



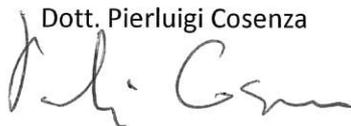
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il trattamento dei Disturbi Depressivi

REGIONE ABRUZZO



Direttore ASR Abruzzo

Dott. Pierluigi Cosenza



ASR Abruzzo

Dott.ssa Anita Saponari

Dott.ssa Giorgia Fragassi

Dipartimento Sanità Regione Abruzzo

Dott. Lorenzo Pingiotti

Dott.ssa Annabella Antonucci

Gruppo Tecnico di Lavoro

Prof. Alessandro Rossi - ASL 201

Dott.ssa Maria Pia Legge – ASL 201

Dott. Paolo Stratta – ASL 201

Dott. Marco Alessandrini -ASL 202

Dott. Renato Cerbo – ASL 203

Dott. Domenico De Berardis – ASL 204

Dott. Vittorio Di Michele – Referente Regionale Area
Salute Mentale



INDICE

INTRODUZIONE	3
1. EPIDEMIOLOGIA	4
2. PUNTI FOCALI DEL PDTA.....	5
3. PERCORSO DIAGNOSTICO	6
3.1 Classificazione ICD-11.....	6
3.2 Scale di valutazione dei sintomi depressivi.....	7
4. TRATTAMENTI PER LA DEPRESSIONE.....	7
4.1 Trattamenti Psicoterapeutici evidence-based e non farmacologici.....	8
4.2 Trattamenti farmacologici	9
4.3 Scelta del trattamento farmacologico.....	12
5. FASI DEL PERCORSO TERAPEUTICO.....	14
5.1 Presa in carico precoce.....	15
5.2 Gestione della fase acuta.....	16
5.3 Trattamenti continuativi a lungo termine.....	17
5.4 Gestione della Depressione Resistente al Trattamento (TRD) e Centro di Riferimento Regionale per la Depressione Resistente.....	18
6. INDICATORI.....	18
Allegato 1.....	19
Allegato 2	20



INTRODUZIONE

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

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 alla cura 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, lavorativo e della qualità di vita, che è stato dimostrato essere comparabile o superiore per impatto e diffusione, a quello di malattie somatiche croniche. Ciò appare evidente dalla maggiore incidenza di disturbi depressivi tra i soggetti inattivi e disoccupati, che manifestano in circa il 10,8% disturbi depressivi (ISTAT, 2018).

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.

Al fine di approfondire gli obiettivi indicati nel PANSM, Il Ministero della Salute, con 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" ha emanato una serie di direttive rivolte ai Dipartimenti di Salute Mentale e alle regioni affinché si dotino dei sopraccitati Percorsi Diagnostici Terapeutici ed Assistenziali (PDTA) che costituiscono, insieme alle Linee Guida, strumenti del governo clinico che consentono di definire standard assistenziali e di verificare l'appropriatezza dell'assistenza.

Il presente PDTA ha come obiettivo la diagnosi ed il trattamento dei Disturbi Depressivi, in linea con le direttive ministeriali soprarichiamate e presenta i seguenti obiettivi specifici:

- 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'Evidenced Based Medicine (EBM);
- Ridurre la distanza che caratterizza i diversi setting assistenziali (cure primarie-servizi salute mentale-ospedale-riabilitazione residenziale);
- Garantire l'appropriatezza degli interventi, l'aderenza terapeutica nonché una corretta allocazione delle risorse;
- Valutare gli esiti di efficacia, efficienza e appropriatezza delle cure sia nella loro interezza che a livello di sotto-processi, potendo quindi individuare le aree di miglioramento.



1. EPIDEMIOLOGIA

Secondo il "World Mental Health Report" della WHO del 2022, ansia e depressione sono i disturbi mentali più diffusi in entrambi i sessi, soprattutto nella fascia di età tra i 50 e i 69 anni. Nel 2019, 280 milioni di persone risultavano affette da un disturbo depressivo (incluso sia disturbo depressivo maggiore che distimia) (Freeman, 2022). Inoltre, la pandemia da COVID-19 ha avuto un impatto considerevole sulla salute mentale di donne e individui in età evolutiva a livello globale, con un aumento addizionale di casi di depressione di 76,2 milioni nel mondo, con l'Italia che è stata interessata da un incremento di circa il 25% rispetto ai valori stimati (Collaborators, 2021).

