

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica

Ciclo XXXV

Curriculum in Ricerca e valutazione sui servizi e sulle tecnologie sanitarie

IL CARICO SOCIO-SANITARIO DELLA DEPRESSIONE MAGGIORE NEGLI ADULTI

Sali Maria Enrica

Matricola 854286

Tutore Prof. Giampiero Mazzaglia

Cotutore Dott. Ippazio Cosimo Antonazzo

Coordinatore Prof. Guido Grassi

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

Un ringraziamento sentito va a tutti i docenti dell'Università degli Studi Milano Bicocca che mi hanno consentito di crescere, conoscere e studiare in un percorso che da anni speravo di poter realizzare.

Ringrazio l'ente per cui lavoro, l'IRCCS E. Medea, che mi ha consentito di effettuare un percorso dottorale executive, costruito di comune accordo con il Collegio Docenti del Corso di Dottorato, prevedendo sia la frequenza a corsi universitari che lo svolgimento dell'attività di ricerca interne ed esterne all'Azienda.

Ringrazio il mio supervisore universitario Prof. Giampiero Mazzaglia, il Cotutore Dott. Ippazio Cosimo Antonazzo e il mio supervisore aziendale Dott. Massimo Molteni per avermi accompagnata fino a qui, oggi.

INDICE

| | |
|--|-----------|
| Lista delle abbreviazioni | 5 |
| Abstract | 7 |
| 1 Introduzione | 10 |
| 1.1 La Depressione maggiore | 10 |
| 1.1.1 Criteri diagnostici | 10 |
| 1.1.2 Epidemiologia | 13 |
| 1.1.3 Eziologia e fisiopatologia | 14 |
| 1.1.4 Il management della Depressione maggiore | 18 |
| 1.1.5 Il trattamento | 18 |
| 1.2 La rilevanza del problema di salute | 24 |
| 1.3 La valutazione dei costi | 27 |
| 1.4 Burden relato alla Depressione maggiore | 32 |
| 2 Obiettivi del progetto | 35 |
| 3 Metodi | 36 |
| 3.1 Il disegno dello studio | 36 |
| 3.2 Il campione | 37 |
| 3.3 Follow-up | 38 |
| 3.4 La raccolta dati | 40 |
| 3.5 Scale e questionari | 44 |
| 3.6 Costi diretti e indiretti | 50 |
| 3.7 Aspetti etici | 52 |
| 3.8 Analisi e Gestione dei dati | 53 |
| 4 Risultati | 55 |
| 4.1 Descrizione del campione | 55 |
| 4.2 I risultati del follow-up | 60 |
| 4.3 Il consumo delle risorse sanitarie e la perdita di produttività/attività del vivere quotidiano | 65 |
| 4.4 I costi | 71 |
| 4.5 Un confronto: qualità di vita percepita in popolazione generale ed in pazienti con Depressione maggiore | 74 |

| | |
|----------------------------|-----------|
| 5 Discussione | 80 |
| 6 Limiti | 88 |
| 7 Conclusioni | 91 |
| <i>Bibliografia</i> | 93 |

LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

C.A.G.E. alcoholism screening test

Case Report Form (CRF)

Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)

Cost-of-illness (COI)

Disability Adjusted Life Years (DALY)

5-level EuroQol 5-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L)

EQ visual analogue scale (EQ VAS)

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)

Institute for Metrics and Evaluation (IHME)

Global Burden of Disease (GBD)

Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

N-metil-D-aspartato recettore (NMDA)

Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)

Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE)

Prodotto Interno Lordo (PIL)

Qualità della vita correlata alla salute (HRQoL)

Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16)

Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)

Sistema di Classificazione Internazionale delle malattie (ICD)

Sistema Sanitario Nazionale (SSN)

Years of Life lived with Disability (YLDs)

Years of Life Lost (YLLs)

ABSTRACT

Introduzione

La depressione è una patologia con un forte impatto sulla qualità di vita, sia dei pazienti che ne soffrono sia dei loro caregiver, rappresentando una delle principali cause di morte e disabilità. Secondo le ultime stime del Global Burden of Disease, i disturbi mentali causano il 14% di tutti gli anni vissuti con disabilità, valore che è aumentato del 37% dal 1990 al 2010, e che continuerà ad aumentare nel tempo, sino a diventare la prima causa di disabilità entro il 2030. Il management di tale patologia consiste nell'utilizzo di farmaci antidepressivi e supporto psichiatrico/psicologico. In Italia l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha mostrato come il consumo di antidepressivi sia una delle principali componenti della spesa farmaceutica, con un aumento del 4.5% circa negli ultimi dieci anni. Nonostante la Depressione maggiore sia una condizione che interessa una grossa fetta di popolazione, nessuno studio ha tentato di quantificare il carico economico globale della Depressione maggiore e dei suoi trattamenti. Tali dati, tuttavia, appaiono fondamentali per poter programmare degli interventi di sanità pubblica volti a garantire il miglior management del paziente, consentendo la sostenibilità economica dello stesso. Per tale motivo, l'obiettivo primario del presente studio è stato descrivere e quantificare il carico socio-economico associato alla Depressione maggiore in un campione di soggetti adulti. L'obiettivo secondario è stato valutare i costi della Depressione maggiore in base alla profilatura dei soggetti (caratteristiche demografiche, cliniche, qualità di vita, etc.).

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale, multicentrico, longitudinale sul costo della malattia in pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni con diagnosi di Depressione maggiore che, al momento dell'arruolamento, stavano iniziando una terapia antidepressiva. I sintomi depressivi sono stati

valutati con scale cliniche specifiche: Clinical Global Impressions Severity (CGI-S) scale, Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) e Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16). È inoltre stata rilevata anche la qualità della vita correlata alla salute con il questionario EQ-5D e attuato un confronto tra i dati del presente campione e i dati di qualità di vita di popolazione generale pubblicati. Per stimare i costi della Depressione maggiore, sono stati raccolti dati circa il consumo di risorse sanitarie e la perdita di produttività, attraverso due fonti: Psicheweb ed una CRF creata ad hoc per lo studio. Sono state condotte analisi descrittive sulle principali caratteristiche cliniche, socio-anagrafiche, di costo e di qualità della vita dei partecipanti allo studio. Sono state inoltre condotte analisi descrittive stratificando i soggetti in base alle diverse caratteristiche raccolte. Infine, sono state condotte analisi esplorative basate su modelli di regressione multivariata per investigare l'associazione tra le caratteristiche alla baseline dei soggetti, i tipi di trattamento, le scale cliniche ed i parametri di qualità di vita. P-value minori di 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati

I dati clinici emersi dal presente studio ci mostrano che:

- 1) la gravità della Depressione maggiore risulta maggiore durante le visite di arruolamento e diminuisce durante il periodo di osservazione. Ciò è stato rilevato dai clinici attraverso la HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) i cui punteggi medi totali sono rispettivamente 19.6 (7.5) al T0, 13.4 (8.2) al T1, 10.1 (8.4) al T2 e 8.7 (8.8) al T3 ($p < 0.0001$); ma anche riferito dai pazienti attraverso il questionario autosomministrato QIDS-SR16 T0 18.2 (8.0), T1 12.6 (7.0), T2 9.9 (7.8), T3 8 (7.8) ($p < 0.0001$);
- 2) si rilevano punteggi significativamente maggiori al questionario EQ-5D (5-level EQ-5D Quality of Life Questionnaire) a fine trattamento, sia al punteggio medio totale T0 0.78 (0.11), T1 0.83 (0.10),

T2 0.87 (0.12), T3 0.89 (0.12) che al punteggio rilevato attraverso la Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) T0 43.7 (21.1), T1 54.2 (19.2), T2 60.4 (16.2), T3 63.6 (22.4) ($p < 0.0001$). Inoltre, i punteggi relativi alla qualità di vita percepita sia alla Visual Analog Scale (Coef. T0 -35.745, Coef. T1 -24.997, Coef. T2 -18.573, Coef. T3 -15.474) che al punteggio Utility (Coef. -0.142, Coef. T1 -0.083 Coef. T2 -0.048, Coef. T3 -0.025) mostrano valori inferiori nei pazienti con Depressione maggiore rispetto ai dati di popolazione pubblicati, seppur con un gap decrescente.

Le spese mediche dirette hanno mostrato il seguente andamento: un incremento nei primi 3 mesi e una successiva diminuzione nel tempo (0-3° mese: € 155.9 per paziente-mese, 3°-6° mese: € 144.7 e 6°-12° mese: € 108.9). Anche i costi indiretti hanno mostrato un trend simile con € 386,3 per paziente-mese per i primi 3 mesi dopo l'arruolamento, e € 179.9 negli ultimi 6 mesi di osservazione.

Infine, emerge che i sintomi depressivi severi sono associati a livelli di carico socio-economico più elevato: dall'analisi multivariata risulta che il numero dei precedenti episodi depressivi ($p = 0.038$) ed i punteggi ottenuti al QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self Report) ($p = 0.009$) sono significativamente associati ad una più alta necessità di risorse sanitarie e quindi più alti costi diretti totali.

Conclusioni

La Depressione maggiore è un disturbo mentale dall'alto carico socio-economico, che cambia al variare della gravità dei sintomi. Le considerazioni relative alla complessità della gestione di tale disturbo ed i dati relativi al burden complessivo della depressione, sottolineano l'importanza di includere tale disturbo come priorità di salute pubblica.

1 INTRODUZIONE

1.1 La Depressione maggiore

La Depressione maggiore è un disturbo mentale comune, caratterizzato da tristezza persistente e mancanza di interesse o piacere per attività precedentemente gratificanti o divertenti con possibili conseguenze su sonno e appetito. A tale sintomatologia si accompagna spesso una sensazione di stanchezza e difficoltà di concentrazione. Gli effetti della depressione possono essere di lunga durata o ricorrenti e possono influenzare notevolmente la capacità di una persona di funzionare e vivere una vita gratificante (1). La Depressione maggiore è un disturbo mentale multifattoriale e poligenico, caratterizzato da un alto tasso di morbilità, comorbidità, disabilità, mortalità e fallimenti terapeutici; gli endofenotipi, intesi come variabili quantitativamente misurabili che fungono da connessione tra la variabilità genetica e le manifestazioni cliniche del disturbo appaiono scarsamente definiti; il carico per i pazienti, le loro famiglie e la società è alto (2,3).

Qui di seguito verranno specificati: criteri diagnostici, epidemiologia, fisiopatologia, management e trattamento.

1.1.1 Criteri diagnostici

Sono qui descritti i criteri diagnostici necessari per porre diagnosi di Disturbo depressivo maggiore, secondo il manuale diagnostico dei disturbi mentali DSM-5 dell'American Psychiatric Association (4).

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; tra questi, almeno uno dei sintomi è 1) umore depresso o 2) perdita di interesse o piacere.

Tra i sintomi di seguito elencati non sono da comprendere sintomi chiaramente attribuibili a un'altra condizione medica.

1. Umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni, come riportato dall'individuo (per es., si sente triste vuoto/a, disperato/a) o come osservato da altri (per es., appare lamentoso/a). (Nota: nei bambini e negli adolescenti, l'umore può essere irritabile).
2. Marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi tutti i giorni (come indicato dal resoconto soggettivo o dall'osservazione).
3. Significativa perdita di peso, non dovuta a dieta, o aumento di peso (per es., un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo in un mese) oppure diminuzione o aumento dell'appetito quasi tutti i giorni. (Nota: nei bambini, considerare l'incapacità di raggiungere i normali livelli ponderali).
4. Insonnia o ipersonnia quasi tutti i giorni.
5. Agitazione o rallentamento psicomotori quasi tutti i giorni (osservabile dagli altri; non semplicemente sentimenti soggettivi di essere irrequieto/a o rallentato/a).
6. Faticabilità o mancanza di energia quasi tutti i giorni.
7. Sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi tutti i giorni (non semplicemente autoaccusa o sentimenti di colpa per il fatto di essere ammalato/a).
8. Ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi tutti i giorni (come impressione soggettiva o osservata da altri).
9. Pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico per commettere suicidio.

- B. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento in ambito sociale, lavorativo o in altre aree importanti.
- C. L'episodio non è attribuibile agli effetti fisiologici di una sostanza o a un'altra condizione medica.

I riferimenti indicati ai punti A e C costituiscono i criteri necessari per definire clinicamente la presenza di un episodio depressivo maggiore.

Elemento da segnalare all'attenzione clinica è che alcune situazioni come quelle relative ad una perdita significativa (per es., lutto, tracollo finanziario, perdite derivanti da un disastro naturale, una grave patologia medica o disabilità) possono comprendere sentimenti di intensa tristezza, ruminazione sulla perdita, insonnia, scarso appetito e perdita di peso, annotati nel Criterio A, e possono quindi assomigliare a un episodio depressivo. Nonostante tali sintomi possano essere comprensibili oppure considerati appropriati alla perdita, la presenza di un episodio depressivo maggiore in aggiunta alla normale risposta a una perdita significativa dovrebbe essere considerata attentamente. Questa decisione richiede inevitabilmente una valutazione clinica basata sulla storia dell'individuo e sulle norme culturali per l'espressione del disagio nel contesto della perdita.

- D. Il verificarsi dell'episodio depressivo maggiore non è meglio spiegato dal disturbo schizoaffettivo, dalla schizofrenia, dal disturbo schizofreniforme, dal disturbo delirante o dal disturbo dello spettro della schizofrenia e altri disturbi psicotici con altra specificazione o senza specificazione.
- E. Non vi è mai stato un episodio maniacale o ipomaniacale.

Quest'ultima esclusione non si applica se tutti gli episodi simil-maniacali o simil-ipomaniacali sono indotti da sostanze o sono attribuibili agli effetti fisiologici di un'altra condizione medica.

IL DSM, così come il Sistema di Classificazione Internazionale delle malattie (ICD) (5) sono due sistemi classificatori che si basano sull'identificazione di una serie di sintomi chiave. Nessuno dei sintomi individuati è tuttavia patognomonico della depressione ma compare anche in altri disturbi psichiatrici. Pertanto, la definizione di depressione come disturbo, si basa su sintomi che formano una sindrome e causano un deterioramento funzionale. Alcuni sintomi sono più specifici di un disturbo depressivo, come: l'anedonia (capacità ridotta di provare piacere); la variazione diurna (vale a dire, i sintomi della depressione peggiorano durante alcuni periodi di veglia); e l'intensificato senso di colpa per essere malato. Altri sintomi, come i sintomi neurovegetativi, tra cui affaticamento, perdita di appetito o di peso e insonnia, sono molto comuni anche in altre malattie mediche (6).

1.1.2 Epidemiologia

Sebbene nella maggior parte dei paesi non esistano informazioni dirette sulla prevalenza e sui correlati della Depressione maggiore, i dati disponibili indicano che esiste un'ampia variabilità nelle stime di prevalenza, ma che altri aspetti dell'epidemiologia descrittiva (ad es. età di insorgenza, persistenza) sono abbastanza coerenti tra i paesi. L'incidenza della Depressione maggiore varia tra l'1.1% in Cina e il 10.4% in Brasile. La prevalenza della Depressione maggiore varia dal 2% in Cina, al 6.7% in Corea del Sud, al 20.5% in Cile, al 21% in Francia. Per continente, la prevalenza più alta è riscontrata in Europa e la più bassa in Asia. Nei paesi europei, la prevalenza media è all'11.32% e l'incidenza al 5.2% (7). Dai dati di letteratura si riscontra che l'incidenza del Disturbo depressivo maggiore varia considerevolmente tra i paesi, ma è di circa il 6%, nel complesso (8), mentre la prevalenza è tre volte superiore (15-18%) (9), il che significa che la Depressione maggiore è un disturbo comune: quasi una persona su cinque ha vissuto un episodio depressivo nella sua vita (10). Nelle cure primarie, un paziente su dieci, in media, presenta sintomi depressivi, sebbene la prevalenza della depressione aumenti nelle strutture di

cura secondaria. La prevalenza a 12 mesi del Disturbo depressivo maggiore risulta simile confrontando i paesi ad alto reddito (5.5%) ed i paesi a basso e medio reddito (5.9%), indicando che il Disturbo depressivo maggiore non è né una semplice conseguenza dello stile di vita moderno nei paesi sviluppati, né legato alla povertà (11,12). Inoltre, sebbene fattori sociali e culturali (13) come lo stato socio-economico, possano avere un ruolo nella Depressione maggiore, fattori genomici e altri fattori biologici sottostanti determinano il verificarsi di questa condizione (14). Il periodo più probabile per l'insorgenza del primo episodio depressivo si estende dalla metà dell'adolescenza alla metà dei 40 anni, ma quasi il 40% sperimenta il primo episodio di depressione prima dei 20 anni, con un'età media di insorgenza intorno ai 20 anni (mediana 25 anni [18-43]) (15, 16).

Dai dati nazionali, si può rilevare che, secondo lo studio ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorder), la prevalenza del Disturbo depressivo maggiore in Italia è dell'11.4% (con una prevalenza nel genere femminile 14.9% vs genere maschile 7.2%) (17). Mentre, per quanto riguarda l'incidenza della Depressione maggiore in Italia, uno studio del 2017 ha riportato essere del 2.9% (18).

1.1.3 Eziologia e fisiopatologia

I sintomi comportamentali della depressione sono estesi e coprono domini emotivi, motivazionali, cognitivi e fisiologici (19). Il Disturbo depressivo maggiore è una malattia complessa e disomogenea con un'eziopatogenesi che si basa su molteplici fattori che possono agire a diversi livelli: psicologico, biologico, genetico e sociale. I meccanismi coinvolti nell'esordio di episodi depressivi sappiamo essere non ancora del tutto noti (20). Una comprensione eziologica completa della depressione, richiederà l'integrazione di molteplici prospettive

esplicative (21). Ad oggi sappiamo che i sintomi della Depressione maggiore sono associati a deficit strutturali e neurochimici nelle regioni cerebrali cortico-limbiche (22, 23).

La Depressione maggiore è considerata una malattia multifattoriale con varie cause e fattori scatenanti quali suscettibilità genetica, stress e altri processi patologici infiammatori. Per quanto riguarda i fattori genetici, sappiamo che questi, da soli, possono promuovere o addirittura innescare l'insorgenza della depressione (24, 25). In particolare, alcune mutazioni e polimorfismi possono influenzare la risposta dei recettori ai neurotrasmettitori o alle sostanze biologicamente attive (26), che, a loro volta, possono influenzare la resistenza dell'equilibrio chimico del cervello ai fattori di stress. Tuttavia, non è ancora del tutto chiaro quali geni o regioni del DNA nucleare o mitocondriale o quali tipi di cambiamenti genetici, da soli o in combinazione, possano rappresentare marcatori genetici affidabili della depressione (27). Dai dati di letteratura, si è evidenziata una mancanza di coerenza e riproducibilità dei risultati, derivanti da studi di associazione sull'intero genoma per Depressione maggiore. Tali incongruenze possono essere almeno in parte spiegate dal fatto che varianti genetiche rilevanti, conferiscono un rischio aumentato solo in presenza dell'esposizione a fattori di stress e/o altre circostanze ambientali avverse, ovvero la cosiddetta interazione gene-ambiente (28). A tale proposito alcuni studi hanno evidenziato che il "peso della genetica" non sembra essere maggiore rispetto ai fattori ambientali di stress nell'innescare un esordio depressivo (29). Infatti, anche solo l'esposizione a fattori traumatici o stress psicosociali e ambientali ripetuti, sembra poter aumentare la vulnerabilità alla Depressione maggiore o addirittura causare, di per sé, sintomi depressivi negli esseri umani (30).

La Depressione maggiore può essere ad esordio spontaneo, ma la sintomatologia che la connota spesso segue ad un'esperienza emotiva traumatica o può essere un sintomo di altre malattie, il più delle volte neurologiche (es. ictus, sclerosi multipla o morbo di Parkinson) o endocrine (es.

morbo di Cushing e ipotiroidismo) (31). Per questo, come già evidenziato nella sezione relativa ai criteri diagnostici, sarà importante a livello clinico effettuare un processo diagnostico differenziale attento.

La Depressione maggiore può anche essere innescata o accelerata da agenti farmacologici o abuso di droghe (32). Questi fattori possono influenzare sia il rischio complessivo di malattia che la sensibilità degli individui alle avversità ambientali.

Come già detto, le cause ed i meccanismi precisi coinvolti nell'eziopatogenesi della Depressione maggiore non sono completamente compresi.

Da un punto di vista psicologico, sono stati condotti numerosi studi, volti ad indagare le cause della depressione e proposti diversi “modelli di depressione”. Tali modelli hanno un enorme impatto sui protocolli psicoterapici della Depressione maggiore e sulla modificabilità dei processi comportamentali legati alla depressione (33, 34). Tuttavia, ad oggi, il maggior contributo alla comprensione dei meccanismi patogenetici della Depressione maggiore, è stato fornito da studi fisiologici, biochimici e farmacologici. Questi studi hanno permesso la formulazione di diverse teorie che tentano di descrivere lo sviluppo della Depressione maggiore a livello biochimico, cellulare, anatomico e fisiologico, includendo l'ipotesi delle monoammine (35), l'ipotesi della depressione indotta da stress (36), l'ipotesi delle citochine (37), l'ipotesi della neuroinfiammazione e della neuroplasticità (38, 39), l'ipotesi GABA-glutammato-mediata ipotesi della depressione (40), l'ipotesi circadiana della depressione (41) e la teoria dell'interazione colinergica-mono amminergica (42). Ognuna di esse ha i suoi punti di forza e di debolezza, ma nessuna riesce a considerare e descrivere completamente tutti i processi e i sintomi della Depressione maggiore. Le teorie citate appaiono innumerevoli, tuttavia,

condividono alcuni percorsi comuni che ci portano a credere che tali ipotesi rappresentino diversi pezzi dello stesso grande puzzle (43).

Dunque, la comprensione della fisiopatologia del Disturbo depressivo maggiore è notevolmente progredita, ma nessun singolo modello o meccanismo può spiegare in modo soddisfacente tutti gli aspetti della malattia. Diverse cause o fisiopatologie possono essere alla base di episodi in pazienti diversi, o episodi diversi nello stesso paziente in momenti diversi. I fattori di stress psicosociali e quelli biologici (es. post-partum) possono determinare una patogenesi diversa e rispondere preferenzialmente a interventi diversi (44). Le indagini nell'ambito neurobiologia della depressione hanno coinvolto un'ampia ricerca, tuttavia, lo sviluppo di modelli animali della depressione e la conoscenza frutto della ricerca di base non è stata sufficiente per una traduzione in risultati utili alla clinica (45). Pertanto, per comprendere la fisiopatologia del Disturbo depressivo maggiore, appare una scelta più funzionale per la ricerca futura concentrarsi sia sugli studi clinici, sia su quegli studi che esaminano i fattori biologici e psicosociali, su come questi giochino un ruolo variabile nel contributo allo sviluppo della malattia. Molto è già stato fatto, ma la ricerca deve ancora svilupparsi ampiamente in questa direzione. Un certo numero di fattori (carenza di ammine biogene, fattori genetici, ambientali, immunologici, endocrini e neurogenetici) sono stati identificati come meccanismi che forniscono spiegazioni per la fisiopatologia della depressione. Piuttosto che un costrutto unitario, è la combinazione di questi fattori ad essere implicata nella sua patogenesi. I fattori di stress ambientale e i fattori genetici ereditabili agiscono attraverso le risposte immunologiche ed endocrine avviando cambiamenti strutturali e funzionali in molte regioni del cervello, con conseguente neurogenesi e neurotrasmissione disfunzionale che poi si manifesta come una costellazione di sintomi come quelli che ritroviamo nel Disturbo depressivo (46).

1.1.4 Il management della Depressione maggiore

Quando si tratta un episodio depressivo, l'obiettivo iniziale è la completa remissione dei sintomi depressivi e, in generale, questo obiettivo può essere generalmente raggiunto mediante l'uso di terapia psicologica, farmacoterapia o entrambe (47-49). Tuttavia, prima di intraprendere un percorso terapeutico specifico, è importante interrompere la somministrazione di farmaci che possono potenzialmente abbassare l'umore, trattare la presenza di un eventuale abuso di sostanze e, quando possibile, utilizzare misure generali come l'igiene del sonno, l'esercizio fisico regolare e una dieta sana (10, 50). Per i casi lievi di Disturbo depressivo maggiore, il solo trattamento psicologico può essere sufficiente e una psicoterapia con buone evidenze scientifiche, come la terapia cognitivo comportamentale, dovrebbe essere offerta con priorità. Questa terapia può essere utilizzata anche per trattare la depressione di moderata gravità, ma nella maggior parte dei casi è probabile che siano necessari farmaci ed è preferibile una combinazione di farmacoterapia e trattamento psicologico. Nei casi di Disturbo depressivo maggiore grave, i farmaci devono essere considerati come trattamento di prima scelta e la terapia elettroconvulsiva è un'opzione per quei pazienti che non rispondono ai farmaci (49).

