italian study on depression

ISD

Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale

Report finale

a cura di:

C. Anecchino; M. Franceschi; R. Joppi; L. Mezzalira; M. Romero; C. Roni; E. Sasso; G. Tognoni

Centro Studi SIFO - Consorzio Mario Negri Sud
Dipartimento Farmaceutico - Azienda ULSS 20 Verona

Indice generale

Pagg.

Aspetti generali del progetto **1-5**

Sezione 1. Introduzione **6-7**

Sezione 2. Materiali e metodi **8-9**

2.1. Disegno dello studio

2.2. Software per la raccolta dei dati e gestione dei dati

2.3. Aspetti statistici

Sezione 3. Risultati **11-43**

3.1. Definizione del protocollo di studio e relativa scheda raccolta dati e costituzione della rete di ricerca **11-12**

3.1.1. Fase pilota per la definizione del protocollo di studio e della scheda raccolta dati

3.1.2. Costituzione della rete di ricerca

3.2. I pazienti ISD **13-17**

3.2.1. Dati generali

3.2.2. Caratteristiche epidemiologiche

3.2.3. Qualificazione del caso

3.2.4. Inquadramento diagnostico

- I Sintomi
- Le dimensioni di vita del paziente
- L'approfondimento formale

3.2.5. Definizione della diagnosi finale

3.2.6. Strategie di presa in carico

3.3. Valutazione a fine studio **18-19**

3.3.1. Valutazione dei pazienti con il "problema depressivo" ancora in atto

3.3.2. Pazienti con problema risolto

3.4. Variabilità medica **20**

3.5. Tabelle e Figure **21-43**

Sezione 4. Pubblicazioni e presentazioni a Congressi **44-116**

4.1. Presentazione generale **44-46**

4.2. Articoli Scientifici **47-80**

4.3. Articoli Divulgativi **81-85**

4.4. Abstract, Poster e Presentazioni orali **86-116**

Sezione 5. Considerazioni conclusive **117-119**

Sezione 6. Bibliografia **120**

Sezione 7. Allegati **121-172**

Indice tabelle e figure

Pag.

***3.5.1. Definizione del protocollo di studio e relativa scheda raccolta dati e costituzione della rete di ricerca* 21-22**

Tabella 1. I numeri della fase pilota
Tabella 2. Contatti, incontri ed attivazioni della rete di ricerca ISD
Figura 1. La rete di ricerca ISD
Tabella 3. Distribuzione delle ASL, dei medici attivi e dei pazienti inclusi per regione

***3.5.2. I pazienti ISD* 23-35**

Tabella 4. Pazienti inclusi e follow-up raccolti
Figura 2. Flow chart dell'andamento dello studio (con pazienti ritirati)
Tabella 5. Motivo del ritiro per i 327 pazienti persi al follow-up
Tabella 6. Distribuzione dei pazienti per fasce d'età
Tabella 7. Distribuzione dei pazienti per sesso
Figura 3. Distribuzione dei pazienti per età e sesso
Tabella 8. Distribuzione dei pazienti per "conoscenza del caso"
Tabella 9. Origine del sospetto per i casi di nuova diagnosi
Figura 4. Indicatori/segni/sintomi all'origine del sospetto
Tabella 10. Qualificazione dei casi noti
Tabella 11. Tipo di trattamento in corso, al momento dell'inclusione nello studio (casi noti)
Tabella 12. Tipo di trattamento all'inclusione vs diagnosi iniziale
Tabella 13. Distribuzione dei pazienti per numero di sintomi DSM IV derivati
Tabella 14. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati, presenti nei pazienti ISD
Tabella 15. I più frequenti "Altri sintomi" riportati per i pazienti ISD
Tabella 16. Distribuzione dei pazienti per numero di sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso
Tabella 17. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso
Tabella 14. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati, presenti nei pazienti ISD
Tabella 15. I più frequenti "Altri sintomi" riportati per i pazienti ISD
Tabella 16. Distribuzione dei pazienti per numero di sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso
Tabella 17. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso
Tabella 18. Frequenza delle volte in cui i singoli contesti/dimensioni di vita sono considerate dal MMG rilevanti o da escludere nel suo percorso diagnostico
Tabella 19. Pazienti per i quali è indicata la presenza di comorbilità acute/croniche e loro rilevanza
Tabella 20. Frequenza delle volte in cui i singoli contesti/dimensioni di vita sono considerate rilevanti vs conoscenza del caso
Tabella 21. Pazienti per i quali è indicata rilevante la comorbilità acuta/cronica nei pazienti di nuova diagnosi
Tabella 22. Pazienti per i quali è indicata rilevante la comorbilità acuta/cronica nei pazienti noti
Tabella 23. Pazienti per i quali il MMG ricorre ad un approfondimento formale
Tabella 24. Tipo di approfondimento formale adottato
Tabella 25. Approfondimento formale vs conoscenza del caso
Tabella 26. Tipo di approfondimento formale adottato vs conoscenza del caso
Tabella 27. Distribuzione dei pazienti ISD per tipo di diagnosi formulata dal MMG al termine del percorso diagnostico
Tabella 28. Tipo di diagnosi finale vs conoscenza del caso
Tabella 29. Grado di conoscenza diagnostica espressa dal MMG al termine del percorso diagnostico
Tabella 30. Grado di certezza vs tipo di diagnosi
Tabella 31. Grado di certezza vs conoscenza del caso
Tabella 32. Grado di comunicazione tra MMG e paziente

Tabella 33. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta
Tabella 34. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs conoscenza del caso
Tabella 35. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs tipo di diagnosi
Tabella 36. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs certezza della diagnosi
Tabella 37. Frequenza delle differenti strategie NON farmacologiche adottate
Tabella 38. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate
Tabella 39. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs conoscenza del caso
Tabella 40. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs tipo di diagnosi
Tabella 41. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs certezza della diagnosi

3.5.3. Valutazione a fine studio **36-41**

Tabella 42. Situazione a fine studio
Tabella 43. Motivo del ritiro per i 327 pazienti persi al follow-up
Tabella 44. Specifica degli eventi gravi avvenuti durante lo studio e causa di ritiro
Tabella 45. Principali caratteristiche dei pazienti con il problema ancora in atto
Tabella 46. Valutazione generale della situazione a fine studio
Tabella 47. Distribuzione dei pazienti per numero sintomi DSM IV derivati a fine studio
Tabella 48. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati. presenti. a fine studio. nei pazienti ISD
Tabella 49. Pazienti per cui. a fine studio. si prevede di continuare con un trattamento farmacologico e/o non farmacologico
Tabella 50. Specifica del tipo di trattamento che si prevede di adottare a fine studio
Tabella 51. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio
Tabella 52. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio vs sesso
Tabella 53. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio vs tipo diagnosi
Tabella 54. Distribuzione dei pazienti per tipo di gestione
Tabella 55. Caratteristiche principali dei pazienti con problema risolto
Tabella 56. Incidenza della risoluzione del problema in base alle principali caratteristiche dei pazienti in studio

3.5.4. Variabilità medica **42-43**

Tabella 57. Principali caratteristiche dei 2190 pazienti inclusi nello studio della variabilità attribuibile al medico
Figura 5. Variabilità tra i medici nel formulare una diagnosi di depressione
Figura 6. Variabilità tra i medici nel ricorso ad un trattamento con antidepressivi

Aspetti generali del progetto

Italian Study on Depression – ISD
Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale

Titolo: ITALIAN STUDY ON DEPRESSION - ISD

Disegno dello studio: studio osservazionale longitudinale con misure di esito, multicentrico e con osservazione per 12 mesi dei pazienti adulti (18-65 anni) che il medico percepisce/sospetta con un problema riconducibile ad una diagnosi di disturbo depressivo.

Codice: FARM5NWAAX

Data del contratto: 21.12.2006

Data di approvazione da parte del Comitato Etico (centro coordinatore): 17.04.2007

Periodo di studio: Primo paziente incluso: 21.12.2007
Ultimo paziente completato: 12.04.2011

Autori del report: C. Anecchino; M. Franceschi; R. Joppi; L. Mezzalira; M. Romero; C. Roni; E. Sasso; G. Tognoni

Principal investigators:
- ✓ Dr. Luigi Mezzalira, Direttore del Dipartimento Farmaceutico del Servizio Farmaceutico Territoriale "ULSS 20", Verona (CV: *allegato 1*);
- ✓ Dr. Gianni Tognoni, Direttore del Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti (CV: *allegato 2*)

Nome, affiliazione e ruolo nello studio di tutti i ricercatori: vedi *allegato 3*

Nome e affiliazione dei membri del Comitato Scientifico:
L. Castellani[1]; G. Danti[2]; F. Del Zotti[2]; R. Joppi[3]; M. Font[3]; L. Mezzalira[3]; M. Romero[4]; A. Spolaor[5]; G. Tognoni[4]

[1]Dipartimento Farmaceutico "ULSS 22", Bussolengo (VR)
[2]Medico di Medicina Generale "ULSS 20", Verona
[3]Dipartimento Farmaceutico "ULSS20", Verona
[4]Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)
[5]Farmacia Ospedaliera "ULSS 13", Mirano (VE)

Sinossi

Principal investigators:

- ✓ Dr. Luigi Mezzalira, Direttore del Dipartimento Farmaceutico del Servizio Farmaceutico Territoriale "ULSS 20", Verona;
- ✓ Dr. Gianni Tognoni, Direttore del Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro, Chieti

Numero di centri partecipanti: 324 Medici di Medicina Generale afferenti a 47 ASL

Periodo di studio: Primo paziente incluso: 21.12.2007
Ultimo paziente completato: 12.04.2011

ABSTRACT

Background

Negli ultimi anni il "fenomeno depressione" ha acquisito un peso epidemiologico e clinico-assistenziale sempre più rilevante. Rientrano in questa definizione tutte quelle condizioni che interessano la sfera psico-emotiva, caratterizzate da una manifestazione clinica estremamente variabile e da una sostanziale scarsità di risposte disponibili.
Nella gestione di tali condizioni, rispetto al passato, la figura del medico di medicina generale (MMG) risulta sempre più coinvolta ma anche additata sia per una scarsa accuratezza nella diagnosi del problema (sotto/sovradiagnosi) sia, dal punto di vista strettamente terapeutico, per un atteggiamento iperprescrittore.
D'altra parte, la gestione di questi disturbi incontra non poche difficoltà data l'assenza di precisi criteri diagnostici e terapeutici.
Per capire meglio il problema è stato realizzato lo studio ISD, nato dalla collaborazione tra farmacisti territoriali e medici di famiglia, con l'obiettivo principale di produrre un quadro dell'epidemiologia assistenziale complessiva della depressione in Medicina Generale e di fornire una descrizione delle modalità diagnostiche e delle diverse gestioni adottate dal MMG con relativa valutazione degli esiti.

Materiali e metodi

ISD si configura come uno studio osservazionale multicentrico prospettico, della durata di 12 mesi, dei pazienti adulti (18-65 anni) che il medico percepisce/sospetta con disturbo depressivo.
L'osservazione è stata realizzata con momenti di valutazione definiti temporalmente (visite di follow-up a 3, 6 e 12 mesi).

Risultati

E' stata costituita una rete di ricerca formata da 47 ASL e 324 MMG, distribuiti su tutto il territorio nazionale.
Complessivamente, sono stati inclusi 2417 pazienti, in media 7 pazienti/medico. Per l'80% dei pazienti sono disponibili le rilevazioni ai follow up a 3 e 6 mesi e per 2090 pazienti è

disponibile la valutazione a fine studio. In aggiunta a questi dati, per 431 pazienti sono state compilate le schede di follow up facoltativi.
L'età media dei pazienti inclusi è di 47 anni e la maggior parte (71,4%, 1725 pazienti) è costituita da donne che risultano percentualmente superiori agli uomini in tutte le fasce d'età considerate.
1639 pazienti (67,8%) presentano il problema già in atto al momento dell'inclusione nello studio (casi noti) mentre 778 (32,2%) sono pazienti per i quali il medico formula un'ipotesi/sospetto di presenza di disturbo depressivo nel corso della visita di inclusione (casi nuovi).
La maggior parte dei pazienti (2067, 85,5%) presenta 5 o più dei sintomi previsti nel DSM IV, e tra questi il più frequente, come atteso, è umore depresso (2262 pazienti, 93,6%).
Al termine del percorso diagnostico stabilito (con la valutazione di sintomi e dei contesti/dimensioni di vita del paziente) il medico fa diagnosi di disturbo depressivo per 1335 pazienti (55,2%) e di depressione per 1082 (44,8%). In particolare, il MMG definisce la sua diagnosi certa nel 70.2% dei casi (1698 pazienti), probabile nel 26,2% (633), incerta/da approfondire nel 3,6% dei casi (86).
Relativamente alle strategie di presa in carico, nella maggior parte dei casi, il medico sceglie di adottare una strategia di presa in carico farmacologica, da sola (753 pazienti, 31,2%) o in combinazione con strategie non farmacologiche (1361 pazienti, 56,3%), indipendentemente dal tipo di diagnosi fatta e dal grado di certezza. Per 1863 pazienti (88,1%) il trattamento farmacologico impiegato è a base di farmaci antidepressivi (da soli o in associazione ad altri farmaci) e per 251 pazienti (11,9%) solo con farmaci non antidepressivi.
Dei 2090 pazienti per cui è disponibile una valutazione a fine studio, 347 (16,6%) risultano aver risolto l'episodio depressivo, mentre per 1743 pazienti (83,4%) il problema è ancora presente. In particolare, di questi ultimi, 892 (51,2%) risultano, secondo il giudizio del medico, migliorati, mentre solo per 158 (9,0%) la situazione è giudicata in peggioramento.
Relativamente ai pazienti che risultano aver risolto il problema a fine studio, non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa nella percentuale di risoluzione tra uomini e donne, mentre si ha una percentuale maggiore di casi risolti nella fascia d'età più giovane, rispetto ai pazienti di età compresa tra i 46 e 65 anni (RR: 1,48 IC95%:1,15-1,91).
Inoltre, i pazienti di nuova diagnosi risultano avere una probabilità di risoluzione del problema circa 3 volte superiore ai casi già noti (RR: 2,82 IC95%:2,33-3,42). Una diagnosi di disturbo depressivo è associata ad una probabilità di risoluzione del problema due volte superiore rispetto ad una diagnosi di depressione (RR: 2,14 IC95% 1,72-2,66).

