'appropriatezza rispetto al livello di erogazione coinvolto nelle diverse fasi del percorso di diagnosi e cura
- prevedere la continuità tra i diversi livelli di assistenza
- essere compatibile con la rete di offerta locale e con le risorse del sistema

Nell'ambito della depressione l'applicazione di questi criteri rende particolarmente complesso l'approccio, per la molteplicità degli aspetti clinici che accompagnano tale quadro psicopatologico, l'influenza delle variabili socio demografiche, la numerosità dei soggetti coinvolti nell'assistenza e in generale nell'aiuto offerto.



Bisogna infatti tenere presente che:

- La depressione si manifesta in modi molto diversi con conseguenti diverse intensità di bisogno terapeutico assistenziale
- Va considerata la gestione delle diverse fasi del disturbo, dalla crisi acuta ai trattamenti a lungo termine, ai casi complessi, senza dimenticare la presenza di un rischio suicidario
- Va considerata la presenza di alcune popolazioni a rischio nonché il rischio determinato da elementi socio - ambientali che stanno alla base della necessità di definire percorsi specifici (giovani, anziani, peri partum, malattie fisiche, persone soggette a stress o traumi etc)
- L'uso di interventi di provata efficacia, raccomandati dalle principali linee guida (NICE etc.) va coordinato con l'individuazione dei relativi soggetti erogatori delle prestazioni (interventi psicologici, farmacologici, ambientali)

Obiettivi generali del PDTA

- definire l'appropriatezza dell'intervento proposto nei diversi momenti del percorso di diagnosi e cura
- cercare di definire uno standard qualitativo coerente con i contenuti delle principali linee guida di riferimento basate sull'EBM
- ridurre la distanza che caratterizza i diversi setting assistenziali (cure primarie-servizi salute mentale)
- garantire l'appropriatezza degli interventi, l'aderenza terapeutica nonché una corretta allocazione delle risorse
- valutare quantitativamente e qualitativamente, attraverso indicatori specifici, gli esiti di efficacia, efficienza e appropriatezza delle cure sia nella sua interezza che a livello di sotto-processi, potendo quindi individuare le aree di miglioramento.

Punti focali del PDTA

Il PDTA per il disturbo depressivo articola le proprie raccomandazioni in quattro punti fondamentali:

1. percorso diagnostico
2. trattamenti psicologico-clinici e psicoterapeutici evidence based
3. trattamenti farmacologici
4. percorso del paziente (presa in carico precoce, gestione della fase acuta, trattamenti continuativi a lungo termine)
5. gestione del disturbo depressivo in popolazioni specifiche (età evolutiva, età geriatrica, peripartum e post partum, comorbilità con disturbi correlati a sostanze).

d) ATTORI

Gli attori coinvolti nella realizzazione del PDTA sono:

- Psichiatri, Psicologi, operatori dei Dipartimenti di Salute Mentale
- Medici di Medicina Generale
- Neuropsichiatri infantili e dell'adolescenza e operatori dei Servizi dei DSM
- Medici e operatori dei SerD
- Medici e operatori dei Distretti Socio-Sanitari
- Pazienti e loro familiari

e) CRITICITÀ

Si individuano le seguenti criticità nell'ambito della gestione dei disturbi depressivi:

- Difficoltà nell'inquadramento diagnostico
- Gap diagnostico e di trattamento, particolarmente in età evolutiva



- Necessità di implementare interventi psicosociali in quadri psicopatologici di gravità lieve/moderata.
- Necessaria implementazione sistemi informativi integrati per la "rete di trattamento" multidisciplinare.
- Assenza di un set di indicatori clinici condivisi adatti alla patologia depressiva in grado di garantire una valutazione/misurazione degli output

f) **PERCORSO DIAGNOSTICO**

Per quanto, rispetto ad altre condizioni psicopatologiche, ci siano meno evidenze in letteratura riguardo all'efficacia in termini prognostici di interventi precoci nel campo del trattamento delle sindromi depressive, esiste un sufficiente accordo tra i clinici sul fatto che un corretto inquadramento diagnostico sin dal primo episodio depressivo e una riduzione del periodo di malattia non trattata, possano condizionare positivamente il decorso della patologia.

Tuttavia, il riconoscimento della depressione può presentare una serie di difficoltà di cui bisogna tener conto per una corretta individuazione del problema. Questo vale in particolare nell'ambito della Medicina Generale dove avviene generalmente la prima valutazione.

Il quadro clinico, variabile a seconda del tipo di depressione, comprende alterazioni in particolare della sfera affettiva, emotiva, cognitiva, comportamentale e neurovegetativa: sono caratteristici soprattutto l'abbassamento persistente del tono dell'umore, la perdita di interesse e di piacere per le attività della vita e la riduzione dell'energia; ma bisogna ricordare che non sempre questi sintomi target sono quelli principali, e ciò rende conto del ritardato riconoscimento e della conseguente ritardata corretta diagnosi.

I criteri diagnostici più utilizzati sono quelli che si riferiscono al Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali giungo alla sua quinta edizione (DSM-5) e l'ICD 10 cui si rimanda per la completa descrizione dei criteri diagnostici.

Secondo il DSM-5 per fare diagnosi di depressione il paziente deve presentare almeno 5 o più sintomi, tratti da un determinato elenco, per un periodo di almeno due settimane (Criterio A di diagnosi). Nei cinque o più sintomi devono inoltre comparire "umore depresso" o "perdita di interesse o piacere".

I sintomi elencati nel DSM-5 comprendono:

- Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno
- Marcata diminuzione di interesse o piacere (anedonia) per tutte, o quasi tutte le attività, per la maggior parte del giorno
- Perdita di peso significativa in assenza di diete o aumento di peso (ad esempio può essere significativa una variazione del peso corporeo superiore al 5% nell'arco di un mese), o riduzione/aumento dell'appetito quasi ogni giorno
- Insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno
- Agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno
- Fatica o mancanza di energia quasi ogni giorno
- Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati quasi ogni giorno
- Ridotta capacità di pensare o concentrarsi, o indecisione quasi ogni giorno
- Pensiero ricorrente di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, oppure tentato suicidio o piano specifico per suicidarsi.

Gli altri due criteri che devono essere soddisfatti per porre diagnosi di depressione in base al DSM-5 sono il disagio o la compromissione clinicamente significativa in ambito sociale, occupazionale o in altro ambito funzionale importante (Criterio B) e il fatto che l'episodio depressivo maggiore non deve essere attribuibile all'uso di particolari sostanze o ad altra condizione patologica (Criterio C e D).



L'ICD-10 non richiede la presenza di una compromissione funzionale, ma definisce un livello di gravità sulla base del numero dei sintomi (non depresso <4 sintomi, depressione lieve 4 sintomi, depressione moderata 5-6 sintomi, severa 7 o più sintomi con/senza caratteristiche psicotiche).

La depressione si presenta nella maggior parte dei casi con un decorso di tipo episodico, in cui il singolo episodio depressivo ha una durata variabile media di 3-6 mesi, mentre viene definita cronica quando comprende una sintomatologia depressiva della durata di almeno 12 mesi. La percentuale di ricorrenza nel tempo, così come la parziale remissione della sintomatologia, sono elevate.

Mentre ad oggi non sono disponibili esami di laboratorio che possano essere impiegati come strumenti di diagnosi per la depressione, esistono numerose scale di valutazione dei disturbi dell'umore, e in particolare dello stato depressivo.

a. Scale di eterovalutazione

- *Hamilton Rating Scale for Depression* (HRSD o HAM-D) (Hamilton M, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1960)
- *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Montgomery S & Asberg M, Br J Psychiatry 1979)
- *Inventory of Depressive Symptomatology* (IDS) (Rush AJ et al., Psychiat Res 1985)

b. Scale di autovalutazione

- *Beck Depression Inventory* (BDI) (Beck AT et al., Arch Gen Psychiatry 1961)
- *Self-rating Depression Scale* (SDS) (Zung WW, Arch Gen Psychiatry 1965)
- *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Zigmond AS & Snaith RP, Acta Psychiat Scand 1983)
- *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (Spitzer RL, JAMA 1999)
- *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) (Cox e altri 1987)

g) TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO

g1) TRATTAMENTI PSICOLOGICO-CLINICI E PSICOTERAPEUTICI EVIDENCE BASED

TCC – Terapia Cognitivo-Comportamentale²

La componente cognitiva della TCC si basa sull'assunto che nella depressione sia centrale l'interpretazione negativa di sé, del mondo e del futuro e che pensieri distorti, errati e disfunzionali condizionino l'umore, le reazioni emotive e comportamentali del paziente. Essa si prefigge, quindi, di aiutare il paziente a riconoscere e a modificare i pensieri disfunzionali. La componente comportamentale affronta, invece, la mancanza di motivazione e di energia che porta il paziente a ridurre le attività, a trascurare sia i compiti e le responsabilità quotidiane che le attività piacevoli, lasciando che siano gli altri spesso a prendere le decisioni. I programmi di ripresa delle attività e la tecnica dell'attivazione comportamentale hanno proprio lo scopo di interrompere il circolo vizioso tra progressiva riduzione delle attività e conseguente riduzione delle gratificazioni e degli stimoli, che porta ad una ulteriore riduzione delle attività. Il programma si articola generalmente in 10-12 sedute, individuali di gruppo, e si apre con una parte psico-educativa, per passare poi agli interventi comportamentali, a quelli cognitivi e concludersi con un intervento di prevenzione delle ricadute.

² Manuali:

- J.S. Klosko, W.C. Sanderson (2001). *Trattamento cognitivo-comportamentale della depressione*. Milano, McGraw Hill.
- Daniela Leveni, Paolo Michielin, Daniele Piacentini (2018). *Superare la depressione. Un programma di terapia cognitivo-comportamentale*. Trento, Edizioni Erickson.



La terapia cognitivo comportamentale in età evolutiva rappresenta la pratica clinica di maggior efficacia evidence based a livello internazionale. Solitamente tutte le psicoterapie in età infantile e spesso adolescenziale comportano anche un percorso genitoriale, indipendentemente dal tipo di psicoterapia utilizzata.

