

Trattamento farmacologico antidepressivo in pazienti con malattie croniche o neoplasie e nelle donne in gravidanza: vecchie e nuove opzioni terapeutiche

Alessandro Cuomo, Andrea Fagiolini

Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

video

<https://youtu.be/iIW056lopMc>



Summary. The relationship between depression and physical illness is complex and bidirectional. Physical illness may cause depression, and depression may cause physical illness, directly or indirectly. Depression may also be caused by the medications used to treat the physical illness. Conversely, depression and its treatment may lead to, or exacerbate, a co-occurring physical illness, via biological and/or behavioral mechanisms.

The aim of this paper is to provide information about the most relevant issues pertaining to the relationship between depression and physical illness, with special reference to cardiovascular, hepatorenal, and oncological diseases. We also provide information about the treatment of depression during pregnancy. We advocate the need for an early recognition and treatment of depression in physically ill patients, and vice versa. In the setting of primary care, the diagnosis and treatment of major depression improves quality of life of the affected patients and often improves the outcome of physical illness. Also, an appropriate knowledge of the effects and implications of depressive disorders in patients with physical illness, and of physical illness in patients with depression, often improves treatment outcome and treatment safety and tolerability, for instance by improving adherence and avoiding drug-drug and illness-drug interactions.

Introduzione

Il legame tra malattia cronica e depressione è esteso e complesso, con implicazioni determinanti per la prognosi e per la gestione di tutte le fasi del percorso di cura del paziente, dalla diagnosi, alla scelta, implementazione e follow-up del trattamento¹.

La causalità è solitamente bidirezionale: rispetto alle persone sane, gli individui affetti da una malattia fisica hanno una probabilità più elevata di sviluppare la depressione e le persone affette da depressione hanno una probabilità più elevata di sviluppare malattie fisiche^{2,3}. Le malattie croniche e la depressione possono condividere fattori di rischio e influenzarsi a vicenda. L'attuale punto di riferimento per la diagnosi di depressione è il DSM V⁴, un manuale psichiatrico che può aiutare anche il medico di base a districarsi nella diagnosi delle malattie mentali, fornendo un aiuto per distinguere meglio i sintomi ascrivibili alla malattia fisica da quelli dovuti alla depressione, per quanto alcuni sintomi (ad es. astenia, perdita di peso e disturbi del sonno) possano essere comuni e condivisi da entrambe le malattie.

I pazienti che con una malattia fisica cronica e comorbidità depressiva richiedono di solito una maggior attenzione, ad esempio per la scelta del trattamento farmacologico, sia della depressione che della malattia fisica concomitante, visti i potenziali problemi e interazioni, sia biologiche (ad es. interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche) che comportamentali (ad es. una minore aderenza e capacità/volontà di seguire trattamenti complessi)⁵. In tali pazienti si osserva infatti una frequente dimenticanza o ritardo nell'assunzione del farmaco e sono spesso presenti alterazioni della farmacocinetica (che possono interessare l'assorbimento, metabolismo o la clearance di uno o più dei farmaci che il paziente assume) indotte da un farmaco psicotropo su un farmaco prescritto per la malattia fisica, o viceversa. Sono inoltre possibili interazioni farmacodinamiche (causate da meccanismi di competizione recettoriale, di interferenza col funzionamento fisiologico dell'organo bersaglio o di sovraccarico di una condivisa via metabolica di farmaci in associazione)⁵. Di seguito verranno descritte le principali problematiche e peculiarità del trattamento

farmacologico antidepressivo non solo nelle patologie fisiche croniche più diffuse nella popolazione ma anche durante il complesso periodo della gravidanza.

