

# Depressione maggiore nei pazienti anziani: il ruolo di vortioxetina

**Stefano Paolucci**

Direttore Unità Operativa Complessa, IRCCS Fondazione S. Lucia e Presidente della Società Italiana di Riabilitazione Neurologica (SIRN)

Una serie di domande per meglio comprendere l'impatto della depressione maggiore nella popolazione anziana e come il nuovo antidepressivo multimodale, vortioxetina, possa apportare eventuali benefici clinici a questa popolazione di pazienti.

## Qual è la prevalenza della depressione maggiore nel paziente anziano?

Il problema della depressione è estremamente rilevante, come segnalato da un recente report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che ha stimato che nel mondo (dati relativi al 2015) ci siano circa 322 milioni di persone che vivono con la depressione, ovvero il 4,4% della popolazione mondiale, con un rilevante aumento (del 18,5%) tra il 2005 e il 2015<sup>1</sup>. La frequenza di depressione aumenta con l'età e globalmente sopra i 55 anni la si osserva nel 15% dei casi, e nel 2% circa tali sintomi possono essere ricondotti a una depressione maggiore<sup>2</sup>. Si conferma, inoltre, una maggiore frequenza di depressione nel sesso femminile: il già citato report dell'OMS ha osservato, nella fascia d'età 55-74 anni, una frequenza di depressione nel 7,5% nelle persone di sesso femminile rispet-

to al 5,5% dei maschi<sup>1</sup>. La frequenza di depressione tende ad aumentare nel caso di anziani istituzionalizzati. Va però considerato che si può trattare di un anziano depresso (ovvero che ha sviluppato la depressione da anziano) oppure di un depresso anziano (ovvero con depressione presente da molto tempo). In quest'ultimo caso, vanno indagati quanti episodi clinici si sono verificati (ognuno è un fattore di rischio per episodi successivi), la loro gravità e durata e le risposte a eventuali trattamenti. La depressione nell'anziano può essere correlata a rilevanti fattori esterni, come il lutto, le carenze affettive, la presenza di polipatologie e/o di fragilità. Si possono creare, inoltre, rilevanti circoli viziosi, ovvero la presenza di disabilità di qualsiasi origine può provocare depressione, ma nel contempo la depressione stessa riduce ulteriormente l'autonomia del paziente.

## Quali sono i sintomi più frequenti nella depressione dell'anziano?

Esistono attualmente evidenze che rilevano la presenza di differenti sintomi depressivi tra casi a insorgenza più giovanile rispetto a casi a insorgenza più tardiva. In particola-

re, negli anziani sono più frequenti sintomi somatici, quali astenia, rallentamento psico-motorio, disturbi di concentrazione, calo dell'appetito, disturbi del sonno<sup>3</sup>, mentre nei più giovani sono più frequenti sensi di colpa e variazioni della libido. La presenza di disturbi della sfera cognitiva, in particolare delle capacità attentive e di pianificazione, è più frequente nelle depressioni dell'anziano.

## Con quali altri disturbi è necessario fare una diagnosi differenziale?

La depressione nell'anziano è spesso sottodiagnosticata e ovviamente sotto-trattata<sup>3</sup>, in considerazione specie del non sempre corretto inquadramento dei sopracitati sintomi somatici, che potrebbero essere dovuti anche a patologie organiche, come disturbi extrapiramidali, cerebrovascolari o involutivi cerebrali. Inoltre, il tono dell'umore non viene frequentemente indagato nell'anziano e la sintomatologia spesso viene ricondotta a conseguenze inevitabili del processo di invecchiamento e, quindi, né approfondita né trattata. Va, inoltre, ricordato che gli anziani hanno spesso difficoltà a esternare il proprio stato d'animo.

### Conflitto di interessi

L'Autore dichiara nessun conflitto di interessi.

**How to cite this article:** Paolucci S. Depressione maggiore nei pazienti anziani: il ruolo di vortioxetina. Rivista SIMG 2020;27(2):68-70.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione - Non commerciale - Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

## Su quali elementi clinici bisogna porre l'attenzione per una corretta diagnosi differenziale di depressione?

Per la diagnosi conviene sempre fare riferimento al DSM-5, ma è necessaria un'accurata valutazione clinica, specialmente tramite un'intervista strutturata, in particolare per poter correttamente attribuire i sintomi somatici di cui abbiamo già abbondantemente riferito. Come già segnalato, nei casi di depressione ricorrente va fatta un'accurata anamnesi sul numero, frequenza, gravità degli episodi precedenti e sulla loro risposta terapeutica.