IPT – Terapia Interpersonale³

L'IPT è un modello di psicoterapia breve che si focalizza sui fattori familiari e ambientali che favoriscono lo sviluppo della psicopatologia. Klerman (1984) ha delineato un intervento di IPT per il trattamento di pazienti con depressione maggiore, non psicotici e non bipolari, e ne ha descritto le caratteristiche in un manuale del 1984 che fa da guida al trattamento. Il modello proposto per comprendere la depressione fa riferimento a tre fattori principali che riguardano la funzione dei sintomi depressivi, le relazioni interpersonali attuali e la struttura di personalità del soggetto. L'IPT, che si articola in 10-15 sedute (individuali o di gruppo) si propone di intervenire principalmente sui primi due di questi fattori. La psicoterapia si focalizza su una delle quattro possibili aree problematiche: le reazioni abnormi di dolore, derivanti dall'incapacità di affrontare le fasi del normale processo di lutto; i contrasti interpersonali, corrispondenti a situazioni in cui il paziente e un'altra persona significativa vivono aspettative non reciproche riguardo alla loro relazione; le transizioni di ruolo, in cui la depressione può derivare dalla difficoltà di adattamento alle situazioni che richiedono un cambiamento di ruolo nel sistema sociale; i deficit interpersonali, scelti come focus della terapia quando il paziente presenta un impoverimento sociale, con relazioni inadeguate o inconsistenti e carenti abilità sociali. Gli obiettivi del trattamento consistono sia nel miglioramento delle relazioni interpersonali (diminuzione della frequenza e dell'intensità del comportamento disadattivo, introduzione di un comportamento che crea e mantiene il supporto sociale), sia nella riduzione della sintomatologia depressiva. Le tecniche comprendono l'incoraggiamento all'espressione affettiva, la chiarificazione degli stati emotivi, la confrontazione, l'analisi della comunicazione interpersonale, l'esame delle percezioni e delle aspettative del paziente nei suoi rapporti interpersonali e la pratica di strategie relazioni più funzionali. La terapia interpersonale in età evolutiva viene impiegata soprattutto in ambito adolescenziale e rappresenta in base alle prove di efficacia la seconda possibile scelta psicoterapica per la depressione.

TPB – Terapia Psicodinamica breve⁴

La TPB è un intervento terapeutico derivato dalla tecnica focale breve di Malan (1976), che prevede 15-30 sedute a cadenza settimanale. È un modello di intervento che richiede che venga concordato con il paziente un focus, cioè un'area conflittuale specifica sottesa al quadro depressivo presentato dal paziente, su cui centrare l'intervento terapeutico. Il terapeuta assume un ruolo attivo ed esclude selettivamente ogni informazione che il paziente potrebbe portare non inerente al focus precedentemente deciso (tecnica focale). Lavorare sull'area conflittuale centrale della vita psichica del paziente, attraverso l'analisi dei movimenti di transfert e controtransfert, promuove il cambiamento delle difese e dei conflitti strutturali della personalità.

Viene considerata, sia nelle modalità brevi che in quelle più prolungate, una delle possibili psicoterapie da impiegare in età evolutiva, specialmente nelle forme depressive ad esordio infantile.

Un'ultima forma di approccio psicoterapeutico in età infantile ed adolescenziale alla depressione è rappresentato dalla terapia familiare.

Terapia Cognitivo-comportamentale della depressione post partum⁵

³ Manuale:

- G. Klerman, M. Weissman, B. Rounsaville (1989). *Psicoterapia interpersonale della depressione*. Torino, Bollati Boringhieri.

⁴ Manuali:

- H. Davanloo (1997). *Il terapeuta instancabile. La tecnica della psicoterapia dinamica breve*. Milano, Franco Angeli.

- Fredric N. Bush, Marie Rudden, Theodore Shapiro (2007). *Psicoterapia psicodinamica della depressione*. Milano, Raffaello Cortina.

⁵ Manuali:

- J. Milgrom, P. Martin, L. Negri (2002). *Depressione post natale: Ricerca, prevenzione e strategie di intervento psicologico*. Trento, Edizioni Erickson.

- Daniela Leveni, Pierluigi Morosini, Daniele Piacentini (2009). *Mamme tristi. Vincere la depressione post parto*. Trento, Edizioni



Il programma di TCC della depressione post partum ha la stessa struttura e comprende le stesse tecniche di intervento del programma TCC per l'adulto, ma i contenuti si focalizzano sulla condizione di madre e sulla relazione con il partner. Si struttura in una decina di incontri, preferibilmente di gruppo; ad alcuni incontri è prevista la partecipazione del partner e si possono svolgere moduli aggiuntivi, ad esempio sull'accudimento del figlio e il massaggio infantile.

g2) TRATTAMENTI FARMACOLOGICI⁶

E' opinione condivisa dalla comunità scientifica e dall'esperienza clinica che l'intervento farmacologico nella depressione debba far parte di un approccio più ampio e complesso e come tale vada fornito nell'ambito di un programma di assistenza multiprofessionale coordinato.

I farmaci deputati al trattamento della depressione sono gli antidepressivi. In situazioni di particolare gravità, o in caso di resistenza al trattamento o ancora laddove si ravvisino quadri di comorbidità, è indicata l'associazione con altre categorie psicofarmacologiche quali stabilizzatori dell'umore, antipsicotici, benzodiazepine.

In generale non vanno consigliati farmaci per trattare sintomi depressivi sottosoglia o depressioni di lieve entità dal momento che il rapporto rischio beneficio è scarso. Tale opzione va considerata solo in presenza di depressione moderata o grave, oppure a fronte di quadri più lievi solamente qualora vi sia un'anamnesi positiva per depressione medio-grave, oppure qualora sintomi sottosoglia o lievi persistano per lunghi periodi (tipicamente almeno due anni). (NICE,2018)

Classi Farmacologiche

a. Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI)

Le linee guida più aggiornate sono unanimemente orientate a considerare i farmaci antidepressivi SSRI come classe farmacologica di prima scelta nella depressione dal momento che hanno efficacia

Erickson.

⁶ Riferimenti bibliografici

- NICE. *Depression in adults: Recognition and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence; pubblicata nel 2009; ultima revisione Aprile 2018. (NICE Clinical Guideline CG90). Disponibili all'indirizzo: <https://www.nice.org.uk/CG90>.
- Cipriani, T.A. Furukawa, G. Salanti, A Chaimani, L.Z. Atkinson, Y., Ogawa et al. 2018. *Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis*. The Lancet 391, 10128, p.1357-1366.
- Baldessarini RJ, Lau WK, Sim J, et al. 2015. *Duration of initial antidepressant treatment and subsequent relapse of major depression*. J Clin Psychopharmacol. 35:75-76.
- Borges S, Chen YF, Laughren TP, et al. 2014. *Review of maintenance trials for major depressive disorder: a 25-year perspective from the US Food and Drug Administration*. J Clin Psychiatry; 75: 205-214.
- Brett A, English et al 2012. *Clinically significant psychotropic drug-drug interactions in the primary care setting* Curr psychiatry rep; 14(4): 376-390
- CANMAT The Canadian Journal of Psychiatry /La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 540-560
- DeVane CL. 2006. *Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant*. Neuropsychopharmacology; 31: 1594-604
- Ereshfsky L, Riesenman C, Lam YW. 1995. *Antidepressant drug interactions and the cytochrome p450 system. The role of cytochrome p450 2d6*. Clin Pharmacokinet; 29 (Suppl 1):10-18 discussion 18-19
- Gillman PK. 2007. *Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated*. Br J Pharmacol.; 151:737-748.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Shader RI. 1998. *Drug interactions with newer antidepressants: Role of human cytochromes p450*. J Clin Psychiatry; 59 (Suppl 15):19-27.
- Kanamura S, Watanabe J. 2000. *Cell biology of cytochrome p-450 in the liver*. Int Rev Cytol.; 198:109-152
- Schellander R, Donnerer J. 2010. *Antidepressants: clinically relevant drug interactions to be considered*. Pharmacology; 86: 203-15.
- Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. 2008. *Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: An update*. Clin Ther.
- Serrati A. The Present and Future of Precision Medicine in Psychiatry: Focus on Clinical Psychopharmacology of Antidepressants Clinical Psychopharmacology and Neuroscience 2018;16(1):1-6
- (WFSBP) *Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders. Part 2: Maintenance Treatment of Major Depressive Disorder-Update 2015*, The World Journal of Biological Psychiatry, 16:2. 76-95



sovrapponibile agli altri antidepressivi ma un rapporto rischio-beneficio, soprattutto in termini di effetti collaterali, più favorevole.

I farmaci SSRI hanno inoltre un minor rischio di tossicità da sovradosaggio rispetto ad altri farmaci antidepressivi e questo aspetto deve essere valutato, ed eventualmente guidare la scelta, nel momento in cui si prescrive un trattamento a persone con rischio suicidario.

Va tuttavia tenuto in considerazione che gli SSRI sono associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, in modo particolare nelle persone anziane o in trattamento con altri farmaci potenzialmente dannosi per la mucosa gastrointestinale o che interferiscono con la coagulazione (FANS o aspirina).

Va ricordato inoltre che fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina sono associate a una maggiore propensione per le interazioni farmacologiche rispetto ad altri SSRI e che la paroxetina è associata a una maggiore incidenza di sintomi da sospensione.

Recenti lavori metanalitici hanno evidenziato un potenziale profilo favorevole in termini di efficacia e tollerabilità di escitalopram, rispetto agli altri antidepressivi di tutte le categorie presi in considerazione. (Cipriani et al, 2018)

b. Inibitori della Ricaptazione di Noradrenalina e Serotonina (SNRI)

Gli SNRI sono considerati farmaci efficaci nel trattamento della depressione. Nella scelta del trattamento va tenuto in considerazione il profilo di effetti collaterali, in particolar modo la possibile esacerbazione di ipertensione arteriosa e, per la venlafaxina somministrata ad alte dosi, il potenziale di esacerbazione di aritmie cardiache.