Conclusioni

I dati presentati documentano la complessiva riuscita del progetto ISD. La numerosità dei pazienti inclusi consente di avere un quadro clinico ed epidemiologico della depressione/disturbo depressivo gestiti dalla medicina generale, altamente rappresentativo.
La numerosità dei medici coinvolti e soprattutto la loro distribuzione su tutto il territorio nazionale permettono di avere uno "spaccato" molto reale della "assistenza" fornita a tali pazienti nell'ambito delle cure primarie. Inoltre la quantità e qualità delle informazioni

raccolte per ciascun paziente nell'arco di un anno di osservazione, hanno permesso la costituzione di un database unico e affidabile.
I dati presentati, benché generali, secondo la logica di un report di fine studio, dimostrano come siano possibili valutazioni descrittive ed analitiche delle principali caratteristiche cliniche (sintomi), non cliniche (dimensioni e contesti di vista del paziente) e delle diverse modalità di gestione del paziente (consulenza specialistica piuttosto che strategia di presa in carico non farmacologica e/o farmacologica), nonché valutazioni in termini di esiti (parziale o totale remissione dei sintomi, andamento intermittente o peggioramento).
Analisi mirate per percorsi/obiettivi sono al momento oggetto di condivisione da parte del comitato scientifico dello studio e, a livello esemplificativo si riportano alcune proposte nella parte conclusiva di questo report.

Data del report: 16 Novembre 2011.....

Aspetti etici

Il protocollo di studio, il foglietto informativo per il paziente e il consenso informato sono stati approvati dal Comitato Etico della ULSS 20 di Verona (centro di coordinamento dello studio).
La documentazione è stata sottomessa in altri 38 Comitati Etici Italiani ricevendo 36 pareri favorevoli e due pareri negativi (*allegato 4*).

ISD è stato condotto in accordo alla Dichiarazione di Helsinki (8th versione di Tokyo 2004) e suoi aggiornamenti.

A tutti i pazienti inclusi nello studio è stata data copia dell'informativa per il paziente e relativo consenso informato (*allegato 5*), dopo aver approfonditamente discusso con il proprio medico degli obiettivi dello studio e pro e contro della partecipazione.
L'inclusione nello studio è stata effettuata nel corso di visite ambulatoriali di routine.

Sezione 1. Introduzione

Lo Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale (Italian Study on Depression – ISD) è uno studio osservazione pensato con e per la Medicina Generale, che si è posto come obiettivo quello di produrre conoscenze in un'area incerta e problematica quale quella del disturbo depressivo, il cui peso epidemiologico e clinico, negli ultimi anni, è sempre più rilevante (1). Rientrano in questa definizione tutte quelle condizioni che interessano la sfera psico-emotiva, caratterizzate da una manifestazione clinica estremamente variabile e da una sostanziale scarsità di risposte disponibili.

La Medicina Generale è sempre più coinvolta nella gestione di tali condizioni non senza difficoltà data l'assenza di precisi riferimenti diagnostici e terapeutici.

Relativamente all'approccio diagnostico, la definizione stessa di "disturbo della personalità" è attualmente oggetto di acceso dibattito tra approccio dimensionale e categorico, nel tentativo di riclassificare/ridefinire le diverse forme di disturbo (sottosoglia, coesistenza di diversi disturbi, …), in vista della pubblicazione del nuovo DSM V e ICD-11 (2).

Inoltre, nel contesto della Medicina Generale, gli studi condotti finora (nonché le principali linee guida internazionali (3)) hanno visto l'utilizzo di criteri formali e strumenti diagnostici (scale psicometriche), che di fatto risultano poco utilizzati, nella normale pratica clinica, dal MMG. Questo dato è stato confermato anche recentemente in 2 lavori pubblicati su due importanti riviste internazionali in cui si è evidenziata una scarsa trasferibilità/applicazione dei criteri diagnostici definiti dal DSM IV (4) e una tendenza da parte del MMG a preferire un approccio diagnostico "olistico" ai punteggi ottenuti con la somministrazione di scale, anche laddove queste ultime sono state in qualche modo "imposte" (5-7). Inoltre, anche gli studi che hanno confrontato la percezione del MMG con le scale, hanno riportato risultati estremamente contraddittori, accusando il MMG ora di sovradiagnosi ora di sottodiagnosi (senza per di più alcuna valutazione in termini di esiti per i pazienti) (8-10).

Se, quindi, non sono definiti, ad oggi, i criteri che portano i MMG a percepire, diagnosticare e valutare nel tempo un paziente con disturbo depressivo, anche nell'ambito dei trattamenti, esistono ancora incertezze. Le domande: che fare quando si ha di fronte un paziente con una diagnosi riconducibile ad un problema depressivo? Ha senso trattare? E soprattutto, con che esiti? … sono ancora in cerca di risposte.

Infatti, se agli inizi di ISD cominciavano a sorgere i primi dubbi sull'efficacia degli antidepressivi (11-12), le recenti evidenze l'hanno messa fortemente in discussione (13-16), soprattutto nei casi di depressione lieve/moderata, condizione gestita prevalentemente dalla MG.

Alla luce di queste considerazioni, gli obiettivi dello studio ISD, benché a 4 anni di distanza dalla stesura del suo protocollo definitivo (*v. allegato 6*) e dal suo avvio formale, risultano quanto mai attuali e, nello specifico, sono:

- ✓ produrre un quadro complessivo dell'epidemiologia del problema depressione così come esso viene diagnosticato e gestito dal MMG nella pratica clinica ambulatoriale;

- ✓ verificare le diverse modalità di presa in carico adottate, in relazione alla storia e al contesto di vita del paziente;
- ✓ valutare l'andamento nel tempo della situazione depressione e definire i carichi assistenziali della Medicina Generale.

A dimostrazione di come il "fenomeno depressione" coinvolga/interessi le diverse figure che operano nel sistema sanitario, ISD è stato pensato, promosso e coordinato da un gruppo di lavoro multidisciplinare, costituito da:

- ✓ MMG, in qualità di singoli e di rappresentanti di Società Scientifiche di Medicina Generale, in particolare il Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale (CSeRMEG) e l'European General Practice Research Network (EGPRN);
- ✓ farmacisti di Aziende Sanitarie Locali, in particolare due ASL (ULSS 20 di Verona e ULSS 22 di Bussolengo) con i loro Servizi Farmaceutici Territoriali (SFT);
- ✓ rappresentanti dei Bollettini Indipendenti Italiani appartenenti all'ISDB (Dialogo sui Farmaci, Informazione sui Farmaci, Ricerca & Pratica);
- ✓ ricercatori del Centro Studi della Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO).

Sezione 2. Materiali e metodi

2.1. *Disegno dello studio*

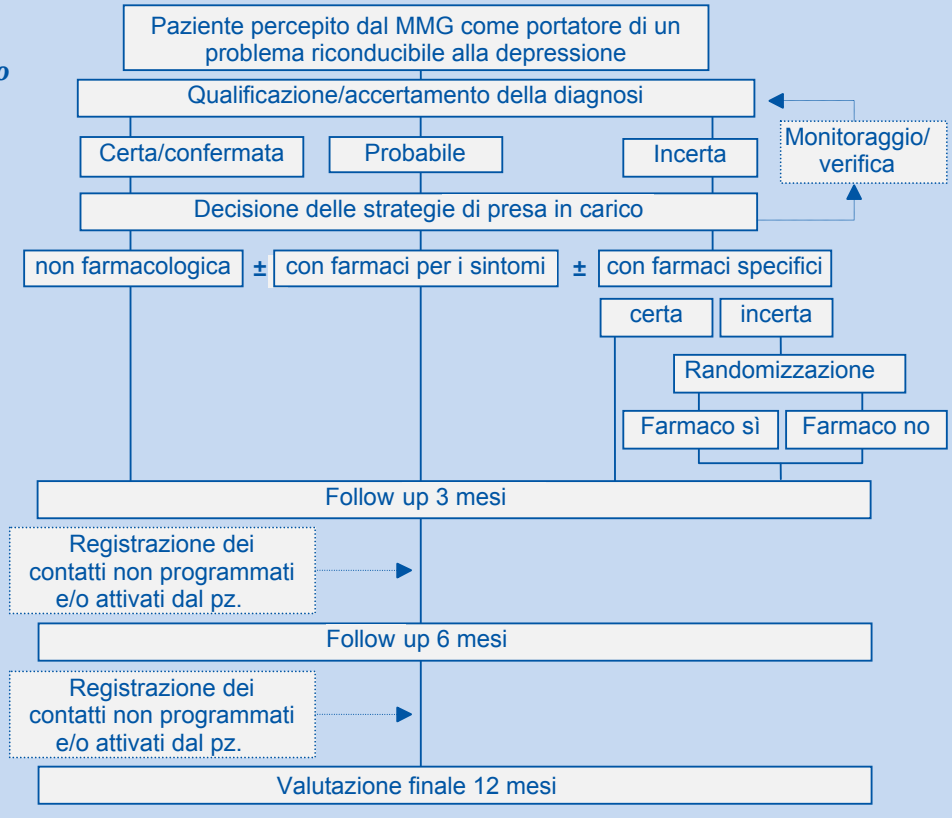
ISD è uno studio osservazionale longitudinale con misure di esito, multicentrico e con osservazione per 12 mesi dei pazienti adulti (18-65 anni) che il medico percepisce/sospetta con un problema riconducibile ad una diagnosi di disturbo depressivo.

Lo strumento messo a disposizione è una scheda raccolta dati (questionario semi-strutturato) (*v. allegato 7*) che, attraverso diversi step di verifica/analisi della presenza o meno di sintomi/segni indicatori del disturbo e del contesto complessivo di vita del paziente, porta il medico a formulare la sua diagnosi e decidere sul tipo di presa in carico.

In caso di incertezza decisionale, documentata dal medico, sul tipo di trattamento da adottare (prescrivere o non prescrivere un antidepressivo), si è scelto di ricorrere ad un'assegnazione randomizzata al trattamento. Questa non contraddice, ma conferma, la caratteristica osservazionale complessiva dello studio. Infatti, la randomizzazione non è l'apertura di un trial ma semplicemente la traduzione metodologicamente più adeguata per osservare e documentare l'incertezza decisionale del medico. I pazienti "randomizzati" sono parte della coorte osservazionale e la "randomizzazione" è un indicatore di incertezza che permette di distribuirla ed osservarla in modo bilanciato tra i trattamenti disponibili.

L'osservazione prospettica dei pazienti inclusi si realizza con momenti di valutazione definiti temporalmente (3, 6 e 12 mesi) ma al tempo stesso flessibili, in modo da permettere considerazioni sia sull'esito complessivo che sulla variabilità e sul peso dell'assistenza per questi pazienti (v. Flow-chart).

Flow-chart
Disegno dello studio



2.2. *Software per la raccolta dei dati e Gestione dei dati*

La raccolta dei dati è stata eseguita in formato elettronico, e solo per pochi medici si è reso necessario un supporto cartaceo.

A questo scopo è stato realizzato dal Centro Studi SIFO un software *ad hoc* per la raccolta dei dati in cui è stata riprodotta fedelmente la scheda raccolta dati cartacea.

Ad ogni medico partecipante è stata consegnata una copia del software, protetta da rispettivo login e password personalizzati.

L'invio dei dati ai centri di coordinamento (Centro Studi SIFO e Servizio Farmaceutico Territoriale ULSS 20 Verona) è stato effettuato a cadenze regolari e in modo telematico, attraverso la realizzazione di un'area riservata all'interno del sito internet dello studio (www.isdgp.it).

Tutti i dati relativi ai 2417 pazienti inclusi nello studio, sono stati fatti confluire in un unico database cumulativo, realizzato e gestito dal Centro Studi SIFO, presso il Consorzio Mario Negri Sud.

Il controllo e la verifica di qualità sui dati inclusi nel database sono stati condotti simultaneamente dai due centri di coordinamento nazionale, in riferimento ai medici che da ognuno di essi erano coordinati. Tale lavoro è stato intenso e laborioso sia per la numerosità delle variabili incluse nella valutazione che per la molteplicità dei medici coinvolti.

2.3. *Aspetti statistici*

1. Criteri di analisi. La coorte trasversale è stata analizzata secondo le classiche tecniche descrittive, misure di associazione e test di significatività statistica, quando appropriati (analisi univariate, test Chi-quadrato o test esatto di Fisher).
2. Valutazioni statistiche dei risultati. In quanto studio di coorte prospettica, la popolazione, che è stata seguita per 1 anno, è esaminata secondo i criteri standard per questo tipo di studio: a partire dalla condizione iniziale dei pazienti e nella finestra temporale di osservazione, si descrive la storia dei pazienti facendo emergere le relazioni che potenzialmente si esplicano nel corso del tempo, attraverso un modello multivariato multilivello per analisi longitudinali.
3. Per la realizzazione di questo report, a scopo puramente descrittivo, si è riportata la valutazione ad inizio e fine studio dei pazienti inclusi. Per la valutazione a fine studio i pazienti sono stati descritti in base alle principali caratteristiche (sintomi, dimensioni, trattamenti) riportate nella visita a 12 mesi. Inoltre, è stata calcolata la percentuale di pazienti che hanno risolto il problema in relazione alle principali variabili identificate all'inclusione (sesso, età, conoscenza del caso, diagnosi). Essendosi evidenziate delle differenze nelle frazioni dei pazienti che hanno risolto il problema, è stata calcolata la probabilità (in termini di Rischio Relativo e rispettivo intervallo di confidenza al 95%) che ciascuna categoria aveva di risolvere il problema rispetto a quella di riferimento, considerando come tale quella con minore percentuale di risoluzione.

4. Un primo approccio di analisi della variabilità medica è stata effettuata utilizzando un modello di regressione logistica multilivello, aggiustato per sesso ed età del paziente, conoscenza del caso da parte del MMG, e, nell'analisi della scelta terapeutica, per tipo di diagnosi. Si è inoltre tenuto conto dell'effetto di clustering: pazienti seguiti da uno stesso medico non possono essere considerati come misure indipendenti, in quanto risentono dell'approccio diagnostico e terapeutico del medico stesso.

   I risultati sono riportati come percentuali medie insieme agli intervalli di confidenza al 95%.

