

Elena Tragni, Manuela Casula

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Università degli Studi di Milano

## Ruolo delle statine nella terapia del cancro al seno

### STATINS: A ROLE IN BREAST CANCER THERAPY?

Borgquist S, Bjarnadottir O, Kimbung S, Ahern TP  
*J Intern Med* 2018; 284: 346-357

#### RIASSUNTO

##### Cancro al seno

Il tumore al seno è globalmente la neoplasia più comune tra le donne, contribuendo a più del 25% del numero totale di nuovi casi di cancro diagnosticati ([www.wcrf.org](http://www.wcrf.org)). Le condizioni di sovrappeso e di obesità sono spesso associate alla sindrome metabolica e all'aumento del rischio di un certo numero di malattie, tra cui ipercolesterolemia e cancro al seno, peggiorando anche la prognosi di quest'ultimo. Non si conosce l'impatto del colesterolo sulla progressione del cancro al seno e sull'efficacia della terapia endocrina coadiuvante.

##### Basi molecolari per l'uso di statine come agente terapeutico del cancro al seno

Le statine sono abitualmente utilizzate per il trattamento dell'iperlipidemia, ma potrebbero esercitare anche effetti antineoplastici. Il target delle statine, l'HMG CoA Reduttasi (HMCR), è una glicoproteina transmembrana presente nel reticolo endoplasmatico di tutte le cellule. L'attività di HMGR controlla la via del mevalonato che, oltre al colesterolo, produce ormoni a base di steroidi e isoprenoidi non steroli. L'analisi completa dei cambiamenti indotti dalle statine nei profili lipidici delle cellule tumorali può rivelare le vie dominanti attraverso le quali questi farmaci potrebbero attenuare la promozione tumorale.

Le cellule altamente proliferative (quali le cellule tumorali) devono produrre rapidamente membrane a doppio strato lipidico che richiedono una maggiore biosintesi di colesterolo. Mentre la via biosintetica del colesterolo è strettamente regolata nelle cellule normali, nelle cellule tumorali può essere disregolata. È stato suggerito che l'HMGR sia un oncogene metabolico e che la disregolazione della via del mevalonato possa promuovere la trasformazione delle cellule. Inoltre, alti livelli dell'mRNA dell'enzima HMGR e di altri geni della via del mevalonato sono stati associati a una prognosi compromessa nelle pazienti con carcinoma mammario.

La via del mevalonato è quindi un possibile bersaglio terapeutico nei tumori con mutazioni del soppressore tumorale p53, proteina codificata dal gene TP53. La via del mevalonato è sia necessaria che sufficiente perché si esplicino gli effetti fenotipici della p53 mutata sull'ar-

chitettura del tessuto mammario; la proteina mutata si associa inoltre con i promotori del gene sterolo. Se le statine inibiscono la via del mevalonato nelle cellule tumorali all'interno di un tumore, l'abbassamento del colesterolo intracellulare può portare a una riduzione della produzione di ormoni autocrini intra-tumorali, poiché il colesterolo è fondamentale per la sintesi di tutti gli ormoni steroidei.

##### Riduzione del rischio di cancro al seno tramite statine

L'evidenza di un'associazione tra colesterolo e incidenza del cancro è contraddittoria. Alcuni studi epidemiologici hanno indicato in precedenza una minore incidenza di cancro tra gli utilizzatori di statine, sebbene i risultati siano stati inconsistenti in tutti gli studi. Un recente aggiornamento dell'ampio e prospettico *Nurse's Health Study* (NHS) non ha mostrato alcuna associazione tra l'esposizione a diverse statine e il rischio di carcinoma mammario invasivo, indipendentemente dal tipo istologico. Tuttavia, lo sviluppo di un sottogruppo di tumore al seno - presumibilmente sottotipi altamente dipendenti dal metabolismo funzionale del colesterolo - può essere bloccato dal trattamento con agenti che riducono il colesterolo. Questa ipotesi sottolinea la necessità di un approccio molto più sofisticato alla modellizzazione del rischio di sottotipi molecolari del cancro al seno.