Va inoltre ricordato il maggior rischio di tossicità letale in caso di sovradosaggio per venlafaxina e la possibilità di sviluppare sintomi da sospensione per questo farmaco in caso di interruzione brusca a causa della sua ridotta emivita.

c. Antidepressivi Triciclici (TCA)

I farmaci antidepressivi triciclici sono ancora ampiamente impiegati nel trattamento della depressione. Presentano un livello di efficacia sostanzialmente sovrapponibile a quello delle altre categorie di antidepressivi ma un profilo di tollerabilità e sicurezza più sfavorevole rispetto agli SSRI.

In particolare presentano un potenziale per ipotensione e aritmie e in generale è dimostrata una maggiore probabilità che la persona interrompa il trattamento a causa degli effetti collaterali. Infine sono associati a un maggior rischio di tossicità letale in caso di sovradosaggio. (NICE, 2018)

d. Mirtazapina, Agomelatina e Vortioxetina

Sono farmaci con meccanismo d'azione diversa tra loro e con profili farmacodinamici diversi anche da SSRI e TCA. In particolare la mirtazapina è un modulatore della trasmissione noradrenergica e serotoninergica (NaSSA), l'agomelatina agisce sui recettori melatoninergici e serotoninergici e la vortioxetina è considerato un antidepressivo multimodale con azione su diversi sistemi neurorecettoriali.

La loro efficacia e tollerabilità è stata dimostrata da vari trial clinici controllati e attualmente fanno parte del bagaglio strumentale disponibile nel trattamento della depressione. Recenti lavori metanalitici hanno evidenziato un potenziale profilo favorevole in termini di efficacia e tollerabilità di agomelatina e vortioxetina (oltre che di escitalopram) rispetto agli altri antidepressivi di tutte le categorie presi in considerazione (Cipriani et al, 2018)

e. Altri Trattamenti Antidepressivi per la depressione

Gli Inibitori Non Reversibili delle Monoamino ossidasi (IMAO), come la fenelzina, sono farmaci efficaci nel trattamento della depressione ma con rapporti rischi benefici rispetto ad altre classi di antidepressivi nettamente sfavorevole. In particolare presentano elevati rischi di interazione farmacologiche per cui è richiesto un washout di 2 settimane dalla loro eventuale sospensione prima di poter prescrivere un altro



antidepressivo. Anche per tale motivo se ne raccomanda la prescrizione solamente sotto stretta valutazione specialistica.

Sebbene vi siano prove che l'erba di San Giovanni (Iperico) possa essere di beneficio nella depressione lieve o moderata, le linee guida ne sconsigliano l'impiego a causa dell'incertezza sulle dosi appropriate, sulla effettiva persistenza dell'efficacia e sulle potenziali interazioni gravi con altri farmaci (tra cui contraccettivi orali, anticoagulanti e anticonvulsivi)

f. Trattamenti Farmacologici non Antidepressivi per la Depressione

Non vi sono al momento dati sufficienti per sostenere l'impiego esclusivo di farmaci diversi dagli antidepressivi nel trattamento della depressione. Pertanto il loro utilizzo va considerato solamente come strategia di potenziamento ad una terapia antidepressiva già in atto (augmentation) e bisogna essere consapevoli del maggior carico di effetti collaterali che queste scelte comportano.

Tra i farmaci con maggiori evidenze vi sono

- il litio
- gli antipsicotici quali aripiprazolo, olanzapina, quetiapina o risperidone

Non dovrebbero invece essere utilizzate routinariamente queste strategie di potenziamento (NICE, 2018):

- associazione di un antidepressivo con una benzodiazepina per più di 2 settimane in quanto vi è il rischio di dipendenza
- associazione di un antidepressivo con carbamazepina, lamotrigina o valproato in quanto non vi sono prove sufficienti per il loro beneficio
- associazione di un antidepressivo con pindololo o ormoni tiroidei in quanto vi è un'evidenza incoerente di efficacia

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico della depressione resistente si rimanda alla bibliografia specifica⁷.

Scelta del trattamento farmacologico

Al momento di scegliere un trattamento in linea generale è importante prendere in considerazione questi principi generali:

- i. gli aspetti del paziente
- ii. i precedenti trattamenti
- iii. il profilo farmacodinamico
- iv. le eventuali interazioni e il profilo farmacocinetico
- v. il profilo di tollerabilità

i. Valutazione di aspetti del paziente

È fondamentale innanzitutto effettuare una valutazione clinica preliminare che comprenda sia le caratteristiche della patologia che del paziente ponendo particolare attenzione all'eventuale rischio suicidario, alla comorbidità, al rischio di bipolarità e a tutti i trattamenti farmacologici in corso.

Il processo di scelta del farmaco dovrebbe conciliare da un lato l'esperienza e le conoscenze del medico e dall'altro le preferenze e la sensibilità del paziente. È importante in questa fase poter discutere con il paziente le opzioni dei trattamenti farmacologici e non farmacologici di comprovata efficacia.

⁷Riferimenti bibliografici:

- Fava M 2001. *Augmentation and combination strategies in Treatment-Resistant Depression*. Journal of Clinical Psychiatry, suppl 18, 4-11.
- Maina G., Portaleone F. 2003. *Definition and therapeutic strategies of treatment resistant depression: a review*. Rivista di psichiatria, 38, 5
- Lam RW, Wan DDC, Cohen NL, Kennedy SH 2002. *Combining antidepressants for treatment-resistant depression: a review*. Journal of Clinical Psychiatry, 63, 685-693.
- Nelson JC 2003. *Managing treatment-resistant major depression* Journal of Clinical Psychiatry, 64 (suppl. 1), 5-12



Per favorire l'aderenza al trattamento e per valutare la tollerabilità delle cure prescritte, è utile rivalutare il paziente dopo 2 settimane dall'inizio del trattamento e successivamente ogni 2 o 4 settimane, in base alla gravità, per individuare la comparsa dei primi miglioramenti.

Principi generali della gestione della farmacoterapia (CANMAT 2016)

- Condurre una valutazione clinica approfondita (caratteristiche della depressione e comorbidità)
- Valutare le opzioni di terapia farmacologica e non farmacologica a seconda della gravità della depressione maggiore e delle sue caratteristiche
- Se necessaria la terapia farmacologica cercare di concordarla con il paziente ("empowerment")
- Valutare i trattamenti precedenti nel caso non fosse il primo evento depressivo maggiore (anche per dose, durata, risposta, eventi avversi)
- Quando necessari riferirsi a test di laboratorio inclusi lipidi, test di funzionalità epatica, ECG
- Rivalutare il paziente dopo 2 settimane. Le altre valutazioni dovrebbero avvenire ogni 2-4 settimane a seconda della gravità.

ii. Precedenti trattamenti

Nel caso il paziente presenti nella sua storia personale un precedente evento depressivo maggiore occorre chiedere al paziente quale terapia farmacologica fosse stata usata e in caso di risposta positiva di esito della patologia, le indicazioni internazionali dicono di usare la stessa terapia farmacologica.

Vi sono evidenze scientifiche, inoltre, che dimostrano che se i parenti di primo grado di un paziente con Disturbo Depressivo Maggiore rispondono o hanno risposto in precedenza ad un farmaco vi è una forte correlazione di successo di risposta per il paziente stesso alla stessa cura.

iii. Profilo farmacodinamico

Tra le circa 40 molecole oggi sul mercato per il trattamento della depressione maggiore, vi sono sostanziali differenze in relazione al loro profilo farmacodinamico. Una scelta razionale del farmaco si può basare sul profilo farmacodinamico per rispondere ai sintomi depressivi che il paziente presenta. Va tuttavia tenuto presente che, ad oggi, le prove per guidare la scelta del farmaco in relazione a sottotipi di depressione (ad esempio la depressione atipica o la depressione stagionale) o caratteristiche personali (sesso ed etnia) sono poche e poco convincenti. Solamente per quanto riguarda la popolazione anziana bisogna adeguare la dose prescritta tenendo conto dell'età, considerando i potenziali effetti sulla salute fisica generale e i farmaci concomitanti assunti.



Raccomandazioni in base a Specificatori Clinici e Dimensioni del Disturbo Depressivo Maggiore (CANMAT, 2016)

Specificatori/ Dimensioni	Raccomandazioni (Livello di Evidenza)	Commenti
Con angoscia ansiosa ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Usare un antidepressivo con efficacia nel disturbo d'ansia generalizzato (Livello 4) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuna differenza di efficacia tra SSRI, SNRI, e bupropione (Livello 2)
Con caratteristiche catatoniche ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Benzodiazepine (Livello 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Nessun antidepressivo è stato studiato
Con caratteristiche melanconiche ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno specifico antidepressivo ha dimostrato superiorità d'efficacia (Livello 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sono stati studiati TCA e SNRI
Con caratteristiche atipiche ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno specifico antidepressivo ha dimostrato superiorità d'efficacia (Livello 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Studi non recenti hanno trovato gli inibitori delle MAO superiori ai TCA
Con caratteristiche psicotiche ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Usare antidepressivi e antipsicotici in trattamento combinato (Livello 1) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pochi studi hanno riguardato gli antipsicotici atipici
Con caratteristiche miste ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Lurasidone^B (Livello 2) • Ziprasidone^B (Livello 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Non vi sono studi comparativi
Con modello stagionale ^A	<ul style="list-style-type: none"> • Nessuno specifico antidepressivo ha dimostrato superiorità d'efficacia (Livello 2 and 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Sono stati studiati SSRI, agomelatina, bupropione, e moclobemide
Con disfunzione cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • Vortioxetina (Livello 1) • Bupropione (Livello 2) • Duloxetina (Livello 2) • SSRI (Livello 2)^B • Moclobemide (Livello 3) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dati disponibili limitati sugli effetti cognitivi degli altri antidepressivi e sulle differenze comparative rispetto all'efficacia
Con disturbi del sonno	<ul style="list-style-type: none"> • Agomelatina (Livello 1) • Mirtazapina (Livello 2) • Quetiapina (Livello 2) • Trazodone (Livello 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • I benefici sul sonno dovrebbero essere soppesati rispetto alla possibilità di effetti collaterali (ad es. sedazione diurna)
Con sintomi somatici	<ul style="list-style-type: none"> • Duloxetina (dolore) (Livello 1) • Altri SNRI (dolore) (Livello 2) • Bupropione (stanchezza) (Livello 1) • SSRI^B (stanchezza) (Livello 2) • Duloxetina^B (energia) (Livello 2) 	<ul style="list-style-type: none"> • Pochi antidepressivi sono stati studiati per sintomi somatici diversi dal dolore • Pochi studi comparativi sugli antidepressivi per il dolore e altri sintomi somatici

MAO, monoammina ossidasi; SNRI, inibitori selettivi del reuptake di serotonina e noradrenalina; SSRI, inibitori selettivi del reuptake della serotonina, TCA, antidepressivi triciclici

^A Specificatori DSM-5

^B Comparazioni solo con placebo

iv. Interazioni e profilo farmacocinetico

Le interazioni farmacologiche sono di particolare importanza per la sicurezza nell'utilizzo dei farmaci antidepressivi soprattutto per quelle popolazioni di pazienti in politerapia (vedi soggetti anziani).