1.1.5 Il trattamento

L'obiettivo di un intervento, ove possibile, dovrebbe essere la completa remissione dei sintomi, associato ad un migliore funzionamento e ad una minore probabilità di ricaduta (51). Potrebbe non essere sempre possibile ottenere la remissione, ma è fattibile migliorare i sintomi ed il funzionamento con importanti benefici sul benessere del paziente. L'esito dipende da molti fattori, tra cui la gravità della depressione, il grado di fatica quotidiana esperita funzionalmente dal paziente e la sua storia psichiatrica.

Sono disponibili diversi orientamenti psicoterapici per il trattamento del Disturbo depressivo maggiore. La terapia cognitivo-comportamentale è la psicoterapia più ampiamente disponibile e meglio testata. È in grado di insegnare ai pazienti con Disturbo depressivo maggiore: 1) come identificare i modelli di pensiero che generano loro emozioni di tristezza; 2) le tecniche su come affrontare questi pensieri negativi e, quando possibile, sostituirli con idee più utili e razionali (52). Nel complesso, le psicoterapie sono efficaci nel trattamento del Disturbo depressivo maggiore, ma è stato difficile mostrare differenze tra di loro (53). La ragione di questa difficoltà, secondo un punto di vista prevalente in questo campo di studio, è che gli elementi che determinano benefici terapeutici sono comuni a tutte le psicoterapie e, pertanto, non è possibile distinguere le terapie in termini di effetto del trattamento. Questi elementi comuni sono legati al terapeuta e alla relazione terapeutica e coinvolgono componenti come “calore, considerazione positiva e un autentico senso di cura” (54). Un punto di vista alternativo è che ciascuna delle psicoterapie abbia fattori terapeutici specifici e in qualche modo unici e che questi influenzino il cambiamento attraverso percorsi distinti. Pertanto, quest’ultima teoria sostiene che, per determinare le differenze tra le terapie, siano necessari strumenti molto più sofisticati e studi molto più ampi rispetto a quelli che sono stati intrapresi fino ad ora (55).

Nei pazienti con depressione da lieve a moderata, le psicoterapie sembrano essere efficaci quanto la farmacoterapia. Questa efficacia non è presente nella depressione grave, perché la sintomatologia non consente loro di affrontare un trattamento psicoterapico (56).

È stato dimostrato che gli effetti benefici a lungo termine di alcune psicoterapie, come la terapia cognitivo-comportamentale, persistono ad un anno o più dopo la fine del trattamento, mentre i farmaci antidepressivi funzionano solo quando assunti. La preferenza espressa dai pazienti per gli interventi psicologici, la loro efficacia in combinazione con antidepressivi e la loro efficacia e sicurezza comparativa in relazione ai farmaci presi da soli, suggeriscono che il trattamento

combinato sia ad oggi la strategia ottimale per la gestione del Disturbo depressivo maggiore (57). Nella pratica clinica, tuttavia, i principali limiti della psicoterapia riguardano la mancanza di disponibilità dovuta alla carenza di terapeuti qualificati e ai relativi costi alti (58). Per superare questi limiti, sono stati esplorati metodi alternativi per l'erogazione del trattamento: la psicoterapia di gruppo o sedute effettuate telefonicamente o via internet, con buona efficacia (59, 60).

Il cardine del trattamento farmacologico della depressione negli ultimi 40 anni o più, sono stati gli antidepressivi. Gli antidepressivi appartengono alla categoria degli psicofarmaci, le cui classi principali sono: gli inibitori della monoammino ossidasi (IMAO), gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della serotonina-noradrenalina (SNRI), gli antidepressivi atipici (o di seconda generazione). La farmacoterapia per il Disturbo depressivo maggiore è stata fondata principalmente sul potenziamento della neurotrasmissione monoaminergica (61). Ma i nuovi antidepressivi hanno come target altri sistemi cerebrali, come l'N-metil-D-aspartato recettore (NMDA), melatonina o l'acido gamma-aminobutirrico.

Gli antidepressivi triciclici furono introdotti negli anni '50, il primo di questi fu l'imipramina (62). La modalità d'azione di questa classe di farmaci, ritenuti responsabili delle loro proprietà di miglioramento dell'umore, è la loro capacità di bloccare la ricaptazione sinaptica delle monoammine, tra cui noradrenalina (NA), 5-idrossitriptamina (5HT) e dopamina (DA) (63). Le proprietà antidepressive degli inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) sono state scoperte per caso negli anni '50, parallelamente agli antidepressivi triciclici. Sebbene l'introduzione degli antidepressivi triciclici sia stata accolta favorevolmente, data la mancanza di trattamenti specifici per le persone con depressione, gli effetti collaterali derivanti dalla loro capacità di influenzare i sistemi anticolinergici, istaminergici ed altri recettori ne hanno ridotto l'accettabilità. Inoltre, il sovradosaggio di antidepressivi triciclici (ad eccezione della

lofepramina) comporta un'elevata mortalità e morbilità, che è particolarmente problematica nel trattamento di persone con intenzionalità suicidarie.

In risposta al profilo degli effetti collaterali e alla tossicità degli antidepressivi triciclici in caso di sovradosaggio, sono state sviluppate nuove classi di antidepressivi, tra cui: gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), come la fluoxetina; farmaci chimicamente correlati ma diversi dagli antidepressivi triciclici, come il trazodone; e una serie di altri antidepressivi chimicamente non correlati, inclusa la mirtazapina (64). Nell'ultimo quarto di secolo, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono diventati la classe di farmaci antidepressivi di prima scelta, nonostante generino solo un'efficacia moderata che può richiedere settimane per produrre un beneficio misurabile. Inoltre, gli SSRI possono anche produrre effetti collaterali significativi (es. disfunzione sessuale, aumento di peso, nausea, mal di testa) pur variando considerevolmente tra pazienti (65). In una meta-analisi che ha confrontato l'efficacia e l'accettabilità dei farmaci antidepressivi nel trattamento acuto del Disturbo depressivo maggiore, tutti i 21 farmaci, che includevano i due antidepressivi essenziali raccomandati dall'OMS, amitriptilina e clomipramina, hanno mostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo, con l'amitriptilina e alcuni dei farmaci a doppia azione (es., mirtazapina, duloxetina e venlafaxina) in cima alla lista (66). In termini di accettabilità, solo agomelatina e fluoxetina erano più tollerabili del placebo, mentre la maggior parte degli antidepressivi era alla pari, ad eccezione della clomipramina, che era scarsamente tollerata rispetto al placebo (66).

Altri farmaci usati da soli o in combinazione con antidepressivi includono sali di litio e antipsicotici, sebbene l'uso di questi farmaci sia solitamente riservato a persone con Depressione maggiore grave e cronica o con sintomatologia psicotica. Inoltre, vi sono prove preliminari che le variazioni farmacogenetiche possono influenzare l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antidepressivi. È probabile che la ricerca futura su questo argomento porti allo

sviluppo di marcatori farmacogenetici clinicamente significativi, ma al momento i dati sono insufficienti per formulare raccomandazioni (49).

I meccanismi precisi attraverso i quali gli antidepressivi migliorano l'umore rimangono sconosciuti, ma la maggior parte degli antidepressivi che agisce sulla neurotrasmissione monoaminergica producono effetti iniziali all'interno della sinapsi, che quindi influiscono sulla segnalazione intracellulare e sulle vie del secondo messaggero (67). Queste vie culminano in cambiamenti nell'espressione genica, nella neurogenesi e nella plasticità sinaptica, e, in definitiva, questi cambiamenti adattativi portano a benefici terapeutici (68). Gli effetti farmacologici degli antidepressivi sono diversi e complicati e il raggruppamento degli antidepressivi in classi basate sulla loro azione farmacologica principale è eccessivamente semplicistico, ma rimane utile nella pratica, quando gli effetti clinici degli antidepressivi sono ampi e sovrapponibili.

Mentre gli antidepressivi continuano ad essere alcuni dei farmaci più prescritti al mondo, il processo di scelta di un agente farmacologico o di un altro è complesso. I clinici tendenzialmente basano la loro scelta terapeutica su diversi fattori: il meccanismo d'azione, il profilo degli effetti collaterali, la storia precedente di risposta del paziente a determinati agenti, i dati sociodemografici, le informazioni sulla storia familiare, il rischio di interazioni farmacologiche, la presenza di comorbidità mediche e, più recentemente, i risultati di test farmacogenetici (69). Nonostante l'esistenza di linee guida, il giudizio stesso del clinico e la sua precedente esperienza diventano i principali determinanti, quando si tratta di scegliere il trattamento farmacologico iniziale dei pazienti con Depressione maggiore e, soprattutto, delle successive raccomandazioni terapeutiche in caso di parziale o mancata risposta. Non sorprende che le evidenze scientifiche indichino una notevole variabilità nella scelta degli antidepressivi nella pratica clinica, con centinaia di diverse sequenze di trattamento adottate dai prescrittori in tutto il mondo (70).

Tuttavia, nei diversi trial, emerge che la risposta agli antidepressivi sembra diminuire progressivamente dopo diversi tentativi senza successo (71, 72) e l'esperienza clinica di per sé non sembra essere sufficiente per ottenere tassi di remissione più elevati.

All'interno delle linee guida del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) del 2010, è stato mostrato un modello di assistenza a step, a supporto degli operatori sanitari, che fornisce un quadro per organizzare la presa in carico dei pazienti. Secondo questo modello dovrebbe essere fornito per primo l'intervento meno invasivo e più efficace, con l'idea che, se il paziente non beneficia dell'intervento inizialmente offerto, o lo rifiuta, verrà proposto nello step successivo un ulteriore intervento più appropriato. Qui di seguito verranno presentati i possibili target di intervento e la natura degli stessi. Lo step 1 riguarda chi presenta sintomi depressivi o sospetto di depressione per cui viene suggerito di effettuare: valutazione, supporto, psicoeducazione, monitoraggio attivo e invio per ulteriori valutazioni ed interventi. Lo step 2 riguarda pazienti con sintomi depressivi persistenti sottosoglia o depressione da lieve a moderata, per cui viene suggerito di effettuare: interventi psicosociali a bassa intensità, interventi psicologici, somministrazione di farmaci ed eventuale invio per lo svolgimento di ulteriori valutazioni e interventi. Lo step 3 si rivolge a chi presenta sintomi depressivi persistenti sottosoglia o depressione da lieve a moderata con in più una risposta inadeguata agli interventi iniziali e/o la presenza di depressione moderata e grave, per queste condizioni viene suggerito di effettuare: interventi psicologici ad alta intensità, somministrare farmaci, svolgere trattamenti combinati, proporre un'assistenza collaborativa ed eventualmente un invio per ulteriori valutazioni e interventi. L'ultimo, o step 4, riguarda chi presenta una depressione grave e complessa con rischio per la vita o grave auto-abbandono, per queste condizioni viene suggerito di effettuare: interventi psicologici ad alta intensità, somministrazione farmaci, terapia

elettroconvulsiva, invio ad un servizio di crisi, trattamenti combinati, assistenza multiprofessionale e ospedaliera (73).

1.2 La rilevanza del problema di salute

Le strategie e le politiche per la promozione e la cura della salute, così come la necessità di individuare in modo oggettivo le priorità su cui il Servizio Sanitario deve porre attenzione, trovano un apporto fondamentale nella valutazione dettagliata della distribuzione delle malattie nella popolazione e nella valutazione dei costi ad esse relativi (74).

Il concetto di *burden* di malattia è usualmente impiegato “per considerare sia l’onere causato direttamente al singolo utente/paziente (e alla sua famiglia) sia l’onere che la patologia provoca alla comunità di appartenenza dell’individuo”. Si tratta di un concetto introdotto negli anni Novanta all’interno di un progetto che ha coinvolto la *Harvard School of Public Health*, della *World Bank*, dell’organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) e dell’*Institute for Metrics and Evaluation* (IHME). È una metodologia che “esamina diverse componenti fisiche, psicologiche, relazionali, economiche, lavorative, umanistiche, ecc.” che risultano essere collegate agli aspetti di mortalità e morbilità di una patologia, alla perdita di funzionalità fisica provocata dalla malattia o agli effetti collaterali dei trattamenti terapeutici. Primo elemento di rilievo da considerare è rappresentato dall’onere clinico (*clinical burden*), ossia la valutazione di tutti gli elementi clinici che consentono di inquadrare la malattia oggetto di valutazione e l’impatto che la stessa genera sul singolo paziente o su una data popolazione. Secondo aspetto che deve essere preso in considerazione per valutare il quadro del *burden* di una patologia è rappresentato dagli aspetti umanistici, legati alla qualità di vita. Questi ultimi permettono di prendere in considerazione il carico soggettivo legato ad una patologia, solitamente misurato in termini di riduzione della qualità di vita (75).

Vista la rilevanza che la valutazione economica dell'onere di una malattia ha sul sistema sanitario, il suo calcolo è spesso affiancato all'implementazione della metodica della *Cost of illness*. Con quest'ultimo approccio si esaminano gli elementi di costo sia di natura diretta, cioè quelli che la società sostiene per erogare prestazioni e servizi di diagnosi, cura e riabilitazione, sia indiretti, legati all'eventuale riduzione della produttività lavorativa del soggetto malato e dei caregiver.

La necessità di individuare le priorità nell'ambito della sanità pubblica è stata riconosciuta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che fin dagli anni Novanta del secolo scorso, congiuntamente alla Banca Mondiale ed alla «Harvard School of Public Health», hanno avviato studi sul burden di malattie ed incidenti che hanno impatto sulla salute (Global Burden of Disease – GBD) con risultati rilevanti quali: 1) quantificare gli effetti sulla salute di oltre 100 malattie e lesioni, in otto regioni del mondo (76–78); 2) generare stime complete e coerenti di mortalità e morbilità per età, sesso e regione (79); 3) introdurre una nuova metrica – l'anno di vita aggiustato per la disabilità (DALY) – come misura unica per quantificare l'onere di malattie, infortuni e fattori di rischio (80). Tale studio così come i successivi, incentivarono studi di settore su specifiche malattie, fattori di rischio, aree geografiche di interesse, diventando nel tempo uno strumento a disposizione di governi, agenzie internazionali e ONG per definire le priorità di ricerca e di intervento.

Ad oggi le informazioni sanitarie contenute nel GBD, con ultimo aggiornamento del 2019, forniscono stime e proiezioni su malattie, lesioni e fattori di rischio in 204 paesi e territori (81).

Per descrivere lo stato di salute e di malattia di popolazioni si utilizzano indicatori sintetici che uniscano il peso della mortalità e della disabilità. La maggior parte dei confronti tra nazioni avviene invece attraverso indicatori quali la mortalità infantile o l'aspettativa di vita che tuttavia colgono solo una quota dei problemi di salute di una popolazione ed hanno un valore limitato per la programmazione e definizione delle priorità. Il GBD usa come unità di misura il DALYs, che è la

somma degli anni di vita persi per mortalità prematura (Years of Life Lost – YLLs) e degli anni di vita vissuti in condizioni di salute non ottimale o di disabilità (Years of Life lived with Disability – YLDs). Il DALYs è: 1) una misura globale poiché riguarda popolazioni, mortalità, malattie e permette la comparazione tra paesi molto diversi tra loro con uno strumento unico; 2) una misura di carico o burden ovvero il peso che mediamente una malattia provoca in una popolazione. Il DALYs è un indicatore di outcome, nel senso che valuta stati di salute o di mancanza di salute. L'unità di misura in cui si esprime è il tempo (anni di vita in salute) perso a causa del decesso o poiché vissuti con disabilità (82).

1.3 La valutazione dei costi

Dopo la crisi economica del 2009 e la lenta crescita economica degli ultimi anni, la spesa sanitaria pubblica in Italia è cresciuta a un tasso modesto, in media di circa lo 0.2% all'anno in termini reali tra il 2010 e il 2017. Poiché il Prodotto Interno Lordo (PIL) è cresciuto poco più rapidamente in quel periodo, la spesa sanitaria pubblica in percentuale del PIL ha registrato un lieve calo, passando dal 7.0% nel 2010 al 6.5% nel 2017. Guardando avanti, si prevede che, come in molti altri Stati Membri dell'UE, nel prossimo futuro l'invecchiamento della popolazione e la crescita economica moderata andranno ad esercitare pressioni sulla spesa pubblica e dunque sulla sanità e sull'assistenza a lungo termine; oltre a questi fattori anche l'aumento delle patologie croniche, la crescita delle aspettative sulla salute, l'avanzamento di tecnologie efficaci e costose lo faranno. Secondo stime recenti, la spesa sanitaria pubblica aumenterà di 0.7 punti percentuali del PIL tra il 2016 e il 2070, mentre la spesa pubblica per l'assistenza a lungo termine dovrebbe aumentare di 1.3 punti percentuali, in larga misura in linea con la media dell'UE (83). Tali dati rendono evidente che le valutazioni economiche sono strumenti essenziali nelle mani dei decisori, poiché disponendo di risorse limitate, nel tempo sarà loro richiesto di massimizzare, con le stesse, i benefici.

Gli studi sui "Cost-of-illness" o costi di patologia (COI) misurano l'onere economico della malattia in unità monetarie. L'approccio COI, sviluppato negli Stati Uniti alla fine degli anni '50 e all'inizio degli anni '60 (84-86), consente ai ricercatori di stimare la quantità di denaro che potrebbe essere potenzialmente risparmiata o guadagnata se una malattia dovesse essere completamente evitata (87-89). In tali studi, i costi di patologia sono identificati come diretti, indiretti e intangibili (90, 91). I primi sono costituiti dalle spese relative ad attività quali: prevenzione, diagnosi, cura; i secondi individuano principalmente il valore della perdita di produttività sul lavoro a causa della malattia, mentre gli ultimi quantificano i fattori soggettivi (es. qualità di vita, dolore, tempo libero, ecc.) (92). L'ordine di presentazione delle tipologie di costi va di pari passo con la complessità che questi

presentano se decidiamo di valutarli. Nelle valutazioni di burden di patologia non sempre i costi indiretti e intangibili sono inseriti; il dibattito, infatti, verte sulla tesi che questi non influenzino direttamente la spesa sanitaria generata dal trattamento di una patologia, ma valutino le conseguenze sociali dei trattamenti sanitari. Gli studi sui COI non sono omogenei nell'inclusione delle spese. Possono includere sia le spese mediche dirette, che il costo indiretto della perdita di produzione che risulta dalla morte prematura, dall'invalidità, dalla malattia o da lesioni. Alcuni studi sui COI includono anche il valore monetario dell'assistenza informale, che è classificato come costo diretto in alcuni studi e come costo indiretto in altri. Pochi studi sui COI tentano di assegnare un valore monetario ai costi "intangibili" del dolore e della sofferenza (89). Le stime dei costi indiretti relati alla produttività in molti studi sono limitate alla perdita di posti di lavoro retribuiti. Altri studi includono anche il valore della produzione non di mercato (servizi domestici non retribuiti, inclusi l'assistenza informale e il lavoro di volontariato) persi a causa di morte o disabilità (93). La perdita di produttività può includere sia l'assenza dal lavoro a breve termine (assenteismo) sia la riduzione della produttività sul lavoro (presenteismo), sebbene relativamente pochi studi cerchino di misurare quest'ultima. Gli studi variano in termini di inclusione dei costi di produttività; alcuni possono concentrarsi sui costi dovuti alla mortalità, mentre altri si concentrano sulle assenze dal lavoro dovute a morbilità acuta.

Secondo una revisione del 2016, una piccola maggioranza degli studi sui COI pubblicati nel periodo 2005-2014 includeva sia i costi diretti che quelli indiretti (94). Tuttavia, limitarsi alla valutazione dei soli costi diretti può sostanzialmente sottostimare il burden, soprattutto di una condizione cronica, poiché spesso i costi di produttività superano l'entità dei costi diretti (95, 96).

La stima dei costi indiretti, e la confrontabilità degli studi che la valutano, è più complessa a causa dell'uso di un'ampia gamma di metodi e ipotesi (93, 97), di converso le stime descritte negli studi sui COI che si limitano alla valutazione dei costi diretti sono più facilmente comparabili (98).

Esistono diversi metodi che possono essere utilizzati per quantificare i costi indiretti. I più famosi sono: 1) lo “human capital approach” o “approccio del capitale umano”, 2) il “friction cost method” o “costo frizionale”, 3) il “Willingness to Pay” o “disponibilità a pagare” (99). Il primo calcola la perdita di produttività nel periodo che intercorre fra il momento dell’evento patologico e il ritorno all’attività lavorativa. Se si tratta di malattie croniche, il calcolo va dall’evento patologico fino al raggiungimento dell’età pensionabile. Il parametro di monetizzazione ottimale è rappresentato dal reddito percepito dal paziente prima dell’insorgere della malattia. In assenza di questo dato, il reddito normalmente considerato è quello medio nazionale. Il secondo metodo invece dichiara che il valore della mancata produzione associato a una patologia dipende dal periodo necessario a recuperare il livello originale di produzione (definito periodo frizionale). Il terzo metodo, derivato dalla teoria economica del benessere, richiede che si stimi, attraverso interviste, quanto un individuo sarebbe disposto a pagare pur di ricevere un determinato trattamento sanitario. Tramite questo metodo è possibile quantificare sia i costi indiretti che intangibili, poiché considera gli aspetti che determinano la desiderabilità di un trattamento.

Vi è una mancanza di consenso tra gli economisti sanitari su come quantificare la perdita di produttività economica, da una review del 2018 (100) emerge che il “friction cost method” si traduce in stime di perdita di produttività inferiori rispetto all’ “human capital approach”, sebbene il differenziale vari ampiamente tra gli studi. Più in generale la mancanza di standardizzazione dei diversi metodi di stima, tuttavia, rende difficile confrontare i dati emergenti dai diversi studi sperimentali.

È opinione diffusa che la stima del costo sociale totale di una malattia sia un utile aiuto al processo decisionale politico, tuttavia, come già accennato, gli studi sul costo delle malattie hanno generato molti dibattiti scientifici. La determinazione del costo totale di una malattia fornisce diverse informazioni utili. In primo luogo, ci dice quanto la società sta spendendo per una particolare

malattia e, di conseguenza, l'importo che verrebbe risparmiato se la malattia fosse abolita. In secondo luogo, identifica le diverse componenti di costo e l'entità del contributo di ciascun settore nella società. Tali informazioni, possono aiutare a determinare le priorità di ricerca e finanziamento, evidenziando le aree in cui possono esistere inefficienze e possono essere realizzati risparmi (101).

Esistono opinioni contrastanti circa l'esecuzione e l'utilizzo dei risultati degli studi sul costo delle malattie. La semplice identificazione di un'area ad alta spesa non fornisce informazioni sufficienti per suggerire inefficienze e sprechi. Esiste un'allocazione inefficiente delle risorse quando tali risorse potrebbero generare maggiori benefici se utilizzate altrove ma, senza una comprensione dei benefici (o dei risultati sulla salute) ottenuti, non è possibile valutare se la spesa in una particolare area sia efficiente (102).

Un altro tema, che non ha trovato nei ricercatori visioni condivise nel perimetro del calcolo dei costi, è quello dovuto alla differenza che si rileva tra costo economico, costo contabile e addebito al paziente. Il consumo effettivo delle risorse secondo molti ricercatori dovrebbe essere utilizzato come misura del costo (103). Tuttavia, stimare il costo sociale complessivo dei problemi sanitari è un compito differente rispetto alla stima del costo incrementale per paziente di specifici interventi sanitari e solleva diverse considerazioni analitiche. Inoltre, come descritto in un recente rapporto dell'OMS, è importante considerare che diverse esigenze di informazione richiedano differenti misure di costo (104). Spesso, tali studi hanno come prospettiva quella dell'agenzia o dell'organizzazione che li finanzia. Al contrario, la prospettiva societaria (popolazione complessiva) è quella preferita dagli economisti e riduce al minimo i potenziali pregiudizi dovuti a punti di vista più ristretti (105).

L'identificazione delle componenti di costo rilevanti all'interno di ciascuna categoria di calcolo dovrebbe essere generata dalle migliori evidenze disponibili dalla ricerca primaria, pertinente

sull'associazione tra il problema di salute e l'uso delle risorse, le perdite di produzione e le perdite di qualità e durata della vita. È necessario non tralasciare alcuna componente di costo precedentemente non riconosciuta, ma rilevante: può essere il passo più importante per garantire la validità dell'analisi.

Se condotto da una prospettiva sociale, lo studio può adottare un approccio "pragmatico" per valutare il costo reale delle risorse sanitarie, accettando i prezzi di mercato esistenti come approssimazioni del valore monetario degli usi alternativi prestabiliti delle risorse (105). Le eccezioni includono beni e servizi non di mercato, che non hanno un prezzo, e quelli il cui prezzo di mercato è apprezzabilmente distorto. I metodi top-down funzionano con le spese aggregate, che riflettono i flussi monetari a livello di servizio piuttosto che il valore delle risorse utilizzate. Ciò accetta implicitamente i prezzi o gli addebiti prevalenti come la corretta valutazione degli input di risorse. È importante sottolineare che i prezzi di alcune risorse variano considerevolmente dai loro costi opportunità (103). L'applicazione di rapporti adeguati, per convertire i prezzi in valori più accurati di utilizzo delle risorse, (es. i rapporti costo-addebito per i servizi medici) (106), è appropriata e dovrebbe essere effettuata sia nelle stime dei costi top-down che bottom-up, applicandola poi a livello aggregato nelle stime top-down.