## Quali sono le più frequenti patologie concomitanti alla depressione del paziente anziano?

Trattandosi di pazienti anziani, le comorbidità sono ovviamente molto frequenti, quali l'ipertensione, le cardiopatie, il diabete, le artropatie e le neoplasie. Particolare importanza hanno poi le patologie neurologiche, quali le patologie cerebrovascolari, i decadimenti cognitivi, il Parkinson e i parkinsonismi. Va considerato che la depressione non trattata può peggiorare la prognosi funzionale di tutte queste patologie. Si discute, inoltre, sul fatto se la depressione sia un fattore di rischio per lo sviluppo sia del Parkinson che della demenza o faccia parte dei sintomi premonitori di entrambe le patologie. Va, infine, segnalato che la depressione stessa può rappresentare un fattore di rischio per lo sviluppo di coronaropatie e di ictus.

## TERAPIA/ESPERIENZE DI PRATICA CLINICA

### Su quali criteri si basa la scelta di un antidepressivo per il paziente anziano?

Dobbiamo considerare che gli anziani possono avere varie patologie e generalmente sono in politerapia. Nella recente pubblica-

zione dell'AIFA, "Rapporto Nazionale 2018 - L'uso dei Farmaci in Italia", si segnala che la popolazione geriatrica assume un numero medio di 6,7 diverse sostanze al giorno, con valori medi compresi tra 5,4 nella fascia d'età 65-69 anni e 7,7 sostanze nei soggetti con età  $\geq$  85 anni<sup>5</sup>. Ne deriva il rischio di interazioni farmacologiche e/o di cascate prescrittive. Per cui la terapia della depressione dovrebbe andare nella direzione di una medicina di precisione, che consideri le caratteristiche dei pazienti e, in particolare, le loro comorbidità e i relativi trattamenti e il quadro cognitivo, in modo da poterli trattare nella maniera più adeguata. Ovvero, va scelto l'antidepressivo più adatto per quella specifica sintomatologia, per quel paziente specifico. Infatti, gli antidepressivi sono molto diversi tra loro in termini di classe farmacologica, tollerabilità, interazioni farmacologiche ed effetti collaterali. Perciò è necessario prestare massima attenzione all'anamnesi generale e psichiatrica e, in quest'ultimo, ai farmaci assunti in precedenza, ai tempi del trattamento, ai dosaggi e alla compliance. È, inoltre, importante considerare la funzione cognitiva, di per sé spesso indebolita negli anziani, e che può essere aggravata dalla depressione. Attualmente disponiamo di varie classi di antidepressivi, come i triciclici (TCA), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), gli inibitori selettivi della ricaptazione della noradrenalina (NaRI), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI), farmaci dopaminergici e altri farmaci con meccanismo d'azione diverso (tra cui il più recente è quello multimodale). In Italia il consumo degli antidepressivi è aumentato del 6,5% tra il 2013 e il 2018, di cui il 30% circa (29,7%) è rappresentato da SSRI, con un aumento del consumo età-correlato e sempre maggiore nel sesso femminile<sup>5</sup>. Una revisione Cochrane ha evidenziato negli anziani un'efficacia simile clinica tra SSRI e TCA, ma una maggiore tollerabilità degli SSRI.<sup>6</sup> In particolare, i triciclici possono avere un'azione anticolinergica, che può essere causa nell'anziano di aggravamento delle funzio-

ni cognitive e di delirium e perciò il loro utilizzo è sconsigliato. Tuttavia, anche gli SSRI presentano effetti collaterali che possono essere rilevanti, quali disturbi gastrointestinali, aumento di peso, appiattimento affettivo, problematiche sessuali, un lieve aumento di rischio di eventi emorragici e un allungamento dose-dipendente dell'intervallo QT. Ne deriva che negli anziani è necessario limitare la posologia di alcuni SSRI. Non è nemmeno ben chiaro quale sia la durata ottimale di un trattamento antidepressivo nell'anziano: infatti, in una revisione Cochrane la durata suggerita è di circa 12 mesi, ma senza chiare evidenze<sup>7</sup>.

### Ci sono dei sintomi depressivi su cui si basa la scelta di un antidepressivo rispetto a un altro?

La maggior parte delle linee guida suggeriscono l'utilizzo di un SSRI come farmaco di prima scelta, ma in casi particolari sono preferibili altri farmaci, quali gli SNRI in caso di presenza di sintomatologia dolorosa, o la mirtazapina o il trazodone, in caso di diminuzione dell'appetito o turbe del sonno. Va segnalato che secondo il sopracitato rapporto sui farmaci 2018, l'antidepressivo più prescritto nel 2018 è stato la paroxetina<sup>5</sup>, tuttavia farmaco da usare con cautela negli anziani per la sua azione anticolinergica e per la potente azione di inibizione sulle isoforme del citocromo P-450.

### In termini di efficacia antidepressiva sui sintomi core della depressione (umore depresso e anedonia), come considera vortioxetina?

La vortioxetina si è dimostrata efficace nel migliorare non solo l'umore, target basilare per un antidepressivo, ma anche l'anedonia, come evidenziato in un recente lavoro inglese<sup>8</sup>, con conseguente miglioramento funzionale e della qualità della vita.

## Sulla base dei dati clinici disponibili e in base all'esperienza clinica, vortioxetina come potrebbe soddisfare le esigenze sopra descritte nel trattamento del paziente anziano?