Le interazioni farmacologiche si possono dividere in 2 categorie:

- farmacodinamiche: basate sul meccanismo d'azione
- farmacocinetiche: basate sul profilo farmacocinetico della molecola



Le interazioni farmacologiche con altri farmaci che portano ad una variazione di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione sono le più frequenti per i farmaci antidepressivi come ad esempio le interazioni epatico-metaboliche a livello del sistema CYP.

v. Tollerabilità

Profili di tollerabilità negli antidepressivi di prima scelta (Serretti, 2018)

	Disfunzione sessuale		Aumento del peso a lungo termine		Sonnolenza	Insomnia	QTc prolungamento
Fluoxetina	+++		++		+	+	++
Sertralina	+++		++		+	+	++
Paroxetina	+++		+++		+++	+	++
Fluvoxamina	+		-		+++	+	++
Escitalopram	+	+++	++		+	++	+
Citalopram	+++		+		+	++	+++
Venlafaxina	+++		-		+++	+	++
Duloxetina	+		+		+++	+	++
Bupropione	++		++		++	+++	++
Mirtazapina	+		+++		+++	++	++
Vortioxetina	++	>15mg +	++	>15mg +	++	++	-

Durata del trattamento

La risposta precoce ad un AD (definita come una riduzione del >20%-30% del punteggio di scale HAM-D o MADRS dopo 2-4 settimane) è correlata alla risposta e remissione alla settimana 6-12.

La mancanza della risposta precoce è un predittore di una non-risposta e non-remissione.

Il trattamento deve essere distinto in 2 fasi:

- acuta: al fine di ottenere la remissione dei sintomi
- mantenimento: per evitare ricadute e ricorrenze

Le ultime evidenze scientifiche dimostrano che è necessario un trattamento con AD superiore ai 6-9 mesi.

Una recente review di 16 RCT inerenti AD in regime di mantenimento (N > 4000) e sottomessi ad FDA, ha dimostrato una differenza due volte inferiore nel braccio AD vs Placebo in termini di ricadute e ricorrenze durante la finestra osservazionale di mantenimento da 24 a 52 settimane (18% vs 37%, rispettivamente). (Borges et al 2014)

Allo stesso modo, in altri studi la sospensione del trattamento farmacologico a 6 mesi ha dimostrato un aumento del rischio di ricadute e ricorrenze.

Si raccomanda di continuare la terapia oltre i 2 anni se sono presenti fattori di rischio di ricaduta e ricorrenza (WFSBP, 2015).

g3) TRATTAMENTI DI NEUROSTIMOLAZIONE NELLA DEPRESSIONE (TERAPIE SOMATICHE)

Vi sono prove crescenti di efficacia, tollerabilità e sicurezza dei trattamenti di neurostimolazione.

La neurostimolazione, o neuromodulazione, è un'area in espansione di ricerca e di interesse clinico, guidata in parte dall'aumento delle conoscenze sui neurocircuiti implicati nella depressione. I trattamenti di neurostimolazione utilizzano la stimolazione elettrica o magnetica rivolta a specifiche regioni del cervello con tecniche non invasive, come la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), la stimolazione transcranica in corrente diretta (tDCS), la terapia elettroconvulsivante (ECT) e la terapia convulsivante magnetica (MST), nonché tecniche chirurgiche invasive come la stimolazione del nervo vago (VNS) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS). La maggior parte di questi trattamenti di neurostimolazione sono stati studiati e utilizzati in pazienti con depressione resistente al trattamento che non hanno risposto ai trattamenti standard.



In base ai dati di efficacia le Linee Guida CANMAT⁸ raccomandano la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) come intervento di prima linea per i pazienti con depressione maggiore che non hanno risposto ad almeno un antidepressivo. L'ECT rimane in linea generale un trattamento di seconda scelta per i pazienti con depressione resistente al trattamento, anche se in alcune situazioni secondo la letteratura può essere considerato di prima scelta (ideazione suicidaria acuta, depressione con caratteristiche psicotiche, depressione resistente). Più deboli sono invece le evidenze relative alla stimolazione transcranica in corrente diretta (tDCS) e alla stimolazione del nervo vago (VNS) mentre la terapia convulsivante magnetica (MST) e la stimolazione cerebrale profonda (DBS) sono ancora considerati trattamenti sperimentali.

h) FASI DEL PERCORSO TERAPEUTICO

Per delineare il percorso del paziente, un modello ampiamente utilizzato è quello definito di "Stepped Care", strutturato nel sistema sanitario inglese (vedi tabella seguente derivata e modificata da NICE 2012); tale percorso di cura è strutturato a partire da diversi livelli di gravità della patologia; per ognuno di questi livelli vengono definiti gli obiettivi terapeutici e gli interventi più appropriati da realizzare.

Questo modello garantisce un accesso ad interventi di provata efficacia al maggior numero di persone con depressione prevedendo un sistema efficace di monitoraggio degli esiti che consenta un rapido passaggio al gradino successivo ai pazienti che non beneficiano di interventi al livello inferiore.

Focus dell'intervento

STEP 4: Depressione grave e complessa; rischio di vita; scarsa cura di sé

STEP 3: Persistenti sintomi depressivi sotto soglia o depressione lieve/moderata con risposta parziale agli interventi iniziali; depressione moderata o grave

STEP 2: Persistenti sintomi depressivi sotto soglia; lieve/moderata depressione

STEP 1: Presentazioni note o sospetto di depressione

Natura dell'intervento

Trattamento farmacologico, trattamento psicologico ad alta intensità, terapia elettroconvulsiva, gestione delle acuzie, terapia combinata, multi professionale e ricovero ospedaliero

Trattamento farmacologico, trattamento psicologico ad alta intensità, terapia combinata, collaborative care e invio specialistico per un'ulteriore valutazione ed intervento

Intervento psicosociale di bassa intensità, intervento psicologico, trattamento farmacologico e invio specialistico per un'ulteriore valutazione ed intervento

Valutazione, supporto, psicoeducazione, monitoraggio e invio specialistico per un'ulteriore valutazione ed intervento

Relativamente al ruolo delle diverse figure professionali e dei contesti di cura in rapporto alla gravità del disturbo, la letteratura prevede, per il trattamento della depressione e più in generale dei disturbi mentali comuni, il coinvolgimento di un numero di figure professionali diverse ed enfatizza il ruolo del medico di medicina generale quale snodo strategico nelle interazioni con i servizi specialistici (*Collaborative Care*). In particolar modo il medico di medicina generale è prevalentemente coinvolto nella depressione di grado lieve e nella distimia, mentre a partire dalla depressione moderata a grave fino alla depressione ricorrente, resistente, con sintomi psicotici o ad alto rischio suicidario, è implicato direttamente il Dipartimento di Salute Mentale con interventi che vanno dalla consulenza e l'assunzione in cura fino alla presa in carico intensiva o il ricovero ospedaliero a seconda della gravità e intensità del quadro.

Questo modello, peraltro, è profondamente coerente con i modelli clinico organizzativi individuati dal PANSM atti a governare i processi di cura nei Dipartimenti di Salute Mentale in rapporto all'intensità assistenziale richiesta⁹. (ALLEGATO 2)

⁸ CANMAT The Canadian Journal of Psychiatry /La Revue Canadienne de Psychiatrie 2016, Vol. 61(9) 561-575

⁹ il PANSM (Piano Nazionale di Azioni per la Salute Mentale), approvato dalla Conferenza Stato Regioni nella seduta del 24 gennaio 2013 delinea tre modelli organizzativi così descritti:

- a) la collaborazione/consulenza: una modalità di lavoro organizzata tra DSM e medicina generale o tra servizi NPIA, PLS, servizi psicologici o sociali e scuola per gli utenti che non necessitano di cure specialistiche continuative
- b) l'assunzione in cura: percorso di trattamento per gli utenti che necessitano di trattamento specialistico ma non di interventi complessi e multiprofessionali
- c) la presa in carico: percorso di trattamento integrato per gli utenti che presentano bisogni complessi e necessitano di una valutazione multidimensionale e intervento di diversi profili professionali. Il percorso clinico di "presa in carico" prevede la definizione



a. Presa in carico precoce

Come già più volte è stato segnalato la depressione è un disturbo sottostimato e non sempre facilmente intercettato anche quando presenta una sintomatologia significativa. La conseguenza è che poi la patologia depressiva risulta non trattata in modo adeguato né dal punto di vista quantitativo né da quello dei trattamenti.

Tenendo conto dell'alto tasso di prevalenza dei disturbi depressivi nella popolazione generale (6.9% prevalenza life time), come già precisato il setting della medicina generale dovrebbe essere il primo ed il più importante filtro per il riconoscimento e il trattamento di tali patologie; di fatto già oggi i medici di medicina generale rappresentano per la maggior parte dei pazienti affetti da malattia depressiva l'unico riferimento sanitario.

Di seguito vengono descritte le azioni a garanzia di una corretta gestione del paziente depresso.

a1. Azioni

La presa in carico precoce viene garantita primariamente dalla formalizzazione di rapporti stabili con i medici di medicina generale, attraverso i processi di consulenza e all'assunzione in cura da parte del DSM, che rappresentano i contesti più idonei al trattamento della maggior parte dei soggetti con disturbo depressivo.