In Italia, inoltre, secondo i dati ISTAT la depressione rappresenta il disturbo mentale più frequente, con circa il 5,4% della popolazione che ne è affetto (ISTAT, 2018). La variabilità regionale non descrive un chiaro gradiente geografico, con la regione Abruzzo che si attesta sulle medie nazionali in termini di prevalenza dei disturbi depressivi (circa il 7,9%) (PASSI, 2020-2021).

L'impatto del genere sui disturbi depressivi è significativo, con le donne che presentano percentuali di prevalenza circa due volte superiori rispetto agli uomini (Salk, Hyde and Abramson, 2017).

Le sindromi depressive, pur essendo patologie distribuite in tutte le fasce di età, presentano tipicamente un esordio in età giovanile, ma una prevalenza maggiore nell'età senile.

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. È stato stimato infatti dall'OMS che nel 2030 la depressione sarà la prima malattia in termini di disabilità nella popolazione mondiale, seguita dalle patologie cardiovascolari (Trautmann, Rehm and Wittchen, 2016).

Nel contesto dei disturbi depressivi, negli ultimi anni stanno acquisendo sempre più rilevanza le forme farmaco-resistenti. Viene definita Depressione Resistente al Trattamento (TRD) una condizione clinica caratterizzata da una inadeguata risposta ad almeno due trials antidepressivi effettuati per dosi, tempi e aderenza del paziente adeguati (Sforzini *et al.*, 2022). Secondo dati epidemiologici recenti italiani, la TRD interessa circa 100.000 pazienti in Italia, causando un raddoppio del numero di ospedalizzazioni rispetto ai disturbi depressivi non resistenti, con costi secondari alla malattia per il Sistema Sanitario Nazionale 19 volte superiori a quelli per i disturbi depressivi non resistenti (Perrone *et al.*, 2021). Ciò evidenzia l'urgenza di nuovi trattamenti e centri specialistici per le forme resistenti, che possano fronteggiare il burden economico e sociosanitario generato da questa patologia.

In regione Abruzzo i dati del Sistema Informativo Salute Mentale per il 2020, che si riferiscono ai modelli organizzativi territoriali dei dipartimenti di salute mentale come i centri di salute mentale, le strutture riabilitative semiresidenziali e residenziali, danno un valore di 119,5 persone in trattamento con antidepressivi e un valore di 2,3 persone x 1000 abitanti in trattamento con Litio a fronte di valori di prevalenza di 26 persone per 10.000 abitanti di cui 19,8 maschi e 32, 1 femmine. Il dato italiano totale è di 32,6 persone x 10.000 abitanti di cui 24,2 maschi e 40,4 femmine. Questo dato nazionale deriva dalla somma delle medie di tutte le regioni e province autonome e non è un valore ponderato.



2. PUNTI FOCALI DEL PDTA

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 sociodemografiche, 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 eventuale 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, sociali).

Il PDTA per il disturbo depressivo articola le proprie raccomandazioni in cinque 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, comorbidità con disturbi correlati a sostanze).



3. 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.

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.

3.1 Classificazione ICD-11

Di recente, l'**International Classification of Diseases (ICD)** ha rilasciato una nuova versione (**ICD-11**) nel Gennaio 2022.

