



Fluvoxamina: profilo farmacoeconomico

Mario Eandi*

ABSTRACT

In this study we mean to outline a brief pharmacoeconomic review of fluvoxamine, considering only its antidepressant use.

Essential objective is to highlight all the variables of cost effectiveness, tolerance and safety that can lead some types of differential costs.

This study analyses the epidemiology and the economic burden of depression and a pharmacoeconomic profile of fluvoxamine, with its characteristics of effectiveness, tolerance, safety and handiness.

The pharmacoeconomic evaluation is conducted according to the cost minimization analysis (CMA), considering fluvoxamine, Selective Serotonine Reuptake Inhibitors (SSRI) and antidepressant tricyclic as native treatments.

Fluvoxamine differs from the others SSRI for the purchase cost and it's more convenient than the antidepressant tricyclic treatment, especially for long term therapy. Economic benefits can be distributed in a balanced way between the Italian national healthcare system (NACS), the society and the patients.

INTRODUZIONE

Le conseguenze economiche di una terapia farmacologia dipendono sia dalle caratteristiche peculiari di efficacia, tollerabilità e utilità del farmaco scelto, sia dalla struttura sociale, culturale ed assistenziale dell'ambiente in cui vivono i pazienti per i quali il farmaco è indicato. Nella prospettiva più ampia e generale della società ogni malattia genera un insieme di costi che, sommati, determinano il cosiddetto "Costo di Malattia".

La depressione rappresenta un pesante onere per il SSN e per la società: comporta un marcato deterioramento della qualità di vita dei pazienti e dei familiari, un aumento di mortalità per suicidio ed una rilevante perdita di produttività che grava soprattutto sul mondo produttivo e sulla società, oltre che sui pazienti.

In questo lavoro intendiamo tracciare un breve profilo farmacoeconomico della fluvoxamina, restringendo l'orizzonte al suo impiego come antidepressivo. Obiettivo fondamentale non è quello di fornire ai decisori istituzionali precisi indicatori costo/efficacia ma piuttosto quello di evidenziare, soprattutto al medico prescrittore, quali variabili di efficacia, tollerabilità ed utilità della fluvoxamina possano indurre tipologie di costo differenziali.

* *Farmacologia Clinica, Università di Torino*

EPIDEMIOLOGIA E COSTO DI MALATTIA DELLA DEPRESSIONE

Le sindromi depressive, nelle varie forme cliniche, interessano circa il 30% della popolazione, sono prevalenti nel sesso femminile, colpiscono una vasta percentuale della popolazione giovane-adulta (il 70% dei casi è compreso tra 18 e 45 anni) e tendono a colpire progressivamente popolazioni sempre più giovani pur non risparmiando gli anziani (Tabella 1) (1,2).

All'inizio degli anni '90 il costo di malattia della depressione negli USA è stato stimato in oltre 52 miliardi di dollari/anno, corrispondente a circa 3.000 dollari/anno per ogni paziente. Cifre proporzionalmente confrontabili sono state stimate anche in altri Paesi industrializzati europei. Il costo totale della depressione è costituito per circa un quarto dai costi diretti sanitari e per i rimanenti tre quarti dai costi indiretti dovuti a perdita di produttività (Figura 1). Tra i costi diretti sanitari la spesa per terapie farmacologiche rappresenta solo pochi punti percentuali (12% circa), mentre oltre la metà delle risorse sanitarie sono assorbite dai ricoveri per episodi acuti (53%) e circa il 30% dall'assistenza psichiatrica extra-ospedaliera (2).

	Sintomi Depressivi	Disturbo Bipolare	Depressione Maggiore	Distimia
Prevalenza	Fino ad un terzo della popolazione*	1,3%**	16,1%**	3,6%**
Incidenza		F: 7-32/100.000 M: 9-15/100.000	F: 1,98% M: 1,1%	
Rapporto M/F	1,7/1	1/1	2/1	2,3/1
Età di insorgenza		F: 19 anni M: 18 anni	F: 23 anni M: 26 anni ***	Continua ad aumentare fino ai 65 anni

* Prevalenza puntuale

** Prevalenza nell'arco della vita

*** Frequenza in aumento nei giovani

Tabella 1 Epidemiologia delle sindromi depressive (Modificata da: Doris, et al., 1999) (1)

In uno studio osservazionale condotto su oltre 20.000 abitanti svedesi a Bingefors e collaboratori hanno riscontrato che i soggetti affetti da depressione, rispetto al resto della popolazione, per 5 anni consumavano maggiori quantità di risorse sanitarie ed in particolare ricevevano un numero maggiore di visite ambulatoriali e di ricoveri e consumavano una quantità maggiore non solo di psicofarmaci ma anche di farmaci di ogni altra classe terapeutica (3).