Depressione nella malattia epatica

Le epatopatie comprendono molteplici disturbi con diversa eziologia, come ad esempio l'epatite (virale, tossica, metabolica, etc.), la steatosi, la cirrosi, etc. La percentuale di pazienti affetti da malattie epatiche che sviluppano depressione va dal 14 al 24% mentre nel 53% dei pazienti si riscontra una sintomatologia depressiva subclinica. La frequenza di depressione, come in molte altre malattie, è più elevata nel sesso femminile^{7,8}. L'uso di farmaci psicotropi in soggetti epatopatici è poco studiato. In generale, si deve comunque considerare sia il rischio di un danno epatico a seguito del trattamento della malattia mentale che un alterato funzionamento/concentrazione dei farmaci psicotropi a causa della malattia epatica⁹. La compromissione della funzionalità epatica ha infatti

un impatto significativo su molti aspetti critici della farmacocinetica: dal metabolismo di primo passaggio e biotrasformazione epatica, all'alterata produzione di proteine plasmatiche che legano i farmaci, alle modificazioni nell'escrezione biliare⁹. Recenti studi clinici hanno messo in evidenza alcuni punti importanti relativi alla somministrazione di farmaci antidepressivi in pazienti con patologia epatica⁹: la fluvoxamina, la paroxetina, il citalopram e l'escitalopram sono i farmaci antidepressivi con potenziale di epatotossicità relativamente basso; gli inibitori della monoamminossidasi (MAO), gli antidepressivi triciclici, il nefazadone, la duloxetina e il bupropione hanno invece un rischio epatotossico più elevato; litio, gabapentin, sulpiride e amisulpiride non interagiscono significativamente con le attività epatiche.

In generale, è consigliabile prescrivere il minor numero di farmaci possibile, con dosi iniziali relativamente basse, scegliere un farmaco a basso rischio, monitorare settimanalmente gli indici di funzionalità epatica, almeno inizialmente e, se i valori peggiorano dopo l'introduzione di un nuovo farmaco, prendere in considerazione il passaggio a un altro composto. Considerando che l'emivita dei farmaci viene prolungata dalla presenza di insufficienza epatica, è inoltre opportuno usare cautela con farmaci a lunga emivita, soprattutto quando hanno metaboliti attivi (ad es. la fluoxetina) e, ancora di più i farmaci che necessitano di essere metabolizzati per diventare attivi (pro-farmaci) o che comunque hanno metaboliti attivi che sono fondamentali per il funzionamento del farmaco, come la venlafaxina.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (criteri di Child-Pugh A o B; n = 8 per gruppo) non è stato osservato alcun impatto sui parametri farmacocinetici di vortioxetina, con variazioni dell'area under curve (AUC) inferiori al 10%¹⁴. In pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata, non sono necessari aggiustamenti di dose e il farmaco appare dunque relativamente sicuro. Vortioxetina non è stata tuttavia studiata in pazienti con grave

insufficienza epatica e deve dunque essere usata con cautela quando si trattino questi pazienti¹⁰.

Vortioxetina è ampiamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso il processo di ossidazione catalizzata dal CYP2D6 e, in misura minore, dal CYP3A4/5 e dal CYP2C9¹⁴. Pertanto, la concentrazione di vortioxetina può essere influenzata da altri medicinali che agiscono su questi isoenzimi in senso inibitorio o accelerante. È invece improbabile un'interazione negativa di vortioxetina su altri farmaci. In studi che hanno valutato la possibilità di interazioni farmacocinetiche di vortioxetina su altri farmaci, non sono state riscontrate attività di inibizione o induzione degli isoenzimi CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5¹⁰. Con dosi multiple di vortioxetina, non sono stati osservati effetti inibitori in volontari sani, sugli enzimi del citocromo P450 CYP2C19 (esempio di metaboliti: omeprazolo, diazepam), CYP3A4/5 (esempio di metaboliti: etinil estradiolo, midazolam), CYP2B6 (esempio di metaboliti: bupropione), CYP2C9 (esempio di metaboliti: tolbutamide, S-warfarina), CYP1A2 (caffèina), or CYP2D6 (esempio di metaboliti: destrometorfano)¹⁰. Questi aspetti rendono dunque vortioxetina più sicura di altri antidepressivi (es. gli SSRI) per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacocinetiche con farmaci prescritti per il trattamento delle malattie epatiche che siano metabolizzati attraverso il citocromo P450.