##### Statine e prognosi del cancro al seno

Sono disponibili evidenze importanti di un effetto protettivo dell'uso di statine contro le recidive tra le donne sopravvissute al carcinoma mammario non metastatico. Uno studio su circa 2000 donne sopravvissute al cancro al seno ha mostrato un'associazione protettiva, ma non statisticamente significativa, tra uso di statine e recidive (HR 0,67; IC 95% 0,39-1,13). Questa associazione è stata misurata con maggiore precisione in una coorte danese di 18.769 donne sopravvissute al cancro mammario, in cui le utilizzatrici di statine hanno mostrato un tasso di recidive ridotto rispetto alle non utilizzatrici (HR 0,73; 0,60-0,89). Dopo la pubblicazione di questi studi, altri 11 hanno misurato l'associazione in un'ampia varietà di popolazioni. Una revisione sistematica e una metanalisi hanno riportato un rischio relativo complessivo pari a 0,64 (0,53-0,79), associando l'uso di statine a recidive di cancro mammario. Un'altra metanalisi ha mostrato che l'uso di statine era associato a una mortalità specifica per carcinoma mammario (statine lipofile) e mortalità per tutte le cause (statine lipofile e idrofile). Una terza metanalisi di studi osservazionali ha evidenziato che l'uso di statine dopo la diagnosi era associato a una mortalità tumore-specifica inferiore per il cancro mammario, e l'uso di statine prima della diagnosi era associato negativamente sia alla mortalità per tutte le cause che a quella specifica per cancro.

### Statine e risposta alla terapia endocrina nel cancro al seno

L'ipercolesterolemia è un effetto indesiderato consolidato della terapia con inibitori dell'aromatasi (*aromatase inhibitor*, AI). Date le importanti evidenze relative all'attività estrogenica di 27 idrossicolesterolo (27 HC), metabolita del colesterolo, questo fenomeno può contrastare gli effetti previsti dei AI. I pazienti con carcinoma mammario che sviluppano ipercolesterolemia durante la terapia con AI possono quindi trarre beneficio dal concomitante trattamento ipolipemizzante, riducendo la probabilità di effetti estrogenici guidati dal 27HC. Tamoxifene, d'altra parte, riduce i livelli circolanti di colesterolo. Lo studio su larga scala del *Breast International Group* (BIG) 1-98 ha esaminato l'efficacia clinica sia di tamoxifene che di AI come terapia endocrina coadiuvante. All'interno della popolazione in studio, è stato valutato se l'inizio del trattamento ipolipemizzante (*cholesterol-lowering medication*, CLM) in associazione con la terapia endocrina coadiuvante fosse correlato alla prognosi. L'inizio del CLM ha migliorato la sopravvivenza libera da malattia (HR 0,79; 0,66-0,95), l'intervallo libero da cancro al seno (HR 0,76; 0,60-0,97) e l'intervallo libero da recidive (HR 0,74; 0,56-0,97). Gli effetti benefici della cura ipolipemizzante concomitante erano evidenti per entrambi i gruppi di farmaci endocrini (AI e tamoxifene). È stato pertanto dimostrato che il trattamento ipolipemizzante in associazione con la terapia endocrina coadiuvante sembra avere un impatto favorevole sugli esiti clinici nel carcinoma mammario positivo ai recettori per gli estrogeni.

### Conclusioni

I disturbi metabolici associati all'obesità, come l'ipercolesterolemia, possono avere un impatto negativo sulla prognosi nelle pazienti con cancro mammario. Questo potrebbe essere particolarmente importante nel contesto del trattamento endocrino.

Studi futuri dovrebbero valutare l'interazione tra fattori dell'ospite (per esempio obesità/ipercolesterolemia), fattori del trattamento (per esempio terapia con statine) e progressione del cancro al seno. Se tali studi rilevassero un gruppo di pazienti in cui il farmaco endocrino standard scelto abbia minore efficacia clinica di quanto atteso, questo potrebbe influire sulle future linee guida cliniche indirizzate a migliorare l'esito clinico tra le pazienti con cancro mammario. La comprensione avanzata dei meccanismi molecolari che sottendono alla risposta del cancro mammario a farmaci comuni da prescrizione come le statine significa aumentare l'efficacia con cui viene trattato il tumore mammario e sviluppare nuove terapie con azioni specifiche contro i *pathway* molecolari regolati.

## Linee guida NICE per il trattamento del paziente anziano con multimorbilità: applicabilità e implicazioni per la deprescrizione

### CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR OLDER PEOPLE WITH MULTIMORBIDITY AND LIFE-LIMITING ILLNESS: WHAT ARE THE IMPLICATIONS FOR DEPRESCRIBING?

Okeowo D, Patterson A, Boyd C, et al.