   Per dare robustezza al modello, l'analisi è stata condotta sui MMG che hanno incluso nello studio più di 5 pazienti.

Sezione 3. Risultati

3.1. *Definizione del protocollo di studio e relativa scheda raccolta dati e costituzione della rete di ricerca*

3.1.1. Fase pilota per la definizione del protocollo di studio e della scheda raccolta dati

Nel gennaio 2007 è stata condotta la fase pilota dello studio, necessaria per la definizione condivisa dei criteri diagnostico-valutativi da seguire e per la messa a punto della versione operativa del protocollo.

Sono stati coinvolti 40 MMG, distribuiti nelle diverse regioni italiane, che hanno dato il loro contributo nel:

- ✓ testare una bozza preliminare di scheda raccolta dati realizzata dal Gruppo di Lavoro ISD;
- ✓ registrare tutti gli accessi di pazienti in ambulatorio in una settimana indice e tra questi indicare i casi di depressione (sospetta o già confermata) includibili nello studio;
- ✓ contribuire, con suggerimenti e proposte, alla stesura della versione definitiva della scheda raccolta dati da utilizzare successivamente nel corso dello studio.

La *tabella 1* riporta i numeri della fase pilota.

La bozza preliminare della scheda raccolta dati è stata modificata in base ai suggerimenti raccolti e il numero medio di pazienti includibili per MMG ha consentito una stima approssimativa della dimensione attesa del campione in studio.

La stesura del protocollo definitivo e relativa scheda raccolta dati (di fatto parte integrante del protocollo) da parte del Gruppo di Lavoro, può essere considerata come il primo obiettivo raggiunto dal progetto ISD.

3.1.2. Costituzione della rete di ricerca

Per la costituzione della rete di ricerca di MMG e farmacisti territoriali, sono state adottate diverse strategie:

- ✓ attivazione di circuiti di MMG e farmacisti dei Servizi Farmaceutici Territoriali da parte delle Società Scientifiche di appartenenza coinvolte nel progetto, tramite incontri di presentazione/formazione ad hoc per farmacisti e MMG delle diverse ASL del territorio nazionale;
- ✓ pubblicazione e divulgazione del protocollo di studio e di materiale informativo (articoli di presentazione, depliant) attraverso la rete dei Bollettini Indipendenti Italiani membri dell'ISDB (International Society of Drug Bullettin) e il BIF (Bollettino di Informazione sui Farmaci) dell'AIFA;
- ✓ presentazione della ricerca durante i principali Congressi e Convegni di settore (nazionali ed internazionali).

Tali attività sono state condotte dai 2 Centri di Coordinamento/segreterie scientifico-organizzative dello studio, di cui ISD si è dotato, dislocati rispettivamente al Nord (presso il Dipartimento Farmaceutico dell'ULSS 20 di Verona) e al Centro-Sud (presso il Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud).

Sono state contattate complessivamente 213 ASL, corrispondenti alla quasi totalità delle ASL italiane. 58 ASL hanno dato un'adesione preliminare e 47 sono state effettivamente attivate (vedi *tabella 2*).

L'avvio dello studio si è formalizzato in queste ASL attraverso incontri formativi per i MMG e i farmacisti, durante i quali si è discusso del problema depressione e sono stati presentati il protocollo e gli strumenti operativi della ricerca (scheda raccolta dati e software) (*v. allegato 8*).

In 38 (81%) delle 47 ASL è stato coinvolto, unitamente ai MMG sperimentatori, almeno un farmacista del Servizio Farmaceutico Territoriale che ha svolto un ruolo fondamentale di contatto con i MMG, sia nella fase iniziale di formazione della rete di ricerca a livello locale sia per tutto lo svolgimento dello studio, per mantenere vivo l'interesse/impegno di questi ultimi, rappresentando un punto di raccordo con il Centro di Coordinamento nazionale.

Complessivamente, 549 MMG sono stati formati a condurre lo studio, con una media di 12 MMG per ciascuna ASL, da un minimo di 1 a un massimo di 30 MMG. Dei 549 MMG formati, 324 (59.0%) si sono effettivamente attivati, ossia hanno incluso nello studio almeno un paziente.

La *figura 1* e la *tabella 3* riportano la distribuzione, per regioni, dei MMG partecipanti ad ISD e dei corrispondenti 2417 pazienti inclusi.

I due centri di coordinamento hanno gestito, oltre alla prima fase di costituzione del network di ricerca e di formazione dei medici e farmacisti, le successive attività di supporto ai ricercatori nella conduzione dello studio, nonché costante aggiornamento sulle novità riportate in letteratura sul "problema depressione" e sull'andamento dello studio, tramite la produzione/invio di periodiche Newsletter (*v. Allegato 9*) e l'organizzazione di incontri locali in itinere.

3.2. *I pazienti ISD*

3.2.1. Dati generali

Complessivamente sono stati inclusi nello studio 2417 pazienti. Nell'80% di questi, sono state eseguite anche le rilevazioni ai 3 e a 6 mesi. Per 431 pazienti sono state inoltre compilate anche le schede di follow up facoltativi (*tabella 4, figura 2*).

327 pazienti risultano ritirati e di questi, nel 59.9% dei casi (196 pazienti), benché compilata la scheda di fine studio per ritiro, è disponibile solo la valutazione all'inclusione. Nella maggior parte dei casi (53.8%), la causa del ritiro è imputabile al ritiro del MMG stesso dallo studio (complessivamente i MMG ritirati, dopo aver incluso pazienti, sono stati 40, il 12.3% dei MMG partecipanti).

Solo nel 38.2% dei casi il motivo del ritiro è imputabile al paziente, principalmente per non disponibilità o trasferimento di residenza (*tabella 5*).

Nelle sezioni successive di questo report, si riportano, a scopo puramente descrittivo dei risultati raggiunti dallo studio, le principali caratteristiche dei pazienti osservati. I dati vengono riportati secondo la logica della scheda raccolta dati, che ha voluto riprodurre il percorso diagnostico seguito dal MMG nel valutare una/un paziente con disturbo depressivo.

La numerosità del campione (che può definirsi unica, sia a livello nazionale che internazionale, per uno studio sulla depressione in medicina generale) nonché la molteplicità di informazioni raccolte, consentirà analisi più approfondite e mirate.

Attualmente, il Comitato Scientifico dello studio sta procedendo con la condivisione del piano di analisi mirato per percorsi/obiettivi che consentirà di rispondere a tutte le domande che lo studio ISD si è posto.

A livello esemplificativo, nella Sezione 4 si riportano possibili percorsi di analisi proposti dal gruppo di lavoro, nonché alcuni lavori prodotti/presentati a congressi e convegni sui dati preliminari, con analisi mirate per obiettivi.

3.2.2. Caratteristiche epidemiologiche

I 2417 pazienti inclusi nello studio hanno un'età media di 47 anni e la *tabella 6* riporta la loro distribuzione nelle 3 fasce d'età considerate.

La maggior parte dei pazienti (1725, 71.4%) è costituita, come atteso, da donne (*tabella 7*) che risultano sempre maggiori degli uomini in tutte le fasce d'età con un rapporto di quasi 3:1, ad esclusione della fascia d'età più giovane dove il rapporto è quasi 2:1 (*figura 3*).

3.2.3. Qualificazione del "caso"

Il primo punto nel percorso di valutazione diagnostica, coincide con l'inquadramento del paziente sulla base della conoscenza che il medico ha del "caso": 1639 pazienti (67.8%) presentano il problema già in atto al momento dell'inclusione nello studio ("casi noti"), mentre

778 (32.2%) sono pazienti per i quali il medico formula un'ipotesi/sospetto di presenza di disturbo depressivo nel corso della visita di inclusione ("casi di nuova diagnosi") (*tabella 8*).

Per questi ultimi, nella maggior parte dei casi (72.4%) l'origine del sospetto è il paziente stesso, da solo nel 41.5% dei casi, in associazione al MMG per il 24.7%. Inoltre, per il 55.3% dei pazienti di nuova diagnosi, il sospetto vede il coinvolgimento del medico e per il 9.5%, quello dei parenti o amici (*tabella 9*).

I sintomi comportamentali (58.6%) e somatici (57.6%) sono i principali indicatori/segni che fanno sorgere il sospetto (nel paziente o nel medico) che ci sia un problema di tipo depressivo (*figura 4*).

Per quanto riguarda i casi noti, si tratta, nel 51.6% dei casi (846 pazienti) di pazienti già noti per depressione, e nel 48.4% (793) per disturbo depressivo (*tabella 10*).

L'85.8% dei casi noti (1307 pazienti), è già in trattamento farmacologico per il problema depressivo, mentre per il 7.6% dei pazienti non è in atto alcun tipo di trattamento (farmacologico o non farmacologico) (*tabella 11*). Nello specifico, la percentuale di pazienti per cui non è indicato alcun trattamento varia dal 3.8% dei pazienti noti per depressione al 11.7% nei pazienti noti per disturbo depressivo (*tabella 12*).

3.2.4. Inquadramento diagnostico

Sia per i casi già in carico dal medico che per quelli di nuova diagnosi, il percorso continua con l'inquadramento diagnostico che si articola nella:

- ✓ valutazione dei sintomi presentati dal/dalla paziente. In questa sezione vengono presi in considerazione sia i sintomi "formali" (classicamente qualificanti il problema depressivo), DSM IV derivati, sia eventuali altri sintomi (prevalentemente somatici) che il MMG ritiene direttamente correlati al disturbo depressivo;
- ✓ verifica di contesti/dimensioni che possono essere considerati determinanti e/o concause e/o accompagnanti del problema depressivo;
- ✓ eventuale decisione da parte del medico di ricorrere a strumenti (scale psicometriche) e/o a risorse (consulenze) che rimandano ad un approfondimento "formale" del problema. Le scale fornite in allegato alla scheda raccolta dati (v. *allegato 7*) sono state: la scala di Hamilton a 21 item, di origine classicamente psichiatrica, e il Personal Health Questionnaire a 9 item (PHQ-9), di più maneggevole compilazione. È stata inoltre data la possibilità di utilizzare qualsiasi altro questionario il medico ritenesse "opportuno/familiare".

I sintomi La maggior parte dei pazienti (2067, 85.5%) presenta 5 o più dei sintomi previsti nel DSM IV (numero medio di sintomi: 6.7 ±2) (*tabella 13*), e tra questi il più frequente, come atteso, è umore depresso (2262 pazienti, 93.6 %) seguito da stanchezza e perdita di energia (2187, 90.5 %), disturbi del sonno (2036, 84.2%) e perdita di interesse (2010, 83.2%). I pensieri di morte e ideazioni suicidarie sono presenti in 864 pazienti (35.7%) (*tabella 14*).

896 pazienti (37.1%) presentano anche altri sintomi (prevalentemente somatici), riconducibili al disturbo depressivo, ma non previsti dal DSM IV. La *tabella 15* riporta il dettaglio degli "altri sintomi" raggruppati in classi: i disturbi gastrointestinali (es. dispepsia, gastrite, crampi addominali) sono risultati i più frequenti (301 pazienti, 12.4%), seguiti da algie varie (159, 6.6%) e tachicardia (146, 6.0%).

Nei casi di nuova diagnosi vi è una percentuale maggiore di pazienti con 5 o più sintomi rispetto ai casi noti (95.8% vs 92.6%) (*tabella 16*), mentre non si evidenzia alcuna differenza tra casi nuovi e noti, nel tipo di sintomi presentati (*tabella 17*).

"Altri sintomi" sono presenti in 304 pazienti (39.1%) di nuova diagnosi e in 592 casi (36.1%) già noti per il problema depressivo.

Le dimensioni di vita del paziente Il contesto familiare e la storia personale risultano le dimensioni di vita del paziente che più frequentemente il medico ritiene rilevanti nel suo fare diagnosi di depressione: rispettivamente in 1473 pazienti (60.9%) e 1372 pazienti (56.8%). Al contrario i contesti sociale e lavorativo sono quelli che più spesso il medico giudica da escludere (rispettivamente 57.7% e 51.3%) (*tabella 18*).

892 pazienti (36.9%) presentano almeno una comorbilità, in particolare, 793 pazienti (32.8%) presentano una comorbilità cronica e 220 una comorbilità acuta (9.1%). Le comorbilità croniche, nella maggior parte dei casi, quando presenti, sono considerate rilevanti nella valutazione diagnostica del problema depressivo (62.8%) mentre quelle acute sono considerate rilevanti nel 47.7% dei casi (*tabella 19*).

Le *tabelle 20, 21 e 22* riportano la frequenza delle volte in cui le singole dimensione e le comorbilità (acute e croniche) sono considerate rilevanti nel percorso diagnostico, rispetto alla conoscenza che il medico ha del caso. In particolare, le comorbilità, quando presenti, sia esse acute che croniche, risultano rilevanti in oltre il 50% dei pazienti di nuova diagnosi, laddove per i casi già noti, le comorbilità acute sono indicate come rilevanti nel 45.3% dei casi e quelle croniche nel 65.7%.

Approfondimento formale Il medico decide di ricorrere ad un approfondimento formale per 1375 pazienti (56.9%) (*tabella 23*). La scala psicometrica, da sola o in associazione ad una consulenza specialistica, è il tipo di approfondimento più frequentemente adottato, rispettivamente nel 23.7% e 11.1% dei casi (*tabella 24*).

Relativamente alla scelta di confrontarsi o meno con uno strumento formale, non si è evidenziata nessuna differenza tra i pazienti già noti al MMG e quelli per cui il medico sta formulando un'ipotesi/sospetto di problema depressivo nel corso della visita di inclusione (56.2% casi nuovi vs 57.2% casi noti) (*tabella 25*).

Si è però rilevata una differenza tra caso nuovo e caso noto nel tipo di approfondimento scelto. Infatti, per i pazienti di nuova diagnosi, il medico ricorre più frequentemente ad una scala psicometrica (339 pazienti su 437 con approfondimento formale), laddove per i casi già noti è prevalente il ricorso ad una consulenza specialistica (642 su 937 pazienti) (*tabella 26*).

3.2.5. Definizione della diagnosi finale

Il percorso diagnostico si conclude con la formulazione della diagnosi finale (disturbo depressivo o depressione) e con l'esplicitazione del grado di certezza con cui quest'ultima viene formulata.