Depressione nella malattia renale

Le malattie croniche renali comprendono una vasta tipologia eziologica: disturbi congeniti, glomerulopatie, diabete, lupus e malattie renali primarie¹¹. La depressione è la condizione psichiatrica più frequente nei nefropatici, con tassi di prevalenza che vanno dal 20 al 25% dei pazienti¹². I disturbi depressivi in pazienti affetti da nefropatia influenzano negativamente l'aderenza al trattamento e aumentano la frequenza di drop-outs (interruzioni del trattamento)¹³. I pazienti con insufficienza renale grave tendono a essere più sensibili agli effetti collaterali di vari farmaci, inclusi quelli psicotropi, con aumentato rischio di sedazione, tos-

sicità anticolinergica (ad es. con ritenzione urinaria, secchezza delle fauci), ipotensione ortostatica e prolungamento dell'intervallo QT. A meno che non siano disponibili informazioni più specifiche, è di solito consigliabile iniziare il trattamento con due terzi del dosaggio raccomandato per i pazienti con funzionalità renale normale¹⁴.

La farmacocinetica degli antidepressivi nella malattia renale cronica può essere alterata in modo non sempre prevedibile¹⁵: la diminuzione della capacità escretoria del rene, calcolata in base alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), comporta comunque una ridotta escrezione della maggior parte dei farmaci. Si ritiene che gli anziani (> 65 anni) presentino sempre una compromissione renale almeno lieve. È quindi opportuno valutare la possibilità di evitare i farmaci a lunga durata d'azione in quanto la loro dose non può essere facilmente regolata in caso di cambiamento della funzione renale. Esistono farmaci come sertralina e la vortioxetina che non richiedono aggiustamenti nei pazienti nefropatici e che, pertanto, sono solitamente da preferirsi come farmaci di prima linea di trattamento; la venlafaxina, il bupropione, l'amitriptilina, la selegilina e la desvenlafaxina sono invece farmaci che possono ridurre la clearance in presenza di nefropatie; molti farmaci renali e urologici sono metabolizzati dal CYP3A4. Pertanto, gli inibitori di CYP3A4 (ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo, cimetidina, claritromicina, diltiazem, eritromicina, inibitori delle proteasi) o gli induttori come carbamazepina, devono essere evitati. I farmaci IMAO e alcuni trattamenti a base di erbe (ad es. iperico) sono solitamente sconsigliati a causa di effetti collaterali cardio-nefrologici¹⁹. Se non indispensabili, sono anche da evitare i farmaci che nefrotossici come il litio o, comunque, farmaci ampiamente eliminati per via renale (ad es. sulpiride, amisulpiride, litio).

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Vortioxetina è escreta come metabolita nelle urine e nelle feci rispettivamente per il 59 e il 26%. Quantità trascurabili di vortioxetina invariata sono escrete nelle urine fino a 48 ore.

Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, in pazienti con insufficienza renale

lieve, moderata o grave (n = 8 per gruppo) ha causato un modesto incremento di esposizione (fino al 30%), rispetto ai controlli sani. In pazienti con malattia renale terminale, solo una piccola frazione di vortioxetina è stata persa durante la dialisi dopo una singola dose di vortioxetina (AUC e C_{max} sono stati 13 e 27% inferiori, rispettivamente). Non sono comunque necessari aggiustamenti di dose¹⁰. Come riportato sopra, vortioxetina non ha significative interazioni a livello del metabolismo ossidativo, con altri farmaci eventualmente usati in pazienti con insufficienza renale.

Depressione nella malattia cardiovascolare

Anche le malattie cardiovascolari sono associate ad alti tassi di depressione, con un'elevata prevalenza per la depressione maggiore (MDD), che può interessare fino al 27% dei pazienti cardiopatici cronici¹⁶⁻¹⁷. Nella categoria delle malattie cardiache croniche sono incluse condizioni con diversa eziologia e intensità, tra cui l'angina pectoris, aritmie, patologie ischemiche e congestizie.