I disturbi depressivi sono inseriti nel capitolo dei disturbi dell'umore e comprendono le seguenti categorie:

-Disturbo depressivo episodio singolo (6A70)

- 6A70.1, episodio singolo, moderato senza sintomi psicotici
- 6A70.3 episodio singolo severo, senza sintomi psicotici
- 6A70.4 episodio singolo, severo, con sintomi psicotici
- 6A70.Z episodio singolo, non specificato

-Disturbo depressivo ricorrente (6A71)

- 6A71.1, episodio corrente, moderato senza sintomi psicotici
- 6A71.3 episodio corrente severo, senza sintomi psicotici
- 6A71.4 episodio corrente, severo, con sintomi psicotici
- 6A71.Y altro episodio depressivo ricorrente non specificato
- 6A71.Z disturbo depressivo ricorrente, non specificato

-Disturbo distimico (6A72)

-Disturbo misto ansioso-depressivo (6A73)

-Altri disturbi depressivi specificati (6A7Y)

-Altri disturbi depressivi non specificati (6A7Z)

-Disturbo disforico premestruale (GA34,41)

-Depressione Senile. Demenza, causa non specificata o non conosciuta (6D8Z)

-Depressione Puerperale. Disturbi mentali e comportamentali associati alla gravidanza, alla nascita o al puerperio senza sintomi psicotici (6E20)

L'ICD-11 fornisce vari qualificatori per descrivere l'attuale stato d'animo o lo stato di remissione (cioè, in parziale o in completa remissione).

L'ICD 11 descrive inoltre i sintomi chiave che sono presenti in un episodio depressivo:

1. Umore depresso;
2. Perdita di interesse e di piacere;
3. Diminuzione di energia con aumento dell'affaticamento e diminuzione delle attività;
4. Riduzione della concentrazione e dell'attenzione;
5. Riduzione dell'autostima e della fiducia in sé;
6. Idee di colpa e autosvalutazione (anche in un episodio di tipo lieve);



7. Visione del futuro nera e pessimistica (hopelessness);
8. Idee o azioni di autolesionismo o suicidio;
9. Alterazione del sonno;
10. Diminuzione dell'appetito.

I sintomi creano un deficit di funzionamento che aumenta con la severità degli episodi.

Di seguito le definizioni dei sottotipi di disturbo depressivo secondo l'ICD:

1. Episodio depressivo lieve

La depressione lieve è caratterizzata dalla presenza di quattro dei sintomi sopra descritti, per un periodo di almeno 2 settimane.

2. Episodio depressivo moderato

La depressione moderata è caratterizzata dalla presenza di sei dei sintomi sopra descritti. La durata minima dell'episodio è di 2 settimane, con conseguenze considerevoli sulle abilità funzionali dell'individuo.

3. Episodio depressivo grave

La depressione grave è caratterizzata dalla presenza di sette o più, dei sintomi sopra descritti, alcuni dei quali sono particolarmente gravi. Normalmente l'episodio deve durare almeno 2 settimane, sebbene in alcuni casi, se i sintomi sono particolarmente gravi, la diagnosi può essere posta prima.

4. Episodio depressivo ricorrente

È caratterizzato da episodi ripetuti di depressione, senza episodi intercorrenti di umore elevato e di iperattività. La diagnosi va fatta per quelle persone che hanno avuto nel recente passato due o più episodi depressivi, con significative menomazioni funzionali.

3.2 Scale di valutazione dei sintomi depressivi

Attualmente sono disponibili numerose scale di valutazione dei disturbi dell'umore, e in particolare dello stato depressivo:

Scale di eterovalutazione:

- Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD o HAM-D) (HAMILTON, 1960);
- Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (Montgomery and Asberg, 1979);
- Inventory of Depressive Symptomatology (IDS) (Rush *et al.*, 1996).

Scale di autovalutazione:

- Beck Depression Inventory (BDI) (BECK *et al.*, 1961);
- Self-rating Depression Scale (SDS) (ZUNG, 1965);
- Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (Zigmond and Snaith, 1983);
- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Spitzer, Kroenke and Williams, 1999);
- Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPOS) (Cox, Holden and Sagovsky, 1987).

4. TRATTAMENTI PER LA DEPRESSIONE

Risulta 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 esistano quadri di comorbidità, è indicata l'associazione con altre categorie psicofarmacologiche quali stabilizzatori dell'umore e antipsicotici. Sempre in presenza di forme farmaco-resistenti, può essere consigliabile l'augmentation farmacologica o con terapie non farmacologiche somatiche (es. Stimolazione Magnetica Transcranica).