Il modello della collaborazione/consulenza consente di pervenire ad una valutazione diagnostica sul livello di gravità della depressione, oltre che fornire un quadro sistematico delle problematiche del soggetto (uso sostanze, familiarità, problematiche sociali, atti di autolesionismo e tentato suicidio, condizioni mediche generali).

L'accessibilità al DSM dei pazienti giovani con disturbi psichici e stati mentali a rischio viene assicurata attraverso una costante collaborazione tra DSM e IAFC al fine di favorire una valutazione ed un trattamento precoci. Particolare attenzione è assegnata alla continuità della cura tra servizi di salute mentale dell'area infanzia – adolescenza e servizi dell'età adulta.

Formulati la diagnosi e in base al livello di gravità clinica, il paziente riceve i trattamenti più adeguati al caso primariamente a cura del MMG o presso i Centri di Salute Mentale.

Ai pazienti all'esordio vengono proposti, quando appropriato, interventi psicologici da estendere, se del caso, agli eventuali familiari.

b. Gestione della fase acuta

b1. Azioni

Il paziente in fase acuta, previa attenta valutazione congiunta del medico di medicina generale e degli psichiatri di riferimento del centro di salute mentale, viene trattato in diversi setting a seconda delle esigenze cliniche (domiciliare, ambulatoriale, con il ricorso al ricovero ospedaliero). Particolare attenzione viene rivolta alla valutazione del rischio per suicidio.

In caso di ricovero ospedaliero, la durata dello stesso è limitata nel tempo e sono attuate strategie per evitare riammissioni nei mesi successivi. La dimissione viene comunicata tramite lettera di dimissione al

di un Piano di Trattamento Individuale per il singolo utente e - a seconda dei bisogni individuati - richiede l'identificazione del "case manager" e la ricerca e il recupero del rapporto con gli utenti "persi di vista", oltre a una maggiore attenzione alle famiglie nell'ambito dei programmi di cura e lo sviluppo di programmi di prevenzione in collaborazione con gli Enti locali e con la scuola



medico di medicina generale e concordata con gli psichiatri di riferimento del centro di salute mentale, al fine di favorire la continuità della cura.

Viene proposta la terapia antidepressiva secondo le indicazioni delle Linee Guida e tenendo conto delle più recenti metaanalisi. La terapia farmacologica viene di norma assunta per almeno sei mesi dalla remissione in caso di episodio singolo.

Nei casi di depressione lieve il trattamento antidepressivo è indicato solo nel caso di precedenti episodi depressivi moderati o gravi, presenza di sintomi depressivi sottosoglia da almeno due anni e persistenza di sintomi sottosoglia e depressione lieve nonostante precedenti terapie. In questi pazienti in alternativa ai farmaci antidepressivi vengono consigliati interventi psicologici strutturati.

Nei pazienti con depressione moderata o grave viene indicato oltre al trattamento farmacologico anche quello psicoterapico.

Al momento della dimissione, al fine di favorire la continuità della cura, il paziente riceve in tempi brevi un appuntamento in CSM e viene seguito in modo intensivo a livello territoriale nel periodo che segue l'episodio acuto.

c. Trattamenti continuativi a lungo termine

L'obiettivo principale della fase di mantenimento è quello di ridurre il rischio di ricaduta. La ricorrenza degli episodi di depressivi, che si verifica nel corso della maggior parte dei pazienti con depressione maggiore, richiede la valutazione e la scelta di un trattamento di profilassi. Gli adulti assumono di norma lo stesso dosaggio di antidepressivo ricevuto durante la fase acuta.

Si fa diagnosi di depressione resistente al trattamento nel caso in cui non si ottenga alcun beneficio clinico con due o più farmaci antidepressivi, somministrati sequenzialmente, con un dosaggio adeguato e per un adeguato periodo di tempo. Nei casi di resistenza al trattamento antidepressivo si attuano strategie farmacologiche alternative.

c1. Azioni

I pazienti affetti da disturbo depressivo ricorrente e resistente ricevono un trattamento continuativo differenziato in base agli obiettivi individuati. Vengono particolarmente curati i contatti col medico di medicina generale per i casi trattabili all'interno del modello di approccio di collaborazione/consulenza.

In caso di depressione ricorrente il trattamento antidepressivo viene mantenuto per un periodo non inferiore ai due anni dall'avvenuta remissione clinica e con durata progressivamente maggiore sulla base della persistenza di fattori di rischio di recidiva. Nei pazienti con depressione con sintomi psicotici viene data indicazione a un trattamento congiunto con farmaci antidepressivi ed antipsicotici.

Per i pazienti con depressione moderata e grave ricorrente viene di norma consigliato un trattamento farmacologico e psicoterapeutico combinato.

Il centro di salute mentale attiva una modalità di presa in carico, con elaborazione di un piano di trattamento individuale nei soli casi che presentano elevati livelli di gravità clinica, accompagnati da gravi problemi psicosociali, per i quali è opportuno un supporto psico-sociale con l'intervento di altre figure professionali, quali l'infermiere e l'assistente sociale.



I familiari, che assistono un paziente affetto da depressione grave o ricorrente, hanno contatti regolari con gli operatori del servizio di salute mentale, che pongono attenzione alle loro opinioni; i loro bisogni sono valutati e rivisti periodicamente all'interno del piano di cura.

Nel caso il paziente abusi di sostanze a un livello moderato/grave o ne sia dipendente, viene attuata un'attenta valutazione del grado di abuso/dipendenza, con una eventuale presa in carico congiunta con il Servizio per le Dipendenze.

Sono monitorati, anche con la collaborazione dei medici di medicina generale, le conclusioni non concordate del trattamento.

I pazienti con compromissioni del funzionamento personale e sociale di livello moderato/grave vengono valutati anche ai fini di interventi di carattere riabilitativo a livello territoriale, in regime ambulatoriale o semiresidenziale.

Ai pazienti in età lavorativa, che sono disoccupati o presentino problemi lavorativi, vengono offerti interventi mirati all'inserimento lavorativo.

i) MONITORAGGIO E INDICATORI

Per quanto riguarda la selezione degli indicatori per il monitoraggio dell'implementazione del presente PDTA, si è fatto riferimento all'Allegato A della DGR n. 1170 del 08 settembre 2015 "Recepimento dell'Accordo sul documento concernente Definizione dei percorsi di cura da attivare nei Dipartimenti di salute mentale per i disturbi schizofrenici, i disturbi dell'umore e i disturbi gravi di personalità", approvato dalla Conferenza Unificata - Rep. Atti n. 137/CU del 13 novembre 2014.

Sono stati individuati i seguenti indicatori principali:

Presa in carico precoce

Indicatore A5: "Intensità dell'assistenza territoriale rivolta ai pazienti con disturbo all'esordio"

Misura: Media di contatti per paziente per mese di presa in carico nel periodo

Fonti Informative: SISM

Gestione della fase acuta

Indicatore B11: "Pazienti che ricevono una visita psichiatrica in CSM entro 14 giorni dalla dimissione in SPDC"

Misura: Percentuale

Numeratore: Numero di pazienti che dimessi dal SPDC ricevono una visita psichiatrica in CSM entro 14 giorni dalla dimissione

Denominatore: Numero di pazienti dimessi dal SPDC

Fonti Informative: SISM e SDO

Trattamenti continuativi e a lungo termine

Indicatore C14: "Percorso di cura nei CSM"

Misura: Percentuale

Numeratore: Pazienti in contatto con il CSM a seconda del tipo di percorso: 1.consultazione, 2.assunzione in cura, 3.presa in carico

Denominatore: pazienti con un contatto nell'anno con il CSM

Fonti Informative: SISM

Indicatore C16: "Trattamento psicoterapico e farmacologico combinato nella depressione ricorrente"

Misura: Percentuale

Numeratore: Numero di pazienti che ricevono nel periodo:

- solo trattamento farmacologico



- solo trattamento psicoterapico
- i due trattamenti combinati
- nessuno dei due

Denominatore: Numero di pazienti con depressione ricorrente trattati annualmente in DSM

Fonti Informative: SISM, Assistenza Farmaceutica

I) RUOLO, RESPONSABILITÀ DEGLI ATTORI E INTERDIPENDENZA DELLE ATTIVITÀ

Matrice delle attività e delle responsabilità

ATTIVITA'	Descrizione attività e Modalità Operative	RESPONSABILE
Segnalazione al CSM di Competenza Territoriale	<ul style="list-style-type: none"> - Accesso diretto - Invio da parte del MMG tramite impegnativa - Segnalazione, scritta, relazione 	MMG, Medico Psichiatra, altro Specialista, Servizio Sociale, altro Ente o Istituzione (es. Scuola ecc.), Familiari
Attivazione del CSM di Competenza territoriale	<ul style="list-style-type: none"> - valutazione appropriatezza della richiesta - valutazione priorità della richiesta - informazioni sulle modalità della prenotazione e/o attivazione dell'equipe di riferimento territoriale 	Segreteria/accoglienza infermieristica del servizio di competenza
Programmazione visita con modalità CUP o attraverso la segreteria del Servizio	<ul style="list-style-type: none"> - prenotazione tramite agenda - eventuale compilazione modulo di primo contatto 	Segretaria Medico Infermiere Ass. Sanitaria
Prima Visita con il medico di riferimento	<ul style="list-style-type: none"> - colloquio di valutazione diagnostica con eventuale approfondimento anamnestico - utilizzo eventuale strumenti di screening per Disturbo Depressivo 	Medico Psichiatra
Eventuale accesso in PS	<ul style="list-style-type: none"> - colloquio di valutazione diagnostica con eventuale approfondimento anamnestico - trattamenti farmacologici se necessari - richiesti esami diagnostici e/o altre consulenze se necessari - coinvolgimento del medico di riferimento territoriale se è disponibile e se è indicato - refertazione consulenza psichiatrica 	Medico di guardia/reperibile
Eventuale ricovero in SPDC	<ul style="list-style-type: none"> - apertura della cartella clinica, accompagnamento in SPDC e compilazione della modulistica (diario clinico, esame obiettivo anamnesi, termografica ecc.) (vedi protocolli locali) 	Medico di guardia/reperibile/riferimento
Trattamento fase acuta Disturbo Depressivo	<ul style="list-style-type: none"> - Gestione terapia farmacologica, eventuali interventi psicoterapici per fase acuta depressiva - Riunioni dell'equipe e del personale del servizio coinvolto mirato a garantire la condivisione delle informazioni e la sinergia tra i diversi interventi 	Medico Psicologo TeRP Educatore Infermiere Ass. Sociale Operatore Socio Sanitario