Infine, si richiede di esprimere un giudizio sul grado di comunicazione tra il medico e il paziente.

Per 1335 pazienti (55.2%) il medico formula una diagnosi di disturbo depressivo (*tabella 27*). Quest'ultima risulta più frequente nei casi nuovi (70.9% di diagnosi di disturbo depressivo vs 29.1% di depressione) rispetto ai casi noti (47.8% disturbo depressivo vs 52.2% depressione) (*tabella 28*).

In particolare, il MMG definisce la sua diagnosi certa nel 70.2% dei casi, probabile nel 26.2%, incerta/da approfondire nel 3.6% dei casi (*tabella 29*).

Il grado di certezza cambia a seconda della diagnosi formulata e della conoscenza del caso: il medico si dichiara certo nell'86.6% dei pazienti con diagnosi di depressione e nell'84% dei casi noti, la percentuale si riduce al 57.0% nel caso di diagnosi di disturbo depressivo e al 41.3% nel caso di pazienti di nuova diagnosi (*tabelle 30 e 31*).

Il livello di comunicazione è giudicato soddisfacente da parte del medico nella quasi totalità dei casi (90.9%) (*tabella 32*).

3.2.6. Strategie di presa in carico

La scelta della presa in carico (intesa come decisione assistenziale da parte del MMG) si confronta con tutto lo spettro delle possibili strategie disponibili:

- ✓ farmacologica: orientata ai sintomi e/o al problema depressivo;
- ✓ non farmacologica: con una serie di opzioni che vanno dal monitoraggio attento a strategie più strutturate quali counselling, terapia cognitivo-comportamentale, problem solving.

Il protocollo prevedeva anche la possibilità che il MMG si dichiarasse incerto sul tipo di trattamento (farmacologico o non farmacologico) da adottare. In tal caso era prevista, unicamente come strumento che aiutasse il medico nel "gestire" l'incertezza iniziale, una randomizzazione che assegnava in modo casuale il paziente a trattamento farmacologico si/no.

In realtà, il MMG è ricorso alla randomizzazione unicamente per 70 pazienti (2.9%), dato che denota la scarsa incertezza (inizialmente supposta) da parte del medico sul tipo di trattamento da utilizzare.

Alla luce di questa considerazione, dato il basso numero di pazienti randomizzati, questi sono stati inclusi nei sottogruppi di trattamento, corrispondenti.

Quindi, considerando la totalità dei pazienti inclusi nello studio, relativamente alla strategia di presa in carico adottata dal medico, risulta che nella maggior parte dei casi (87.5%), essa è di tipo farmacologico, da sola (753 pazienti, 31.2%) o in combinazione con strategie non farmacologiche (1361 pazienti, 56.3%) (*tabella 33*).

Il ricorso alla sola gestione non farmacologica si è verificata solo per 266 pazienti, 11.0%.

In particolare, si è rilevata una differenza nel tipo di strategia di presa in carico adottata rispetto alla conoscenza del caso da parte del medico, al tipo di diagnosi e al grado di certezza con cui quest'ultima è stata formulata (*tabelle 34, 35 e 36*). La percentuale di pazienti per cui è stata adottata una strategia di presa in carico farmacologica, è maggiore nei pazienti già noti, con depressione e con diagnosi certa, rispettivamente: 92.9%, 92.9%, 93.6%. Invece, la sola gestione non farmacologica è nettamente più frequente nei pazienti di nuova diagnosi (21.6% vs 6.0% dei casi noti), in quelli con disturbo depressivo (15.1% vs 5.9% nei pazienti con depressione) e con diagnosi probabile o incerta (rispettivamente 21.3% e 41.9% vs 5.6% per i "certi").

Il follow up intensivo è risultata la strategia di presa in carico non farmacologica più utilizzata (47.2% dei pazienti osservati) seguito da counselling (34.8%) e psicoterapia (17.7%) (*tabella 37*).

In merito al trattamento farmacologico, il ricorso agli antidepressivi è risultato molto frequente (1863, 77.1% dei pazienti inclusi) sia da soli (40.0%) sia in associazione ad una terapia sintomatica (37.1%) (*tabella 38*).

Anche in questo caso, si è confrontato il tipo di strategia di presa in carico farmacologica tra pazienti di nuova diagnosi e casi già noti, tra pazienti diagnosticati con depressione e quelli con disturbo depressivo e tra pazienti con diagnosi certa, probabile e incerta (*tabelle 39,40 e 41*). Benché il trattamento con un antidepressivo risulti comunque il più utilizzato, si è evidenziata una percentuale maggiore di pazienti in terapia antidepressiva nei casi già noti al medico per un problema depressivo (91.2%), con depressione (94.2%) e con diagnosi certa (91.9%).

3.3. *Valutazione a fine studio*

Il disegno dello studio prevedeva la valutazione dei pazienti a 3, 6 e 12 mesi. La situazione delle rilevazioni effettuate è riportata in *tabella 4*.

In questa sezione, a livello puramente descrittivo, viene riportata la valutazione a fine studio dei pazienti osservati. Analisi ad hoc verranno effettuate per una valutazione puntuale dell'andamento nei singoli follow up, nonché un approccio statistico longitudinale consentirà una valutazione complessiva nel tempo dei pazienti osservati.

327 pazienti risultano persi al follow up. La *tabella 43* riporta i motivi del ritiro (già commentato in precedenza) mentre la *tabella 44* riporta la specifica degli eventi gravi registrati durante lo studio: ci sono stati 6 casi di morte, per motivi non correlati al problema depressivo e solo 2 casi di suicidio.

Per 2090 pazienti (86.5%) è invece disponibile una valutazione a fine studio. In particolare, 347 pazienti risultano aver risolto l'episodio depressivo, mentre per 1743 il problema è ancora presente (*tabella 42*).

3.3.1. Valutazione dei pazienti con il "problema depressivo" ancora in atto

La *tabella 45* riporta le caratteristiche principali dei 1743 pazienti che, al termine dello studio, non hanno risolto il "problema depressivo".

Di questi, 892 (51.2%) risultano, secondo il giudizio del medico, migliorati, mentre solo per 158 (9.0%) la situazione è giudicata in peggioramento (*tabella 46*).

In media, nella valutazione finale, questi pazienti presentano 4 (±2) sintomi DSM IV derivati, con 626 pazienti (35.9%) che presentano un massimo di 2 sintomi. Le tabelle 47 e 48 riportano l'inquadramento sintomatologico finale, quantitativo e qualitativo, dei pazienti con il problema ancora presente.

Per 1455 pazienti, il medico prevede di continuare con un trattamento (*tabella 49*). Questo, nella maggior parte dei casi, si configura come un trattamento di tipo farmacologico (1356 pazienti, 77.8% dei pazienti con il problema in atto, 93.2% dei pazienti per cui si prevede un trattamento) e per 577 pazienti non farmacologico (*tabella 50*).

Le *tabelle 51, 52 e 53* riportano, a scopo puramente descrittivo, i primi dieci principi attivi più prescritti ad inizio e fine studio sul campione complessivo e rispetto al sesso e al tipo di diagnosi formulata.

Infine, il MMG dichiara di ricorrere ad una gestione condivisa con uno specialista per 608 pazienti (34.9%) (*tabella 54*).

3.3.2. Pazienti con problema risolto

I 347 pazienti che, nel corso dello studio, hanno risolto il problema, sono stati descritti in base alle principali caratteristiche rilevate all'inclusione (*tabella 55*).

E' stata calcolata la percentuale di pazienti che hanno risolto il problema in relazione alla specifica categoria di appartenenza (*tabella 56*). Essendosi evidenziate delle differenze nelle

frazioni dei pazienti che hanno risolto il problema, è stata calcolata la probabilità che ciascuna categoria aveva di risolvere il problema rispetto a quella di riferimento, considerando come tale quella con minore percentuale di risoluzione (*tabella 56*).

Nello specifico, non è risultata una differenza statisticamente significativa nella percentuale di uomini e donne che hanno risolto il problema.

Al contrario, relativamente all'età, si ha una percentuale maggiore di casi risolti nella fascia d'età più giovane rispetto ai pazienti di età compresa tra i 46 e 65 anni (21.5% vs 14.5%, RR: 1.48 IC95% 1.15-1.91).

I pazienti per i quali all'inizio dello studio è stata formulata una diagnosi di disturbo depressivo/depressione hanno una probabilità di risoluzione del problema di circa 3 volte superiore ai pazienti con un problema già in atto al momento dell'inclusione (RR: 2.82 IC95% 2.33-3.42).

Infine, una diagnosi di disturbo depressivo è associata ad una probabilità di risoluzione del problema due volte superiore rispetto ad una diagnosi di depressione (RR. 2.14 IC95% 1.72-2.66).

3.4. *Variabilità medica*

E' noto, è stato documentato per altre condizioni patologiche, che l'atteggiamento del medico può essere determinante sia nella gestione del paziente, più o meno aggressiva, sia nella formulazione di una diagnosi più o meno severa. Questo aspetto è stato poco investigato per la depressione, per la quale non è noto se e di quale entità è la variabilità diagnostica e terapeutica in medicina generale.

Nell'ambito del nostro studio, che ha coinvolto un campione importante di MMG, in questa sezione si è voluto valutare, a scopo puramente esplorativo, se esiste una variabilità attribuibile al medico nell'approccio diagnostico e terapeutico adottato nella gestione dei pazienti con disturbi depressivi.

L'analisi della variabilità medica è stata effettuata utilizzando un modello di regressione logistica multilivello. Per dare robustezza al modello, l'analisi è stata condotto sui medici che hanno incluso nello studio più di 5 pazienti.

Alla luce di queste considerazioni, lo studio della variabilità attribuibile al medico si è perciò focalizzata su 244 MMG, per un totale di 2190 pazienti. Nella *tabella 57* sono riportate le principali caratteristiche dei pazienti in studio.

In questa prima analisi, la variabilità medica è stata esaminata rispetto sia al tipo di diagnosi formulata (depressione o disturbo depressivo) che alla strategia di presa in carico adottata (trattamento con antidepressivi o meno).

Dall'analisi tramite il modello logistico multilivello impiegato, la percentuale di variabilità riconducile al medico (ICC), in termini di diagnosi formulata (a parità di sesso, età e conoscenza del caso da parte del MMG), è risultata pari al 18.9%.

In particolare, il MMG fa diagnosi di depressione in media nel 43.8% dei casi (IC95% 40.3%-47.5%) (*figura 5*). I medici che si discostano in modo statisticamente significativo dal valore medio sono 27 (11.1% dei medici considerati): 8 presentano una percentuale di diagnosi di depressione inferiore alla media (range 13.9%-21.5%) e 19 superiore (range 68.2%-82.9%).

Relativamente alla strategia di presa in carico adottata, la variabilità riconducibile al medico nella scelta di usare un antidepressivo (a parità di età, sesso, conoscenza del caso e diagnosi formulata), è risultata del 21.3%.

Di fatto, il ricorso ai farmaci è risultato molto frequente: in media il MMG tratta con un antidepressivo nell'81.5% dei casi (IC95% 78.8%-84%) (*figura 3*). Per 11 MMG (4.5%), la percentuale di ricorso ad un farmaco antidepressivo è risultata significativamente inferiore alla media (range 43.3%-60.3%) e solo per un medico (0.4%) superiore (95.3%).

3.5. Tabelle e Figure

3.5.1. Definizione del protocollo di studio e relativa scheda raccolta dati e costituzione della rete di ricerca

Fase pilota per la definizione del protocollo di studio e della scheda raccolta dati

Tabella 1. *I numeri della fase pilota*

I numeri della fase pilota	
MMG partecipanti	40
Totale accessi ambulatoriali	4509
Pazienti includibili in ISD	300
Media di pazienti includibili/MMG	7.6

Costituzione della rete di ricerca

Tabella 2. *Contatti, incontri ed attivazioni della rete di ricerca ISD*

I numeri di ISD	
ASL contattate	213
ASL attive	47
Incontri di avvio effettuati	35
MMG “formati”	549
MMG attivati	324
Farmacisti attivi	38
Pazienti inclusi	2417
Media di pazienti/MMG	7.5

Figura 1. *La rete di ricerca ISD: le regioni coinvolte e i medici di medicina generale partecipanti allo studio nelle diverse regioni di appartenenza*

Tabella 3. *Distribuzione delle ASL, dei medici attivi e dei pazienti inclusi per regione*

Regione	ASL attive	MMG attivi	Pazienti inclusi
Piemonte	2	14	99
Lombardia	2	19	181
Liguria	1	13	100
Trentino	1	11	69
Veneto	14	127	889
Friuli Venezia Giulia	2	9	94
Emilia Romagna	4	22	149
Toscana	2	10	82
Umbria	2	6	58
Lazio	4	14	80
Abruzzo	2	23	203
Campania	4	11	52
Puglia	4	33	268
Basilicata	1	3	20
Calabria	1	3	11
Sicilia	1	6	62
Totale	47	324	2417

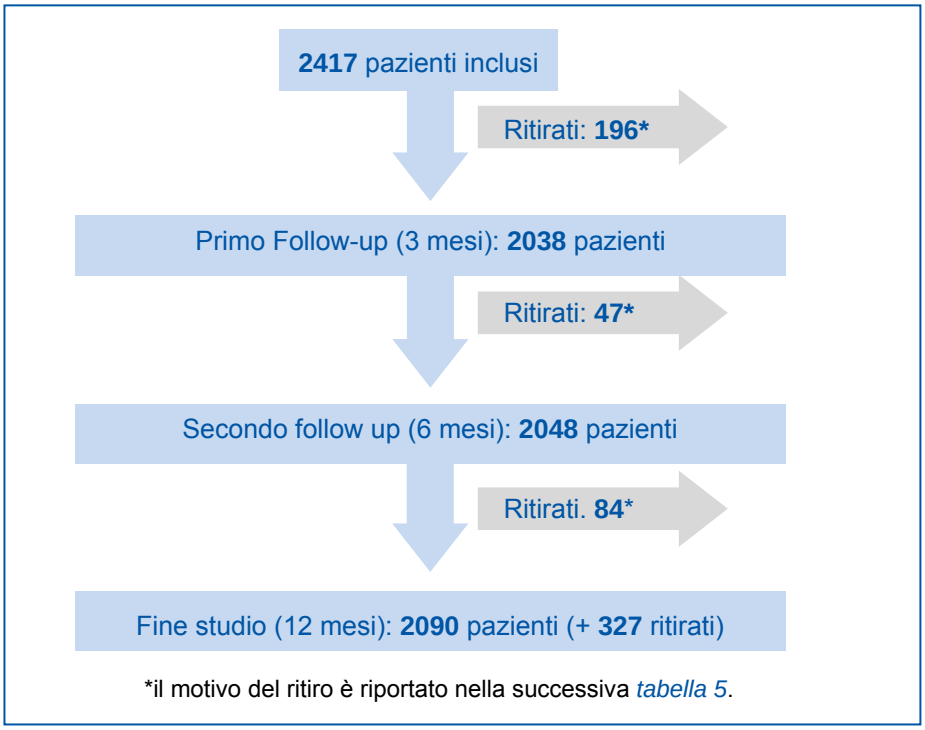
3.5.2. *I pazienti ISD*

Dati generali

Tabella 4. *Pazienti inclusi e follow-up raccolti*

Situazione generale	N. pazienti
Pazienti inclusi	2417
Follow up 3 mesi	2038
Follow up 6 mesi	2048
Follow up facoltativi	427
Visite di fine studio	2417

Figura 2. *Flow chart dell'andamento dello studio (con pazienti ritirati)*



*il motivo del ritiro è riportato nella successiva *tabella 5*.