Sulla base delle evidenze disponibili¹⁷, l'escitalopram, il citalopram e la sertralina sembrano essere le opzioni di trattamento farmacologico di prima linea per la depressione in pazienti con malattia coronarica; esistono anche dati limitati favorevoli all'uso di paroxetina nell'insufficienza cardiaca congestizia. L'assenza relativa di interazioni col CYP associate a escitalopram, citalopram e sertralina è un vantaggio nei pazienti che assumono altri farmaci. Il citalopram richiede comunque vigilanza in relazione all'intervallo di ripolarizzazione QT e al rischio di aritmia. In generale, è dunque necessario monitorare il paziente tramite ECG durante il trattamento, per escludere un prolungamento dell'intervallo QT che potrebbe indurre bradicardie e aritmie clinicamente significative¹⁸. Pazienti che non possono tollerare o non hanno risposto ad agenti di prima linea potrebbero beneficiare di un trattamento di seconda linea con mirtazapina, bupropione, venlafaxina o duloxetina, con particolare attenzione alla risposta della pressione arteriosa durante il trattamento¹⁹. L'uso di farmaci IMAO e antidepressivi triciclici viene limitato nei

pazienti cardiopatici a causa del loro potenziale effetto anticolinergico determinante ipotensione e al rischio di aritmie che possono portare a un aumento di mortalità.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

L'effetto di vortioxetina 10 mg e 40 mg somministrati una volta al giorno sull'intervallo QTc è stato valutato in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e farmaco attivo (moxifloxacina 400 mg), in 340 soggetti di sesso maschile. Nello studio il limite superiore dell'intervallo di confidenza del 95% per il QTc era inferiore a 10 ms, la soglia di preoccupazione normativa. La dose orale di 40 mg è sufficiente per valutare l'effetto dell'inibizione metabolica, visto che il dosaggio massimo approvato è 20 mg. L'intervallo QTc non ha superato i 10 ms in alcun momento, dopo dosi multiple di vortioxetina da 10 mg (terapeutico) o 40 mg (sovraterapeutico). Complessivamente, i risultati dello studio indicano dunque che è improbabile che la vortioxetina influenzi la ripolarizzazione cardiaca in soggetti sani²⁰. Come riportato sopra, vortioxetina non ha significative interazioni con altri farmaci a livello del metabolismo ossidativo. Questo aspetto la rende dunque più sicura di altri antidepressivi (ad es. i *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) per quanto riguarda il rischio di interazioni farmacocinetiche con farmaci prescritti per il trattamento delle malattie cardiovascolari che siano metabolizzati attraverso il citocromo P450.

Depressione in pazienti oncologici

Nelle persone affette da cancro, la depressione è associata a scarsa qualità della vita, scarsa adesione al trattamento, prolungata degenza ospedaliera, timore della morte, desiderio di suicidio²¹⁻²². I risultati di studi che hanno valutato sulla sua prevalenza nelle persone con cancro sono eterogenei e hanno segnalato prevalenze che variano dal 10 a più del 25%²²⁻²³. Le persone con pregresso disturbo dell'umore hanno maggiori probabilità di sviluppare MDD dopo la diagnosi di cancro, ma circa la metà dei casi si verificano in pazienti senza una storia di MDD²¹⁻²³. La diagnosi può essere compli-

cata da sintomi che si sovrappongono a quelli causati dal cancro (apatia, astenia, dolore non trattato, ipotiroidismo, affaticabilità, delirium ipoattivo) o dai trattamenti contro il cancro. Il trattamento di MDD in questi pazienti è principalmente costituito da farmaci antidepressivi e/o psicoterapia. Una recente meta-analisi incentrata sugli interventi farmacologici della depressione nei pazienti con cancro, ha riportato che il trattamento con antidepressivi migliora i sintomi depressivi più del placebo²³. Lo studio ha anche rilevato che gli antidepressivi migliorano anche i sintomi depressivi subsindromici. Spesso i farmaci antidepressivi vengono scelti anche per il loro profilo di effetti collaterali (come la sedazione o l'aumento dell'appetito), che può essere desiderabile in alcuni casi. Alcuni degli SSRI (ad es. fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina) e il bupropione possono interferire con il metabolismo dei farmaci comunemente usati in oncologia (come ad esempio tamoxifene), a causa dei loro effetti inibenti sul sistema del citocromo P450 2D6²⁴.