<p>Pianificazione e programmazione di interventi personalizzati per Disturbo Depressivo in fase di mantenimento</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pianificazione e attuazione degli interventi personalizzati per Disturbo Depressivo: gestione terapia farmacologica, interventi psicoeducazionali (per pazienti e care-givers), eventuali interventi psicoterapici - Riunioni dell'equipe e del personale del servizio coinvolto mirato a garantire la condivisione delle informazioni e la sinergia tra i diversi interventi - Compilazione dei moduli (foglio contatto) 	<p>Medico Psicologo TeRP Educatore Infermiere Ass. Sociale Operatore Socio Sanitario</p>
<p>Gestione pazienti complessi, popolazioni specifiche e pazienti con lunga durata di malattia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Interventi di Case Management - Chronic Disease Management - Pazienti anziani, donne in età fertile, donne in gravidanza e post-partum, pazienti con comorbidità 	<p>Medico Psicologo TeRP Educatore Infermiere Ass. Sociale OSS</p>

m) FORMAZIONE

Fondamentali per lo sviluppo delle competenze, per la valutazione dei percorsi di cura e per l'elaborazione delle dinamiche all'interno dell'equipe curante e tra le equipe coinvolte che compongono il DSM sono la formazione di tutto il personale ed una continua supervisione.

E' auspicabile che in ogni DSM possano svilupparsi competenze trasversali in rapporto alle buone prassi operative e all'implementazione di interventi di comprovata efficacia per il trattamento del Disturbo Depressivo. Per tale motivo la formazione dovrebbe coinvolgere tutto il personale, alla luce delle diverse organizzazioni dipartimentali e delle risorse umane disponibili.

All'interno del DSM deve essere sviluppata una cultura clinica sul Disturbo Depressivo che permetta lo stabilirsi di una sensibilità diagnostica al disturbo e una capacità di gestione clinica omogenea nelle varie strutture, prima di tutto nei CSM.

Sono da favorire e rafforzare le modalità di comunicazione e interazione sui singoli progetti di cura da parte delle singole componenti del Servizio coinvolte nelle diverse fasi della cura (CSM, SPDC, DHT, Strutture Riabilitative).

n) SPERIMENTAZIONE, VALUTAZIONE E RIVALUTAZIONE PDTA (PRIMA REVISIONE AD UN ANNO)

Questo PDTA va inteso come un progetto "in itinere", che necessita di sperimentazione, valutazione e rivalutazione/aggiornamento dello stesso.

E' prevista pertanto una prima revisione ad un anno.



o) Allegati

ALLEGATO 1**PERCORSI SPECIFICI****La depressione in età evolutiva¹⁰**

Al di sotto dei 6 anni di età il sintomo prevalente, unitamente ai cambiamenti umorali, è l'ansia, che si associa a irritabilità, crisi di rabbia (tantrum), lamentele somatiche (cefalea, dolori addominali), pianto inspiegabile, perdita di interesse nei giochi abituali, stanchezza eccessiva, aumentata attività motoria, apatia: talvolta i bambini non raggiungono il peso previsto per età, manifestano rallentamento psicomotorio o difficoltà nello sviluppo emotivo.

Nei bambini più piccoli, un disturbo depressivo maggiore è frequentemente associato a disturbi d'ansia, fobia scolare, disturbi del controllo sfinterico (encopresi ed enuresi). Entro i 5 anni di età, il sistema classificativo di riferimento è la Classificazione 0-5.

Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere depresso o irritabile. I bambini piccoli o con immaturità linguistica o cognitiva possono non essere in grado di descrivere il proprio umore e lamentarsi a livello fisico in modo vago, manifestare una espressione facciale triste o una scarsa comunicazione/contatto visivo. Gli stati di irritabilità possono manifestarsi con agiti, comportamento irrequieto o atteggiamenti/azioni connotate da rabbia o ostilità.

Dai 6 anni fino alla pubertà i sintomi sono principalmente legati a tre aree:

- a) area affettiva e comportamentale: tristezza, irritabilità, aggressività, agitazione o inibizione psicomotoria, astenia, apatia, frequenti sensazioni di noia, senso di colpa e occasionali e ricorrenti pensieri mortiferi.
- b) area cognitiva e dell'attività scolastica: ridotta autostima, mancanza di concentrazione, riduzione nelle performance scolastiche, rifiuto scolastico, disturbi comportamentali a scuola e nelle relazioni con i coetanei.
- c) area somatica: cefalea, dolori addominali, disturbi del controllo sfinterico, disturbi del sonno (insonnia o ipersonnia), calo o aumento dell'appetito; talora i bambini non raggiungono il peso previsto per età.

Negli adolescenti i sintomi principali nelle tre aree succitate sono simili a quelli della fase puberale; con possibile caratterizzazione inoltre da maggiore negatività, tendenza al comportamento antisociale, aggressività, uso ed abuso di sostanze, irrequietezza, furti, desiderio o tentativo di scappare di casa, sentimenti di mancata accettazione, scarsa cooperazione con la famiglia, isolamento, ridotta cura di sé e dell'igiene personale, ipersensibilità al rifiuto con ritiro sociale, distorsioni cognitive (autobiasimo, immagine di sé negativa, riduzione dell'autostima), condotte autolesive (self cutting e simili) e suicidarie.

La diagnosi differenziale più importante appare quella tra depressione unipolare e bipolare, visto che la maggior parte degli episodi bipolari in adolescenza si presenta all'esordio sotto forma di un episodio depressivo con successiva evoluzione bipolare nell'arco di circa 5 anni: in questo caso la familiarità per

¹⁰ Riferimenti bibliografici

- SINPIA. *I disturbi depressivi in età evolutiva: Linee guida diagnostiche-terapeutiche-assistenziali*; 2007. Roma: Società Italiana di Neuropsichiatria dell'Infanzia e dell'Adolescenza. Disponibili all'indirizzo: <https://www.sinpia.eu/atom/allegato/362.pdf>
- NICE *Depression in children and young people: identification and management*, 2005, 2015 (update)
- Zuckerbrot RA, Cheung A, Jensen P et al. 2018 *Guidelines for adolescent depression in Primary Care (GLAD-PC): Part I. Practice preparation, Identification, Assessment, and initial management*. Pediatrics; 141(3):e20174081
- Brent D, Maalouf F 2015. *Depressive disorders in childhood and adolescence*. Rutter's child and adolescent psychiatry, 6° ed Wiley
- Ministry Of Health And Social Policy Galicia *Clinical Practice Guidelines on major depression in childhood and adolescence* 2009
- ZERO TO THREE. 2016. *DC:0-5™: Diagnostic classification of mental health and developmental disorders of infancy and early childhood (DC:0-5)*. Washington, DC: Author.



disturbi bipolari, la presentazione con caratteristiche psicotiche, l'ipersonnia (in alcuni studi), l'ipomania da trattamento farmacologico per lo più con antidepressivi possono indicare una bipolarità sottostante, pari a circa il 10-20% dei casi di esordi depressivi.

La depressione con caratteristiche psicotiche, perlopiù a contenuto autodenigratorio, di colpa o paranoide, va inoltre differenziata da una fase prodromica di un disturbo psicotico.

In età evolutiva la comorbilità della depressione con altri disturbi è molto frequente, tra il 40 % e il 90% dei casi, sia per una verosimile eziologia condivisa sia come causa o conseguenza della depressione. Vanno ricordati i disturbi d'ansia, l'ADHD e gli altri disturbi del neurosviluppo (disturbi specifici dell'apprendimento, disabilità intellettiva), i disturbi della condotta e oppositivo-provocatori, l'abuso di sostanze, i DCA, il disturbo da disregolazione dell'umore dirompente.

In Italia l'unico principio attivo autorizzato in scheda tecnica per il trattamento della depressione a partire dagli 8 anni è la fluoxetina, in seguito alla mancata risposta a 4-6 sedute di psicoterapia e mediante piano terapeutico rinnovabile ogni 12 mesi (GURI n°268 del 15/11/08)

Il dato si basa sull'evidenza degli studi RCT che in età evolutiva non hanno dimostrato una efficacia superiore al placebo per TCA e altre molecole antidepressive, eccetto fluoxetina. Altri SSRI (sertralina, fluvoxamina) sono autorizzati a partire dai 6 anni di età per il trattamento del disturbo ossessivo compulsivo, per cui vengono impiegati in caso di comorbilità. A livello internazionale un altro principio attivo autorizzato (USA) per la depressione in adolescenza è l'escitalopram, e vi sono prove EBM di efficacia per sertralina e venlafaxina.

Date le peculiarità in età evolutiva, tra cui vanno ricordate l'elevata risposta al placebo, la sensibilità variabile agli effetti avversi (soprattutto il rischio suicidario) e la elevata comorbilità presente, sono raccomandate una particolare appropriatezza e sensibilità nell'impiego della farmacoterapia singola e di associazione.

Tra le associazioni più frequenti in uso nelle forme complesse/resistenti, si segnalano l'add-on con antipsicotici atipici (risperidone, quetiapina e olanzapina principalmente) e con stabilizzatori dell'umore (litio/valproato).

La depressione nel paziente anziano¹¹

Ogni valutazione di merito in ambito geriatrico dovrà tenere chiaramente presente la rilevanza epidemiologica del problema: si calcola che la prevalenza del disturbo depressivo nei soggetti con più di 65 anni si avvicini al 15%, sia sempre maggiore nel sesso femminile, ma notevoli sono le connotazioni collegabili ai contesti socio-ambientali.