Tabella 5. Motivo del ritiro per i 327 pazienti persi al follow up

Motivo del ritiro	Nr.	%
Ritiro del medico dallo studio	176	*53.8*
Non disponibilità del paziente	82	*25.1*
Trasferimento di residenza del paziente	43	*13.1*
Evento grave	11	*3.4*
Altro*	15	*4.6*

*Rientrano nella definizione di "Altro": cambio del medico curante, invio del paziente a centro specialistico/comunità, cambio diagnosi, gravidanza.

Tabella 6. Distribuzione dei pazienti per fasce d'età

Età	Nr.	%
18-35	384	*15.9*
36-45	636	*26.3*
46-65	1397	*57.8*
Totale	2417	*100*

Tabella 7. Distribuzione dei pazienti per sesso

Sesso	Nr.	%
Maschi	692	*28.6*
Femmine	1725	*71.4*
Totale	2417	*100*

Figura 3. Distribuzione dei pazienti per età e sesso

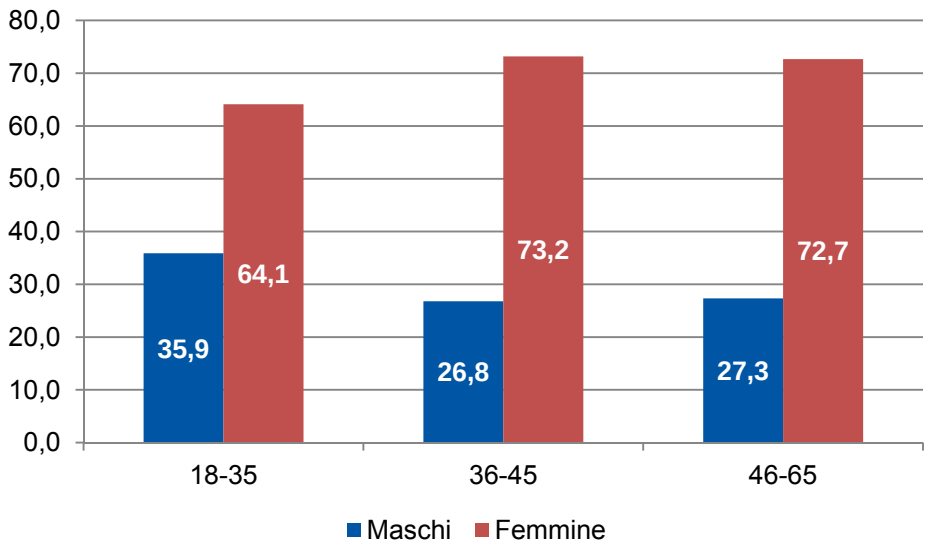


Tabella 8. Distribuzione dei pazienti per "conoscenza del caso"

Conoscenza del caso	Nr.	%
Nuova diagnosi	778	*32.2*
Caso noto	1639	*67.8*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 9. Origine del sospetto per i casi di **NUOVA** diagnosi

Origine del sospetto	Nr.	%
Paziente	323	*41.5*
Paziente + MMG	192	*24.7*
MMG	189	*24.3*
Paziente + MMG + Parenti/amici	40	*5.1*
Parenti/amici	17	*2.2*
MMG + Parenti/amici	9	*1.2*
Paziente + Parenti/amici	8	*1.0*
Totale	**778**	***100***

Figura 4. Indicatori/segni/sintomi all'origine del sospetto

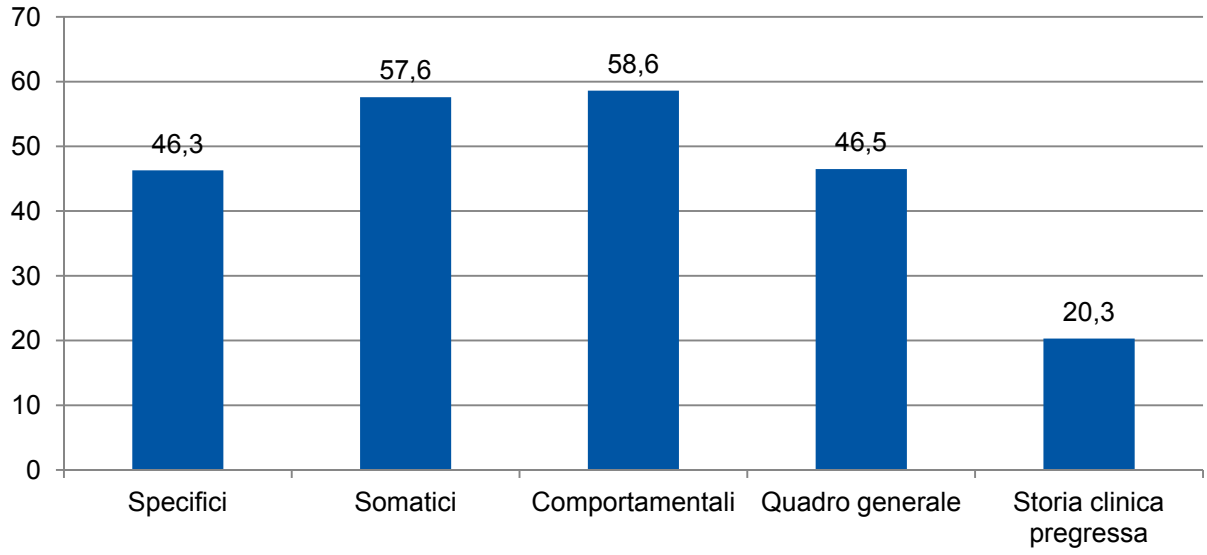


Tabella 10. Qualificazione dei casi **NOTI**

Caso noto di	Nr.	%
Depressione	846	*51.6*
Disturbo Depressivo	793	*48.4*
Totale	**1639**	***100***

Tabella 11. Tipo di trattamento in corso, al momento dell'inclusione nello studio (casi noti)

Trattamento	Nr.	%
Nessuno	125	*7.6*
Non farmacologico	107	*6.6*
Farmacologico	787	*48.0*
Farmacologico + Non farmacologico	620	*37.8*
Totale	**1639**	***100***

Tabella 12. Tipo di trattamento al momento dell'inclusione vs diagnosi iniziale (casi noti)

	Depressione		Disturbo depressivo	
Trattamento	**Nr.**	**%**	**Nr.**	**%**
Nessuno	32	*3.8*	93	*11.7*
Non farmacologico	33	*3.9*	74	*9.3*
Farmacologico	399	*47.2*	388	*48.9*
Farmacologico + Non farmacologico	382	*45.2*	238	*30.0*
Totale	**846**	***100***	**793**	***100***

I sintomi

Tabella 13. Distribuzione dei pazienti per numero di sintomi DSM IV derivati

Nr. sintomi	Nr.	%
0 – 2 sintomi	84	*3.5*
3 – 4 sintomi	266	*11.0*
≥5 sintomi	2067	*85.5*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 14. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati, presenti nei pazienti ISD

Sintomi	Nr.	%
Umore depresso	2262	*93.6*
Perdita di interesse	2010	*83.2*
Stanchezza e perdita di energia	2187	*90.5*
Disturbi del sonno	2036	*84.2*
Disturbi dell'alimentazione	1477	*61.1*
Sensi di colpa, perdita di fiducia in se stessi	1861	*77.0*
Difficoltà di concentrazione/memoria	1911	*79.1*
Agitazione o rallentamento motorio	1596	*66.0*
Pensieri di morte, ideazioni suicidarie	864	*35.7*

Tabella 15. I più frequenti "Altri sintomi" riportati per i pazienti ISD

Altri sintomi	Nr.	% *(su 2417 pazienti)*
Disturbi gastrointestinali	301	*12.4*
Algie	159	*6.6*
Tachicardia	146	*6.0*
Ansia	126	*5.2*
Cefalea	125	*5.2*
Attacchi di panico	77	*3.2*
Vertigini	64	*2.6*
Senso di costrizione – Dispnea	63	*2.6*

Tabella 16. Distribuzione dei pazienti per numero di sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso

Numero sintomi	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
0 – 2 sintomi	15	*1.9*	69	*4.2*
3 – 4 sintomi	67	*8.6*	199	*12.1*
>=5 sintomi	696	*89.5*	1371	*83.7*
Totale	**778**	***100***	**1639**	***100***

Tabella 17. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati vs conoscenza del caso

Sintomi	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Umore depresso	745	*95.8*	1517	*92.6*
Perdita di interesse	670	*86.1*	1340	*81.8*
Stanchezza e perdita di energia	720	*92.5*	1467	*89.5*
Disturbi del sonno	668	*85.9*	1368	*83.5*
Disturbi dell'alimentazione	484	*62.2*	993	*60.6*
Sensi di colpa, perdita di fiducia in se stessi	596	*76.6*	1265	*77.2*
Difficoltà di concentrazione/memoria	610	*78.4*	1301	*79.4*
Agitazione o rallentamento motorio	513	*65.9*	1083	*66.1*
Pensieri di morte, ideazioni suicidarie	251	*32.3*	613	*37.4*

Le dimensioni di vita del paziente

Tabella 18. Frequenza delle volte in cui i singoli contesti/dimensioni di vita sono considerate dal MMG rilevanti o da escludere nel suo percorso diagnostico

Dimensioni/contesti	Rilevanti		Da escludere	
	Nr.	%	Nr.	%
Contesto familiare	1473	*60.9*	524	*21.7*
Storia personale	1372	*56.8*	485	*20.1*
Eventi di vita	1277	*52.8*	674	*27.9*
Contesto lavorativo	729	*30.2*	1241	*51.3*
Contesto sociale	492	*20.4*	1395	*57.7*

Tabella 19. Pazienti per i quali è indicata la presenza di comorbilità acute/croniche e loro rilevanza

Comorbilità	Rilevanti		Da escludere	
	Nr.	%	Nr.	%
Acuta *(220 pazienti. 9.1%)*	105	*47.7*	74	*33.6*
Cronica *(793 pazienti. 32.8%)*	498	*62.8*	191	*24.1*

Tabella 20. Frequenza delle volte in cui i singoli contesti/dimensioni di vita sono considerate RILEVANTI vs conoscenza del caso

Dimensioni/contesti	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Contesto familiare	442	*56.8*	1031	*62.9*
Storia personale	358	*46.0*	1013	*61.8*
Eventi di vita	395	*50.8*	882	*53.8*
Contesto lavorativo	230	*29.6*	499	*30.5*
Contesto sociale	134	*17.2*	358	*21.8*

Tabella 21. Pazienti per i quali è indicata **rilevante** la comorbilità acuta/cronica nei pazienti di nuova diagnosi

Comorbilità	Caso nuovo	
	Nr.	%
Acuta *(81 pazienti. 10.4%)*	42	*51.8*
Cronica *(222 pazienti. 28.5)*	123	*55.4*

Tabella 22. Pazienti per i quali è indicata **rilevante** la comorbilità acuta/cronica nei pazienti noti

Comorbilità	Caso nuovo	
	Nr.	%
Acuta *(139 pazienti. 8.5%)*	63	*45.3*
Cronica *(571 pazienti. 34.8)*	375	*65.7*

L'approfondimento formale

Tabella 23. Pazienti per i quali il MMG ricorre ad un approfondimento formale

Approfondimento formale	Nr.	%
Si	1375	*56.9*
No	1042	*43.1*
Totale	*2417*	*100*

Tabella 24. Tipo di approfondimento formale adottato

Approfondimento formale	Nr.	% (su 1375 pz)	% (su 2417 pz)
Scala psicometrica	573	*41.7*	*23.7*
Consulenza specialistica	534	*38.8*	*22.1*
Scala psicometrica + consulenza specialistica	268	*19.5*	*11.1*
Totale	**1375**	***100***	***56.9***

Tabella 25. Approfondimento formale vs conoscenza del caso

Approfondimento formale	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Si	437	*56.2*	938	*57.2*
No	341	*43.8*	701	*42.8*
Totale	**778**	***100***	**1639**	***100***

Tabella 26. Tipo di approfondimento formale adottato vs conoscenza del caso

	Caso nuovo		Caso noto	
Approfondimento formale	Nr.	%	Nr.	%
Scala psicometrica	277	*35.6*	296	*18.0*
Consulenza specialistica	98	*12.6*	436	*26.6*
Scala psicometrica + consulenza specialistica	62	*8.0*	206	*12.6*
Totale	**437**	***56.2***	**938**	***57.2***

Definizione della diagnosi finale

Diagnosi finale

Tabella 27. Distribuzione dei pazienti ISD per tipo di diagnosi formulata dal MMG al termine del percorso diagnostico

Tipo di diagnosi	Nr.	%
Disturbo depressivo	1335	*55.2*
Depressione	1082	*44.8*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 28. Tipo di diagnosi finale vs conoscenza del caso

Diagnosi	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Disturbo depressivo	552	*70.9*	783	*47.8*
Depressione	226	*29.1*	856	*52.2*
Totale	**778**	***100***	**1639**	***100***