Per ogni scelta è sempre consigliabile valutare il rapporto rischio-beneficio: ad esempio gli SSRI con emivita breve possono comportare il rischio di sindrome da sospensione, gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) hanno un rischio di indurre ipertensione (dose-dipendente), il bupropione può migliorare la stanchezza ma abbassa la soglia epilettogena, la mirtazapina può aiutare la nausea ma indurre sedazione, gli antidepressivi triciclici (TCA) possono aiutare il dolore neuropatico ma determinare stipsi, xerostomia, ritenzione urinaria o esacerbazione di un glaucoma. La limitata letteratura sugli studi clinici generalmente supporta comunque l'uso di antidepressivi standard per il trattamento della depressione da moderata a grave nei pazienti oncologici.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Sebbene i dati disponibili siano ancora limitati e basati su studi condotti su volontari sani, la vortioxetina sembra avere un profilo di interazioni farmacologiche favorevole. Per quel che concerne il potenziale di interazioni farmacocinetiche, non interferisce con l'attività degli enzimi del citocromo P450 e pertanto non modifica i livelli pla-

smatici di farmaci metabolizzati secondo questa via, con un importante vantaggio rispetto ad altri farmaci antidepressivi che hanno attività inibitoria del citocromo P450. La vortioxetina comporta inoltre il vantaggio di una virtuale assenza (o presenza limitata) di effetti collaterali anticolinergici e metabolici, con basso rischio di stipsi, ritenzione urinaria, dislipidemie, aumento di peso o iperglicemia.

Depressione in gravidanza

La gestione della depressione durante la gravidanza è complicata dalla necessità di prendere in considerazione gli effetti dei farmaci antidepressivi sulla madre, sul feto (prevalentemente nei primi tre mesi di gravidanza) e sul neonato, nonché dai potenziali effetti della malattia non trattata sullo sviluppo del feto e del neonato. La sicurezza dei farmaci psicotropi in gravidanza non può essere stabilita chiaramente perché, per ovvie ragioni etiche, non è possibile ottenere evidenze da studi clinici prospettici appositamente disegnati. Le decisioni individuali sulla valutazione dei rischi e benefici associati all'interruzione o al proseguimento del trattamento con un farmaco psicotropo in una paziente in gravidanza si basano pertanto sui database di studi che presentano però molti limiti (ad es. mancato controllo per gli effetti di malattie, fumo, obesità, altri farmaci e altri fattori confondenti) e case reports, che sono noti per essere orientati verso la segnalazione selettiva di esiti avversi.

La classificazione *United States Food and Drugs Administration* (FDA) dei farmaci utilizzabili durante la gravidanza e l'allattamento è risultata inadeguata e nel 2015 la FDA ha pubblicato una nuova regola che rimuove il sistema di classificazione con le lettere (A, B, C, D, X), sostituendolo con riassunti delle evidenze disponibili riguardo ai rischi di esposizione al farmaco durante la gravidanza e l'allattamento (*Pregnancy and Lactation Labeling Rule*, PLRR). Tale regola verrà gradualmente introdotta per i farmaci già in commercio e si applica a tutti i nuovi farmaci.

Gli SSRI sono la classe di farmaci antidepressivi più studiata per quanto riguarda la sicurezza in gravidanza. Ciò nondimeno, persiste il dibattito sul fatto che possa esserci un aumento del rischio di malfor-