La vortioxetina è un antidepressivo di recente commercializzazione, ad azione multimodale, e presenta un profilo particolarmente interessante nei pazienti anziani. Infatti, come evidenziato in una recente meta-analisi, la vortioxetina si è dimostrata in grado di migliorare alcune capacità cognitive, in particolare funzioni esecutive, attenzione e memoria, indipendentemente dai sintomi depressivi<sup>9</sup>. Anche il profilo di tollerabilità è valido: non ha rilevanti effetti sul peso corporeo, sulla frequenza cardiaca, sulla pressione arteriosa e sui parametri elettrocardiografici, compreso l'intervallo QT<sup>10</sup>, e non crea appiattimento emotivo, sedazione, tremore e problematiche sessuali. L'effetto collaterale più frequente potrebbe essere la nausea che si può ridurre utilizzando una titolazione progressiva, essendo dose-dipendente. Altro punto rilevante è il basso rischio di interazioni farmacologiche, importante per il soprariportato punto delle politerapie dell'anziano<sup>11</sup>. Inoltre, in considerazione della sua lunga emivita (66 ore), non si sono osservati sintomi di astinenza nel caso di brusche sospensioni del trattamento.

## Quali consigli pratici darebbe in merito al dosaggio di vortioxetina nella pratica clinica?

La posologia consigliata di vortioxetina è tra 5 e 20 mg/die, ma normalmente, nella pratica clinica, si hanno ottimi risultati con 15 mg/die. Tuttavia, il consiglio nel paziente anziano è di utilizzare una titolazione progressiva per ridurre l'eventualità dell'insorgenza della nausea, partendo con la dose minima e aumentando

### Messaggi chiave

1. Vortioxetina: antidepressivo con meccanismo d'azione multimodale (la sua azione comprende quella di blocco del trasportatore della serotonina, come un SSRI, a cui si aggiungono alcune azioni recettoriali sui recettori 5HT3 e 5HT1A, 5HT1B, 5HT7D).
2. Vortioxetina è efficace nel range 5-20 mg/die nel trattamento della depressione, con un effetto significativo anche sui sintomi cognitivi sia nel paziente adulto che nel paziente anziano.
3. Vortioxetina non interferisce con l'attività degli enzimi del CYP450 e, conseguentemente, non dovrebbe modificare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati a opera di questi enzimi.
4. Vortioxetina mostra un buon profilo di tollerabilità e sicurezza cardiaca (non induce variazione del tratto QTc) e cardiovascolare.
5. Vortioxetina non determina aumenti del peso corporeo e ha dimostrato un basso/nullo impatto sulle funzioni sessuali.

di una goccia/die fino a 10 gocce, e quindi valutare per qualche giorno se le 10 gocce (ovvero 10 mg) siano efficaci e nel caso salire sempre progressivamente a 15 gocce (15 mg), e poi eventualmente a 20 e proseguire poi con il dosaggio ottimale. Va segnalato che non esistono limitazioni di dosaggio nei pazienti anziani, ma è consigliata cautela nei pazienti sopra i 65 anni con dosi superiori a 10 mg, per le quali i dati clinici a disposizione sono più limitati.

### Conclusioni

Nei pazienti anziani depressi la vortioxetina, per il suo profilo di efficacia e sicurezza, in particolare in ambito cardiologico e cognitivo, può rappresentare una scelta ottimale.

### Bibliografia

- 1 World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates - 2017. Geneva: World Health Organization 2017.
- 2 Kok RM, Reynolds CF, III. Management of depression in older adults: a review. JAMA 2017;317:2114-22.
- 3 Haigh, EAP, Bogucki, OE, Sigmon, ST, et al. Depression among older adults: a 20-year update on five common myths and misconcep-

tions. Am J Geriatr Psychiatry 2018;26:107-22.

- 4 Scott, J. Depression should be managed like a chronic disease. BMJ 006;332:985-6.
- 5 Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco 2019.
- 6 Mottram P, Wilson K, Strobl, J. Antidepressants for depressed elderly. Cochrane Database Syst Rev 2006;1:CD003491.
- 7 Wilkinson P, Izmeth, Z. Continuation and maintenance treatments for depression in older people. Cochrane Database Syst Rev 2016;9:CD006727.
- 8 Cao B, Park C, Subramaniapillai M, et al. The efficacy of vortioxetine on anhedonia in patients with major depressive disorder. Front Psychiatry 2019;10:17.
- 9 McIntyre RS, Harrison J, Loft H, et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. Int J Neuropsychopharmacol 2016;19:pyw055.
- 10 Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. J Psychopharmacol 2016;30:242-52.
- 11 Spina, E and Santoro, V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. Riv Psichiatr 2015; 50:210-5.

Lundbeck Italia ha concepito l'idea iniziale dell'intervista sottoposta all'autore che l'ha realizzata in totale indipendenza avendone pieno controllo sui contenuti.