Grado di certezza della diagnosi

Tabella 29. Grado di certezza diagnostica espressa dal MMG al termine del percorso diagnostico

Grado di certezza	Nr.	%
Certo	1698	*70.2*
Probabile	633	*26.2*
Incerto/da approfondire	86	*3.6*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 30. Grado di certezza vs tipo di diagnosi

Grado di certezza	Depressione		Disturbo depressivo	
	Nr.	%	Nr.	%
Certo	937	*86.6*	761	*57.0*
Probabile	136	*12.6*	497	*37.2*
Incerto/da approfondire	9	*0.8*	77	*5.8*
Totale	**1082**	***100***	**1335**	***100***

Tabella 31. Grado di certezza vs conoscenza del caso

Grado di certezza	Caso nuovo		Caso noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Certo	321	*41.3*	1377	*84.0*
Probabile	390	*50.1*	243	*14.8*
Incerto/da approfondire	67	*8.6*	19	*1.2*
Totale	**778**	***100***	**1639**	***100***

Grado di comunicazione con il paziente

Tabella 32. Grado di comunicazione tra MMG e paziente

Comunicazione	Nr.	%
Soddisfacente	2197	*90.9*
Non Soddisfacente	220	*9.1*
Totale	**2417**	***100***

Strategie di presa in carico

Tabella 33. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta

Strategia di presa in carico	Nr.	%
Nessuna	37	*1.5*
Non farmacologica	266	*11.0*
Farmacologica	753	*31.2*
Non farmacologica + Farmacologica	1361	*56.3*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 34. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs conoscenza del caso

Strategia di presa in carico	Nuova diagnosi		Noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Nessuna	19	*2.5*	18	*1.1*
Non farmacologica	168	*21.6*	98	*6.0*
Farmacologica	194	*24.9*	559	*34.1*
Non farmacologica + Farmacologica	397	*51.0*	964	*58.8*
Totale	**778**	***100***	**1639**	***100***

Tabella 35. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs tipo di diagnosi

Strategia di presa in carico	Depressione		Disturbo depressivo	
	Nr.	%	Nr.	%
Nessuna	13	*1.2*	24	*1.8*
Non farmacologica	64	*5.9*	202	*15.1*
Farmacologica	341	*31.5*	412	*30.9*
Non farmacologica + Farmacologica	664	*61.4*	697	*52.2*
Totale	**1082**	***100***	**1335**	***100***

Tabella 36. Distribuzione dei pazienti per tipo di strategia di presa in carico scelta vs certezza della diagnosi

Strategia di presa in carico	Certa		Probabile		Incerta	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Nessuna	14	*0.8*	17	*2.7*	6	*7.0*
Non farmacologica	95	*5.6*	135	*21.3*	36	*41.9*
Farmacologica	571	*33.6*	161	*25.4*	21	*24.4*
Non farmacologica + Farmacologica	1018	*60.0*	320	*50.6*	23	*26.7*
Totale	**1698**	***100***	**633**	***100***	**86**	***100***

Tabella 37. Frequenza delle differenti strategie NON farmacologiche adottate

Presa in carico NON farmacologica	Nr.	%
Follow up intensivo	1142	*47.2*
Counselling	841	*34.8*
Problem Solving	274	*11.3*
Terapia cognitivo comportamentale	204	*8.4*
Psicoterapia	428	*17.7*
Altro	47	*1.9*

Tabella 38. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate

Presa in carico farmacologica	Nr.	% *(su 2114 pazienti)*	% *(su 2417 pazienti)*
Sintomatica	251	*11.9*	*10.4*
Antidepressivi	966	*45.7*	*40.0*
Sintomatica + antidepressivi	897	*42.4*	*37.1*
Totale	**2114**	***100***	***87.5***

Tabella 39. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs conoscenza del caso

Presa in carico farmacologica	Nuova diagnosi		Noto	
	Nr.	%	Nr.	%
Sintomatica	117	*19.8*	134	*8.8*
Antidepressivi	257	*43.5*	709	*46.6*
Sintomatica + antidepressivi	217	*36.7*	680	*44.6*
Totale	**591**	***100***	**1523**	***100***

Tabella 40. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs tipo di diagnosi

Presa in carico farmacologica	Depressione		Disturbo depressivo	
	Nr.	%	Nr.	%
Sintomatica	58	*5.8*	193	*17.4*
Antidepressivi	455	*45.3*	511	*46.1*
Sintomatica + antidepressivi	492	*48.9*	405	*36.5*
Totale	**1005**	***100***	**1109**	***100***

Tabella 41. Distribuzione dei pazienti ISD per le differenti strategie farmacologiche adottate vs certezza della diagnosi

Presa in carico farmacologica	Certa		Probabile		Incerta	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Sintomatica	128	*8.1*	107	*22.2*	16	*36.4*
Antidepressivi	736	*46.3*	215	*44.7*	15	*34.1*
Sintomatica + antidepressivi	725	*45.6*	159	*33.1*	13	*29.5*
Totale	**1589**	***100***	**481**	***100***	**44**	***100***

3.5.3. Valutazione a fine studio

Valutazione complessiva

Tabella 42. Situazione a fine studio

Stato a fine studio	Nr.	%
Ritirati (persi al follow up)	327	*13.5*
Risolto il problema depressivo	347	*14.4*
Problema in atto	1743	*72.1*
Totale	**2417**	***100***

Tabella 43. Motivo del ritiro per i 327 pazienti persi al follow up

Motivo del ritiro	Nr.	%
Ritiro del medico dallo studio	176	*53.8*
Non disponibilità del paziente	82	*25.1*
Trasferimento di residenza del paziente	43	*13.1*
Evento grave	11	*3.4*
Altro	15	*4.6*

Tabella 44. Specifica degli eventi gravi avvenuti durante lo studio e causa di ritiro

Specifica “evento grave”	Nr.	%	% *(su 2417 pazienti)*
Morte per cause non correlate alla malattia	6	*54.5*	*1.9*
Suicidio	2	*18.2*	*0.6*
Sopraggiunta altra malattia	2	*18.2*	*0.6*
Ricovero in psichiatria	1	*0.1*	*0.3*
Totale	**11**	***100***	***3.4***

Tabella 45. Principali caratteristiche dei pazienti con il problema ancora in atto

Caratteristiche principali	Nr.	% (1743 pazienti)
Sesso		
Maschi	484	*27.8*
Femmine	1259	*72.3*
Età		
18-35	241	*13.8*
36-45	453	*26.0*
46-65	1049	*60.2*
Conoscenza del caso		
Nuova diagnosi	462	*26.5*
Caso noto	1281	*73.5*
Diagnosi		
Depressione	838	*48.1*
Disturbo depressivo	905	*51.9*

Tabella 46. Valutazione generale della situazione a fine studio

Valutazione a 12 mesi	Nr.	%
Migliorato	892	*51.2*
Stabile	693	*39.8*
Peggiorato	158	*9.0*
Totale	**1743**	***100***

Tabella 47. Distribuzione dei pazienti per numero sintomi DSM IV derivati a fine studio

Nr sintomi	Nr.	%
0 – 2 sintomi	626	*35.9*
3 – 4 sintomi	427	*24.5*
≥ 5 sintomi	690	*39.6*
Totale	**1743**	***100***

Tabella 48. Frequenza dei sintomi DSM IV derivati presenti a fine studio nei pazienti ISD

Sintomi	Nr.	%
Umore depresso	1213	*69.6*
Perdita di interesse	780	*44.7*
Stanchezza e perdita di energia	1064	*61.0*
Disturbi del sonno	926	*53.1*
Disturbi dell'alimentazione	542	*31.1*
Sensi di colpa perdita di fiducia in se stessi	781	*44.8*
Difficoltà di concentrazione/memoria	834	*47.8*
Agitazione o rallentamento motorio	603	*34.6*
Pensieri di morte ideazioni suicidarie	181	*10.4*

Tabella 49. Pazienti per cui a fine studio si prevede di continuare con un trattamento farmacologico e/o non farmacologico

Trattamento futuro	Nr.	%
Si	1455	*83.5*
No	288	*16.5*
Totale	**1743**	***100***

Tabella 50. Specifica del tipo di trattamento che si prevede di adottare a fine studio

Tipo trattamento	Nr.	%
Farmacologico	878	*60.3*
Non farmacologico	99	*6.8*
Farmacologico + Non farmacologico	478	*32.9*
Totale	**1455**	***100***

Tabella 51. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio

Farmaci	Inizio		Fine	
	Nr	%	Nr	%
Paroxetina	481	*19.9*	295	*16.9*
Escitalopram	316	*13.1*	214	*12.3*
Citalopram	283	*11.7*	157	*9.0*
Sertralina	225	*9.3*	143	*8.2*
Venlafaxina	212	*8.8*	154	*8.8*
Duloxetina	87	*3.6*	73	*4.2*
Fluoxetina	71	*2.9*	47	*2.7*
Mirtazapina	30	*1.2*	35	*2.0*
Clomipramina	24	*1.0*	24	*1.4*
Amitriptilina	23	*1.0*	24	*1.4*

Tabella 52. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio vs sesso

Farmaci	Inizio				Fine			
	Maschi		Femmine		Maschi		Femmine	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Paroxetina	148	*21.4*	333	*19.3*	80	*16.5*	215	*17.1*
Escitalopram	97	*14.0*	219	*12.7*	66	*13.6*	148	*11.8*
Citalopram	63	*9.1*	220	*12.8*	31	*6.4*	126	*10.0*
Sertralina	63	*9.1*	162	*9.4*	44	*9.1*	99	*7.9*
Venlafaxina	61	*8.8*	151	*8.8*	43	*8.9*	111	*8.8*
Duloxetina	30	*4.3*	57	*3.3*	20	*4.1*	53	*4.2*
Fluoxetina	18	*2.6*	53	*3.1*	10	*2.1*	37	*2.9*
Mirtazapina	12	*1.7*	18	*1.0*	20	*4.1*	15	*1.2*
Clomipramina	10	*1.4*	14	*0.8*	10	*2.1*	14	*1.1*
Amitriptilina	5	*0.7*	18	*1.0*	3	*0.6*	21	*1.7*

Tabella 53. I primi 10 antidepressivi (principi attivi) più prescritti ad inizio e fine studio vs tipo diagnosi

Farmaci	Inizio				Fine			
	Depressione		Disturbo depressivo		Depressione		Disturbo depressivo	
	Nr	%	Nr	%	Nr	%	Nr	%
Paroxetina	237	*21.9*	244	*18.3*	148	*17.7*	147	*16.2*
Escitalopram	166	*15.3*	150	*11.2*	117	*14.0*	97	*10.7*
Citalopram	131	*12.1*	152	*11.4*	80	*9.6*	77	*8.5*
Sertralina	109	*10.1*	116	*8.7*	80	*9.6*	63	*7.0*
Venlafaxina	121	*11.2*	91	*6.8*	92	*11.0*	62	*6.8*
Duloxetina	50	*4.6*	37	*2.8*	48	*5.7*	25	*2.8*
Fluoxetina	37	*3.4*	34	*2.5*	26	*3.1*	21	*2.3*
Mirtazapina	18	*1.7*	12	*0.9*	19	*2.3*	16	*1.8*
Clomipramina	18	*1.7*	6	*0.4*	19	*2.3*	5	*0.6*
Amitriptilina	10	*0.9*	13	*1.0*	15	*1.8*	9	*1.0*

Tabella 54. Distribuzione dei pazienti per tipo di gestione

Gestione del paziente	Nr.	%
MMG	1135	*65.1*
MMG + specialista	608	*34.9*

Pazienti con problema RISOLTO

Tabella 55. Caratteristiche principali dei pazienti con problema risolto

Caratteristiche principali	Nr.	%
Sesso		
Maschi	95	27.4
Femmine	252	72.6
Età		
18-35	66	19.0
36-45	103	29.7
46-65	178	51.3
Conoscenza del caso		
Nuova diagnosi	196	56.5
Caso noto	151	43.5
Diagnosi		
Depressione	95	27.4
Disturbo depressivo	252	72.6

Tabella 56. Incidenza della risoluzione del problema in base alle principali caratteristiche dei pazienti in studio

Caratteristiche principali	Pazienti totali	Pazienti "risolti"	%*	RR (IC95%)	P value
Sesso					
Maschi	579	95	*16.4*	1	
Femmine	1511	252	*16.7*	1.02 (0.82-1.26)	0.88
Età					
18-35	307	66	*21.5*	1.48 (1.15-1.91)	0.0023
36-45	556	103	*18.5*	1.28 (1.02-1.59)	0.0301
46-65	1227	178	*14.5*	1	
Conoscenza del caso					
Nuova diagnosi	658	196	*29.8*	2.82 (2.33-3.42)	<.0001
Caso noto	1432	151	*10.5*	1	
Diagnosi					
Depressione	933	95	*10.2*	1	
Disturbo depressivo	1157	252	*21.8*	2.14 (1.72-2.66)	<.0001

** Le percentuali sono calcolate sul numero di pazienti per i quali è effettivamente disponibile una valutazione a fine studio (2090 pazienti).*

3.5.4. Variabilità medica

Tabella 57. Principali caratteristiche dei 2190 pazienti inclusi nello studio della variabilità attribuibile al medico

Caratteristiche principali	Nr.	%
Sesso		
Maschi	636	*29.0*
Femmine	1554	*71.0*
Età		
18-35	301	*13.8*
36-45	548	*25.0*
46-65	1341	*61.2*
Conoscenza del caso		
Nuova diagnosi	705	*32.2*
Caso noto	1485	*67.8*