1.4 Burden relato alla Depressione maggiore

È internazionalmente riconosciuto il carico significativo che la Depressione impone alle persone che ne soffrono, ai loro caregiver, ai servizi sanitari e alla comunità. A ciò si aggiunge il dato relativo alle stime di burden: i disturbi depressivi unipolari rappresentano il 4.4% del carico globale di malattia collocandosi dunque tra le principali cause di morte e disabilità combinate (107). Secondo lo studio del 2017 del Global Burden of Disease i disturbi mentali rappresentano la seconda causa del carico di sofferenza e disabilità legato a tutte le malattie e rendono conto del 14% di tutti gli anni vissuti con disabilità (YLD). Dal 2007 al 2017, sono stati osservati considerevoli aumenti del numero di YLD di tutte le età attribuibili a tre principali cause: lombalgia (17.5%), mal di testa (15.4%), e depressione (14.3%), (108). Tale carico sembra essere aumentato del 37% dal 1990 al 2010 (109) e secondo le proiezioni dell'OMS entro il 2030 la Depressione maggiore potrebbe diventare la prima causa di burden tra tutte le malattie (110-112). Tra i disturbi psichiatrici, il Disturbo depressivo maggiore ha ricevuto un'attenzione significativa a causa della sua alta prevalenza e disabilità associata. Ogni anno causa, nel mondo, 50 milioni di person-years of disability, rappresentando dunque il carico socio-economico più alto tra le principali malattie (113). Dal 2003 al 2018, l'incidenza della Depressione maggiore tra gli adulti è aumentata dal 6.6% al 10.4% così come la prevalenza che è variata dal 16.2% al 20.6% (114), il che comporta un ulteriore aumento del burden societario. Il costo della Depressione è stato stimato, negli Stati Uniti tra gli anni '90 e il 2000, in 83.1 miliardi di dollari, di cui 26.1 miliardi in spese mediche dirette, 5.4 miliardi in costi di mortalità per suicidio e 51.5 miliardi in perdita di produttività (assenteismo dal lavoro e ridotta efficienza lavorativa) (115, 116). Mentre, sempre negli Stati Uniti, uno studio del 2015 con dati relativi al quinquennio 2005-2010 ha evidenziato un carico economico della Depressione maggiore di circa 210 miliardi di dollari (117).

Oltre al notevole grado di sofferenza psicologica associata a tale condizione, è ben consolidata l'associazione tra depressione e aumentato rischio, con conseguente peggioramento della prognosi, per condizioni mediche come ictus, malattie cardiache e diabete. Inoltre, esiste una forte associazione tra depressione e suicidio, con un aumento del rischio di morte per suicidio tra i pazienti con depressione di quasi 20 volte (118). Infine, il carico associato alla depressione è aggravato dal fatto che, nonostante gli innumerevoli progressi nel trattamento di tale condizione, una parte considerevole di pazienti depressi non risponde bene alle strategie terapeutiche disponibili. Secondo i risultati dello studio Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D), solo il 33% dei pazienti depressi ha raggiunto la remissione dopo una fase di trattamento, con un tasso di remissione cumulativa del 70% dopo ben quattro steps (119).

Secondo l'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE), per i paesi membri, il carico economico della malattia mentale, di cui la depressione è la più comune, può raggiungere il 4% del Prodotto Interno Lordo (PIL) (120). Inoltre, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha riferito che il consumo di antidepressivi è una delle principali componenti della spesa farmaceutica, con un aumento del 4.5% in circa dieci anni. La letteratura riguardante i dati italiani sul burden della depressione sono carenti: l'unico paper, ad oggi pubblicato riguarda il trattamento della Depressione trattamento-resistente. Questo studio stima un totale di 101.455 pazienti con Depressione trattamento-resistente in Italia. Di questi, il 44.2% ha avuto almeno un ricovero/visita psichiatrica o ha avuto accesso a una struttura residenziale/semiresidenziale e il 31% ha aggiunto un altro antidepressivo o uno stabilizzatore dell'umore/farmaco antipsicotico. I pazienti con almeno un ricovero psichiatrico variano dal 12.0% fino al 24.5%. Le spese sanitarie dirette variano da 4.405 euro a 9.251 euro. I costi legati alla psichiatria passano da 1.817 euro a 4.606 euro, principalmente sostenuti dalle strutture residenziali/semiresidenziali e dai ricoveri.

Dunque, i costi sanitari stimati sembrano aumentare in modo significativo all'aumentare di gravità clinica e di consumo di antidepressivi (121).

I risultati sopra descritti evidenziano che la Depressione maggiore è un problema attuale per la salute pubblica e rappresenta una sfida futura per i responsabili politici.

Nonostante la disponibilità di studi sul carico della depressione o su sottopopolazioni specifiche come su chi soffre di depressione resistente al trattamento, al momento nessuno studio ha stimato in dettaglio il carico socio-economico complessivo (costi diretti, indiretti e intangibili con approfondimenti specifici sulla qualità della vita dei pazienti) della Depressione maggiore negli adulti in Italia o in Europa (122).

2 OBIETTIVI DEL PROGETTO

Obiettivo principale dello studio

Obiettivo primario dello studio è stato quello di stimare il carico socio-economico della Depressione maggiore dal punto di vista societario. Da questa prospettiva, dunque, i costi da valutare includevano: quelli sostenuti dal SSN, quelli sostenuti dai pazienti e dai loro caregiver.

Obiettivo secondario

L'obiettivo secondario dello studio è stato quello di valutare i costi della Depressione maggiore in base ad alcune tipologie di caratteristiche descrittive ovvero i dati socio-demografici (età, sesso), i dati clinici (episodio singolo vs ricorrente, codiagnosi, onset del disturbo, numero di episodi, punteggio al CGI-S, punteggi al QIDS-SR16, punteggio alla Hamilton) ed infine, i dati relativi alla qualità di vita percepita dal paziente (punteggi VAS del questionario EQ-5D).

3 METODI

3.1 Il disegno dello studio

Lo studio condotto è di tipo osservazionale prospettico: il disegno si è sviluppato dall'esposizione a un fattore, ovvero l'evidenza clinica del bisogno di iniziare una terapia farmacologica, verso la manifestazione di un outcome, in questo caso la valutazione clinica economica e di qualità di vita ad un anno. Si tratta di uno studio descrittivo longitudinale che ha avuto 4 punti di osservazione: T0 la baseline, T1 a 3 mesi, T2 a 6 mesi, T3 a 12 mesi dall'arruolamento. Il tempo tra le visite cliniche non sempre corrispondeva all'obiettivo esatto, per alcuni soggetti sono presenti lievi variazioni nelle tempistiche, quantificabili in giorni/settimane. Tali variazioni sono dovute ai "tempi" della clinica e della programmazione delle visite dei centri partecipanti.

In accordo ai criteri degli studi osservazionali, tutti i dati clinici ed economici raccolti durante lo studio non hanno richiesto esami di laboratorio e/o diagnostici, trattamenti, ospedalizzazioni o altri interventi sanitari aggiuntivi rispetto a quelli già previsti nella pratica clinica di routine.

La tipologia di disegno di studio utilizzato ha consentito l'osservazione e l'analisi dell'evoluzione di parametri obiettivo dopo l'inizio di un trattamento farmacologico o al cambio dello stesso.

Le insidie comuni dei report descrittivi includono l'assenza di una definizione del caso chiara, specifica e riproducibile ed interpretazioni che oltrepassano i dati. Al contrario in questo studio il campione è descritto clinicamente con dettaglio, così come in dettaglio sono stati approfonditi i costi di patologia per i pazienti inclusi. Limite del disegno è l'assenza di un gruppo di confronto: tale mancanza non ci consente di trarre conclusioni su ipotesi causali.

Come tutti gli studi osservazionali, anche il presente rappresenta un inizio, un trampolino di lancio verso studi più rigorosi con gruppi di confronto.

Lo studio è multicentrico ed ha coinvolto più Servizi psichiatrici (DSM) della Regione Lombardia: il Dipartimento di Neuroscienze e Salute Mentale, ASST Fatebenefratelli Sacco di Milano ed il Dipartimento di Salute Mentale (DSM) e Struttura Complessa di Psichiatria dell'ASST di Monza.

3.2 Il campione

Per essere selezionato il paziente doveva soddisfare i seguenti criteri di inclusione:

- 1) età compresa tra i 18 e i 65 anni;
- 2) diagnosi di Disturbo depressivo maggiore secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5a ed. (DSM-5) dell'American Psychiatric Association;
- 3) necessità di iniziare una terapia antidepressiva per la prima volta o di passare a un nuovo trattamento farmacologico dopo aver fallito o aver deciso di interrompere quello precedente;
- 4) capacità di comprendere il consenso informato.

Dallo studio sono stati esclusi tutti i soggetti che non rispettavano i criteri d'inclusione sopra indicati.

Lo studio ha previsto un arruolamento minimo di 150 soggetti, con la possibilità di aumentare il numero di arruolati in base all'afflusso di pazienti ai centri partecipanti durante i 6 mesi di arruolamento. La numerosità campionaria è stata decisa sulla base della casistica di soggetti che di prassi accedevano ai centri coinvolti nel periodo di arruolamento di 6 mesi e che rispecchiavano i criteri d'inclusione. Inoltre, essendo questo un primo studio esplorativo di stima dei costi associati alla Depressione, non sono state ritenute necessarie altre metodiche di stima dei soggetti da arruolare.

3.3 Follow-up

I dati di interesse sono stati raccolti il giorno stesso dell'arruolamento (baseline); la raccolta dei dati di follow-up è avvenuta a 3, 6 e 12 mesi dalla baseline.

Qui di seguito sono indicati schematicamente i 4 punti di osservazione:

VISITA 0 - baseline (giorno dell'arruolamento),

VISITA 1 - dopo 90 giorni dall'arruolamento,

VISITA 2 - a 6 mesi (dopo 12 settimane dalla VISITA 1),

VISITA 3 - a 12 mesi (dopo 24 settimane dalla VISITA 2).

Durante la visita d'arruolamento sono state raccolte le seguenti informazioni tramite la CRF creata ad hoc per lo studio: la data della firma del consenso informato, i criteri d'inclusione ed esclusione, le informazioni socio-anagrafiche (ad es., sesso, età, titolo di studio), la storia medica (ad es. tempo dalla comparsa dei primi sintomi, durata della malattia, co-diagnosi, trattamenti precedenti), i precedenti trattamenti antidepressivi, il nuovo trattamento antidepressivo, la condizione clinica attuale [valutata con la Clinical Global Impressions Severity scale (CGI-S), con la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) e con la versione a 16 items del Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16)], la qualità di vita percepita [con il questionario generico di qualità di vita EQ-5D a 5 livelli (EQ-5D-5L)], la perdita di produttività, alcune risorse sanitarie consumate e i costi diretti non sanitari (ad es., collaboratrice domestica ed infermiere a domicilio). L'EQ-5D-5L e il QIDS-SR16 sono stati auto-compilati da parte del paziente. I dati relativi alle terapie farmacologiche e alle altre voci di costo, sono state raccolte retrospettivamente per coprire il periodo di 3 mesi dalla data di prima visita.

Le visite di follow-up sono state svolte seguendo la scadenza della pratica clinica, al 3°, 6° e 12° mese dopo l'arruolamento. Durante queste visite di follow-up sono state raccolte le seguenti informazioni

tramite la CRF: la condizione clinica [valutata con la Clinical Global Impression – Severity scale (CGI-S), la Hamilton Rating Scale For Depression (HRSD) e la Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR 16)], le possibili variazioni della terapia antidepressiva, gli eventi avversi legati al trattamento, le terapie farmacologiche concomitanti, la qualità di vita percepita (tramite il questionario EQ-5D-5L), la perdita di produttività, alcune risorse sanitarie consumate e i costi diretti non sanitari (ad es., collaboratrice domestica e infermiere a domicilio).

Come già descritto, i dati di consumo delle risorse sanitarie dirette relative ad esami diagnostici e/o strumentali, le visite mediche, gli accessi al pronto soccorso, le ospedalizzazioni sono state ottenute attraverso la CRF ed il database amministrativo Psicheweb (maggiori informazioni seguiranno nei paragrafi successivi). Tali informazioni sono state raccolte per il periodo compreso tra i 3 mesi antecedenti la prima visita e i 12 mesi successivi all'arruolamento del paziente.

3.4 La raccolta dati

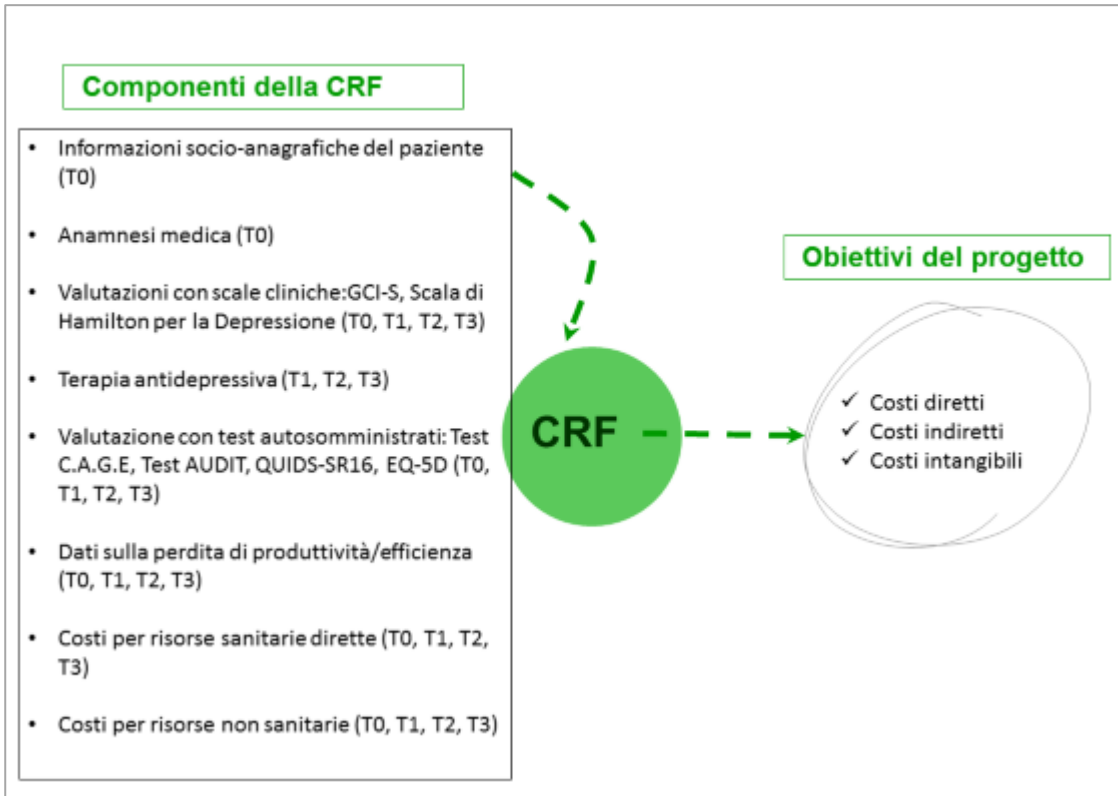
Per la raccolta dati è stata creata una specifica scheda o Case Report Form (CRF) che ha permesso di raccogliere in modo uniforme tra pazienti informazioni relative: allo stato clinico del paziente, al trattamento farmacologico in essere e pregresso, ad alcune risorse sanitarie consumate (visite specialistiche, psicoterapia, visita dal medico di medicina generale ed esami diagnostici), alla sua qualità di vita e alla perdita di produttività propria e dei caregiver.

La CRF è un documento specialistico che nella ricerca clinica viene creato come passaggio iniziale nella traduzione del protocollo di studio in questionari standard, obiettivo principale di tale processo: mantenere una robustezza contenutistica attraverso la creazione di una scheda di raccolta dati coerenti e validi. La progettazione della CRF è pensata per soddisfare le esigenze di tutti coloro i quali hanno partecipato in prima persona alla realizzazione del presente studio (sperimentatori, monitor dello studio, personale dedicato a svolgere data entry, clinici, e statistici). Le informazioni sono state organizzate in un formato che potesse facilitare l'inserimento e l'analisi dei dati.

Le informazioni indicate sono state ottenute nei diversi time point. Durante la visita di arruolamento sono state raccolte: le informazioni socio-demografiche (es. sesso, età, titolo di studio, condizione lavorativa), i dati anamnestici (es. tempo dall'esordio dei sintomi, durata della malattia, co-diagnosi, trattamenti antidepressivi precedenti o nuovi e altri trattamenti), la perdita di produttività, le risorse sanitarie consumate e i costi diretti non sanitari (ad es. collaboratrice domestica e infermiere domiciliare). I sintomi depressivi sono stati valutati mediante scale cliniche e autosomministrate: Clinical Global Impression - Severity scale (CGI-S), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD) e con la versione a 16 item del Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16). Per valutare la qualità di vita è stato utilizzato il questionario EQ-5D-5L di Rabin e Charro. Durante i follow-up sono stati raccolti i dati estrapolati dalle stesse scale cliniche utilizzate al basale,

così come la presenza di una possibile variazione delle terapie antidepressive, i dati relativi alla qualità di vita, la perdita di produttività, il consumo di risorse mediche e non mediche (Figura 1).

Figura 1 Case Report Form

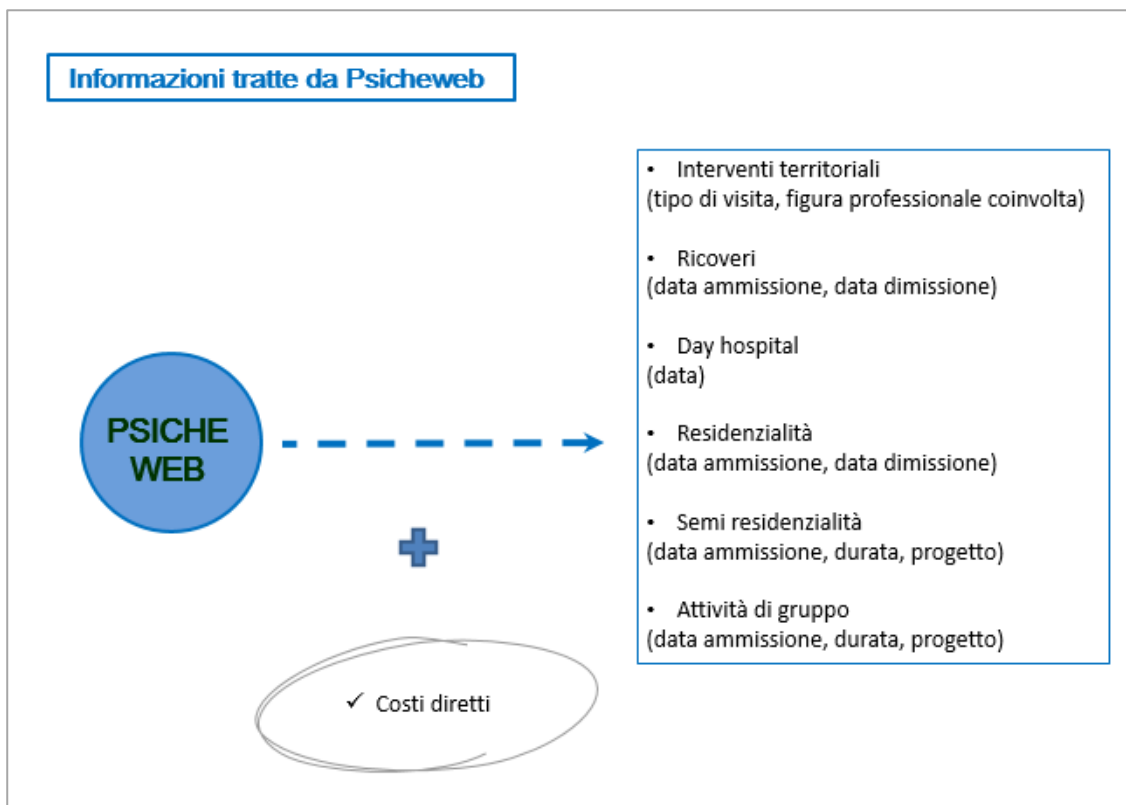


Le risorse economiche sono state acquisite sia tramite la CRF che tramite la banca dati di Regione Lombardia "Psicheweb". In particolare lo sperimentatore di ciascun centro ha completato una CRF cartacea durante le 4 visite a cui è stato sottoposto ciascun partecipante: quella d'inizio terapia antidepressiva, una dopo tre mesi, una dopo 6 mesi e una dopo 12 mesi. Ad ogni visita, oltre ai dati clinici, a ciascun partecipante sono state chieste, tramite la CRF, informazioni utili per il calcolo dei costi (terapia farmacologica, dati sulla perdita di produttività/inefficienza, costi per risorse sanitarie dirette, costi per risorse non sanitarie).

Attraverso “Psicheweb”, sono state tratte per lo studio informazioni riguardanti: interventi territoriali, ricoveri, day hospital, accesso a servizi semiresidenziali, residenziali, svolgimento di attività di gruppo.

Le risorse economiche relative ad esami diagnostici e/o strumentali, visite mediche, accessi al pronto soccorso, ospedalizzazioni sono state ottenute anche attraverso il software di Regione Lombardia Psicheweb che rappresenta “il software in rete utilizzato da tutti gli erogatori pubblici e privati in Lombardia” (Figura 2).

Figura 2 Informazioni tratte da Psicheweb



Il Sistema Informativo Psichiatrico di Regione Lombardia, sul modello del registro dei casi, raccoglie a livello regionale i dati relativi ai pazienti e ai loro contatti con le strutture psichiatriche. Il sistema informativo psichiatrico regionale comprende sia i Dipartimenti di Salute Mentale pubblici che le

Strutture Private accreditate Residenziali e Semiresidenziali. Il flusso informativo rileva da un lato le caratteristiche socio-demografiche, diagnostiche e di contatto con i servizi psichiatrici dei pazienti trattati dalle Unità Operative di Psichiatria di Regione, Strutture Private e pubbliche accreditate, e dall'altro l'attività erogata dalle strutture (contatti territoriali, presenze semiresidenziali, ricoveri ospedalieri e residenziali). È merito dell'architettura del sistema la possibilità di identificare in maniera univoca, attraverso il Codice Sanitario Individuale, i pazienti trattati e di attribuire loro l'intera gamma di interventi erogati. A livello di singola Struttura i dati vengono raccolti tramite il software Psiche, che collega in rete tutte le Strutture dell'Unità Operativa e che contiene al suo interno strumenti di analisi dei pazienti in contatto e delle attività erogate. Ne deriva la possibilità per ciascuna Struttura collegata in rete di analizzare i dati propri e quelli dell'Unità Operativa cui appartiene, monitorando sia i pazienti che le attività erogate. Dal server centrale dell'Unità Operativa di Psichiatria, dove i dati delle singole Strutture vengono raccolti, i dati sono trasmessi mensilmente e per via telematica dall'Azienda Ospedaliera alla Direzione Generale Sanità di Regione Lombardia. In Regione tali dati sono utilizzati per la valorizzazione delle prestazioni, per il monitoraggio delle attività delle Unità Operative e per la valutazione di carattere epidemiologico (<https://www.segnalo.it/LOMB/2007/sistema%20di%20salute%20mentale%20lombardiaantonio%20Lora.pdf>; <https://polser.files.wordpress.com/2009/12/sistema-di-salute-mentale-lombardia-antonio-lora.pdf>).

I dati e le informazioni inserite nelle CRF, così come quelle ricavate da Psicheweb, sono state raccolte in una banca dati creata e gestita dal Centro di Studio e Ricerca sulla Sanità Pubblica (CESP) – Università degli Studi Milano-Bicocca.

3.5 Scale e questionari

I dati relativi alla valutazione clinica dei pazienti arruolati sono stati estrapolati a partire da tre tipologie di strumenti:

- 1) due scale di valutazione compilate dal clinico relative alla sintomatologia depressiva, ovvero la *Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)* e la *Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)*;
- 2) un questionario autosomministrato relativo alla sintomatologia depressiva, il *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16)*, e due questionari che indagano le possibili complicanze in ambito di dipendenze ovvero il *C.A.G.E. alcoholism screening test* ed il *Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)*;
- 3) un questionario autosomministrato che indaga la qualità di vita del paziente attraverso alcune domande (*EQ-5D-5L*) e una scala VAS (*EQ-5D VAS*).

Qui di seguito un approfondimento per ciascun strumento utilizzato.

Clinical Global Impression - Severity (CGI-S)

Nella quotidianità sanitaria la maggior parte dei clinici ha molteplici richieste ma un tempo limitato per fornire cure eccellenti, documentare i dettagli, tenere traccia della risposta agli interventi, monitorare e quantificare i progressi del paziente. Il "controllo medico" di 10 minuti è diventato la norma in un'ampia varietà di contesti, dettato da grandi pressioni pratiche e limitazioni ai rimborsi statali e assicurativi. In quel lasso di tempo, il medico tenta di valutare, trattare e documentare l'assistenza per una popolazione di pazienti che spesso presenta storie medico-psichiatriche complesse, regimi terapeutici multipli e quadri diagnostici complicati. Gli strumenti di valutazione psichiatrica convalidati sono regolarmente impiegati dai ricercatori come base necessaria per quantificare il cambiamento nel corso degli studi clinici. Molti di questi strumenti valutati dai medici

richiedono una conoscenza specifica e tempo disponibile per la loro somministrazione. Gli ovvi vincoli temporali della pratica reale ne limitano l'utilità. Nel tempo però la scala Clinical Global Impressions (CGI) ha dimostrato di essere uno strumento di valutazione validato, con un uso consolidato in ambito clinico e di ricerca ed applicato a tutti i disturbi psichiatrici (123).