*Ther Adv Drug Saf* 2018; 9:619-630

### RIASSUNTO

#### Contesto

Le linee guida cliniche sono descritte come "raccomandazioni sviluppate in modo sistematico e adeguate alle specifiche circostanze cliniche per sostenere le decisioni/azioni degli operatori sanitari in ambito di assistenza sanitaria". Vengono utilizzate per fornire supporto e consulenza ai professionisti della salute in merito a una vasta gamma di situazioni cliniche, tra cui il monitoraggio dei pazienti, consigli sullo stile di vita, la scelta della terapia attraverso diverse fasi di assistenza e il monitoraggio farmacologico. L'utilizzo delle linee guida nella pratica clinica è diventato quindi un denominatore comune nella medicina moderna.

Quando si considerano le decisioni sul trattamento, il supporto fornito dalle linee guida ha il vantaggio di incrementare la standardizzazione dell'assistenza sanitaria al fine di migliorare gli esiti in termini di salute generale dei pazienti. Malgrado questi benefici siano ormai ben documentati, recentemente è stata messa in discussione l'utilità delle linee guida: alcuni ricercatori infatti affermano che sarebbe auspicabile prendere le distanze da un approccio clinico guidato dalle linee guida e adottare processi decisionali condivisi per assicurare che i pazienti siano assistiti e considerati nella loro individualità.

L'era moderna caratterizzata dall'introduzione delle linee guida per la pratica clinica risale all'inizio degli anni '90, ma oggi il mondo risulta cambiato: le persone vivono più a lungo ed è in aumento il numero di soggetti che presentano più condizioni cliniche croniche coesistenti. In risposta a queste sfide, oltre alle linee guida malattia-specifiche, il NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) inglese ha recentemente sviluppato una linea guida indirizzata specificamente alla gestione della multimorbilità. Il presente studio aveva i seguenti tre obiettivi:

- 1) applicare le linee guida malattia-specifiche del NICE utilizzate nella pratica clinica a un ipotetico paziente anziano con multimorbilità e malattia invalidante;
- 2) considerare come le scelte di trattamento possano essere influenzate dalle linee guida NICE sulla gestione della multimorbilità;
- 3) verificare se le suddette linee guida descrivono come e quando le terapie farmacologiche devono essere riviste ed eventualmente modificate (riduzione del dosaggio o sospensione).

## Metodi

*“Un’ipotetica paziente anziana, di 80 anni, con carcinoma polmonare non a piccole cellule in stadio IIIA presenta le seguenti condizioni cliniche coesistenti in cronico: diabete di tipo 2, ipertensione, depressione e artrosi”.*

Oltre alle linee guida malattia-specifiche, le scelte di trattamento sono state considerate anche sulla base della linea guida del NICE *Lung cancer: diagnosis and management*.

È stato anche valutato come le scelte di trattamento, per questa ipotetica paziente, potrebbero essere influenzate dalla linea guida del NICE *Multimorbidity: clinical assessment and management*. È stato adottato un approccio graduale alla cura della paziente, come indicato dalle linee guida, e ogni linea guida è stata considerata secondo i seguenti modelli di paziente: (1) paziente nuovo (quando il paziente si presenta inizialmente al clinico senza terapia farmacologica in atto); (2) paziente resistente al trattamento (quando la terapia di prima linea non riesce a controllare i sintomi); (3) paziente all’ultima linea (quando si raggiunge l’ultimo passaggio del trattamento, in quanto i precedenti farmaci non sono riusciti a controllare la malattia).

Ogni linea guida è stata applicata alla paziente ipotetica per determinare quale terapia doveva essere iniziata in considerazione delle condizioni cliniche croniche. Per quantificare la complessità di ciascun regime terapeutico, in base ai requisiti di dosaggio durante una giornata tipo, è stato utilizzato il *Medication Regimen Complexity Index*, (MRCI).

## Risultati

Nel modello di paziente (1), verrebbero prescritti 4 farmaci separati per gestire le quattro condizioni cliniche croniche, nel modello di paziente (2) 7 farmaci separati, fino ad arrivare a 12 farmaci prescritti nel modello (3). La maggior parte dei farmaci viene somministrata per trattare i sintomi associati alla condizione cronica (es. prescrizione di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina per trattare i sintomi della depressione), o per prevenire complicazioni che si possono verificare in futuro (ad esempio prescrivendo amlodipina per ridurre la pressione sanguigna e diminuire così il rischio di infarto miocardico o ictus ischemico).