Figura 5. Variabilità tra i medici nel formulare una diagnosi di depressione

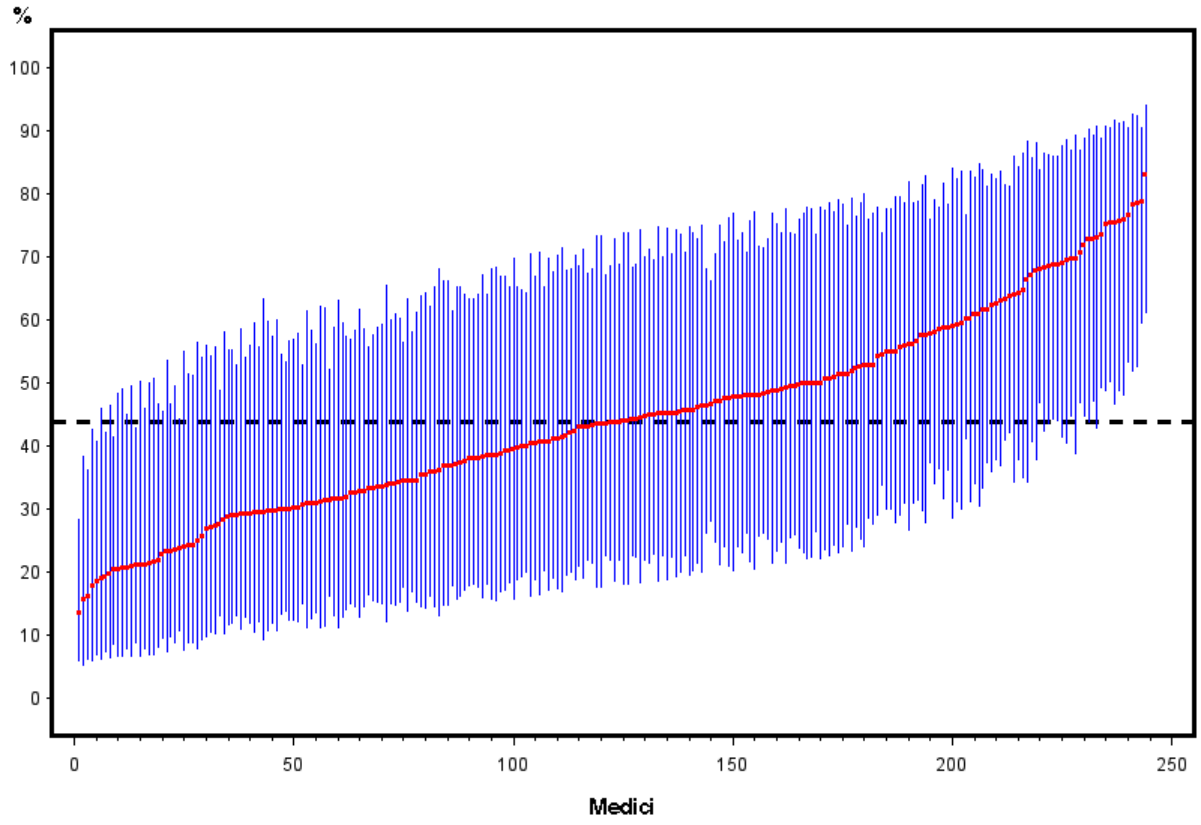
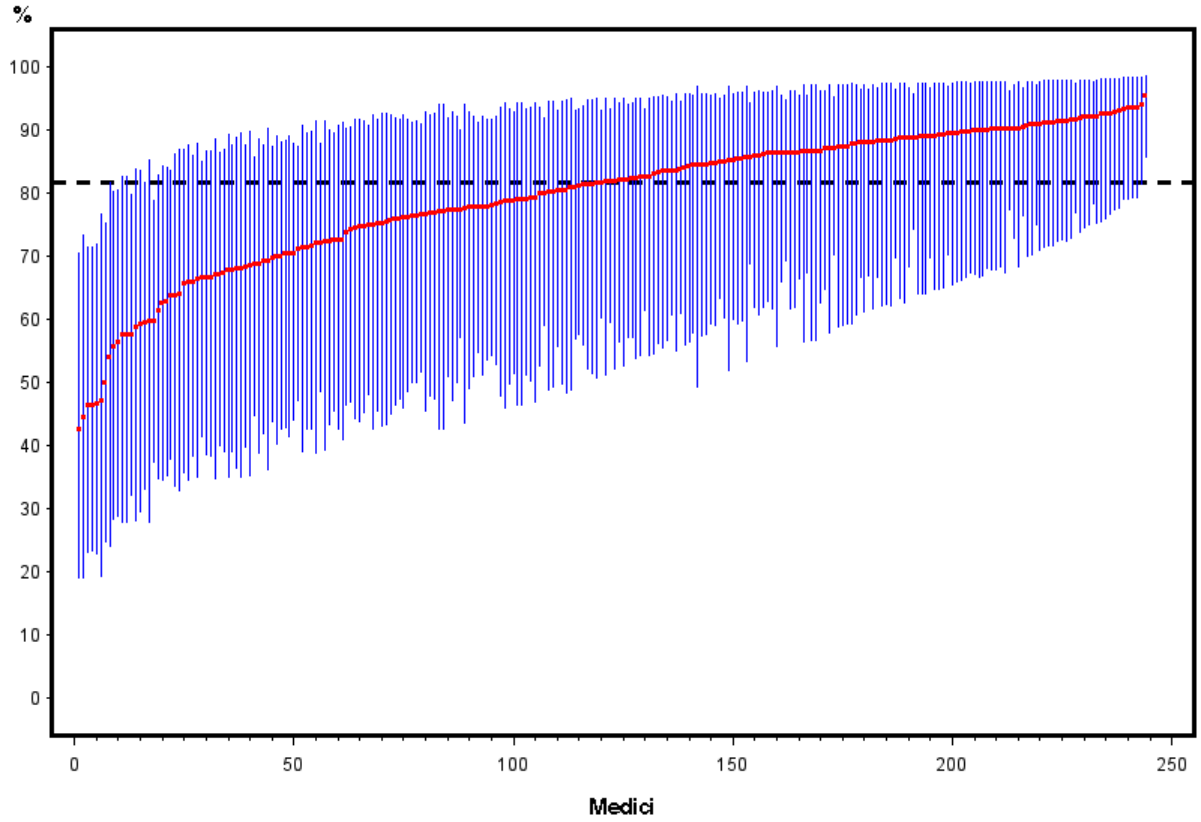


Figura 6. Variabilità tra i medici nel ricorso ad un trattamento con antidepressivi



Sezione 4. Pubblicazioni e lavori presentati a congressi nazionali ed internazionali

4.1. Presentazione generale

In questa sezione si riportano i lavori prodotti nel corso dello studio: dalla presentazione del protocollo a lavori con dati preliminari fino a più recenti pubblicazioni con analisi esplorative mirate per obiettivi/percorsi.
Le pubblicazioni sono suddivise per articoli scientifici, divulgativi e abstract presentati nell'ambito di congressi nazionali e internazionali.
All'elenco sotto riportato, seguono gli allegati delle principali pubblicazioni.

Articoli Scientifici

Per un ruolo strategico e articolato della SIFO nello sviluppo di una cultura epidemiologica e di salute pubblica della HTA. Un «pro-memoria» del Centro Studi SIFO. *Giornale Italiano di Farmacia Clinica 2011; 25(2):65-83* (all'interno i dati dello studio ISD)

Studio Italiano sulla Depressione - i primi risultati. *Dialogo sui Farmaci n 6/2008, pg. 270-2.*

I nuovi antidepressivi valgono come il placebo: parola di Mmg. *Il Sole 24ORE Sanità, 29/07/2008, pg. 13.*

Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale (Italian Study on Depression – ISD). *Giornale Italiano di Farmacia Clinica, 21, 1, 2007.*

Italian ISDB Study on Depression: ISD Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale. *Dialogo sui Farmaci n 2/2007, pg. 56-63.* †

Studio italiano sulla depressione. Informazioni sui Farmaci n 1/2007. †

La depressione in Medicina Generale. *Dialogo sui Farmaci n.1/2006; Dossier: pg. 4-13*

Articoli Divulgativi

Colpiti da mal d'umore. La Repubblica Salute, 12/02/2009, pg.40-1.

ISD, la depressione in Mg. Giornale del Medico, 02/02/2009, pg.7.

I progressi della medicina contro gli stati depressivi. L'Ora del Salento, 21/02/2009, pg. 6 http://www.loradelsalento.it/2009/060900/060906.pdf

Al via studio Italiano sulla depressione. Kurtis Editrice, 23/01/2009 http://www.kurtis.it/home/it/leggi-notizia.cfm?news_id=1228 †

Fenomeno depressione: ricerca indipendente con e per la medicina generale. BIFonline Focus, 24/03/2009 http://www.bif-online.it/focus/joppi.asp

Abstract, Poster e Presentazioni Orali

C Anecchino, C Fanizza, C Roni, M Andretta, L Castellani, G Danti, F Del Zotti, M. Franceschi, M Font, R Joppi, L Mezzalira, AS Scirè, M Romero, A Spolaor, G Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD *Esiste una variabilità medica nella gestione della depressione in medicina generale? I dati della rete dello studio ISD.* XXXII Congresso Nazionale SIFO, Firenze, 16-19 Ottobre 2011 (poster)*

AS Scirè, C Anecchino, C Roni, M Andretta, L Castellani, G Danti, F Del Zotti, M. Franceschi, M Font, R Joppi, L Mezzalira, M Romero, A Spolaor, G Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD *Diagnosi e trattamento della depressione in Medicina Generale (MG): i risultati dello studio collaborativo ISD*

(Italian Study on Depression) XXXII Congresso Nazionale SIFO, Firenze, 16-19 Ottobre 2011 (poster)*

Anecchino C, Pettinicchio F, Andretta M, Castellani L, Danti G, Del Zotti F, Franceschi M, Font M, Joppi R, Mezzalira L, Romero M, Roni C, Spolaor A, Tognoni G on behalf of ISD Group. *DEPRESSION IN PRIMARY CARE: HAS THE GENERAL PRACTITIONER NEED SUPPORT?* The 15th WPA World congress of Psychiatry Buenos Aires, 18-22 Settembre 2011 (Poster)

Anecchino C1, Castellani L2, Danti G3, Del Zotti F3, Joppi R4, Mezzalira L4, Romero M1, Roni C4, Spolaor A5, Tognoni G1 on behalf of ISD Group. *Does uncertainty exist in depression diagnosis among general practitioners?* 17th WONCA EUROPE 2011 CONFERENCE Varsavia, 8-11 Settembre 2011 (presentazione orale)

Anecchino C, Pettinicchio F, Castellani L, Danti G, Del Zotti F, Joppi R, Mezzalira L, Romero M, Roni C, Spolaor A, Tognoni G on behalf of ISD Group. *Diagnostic validity of depression in primary care remains a challenge: data from Italian Study on Depression (ISD).* WPA Thematic Conference 2011 Istanbul, 9-12 Giugno 2011 (presentazione orale)

C. Anecchino, C. Roni, M. Andretta, L. castellani, G. Danti, F. Del Zotti, M. Franceschi, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, F. Pettinicchio, M. Romero, A. Spolaor, G. Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD. *L'esperienza del farmacista territoriale nello studio della depressione in Medicina Generale*, XXXI Congresso Nazionale SIFO, Cagliari, 6-8 Ottobre 2010 (poster e presentazione orale).

La Ricerca Indipendente sui Farmaci Promossa dall'AIFA, Roma - 27 Ottobre 2009 (poster e presentazione orale)

XXI Congresso CSeRMEG – Costermano del Garda (VR), 24 Ottobre 2009. *Studio Italiano sulla Depressione in Medicina Generale - ISD: i primi risultati*. (presentazione orale)†

L. Castellani, C. Anecchino, R. Sciarretta, C. Roni, M. Andretta, G. Danti, F. Del Zotti, M. Franceschi, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, A. Spolaor, G. Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD. *Epidemiologia della depressione in Medicina Generale: i primi risultati dello studio ISD.* XXX Congresso Nazionale SIFO Ascoli Piceno, 1 - 3 Ottobre 2009 (poster e presentazione orale)

C.Roni, M.Andretta, C.Anecchino, G.Danti, F.Del Zotti, M.Font, M. Franceschi, R.Joppi, L.Mezzalira, M.Romero, R.Sciarretta, G.Tognoni On the behalf of ISD Working Group. *Italian ISDB Study on Depression – ISD*. 15th Wonca Europe Conference "The Fascination of Complexity – Dealing with Individuals in a Field of Uncertainty", Basel, 16-19 Settembre 2009 (presentazione orale)

C. Roni, M. Andretta, C. Anecchino, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, M. Franceschi, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, G. Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD, A*ntidepressants prescription analysis in primary care: a Verona survey from 2001 to 2005*, Congresso EGPRN – Bertinoro (FO), 7-10/05/2009 (poster)

2° Congresso della "Magna Grecia", Associazione Italiana dei Medici di Famiglia (WONCA) – Martina Franca (TA), Febbraio 2009 (presentazione orale)†

C. Roni, R. Joppi, C. Anecchino, M. Andretta, L. Castellani, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, M. Franceschi, L. Mezzalira, M. Romero, A. Spolaor, G. Tognoni On the behalf of ISD Working Group, *Italian ISDB Study on Depression – ISD*, Congresso International Society of Drug Bulletins, Nicaragua, novembre 2008 (poster e presentazione orale) †

C. Roni, C. Anecchino, M. Andretta, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, G. Tognoni per il Gruppo di Lavoro ISD, *Farmacisti promotori di ricerca nel territorio: lo studio ISD*, XXIX Congresso Nazionale SIFO Napoli, 12-15 Ottobre 2008 (poster)

XX Congresso CSeRMEG – Costermano del Garda (VR), Ottobre 2008 (presentazione orale)†

La Ricerca Indipendente Promossa dall'AIFA, Roma - 30 Settembre 2008 (presentazione orale)

C. Roni, C. Poggiani, R. Joppi, M. Andretta, L. Mezzalira, G. Tognoni, *Antidepressants prescription analysis in primary care: a verona survey from 2001 TO 2005, Granada, June 2008*, WPA Thematic

Conference on Depression and Other Common Mental Disorders in Primary Care (presentazione orale)

C. Roni, M. Baviera, R. Joppi, G. Danti, L. Mezzalira, G. Tognoni, *Depression in primary care: a literature overview*, Granada, June 2008, WPA Thematic Conference on Depression and Other Common Mental Disorders in Primary Care (presentazione orale)

C. Roni, R. Joppi, M. Baviera, F. Del Zotti, L. Mezzalira, G. Tognoni, *Italian ISDB Study on Depression – ISD*, Granada, June 2008, WPA Thematic Conference on Depression and Other Common Mental Disorders in Primary Care (presentazione orale)

C. Anecchino, M. Baviera, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, C. Roni, G. Tognoni, *Italian Isdb Study on Depression – ISD*, Congresso SIFO, Rimini, Ottobre 2007 (relazione)

C. Anecchino, M. Baviera, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, C. Roni, G. Tognoni, *Farmacisti e medici insieme nella "formazione sul campo": lo studio ISD*, Congresso SIFO, Rimini, Ottobre 2007 (poster)

C. Anecchino, M. Baviera, G. Danti, F. Del Zotti, M. Font, R. Joppi, L. Mezzalira, M. Romero, C. Roni, G. Tognoni, *Italian Isdb Study on Depression – ISD*, 62° Congresso Nazionale FIMMG – Metis "Emergenza cronicità" - Tanka Village - Villasimius, 8-14 ottobre 2007 (poster e presentazione orale)

XIX Congresso CSeRMEG - Costermano del Garda (VR), Ottobre 2007 (presentazione orale)†

† Lavori non riportati in allegato.
* Abstract risultati vincitori del premio assegnato ai 15 migliori lavori prodotti da farmacisti Under 35.