Gli antidepressivi non sono raccomandati come prima linea di trattamento nella depressione di recente insorgenza o in quella di grado lieve, laddove interventi come il monitoraggio attivo, gruppi di auto-aiuto, terapia cognitivo-comportamentale o psicodinamica breve sono preferiti. Gli antidepressivi sono raccomandati come trattamento nella depressione moderata o severa o nel disturbo depressivo cronico (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022).

4.1 Trattamenti Psico terapeutici evidence-based e non farmacologici

4.1.1 TCC - Terapia Cognitivo-Comportamentale

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.

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.

Il programma si articola generalmente in 10-12 sedute, individuali o 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.

4.1.2 IPT - Terapia Interpersonale

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. 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.

4.1.3 TPB -Terapia Psicodinamica breve

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).

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 rappresentata dalla terapia familiare.

4.1.4 Training metacognitivo per la depressione

Per quanto attiene il Training metacognitivo viene raccomandato dalle Linee Guida NICE e dalle Linee Guida della Società germanica di psichiatria, psicoterapia e neurologia (DGPPN) unitamente agli interventi Cognitivo-Comportamentali (Moritz et al, 2022). Nell'approccio metacognitivo l'intervento si focalizza sui bias cognitivi tipici della depressione come ad esempio la ipergeneralizzazione e il pensiero catastrofico, ma anche sui pensieri ruminativi e strategie di coping di contrasto al pensiero depressivo (Jelinek et al, 2023)

4.1.5 Altri trattamenti riabilitativi raccomandati dalla Società Italiana di riabilitazione Psicosociale (Semisa et al, 2022)

Nei disturbi dell'umore viene raccomandato il trattamento precoce integrato per ridurre le disabilità funzionali e interpersonali (GRADO B). Gli interventi di Social Cognition Training possono essere presi in considerazione nel disturbo depressivo maggiore (GRADO C). L'utilizzo di interventi di Illness – Self Management può essere preso in considerazione nei pazienti con disturbo depressivo maggiore (GRADO C). Gli esperti ritengono che l'esecuzione del Social Skills Training possa essere tenuto in considerazione nei soggetti con Disturbo Depressivo Maggiore nei casi di marcata o grave compromissione del funzionamento interpersonale (GRADO GPP). Si raccomanda l'uso di interventi di psicoeducazione indirizzati a pazienti con Disturbo dell'Umore, per determinare una riduzione delle riacutizzazioni, un miglioramento del quadro clinico globale ed un incremento del funzionamento personale e sociale (GRADO A). Interventi di psicoeducazione familiare devono essere presi in attenta considerazione per i caregiver di pazienti affetti da Disturbo Depressivo Maggiore (GRADO B). L'impiego dell'attività fisica deve essere preso in considerazione come trattamento coadiuvante nei soggetti con Disturbo Bipolare e Disturbo Depressivo Maggiore (GRADO B).

4.2 Trattamenti farmacologici

4.2.1 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 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).

4.2.2 Inibitori della Ricaptazione di Noradrenalina e Serotonina (SNRI)

Gli SNRI (venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina) 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.

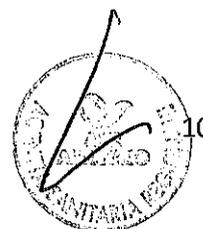
4.2.3 Antidepressivi Triciclici (TCA)

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 (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022).

4.2.4 Altri Farmaci Antidepressivi (Mirtazapina, Agomelatina, Vortioxetina e Trazodone)

Sono farmaci con meccanismo d'azione diverso 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 recettoriali, mentre il trazodone agisce come modulatore della trasmissione serotoninergica, con evidenze di efficacia nei casi con manifestazioni ansiose (Cuomo et al., 2019). La Vortioxetina con la sua azione di modulatore a vari livelli del sistema serotoninergico (ne inibisce il reuptake ma interagisce anche con diversi recettori serotoninergici) garantisce una azione antidepressiva, ma riducendo il rischio di sviluppare emotional blunting, effetto collaterale tipico degli SSRI e degli SNRI (Fagiolini et al., 2021). 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). L'efficacia e tollerabilità di questi farmaci è stata dimostrata da vari trials clinici controllati e attualmente fanno parte del bagaglio strumentale disponibile nel trattamento della depressione.