Omeprazolo è prescritto per ridurre gli effetti avversi gastrointestinali (GI) associati a ibuprofene, intervento considerato necessario, soprattutto in considerazione della somministrazione concomitante di sertralina e del conseguente aumento del rischio di sanguinamento. La terapia gastroprotettiva è specificamente raccomandata nelle linee guida per la depressione e anche da quelle per l’osteoartrite laddove vi è un’indicazione di terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei sistemici (FANS). Per i diversi modelli di paziente, gli indici MRCI aumentavano lungo le diverse fasi della cura, dimostrando che con la progressione delle terapie cresce la complessità del regime farmacologico.

Tutte le linee guida NICE malattia-specifiche utilizzate per la paziente ipotetica (ipertensione, depressione, modificazione lipidica, osteoartrosi e diabete di tipo 2),

contengono raccomandazioni terapeutiche per le persone anziane. In particolare, le linee guida riguardanti la modificazione dei lipidi e il diabete di tipo 2 prendono in considerazione nelle raccomandazioni terapeutiche l’aspettativa di vita limitata della paziente, ma non completamente il tempo che intercorre dall’inizio della terapia al raggiungimento dell’effettivo beneficio che ne deriva: per la linea guida sulla modificazione lipidica, questo approccio influenza la decisione di prescrivere o meno una statina, mentre nella linea guida sul diabete di tipo 2, è stata aumentata la soglia per iniziare o aggiungere ulteriori farmaci, definendo target più conservativi dei livelli di HbA1c. La comorbidità è menzionata brevemente nelle linee guida per l’ipertensione e per la modificazione dei lipidi, mentre la multimorbilità è citata all’interno della linea guida per il diabete di tipo 2, ma solo come parte di un approccio di assistenza individualizzato; purtroppo nessuna linea guida malattia-specifica ha previsto la condizione di multimorbilità e ha affrontato il *deprescribing* dei farmaci nelle raccomandazioni terapeutiche.

La linea guida del NICE sulla gestione della multimorbilità si è focalizzata su come ottimizzare l’assistenza alle persone con più condizioni croniche e, in netto contrasto con le linee guida NICE malattia-specifiche, ha delineato solo una raccomandazione farmaco-specifica, correlata all’uso dei bifosfonati. Molti dei principi generali sono pertinenti per le considerazioni sul trattamento della paziente ipotetica. Se le priorità di cura della paziente sono focalizzate sulla gestione dei sintomi acuti, in considerazione dei principi di trattamento dichiarati in queste linee guida e del tempo relativamente lungo trascorso dall’inizio della cura fino all’insorgere del beneficio del trattamento, si potrebbe pensare che i farmaci da usare per trattare l’ipertensione e il diabete non dovrebbero essere prescritti, sebbene la linea guida non lo specifichi in modo chiaro.

Le linee guida NICE sulla multimorbilità non raccomandano specificamente quando o come deprescrivere i farmaci, ma forniscono solo una raccomandazione per discutere con i pazienti se continuare o meno i trattamenti farmacologici. Inoltre, non contengono alcun riferimento alle cinque linee guida NICE malattia-specifiche che sono state utilizzate dalla nostra paziente ipotetica, né vi è alcun riferimento nelle linee guida NICE malattia-specifiche alla linea guida sulla multimorbilità, sebbene i tempi di pubblicazione permettano questi riferimenti incrociati.

## Discussione

Sono stati identificati quattro risultati chiave importanti per gli operatori sanitari e i responsabili delle politiche sanitarie:

- le linee guida malattia-specifiche suggeriscono sempre l’inizio di una terapia per gestire le condizioni croniche nelle persone anziane, con regimi terapeutici sempre più complessi attraverso le diverse fasi dell’assistenza;
- sebbene nelle linee guida malattia-specifiche siano presenti spesso informazioni riguardanti l’inizio del trattamento nelle persone anziane, mancano racco-

mandazioni terapeutiche per le persone anziane con malattia invalidante e multimorbilità;

- c) in contrasto con le linee guida malattia-specifiche, le linee guida per la gestione della multimorbilità contengono principi generali che cercano di ottimizzare l'assistenza, sebbene non siano in grado di fornire raccomandazioni terapeutiche specifiche (di prescrizione o *deprescribing*);
- d) le attuali linee guida promuovono l'inizio della terapia per gestire le condizioni croniche, senza considerare quando e come questi farmaci dovrebbero essere riesaminati e sospesi (deprescritti); questo approccio aumenta la probabilità di polifarmacia con conseguente insorgenza di eventi avversi da farmaco e potenziale danno per i pazienti.