La scala CGI-S pone al medico una domanda: "In base alla vostra esperienza con questo tipo di pazienti, quanto è ammalato, dal punto di vista psichico, il paziente in questo momento?", la valutazione è svolta su una scala a sette punti: 0 = Non è stato valutato, 1 = Normale (assenza di malattia psichica), 2 = Solo marginalmente ammalato, 3 = Lievemente ammalato, 4 = Moderatamente ammalato, 5 = Notevolmente ammalato, 6 = Gravemente ammalato, 7 = È tra i pazienti più gravi.

Questa valutazione si basa su sintomi, funzioni e comportamenti osservati e segnalati negli ultimi sette giorni. Chiaramente, i sintomi ed il comportamento possono variare nell'arco di una settimana; dunque il punteggio dovrebbe riflettere il livello di gravità medio nei sette giorni precedenti.

Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD)

La HDRS è tra gli strumenti più diffusi con somministrazione da parte del clinico, è solitamente utilizzata per pazienti adulti con sintomi depressivi di qualsiasi tipo. La versione originale contiene 17 elementi (HDRS17) riguardanti i sintomi depressivi sperimentati nella settimana precedente. La scala è stata progettata per il completamento dopo un colloquio clinico non strutturato, tuttavia sono state rese disponibili nel tempo delle guide che la convertono in un'intervista semi-strutturata. Originariamente sviluppata per i pazienti ricoverati in ospedale, con enfasi posta prevalentemente sulla presenza di sintomi di malinconia e sintomatologia fisica. La versione successiva, contenente 21 item (HDRS21), utilizzata nel presente studio, include invece 4 elementi utili per sottotipizzare la depressione, ma che lo sono a volta, in modo errato, utilizzati per valutarne la gravità. Una

limitazione dell'HDRS è che i sintomi atipici della depressione (es. ipersonnia, iperfagia) non vengono valutati. Qui di seguito vengono elencati i 21 item che la compongono: umore depresso, sentimenti di colpa, suicidio, insonnia iniziale, insonnia centrale, insonnia ritardata, lavoro e interessi, rallentamento, agitazione, ansia psichica, ansia somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, perdita di peso, insight, variazioni diurne, depersonalizzazione e derealizzazione, sintomi paranoidei, sintomi ossessivi e compulsivi. Gli intervalli dei punteggi HDRS possono indicare: “assenza di depressione” se il punteggio è ≤ 7 , “lieve depressione” se il punteggio si colloca tra 8 e 17, “depressione moderata” se il punteggio va da 18 a 24, o “grave depressione” se il punteggio è ≥ 25 (124).

Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR16)

Il QIDS-SR16 è un questionario self-report costruito a partire dai criteri diagnostici del manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-IV. Il sistema di scoring permette di convertire le 16 risposte in nove domini, questi comprendono 1) umore triste; 2) concentrazione; 3) autocritica; 4) ideazione suicidaria; 5) interessi; 6) energia/fatica; 7) disturbi del sonno (insonnia o ipersonnia iniziale, media e finale); 8) diminuzione/aumento dell'appetito/peso; e 9) agitazione/ritardo psicomotorio. Il punteggio totale varia da 0 a 27 e fornisce informazioni circa la gravità e la frequenza percepita di sintomatologia depressiva negli ultimi 7 giorni. Il QIDS-SR16 si è dimostrato utile per determinare il livello di depressione di un paziente prima, durante e dopo il trattamento (125).

C.A.G.E. alcoholism screening test

Ewing e Rouse hanno sviluppato il questionario CAGE, test di screening per l'individuazione dell'alcolismo composto da quattro domande che, per come sono formulate, appaiono funzionare da indicatore sensibile dell'effettivo uso di alcol (126). Alcolismo attivo e negazione coesistono, creando così un compito complesso per il clinico intervistatore (127). Inoltre, l'alcolismo di lunga

data è spesso accompagnato da una scarsa autostima derivante da episodi ripetuti in cui la mancanza di controllo ha causato problemi medici o sociali. Le domande che si concentrano nello specifico sul bere e dunque sul comportamento stesso per il quale è stata attivata una negazione e da cui è scaturita una scarsa autostima, rende molto difficile per il paziente parlare apertamente (128). Il questionario CAGE a quattro item ha dimostrato essere un metodo efficace, e non percepito come minaccioso per il paziente, di screening dell'alcolismo (129). Utilizzando le domande del CAGE, il clinico pone domande riguardanti: precedenti tentativi di ridurre il consumo di alcol; episodi di rabbia o fastidio riguardo osservazioni inerenti al bere; sentimenti di colpa associati al bere; necessità di consumare alcol al mattino. Il "sentirsi giudicati" per aver avuto un "cattivo comportamento" e aver avuto una "mancanza di controllo" vengono aggirati e il clinico entra nel mondo dell'alcolista a un livello in cui c'è meno bisogno di negazione (130). Quando due o più domande al questionario CAGE hanno una risposta affermativa, la sensibilità, la specificità ed il valore predittivo positivo sono tutti superiori al 75% in regime di ricovero (131). Tale strumento è stato utilizzato nell'iter diagnostico per compiere un processo di diagnosi differenziale così come indagare possibili codiagnosi.

Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

L'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) è stato sviluppato da un progetto collaborativo dell'OMS come strumento di screening per il consumo di alcol pericoloso e dannoso. È un questionario di 10 item che copre i domini del consumo di alcol, del comportamento del bere e dei problemi legati all'alcol. Le risposte a ciascuna domanda sono valutate da 0 a 4, dando un punteggio massimo possibile di 40. Tra coloro a cui è stato diagnosticato un consumo di alcol pericoloso o dannoso, il 92% aveva un punteggio AUDIT di 8 o più; il 94% di chi ha sintomi non pericolosi il consumo ha avuto un punteggio inferiore a 8 (132). Anche tale strumento è stato utilizzato nell'iter

diagnostico per compiere un processo di diagnosi differenziale così come indagare possibili codiagnosi.

5-level EuroQol 5-dimensional questionnaire (EQ-5D-5L)

La versione EQ-5D a 5 livelli (EQ-5D-5L) è stata introdotta dal Gruppo EuroQol nel 2009. L'EQ-5D-5L è composto essenzialmente da due parti:

- il sistema descrittivo EQ-5D e,
- la scala analogica visiva EQ (EQ VAS).

Il sistema descrittivo comprende cinque dimensioni che consentono di misurare lo stato di salute e qualità di vita percepita dal paziente, quali: capacità di movimento, cura della persona, attività abituali, dolore o fastidio, ansia o depressione. Ogni dimensione ha 5 livelli: nessun problema, problemi lievi, problemi moderati, problemi gravi e problemi estremi. Al paziente viene chiesto di indicare il proprio stato di salute barrando la casella accanto all'affermazione più appropriata in ciascuna delle cinque dimensioni. Questa decisione si traduce in un numero a una cifra che esprime il livello selezionato per quella dimensione. Le cifre delle cinque dimensioni possono essere infine combinate in un numero a 5 cifre che descrive lo stato di salute del paziente (133).

La seconda parte del questionario consiste in una scala analogica visiva verticale la ***EQ visual analogue scale*** (EQ-5D VAS), che misura la qualità della vita complessiva correlata alla salute (HRQoL) che va da 0 (peggiore stato di salute immaginabile) a 100 (miglior stato di salute immaginabile) (134). Nella EQ-5D VAS gli end point sono etichettati come “La migliore salute che può immaginare” e “La peggiore salute che può immaginare”. La VAS può essere utilizzata come misura quantitativa dell'esito sanitario che riflette il giudizio del paziente.

Nel presente studio questo strumento è stato inserito all'interno della CRF, e dunque compilato ad ogni time point da tutti i pazienti partecipanti. I risultati tratti da tale somministrazione sono stati

utilizzati per valutare la qualità di vita percepita da pazienti in carico ai servizi sanitari partecipanti.

I dati sulla popolazione con Depressione maggiore del presente studio sono stati poi confrontati con i dati di popolazione generale già pubblicati in letteratura (135).

3.6 Costi diretti e indiretti

La valutazione dei costi è stata condotta utilizzando il punto di vista della società, includendo quindi non solo i costi diretti sostenuti dal SSN, ma anche i costi diretti e indiretti per i pazienti e caregiver.

Il burden di patologia in questo studio è stato dunque calcolato includendo, per la prima volta in Italia, oltre ai costi diretti, quelli indiretti e intangibili. I primi sono costituiti dalle spese relative ad attività quali: trattamento farmacologico, visite psichiatriche, sedute di psicoterapia, visite specialistiche, test diagnostici, ospedalizzazioni, day hospital, trattamenti residenziali e semiresidenziali, spese sostenute dai pazienti (servizi, cure informali, trasporti). I secondi si focalizzano sulla perdita di produttività sul lavoro a causa della malattia durante tutto l'arco dello studio (12 mesi) per il paziente e caregiver, comprendendo anche i costi dell'eventuale perdita di capacità lavorativa. Gli ultimi quantificano i fattori soggettivi relativi alla qualità di vita percepita dai pazienti.

Al fine di stimare il carico economico della Depressione maggiore, sono state individuate e quantificate in termini monetari (scegliendo come valuta l'€) le risorse consumate a causa della malattia. I costi diretti sono stati ottenuti attraverso il database creato a partire dall'unione dei dati estrapolati dalla CRF e da Psicheweb. Attraverso le fonti sopra citate è stato dunque possibile avere informazioni relative ai consumi di ciascun partecipante, ed in particolare è stato conteggiato l'utilizzo delle seguenti prestazioni sanitarie: visite del medico di base, visite specialistiche, psicoterapia, trattamento farmacologico per la Depressione maggiore, trattamento farmacologico concomitante, esami, test diagnostici, ricoveri ospedalieri o ricoveri in ambito residenziale, visite infermieristiche a domicilio, collaboratori domestici, spese di trasporto e trasferte.

I costi diretti sono stati quantificati in termini monetari moltiplicando l'ammontare delle risorse consumate per i corrispondenti costi unitari, secondo i prezzi e le tariffe applicate in Italia nel 2019.

I costi unitari del trattamento farmacologico sono stati ricavati dal listino dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) (<http://farmaco.agenziafarmaco.it/index.php>).

I costi indiretti sono stati stimati calcolando la perdita di produttività dei pazienti e caregiver attribuibile alla Depressione maggiore e quantificati utilizzando la tecnica dello Human Capital Approach (105).

Le informazioni sulla condizione lavorativa dei soggetti, sui giorni di lavoro persi per malattia e sulla ridotta capacità lavorativa, raccolta attraverso la CRF, sono state utilizzate per quantificare la perdita di produttività in termini monetari utilizzando la retribuzione media rilevata dall'Istat per la popolazione italiana (<https://www.istat.it/it/lavoro-e-retribuzioni>), sia per i pazienti che per i caregiver.

3.7 Aspetti etici

Lo studio è stato condotto in accordo con i requisiti delle Normative Nazionali, dell'International Conference on Harmonization Guidelines for Good Clinical Practice, della 18th World Medical Assembly e di tutti i successivi emendamenti. La conduzione dello studio è stata notificata (in quanto studio osservazionale) ai Comitati Etici dei centri partecipanti. Ogni paziente è stato informato circa gli obiettivi e i metodi dello studio e ad ognuno dei soggetti arruolabili è stato chiesto di partecipare solo dopo un'esauritiva spiegazione del progetto e la conferma della comprensione dello stesso. Solo dopo l'aver accertato che ci fosse stata piena comprensione degli obiettivi di studio è stata data possibilità a ciascuna persona coinvolta se scegliere di partecipare o meno allo studio osservazionale. Il modulo di consenso informato è stato creato in modo da soddisfare criteri essenziali. Con questi ultimi si fa riferimento ai seguenti requisiti: 1. Informato, 2. Consapevole, 3. Personale, 4. Manifesto, 5. Specifico, 6. Preventivo e attuale, 7. Revocabile. Ciascun partecipante ha aderito allo studio confermando il suo intento apponendo firma al modulo di consenso.

3.8 Analisi e Gestione dei dati

Analisi dati

Sono state condotte analisi descrittive sulle principali caratteristiche cliniche, socio-anagrafiche, di costo e di Qualità della Vita dei partecipanti allo studio. Tali analisi sono state poi stratificare per le diverse caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti.

Le variabili continue sono state descritte con media e mediana come misure di tendenza centrale, e deviazione standard (DS), intervallo interquartile (IQR) e intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) come misure di dispersione. Le distribuzioni delle variabili categoriali sono presentate utilizzando frequenze e percentuali assolute.

Tutte le informazioni ottenute attraverso le visite (al momento dell'arruolamento, dopo 3, 6 e 12 mesi) sono state analizzate e riportate per mostrare l'andamento durante il periodo di osservazione.

La significatività statistica per misure ripetute (scale di gravità, stato di salute percepito) è stata valutata utilizzando il test non parametrico di Friedman. P-value minori di 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Per calcolare le medie delle variabili relative al consumo di risorse sono stati utilizzati come denominatori il numero di pazienti o il numero paziente-mese disponibile ad ogni time point.

I costi diretti sono stati quantificati in termini monetari moltiplicando l'ammontare delle risorse consumate per i corrispondenti costi unitari, secondo i prezzi e le tariffe applicate in Italia nel 2019.

I costi indiretti sono riportati come giorni medi di produttività persi per paziente-mese o per caregiver-mese, poiché tale parametro può facilmente essere usato per proiettare il costo su popolazioni diverse ed è di uso più semplice per i decisori sanitari. I costi sono stati analizzati complessivamente e stratificati per tipo. I valori monetari sono riportati come media €/paziente-

me. I costi indiretti sono stati stimati calcolando la perdita di produttività utilizzando la tecnica dello Human Capital Approach. La perdita di produttività in termini monetari è stata calcolata utilizzando la retribuzione italiana media rilevata dall'Istat.

Sono state inoltre condotte analisi esplorative basate su modelli di regressione multivariata per investigare l'associazione tra le caratteristiche alla baseline dei soggetti, il tipo di trattamento, le scale cliniche, i parametri di qualità di vita e gli altri parametri raccolti nello studio.

L'associazione tra variabili alla baseline e costo diretto è stata valutata utilizzando modelli di regressione lineare univariata e modelli di regressione multivariata con una stepwise backward selection per mantenere solo le variabili significativamente associate. P-value minori di 0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software STATA versione 13.1 (Stata Statistical Software: Release 13., 2013).

Gestione dati

Per quanto riguarda la gestione dei dati, i dati raccolti con la CRF presso i centri partecipanti sono stati successivamente inviati al CESP – Università degli Studi Milano-Bicocca. Questi, dopo essere stati inseriti in un database elettronico creato ad hoc all'interno del CESP sono stati uniti con i dati provenienti da Psicheweb relativi ai soggetti arruolati nello studio e per il periodo di osservazione dello studio stesso. L'unione delle due fonti dati è stata svolta dopo che ogni centro di reclutamento ha anonimizzato (sostituendo i dati sensibili del paziente con codice ID) le informazioni provenienti da CRF e Psicheweb. Successivamente è stato eseguito il data cleaning, ed infine eseguite le analisi dati.

3 RISULTATI

4.1 Descrizione del campione

Sono stati reclutati un totale di 140 pazienti in due Servizi Psichiatrici della Regione Lombardia; tre di questi pazienti non soddisfacevano il criterio “età” per la partecipazione allo studio. Pertanto il campione finale dello studio comprendeva 137 pazienti al T0, al termine ovvero al T3, dello studio 103 pazienti hanno svolto l’ultima visita di follow-up, dunque 34 pazienti ovvero il 25% del campione totale arruolato sono andati persi nei follow-up. Più in dettaglio: 124 pazienti hanno completato la prima visita, 116 pazienti hanno completato la visita 2 e, come già indicato, 103 la visita 3.

La popolazione in studio era prevalentemente di sesso femminile (65%), con un'età mediana di 50 anni e prevalentemente con impiego (67.15%) e con un coniuge/convivente (54%). Presente in parte della popolazione in studio, uso di tabacco (31%), alcol (28%), droghe (31%).

La Tabella 1 mostra in dettaglio le caratteristiche socio-demografiche del campione al T0.

Tabella 1 Le caratteristiche socio-demografiche del campione al T0 (N=137)

La tabella mostra le caratteristiche socio-demografiche e quelle relative allo stile di vita dei pazienti inclusi nello studio, al momento della visita di arruolamento.

| | N (%) |
|------------------------------------|---------------------|
| N° tot pazienti | 137 (100) |
| Genere | |
| Femmine | 89 (64.96) |
| Età (anni) | |
| Media (SD) | 47.96 (11.56) |
| Mediana (Min-Max) | 50.03 (18.94-65.53) |
| Indice di massa corporea | |
| Media (SD) | 25.09 (5.28) |
| Mediana (Min-Max) | 24.43 (15.76-48.61) |
| Accesso al progetto | |
| Ambulatorio | 87 (63.50) |
| Ospedale | 46 (33.58) |
| Non disponibile | 4 (2.92) |
| Livello scolastico | |
| Scuola primaria | 2 (1.46) |
| Scuola secondaria di secondo grado | 40 (29.20) |

| | |
|-------------------------------------|--------------------|
| Scuola secondaria superiore | 65 (47.45) |
| Laurea | 8 (5.84) |
| Laurea magistrale | 22(16.06) |
| Lavoro | |
| Occupato | 92 (67.15) |
| Disoccupato | 29 (21.17) |
| Studente | 6 (4.38) |
| Casalinga | 4 (2.92) |
| Altro | 3 (2.19) |
| Pensionato | 3 (2.19) |
| Stato civile | |
| Sposato/convivente | 74 (54.01) |
| Single | 33 (24.09) |
| Separato/divorziato | 26 (18.98) |
| Vedovo | 4 (2.92) |
| Uso di Tabacco | |
| Si | 43 (31.39) |
| Sigarette al giorno | |
| Media (SD) | 12.51 (7.28) |
| Mediana (Min-Max) | 10.00 (1.00-30.00) |
| Consumo di Alcol | |
| Si | 38 (27.74) |
| Bicchieri di Alcol al giorno | |
| Media (SD) | 2.66 (2.69) |
| Mediana (Min-Max) | 2.00 (1.00-12.00) |
| Abuso di droghe (lifespan) | |
| Cannabis | 28 (20.44) |
| Oppioidi/Eroina | 2 (1.46) |
| Cocaina/Anfetamina | 10 (7.30) |
| Altre droghe d'abuso | 2 (1.46) |

Solo il 41,6% di tutto il campione aveva già ricevuto un trattamento farmacologico al T0, in prevalenza i farmaci precedentemente usati appartenevano alla classe degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) (73.7%). La terapia con SSRI era nella maggior parte dei casi utilizzata non in combinazione con altri farmaci (63.2%). Il motivo principale che aveva causato l'interruzione dell'assunzione della stessa era, nel 75.4% dei casi, dovuto ad inefficacia. Qui di seguito la distribuzione per classi della terapia farmacologica in essere al T0 (Tabella 2).

Tabella 2 terapia farmacologica al T0

| | N (%) |
|-----------------------------|--------------|
| N° tot pazienti | 57 (100) |
| Classe farmacologica | |
| SSRI | 42 (73.7) |
| SNRI | 6 (10.5) |
| NARI | 1 (1.8) |
| TCA | 1 (1.8) |
| NA | 5 (8.8) |
| Altro | 2 (3.5) |

SSRI= inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina; SNRI= inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina; NARI= inibitore della ricaptazione della noradrenalina; TCA = antidepressivo triciclico; NA= Non disponibile.

Le caratteristiche cliniche alla data di arruolamento della coorte selezionata sono indicate in Tabella 3. Solo il 24.8% dei partecipanti allo studio non aveva mai avuto in precedenza un Episodio Depressivo Maggiore, circa la metà dei pazienti aveva comorbidità non psichiatriche (ipertensione, ipercolesterolemia) mentre la maggior parte dei partecipanti aveva come codiagnosi psichiatrica un Disturbo d'Ansia. La maggior parte dei pazienti non aveva mai effettuato tentativi di suicidio (90%) e, la gravità clinica riscontrata tramite il CGI-S e la scala Hamilton mostra punteggi medi riferibili alla presenza di una sintomatologia moderata nella maggior parte dei pazienti. Infine i dati sulla qualità di vita indicano che in media il campione al T0 mostra un punteggio alla VAS di 43.72 (range previsto dalla scala come "migliore stato di salute immaginabile" punteggio 100, e come "peggiore stato di salute immaginabile" punteggio 0).

Tabella 3 Le caratteristiche cliniche e l'HR-QoL del campione al T0 (N=137)

La tabella riporta le caratteristiche cliniche dei pazienti, alla visita di arruolamento, ed i punteggi ottenuti alle scale cliniche che misurano i sintomi depressivi e la loro gravità. Sono anche indicati i punteggi relativi alla valutazione della qualità della vita correlata allo stato di salute.

| | N (%) |
|------------------------|--------------|
| N° tot pazienti | 137 (100) |
| Diagnosi | |
| Episodi ricorrenti | 88 (64.23) |

| | |
|---|-----------------------|
| Episodio singolo | 49 (35.77) |
| Comorbidità | |
| Iperensione | 27 (19.71) |
| Ipercolesterolemia | 24 (17.52) |
| Diabete Mellito | 6 (4.38) |
| Patologie cardiache | 6 (4.38) |
| Cancro | 5 (3.65) |
| Patologie tiroidee | 3 (2.19) |
| Epatite | 2 (1.46) |
| Artrite | 2 (1.46) |
| Asma | 2 (1.46) |
| Codiagnosi di disturbi mentali¹ | |
| Disturbi d'ansia | 76 (55.47) |
| Disturbi del sonno | 37 (27.01) |
| Disturbi di personalità | 18 (13.14) |
| Disturbi sessuali | 2 (1.46) |
| Disturbi da abuso di sostanze | 2 (1.46) |
| Disturbi del neurosviluppo | 1 (0.73) |
| Schizofrenia | 1 (0.73) |
| Disturbo bipolare | 1 (0.73) |
| Anoressia | 1 (0.73) |
| Onset dei sintomi di Depressione maggiore | |
| Più di 6 anni prima | 38 (27.74) |
| 3-6 anni prima | 14 (10.22) |
| 1-3 anni prima | 24 (17.52) |
| 6 mesi-1 anno prima | 23 (16.79) |
| Meno di 6 mesi | 38 (27.74) |
| Numero di episodi acuti² | |
| 0 | 34 (24.82) |
| 1-3 | 54 (39.42) |
| ≥4 | 49 (35.77) |
| Numero di tentativi di suicidio | |
| 0 | 123 (89.78) |
| 1 | 11 (8.03) |
| 2 | 1 (0.73) |
| >2 | 2 (1.46) |
| Depressione nella famiglia del paziente | |
| Si | 59 (43.07) |
| Tempo dall'inizio dell'episodio depressivo | |
| Media (SD) | 240.55 (516.72) |
| Mediana (Min-Max) | 120.00 (60.00-300.00) |
| CGI-S³ – N (%) | |
| 0 | 0 (0.00) |
| 1 | 2 (1.46) |
| 2 | 3 (2.19) |
| 3 | 36 (26.28) |
| 4 | 66 (48.18) |
| 5 | 23 (16.79) |

| | |
|--|---------------------|
| 6 | 7 (5.11) |
| 7 | 0 (0.00) |
| Punteggi alla Hamilton (HRDS)⁴ | |
| Media (SD) | 19.64 (7.52) |
| Mediana (Min-Max) | 19.00 (2.00-40.00) |
| QIDS-SR16⁵ | |
| Media (SD) | 18.23 (7.96) |
| Mediana (Min-Max) | 18.00 (0.00-36.00) |
| EQ-5D VAS | |
| Media (SD) | 43.72 (21.12) |
| Mediana (Min-Max) | 50.00 (0.00-100.00) |
| EQ-5D utility score | |
| Media (SD) | 0.78 (0.11) |
| Mediana (Min-Max) | 0.80 (0.36-1.00) |

1 Convalidato con MINI (DSM-5).

2 Numero di episodi di Depressione maggiore acuta prima dell'ultimo.

3 Scala CGI-S (Clinical Global Impression - Severity); maggiore è il punteggio, peggiore è la condizione del paziente: punteggio 0 = Non valutato, 1 = Normale (assenza di malattia psicotica), 7 = Tra i pazienti più gravemente malati.