4.2.5 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, risperidone, cariprazina e brexpiprazolo. Non dovrebbero invece essere utilizzate routinariamente queste strategie di potenziamento (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022):

- 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.

4.2.6 Trattamenti per la Depressione Resistente

Esketamina Spray Nasale

Sulla base dei risultati di numerosi studi randomizzati, l'esketamina è stata di recente approvata dall'AIFA come intervento terapeutico per la TRD (Daly et al., 2018; Popova et al., 2019; Ochs-Ross et al., 2020; Wajs et al., 2020), per il profilo sia di efficacia che di sicurezza, anche nei pazienti anziani (Fedgchin et al., 2019; Popova et al., 2019; Ochs-Ross et al., 2020)). L'esketamina, l'enantiomero S della ketamina, in virtù della sua affinità recettoriale per il recettore NMDA del glutammato, presenta un meccanismo d'azione completamente diverso dagli antidepressivi convenzionali (McIntyre et al., 2021). La formulazione intranasale permette la somministrazione di esketamina in ambito sia ospedaliero che ambulatoriale (Centro di Salute Mentale), sotto supervisione di un operatore sanitario. Tra i pochi eventi avversi segnalati, i più comuni sono rialzi della pressione arteriosa, i sintomi dissociativi (Swainson et al., 2019), nausea, vertigini, sedazione, ansia (Yang et al., 2022). Lo schema posologico prevede fasi di induzione e di mantenimento, con flessibilità nella scelta della durata e del dosaggio del trattamento in base alla necessità clinica.

Terapie Somatiche nella Depressione

Trattamenti di Neuromodulazione Non Invasiva (Non-Invasive Brain Stimulations)

Di recente, diverse evidenze scientifiche hanno corroborato l'utilizzo di metodiche non farmacologiche di stimolazione cerebrale non invasiva (NIBS) e invasiva (IBS) per il trattamento delle depressioni severe. Tra le NIBS abbiamo la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) e la stimolazione transcranica in corrente diretta (tDCS). Tra le menzioni metodiche di neurostimolazione non invasiva, la rTMS rappresenta una delle tecniche più utilizzate, avendo di recente avuto l'approvazione per l'utilizzo nelle depressioni resistenti da parte della Food and Drug Administration negli Stati Uniti. Tale tecnica consiste nella stimolazione magnetica di specifiche aree cerebrali che presentano un ruolo chiave nella genesi della depressione, come la corteccia prefrontale dorsolaterale (Arnsten, Joyce and Roberts, 2023). Grazie alla elevata efficacia, le Linee

Guida CANMAT raccomandano la rTMS come intervento di prima linea per i pazienti con depressione maggiore che non hanno risposto ad almeno un trattamento antidepressivo. Le metodiche classiche di rTMS richiedono protocolli della durata di circa 4-6 settimane, sebbene di recente nuove metodiche di rTMS (rTMS accelerata) garantiscono la possibilità di ridurre la durata della stimolazione (1 settimana di trattamento), rendendo maggiormente applicabile tale trattamento in contesti di sanità pubblica (Sonmez et al., 2019) (Baeken, 2018; Rachid, 2019). Più deboli sono invece le evidenze relative alla stimolazione transcranica in corrente diretta (tDCS) e alla stimolazione del nervo vago (VNS).

Terapia elettroconvulsivante (ECT) terapia magnetica convulsivante (MST) e stimolazione cerebrale profonda (DBS)

La terapia elettroconvulsivante (ECT) rimane in linea generale un trattamento di seconda scelta per i pazienti con depressione resistente al trattamento, anche se in alcune situazioni secondo le linee guida CANMAT può essere considerato di prima scelta (ideazione suicidaria grave acuta, depressione con caratteristiche psicotiche, catatonìa) (Milev et al., 2016). In aggiunta, l'ECT può essere considerata una valida opzione terapeutica nelle forme refrattarie, con tassi di remissione che vanno oltre il 52 % secondo una recente metanalisi (Bahji et al., 2019).