È quindi importante che lo sviluppo futuro di linee guida per condizioni specifiche tenga conto olisticamente di tutti gli aspetti relativi all'utilizzo di trattamenti farmacologici, compresi come e quando il profilo terapeutico debba essere riesaminato ed eventualmente modificato, riducendo il dosaggio di uno o più farmaci o sospendendoli.

## Incidenza, gravità e durata degli effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi

### A SYSTEMATIC REVIEW INTO THE INCIDENCE, SEVERITY AND DURATION OF ANTIDEPRESSANT WITHDRAWAL EFFECTS: ARE GUIDELINES EVIDENCE-BASED?

Davies J, Read J.

*Addict Behav*, pubblicato on line il 4 settembre 2018

#### RIASSUNTO

##### Contesto

Gli antidepressivi (AD) sono una delle classi di farmaci più utilizzate nel Regno Unito e negli Stati Uniti, con prescrizioni e durata d'uso in aumento ogni anno. Ricerche precedenti sull'utilizzo a lungo termine di questi farmaci hanno stimato che un terzo delle persone nel Regno Unito che utilizzano gli AD per più di due anni non hanno indicazioni cliniche basate sull'evidenza per continuare l'assunzione. Come indica una precedente revisione, gli antidepressivi sono stati a lungo noti per indurre sintomi di astinenza in gran parte degli utilizzatori. Mentre in alcuni soggetti tali reazioni possono essere lievi, di breve durata e gestibili, in altri individui i sintomi risultano gravi, di lunga durata, anche con una sospensione graduale, e possono rendere impossibili le normali funzioni quotidiane. I tipici effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi comprendono aumento dell'ansia, sintomi simil-influenzali, insonnia, nausea, squilibrio, disturbi sensoriali e ipereccitazione. Vengono anche riportati sintomi quali vertigini, *zapping* cerebrali (talvolta chiamati anche brividi cerebrali, shock cerebrali, shock alla testa e shock elettrici), diarrea, mal di testa, spasmi muscolari e tremori, agitazione, allucinazioni, confusione, malessere, sudorazione e irritabilità. Sebbene questi effetti fisici siano i più comuni, vi sono anche evidenze che la sospensione degli antidepressivi possa indurre mania e ipomania, smarrimento emotivo e incapacità di piangere, disfunzione sessuale a lungo termine o persino permanente.

##### Metodi e risultati

È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura per valutare incidenza, gravità e durata degli effetti della sindrome da sospensione degli antidepressivi. Sono stati identificati 24 studi, condotti con diverse metodologie e dimensioni del campione. 17 studi fornivano dati sui tassi di incidenza, 14 dei quali sono stati ritenuti utilizzabili nel calcolo di una media ponderata. Questi 14 studi, diversi per metodologie adottate, hanno prodotto tassi di incidenza compresi tra il 27% e l'86%, con una mediana del 55% e una media ponderata del 56,4%. Tre studi più ampi, tutti indipendenti dall'influenza delle Aziende farmaceutiche, erano basati su sondaggi *online*. Il primo, del *Royal College of Psychiatrists* (RCPsych) condotto nel Regno Unito, ha rilevato che su 817 utilizzatori, 512 (63%) hanno sperimentato vari tipi e gradi di effetti avversi da sospensione degli AD. Questo dato

è simile ai risultati provenienti dal più ampio sondaggio diretto agli utilizzatori di antidepressivi fino ad oggi, condotto in Nuova Zelanda. Dei 1367 utilizzatori neozelandesi di antidepressivi che hanno risposto alla domanda sulla sospensione, il 55% ha indicato di aver riscontrato un certo grado di effetti avversi. Un sondaggio internazionale, che ha utilizzato una metodologia quasi identica a quella dello studio neozelandese, ha rilevato che il 55% (su 953 utilizzatori) degli individui ha riferito effetti avversi da sospensione. Nella coorte neozelandese, la percentuale che riportava sintomi di astinenza saliva al 74% tra coloro che erano stati in terapia per più di tre anni.