Nel paziente anziano che si presenta con depressione e/o sintomi depressivi sarà necessario tenere in attenta considerazione i rapporti biunivoci tra depressione e disturbo cognitivo, ricordando che talora i primi segni e sintomi di depressione si annunciano come codice di lettura interpretativa individuale dei primi deficit cognitivi. In tale contesto appare fondamentale il ruolo dei Centri per il Deterioramento Cognitivo e le Demenze (CDCD) che sono chiamati ad intercettare secondo modalità di presa in carico multiprofessionale e multidimensionale i pazienti con possibile/probabile demenza proponendo le terapie

¹¹ Riferimenti bibliografici

- Bernabei R et al. 2005. *Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe*. JAMA. 16;293(11):1348-58.
- Quaderni del Ministero della Salute *Criteri di Appropriatazza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano*. N.6, novembre-dicembre 2010 ISSN 2038-5293. Presenti anche sul sito del Ministero www.quadernidellasalute.
- *La depressione nella persona che invecchia* – Documento dell'AIP – Anno X Supplemento 2 Numero 1, Gennaio/Aprile 2015
- Donovan NJ, Okereke OI, Vannini P et al. Association of higher cortical amyloid burden with loneliness with cognitive normal older adults. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1230-37.
- Perissinotto CM, Stijacic Cenzer I, Covinsky KE. 2012. *Loneliness in older persons: a predictor of functional decline and death*. Archives of Internal Medicine; 172: 1078-83.



più appropriate ed il necessario follow-up. La depressione che caratterizza il decorso della demenza probabilmente differisce in termini biologici, psicologici e sociali rispetto a quello che si riscontra nei pazienti senza deterioramento cognitivo. Si possono quindi identificare tre categorie di pazienti con sintomi depressivi e demenza: 1) pazienti con sintomi di depressione secondari, conseguenti allo stesso deficit cognitivo; 2) pazienti in cui i sintomi depressivi sono espressione dello stesso processo neurodegenerativo; 3) pazienti con demenza e con storia precedente di depressione, identificabile come disturbo ricorrente del tono dell'umore e che manifestano un vero episodio depressivo durante la stessa malattia dementigena. A tale schematismo eziopatogenetico non corrisponde una diversa impostazione terapeutica, ma solo la possibilità di proporre al paziente una terapia con antidepressivi che possa nel contempo contribuire alla diagnosi differenziale fra depressione e disturbo neurocognitivo, controllando la sintomatologia ansioso-depressiva.

La depressione perinatale e post partum¹²

Nonostante le definizioni di "depressione post partum" (DPP), di "depressione perinatale" e di "depressione peripartum" siano oggi di uso comune tanto in ambito clinico quanto in quello della ricerca, esse non individuano una specifica categoria nosografica. Sia nel DSM-5 che nell'ICD-10 i criteri diagnostici sono i medesimi previsti per il disturbo depressivo e la specificazione riguarda solo il momento di insorgenza ossia:

- nelle prime 4 o 6 settimane dopo il parto quella post partum (ma molte ricerche estendono il periodo ai primi 12 mesi)
- anche nel corso della gravidanza quella perinatale

Sul piano clinico la sintomatologia depressiva si caratterizza nel post partum per:

- sensi di inadeguatezza come madre e di colpa
- percezione che i nuovi compiti siano troppo pesanti e difficili ("vorrei scappare")
- scarsa capacità di accudire il figlio e di curare se stessa
- paura nel rimanere sola con il figlio
- mancanza di appetito e preoccupazione per l'allattamento
- disturbi del sonno non collegati al sonno del neonato
- paure irrealistiche e pensieri intrusivi circa la salute del bambino e possibili incidenti al partner, irritabilità soprattutto verso il partner e altri figli, ansia e sintomi psicofisiologici

Oltre ai fattori predisponenti e scatenanti che caratterizzano in generale la depressione (storia pregressa di depressione personale o familiare, aspetti temperamentali, stili di coping disadattivi, eventi stressanti, mancanza di sostegno sociale adeguato, etc), la depressione post partum può persistere in continuità con

¹² Riferimenti bibliografici

- NICE. *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance*. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2014. (NICE Clinical Guideline CG192).
- Beyondblue, 2011. *Clinical practice guidelines for depression and related disorders – anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis – in the perinatal period. A guideline for primary care health professionals*. Melbourne: Beyondblue. Disponibile all'indirizzo: <http://resources.beyondblue.org.au/prism/file?token=BL/0891>.
- American College Obstetricians & Gynaecologists (ACOG) 2008. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation*. Obstetrics & Gynecology, vol. 111(4), pp. 1001-1020.
- Bellantuono C. 2013. *Psicofarmaci in gravidanza*.
- Bellantuono C. et al. 2015. *The safety of serotonin-noradrenaline inhibitors in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review*, Human Psychopharmacology.
- SIGN 127 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2012. *Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline*
- Mirabella F., Michielin P., Piacentini D., Veltro F., Barbano G., Cattaneo M., Cascavilla I., Palumbo P., Gigantesco A. 2014. *Positività allo screening e fattori di rischio della depressione post partum in donne che hanno partecipato a corsi preparto*. Rivista di Psichiatria, 49(6): 1-12



l'eventuale disturbo già esordito in gravidanza ed essere aggravata da altri elementi successivi (irrequietezza del bambino, perdita di sonno...).

Per quanto riguarda il trattamento farmacologico si rimanda alla bibliografia specifica.

Depressione e comorbidità con disturbi correlati alle sostanze¹³

Le terminologie sono variabili tra DSM-5, ICD-10 e ICD-9. Utilizziamo i termini di Disturbi Correlati alle Sostanze [DCS] per indicare la categoria complessiva dei Disturbi da Uso di Sostanze (Dipendenza e Abuso) [DUS], dei Disturbi Mentali Indotti da Sostanze [DMIS] e delle Sindromi di Astinenza e di Intossicazione; utilizziamo il termine Comorbidità per indicare la coesistenza un DCS e di un Disturbo "primario", cioè differenziabile dai DMIS.

Il DSM-5 propone un procedimento schematico, ma tutto sommato chiaro per la diagnosi differenziale dei DMIS. Ha un approccio che potremmo definire "restrittivo" perché con l'eccezione di tre categorie (i disturbi neurocognitivi/demenza ed il disturbo amnestico correlato all'alcol ed ai sedativi ed i flash back correlati agli allucinogeni) stabilisce che tutti i disturbi che persistono oltre un mese dalla cessazione degli effetti delle sostanze vadano ritenuti primari. Nei nostri contesti operativi è comunque opportuno codificare correttamente le diagnosi utilizzando le categorie ICD-9 (291.x Disturbi Mentali Indotti da Alcol; 292.x Disturbi Mentali Indotti da Sostanze; 303.x Sindrome di dipendenza da alcol; 304.x Dipendenza da sostanze; 305.x Abuso di droghe senza dipendenza, incluso l'Alcol) o ICD-10 (Sindromi e Disturbi Psicici e Comportamentali dovuti all'uso di Sostanze Psicoattive F10-F19), utilizzando le specificazioni per le diverse sindromi e le diverse sostanze.

L'associazione tra Disturbi Depressivi e DUS riguarda prioritariamente i Disturbi da Uso di Alcol, ma anche disturbi da uso di altre sostanze devono essere tenuti in considerazione, in ragione sia dei dati epidemiologici, si consideri ad esempio che si stima che circa il 10% della popolazione consumi cannabinoidi, sia di una crescente attenzione al problema evidenziata dalla letteratura scientifica.

Il sospetto della comparsa di un DCS può riguardare un paziente che ha già avuto una diagnosi di depressione oppure in una condizione di esordio.

Nel primo caso la definizione del quadro di comorbidità è più semplice e necessita sostanzialmente di un percorso appropriato per la formulazione di una diagnosi corretta del tipo di DCS.

Nel secondo caso il percorso diagnostico è complicato dalla necessità di differenziare tra un disturbo depressivo con una comorbidità per DCS da un disturbo mentale indotto da sostanze (DMIS), ciò sebbene alcune forme depressive, come quelle con caratteristiche melanconiche, tendano ad orientare subito verso l'esistenza di un disturbo primario.

¹³ Riferimenti bibliografici

- ASAM (American Society of Addiction Medicine), *National Practice Guideline for the Use of Medications in the Treatment of Addiction Involving Opioid Use*, 2015
- Dipartimento per le Politiche Antidroga della presidenza del Consiglio dei Ministri; *Relazione annuale al Parlamento sul fenomeno delle tossicodipendenze in Italia*, 2018
- EMCDDA, *Comorbidity of substance use and mental health disorders in Europe*, www.emcdda.europa.eu, 2016
- Michael B. First and Madeline M. Gladis, in Solomon J., Zimberg S. & Shollar E. 1993. *Dual Diagnosis: Evaluation and Treatment Training and Program Development*. Plenum Medical: New York.
- NIDA, *Principles of drug addiction treatment. A research-based guide*; NIH Publication N. 12-4180 Printed 1999;
- NSW Ministry of Health, *Effective models of care for comorbid mental illness and illicit substance use, evidence check review*, www.health.nsw.gov.au, 2015
- SAMHSA, *Recovery and Recovery Support*, www.samhsa.gov, 2017
- Pacek LR, Martins SS, Crum RM; 2013. *The bidirectional relationships between alcohol, cannabis, co-occurring alcohol and cannabis use disorders with major depressive disorder: results from a national sample*. *J Affect Disord*; 148(2-3):188-95.
- Lev-Ran S, Roerecke M, Le Foll B, George TP, McKenzie K, Rehm J; 2014. *The association between cannabis use and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*; *Psychol Med*; 44(4):797-810.
- Lai HM, Cleary M, Sitharthan T, Hunt GH; 2015. *Prevalence of comorbid substance use, anxiety and mood disorders in epidemiological surveys, 1990-2014: A systematic review and meta-analysis*; *Drug Alcohol Depend*. 1;154:1-13.
- Lucatch AM, Coles AS, Hill KP, George TP; 2018. *Cannabis and Mood Disorders*; *Curr Addict Rep*. 5(3):336-345.
- Beaulieu S, Saury S, Sareen J, Tremblay J, Scutz CG, McIntyre RS, Schaffer A; 2012. *The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) task force recommendations for the management of patients with mood disorders and comorbid substance use disorders*. *Ann Clin Psychiatry*; 24(1):38-55.