La terapia magnetica convulsivante (TMC) è una terapia non invasiva che eroga un impulso magnetico in grado di generare un campo magnetico abbastanza potente da determinare una crisi epilettica generalizzata. La MCT è stata studiata come alternativa all' ECT per le forme gravi e refrattarie, anche se attualmente mancano sufficienti evidenze per consigliarne l'utilizzo in setting clinici (Milev et al., 2016).

La Stimolazione Cerebrale Profonda (SCP) è una procedura neurochirurgica invasiva che comporta l'impianto di elettrodi sotto guida di risonanza magnetica su aree target specifiche a livello cerebrale profondo. Attualmente, le indicazioni più comuni per la DBS sono i disturbi del movimento (più specificamente la malattia di Parkinson), ma la DBS per i disturbi psichiatrici difficili da trattare, tra cui la TRD, è un campo di ricerca in crescita. La DBS è ancora considerata un trattamento sperimentale, con un'efficacia supportata da prove di Livello 3 secondo le linee guida CANMAT (Milev et al., 2016).

4.3 Scelta del trattamento farmacologico

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

- a) Aspetti del paziente;
- b) Precedenti trattamenti;
- c) Profilo farmacodinamico;
- d) Eventuali interazioni e il profilo farmacocinetico;
- e) Profilo di tollerabilità.

a. 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.

b. 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.

c. 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 secondo le caratteristiche personali (sesso ed etnia) sono preliminari e non rappresentano una evidenza. 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.



d. 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.

e. Tollerabilità

Profilo di tollerabilità dei principali antidepressivi di prima linea (secondo Serretti et al. 2018. Tono di grigio più scuro indica più effetti collaterali, più chiaro minori effetti collaterali)

	Sexual dysfunction		Long term weight gain		Somnolence	Insomnia	QTc prolongation
Fluoxetine	[Dark]		[Dark]		[Light]	[Light]	[Dark]
Sertraline	[Dark]		[Dark]		[Light]	[Light]	[Dark]
Paroxetine	[Dark]		[Dark]		[Dark]	[Light]	[Dark]
Fluvoxamine	[Light]		[Light]		[Dark]	[Light]	[Dark]
Escitalopram	[Light]	[Dark]	[Dark]		[Light]	[Light]	[Light]
Citalopram	[Dark]		[Light]		[Light]	[Dark]	[Dark]
Venlafaxine	[Dark]		[Light]		[Dark]	[Light]	[Dark]
Duloxetine	[Light]		[Light]		[Dark]	[Light]	[Dark]
Bupropion	[Dark]		[Dark]		[Dark]	[Dark]	[Dark]
Mirtazapine	[Light]		[Dark]		[Dark]	[Dark]	[Dark]
Vortioxetine	[Dark]	>15 mg	[Dark]	>15 mg	[Dark]	[Dark]	[Light]

5. 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 (tabella seguente adattata dalle linee guida NICE 2022) (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022); 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	Natura dell'intervento	Setting di cura
STEP 1: Presenza di note depressive o sospetto di depressione	Valutazione, supporto, psicoeducazione, monitoraggio	MMG
STEP 2: Persistenti sintomi depressivi sottosoglia; lieve/moderata depressione	Intervento psicosociale di bassa intensità, Intervento psicologico, trattamento farmacologico e invio specialistico per un'ulteriore valutazione ed intervento	MMG CSM (Consulenza)
STEP 3: Depressione lieve/moderata con risposta parziale agli interventi iniziali.	Trattamento farmacologico, trattamento psicologico ad alta intensità, terapia combinata, cura in collaborazione (MMG-CSM), invio specialistico per un'ulteriore valutazione.	MMG CSM (assunzione in cura)
STEP 4: Depressione Maggiore Moderata Depressione Maggiore Grave	Trattamento farmacologico, trattamento psicologico ad alta intensità, gestione delle acuzie, terapia combinata, multiprofessionale ed eventuale ricovero ospedaliero.	CSM (assunzione in cura) CSM (presa in carico)
STEP 5: Depressione resistente, ricorrente, con sintomi psicotici	Trattamento farmacologico (con eventuale <i>switching</i> , <i>augmentation</i>). Terapie somatiche. Trattamento psicologico e farmacologico integrato, supporto psicosociale.	CSM (presa in carico)
STEP 6: Depressione Grave con alto rischio suicidario	Trattamento integrato farmacologico e psicologico Supporto psicosociale	CSM (presa in carico) Servizio Psichiatrico di Diagnosi e Cura (SPDC): Ricovero Ospedaliero

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 richiesta.