La presente revisione ha identificato cinque studi che riportano il grado di severità degli effetti della sindrome da sospensione degli AD. Le percentuali che identificavano il livello più estremo di severità, erano comprese tra il 43 e il 51%, con una media ponderata del 45,7%. L'ampio studio neozelandese ha rilevato che il 46% dei 750 utilizzatori CE, che hanno segnalato effetti avversi da astinenza, ha scelto il campo "grave" e un ulteriore 32% ha spuntato "moderato", su una scala lieve-moderata-grave. Questo era simile al 43% (grave) e al 25% (moderato) dei risultati per i 528 individui che hanno sospeso la terapia nell'ampio campione internazionale, utilizzando la stessa scala. Un recente studio olandese basato su individui coinvolti in un programma di sospensione graduale degli AD ha rilevato che su 671 individui che avevano manifestato effetti da astinenza, 339 (51%) hanno riportato il livello più alto di severità dei sintomi: "molto" (punto 7 su una scala di sette punti di gravità). In un recente sondaggio internazionale, 580 persone che hanno sospeso l'assunzione di AD, hanno risposto alla domanda "quanto gravemente ritieni che la sospensione abbia avuto un impatto sulla tua vita?" su una scala da 0 a 10. La risposta media aveva un punteggio pari a 8,35 (SD 2,05), il che significa che la maggioranza ha avuto reazioni gravi (mediana =9, moda =10), con 249 (43%) individui che hanno indicato il livello più alto di gravità. Per quanto riguarda la durata degli effetti da sospensione, sono stati identificati dieci studi attinenti. La loro analisi tuttavia non ha prodotto una media ponderata, a causa della varietà delle metodologie adottate e dei modi in cui è stata segnalata la durata. Sette studi su dieci contraddicono le linee guida inglesi e americane sulla sospensione degli AD in quanto hanno rilevato che in una percentuale significativa di individui che hanno sperimentato la sindrome da sospensione, questa è durata per un periodo superiore alle due settimane (tempo indicato dalle suddette linee guida). Molti esempi di durate ancora più lunghe, oltre l'anno, sono stati riportati in due recenti indagini condotte nella *real life* su persone che hanno presentato difficoltà con la sospensione degli AD.

### Discussione

La ricerca disponibile indica che gli effetti della sindrome da sospensione degli AD sono molto diffusi, con tassi di incidenza compresi tra il 27 e l'86% (media ponderata del 56%), e quasi la metà (46%) di coloro che soffrono di astinenza descrivono queste reazioni come gravi. Inoltre viene messo in luce che le attuali linee guida nel

Regno Unito e negli Stati Uniti hanno urgente bisogno di essere aggiornate e modificate per poter essere basate sull'evidenza, poiché gli effetti avversi da astinenza non sono né "lievi" né "auto-limitanti" (ad esempio che si risolvono in 1/2 settimane), ma spesso hanno un'intensità riportata ben oltre ciò che le attuali linee guida indicano. L'aumento della durata di assunzione di tali farmaci ha conseguentemente portato a una maggiore prescrizione, pertanto è necessario indagare i fattori che determinano tale prolungamento di utilizzo. L'evidenza a disposizione suggerisce che l'uso prolungato può essere in parte radicato nella sottovalutazione dell'incidenza, gravità e durata delle reazioni avverse da sospensione, con conseguente diagnosi errata di molti sintomi di astinenza, che porta ad esempio a valutarli come una recidiva del disturbo psichico e quindi al reintegro dei farmaci o come mancata risposta al trattamento, con conseguente assunzione di nuovi farmaci e/o un aumento del dosaggio. Questo problema risulta urgente dato che l'uso a lungo termine di AD è associato a maggiori effetti indesiderati gravi, quali rischio maggiore di aumento del peso corporeo, compromissione dell'autonomia e della resilienza dei pazienti (aumento della loro dipendenza dall'assistenza medica), peggioramento degli esiti per alcuni pazienti, aumento dei tassi di recidiva e di mortalità, sviluppo di malattie neurodegenerative, come la demenza. È un dato molto preoccupante che i farmaci antidepressivi stiano causando nella popolazione generale sintomi da sospensione che sono spesso duraturi e seri e che questo non venga riconosciuto dalle attuali linee guida e di conseguenza dai prescrittori. È altrettanto grave che tale scarso riconoscimento degli effetti avversi da sospensione possa aumentare la durata di utilizzo degli antidepressivi e, quindi, i tassi complessivi di prescrizione di tali farmaci.