In base al modello "stepped care" (NICE 2012, modificato vedi PANSM pag. 22) nei casi indicati agli step 1-4 il MMG potrebbe valutare la presenza di sintomatologia che possa far sospettare un DU di Alcol e nel caso effettuare la ricerca dei markers biochimici di abuso/dipendenza (emocromo, transaminasi, γ GT, CDT); in base agli esiti di questa prima valutazione richiederà o meno una consulenza al SerD, segnalando l'esito stesso al CSM se coinvolto. Il MMG chiederà direttamente una consulenza al SerD in caso di sospetto di DCS diverse dall'alcol.

Lo stesso processo di valutazione può avvenire da parte del CSM se effettua una consulenza o un'assunzione in cura (step 4-6, ma anche se effettua una consulenza negli step 1-3).

Definito il quadro diagnostico:

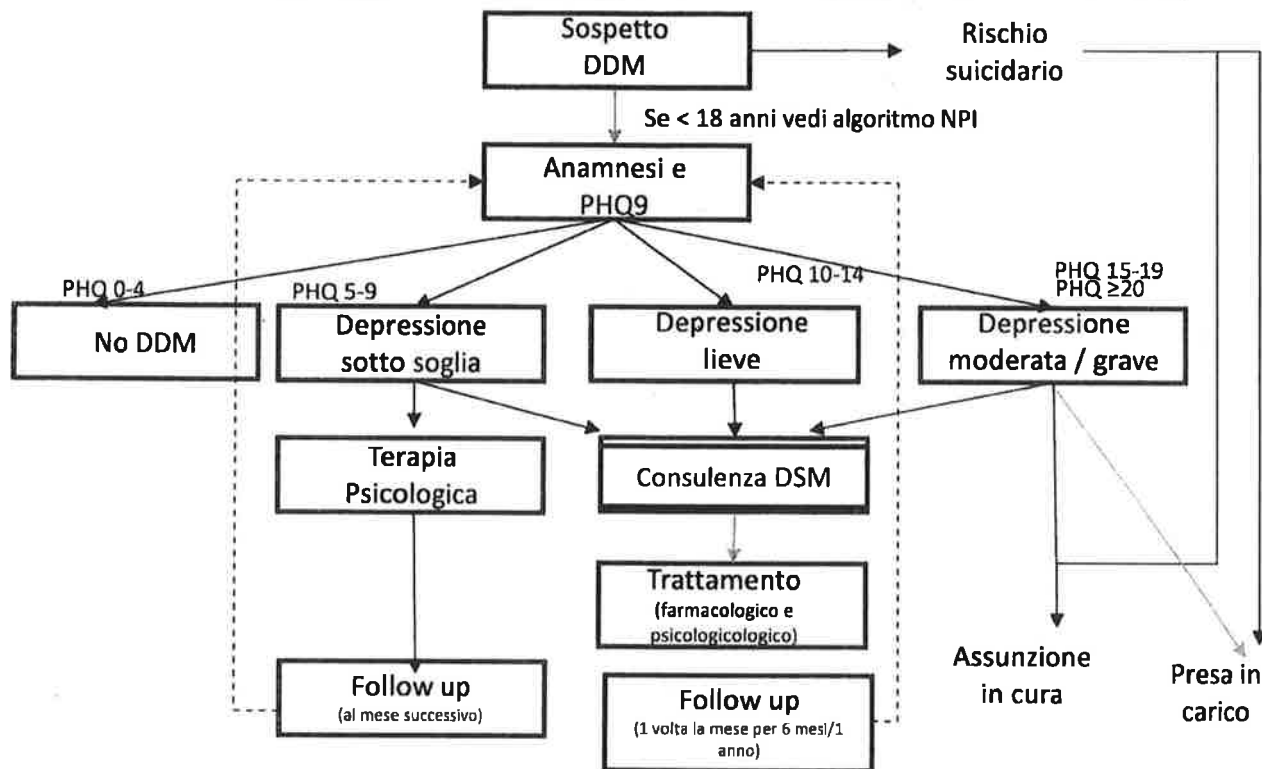
- (a) per i disturbi depressivi appartenenti agli step 1-3, nei quali ci sia una comorbidità per DCS, che vengono seguiti dal MMG, il SerD svolge un'attività di collaborazione o di assunzione in cura per il trattamento del DUS (Dipendenza o Abuso)
- (b) per i disturbi depressivi appartenenti agli step 4-6, nei quali ci sia una comorbidità per DCS, per i quali vi è una assunzione in cura o una presa in carico da parte del CSM, il SerD svolge un'attività di collaborazione o di assunzione in cura per il trattamento del DUS (Dipendenza o Abuso);
- (c) nel caso di Depressione indotta da sostanze, in cui il quadro psicopatologico era causato dall'effetto di sostanze e si risolve pienamente a seguito della loro sospensione, i pazienti sono presi in carico dal SerD per il trattamento finalizzato al mantenimento della remissione del DUS e, dove necessario, al recupero psicosociale;

La definizione della diagnosi si avvale in modo sistematico dei dati anamnestici, dell'obiettività clinica e dell'esame psichico, degli accertamenti tossicologici di I e II livello, dei criteri di congruità tra effetto atteso del tipo di sostanze e quadro clinico presentato, del decorso (si vedano anche indicazioni ICD e DSM).



ALLEGATO 2

Collaborazione/consulenza
Algoritmo 1: MMG - Diagnosi, trattamento, follow up

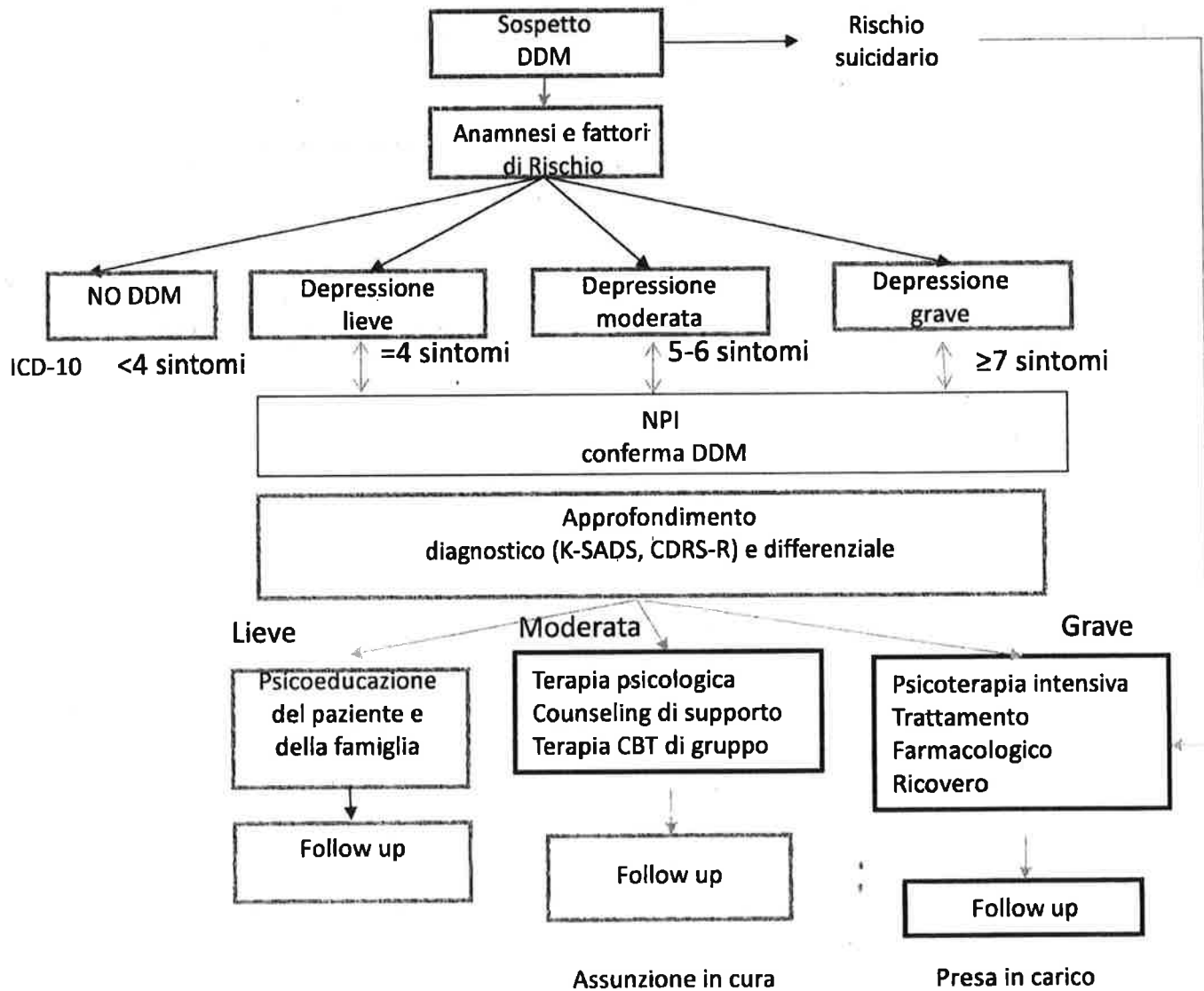


La consulenza potrà riguardare:

- l'inquadramento diagnostico,
- i percorsi ipotizzabili,
- le strategie gestionali,
- l'intervento farmacologico



Collaborazione/consulenza/Presenza in cura e in carico
Algoritmo 2: PLS/MMG e NPI - Diagnosi, trattamento, follow up





Il documento è stato predisposto e validato dal sottogruppo di lavoro con il coordinamento regionale a cura del Dr. Marco Nuti

Moreno De Rossi (coordinatore), Azienda Ulss 3 Serenissima
Bruno Forti, Azienda Ulss 1 Dolomiti
Gerardo Favaretto, Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana
Maria Bianco, Azienda Ulss 2 Marca Trevigiana
Davide Banon, Azienda Ulss 3 Serenissima
Diego Saccon, Azienda Ulss 4 Veneto Orientale0
Guido de Renoche, Azienda Ulss 6 Euganea
Annalisa Traverso, Azienda Ospedaliera Padova