5.1 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 MMG 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.

5.1.1 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 l'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 medicina generale 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 il 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 appropriati, interventi psicologici da estendere eventualmente, se è il caso, ai familiari.

5.2 Gestione della fase acuta

5.2.1 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, 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 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 metanalisi. 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, li paziente riceve in tempi brevi un appuntamento presso il CSM competente per territorio e viene seguito in modo intensivo a livello territoriale nel periodo che segue l'episodio acuto.

5.3 Trattamenti continuativi a lungo termine

L'obiettivo principale della fase di mantenimento è quello di ridurre il rischio di ricaduta. La ricorrenza degli episodi depressivi, che si verifica nella 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. 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.

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 monitorate, 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 laddove disponibile.

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



5.4 Gestione della Depressione Resistente al Trattamento (TRD) e Centro di Riferimento Regionale per la Depressione Resistente

Si effettua diagnosi di depressione resistente al trattamento in assenza di beneficio clinico dopo due o più trials con farmaci antidepressivi, somministrati sequenzialmente, ad un dosaggio adeguato, per un congruo periodo di tempo e tenendo conto della compliance del paziente (Sforzini et al. 2022). Nei casi di resistenza al trattamento antidepressivo si attuano strategie farmacologiche alternative (augmentation, switching, introduzione di esketamina spray nasale, augmentation non farmacologica con tecniche di neuromodulazione). In presenza di depressioni farmaco-resistenti e difficili da trattare, la presa in carico può prevedere un intervento sinergico tra CSM e Centro di Riferimento Regionale per la Depressione Resistente, qualora formalmente istituito.

Il **Centro di Riferimento Regionale per la Depressione Resistente** fornisce una valutazione specifica per la TRD, basandosi su assessment approfonditi con scoring psicometrici (fenotipizzazione clinica) e test laboratoristici (fenotipizzazione biologica, mutazioni enzimatiche coinvolte nei processi di metabolismo dei farmaci) al fine di garantire una cura personalizzata al paziente affetto da TRD. Eroga inoltre interventi specifici per la TRD (Esketamina Spray Nasale, Terapie somatiche nella depressione) che richiedono una somministrazione in ambienti dedicati da parte di equipe medica specializzata.

I pazienti affetti da disturbo depressivo ricorrente e resistente ricevono un trattamento combinato/continuativo, differenziato in base agli obiettivi individuali. Vengono particolarmente curati i contatti tra CSM, medico di medicina generale ed eventuale Centro di Riferimento Regionale per la Depressione Resistente, all'interno del modello di approccio di collaborazione/consulenza.

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

6. INDICATORI

INDICATORI ORGANIZZATIVI

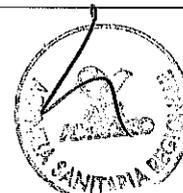
- Recepimento del PDTA regionale per il trattamento dei Disturbi Depressivi: Atto Deliberativo Aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione dell'atto deliberativo di Giunta Regionale;
- Protocollo clinico organizzativo aziendale per il trattamento dei Disturbi Depressivi: Atto Deliberativo Aziendale entro 60 giorni dall'atto di recepimento aziendale.
- Organizzazione di almeno 1 evento formativo all'anno.

Si puntualizza che gli indicatori sopra esposti verranno monitorati dall'ASR Abruzzo e potranno essere modificati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte da parte dei professionisti coinvolti nel percorso.