mazioni congenite cardiache nei bambini esposti a SSRI nel primo trimestre ed è stato riportato un aumento del rischio di complicanze perinatali, come l'ipertensione polmonare persistente (1,9 per 1.000 nati vivi)²⁵⁻²⁶, la sindrome da astinenza neonatale e la necessità di degenza in unità di terapia intensiva²⁷, ma non sembra essere chiaramente dimostrato un chiaro aumento del rischio di mortalità fetale o mortalità neonatale associato all'uso degli SSRI²⁸⁻²⁹. Gli SSRI possono tuttavia essere associati a un rischio più elevato di sindrome da scarso adattamento neonatale rispetto agli SNRI³⁰. Sono stati inoltre segnalati aumentati livelli di sintomi di ansia nei bambini esposti³¹. Per quanto è stato finora possibile determinare, tra gli antidepressivi comunemente usati in gravidanza, paroxetina e fluoxetina hanno un aumentato rischio di anomalie alla nascita e sono dunque considerati potenziali teratogeni, associati con un lieve aumento delle malformazioni cardiovascolari, inclusi difetti atriali e settali³². Altri studi³³⁻³⁶, tuttavia, non hanno confermato questa associazione. In un database prospettico americano, non sono emerse evidenze chiare di effetti teratogeni per la fluoxetina in oltre 5.000 donne che la stavano assumendo. Le donne esposte ad alte dosi di fluoxetina in gravidanza avevano però un rischio maggiore di partorire un neonato con un basso peso alla nascita³⁷. In generale, emerge dunque l'opportunità di evitare paroxetina e fluoxetina in gravidanza, in particolare nel primo trimestre, a meno che i vantaggi di proseguire il trattamento siano particolarmente elevati.

Non sono stati segnalati significativi effetti teratogeni per il citalopram, la sertralina, la venlafaxina, il nefazodone, il trazodone o la mirtazapina, ma la grandezza dei campioni era sottodimensionata³⁸. I dati sulla duloxetina sono altrettanto scarsi, ma sembrano essere rassicuranti in termini di rischio cardiaco³⁹⁻⁴¹. Inoltre, con l'esposizione a duloxetina il tasso di aborto spontaneo non era significativamente elevato rispetto alla popolazione generale⁴⁰⁻⁴². Il bupropione presenta un rischio teratogeno, in termini di difetti cardiaci, inferiore a quello degli SSRI, sebbene i dati clinici a supporto di questa osservazione siano abbastanza limitati³⁴.

Nuove opzioni terapeutiche: vortioxetina

Non ci sono studi adeguati e ben controllati relativi all'uso di vortioxetina in donne in gravidanza. La vortioxetina ha causato ritardi dello sviluppo quando somministrata durante la gravidanza a ratti e conigli a dosi di 15 e 10 volte la dose massima raccomandata nell'uomo di 20 mg, rispettivamente. Ritardi dello sviluppo sono stati osservati anche dopo la nascita nei ratti a dosi di 20 volte la *maximum recommended human dose* (MRHD) di vortioxetina somministrata durante la gravidanza e attraverso l'allattamento. Non sono stati osservati effetti teratogeni nei ratti o nei conigli a dosi fino a 77 e 58 volte la MRHD di vortioxetina, rispettivamente, somministrate durante l'organogenesi. L'incidenza di malformazioni nelle gravidanze umane non è dunque stata stabilita per la vortioxetina. Pertanto, anche la vortioxetina, deve essere usata durante la gravidanza solo se il potenziale beneficio giustifica il potenziale rischio per il feto¹⁴.

Conclusioni

La comorbilità tra malattie fisiche e malattie psichiatriche è la regola piuttosto che l'eccezione. Quando coesistono condizioni mentali e fisiche, esiste di solito anche una maggiore compromissione funzionale e un aumentato rischio di una riduzione della durata e della qualità della vita del paziente, nonché di un aumento dei costi per la società. Una maggiore attenzione alla comorbilità psichiatrica nei pazienti con malattie fisiche e alle comorbilità fisiche nei pazienti con malattie mentali può contribuire a migliorare la salute mentale, la salute fisica, l'aderenza al trattamento e l'aspettativa e la qualità di vita. È ormai chiaro che le malattie fisiche possono portare a disturbi mentali e viceversa; è inoltre chiaro che le due condizioni possono condividere fattori di rischio comuni. Modelli che si integrano al fine di garantire la cura per il trattamento di persone con problemi di salute mentale e comorbilità fisiche si sono dimostrati efficaci. Nonostante la loro dimostrata efficacia, questi modelli non sono tuttavia ancora diffusi. Il trattamento più efficace prevede un approccio collaborativo che utilizzi un team multidisciplinare per monitorare le