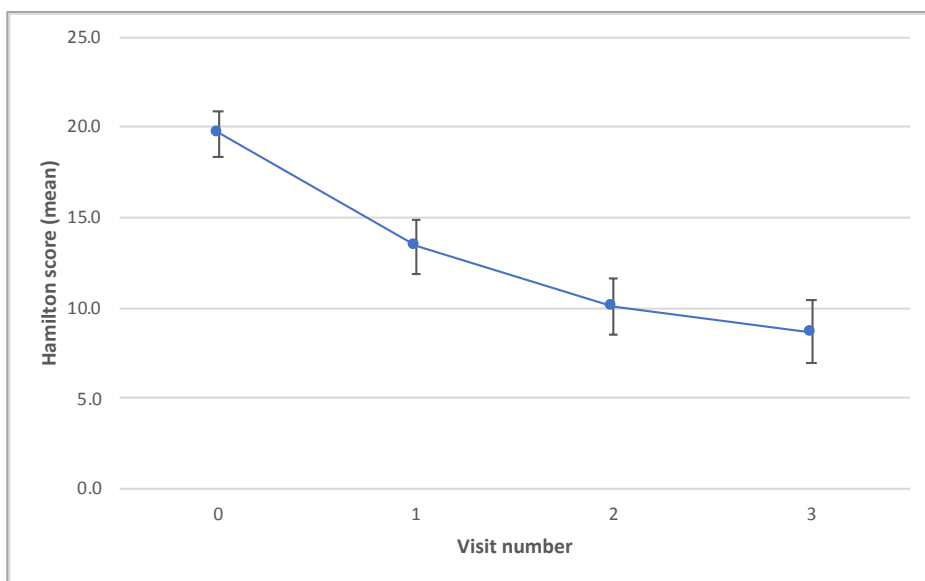
4 Punteggio Hamilton (Hamilton Rating Scale for Depression), più alto è il punteggio, peggiore è la condizione del paziente: punteggio ≤ 7 = assenza di malattia, punteggio ≥ 25 = pazienti gravemente malati.

5 QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology). Valutazione del punteggio di gravità: 1-5 = nessuna depressione, 6-10 = depressione lieve, 11-15 = depressione moderata, 16-20 = depressione grave, 21-27 = depressione molto grave.

4.2 I risultati del follow-up

Durante le visite di follow-up, i punteggi alle scale CGI-S e HRSD hanno mostrato una tendenza decrescente. Più in dettaglio, il punteggio HRDS medio [IC 95%] passa da un punteggio di 19.64 [18.37;20.91] alla visita al T0, fino ad un punteggio di 8.68 [6.97;10.39] all'ultima visita di follow-up o T3 ($p < 0.0001$) (Figura 3).

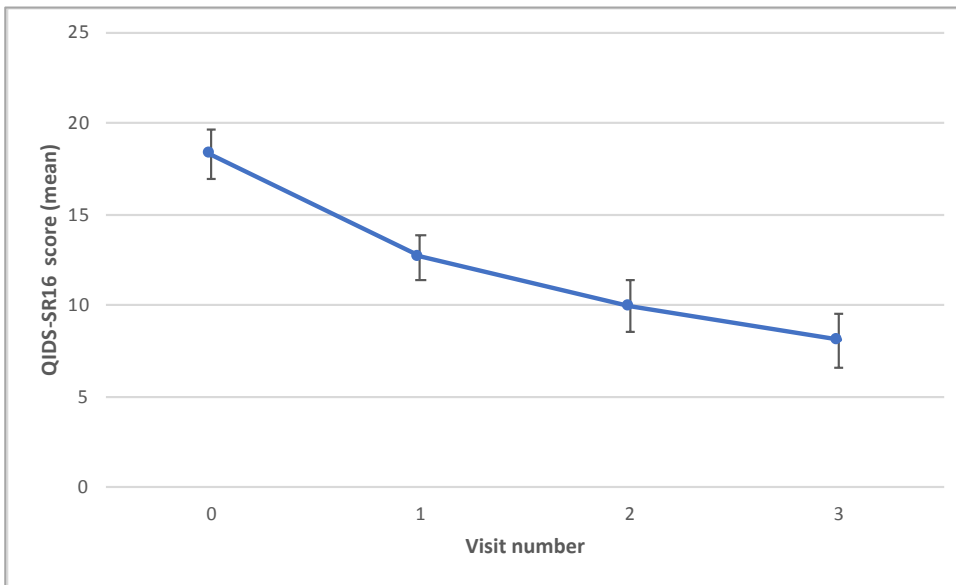
Figura 3 Distribuzione dei punteggi alla scala HRDS nel corso del longitudinale



Il clinico attraverso la scala HRDS ha indicato, nel tempo, punteggi con gravità sintomatologica media decrescente.

Dal punto di vista del paziente la sintomatologia depressiva media, ottenuta tramite il questionario autosomministrato QIDS-SR16, ha mostrato lo stesso trend decrescente: con un punteggio più alto 18.23 [16.88;19.57] alle prime visite e sempre minore durante i follow-up, fino ad arrivare ad un punteggio di 8.04 [6.51;9.57] all'ultima visita ($p < 0.0001$) (Figura 4).

Figura 4 Distribuzione dei punteggi al questionario QIDS-SR16 nel corso del longitudinale



Anche l'andamento dei punteggi all'EQ-5D VAS (Figura 5) e all'EQ-5D Utility (Figura 6) hanno confermato un migliore stato di salute generale percepito dai pazienti durante il periodo di follow-up. In particolare il punteggio è variato da 0.78 [0.76;0.80] al T0, sino a 0.89 [0.87;0.91] al T3 ad un anno. Globalmente al questionario EQ-5D un incremento del punteggio corrisponde un incremento della qualità di vita percepita relata alla salute.

Figura 5 Distribuzione dei punteggi alla EQ-5D VAS nel corso del longitudinale

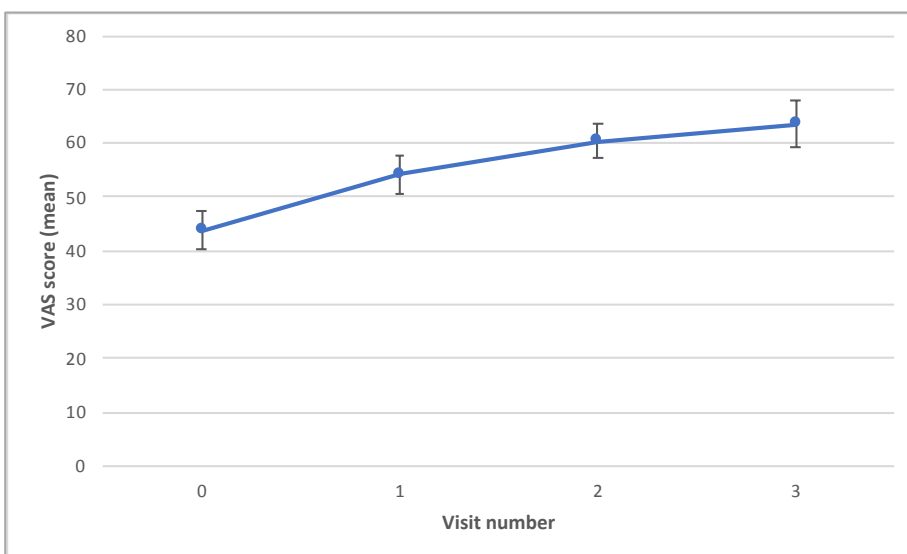
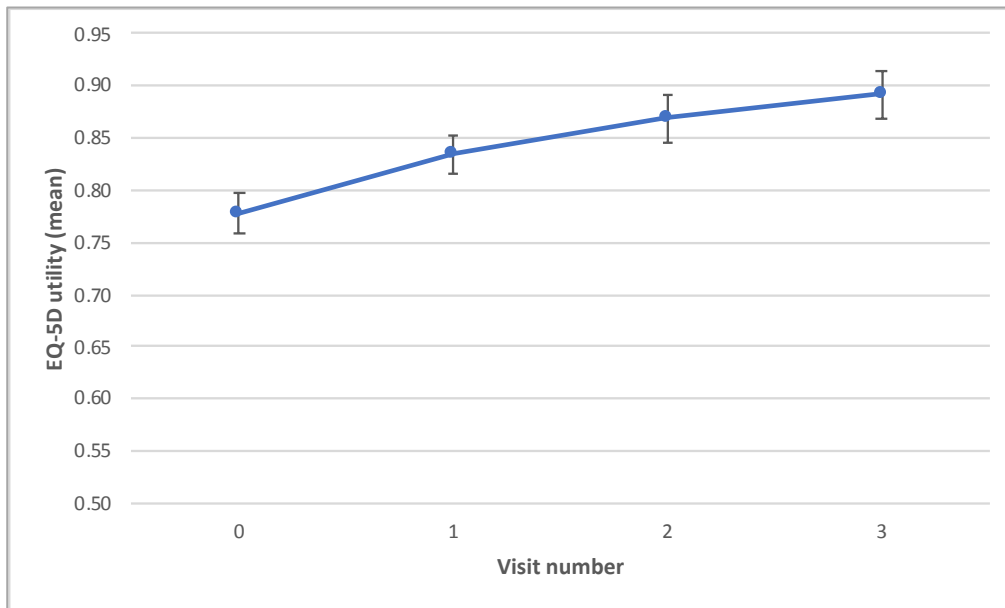


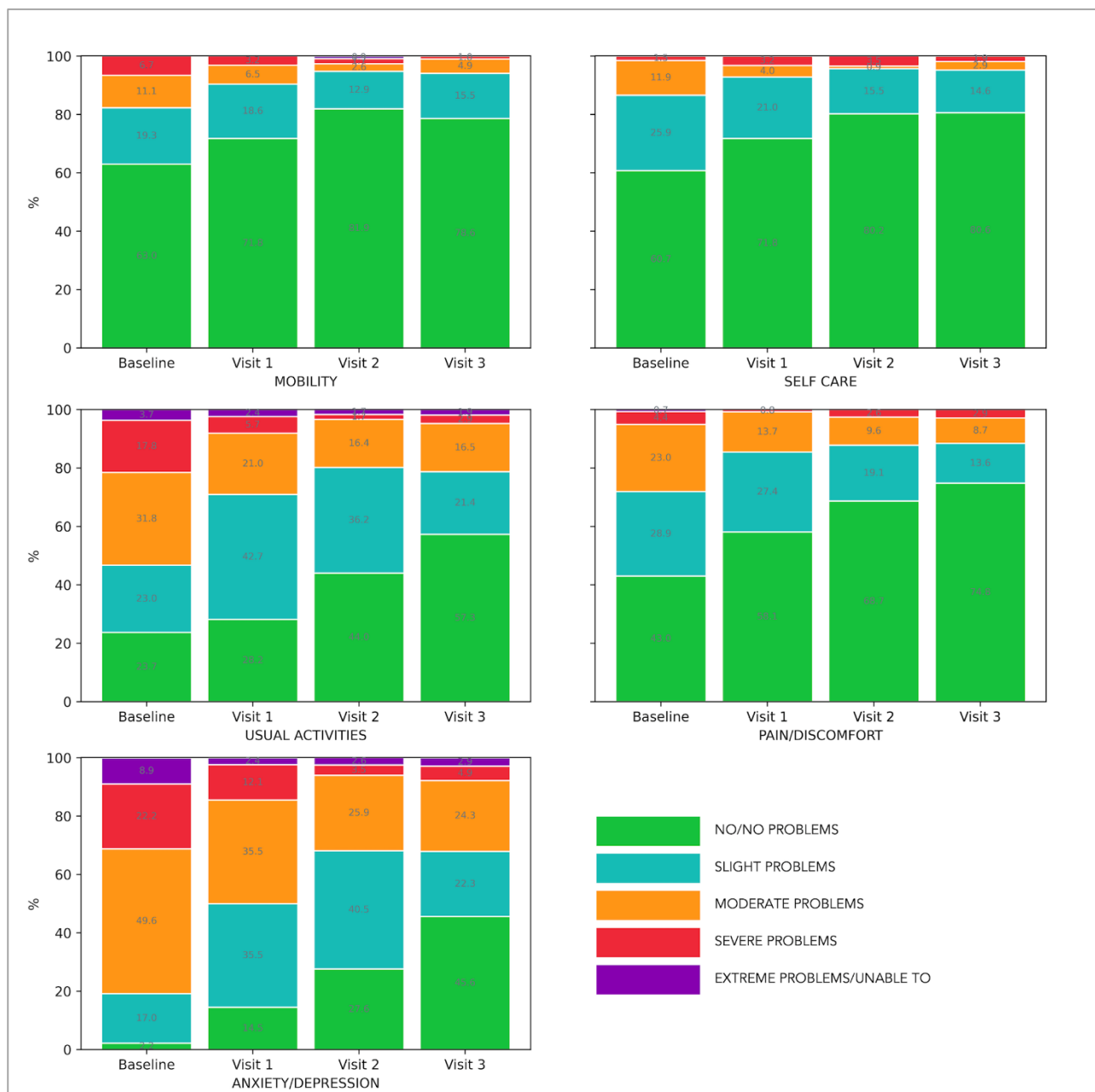
Figura 6 Distribuzione dei punteggi EQ-5D Utility nel corso del longitudinale



Il punteggio di EQ-5D Utility ha mostrato un miglioramento significativo ($p < 0.0001$) dello stato di salute percepito dai pazienti durante il longitudinale.

Anche i singoli domini EQ-5D hanno riportato miglioramenti significativi durante il periodo di follow-up. In particolare, al dominio ansia/depressione la maggior parte dei pazienti (97.7%) ha segnalato problemi di ansia o depressione al T0, tuttavia questa percentuale è progressivamente diminuita fino al 54.4% al termine del T3 (Figura 7).

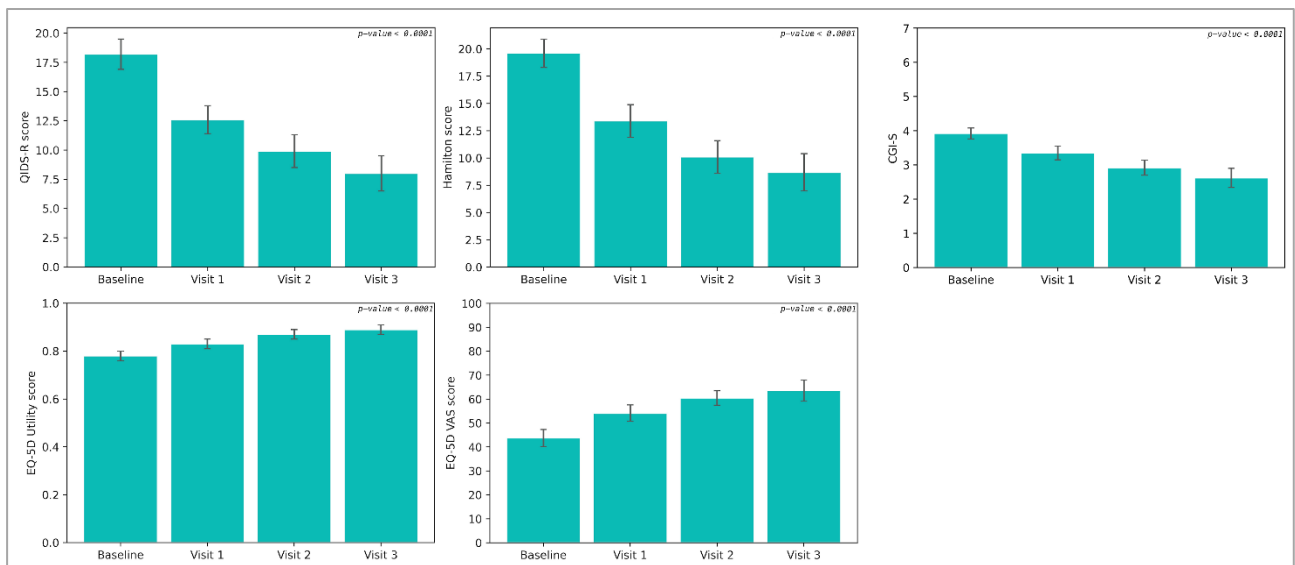
Figura 7 Distribuzione dei singoli domini dell'EQ-5D nel corso del longitudinale



Riassumendo, come visibile in Figura 8, lo stato di salute dei pazienti inclusi nel presente studio è variato nel tempo, la direzione del cambiamento è evidenziabile sia da una prospettiva puramente clinica, dai punteggi alle scale HDRS e CGI-S, completate dai medici a ciascun time point, che mostrano un trend decrescente (ovvero minor gravità clinica nel tempo) sia dal punto di vista dei pazienti, che ai questionari autosomministrati segnalano un cambiamento positivo nella sintomatologia depressiva percepita (il questionario QIDS-SR16 ha punteggi in decrescita che

indicano una risoluzione dei sintomi depressivi percepiti). Infine il costrutto generale “qualità di vita relata alla salute” indagata tramite il questionario EQ-5D ha mostrato un dato medio in crescita (punteggi con trend in crescita indicano un miglioramento dello stato di salute percepito). Nel complesso dunque, è stato riscontrato un generale miglioramento dello stato di salute (Figura 8).

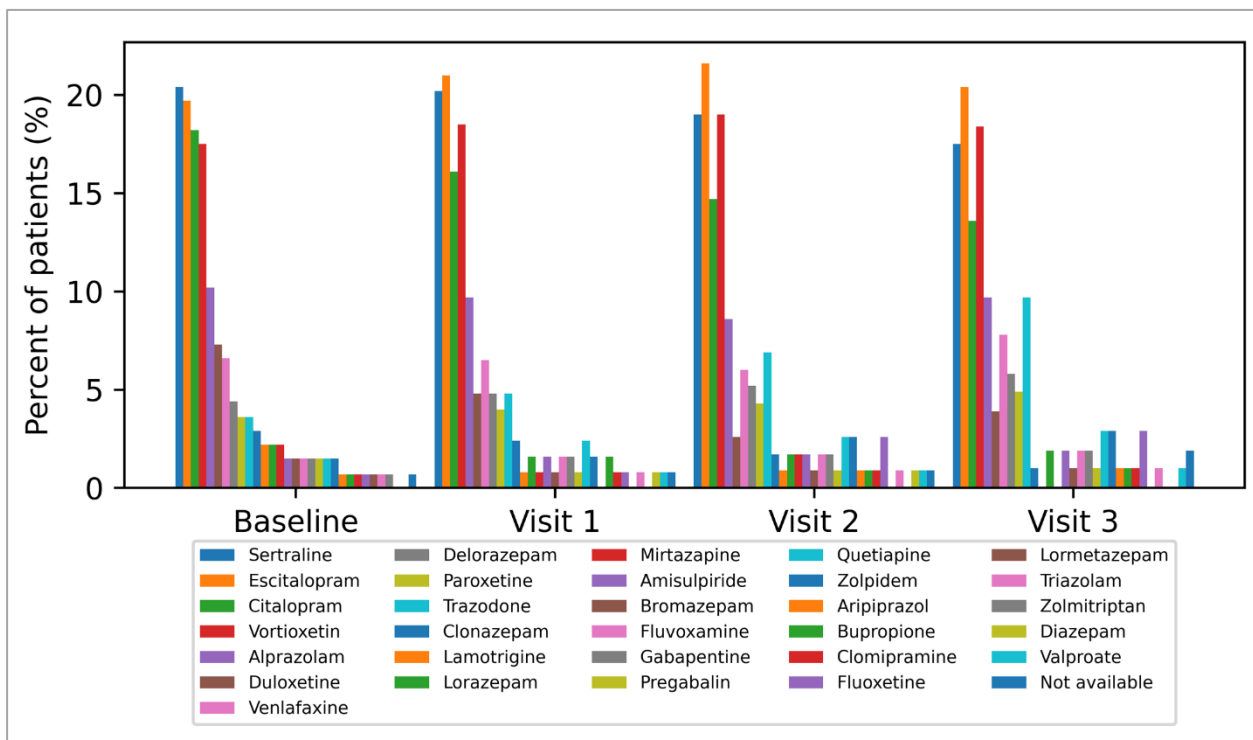
Figura 8 Scale cliniche (HDRS, CGI), self report sulla sintomatologia depressiva (QIDS-SR) e qualità di vita (EQ-5D-VAS, EQ-5D-utility) durante il longitudinale



4.3 Il consumo delle risorse sanitarie e la perdita di produttività/attività del vivere quotidiano

Dopo 3 mesi dalla visita di arruolamento, al T1, il 92% dei pazienti ha riportato di aver attivato un trattamento farmacologico mentre a 6 mesi, al T2, la percentuale è leggermente diminuita all'88%. All'ultima visita di follow-up, o T3, il numero di pazienti che assumevano antidepressivi era simile al numero riscontrato in baseline (T0): il 92.3% dei pazienti assumevano almeno un trattamento farmacologico per la Depressione maggiore. La classe di farmaci più frequentemente utilizzata dai pazienti ad ogni visita era quella degli SSRI (Figura 9).

Figura 9 L'andamento dell'utilizzo della terapia farmacologica durante il longitudinale



Molti pazienti al trascorrere dell'osservazionale hanno modificato la propria terapia farmacologica: il 27.4% di pazienti ha riportato un cambiamento di trattamento nei primi 3 mesi, il 25.3% tra il 3° e il 6° mese e il 22.3% tra il 6° e il 12° mese. La motivazione che ha portato i clinici a modificare la terapia farmacologica dei propri pazienti, durante i primi 6 mesi di follow-up, è stata principalmente l'inefficacia riscontrata o riportata dal paziente (88.2% e 69% rispettivamente alla visita 1 e 2),

mentre negli ultimi 6 mesi di follow-up, la motivazione che ha portato al cambiamento della terapia farmacologica sono stati gli eventi avversi riportati dai pazienti (63.6%).

I risultati sui consumi di tutte le altre risorse sanitarie per Depressione maggiore sono riportate nella Tabella 4.

Tabella 4 Il consumo delle risorse sanitarie durante il longitudinale

| Risorse sanitarie | Baseline (N=137) | Visita 1 (N=124) | Visita 2 (N=116) | Visita 3 (N=103) |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Visite specialistiche | | | | |
| N di pazienti (%) | 29 (21.17) | 10 (8.06) | 7 (6.03) | 3 (2.91) |
| Media [95% CI] | 0.58 [0.16;0.99] | 0.11 [-0.04;0.26] | 0.11 [-0.06;0.28] | 0.01 [0.00;0.02] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |
| Visite dal medico di base¹ | | | | |
| N di pazienti (%) | 5 (3.65) | 1 (0.81) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |
| Media [95% CI] | 0.06 [0.00;0.12] | 0.00 [0.00;0.01] | 0.00 [0.00;0.00] | 0.00 [0.00;0.00] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |
| Sessioni di psicoterapia (di qualsiasi tipo) | | | | |
| N di pazienti (%) | 43 (31.39) | 52 (41.94) | 45 (38.79) | 40 (38.83) |
| Media [95% CI] | 2.15 [1.47;2.83] | 1.38 [0.64;2.13] | 1.05 [0.74;1.35] | 0.94 [0.65;1.22] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-2.00) | 0.00 (0.00-1.33) | 0.00 (0.00-2.00) | 0.00 (0.00-1.67) |
| Tests diagnostici² | | | | |
| N di pazienti (%) | 49 (35.77) | 28 (22.58) | 13 (11.21) | 7 (6.80) |
| Media [95% CI] | 0.43 [0.32;0.54] | 0.09 [0.06;0.13] | 0.04 [0.02;0.06] | 0.01 [0.00;0.02] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-1.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |
| Sessioni di psicoterapia (di gruppo, psicoterapia familiare) | | | | |
| N di pazienti (%) | 3 (2.19) | 1 (0.81) | 4 (3.45) | 2 (1.94) |
| Media [95% CI] | 0.01 [0.00;0.03] | 0 [0.00;0.01] | 0.01 [0.00;0.02] | 0.01 [0.00;0.03] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |
| Visite effettuate³ | | | | |
| N di pazienti (%) | 58 (42.34) | 92 (74.19) | 66 (56.90) | 63 (61.17) |
| Media [95% CI] | 0.34 [0.24;0.45] | 0.8 [0.57;1.02] | 0.51 [0.37;0.65] | 0.52 [0.38;0.65] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.33) | 0.67 (0.00-1.00) | 0.33 (0.00-0.67) | 0.33 (0.00-0.67) |
| Altre risorse sanitarie⁴ | | | | |
| N di pazienti (%) | 13 (9.49) | 19 (15.32) | 15 (12.93) | 14 (13.59) |
| Media [95% CI] | 0.07 [0.01;0.12] | 0.16 [0.06;0.27] | 0.11 [0.03;0.19] | 0.09 [0.00;0.17] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |
| Ospedalizzazioni/Day hospital⁵ | | | | |
| N di pazienti (%) | 5 (3.65) | 14 (11.29) | 6 (5.17) | 5 (4.85) |
| Media [95% CI] | 0.10 [-0.01;0.21] | 0.40 [0.12;0.68] | 0.22 [0.03;0.42] | 0.13 [-0.02;0.28] |
| Mediana (IQR) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) | 0.00 (0.00-0.00) |

1 Medico di famiglia

2 Esami del sangue e/o strumentali.

3 Con psichiatra o altri operatori sanitari.

4 Colloquio con un familiare; intervento individuale sulle abilità di base; incontro con unità sanitaria/altra unità; incontro sui casi clinici all'interno dell'unità; somministrazione di farmaci.