RUOLO, RESPONSABILITA' DEGLI ATTORI DEL PDTA E INTERDIPENDENZA TRA ATTIVITA'

Attività	Descrizione attività e Modalità Operative	Attori della fase del percorso
Segnalazione al CSM di Competenza Territoriale	-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	-Valutazione appropriatezza della richiesta -Valutazione priorità della richiesta -Informazioni sulle modalità della prenotazione e/o attivazione dell'equipe di riferimento territoriale	Accettazione/accoglienza infermieristica del servizio di competenza
Programmazione visita con modalità CUP o attraverso la segreteria del Servizio	-Prenotazione tramite agenda -Eventuale compilazione modulo di primo contatto	Accettazione Medico Infermiere Assistente Sanitario
Prima visita con il medico di riferimento (CSM)	-Colloquio di valutazione diagnostica con eventuale approfondimento anamnestico -Apertura di scheda o cartella clinica. Inserimento nel fascicolo Sanitario Elettronico, se implementato.	Medico Psichiatra
Eventuale Accesso in PS	-Colloquio di valutazione diagnostica con eventuale approfondimento anamnestico -Trattamenti farmacologici, se necessari -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 Psichiatra
Eventuale ricovero in SPDC	-Apertura della cartella clinica -Accompagnamento in SPDC e compilazione della modulistica (diario clinico, esame obiettivo anamnesi, termografica ecc.) (vedi protocol locali) -Inserimento nel Fascicolo Sanitario Elettronico se implementato	Medico di guardia/reperibile/riferimento Psichiatra
Trattamento fase acuta Disturbo Depressivo	- Gestione terapia farmacologica, eventuali interventi psicoterapici per fase acuta depressivi - 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 Tecnico di Riabilitazione Psichiatrica Educatore professionale ruolo sanitario Infermiere Assistente Sociale Operatore Socio Sanitario
Pianificazione e programmazione di interventi personalizzati per Disturbo Depressivo in fase di mantenimento	-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	Medico Psicologo Tecnico di Riabilitazione Psichiatrica Educatore professionale ruolo sanitario Infermiere Assistente Sociale Operatore Socio Sanitario
Gestione pazienti complessi, popolazioni specifiche e pazienti con lunga durata di malattia	-Interventi di Case Management -Pazienti anziani, donne in età fertile, donne in gravidanza e post-partum, pazienti con comorbidità	Medico Psicologo Tecnico di Riabilitazione Psichiatrica Educatore professionale ruolo sanitario Infermiere Assistente Sociale Operatore Socio Sanitario



PERCORSI SPECIFICI

La depressione in età evolutiva

Al di sotto dei sei 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 e 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).

Nei bambini e negli adolescenti l'umore può essere depresso o irritabile. 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:

- **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.
- **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.
- **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 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, per lo più 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.

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 anziano

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% e 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 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:

- pazienti con sintomi di depressione secondari, conseguenti allo stesso deficit cognitivo;
- pazienti in cui i sintomi depressivi sono espressione dello stesso processo neurodegenerativo;
- 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 allo stesso tempo contribuire alla diagnosi differenziale fra depressione e disturbo neurocognitivo, controllando la sintomatologia ansioso-depressiva.

La depressione perinatale e post partum

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-11 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 per quella post partum (ma molte ricerche estendono il periodo ai primi 12 mesi), nel corso della gravidanza per 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 sé 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 l'eventuale disturbo già esordito in gravidanza ed essere aggravata da altri elementi successivi (irrequietezza del bambino, perdita di sonno).



Depressione e comorbidità con disturbi correlati alle sostanze

Utilizziamo il termine 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 di 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 mnesico correlato all'alcol ed a 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-11 (6C40.x Disturbi Mentali Indotti da Alcol; 6C4x. Disturbi Mentali Indotti da Sostanze; 6C40.2. Sindrome di dipendenza da alcol; 6C4G.x Dipendenza da sostanze), 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 dei dati epidemiologici.

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.

In base al modello "stepped care" (National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2022) nei casi indicati agli step 1-3 il MMG potrebbe valutare la presenza di sintomatologia che possa far sospettare un DUS di Alcol e nel caso effettuare la ricerca dei markers biochimici di abuso/dipendenza (emocromo, transaminasi, GT, CDT); in base agli esiti di questa prima valutazione si 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 di cura o una presa in carico da parte del CSM, dei 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 è 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).