Chi fosse interessato a ricevere le pubblicazioni in originale dei lavori citati, può richiederli alla Segreteria Scientifico-Organizzativa (infoisd@negrisud.it)

Sezione 5. Considerazioni conclusive

La valutazione e discussione dei risultati dello studio ISD si possono riassumere prendendo in considerazioni le parole chiavi che ne hanno caratterizzato l'ipotesi iniziale, il percorso metodologico sviluppato ed il coinvolgimento degli sperimentatori e dei pazienti:

Fattibilità: i dati presentati in questo report, benché preliminari e parziali nella loro elaborazione, testimoniano la complessiva riuscita del progetto; riuscita che è già di per sé un risultato molto importante considerato che lo studio si configurava difficoltoso e problematico rispetto alla sua reale realizzazione per diversi motivi: l'argomento trattata (la depressione e il disturbo depressivo caratterizzate da una difficoltà diagnostica, da una reticenza culturale ad ammettere la "malattia", da un'incertezza terapeutica, da una esigenza assistenziale che va al di là della farmacologia, etc.); il setting coinvolto (la medicina generale, protagonista nella gestione del problema ma scarsamente coinvolta – anzi quasi assente – nella produzione di evidenze di riferimento sull'argomento e quindi quasi sempre "utilizzatrice incerta" di strumenti e procedure derivanti da pratiche specialistiche spesso poco attinenti la gestione quotidiana dei pazienti); la tipologia di pazienti (sofferenti di una serie di sintomi di cui non sempre riescono ad identificarne l'origine, vogliono ammetterne l'esistenza, con una compromissione della qualità di vita più o meno pesante che si ripercuote non solo sulla sfera psico-sociale ma anche su quella fisica,…)

Numerosità: l'elevato numero di ASL coinvolte, di farmacisti territoriali coordinatori locali, di medici sperimentatori–ricercatori e di pazienti esaminati è fortemente indicativo dell'interesse riscontrato tra i medici di medicina generale e i farmacisti territoriali (rispettivamente 324 e 47 partecipanti) nella conduzione di una ricerca collaborativa indipendente su una condizione patologica clinicamente ed epidemiologicamente rilevante, ma ancora priva di risposte certe ed affidabili. La partecipazione su base volontaria e la condivisione della logica del protocollo e degli strumenti adottati hanno permesso di includere nello studio una casistica di pazienti (oltre 2400) altamente rappresentativa della popolazione con depressione o di disturbo depressivo gestita dalla medicina generale e normalmente non inclusa nei trial "registrativi" o specialistici. La numerosità dei pazienti inclusi nello studio ISD è nettamente superiore a quella riscontrata in altri studi condotti sia a livello nazionale che internazionale e costituisce una popolazione pressoché unica e sicuramente di riferimento per le informazioni descrittive e valutative che se ne possono ricavare.

Formazione: lo studio che ha avuto il riconoscimento ECM di formazione sul campo con l'acquisizione di 20 crediti formativi per anno per tutti i partecipanti (medici e farmacisti), ha permesso la formazione di 549 medici sulla metodologia della ricerca in generale e sull'importanza che essa sia svolta anche nell'ambito della medicina generale specie per le patologie/condizioni patologiche croniche che normalmente sono gestite dalla MG. La depressione, da questo punto di vista, rappresenta una condizione emblematica rispetto alla quale l'esigenza di una "formazione/conoscenza" che origini dalla, e ritorni alla, realtà assistenziale della MG è un fattore determinante per un miglioramento concreto del percorso diagnostico e terapeutico dei pazienti che ne soffrono. I medici formati, attraverso corsi

teorico-pratici sono stati 549 e di questi 324 hanno continuato il percorso di formazione partecipando attivamente allo studio includendo pazienti e monitorandoli, secondo le modalità previste nel protocollo, per un anno.

La formazione è stata attuata anche per i farmacisti dei servizi farmaceutici territoriali ed ha riguardato sia gli aspetti tecnico-metodologici che sottendono la realizzazione di una ricerca in MG sia quelli organizzativo-logistici di un centro clinico di coordinamento dello studio , sia le caratteristiche clinico-diagnostiche della patologia in studio e le possibilità terapeutiche evidence-based disponibili. I crediti formativi assegnati ai medici e farmacisti partecipanti hanno riguardato l'anno 2009; per l'anno 2012 sono previsti incontri di presentazione, discussione e condivisione dei risultati ottenuti, per cui è prevista l'assegnazione di ulteriori crediti formativi.

Confronto: la multicentricità e la multidisciplinarietà da un lato ed il carattere collaborativo dall'altro hanno assicurato a chi ha partecipato allo studio ISD un confronto continuo sia all'interno delle diverse pratiche di medicina generale sia all'esterno tra le diverse figure professionali coinvolte, incluse in tal senso anche i setting specialistici e/o di supporto (psicologici, counselling,…) che hanno seguito i pazienti inclusi nello studio e quindi, indirettamente, partecipato allo studio stesso.

Il confronto continuo ha permesso, ad esempio, di:

- esaminare la utilizzabilità e validità, nella pratica quotidiana della MG, delle scale psicometriche adottate normalmente in ambito specialistico;
- approfondire il significato e valore sintomatologico del disturbo rispetto all'effettiva gravità della condizione
- rilevare la necessità ed opportunità di una gestione collegiale di pazienti particolarmente problematici verificandone al contempo la validità;
- analizzare l'ambito terapeutico non in termini di ipo- o iper-prescrizione di antidepressivi, ma evidenziando le aree incerte ed adottando, dove possibile, misure d'intervento diversificate e monitorando strettamente il paziente.

Attualità: lo studio ISD è stato avviato 4 anni fa per cui è giustificato chiedersi quanto le ipotesi e le domande formulate qualche anno fa abbiano ancora senso e quanto i risultati ottenuti siano attuali. Premesso che 4 anni per uno studio di coorte longitudinale che valuta una condizione cronica non possono essere considerati tanti, e che questa considerazione è ancor più valida per lo studio ISD che si è posto come programma di formazione sul campo per cui, i miglioramenti che da tale studio si possono originare non derivano dalla pubblicazione dei risultati ma dalla conduzione dello studio stesso, ISD risulta molto attuale se ci si confronta, anche solo superficialmente, con tutta la letteratura scientifica che è stata prodotta in questi anni nel campo della psichiatria ed in particolare nel settore depressione-antidepressivi (v. Introduzione). Gli studi condotti e pubblicati nell'ambito della medicina generale sono ancora meno e quasi tutti finalizzati a valutare i "diversi modi" di "percepire" la depressione tra specialista, medico di medicina generale e paziente. I risultati in termini di outcome che lo studio ISD fornisce, insieme al percorso diagnostico seguito e all'approccio terapeutico adottato permettono invece di avere delle informazioni ancora non disponibili,

contribuendo in maniera significativa a migliorare il livello di conoscenza del problema e la capacità di trovare delle risposte il più possibile adeguate ai bisogni dei pazienti, ovvero maggiormente in grado di curarli.

Prospettive/ progettualità: lo studio ISD ha permesso di raccoglie, per una casistica importante di pazienti, molte informazioni diagnostiche-terapeutiche-cliniche le cui potenzialità informative, attraverso percorsi di analisi diversificate e complementari, sono molteplici e notevolmente interessanti. Alcuni esempi in tal senso sono già evidenti esaminando la sezione 4 relativa alle pubblicazioni/ abstract/ presentazioni a congressi a tutt'oggi già effettuate.

Il piano di analisi definitivo, mirato per domande/problemi, è in esame/discussione all'interno del Comitato Scientifico ISD e la sua definizione e realizzazione si tradurrà in pubblicazioni scientifiche sia a livello nazionale che internazionale. A titolo esemplificativo si riportano di seguito alcuni percorsi di analisi attualmente in valutazione:

- ✓ ISD come modello di una coorte, di medio-termine, di pazienti della medicina generale con un ampio spettro di sintomi depressivi
- ✓ Determinanti di esiti favorevoli vs non favorevoli in differenti sottogruppi dei pazienti ISD per:
  - Età
  - Sesso
  - Severità clinica o diagnosi
  - Conoscenza del caso
- ✓ Il contributo di variabili geografiche e mediche nella definizione delle popolazioni e dei loro outcome
  - Un'analisi qualitativa dei cluster omogenei di pazienti per:
  - Gruppi di medici
  - Severità

  In termini di:
  - Percorso di cura
  - Sintomi all'inclusione
- ✓ Analisi farmaco epidemiologica, descrittiva ed analitica, dei pazienti ISD, in relazione a:
  - Situazione al baseline
  - Evoluzione quali-quantitativa dei pattern di terapia
- ✓ Ruolo dei differenti contesti/dimensioni di vita e strumenti diagnostici, nel determinare:
  - Il trattamento
  - L'esito

  Con una particolare attenzione al ruolo delle comorbilità
- ✓ L'interfaccia tra il medico di medicina generale e la gestione specialistica:
  - Epidemiologia descrittiva generale
  - Analisi qualitativa degli interventi
  - Variabilità geografica e di setting di cura, in relazione agli esiti.

Sezione 6. Bibliografia

1. Mathers et al. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.PLoS Med 2006; 3: e442
2. Tyrer P, Crawford M et al. Reclassifying personality disorders. Lancet 2011; 377:1814-5
3. NICE Guideline. Depression in adults (update). Depression: the treatment and management of depression in adults. Draft for consultation (Feb 2009)
4. Zimmerman M, Galione J. Psychiatrists' and non-psychiatrist physicians' reported use of the DSM-IV criteria for major depressive disorder. J Clin Psychiatry 2010;71(3): 235-8
5. Kendrick T, Dowrick C et al. Management of depression in UK general practice in relation to scores on depression severity questionnaires: analysis of medical record data. BMJ 2009;338:b750
6. Dowrick C, Leydon GM et al. Patients' and doctors' views on depression severity questionnaires incentivized in UK quality and outcomes framework: qualitative study. BMJ 2009;338;b663
7. Van Weel C, Van Weel-Baumgarten E et al. Treatment of depression in primary care. Incentivized care is no substitute for professional judgment. BMJ 2009;338:b934
8. Aragones E et al. The overdiagnosis of depression in non-depressed patients in primary care. Fam Pract 2006; 23:363-368
9. Ani C et al. Depression symptomatology and diagnosis: discordance between patients and physicians in primary care settings. BMC Family Practice 2008, 9:1
10. Mitchell AJ et al. Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. Lancet 2009;374:609-19
11. Moncrieff J, Kirsch I. Efficacy of antidepressants in adults. BMJ 2005;331:155–9
12. Friedman RA, Leon AC. Expanding the Black Box – Depression, Antidepressants and Risk of suicide. N Engl J Med 2007; 356(23):2343-46
13. Kirsch I et al. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. Plos Medicine 2008;5:e5
14. Fournier JC et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient level meta-analysis. JAMA 2010; 303:47-53
15. Van der Lem R et al. The generalizability of antidepressant efficacy trials to routine psychiatric out-patient practice. Psycol Med 2011;41:1353-63
16. Anderson IM. No medication without representation? Generalizing from antidepressant clinical efficacy trials to clinical practice. Psycol Med. 2011;41:1349-51

Sezione 7. Allegati

Indice

Pag.

Allegato 1: Curriculum Vitae Dr. Luigi Mezzalira (Principal Investigator) **122**

Allegato 2. Curriculum Vitae Dr. Giovanni Tognoni (Principal Investigator)..... **123**

Allegato 3. Nome, affiliazione e ruolo di tutti i ricercatori dello studio **124-133**

Allegato 4. Elenco Comitati Etici a cui è stata sottomessa la documentazione dello studio con relativo parere..... **134**

Allegato 5. Foglietto informativo per il paziente e relativo consenso informato **135-136**

Allegato 6. Protocollo di studio con annesse precisazioni da parte del proponente..... **137-148**

Allegato 7. Scheda raccolta dati e relativi allegati **149-165**

Allegato 8. Esempio di programma di un incontro di presentazione dello studio ai MMG interessati **166**

Allegato 9. Newsletter (1, 2, 3) **167-172**

Chi fosse interessato a ricevere gli allegati citati, può richiederli alla Segreteria Scientifico-Organizzativa (infoisd@negrisud.it)

Studio promosso e coordinato da:

Società Scientifiche di Medicina Generale
Centro Studi e Ricerche in Medicina Generale (CSeRMEG)
European General Practice Research Network (EGPRN) within World Organization of Family Doctor (WONCA)

International Society of Drug Bulletins
Dialogo sui Farmaci - Verona
Informazioni sui Farmaci- Reggio Emilia
Ricerca & Pratica - Milano

Società Italiana di Farmacia Ospedaliera (SIFO)
Centro Studi SIFO, Consorzio Mario Negri Sud
Segreterie Regionali Veneto-Piemonte

Aziende Sanitarie Locali
Servizio Farmaceutico Terr. Az. ULSS 22 Bussolengo
Dipartimento Farmaceutico Azienda ULSS 20 Verona

Segreteria scientifico – organizzativa
Roberta Joppi, Marta Baviera, Chiara Roni
Dipartimento Farmaceutico - Azienda ULSS 20, Verona
Tel.: 045 8076057; Fax: 045 8076099
e-mail: studioisd@ulss20.verona.it

Caterina Anecchino, Katiuscia Di Biagio, Elisa Sasso
Centro Studi SIFO - Consorzio Mario Negri Sud
Tel.: 0872 570302; Fax: 0872 570248
e-mail: infoisd@negrisud.it

www.isd-gp.it