5 Day hospital, Ricovero, Residenziale, Semiresidenziale, stimati includendo solo i pazienti con almeno un ricovero ospedaliero.

I dati mostrano una diminuzione complessiva sia in termini di pazienti che accedono alle risorse sia come numero di occorrenze per paziente, indipendentemente dalla tipologia di servizi sanitari. L'utilizzo dei test diagnostici diminuisce sia in termini di pazienti che hanno eseguito almeno un test diagnostico, dal 36% al 6.8%, sia in termini di frequenza, con un numero medio per paziente-mese da 0.43 a 0.01. Durante i 12 mesi del longitudinale la percentuale di pazienti che hanno svolto visite mediche specialistiche diminuisce nel tempo (da 21.17% al T0 a 2.91% al T3) così come decrescono le visite dal medico di base (da 3.65% al T0 a 0% al T3). Trend diverso sembra avere la percentuale di pazienti che svolgono sedute di psicoterapia che aumenta nel tempo per poi ridursi al T3 rimanendo comunque una percentuale maggiore rispetto alla baseline (31.39% al T0, 41.94% al T1, 38.79% al T2, 38.83% al T3).

Il consumo di alcune risorse sanitarie aumenta nel corso dei follow-up (nei termini di percentuale di pazienti che utilizzano tali risorse), più in dettaglio: il numero di ricoveri passa dal 3.65% del T0 al 11.29% al T1 (valore massimo), per poi scendere al 5.17% al T2 e al 4.85% al T3; e così anche le visite effettuate con lo psichiatra e/o gli altri operatori sanitari aumentano nel tempo passando da 42.34% al T0 fino al 61.17% al T3.

I risultati sulla perdita di produttività dei pazienti e dei loro caregiver a causa della Depressione maggiore sono riportate nella Tabella 5. La perdita di produttività decresce nel tempo, al T0 la percentuale di pazienti che perdevano almeno un giorno di produttività erano circa la metà (51.91%), mentre al T3 si riducono al 18.99%. La percentuale di persone che non riesce a svolgere le attività del vivere quotidiano passano dal 57.78% al T0 al 24.27% al T3. Ed infine la percentuale di caregiver che, a causa della sintomatologia depressiva dei pazienti, perdono giornate di produttività passa dal 6.67% al T0 fino allo 0% al T3.

Tabella 5 La perdita di produttività/attività del vivere quotidiano per pazienti e caregiver

| | Baseline (N=137) | Visita 1 (N=124) | Visita 2 (N=116) | Visita 3 (N=103) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Pazienti che perdono ≥ 1 giorno/i di produttività | | | | |
| N (%) | 54 (51.91) | 33 (36.26) | 13 (16.05) | 15 (18.99) |
| Media dei giorni/paziente- mese di produttività persa ¹ | 4.73 | 3.20 | 2.20 | 1.34 |
| Media dei giorni/paziente- mese di produttività persa ² | 13.49 | 15.27 | 21.28 | 13.80 |
| Pazienti che perdono ≥1 giorno/i di attività del vivere quotidiano | | | | |
| N (%) | 78 (57.78) | 51 (41.13) | 28 (24.14) | 25 (24.27) |
| Media dei giorni/paziente- mese persi nello svolgimento delle attività usuali ¹ | 8.88 | 5.72 | 3.59 | 2.31 |
| Media dei giorni/paziente- mese persi nello svolgimento delle attività usuali ³ | 17.62 | 16.13 | 15.43 | 11.31 |
| Caregiver che perdono ≥ 1 giorno/i di produttività | | | | |
| N (%) | 9 (6.67) | 3 (2.42) | 1 (0.86) | 0 (0.00) |
| Media dei giorni/caregiver - mese di produttività persa ¹ | 0.16 | 0.05 | 0.01 | 0.00 |
| Media dei giorni/caregiver- mese di produttività persa ⁴ | 2.79 | 2.00 | 1.00 | - |
| Caregiver con lavoro pagato, N (%) | 8 (88.89) | 3 (100.00) | 1 (100.00) | 0 (0.00) |
| Uso di permessi per il lavoro da parte dei caregiver, N (%) | 2 (22.22) | 1 (33.33) | 0 (0.00) | 0 (0.00) |

1 Stimato in tutto il campione.

2 Tra i pazienti che perdono produttività.

3 Tra i pazienti che perdono giorni di attività abituali.

4 Tra i caregiver che perdono giorni di produttività.

La percentuale di pazienti che hanno perso giorni di produttività è diminuita durante il periodo di follow-up, dal 51.9% al 19.0% come giorni medi/paziente-mese. La percentuale di pazienti che ha perso giorni di attività abituale era più alta alla baseline (57.8%) ed è diminuita durante l'anno osservato (24.3%). La media dei giorni/paziente-mese dedicata alle normali attività quotidiane è diminuita da 8.88 a 2.31 durante il follow-up. All'arruolamento è stata anche osservata una percentuale maggiore di pazienti con alcuni problemi di produttività (es. presenteismo al lavoro,

giorni di produttività persi) con un andamento decrescente durante le visite di follow-up (Tabella 6).

Tabella 6 Presenteismo durante le attività lavorative nell'arco del longitudinale

| | Baseline N (%) | Visita 1 N (%) | Visita 2 N (%) | Visita 3 N (%) |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Problemi di concentrazione a lavoro | | | | |
| Mai (circa) | 16 (11.68) | 18 (14.52) | 36 (31.03) | 26 (25.24) |
| Qualche volta | 42 (30.66) | 47 (37.90) | 32 (27.59) | 43 (41.75) |
| Spesso | 33 (24.09) | 16 (12.90) | 7 (6.03) | 5 (4.85) |
| Sempre (circa) | 8 (5.84) | 3 (2.42) | 3 (2.59) | 3 (2.91) |
| Non applicabile | 9 (6.57) | 10 (8.06) | 10 (8.62) | 8 (7.77) |
| Missing | 29 (21.17) | 30 (24.19) | 28 (24.14) | 18 (17.48) |
| Bisogno di rallentare durante le attività lavorative | | | | |
| Mai (circa) | 24 (17.52) | 27 (21.77) | 39 (33.62) | 37 (35.92) |
| Qualche volta | 35 (25.55) | 38 (30.65) | 27 (23.28) | 31 (30.10) |
| Spesso | 29 (21.17) | 14 (11.29) | 9 (7.76) | 6 (5.83) |
| Sempre (circa) | 12 (8.76) | 5 (4.03) | 3 (2.59) | 3 (2.91) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 30 (21.90) | 31 (25.00) | 29 (25.00) | 19 (18.45) |
| Bisogno di fare pause a lavoro | | | | |
| Mai (circa) | 35 (25.55) | 41 (33.06) | 52 (44.83) | 56 (54.37) |
| Qualche volta | 37 (27.01) | 29 (23.39) | 19 (16.38) | 14 (13.59) |
| Spesso | 21 (15.33) | 10 (8.06) | 6 (5.17) | 4 (3.88) |
| Sempre (circa) | 7 (5.11) | 4 (3.23) | 1 (0.86) | 2 (1.94) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 30 (21.90) | 31 (25.00) | 29 (25.00) | 20 (19.42) |
| Problemi nel prendere decisioni a lavoro | | | | |
| Mai (circa) | 28 (20.44) | 41 (33.06) | 46 (39.66) | 50 (48.54) |
| Qualche volta | 34 (24.82) | 26 (20.97) | 23 (19.83) | 21 (20.39) |
| Spesso | 29 (21.17) | 11 (8.87) | 7 (6.03) | 4 (3.88) |
| Sempre (circa) | 8 (5.84) | 5 (4.03) | 2 (1.72) | 2 (1.94) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 31 (22.63) | 32 (25.81) | 29 (25.00) | 19 (18.45) |
| Bisogno di posporre le attività lavorative | | | | |
| Mai (circa) | 45 (32.85) | 50 (40.32) | 58 (50.00) | 57 (55.34) |
| Qualche volta | 28 (20.44) | 22 (17.74) | 15 (12.93) | 13 (12.62) |
| Spesso | 19 (13.87) | 8 (6.45) | 4 (3.45) | 4 (3.88) |
| Sempre (circa) | 8 (5.84) | 4 (3.23) | 1 (0.86) | 3 (2.91) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 30 (21.90) | 31 (25.00) | 29 (25.00) | 19 (18.45) |
| Altri hanno svolto il mio lavoro | | | | |
| Mai (circa) | 65 (47.45) | 68 (54.84) | 67 (57.76) | 60 (58.25) |
| Qualche volta | 22 (16.06) | 10 (8.06) | 7 (6.03) | 11 (10.68) |
| Spesso | 8 (5.84) | 3 (2.42) | 3 (2.59) | 3 (2.91) |

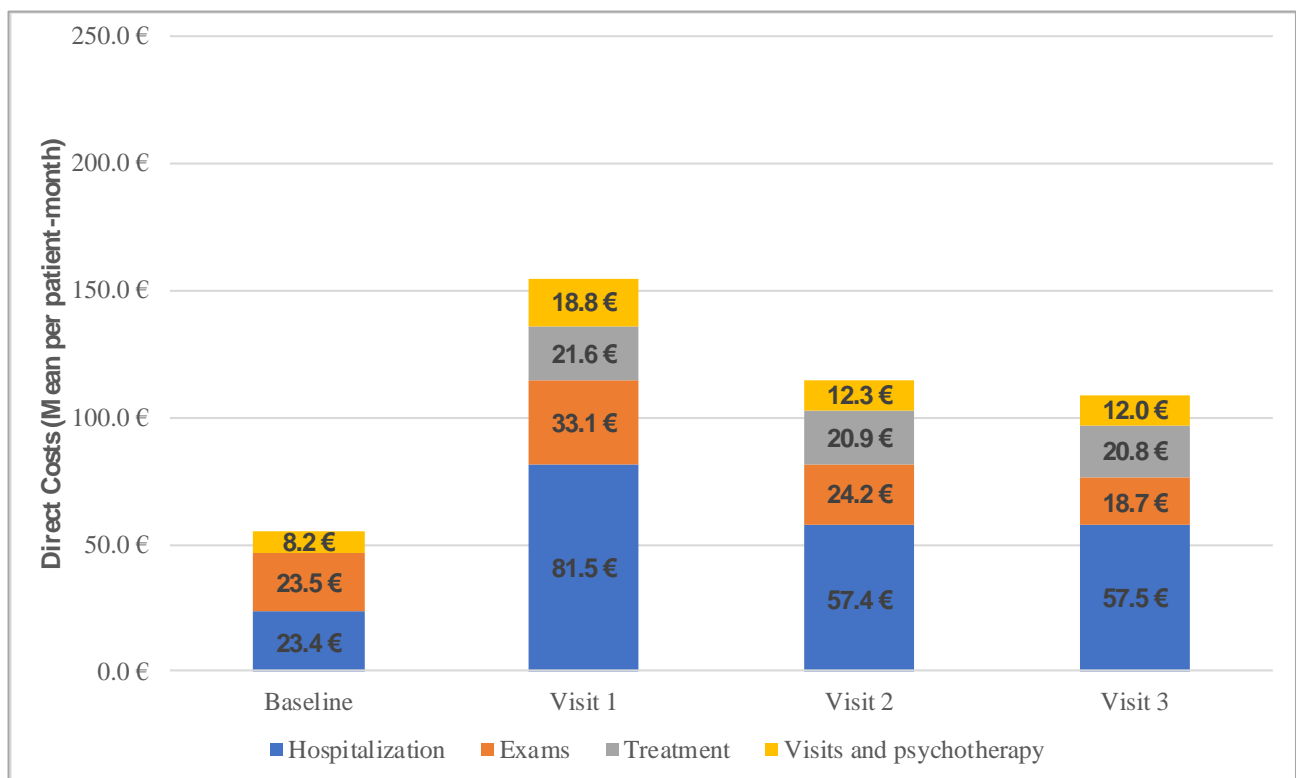
| | | | | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Sempre (circa) | 5 (3.65) | 3 (2.42) | 1 (0.86) | 3 (2.91) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 30 (21.90) | 31 (25.00) | 29 (25.00) | 19 (18.45) |
| Altri problemi a lavoro | | | | |
| Mai (circa) | 53 (38.69) | 49 (39.52) | 51 (43.97) | 50 (48.54) |
| Qualche volta | 20 (14.60) | 9 (7.26) | 4 (3.45) | 5 (4.85) |
| Spesso | 13 (9.49) | 7 (5.65) | 4 (3.45) | 5 (4.85) |
| Sempre (circa) | 4 (2.92) | 0 (0.00) | 1 (0.86) | 2 (1.94) |
| Non applicabile | 7 (5.11) | 9 (7.26) | 9 (7.76) | 7 (6.80) |
| Missing | 40 (29.20) | 50 (40.32) | 47 (40.52) | 34 (33.01) |

4.4 I costi

Il campione ha mostrato un maggiore consumo di risorse durante i primi 3 mesi dopo l'arruolamento, quantificato in 154.9 € per paziente-mese. Durante il periodo di osservazione, i costi diminuiscono a 114.7 € per paziente al mese nel periodo dal 3° al 6° mese e a 108.9 € per paziente al mese nel periodo dal 6° al 12° mese.

I costi principali sostenuti sono quelli relativi a: ricoveri ospedalieri, day hospital o ricoveri in strutture residenziali, rappresentando oltre il 50.0% delle spese mediche totali riscontrate durante lo studio prospettico. I costi dei ricoveri, dei day hospital o di cure residenziali e dei trattamenti farmacologici sono rimasti pressoché costanti nel follow-up (Figura 10).

Figura 10 Spese mediche dirette complessive



Sono diminuiti nel tempo i costi per lo svolgimento dei test diagnostici (dal 42.66% al T0 al 17.17% al T3), delle visite cliniche e delle sessioni di psicoterapia (dal 14.81% al 10.98%).

I costi indiretti totali sono diminuiti da € 386.3 per paziente al mese al momento dell'arruolamento, a 261.6 €, 179.9 € e 109.5 € rispettivamente dopo 3, 6 e 12 mesi (Tabella 7).

Tabella 7 Costi diretti e indiretti per paziente/mese (€) nel corso del longitudinale

| | Visita 0 (N=137) | Visita 1 (N=124) | Visita 2 (N=116) | Visita 3 (N=103) |
|---|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Costi medici diretti¹ | | | | |
| Ospedalizzazioni, DH o residenziale | 23.43 (42.53%) | 81.51 (52.60%) | 57.39 (50.03%) | 57.47 (52.78%) |
| Tattamento farmacologico | NA* | 21.60 (13.94%) | 20.86 (18.18%) | 20.76 (19.07%) |
| Test diagnostici | 23.50 (42.66%) | 33.07 (21.34%) | 24.20 (21.10%) | 18.69 (17.17%) |
| Visite cliniche e psicoterapia | 8.16 (14.81%) | 18.87 (12.18%) | 12.26 (10.69%) | 11.96 (10.98%) |
| Costi medici diretti totali | 55.09 | 154.95 | 114.71 | 108.88 |
| Costi indiretti totali | 386.28 | 261.60 | 179.86 | 109.48 |

1 I costi medici diretti comprendono le seguenti "voci di costo" (successivamente indicate in tabella): Ospedalizzazioni, DH o residenziale, Tattamento farmacologico, Test diagnostici, Visite cliniche e psicoterapia

È stata svolta un'analisi univariata da cui emerge che il numero di precedenti episodi di Depressione maggiore, i punteggi al questionario QIDS-SR16 ed i punteggi alla scala clinica HRSD erano significativamente associati ai costi diretti totali. Più in dettaglio, un numero maggiore di episodi depressivi precedentemente avuti e punteggi più alti al questionario QIDS-SR16 e alla scala clinica HRSD alla baseline, erano associati a costi diretti complessivi più elevati.

Nell'analisi multivariata emerge che avere avuto più di 4 di episodi depressivi (precedenti all'attuale) ed i punteggi al questionario self report QIDS-SR16 erano gli unici due parametri significativamente associati a costi diretti complessivi più elevati (Tabella 8).

Tabella 8 Fattori alla baseline che influenzano i costi diretti, coefficienti di regressione univariati e multivariati

| Variabili | Univariate regression models | | Multivariate stepwise regression | |
|---|------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
| | Coefficiente [CI 95%] | p-value | Coefficiente [CI 95%] | p-value |
| <i>Età</i> | 2.10 [-2.11; 6.31] | 0.326 | | |
| <i>Sesso (Maschi vs. Femmine)</i> | 20.71 [-81.31; 122.73] | 0.689 | | |
| <i>Episodi: ricorrente vs. singolo</i> | 75.85 [-24.93; 176.64] | 0.139 | | |
| <i>Disturbi d'ansia</i> | -55.50 [-153.03; 42.04] | 0.262 | | |
| <i>Disturbi del sonno</i> | 66.27 [-42.84; 175.38] | 0.232 | | |
| <i>Disturbi di personalità</i> | 102.11 [-41.00; 245.22] | 0.161 | | |
| <i>Onset sintomatologico (6-1 aa vs >6 aa)</i> | -11.36 [-141.31; 118.59] | 0.863 | | |
| <i>Onset sintomatologico (1aa-6m vs >6 aa)</i> | -86.64 [-203.70; 30.42] | 0.146 | | |
| <i>Numero di episodi (1-3 vs 0)</i> | 5.92 [-116.53; 128.36] | 0.924 | 10.14 [-109.68;129.96] | 0.867 |
| <i>Numero di episodi (>4 vs 0)</i> | 129.61 [4.77; 254.44] | 0.042 | 129.71 [7.59;251.83] | 0.038 |
| <i>CGI 2 vs 1</i> | -25.23 [-538.75; 488.29] | 0.923 | | |
| <i>CGI 3 vs 1</i> | -26.63 [-435.30; 382.04] | 0.898 | | |
| <i>CGI 4 vs 1</i> | 52.45 [-351.30; 456.21] | 0.798 | | |
| <i>CGI 5 vs 1</i> | 5.90 [-408.81; 420.60] | 0.978 | | |
| <i>CGI 6 vs 1</i> | 283.83 [-167.20; 734.86] | 0.215 | | |
| <i>QIDS-SR16 score</i> | 8.05 [2.06; 14.03] | 0.009 | 7.92 [2.02;13.82] | 0.009 |
| <i>HRSD</i> | 7.70 [1.33; 14.07] | 0.018 | | |
| <i>EQ-5D VAS</i> | -1.36 [-3.70; 0.97] | 0.251 | | |

4.5 Un confronto: qualità di vita percepita in popolazione generale ed in pazienti con Depressione maggiore

Un set di valori relativo alla qualità di vita relata agli stati di salute specifico per l'Italia derivato dall'utilizzo del questionario EQ-5D è stato pubblicato nel 2013 (135). Questo set di valori del questionario EuroQol (EQ-5D), negli ultimi anni è stato riconosciuto e utilizzato in Italia, e non solo, per le sue capacità di descrivere, misurare e valutare facilmente la salute delle persone in diversi settori sanitari. I valori assegnati agli stati di salute sono stimati combinando le risposte al sistema descrittivo del questionario EQ-5D con un algoritmo basato sulle preferenze degli individui.

Al fine di stimare l'impatto della Depressione maggiore sui punteggi EQ-5D VAS e EQ-5D Utility comparandoli alla popolazione generale (comparandoli dunque ai dati di letteratura sopra citati e già pubblicati), è stata effettuata una specifica analisi statistica applicando un modello di regressione multivariata aggiustato per età e sesso.

I risultati sono divisi per fase del longitudinale: al T0 i dati relativi alle analisi sull'EQ-5D VAS sono riportati in Tabella 9, mentre i valori relativi alla regressione del punteggio EQ-5D Utility sono riportati in Tabella 10. I punteggi relativi alla qualità di vita percepita sia alla Visual Analog Scale (Coef. T0 -35.745, Coef. T1 -24.997, Coef. T2 -18.573, Coef. T3 -15.474) che al punteggio Utility (Coef. -0.142, Coef. T1 -0.083 Coef. T2 -0.048, Coef. T3 -0.025) mostrano valori inferiori nei pazienti con Depressione maggiore rispetto ai dati di popolazione, seppur con un gap decrescente nel corso del tempo.

Tabella 9 Modello di regressione multivariata alla baseline EQ-5D VAS.

| EQ-5D VAS | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. | Interval] |
|--|----------------|-----------|--------|--------------|------------|-----------|
| Età | -0.371 | 0.012 | -31.35 | 0.000 | -0.394 | -0.348 |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 1.985 | 0.416 | 4.78 | 0.000 | 1.170 | 2.800 |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -35.745 | 1.497 | -23.87 | 0.000 | -38.680 | -32.810 |

Tabella 10 Modello di regressione multivariata alla baseline EQ-5D Utility

| EQ-5D Utility | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. | Interval] |
|--|---------------|-----------|--------|--------------|------------|-----------|
| Età | -0.002 | 0.000 | -25.16 | 0.000 | -0.002 | -0.002 |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 0.028 | 0.002 | 11.37 | 0.000 | 0.023 | 0.033 |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -0.142 | 0.009 | -16.08 | 0.000 | -0.159 | -0.124 |

Al T1 i dati relativi alle analisi sull'EQ-5D VAS sono riportati in Tabella 11, mentre i valori relativi alla regressione del punteggio EQ-5D Utility sono riportati in Tabella 12.

Tabella 11 Modello di regressione multivariata al T1 EQ-5D VAS

| EQ-5D VAS | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. | Interval] |
|--|----------------|--------------|--------|--------------|------------|-----------|
| Età | -0.371 | 0.012 | -31.36 | 0.000 | -0.394 | -0.348 |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 1.914 | 0.415 | 4.61 | 0.000 | 1.101 | 2.728 |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -24.997 | 1.557 | -16.06 | 0.000 | -28.048 | -21.946 |

Tabella 12 Modello di regressione multivariata al T1 EQ-5D Utility

| EQ-5D Utility | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. | Interval] |
|--|---------------|--------------|--------|--------------|------------|-----------|
| Età | -0.002 | 0.000 | -25.23 | 0.000 | -0.002 | -0.002 |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 0.028 | 0.002 | 11.47 | 0.000 | 0.023 | 0.033 |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -0.083 | 0.009 | -9.02 | 0.000 | -0.101 | -0.065 |

Al T2 i dati relativi alle analisi sull'EQ-5D VAS sono riportati in Tabella 13, mentre i valori relativi alla regressione del punteggio EQ-5D Utility sono riportati in Tabella 14.

Tabella 13 Modello di regressione multivariata al T2 EQ-5D VAS

| EQ-5D VAS | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. Interval] | |
|--|----------------|--------------|--------|--------------|----------------------|--|
| Età | -0.371 | 0.012 | -31.47 | 0.000 | -0.394 -0.348 | |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 1.996 | 0.414 | 4.82 | 0.000 | 1.185 2.807 | |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -18.573 | 1.617 | -11.49 | 0.000 | -21.742 -15.403 | |

Tabella 14 Modello di regressione multivariata al T2 EQ-5D Utility

| EQ-5D Utility | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. Interval] | |
|--|---------------|--------------|--------|--------------|----------------------|--|
| Età | -0.002 | 0.000 | -25.06 | 0.000 | -0.002 -0.002 | |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 0.028 | 0.002 | 11.4 | 0.000 | 0.023 0.033 | |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -0.048 | 0.010 | -4.99 | 0.000 | -0.066 -0.029 | |

Al T3 i dati relativi alle analisi sull'EQ-5D VAS sono riportati in Tabella 15, mentre i valori relativi alla regressione del punteggio EQ-5D Utility sono riportati in Tabella 16.

Tabella 15 Modello di regressione multivariata al T3 EQ-5D VAS

| EQ-5D VAS | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. Interval] | |
|--|----------------|--------------|--------|--------------|----------------------|--|
| Età | -0.372 | 0.012 | -31.35 | 0.000 | -0.395 -0.349 | |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 1.889 | 0.417 | 4.53 | 0.000 | 1.072 2.706 | |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -15.474 | 1.710 | -9.05 | 0.000 | -18.825 -12.122 | |

Tabella 16 Modello di regressione multivariata al T3 EQ-5D Utility

| EQ-5D Utility | Coef. | Std. Err. | t | P>t | [95% Conf. Interval] | |
|--|---------------|--------------|--------|--------------|----------------------|--|
| Età | -0.002 | 0.000 | -25.22 | 0.000 | -0.002 -0.002 | |
| Sesso | | | | | | |
| <i>Femmine</i> | Reference | | | | | |
| <i>Maschi</i> | 0.028 | 0.002 | 11.42 | 0.000 | 0.023 0.033 | |
| Diagnosi | | | | | | |
| <i>Popolazione generale</i> | Reference | | | | | |
| <i>Disturbo depressivo maggiore</i> | -0.025 | 0.010 | -2.54 | 0.011 | -0.045 -0.006 | |

Considerando i coefficienti del modello di regressione multipla come coefficienti di regressione netti, questi ci dicono qualcosa relativamente alla variazione della qualità di vita percepita in corrispondenza della variazione dell'avere o meno una diagnosi di Depressione maggiore, tenendo costanti le altre variabili considerate (sesso, età). Avere una diagnosi di Depressione maggiore comporta in tutti i momenti del follow-up una qualità di vita percepita più bassa rispetto alla popolazione generale. Il trend della stima dei corrispondenti parametri di qualità di vita tuttavia va

nella direzione di una migliore qualità di vita percepita con il passare del tempo (dalla baseline fino al T3).