condizioni mentali in un contesto di assistenza primaria come quello della medicina di base. Il medico di base dovrebbe essere in grado di riconoscere e trattare la maggior parte delle malattie mentali, con un adeguato supporto e consulenza dello psichiatra, al quale dovrebbero essere poi inviati i casi più gravi. I servizi di salute mentale o, quando possibile, lo staff del medico di base dovrebbe poi contribuire a fornire al paziente sia psicoeducazione che un'educazione per la migliore gestione delle malattie fisiche, aiutandolo a partecipare alle decisioni sulle cure, a monitorare i sintomi, ad aderire ai trattamenti suggeriti e partecipare al proprio percorso di cura. La gestione integrata della depressione e delle malattie fisiche, e il riconoscimento delle loro relazioni, rappresentano ancora una sfida per la salute mentale e la medicina di base ma rappresentano anche uno dei punti sui quali esiste una concordanza universale: i medici di base dovrebbero prestare la massima attenzione alla presenza o co-presenza di malattie mentali in generale, e di depressione in particolare, mentre gli psichiatri dovrebbero prestare la massima attenzione alla presenza o co-presenza di malattie fisiche. Una volta fatta una diagnosi, dovrebbero esistere sistemi per le migliori cure o, nei casi più gravi, per il rapido invio allo specialista più competente e adatto alle esigenze del paziente.

Conflitti di Interessi

Per il presente lavoro: contributo incondizionato da Lundbeck.

Altri contributi: Andrea Fagiolini ha ricevuto grants e/o onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Allergan, Angelini, Apsen, Boehringer Ingelheim, Doc Generici, FB-Health, Italfarmaco, Janssen, Lundbeck, Mylan, Otsuka, Pfizer, Recordati, Sonofi Aventis, Sunovion, Vifor. Alessandro Cuomo ha ricevuto onorari per relazioni, consulenze o advisory boards da: Angelini, Lundbeck, Otsuka.