5 DISCUSSIONE

Il presente studio risponde ad un quesito aperto all'interno della letteratura internazionale: ottenere una descrizione dettagliata del carico socio-economico complessivo della Depressione maggiore in pazienti adulti italiani. Di interesse politico sanitario e clinico, infatti, è avere una visione più ampia e al contempo dettagliata del burden di questa condizione. Per la prima volta in Italia, unendo dati amministrativi, e dati clinici (alcuni di questi come parte della routine sanitaria ed altri scelti ad hoc per permettere la buona riuscita dello studio), è stato possibile valutare il carico socio-economico di malattia e misurare i dati relativi alla prassi clinica abituale.

In estrema sintesi i risultati del presente lavoro ci indicano che:

- 1) sintomi depressivi severi sono associati a livelli di carico socio-economico più elevati: dall'analisi multivariata emerge che il numero dei precedenti episodi depressivi ($p=0.038$) ed i punteggi ottenuti al QIDS-SR16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self Report) ($p= 0.009$) sono significativamente associati ad una più alta necessità di risorse sanitarie e quindi più alti costi diretti totali.

I due criteri emersi per predire il consumo di risorse sanitarie appaiono interessanti. Avere avuto in passato più di 4 episodi depressivi ci informa circa la qualità recidivante del disturbo in essere. Inoltre, i punteggi ad un questionario autosomministrato sulla sintomatologia depressiva ci dice molto circa la gravità percepita dal paziente, che, in quanto tale è colui che conosce di più il suo stato di salute attuale. Tale dato appare in linea con i risultati emersi dalla letteratura (non su popolazione italiana) che stima costi più alti su pazienti definiti "pazienti trattamento-resistente" (136). In linea con questo dato, anche l'unico studio italiano che tratta i costi economici diretti in pazienti con Depressione trattamento-resistente, segnala un aumento significativo dei costi di patologia (principalmente causati dai costi di ricoveri, spese per trattamenti residenziali/semiresidenziali, farmaci) per questa tipologia di pazienti (121).

2) La gravità sintomatologica, misurata con scale cliniche, ha mostrato un trend decrescente durante le visite di follow-up, sia quando rilevato dai clinici attraverso la HRSD (Hamilton Rating Scale for Depression) i cui punteggi medi totali sono rispettivamente 19.6 (7.5) al T0, 13.4 (8.2) al T1, 10.1 (8.4) al T2 e 8.7 (8.8) al T3 ($p < 0.0001$); sia quando riferito dai pazienti al questionario autosomministrato QIDS-SR₁₆ T0 18.2 (8.0), T1 12.6 (7.0), T2 9.9 (7.8), T3 8 (7.8) ($p < 0.0001$). Al contrario, la percezione di qualità di vita, misurata con il questionario EQ-5D-5L (5-level EQ-5D Quality of Life Questionnaire), ha mostrato, coerentemente con il miglioramento sintomatologico, un trend in crescita sia al punteggio medio totale T0 0.78 (0.11), T1 0.83 (0.10), T2 0.87 (0.12), T3 0.89 (0.12) che al punteggio rilevato attraverso la Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) T0 43.7 (21.1), T1 54.2 (19.2), T2 60.4 (16.2), T3 63.6 (22.4) ($p < 0.0001$). Una nota importante da ricordare appare tuttavia quella relativa al confronto tra i punteggi relativi alla qualità di vita percepita dai pazienti con diagnosi di Depressione maggiore rispetto ai dati di qualità di vita percepita dalla popolazione generale: sia alla Visual Analog Scale (Coef. T0 -35.745, Coef. T1 -24.997, Coef. T2 -18.573, Coef. T3 -15.474) che al punteggio "Utility" (Coef. -0.142, Coef. T1 -0.083, Coef. T2 -0.048, Coef. T3 -0.025) i valori di chi ha una diagnosi appaiono inferiori rispetto ai dati di popolazione, seppur con un gap decrescente nel tempo.

Il carico maggiore si è riscontrato all'inizio dello studio, momento in cui ai pazienti è stata fatta diagnosi di Disturbo depressivo maggiore o, per altri, quando è stato effettuato un cambiamento nell'impostazione alla terapia farmacologica poiché quella in essere non apportava miglioramenti o mostrava eccessivi effetti collaterali.

La presa in carico sanitaria del campione di pazienti studiato, osservata per l'arco temporale di un anno, ha generato una riduzione del burden della Depressione sia da un punto di vista clinico che di

qualità di vita (che tuttavia continua a rimanere più bassa rispetto ai dati di popolazione generale anche ad un anno dall'inizio del trattamento).

L'intero campione ha presentato cambiamenti nell'arco del longitudinale sia nello stato di salute clinicamente valutato (il miglioramento sintomatologico osservato tramite le scale cliniche ed i questionari ha mostrato una significativa diminuzione dei sintomi di gravità depressiva durante le visite di follow-up) che nel costrutto relativo alla qualità di vita percepita, indicando un più generale miglioramento dello stato di salute.

Tali risultati mostrano un trend simile a quello rilevato in altri studi, in cui il trattamento si associa al miglioramento della qualità di vita da una parte (137, 138) e dei risultati clinici dall'altra (139, 140).

Come evidenziato anche dai dati emersi dal presente studio, esiste, a livello globale, una solida base scientifica che dimostra l'efficacia delle terapie e delle cure per diversi disturbi psichiatrici ed in particolare per la Depressione maggiore e le relative comorbidità. Attraverso azioni di prevenzione e di cura adeguati è possibile incrementare la salute, anche quando intesa secondo il Modello Bio Psico Sociale, come benessere e non solo remissione sintomatologica. Di fatto però, una larga fetta della popolazione che soffre di disturbi mentali non riceve alcun trattamento a causa di difficoltà di accesso ai servizi – il cosiddetto “gap di trattamento” – oppure lo riceve con molto ritardo (141).

L'accesso ad un'assistenza sanitaria efficace è fondamentale per ridurre la morbilità e la mortalità legate alle malattie mentali, rompendo così il circolo vizioso che può portare ad un aggravamento psicopatologico, fino al compimento di atti suicidari. Le persone con problemi di salute mentale invece, hanno spesso difficoltà ad accedere a servizi sanitari per le cure fisiche o mentali. Inoltre il disagio psichico ha un effetto fortemente negativo su ogni elemento e interazione di questo circolo. La presenza di disturbi mentali aumenta infatti la probabilità di alcuni comportamenti a rischio: il

tabagismo, l'alcolismo, un'alimentazione sbilanciata e la mancanza di esercizio fisico sono molto più frequenti tra le persone con problemi di salute mentale. Nel presente studio i pazienti arruolati, coerentemente con i dati di letteratura, mostravano uso di tabacco (30%) con una media di 12 sigarette fumate al giorno, uso di alcol (28%) e uso di droghe (31%) prevalentemente cannabis (20%), ma anche cocaina/anfetamina (7%); alto il tasso di codiagnosi psichiatrica, prevalentemente ansia (55%). Il rischio di aggravamento non riguarda solo la salute psichica ma anche medica generale: una persona con disturbi mentali è esposta a un maggiore rischio di obesità, malattie cardio-vascolari, cancro, diabete a causa delle conseguenze del disagio mentale, di comportamenti a rischio e degli effetti collaterali delle terapie farmacologiche (141). Così come riportato nei dati di letteratura anche nel presente studio la presenza di codiagnosi fisiche era alta (56%) in particolare ipertensione ed ipercolesterolemia; e l'indice di massa corporea medio era di 25.09 (sovrappeso) con un BMI minimo di 15.76 (sottopeso severo) fino ad un BMI massimo di 48.61 (obesità di terzo grado).

- 3) La variazione di gravità di malattia riscontrata nel tempo è risultata coerente con la variazione del carico socio-economico dei pazienti arruolati: i pazienti presentavano un consumo di risorse più alto nei primi 3 mesi dall'arruolamento e quantificato in 155.9 € per paziente-mese. Tali costi si riducevano durante il periodo d'osservazione diventando 114.7 € per paziente-mese tra il 3° e 6° mese dall'arruolamento e 108.9 € per paziente-mese tra il 6° e il 12° mese dall'arruolamento. Un trend simile è stato osservato per i costi indiretti (perdita di giorni di lavoro a causa della malattia), con un costo per paziente-mese che è passato da 386.3 € per paziente-mese nei primi 3 mesi osservati a 179.9 € negli ultimi sei mesi di osservazione.

In generale i dati emersi ci indicano un elevato carico socio-economico della Depressione maggiore. Tale condizione ha, da una parte, un impatto significativo sui costi diretti dell'assistenza sanitaria e

dall'altra, costi ancora più elevati associati alla perdita di produttività/presenteismo e alla vita quotidiana dei pazienti (normali attività quotidiane e qualità vita).

Dato interessante che emerge da tale studio è che in associazione al miglioramento clinico e di qualità di vita si riscontra una riduzione dei costi sia diretti che e indiretti.

Per quanto riguarda le terapie erogate nell'arco del longitudinale sono state considerate dal presente studio sia le terapie farmacologiche che psicologiche. Analizziamo qui di seguito, in particolare per le terapie farmacologiche: classi, efficacia, sicurezza, costi ed utilizzo.

Da un punto di vista farmacologico i pazienti arruolati utilizzavano prevalentemente farmaci SSRI (es. Sertralina o Escitalopram), dai dati di letteratura dell'ultimo quarto di secolo, tali farmaci, sono diventati la classe di antidepressivi di prima linea, nonostante l'efficacia dimostrata pare essere moderata e possa richiedere settimane per produrre un beneficio misurabile, con possibili effetti collaterali (66). Effetti collaterali sono stati riscontrati anche nel campione del presente studio. Tuttavia, una considerazione importante nella scelta di un antidepressivo è la sua sicurezza e tollerabilità e, gli SSRI hanno dai dati di letteratura un profilo di sicurezza più favorevole rispetto ad altre classi farmacologiche (es. Triciclici) sia nel trattamento acuto che nel lungo termine per la cura della Depressione maggiore.

Per quanto riguarda i costi, la terapia farmacologica varia al variare delle classi farmacologiche di appartenenza e, tra queste, quella degli SSRI appare la classe dai costi più elevati (117).

Secondo studi precedenti, l'uso di trattamenti farmacologici antidepressivi aumenta all'aumentare della gravità di malattia e nella stessa direzione: maggiore la gravità sintomatologica, maggiori i costi (142). Dato coerente con i risultati del presente studio.

I costi diretti paziente-mese osservati nel campione in studio, dopo un iniziale incremento, decrescono notevolmente durante l'anno di follow-up, con una diminuzione della spesa per ricoveri,

test diagnostici, visite o psicoterapia rispettivamente del 29.5%, 43.5% e 36.6%. Il costo diretto paziente-mese ha anch'esso un trend decrescente da 154.9 € nei primi 3 mesi di follow-up a 108.9 € negli ultimi 6 mesi di longitudinale.

Il costo annuo stimato grazie al presente studio è di 761.52 € per paziente, tale tariffa appare comprensiva di: ricoveri, day hospital, cure residenziali rappresentate per oltre il 50%.

In generale i costi diretti riportati nel presente studio appaiono differire dagli studi sul costo della malattia in adulti con Depressione maggiore pubblicati nell'ultimo decennio e che hanno come valori di riferimento per l'attribuzione dei costi i dati successivi al 2010 (122). Il costo della Depressione maggiore per anno-paziente riportato in questi studi era di: 2.366 \$ secondo Greenberg et al. negli Stati Uniti (117), 2.822 \$ secondo Chiu et al. in Canada (143) e 4.200 CNY secondo Hsieh et al. in Cina (144). La differenza riscontrata nei costi può essere fatta risalire a diverse motivazioni tra cui: 1) una differenza in termini di costi unitari e, 2) alla profonda differenza presente nei diversi paesi (Stati Uniti, Canada e Cina) per quanto riguarda la tipologia di sistema sanitario nazionale.

Ad oggi inoltre non sono stati pubblicati dati europei sui costi della Depressione maggiore, e di conseguenza non abbiamo riferimenti per effettuare un confronto tra paesi che abbiano un costo unitario e un sistema sanitario paragonabile all'Italia relativo ad un campione clinicamente coerente con il presente in studio.

Nel presente studio, inoltre, la maggior parte dei partecipanti sono donne con un'occupazione e con un'età mediana di 50 anni; sappiamo che la Depressione maggiore colpisce principalmente persone in età lavorativa, causando un grande burden anche sull'attività lavorativa e sulla perdita di produttività. È dunque importante non focalizzare l'interesse esclusivamente sui costi diretti di patologia ma effettuare una riflessione anche sui costi indiretti della stessa. Birnbaum e colleghi, hanno mostrato come i lavoratori con diagnosi di Depressione maggiore perdano più giorni di

produttività rispetto ai lavoratori senza diagnosi di Depressione maggiore e, di conseguenza, la perdita di rendimento, equivalente al salario mensile, fosse significativamente più alta (145). Studi precedenti hanno mostrato che la Depressione maggiore è spesso associata a perdita di produttività e un numero elevato di giorni fuori ruolo sociale abituale (146-149). In uno studio che ha coinvolto 62.971 persone in 24 paesi nel mondo è stato riscontrato che la Depressione maggiore è associata al 5.1% di tutti i giorni in cui i soggetti perdevano il loro ruolo sociale abituale, e la quarta percentuale di rischio, attribuibile alla popolazione, all'interno di un campione vasto di disturbi considerati (150).

I risultati del presente studio confermano l'elevata perdita di produttività tra i pazienti ed i loro caregiver, misurata in termini di frequenza di pazienti e in termini di giornate lavorative perse. I pazienti con almeno un giorno di perdita di produttività durante il longitudinale decrescono da 54 (51.9%) all'arruolamento, fino a 15 (19.0%) al T3, mentre i giorni medi di lavoro persi per paziente appaiono pressoché costanti tra coloro i quali segnalavano la perdita di giornate lavorative. Il presente studio ha inoltre evidenziato una significativa riduzione della produttività causata dalla presenza di Depressione maggiore, nonostante la volontà di non perdere giornate lavorative da parte dei pazienti questi mostravano difficoltà lavorative a molteplici livelli (presenteismo). A tale proposito i pazienti partecipanti hanno riportato difficoltà a concentrarsi, lentezza, difficoltà a prendere decisioni, necessità di rallentare/rinviare/delegare le attività lavorative, generando quindi "costi" riconducibili alla patologia in essere. Anche la produttività ed i trend riferiti al presenteismo dei pazienti hanno mostrato un miglioramento durante il follow-up.

Coerentemente con la letteratura precedente (151-155) lo studio ha mostrato che la Depressione maggiore è un disturbo che comporta un consumo considerevole di risorse sanitarie con un impatto maggiore sulla vita quotidiana e sulla produttività. Analizzando le voci di costo, coerentemente con la letteratura internazionale (137, 122, 156), si evidenzia che i costi indiretti rappresentano il costo principale, seguito poi da: ricoveri, day hospital, cure residenziali o semiresidenziali.

Esiste un consenso piuttosto diffuso riguardo alla necessità di includere i costi indiretti all'interno di studi di valutazione economica. A tale proposito, è utile sottolineare come anche nelle linee guida italiane di più recente pubblicazione emanate da società scientifiche (157, 158), la quantificazione dei costi indiretti sia stata espressamente consigliata. La quantificazione empirica dei costi indiretti negli studi di valutazione economica è un fenomeno abbastanza recente e ancora piuttosto infrequente. La realtà italiana non costituisce un'eccezione in tal senso: il numero di lavori che includono e monetizzano i costi indiretti è ancora esiguo. A tale proposito, è evidente la necessità di un processo di "standardizzazione" delle procedure, in particolare per quanto riguarda i parametri di monetizzazione e le categorie di soggetti (non occupati, caregivers) da includere nella valutazione delle perdite di produttività.

4 LIMITI

Lo studio presenta alcuni limiti da tenere in considerazione prima di generare inferenze o generalizzazioni a partire dai risultati ottenuti.

In primo luogo, non è/sono stato/i previsto/i uno - o più - gruppi di controllo, e questo ha comportato che:

- 1) non è stato possibile verificare se le tendenze stimate, con le diverse misure completate dai pazienti e dai clinici, potessero effettivamente essere conseguenza di un “effetto pratica” o effetto test-retest;
- 2) all’interno dell’analisi dei costi non è stato possibile stimare i “costi aggiuntivi associati alla Depressione maggiore”. Tuttavia, a questo proposito, l'impatto della Depressione maggiore rispetto ad altre condizioni patologiche ha un’ampia letteratura di riferimento (143).

In secondo luogo la dimensione campionaria è ridotta e dunque, i risultati di questo studio dovranno essere confermati in un campione più rappresentativo di popolazione con Depressione maggiore.

Pur non essendo focus primario del presente studio potrebbe rappresentarne un terzo limite, il non poter ricavare informazioni di costo-efficacia degli interventi clinici, farmacologici e psicoterapici effettuati, poiché non previsti indicatori sensibili. Un campione più ampio con una stratificazione per tipologia di attività, a parità di gravità clinica, potrebbe fornire, in un futuro studio, informazioni preziose.

Quarto elemento da considerare come limite riguarda il fatto che, sebbene si tratti di uno studio osservazionale prospettico con durata 12 mesi, tale orizzonte temporale potrebbe essere troppo breve per conoscere i costi a lungo termine relativi alla gestione di pazienti con Depressione maggiore. Tuttavia, considerando l'elevata probabilità di perdere pazienti affetti da Depressione maggiore, durante i follow-up (157, 158), i dati longitudinali a un anno del presente lavoro,

coinvolgendo il 75% dei pazienti arruolati, rappresentano un buon risultato e forniscono un campione ragionevole di pazienti per considerare i nostri risultati affidabili.

Un' ulteriore considerazione riguarda la percentuale di "persi al follow-up": il 25% di pazienti risulta "perso" ad un anno dalla baseline. Diversi studi hanno mostrato alti tassi di abbandono del trattamento farmacologico in pazienti con Depressione maggiore: dal 30-40% durante i primi mesi (159, 160) fino al 50-60% durante il periodo di mantenimento (161). Seppur il nostro dato sia leggermente inferiore, tenuto conto delle caratteristiche dello studio, possiamo considerarlo in linea con quanto indicato in letteratura. A livello globale, la ragione principale della perdita al follow-up, riscontrata in letteratura, appare essere "la paura per l'eventuale insorgenza di eventi avversi", "l'insorgenza reale di eventi avversi" e, "la convinzione che la depressione non possa o non debba essere curata con i farmaci" (162). In una certa misura tutti gli studi osservazionali possono contenere criticità relative alla validità interna, a possibili bias di selezione, di informazione e alla possibile presenza di fattori confondenti. Nel nostro caso, non possiamo escludere che lo studio possa contenere un bias di selezione: i pazienti partecipanti, in quanto motivati ad aderire ad un programma di ricerca, e già afferenti ad un servizio sanitario, potrebbero avere caratteristiche personali che aumentano la probabilità di conformarsi al trattamento se confrontati con la popolazione target complessiva.

Riflessione a parte merita la valutazione dei limiti nella completezza della registrazione di attività condotte dal paziente per la propria salute. A tale proposito è stato utilizzato il sistema informativo per la salute mentale Psicheweb, che ci ha permesso di ottenere informazioni circa: interventi territoriali, ricoveri, day hospital, accesso a servizi semiresidenziali, residenziali, svolgimento di attività di gruppo, ma anche le informazioni riguardanti le risorse economiche relative a esami diagnostici e/o strumentali, visite mediche, accessi al pronto soccorso, ospedalizzazioni svolti all'interno del SSN e attraverso il privato convenzionato. All'interno di questo sistema informativo,

non è però possibile registrare le prestazioni sanitarie svolte privatamente e dunque a carico del paziente. Nel presente studio tale dato è stato ricavato attraverso la CRF creata ad hoc. Tuttavia una raccolta sistematica di tali dati consentirebbe di migliorare la completezza delle informazioni relative al percorso di cura di persone con diagnosi di Depressione maggiore e consentirebbe di svolgere delle analisi periodiche al fine di monitorare quanti e quali servizi il paziente utilizza, privatamente e non, per la gestione della sua malattia nonché di stimare i costi a questa associati. Ulteriore dato che sarebbe utile poter ricavare direttamente dai flussi amministrativi, ma che non è rintracciabile in Psicheweb (e per questo inserita nella CRF), è quello relativo alla gravità, alla presenza di aggravamenti o drop dei pazienti, che permetterebbe di stimare in maniera più dettagliata l'impatto clinico, emotivo ed economico di tale patologia. Tale dato garantirebbe ai decisori maggiori informazioni circa il burden della patologia e consentirebbe di avere dati fondamentali per avviare politiche di prevenzione e per migliorare l'engagement del paziente, così da rendere i percorsi di cura più efficaci. Infine tali informazioni permetterebbero di valutare l'effetto di tali interventi sulla popolazione e di conseguenza permetterebbero di poter monitorare l'impatto di tale patologia da un punto di vista della società.

6 CONCLUSIONI

In sintesi, i risultati evidenziano un elevato carico socio-economico della Depressione maggiore e, dato fondamentale, i costi indiretti rappresentano il costo principale, seguito poi da: ricoveri, day hospital, cure residenziali e/o semiresidenziali. Inoltre, pur migliorando, la sintomatologia clinica e la qualità di vita percepita a un anno dall'inizio del trattamento, permane un gap rispetto ai dati di popolazione per quanto riguarda il benessere percepito.

Gli elevati costi diretti, indiretti ed intangibili associati alla Depressione maggiore, così come la sofferenza delle persone con la suddetta diagnosi e delle loro famiglie e caregiver, sono il focus del presente lavoro.

Dai dati di letteratura sappiamo che la Depressione maggiore è uno dei disturbi mentali più comuni ed è oggi la principale causa di disabilità ad alto carico socio-economico. Il presente studio fornisce una panoramica esauriente del carico della Depressione maggiore: stato clinico, consumo di risorse sanitarie, perdita di produttività, ridotta qualità della vita e costi sanitari associati. I risultati suggeriscono che sintomi depressivi gravi sono associati a un carico maggiore. La gravità della malattia, misurata con scale cliniche, ha mostrato un andamento decrescente durante le visite di follow-up coerente con la variazione del carico socio-economico del paziente arruolato. I ricoveri, i day hospital, l'assistenza residenziale o semiresidenziale, rappresentano il principale driver dei costi diretti. Tuttavia, la perdita di produttività (assenteismo), la riduzione dell'efficienza lavorativa (presenteismo) e la qualità della vita correlata alla salute hanno mostrato un costo maggiore rispetto ai costi diretti sostenuti dal SSN.

I risultati presentati forniscono informazioni sulla complessità del burden della Depressione maggiore, fornendo importanti conoscenze per comprendere le implicazioni socio-economiche che

questa condizione ha sulla società e sottolineando l'importanza di includere i disturbi depressivi come priorità di salute pubblica.

A partire da questi risultati preliminari si auspica che la letteratura che seguirà abbia una maggiore uniformità metodologica e un sempre maggiore interesse per il calcolo dei costi indiretti e intangibili, poiché dato il peso degli stessi, senza di essi il calcolo esclusivo dei costi diretti non permetterebbe un'adeguata stima economica di tale patologia. Inoltre i dati sull'impatto economico della patologia permetterebbero potenzialmente di poter adottare delle strategie volte a ridurre i costi a questa associati per i pazienti, i caregiver ed il sistema sanitario pur cercando di mantenere elevati livelli di assistenza.

Si auspica che il presente studio possa essere il primo di molti altri studi che indaghino il burden delle patologie psichiatriche in età adulta e non: senza una conoscenza dei costi di tali patologie, e con un così alto tasso di disabilità da esse generata, la programmazione sanitaria nazionale escluderebbe dalle proprie analisi un tassello importante per la creazione di politiche che generino e mantengano nel tempo benessere nella popolazione.

Bibliografia

1. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). (2010). *Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition)*. British Psychological Society.
2. Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J., & Nolen, W. A. (2004). Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110(3), 208-214.
3. Üstün, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., Mathers, C., & Murray, C. J. (2004). Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry*, 184(5), 386-392.
4. American Psychiatric Association (2013), *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi Mentali*, Quinta edizione (DSM-5), trad. it. Raffaello Cortina, Milano 2014.
5. World Health Organization. (2019). *International statistical classification of diseases and related health problems (11th ed.)*.
6. Malhi, G. S., Coulston, C. M., Fritz, K., Lampe, L., Bargh, D. M., Ablett, M., ... & Mitchell, A. J. (2014). Unlocking the diagnosis of depression in primary care: Which key symptoms are GPs using to determine diagnosis and severity?. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 48(6), 542-547.
7. Gutiérrez-Rojas, L., Porrás-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N., & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42, 657-672.
8. Kessler, R. C., & Bromet, E. J. (2013). The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*, 34, 119.

9. Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9(1), 1-16.
10. Malhi GS, Outhred T, Hamilton A, et al. (2018). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: major depression summary. *Med J Aust*; 208: 175–80.
11. Vos, T., Barber, R. M., Bell, B., Bertozzi-Villa, A., Biryukov, S., Bolliger, I., ... & Brugha, T. S. (2015). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The lancet*, 386(9995), 743-800.
12. Vos, T., Flaxman, A. D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., ... & Harrison, J. E. (2012). Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2163-2196.
13. De Aquino, J. P., Londono, A., & Carvalho, A. F. (2018). An update on the epidemiology of major depressive disorder across cultures. In *Understanding depression* (pp. 309-315). Springer, Singapore.
14. Heim, C., & Binder, E. B. (2012). Current research trends in early life stress and depression: Review of human studies on sensitive periods, gene–environment interactions, and epigenetics. *Experimental neurology*, 233(1), 102-111.
15. Nihalani N, Simionescu M, Dunlop BW. (2016). Depression: phenomenology, epidemiology, and pathophysiology. In: Schwartz TL, Petersen T, eds. *Depression: treatment strategies and management*. Boca Raton, Florida, FL: CRC Press, 1–22.

16. Kessler RC, Berglund PA, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) Archives of General Psychiatry. 2005a;62:593–602.
17. Alonso, J., Ferrer, M., Romera, B., Vilagut, G., Angermeyer, M., Bernert, S., ... & Bruffaerts, R. (2002). The European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD/MHEDEA 2000) project: rationale and methods. International journal of methods in psychiatric research, 11(2), 55-67.
18. Thornicroft, G., Chatterji, S., Evans-Lacko, S., Gruber, M., Sampson, N., Aguilar-Gaxiola, S., ... & Kessler, R. C. (2017). Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries. The British Journal of Psychiatry, 210(2), 119-124.
19. Schmidt, H. D., Shelton, R. C., & Duman, R. S. (2011). Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. Neuropsychopharmacology, 36(12), 2375-2394.
20. Möller HJ, Seemüller FH, Riedel M. Time course of response and remission during antidepressant treatment. Medicographia, 2009, 31(2):118–125.
21. Kendler, K. S. (2008). Explanatory models for psychiatric illness. American Journal of Psychiatry, 165(6), 695-702.
22. Russo, S. J., & Nestler, E. J. (2013). The brain reward circuitry in mood disorders. Nature Reviews Neuroscience, 14(9), 609-625.
23. Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. Nature, 455(7215), 894-902.
24. Shadrina, M., Bondarenko, E. A., & Slominsky, P. A. (2018). Genetics factors in major depression disease. Frontiers in psychiatry, 9, 334.

25. Zaki, N. F., Spence, D. W., BaHammam, A. S., Pandi-Perumal, S. R., Cardinali, D. P., & Brown, G. M. (2018). Chronobiological theories of mood disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 268(2), 107-118.
26. Felger, J. C., & Lotrich, F. E. (2013). Inflammatory cytokines in depression: neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246, 199-229.
27. McIntosh, A. M., Sullivan, P. F., & Lewis, C. M. (2019). Uncovering the genetic architecture of major depression. *Neuron*, 102(1), 91-103.
28. Dall'Aglio, L., Lewis, C. M., & Pain, O. (2021). Delineating the genetic component of gene expression in major depression. *Biological psychiatry*, 89(6), 627-636.
29. Bentley, S. M., Pagalilauan, G. L., & Simpson, S. A. (2014). Major depression. *Medical Clinics*, 98(5), 981-1005.
30. Gilman, S. E., Trinh, N. H., Smoller, J. W., Fava, M., Murphy, J. M., & Breslau, J. (2013). Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychological medicine*, 43(2), 303-316..
31. Villanueva, R. (2013). Neurobiology of major depressive disorder. *Neural plasticity*, 2013.
32. Kenneson, A., Funderburk, J. S., & Maisto, S. A. (2013). Substance use disorders increase the odds of subsequent mood disorders. *Drug and Alcohol Dependence*, 133(2), 338-343.
33. Beck, A. T. (2008). The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *American journal of psychiatry*, 165(8), 969-977.
34. Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467-477.

35. Ressler, K. J., & Nemeroff, C. B. (2000). Role of serotonergic and noradrenergic systems in the pathophysiology of depression and anxiety disorders. *Depression and anxiety*, 12(S1), 2-19.
36. Bao, A. M., Meynen, G., & Swaab, D. F. (2008). The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus. *Brain research reviews*, 57(2), 531-553.
37. Kronfol, Z. (2002). Immune dysregulation in major depression: a critical review of existing evidence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(4), 333-343.
38. Raedler, T. J. (2011). Inflammatory mechanisms in major depressive disorder. *Current opinion in psychiatry*, 24(6), 519-525.
39. Manji, H. K., Drevets, W. C., & Charney, D. S. (2001). The cellular neurobiology of depression. *Nature medicine*, 7(5), 541-547.
40. Pehrson, A. L., & Sanchez, C. (2015). Altered γ -aminobutyric acid neurotransmission in major depressive disorder: a critical review of the supporting evidence and the influence of serotonergic antidepressants. *Drug design, development and therapy*, 9, 603.
41. McCarthy, M. J., & Welsh, D. K. (2012). Cellular circadian clocks in mood disorders. *Journal of biological rhythms*, 27(5), 339-352.
42. Janowsky, D., Davis, J., El-Yousef, M. K., & Sekerke, H. J. (1972). A cholinergic-adrenergic hypothesis of mania and depression. *The Lancet*, 300(7778), 632-635.
43. Filatova, E. V., Shadrina, M. I., & Slominsky, P. A. (2021). Major depression: one brain, one disease, one set of intertwined processes. *Cells*, 10(6), 1283.
44. Malhi, G., & Mann, J. (2018). A dynamic approach to depression treatment prediction. *Lancet*, 392, 2299-2312.

45. Nestler, E. J., & Hyman, S. E. (2010). Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nature neuroscience*, 13(10), 1161-1169.
46. Jesulola, E., Micalos, P., & Baguley, I. J. (2018). Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model-are we there yet?. *Behavioural brain research*, 341, 79-90.
47. Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., ... & Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ open*, 7(6), e014912.
48. Gartlehner, G., Wagner, G., Matyas, N., Titscher, V., Greimel, J., Lux, L., ... & Lohr, K. N. (2017). Pharmacological and non-pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. *BMJ open*, 7(6), e014912.
49. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: the treatment and management of depression in adults. NICE guidelines [CG90]. London: NICE, 2009.
50. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, et al. (2015). Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust NZ J Psychiatry*; 49: 1087–206.
51. Kennedy, N., & Foy, K. (2005). The impact of residual symptoms on outcome of major depression. *Current psychiatry reports*, 7(6), 441-446.
52. Cuijpers, P., Karyotaki, E., Weitz, E., Andersson, G., Hollon, S. D., & van Straten, A. (2014). The effects of psychotherapies for major depression in adults on remission, recovery and improvement: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 159, 118-126.
53. Anthes, E. (2014). A change of mind. *Nature*, 515(7526), 185.

54. Wampold, B. E. (2015). How important are the common factors in psychotherapy? An update. *World Psychiatry*, 14(3), 270-277.
55. DeRubeis, R. J., Brotman, M. A., & Gibbons, C. J. (2005). A conceptual and methodological analysis of the nonspecifics argument. *Clinical Psychology: science and practice*, 12(2), 174.
56. Weitz, E. S., Hollon, S. D., Twisk, J., Van Straten, A., Huibers, M. J., David, D., ... & Cuijpers, P. (2015). Baseline depression severity as moderator of depression outcomes between cognitive behavioral therapy vs pharmacotherapy: an individual patient data meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 72(11), 1102-1109.
57. Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds III, C. F. (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *Focus*, 12(3), 347-358.
58. Mohr, D. C., Ho, J., Duffecy, J., Baron, K. G., Lehman, K. A., Jin, L., & Reifler, D. (2010). Perceived barriers to psychological treatments and their relationship to depression. *Journal of clinical psychology*, 66(4), 394-409.
59. Stiles-Shields, C., Corden, M. E., Kwasny, M. J., Schueller, S. M., & Mohr, D. C. (2015). Predictors of outcome for telephone and face-to-face administered cognitive behavioral therapy for depression. *Psychological medicine*, 45(15), 3205-3215.
60. Karyotaki, E., Riper, H., Twisk, J., Hoogendoorn, A., Kleiboer, A., Mira, A., ... & Cuijpers, P. (2017). Efficacy of self-guided internet-based cognitive behavioral therapy in the treatment of depressive symptoms: a meta-analysis of individual participant data. *JAMA psychiatry*, 74(4), 351-359.

61. Schildkraut, J. J. (1965). The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *American journal of Psychiatry*, 122(5), 509-522.
62. Kuhn, R. (1958). The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry*, 115(5), 459-464.
63. Mindham, R. H. (1982). Tricyclic antidepressants. In *Drugs in Psychiatric Practice* (ed. P. Tyrer). Cambridge: Cambridge University Press.
64. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. *British National Formulary (BNF 57)*. London: British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain.
65. Moret, C., Isaac, M., & Briley, M. (2009). Problems associated with long-term treatment with selective serotonin reuptake inhibitors. *Journal of Psychopharmacology*, 23(8), 967-974.
66. Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Focus*, 16(4), 420-429.
67. Willner, P., Scheel-Krüger, J., & Belzung, C. (2013). The neurobiology of depression and antidepressant action. *Neuroscience & biobehavioral reviews*, 37(10), 2331-2371.
68. Sharp, T. (2012). Molecular and cellular mechanisms of antidepressant action. *Behavioral Neurobiology of Depression and Its Treatment*, 309-325.
69. Zeier, Z., Carpenter, L. L., Kalin, N. H., Rodriguez, C. I., McDonald, W. M., Widge, A. S., & Nemeroff, C. B. (2018). Clinical implementation of pharmacogenetic decision support tools for antidepressant drug prescribing. *American Journal of Psychiatry*, 175(9), 873-886.

70. Hripcsak G, Ryan PB, Duke JD, Shah NH, Park RW, Huser V et al (2016) Characterizing treatment pathways at scale using the OHDSI network. *Proc Natl Acad Sci* 113(27):7329–7336.
71. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al (2006) Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163(1):28–40.
72. Giakoumatos CI, Osser D (2019). The psychopharmacology algorithm project at the Harvard south shore program: an update on unipolar nonpsychotic depression. *Harv Rev Psychiatry* 27(1):33–52.
73. National Collaborating Centre for Mental Health UK. (2010). Depression: the treatment and management of depression in adults (updated edition). British Psychological Society.
74. Simon, G. (2004). Una riflessione sulla prevenzione: l'approccio al rischio nel Global Burden of Disease. *Tendenze nuove*, 4(3), 291-300.
75. Croce, D. (Ed.). (2020). Health Technology Assessment. Governance tecnologica per la sanità. Prefazione di Ranieri Guerra. goWare.
76. World Bank. World development report 1993. Investing in health. New York, Oxford University Press for the World Bank, 1993.
77. Murray, C. J., & Lopez, A. D. (1996). Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*, 274(5288), 740-743.
78. Murray, C. J., Lopez, A. D., & World Health Organization. (1996). The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. World Health Organization.

79. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics. Cambridge, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1996.
80. Murray CJL. Rethinking DALYs. In: Murray CJL, Lopez AD, (1996). The global burden of disease. Cambridge, Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank, 1–98.
81. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1135-1159.
82. Mariotti, S., Simon, G., & Francescutti, C. (2003). Il Global Burden of Disease. Analisi di una metodologia per valutare lo stato di salute delle popolazioni. *Tendenze nuove*, 3(2), 203-0.
83. OCSE/Osservatorio Europeo Delle Politiche e Dei Sistemi Sanitari (2019), Italia: Profilo della sanità 2019, Lo Stato della Salute nell'UE, OECD Publishing, Parigi/Osservatorio Europeo Delle Politiche e Dei Sistemi Sanitari, Bruxelles.
84. Mushkin, S. J., & Collings, F. D. A. (1959). Economic costs of disease and injury: A review of concepts. *Public health reports*, 74(9), 795.
85. Weisbrod BA. *Economics of Public Health*. Philadelphia, PA: University of Pennsylvania Press; 1961.
86. Rice, D. P. (1967). Estimating the cost of illness. *American Journal of Public Health and the Nations Health*, 57(3), 424-440.
87. Larg, A., & Moss, J. R. (2011). Cost-of-illness studies. *Pharmacoeconomics*, 29(8), 653-671.
88. Finkelstein, E., & Corso, P. (2003). Cost-of-illness analyses for policy making: a cautionary tale of use and misuse. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 3(4), 367-369.

89. Tarricone, R. (2006). Cost-of-illness analysis: what room in health economics?. *Health policy*, 77(1), 51-63.
90. Drummond F.M., O'Brien B., Stoddart G.L., Torrance G.W. (1997), *Methods for the Economic Evaluation in Health Care Programmes*, 2nd ed., Oxford Medical Publications, New York.
91. Sloan F.A. (1995), *Valuing Health Care*, Cambridge University Press, Cambridge.
92. Van Roijen, L., Essink-Bot, M. L., Koopmanschap, M. A., Bonsel, G., & Rutten, F. F. (1996). Labor and health status in economic evaluation of health care: The Health and Labor Questionnaire. *International journal of technology assessment in health care*, 12(3), 405-415.
93. Krol, M., & Brouwer, W. (2014). How to estimate productivity costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 32(4), 335-344.
94. Onukwugha, E., McRae, J., Kravetz, A., Varga, S., Khairnar, R., & Mullins, C. D. (2016). Cost-of-illness studies: an updated review of current methods. *Pharmacoeconomics*, 34(1), 43-58.
95. Wang, G., Grosse, S. D., & Schooley, M. W. (2017). Conducting research on the economics of hypertension to improve cardiovascular health. *American journal of preventive medicine*, 53(6), S115-S117.
96. Krol, M., Papenburg, J., Tan, S. S., Brouwer, W., & Hakkaart, L. (2016). A noticeable difference? Productivity costs related to paid and unpaid work in economic evaluations on expensive drugs. *The European Journal of Health Economics*, 17(4), 391-402.
97. Zhang, W., Bansback, N., & Anis, A. H. (2011). Measuring and valuing productivity loss due to poor health: A critical review. *Social science & medicine*, 72(2), 185-192.

98. Joensuu, J. T., Huoponen, S., Aaltonen, K. J., Konttinen, Y. T., Nordström, D., & Blom, M. (2015). The cost-effectiveness of biologics for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review. *PloS one*, 10(3), e0119683.
99. Liljas, B. (1998). How to calculate indirect costs in economic evaluations. *Pharmacoeconomics*, 13(1), 1-7.
100. Pike, J., & Grosse, S. D. (2018). Friction cost estimates of productivity costs in cost-of-illness studies in comparison with human capital estimates: a review. *Applied health economics and health policy*, 16(6), 765-778.
101. Drummond, M. F., Stoddart, G. L., Torrance, G. W., & Ghetti, V. (1993). *Metodi per la valutazione economica dei programmi sanitari*. Franco Angeli.
102. Byford, S., Torgerson, D. J., & Raftery, J. (2000). Cost of illness studies. *Bmj*, 320(7245), 1335.
103. Finkler, S. A. (1982). The distinction between cost and charges. *Annals of internal medicine*, 96(1), 102-109.
104. World Health Organization. (2009). *WHO guide to identifying the economic consequences of disease and injury*.
105. Drummond, M., & Sculpher, M. (2005). Common methodological flaws in economic evaluations. *Medical care*, 43(11), 1115-1114.
106. Riley, G. F. (2009). Administrative and claims records as sources of health care cost data. *Medical care*, 47(5), S51-S55.
107. NICE, 2010 rev. 2017; Country profile dell'Italia del Global Burden of Disease del 2019.

108. James, S. L., Abate, D., Abate, K. H., Abay, S. M., Abbafati, C., Abbasi, N., ... & Briggs, A. M. (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 392(10159), 1789-1858.
109. Murray, C. J., Vos, T., Lozano, R., Naghavi, M., Flaxman, A. D., Michaud, C., ... & Haring, D. (2012). Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet*, 380(9859), 2197-2223.
110. World Health Organization. (2008). *The global burden of disease: 2004 update*. World Health Organization.
111. Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *Lancet* 379(9820):1045–1055.
112. García-Velázquez R, Jokela M, Rosenström TH (2019). The varying burden of depressive symptoms across adulthood: results from six NHANES cohorts. *J Affect Disord* 246:290–299.
113. World Health Organization (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*. World Health Organization, Geneva.
114. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M et al (2018). Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiat* 75(4):336–346.
115. Greenberg, P. E., Kessler, R. C., Birnbaum, H. G., Leong, S. A., Lowe, S. W., & Corey-Lisle, P. K. (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000?. *The Journal of clinical psychiatry*, 64(12), 5373.

116. Stewart, W. F., Ricci, J. A., Chee, E., Hahn, S. R., & Morganstein, D. (2003). Cost of lost productive work time among US workers with depression. *Jama*, 289(23), 3135-3144.
117. Greenberg PE, Fournier AA, Sisitsky T, Pike CT, Kessler RC (2015). The economic burden of adults with major depressive disorder in the United States (2005 and 2010). *J Clin Psychiatry* 76(2):155–162.
118. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, Mohr DC, Schatzberg AF (2016). Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2:16065.
119. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 163(1):28–40.
120. Emily, H., & Valerie, M. (2014). OECD health policy studies making mental health count the social and economic costs of neglecting mental health care: The social and economic costs of neglecting mental health care. OECD Publishing.
121. Perrone, V., Sangiorgi, D., Andretta, M., Ducci, G., Forti, B., Morel, P. C. F., ... & Degli Esposti, L. (2021). Healthcare resource consumption and related costs of patients estimated with treatment-resistant depression in Italy. *Clinicoeconomics and Outcomes Research: CEOR*, 13, 629..
122. König, H., König, H. H., & Konnopka, A. (2020). The excess costs of depression: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and psychiatric sciences*, 29.
123. Busner, J., & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont (Pa. : Township))*, 4(7), 28–37.
124. Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56.

125. Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., ... & Keller, M. B. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, 54(5), 573-583.
126. Mayfield, D., McLeod, G., & Hall, P. (1974). The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *American journal of psychiatry*, 131(10), 1121-1123.
127. Miller, W. R. (1983). Motivational interviewing with problem drinkers. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 11(2), 147-172.
128. Clark W. The medical interview: focus on alcohol problems. *Hosp Pratt* 1985; 20: 5968.
129. Bush, B., Shaw, S., Cleary, P., Delbanco, T. L., & Aronson, M. D. (1987). Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *The American journal of medicine*, 82(2), 231-235.
130. Ewing, J. A. (1984). Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. *Jama*, 252(14), 1905-1907.
131. Bush, B., Shaw, S., Cleary, P., Delbanco, T. L., & Aronson, M. D. (1987). Screening for alcohol abuse using the CAGE questionnaire. *The American journal of medicine*, 82(2), 231-235.
132. Saunders, J. B., Aasland, O. G., Babor, T. F., De La Fuente, J. R., & Grant, M. (1993). Development of the alcohol use disorders identification test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88(6), 791-804.
133. Feng, Y. S., Kohlmann, T., Janssen, M. F., & Buchholz, I. (2021). Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Quality of Life Research*, 30(3), 647-673.
134. Herdman, M., Gudex, C., Lloyd, A., Janssen, M. F., Kind, P., Parkin, D., ... & Badia, X. (2011). Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L). *Quality of life research*, 20(10), 1727-1736.

135. Scalone, L., Cortesi, P. A., Ciampichini, R., Belisari, A., D'Angiolella, L. S., Cesana, G., & Mantovani, L. G. (2013). Italian population-based values of EQ-5D health states. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 16(5), 814–822.
136. Pérez-Sola, V., Roca, M., Alonso, J., Gabilondo, A., Hernando, T., Sicras-Mainar, A., ... & Vieta, E. (2021). Economic impact of treatment-resistant depression: a retrospective observational study. *Journal of Affective Disorders*, 295, 578-586.
137. Sapin, C., Fantino, B., Nowicki, M. L., & Kind, P. (2004). Usefulness of EQ-5D in assessing health status in primary care patients with major depressive disorder. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2(1), 1-8.
138. Aydemir O, Ergün H, Soygür H, Kesebir S, Tulunay C. (2009). Major Depresif Bozuklukta Yaşam Kalitesi: Kesitsel Bir Çalışma [Quality of life in major depressive disorder: a cross-sectional study]. *Turk Psikiyatri Derg.* Fall;20(3):205-12. Turkish. PMID: 19757220.
139. Ahmadi, N., Moss, L., Hauser, P., Nemeroff, C., & Atre-Vaidya, N. (2018). Clinical outcome of maintenance electroconvulsive therapy in comorbid Posttraumatic Stress Disorder and major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 105, 132-136.
140. Amsterdam, J. D., Shults, J., & Rutherford, N. (2008). Open-label study of s-citalopram therapy of chronic fatigue syndrome and co-morbid major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 100-106.
141. World Health Organization. (2021). *Mental health atlas 2020*.
142. Schub, T. B., & March, P. P. (2018). *Depression: Health Care Costs*. CINAHL Nursing Guide.

143. Chiu, M., Lebenbaum, M., Cheng, J., de Oliveira, C., & Kurdyak, P. (2017). The direct healthcare costs associated with psychological distress and major depression: a population-based cohort study in Ontario, Canada. *PLoS One*, 12(9), e0184268.
144. Hsieh, C. R., & Qin, X. (2018). Depression hurts, depression costs: the medical spending attributable to depression and depressive symptoms in China. *Health Economics*, 27(3), 525-544..
145. Birnbaum, H. G., Kessler, R. C., Kelley, D., Ben-Hamadi, R., Joish, V. N., & Greenberg, P. E. (2010). Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depression and anxiety*, 27(1), 78-89.
146. Collins, J. J., Baase, C. M., Sharda, C. E., Ozminkowski, R. J., Nicholson, S., Billotti, G. M., ... & Berger, M. L. (2005). The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *Journal of occupational and environmental medicine*, 547-557.
147. Munce, S. E., Stansfeld, S. A., Blackmore, E. R., & Stewart, D. E. (2007). The role of depression and chronic pain conditions in absenteeism: results from a national epidemiologic survey. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1206-1211.
148. Wang, P. S., Beck, A., Berglund, P., Leutzinger, J. A., Pronk, N., Richling, D., ... & Kessler, R. C. (2003). Chronic medical conditions and work performance in the health and work performance questionnaire calibration surveys. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 1303-1311.
149. Stewart, W. F., Ricci, J. A., Chee, E., Hahn, S. R., & Morganstein, D. (2003). Cost of lost productive work time among US workers with depression. *Jama*, 289(23), 3135-3144.
150. Alonso J, Petukhova M, Vilagut G, et al. (2010). Days out of role due to common physical and mental conditions: results from the WHO World Mental Health surveys. *Mol Psychiatry*.

151. ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators, Alonso, J., Angermeyer, M. C., Bernert, S., Bruffaerts, R., Brugha, T. S., ... & Vollebergh, W. A. M. (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta psychiatrica scandinavica*, 109, 21-27.
152. Angst, J., Angst, F., & Stassen, H. H. (1999). Suicide risk in patients with major depressive disorder. *Journal of clinical psychiatry*, 60(2), 57-62.
153. Von Korff, M., Ormel, J., Katon, W., & Lin, E. H. (1992). Disability and depression among high utilizers of health care: a longitudinal analysis. *Archives of general psychiatry*, 49(2), 91-100.
154. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (2018). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet (London, England)*, 392(10159), 1789–1858.
155. Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of psychiatric research*, 126, 134-140.
156. Kirchberger, I., Maleckar, B., Meisinger, C., Linseisen, J., Schmauss, M., & Baumgärtner, J. (2019). Long-term outcomes in patients with severe depression after in-hospital treatment—study protocol of the depression long-term Augsburg (DELTA) study. *BMJ open*, 9(12), e032507.
157. Società Italiana Di Farmacoeconomia (SIFE) (1999). Linee-guida per la conduzione di studi sull'efficacia e sul costo dei trattamenti farmacologici, *Giornale di Farmacoeconomia* 3(12): pagg.147-153.

158. Attanasio E., Bruzzi P., Capri S., Ceci A., Fattore G., Mantovani L., Merlo F., Reggio S., Terranova L. (1999). Raccomandazioni per la conduzione degli studi di farmacoeconomia: la guida GISF, Mecosan, 29; pag.65-72.
159. Reimherr, F. W., Amsterdam, J. D., Quitkin, F. M., Rosenbaum, J. F., Fava, M., Zajecka, J., ... & Sundell, K. (1998). Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 155(9), 1247-1253.
160. Lin, E. H., Von Korff, M., Katon, W., Bush, T., Simon, G. E., Walker, E., & Robinson, P. (1995). The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Medical care*, 67-74.
161. De la Gándara, J., González, A. L. M., & Fernández, S. M. (2004). Tratamiento de mantenimiento: la clave del éxito en la terapia de las depresiones. *Psiquiatría biológica: Publicación oficial de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica*, 11(1), 22-27.
162. Zhang, J., & Ye, C. (2020). Factors associated with loss to follow-up of outpatients with depression in general hospitals. *Journal of International Medical Research*, 48(5), 0300060520925595.