Bibliografia

- Bui M, Mufson M, Gitlin D. *Relationships between depression and medical illness*. In: Basky AJ, Silbersweig DA, Boland RJ, eds. *Depression in medical illness*. New York: McGraw-Hill Education 2016, pp. 3-13.
- Alegria M, Jackson JS, Kessler RC, et al. *Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys (CPES), 2001-2003 [United States]*. Ann Arbor, MI: Inter-University Consortium for Political and Social Research 2016-03-23.
- Egede LE. *Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability*. Gen Hosp Psychiatry 2007;29:409-16.
- Kendler KS, Zachar P, Craver C. *What kinds of things are psychiatric disorders?* Psychol Med 2011;41:1143-50.
- Devane CL. *Antidepressant-drug interactions are potentially but rarely clinically significant*. Neuropsychopharmacology 2006;31:1594-1604.
- Gehi A, Haas D, Pipkin S, et al. *Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study*. Arch Intern Med 2005;165:2508-13.
- Taylor DM, Barnes TRE, Young AH. *Hepatic and renal impairment*. In: Taylor DM, Barnes TRE, Young AH, eds. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th ed. Hoboken (NJ): Wiley Blackwell 2018, pp. 635-636.
- Youssef NA, Abdelmalek MF, Binks M, et al. *Associations of depression, anxiety and antidepressants with histological severity of nonalcoholic fatty liver disease*. Liver Int 2013;33:1062-70.
- Voican CS, Corruble E, Naveau S, et al. *Antidepressant-induced liver injury: a review for clinicians*. Am J Psychiatry 2014;171:404-15.
- Vortioxetina, brintellix, scheda tecnica. https://farmaci.torinomedica.it/brintellix_5_mg_compresse_rivestite_con_film/#SP11.
- Bargman JM, Skorecki K. *Chronic kidney disease*. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York, NY: McGraw-Hill Inc. 2012.
- Kimmel PL, Cukor D, Cohen S, et al. *Depression in endstage renal disease patients: a critical review*. Adv Chronic Kidney Dis 2007;14:328-34.
- Garcia-Llana H, Remor E, Selgas R. *Adherence to treatment, emotional state and quality of life in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis*. Psicothema 2013;25:79-86.
- Nagler EV, Webster AC, Vanholder R, et al. *Antidepressants for depression in stage 3-5 chronic kidney disease: a systematic review of pharmacokinetics, efficacy and safety with recommendations by European Renal Best Practice (ERBP)*. Nephrol Dial Transplant 2012;27:3736-45.
- Vortioxetine prescribing information. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/204447s007lbl.pdf.
- Rudisch B, Nemeroff CB. *Epidemiology of comorbid coronary artery disease and depression*. Biol Psychiatry 2003;54:227-40.
- Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. *Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina*. JAMA 2002;288:701-9.
- Beach SR, Celano CM, Noseworthy PA, et al. *QTc prolongation, torsades de pointes, and psychotropic medications*. Psychosomatics 2013;54:1-13.
- Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, et al. *Bupropion for smokers hospitalized with acute coronary disease*. Am J Med 2006;119:1080-7.
- Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. *Vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study*. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2:298-309. doi: 10.1002/cpdd.51.
- Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, et al. *Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer*. JAMA 2000;284:2907-11.
- Pirl WF. *Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients*. JNCI Monograph 2004;32:32-9.
- Kadan-Lottick NS, Vanderwalker LC, Block SD, et al. *Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: a report from the coping with cancer study*. Cancer 2005;104:2872-81.
- Laoutidis ZG, Mathiak K. *Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: a systematic review and meta-analysis*. BMC Psychiatry 2013;13:140.
- Kalash GR. *Psychotropic drug metabolism in the cancer patient: clinical aspects of management of potential drug interactions*. Psychoncology 1998;7:307-20.
- Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. *Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis*. BMJ 2014;348:f6932.
- Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, et al. *Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. JAMA 2015;313:2142-51.
- Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. *Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data*. Am J Psychiatry 2015;172:1224-32.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, et al. *SSRI use during pregnancy and risk of stillbirth and neonatal mortality*. Am J Psychiatry 2013;170:299-304.
- Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality*. JAMA 2013;309:48-54.
- Kieviet N, Hoppenbrouwers C, Dolman KM, et al. *Risk factors for poor neonatal adaptation*

- after exposure to antidepressants in utero. *Acta Paediatr* 2015;104:384-91.
- ³² Brandlistuen RE, Ystrom E, Eberhard-Gran M, et al. *Behavioural effects of fetal antidepressant exposure in a Norwegian cohort of discordant siblings*. *Int J Epidemiol* 2015;44:1397-1407.
- ³³ Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, et al; National Birth Defects Prevention Study. *Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*. *BMJ* 2015;351:h3190.
- ³⁴ Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Gen Hosp Psychiatry* 2009;31:403-13.
- ³⁵ Wichman CL, Moore KM, Lang TR, et al. *Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy*. *Mayo Clin Proc* 2009;84:23-7.
- ³⁶ Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. *Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects*. *N Engl J Med* 2014 370:2397-407.
- ³⁷ Furu K, Kieler H, Haglund B, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*. *BMJ* 2015;350:h1798.
- ³⁸ Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. *Placental passage of antidepressant medications*. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
- ³⁹ Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. *Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study*. *Can J Psychiatry* 2009;54:242-6.
- ⁴⁰ Einarson A, Smart K, Vial T, et al. *Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: a preliminary report*. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1471.
- ⁴¹ Hoog SL, Cheng Y, Elpers J, et al. *Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings*. *Int J Med Sci* 2013;10:413-9.
- ⁴² Andrade C. *The safety of duloxetine during pregnancy and lactation*. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e1423-7.
- ⁴³ Kjaersgaard MI, Parner ET, Vestergaard M, et al. *Prenatal antidepressant exposure and risk of spontaneous abortion: a population-based study*. *PLoS One* 2013;8:e72095.