Una recente indagine prospettica, condotta su alcune migliaia di anziani residenti a Seattle negli USA, ha dimostrato che i sintomi depressivi, molto comuni e persistenti in questa fascia di età, comportano un significativo incremento dei costi dell'assistenza sanitaria. Tale incremento riguarda ogni componente dei costi diretti sanitari e non soltanto i costi dell'assistenza psichiatrica e permane significativo anche dopo aver depurato l'effetto della presenza di comorbidità (4).

I sintomi della depressione, nelle donne anziane, sono stati correlati ad un aumento significativo della mortalità in generale, alla mortalità da malattie cardiovascolari, non cardiovascolari e da patologie non tumorali (5).

La terapia farmacologica della depressione ha dimostrato di essere in grado di controllare efficacemente la sintomatologia nelle fasi acute degli episodi depressivi ed anche di prevenire le ricorrenze consentendo nella maggior parte dei casi una completa e definitiva guarigione (6-10).

Da più parti, tuttavia, è stato sottolineato come la depressione sia sotto stimata, spesso non riconosciuta dal medico, ancora più sovente sotto-trattata o trattata in modo non adeguato, pur avendo a disposizione un numero elevato di farmaci antidepressivi efficaci e sicuri, oltre ad altre strategie terapeutiche (11).

I farmaci antidepressivi, capaci di prevenire o guarire le sindromi depressive, o di modificarne il decorso e la prognosi, possono determinare un significativo cambiamento della struttura dei costi di malattia, riducendone sensibilmente gli oneri sociali complessivi oppure ridistribuendone i carichi tra SSN ed altri componenti della società (imprese produttive, assicurazioni e lo stesso paziente) e, all'interno del SSN, tra ospedale e servizi territoriali.

PROFILO FARMACOLOGICO

La molecola fluvoxamina è un inibitore selettivo della ricaptazione neuronale presinaptica della serotonina (SSRI) (12). Non ha struttura tricyclica e, a differenza degli antidepressivi triciclici, presenta un'insignificante affinità con i recettori adrenergici, dopaminergici, istaminergici, serotoninergici e muscarinici (13). Inoltre, la fluvoxamina non facilita la trasmissione noradrenergica come fanno altri SSRI (14). Infine non risulta dotata di attività inibente sulle mono-amino-ossidasi (MAO) (13).

Somministrata per via orale la fluvoxamina viene assorbita e resa biodisponibile al 53%, senza subire interferenza dal cibo. Le concentrazioni di picco si ottengono dopo 2-8 ore (15, 16). La fluvoxamina viene eliminata con un'emivita di oltre 15 ore (16). La molecola viene metabolizzata quasi totalmente nel fegato mediante reazioni di ossidazione, demetilazione e deaminazione catalizzate da principalmente da citocromi CYP2D6 e CYP1A2 (16-18). Sono stati identificati 9 principali metaboliti che non risultano attivi. L'escrezione avviene quasi totalmente per via renale: nelle urine si ritrova il 94% della dose sotto forma di metaboliti.

La fluvoxamina è un potente inibitore del citocromo CYP1A2, un moderato inibitore del CYP3A4 ed un debole inibitore del CYP2D6. Pertanto può interagire a livello metabolico con altri farmaci metabolizzati da questi enzimi con conseguenze cliniche talvolta significative (18).

EFFICACIA CLINICA

DEPRESSIONE MAGGIORE

Efficacia a breve termine

Le meta-analisi condotte negli ultimi anni hanno costantemente dimostrato che sia i triciclici sia gli antidepressivi selettivi hanno un'efficacia clinica antidepressiva a breve termine significativamente superiore al placebo (19-21).

Dalla meta-analisi più recente risulta che globalmente il 51 % dei soggetti trattati con un farmaco antidepressivo ed il 32% dei soggetti trattati con placebo hanno fatto registrare almeno un 50% di miglioramento dei sintomi tipici della depressione (21).

Il confronto tra nuovi antidepressivi selettivi e antidepressivi triciclici di prima e seconda generazione ha evidenziato che globalmente il 54% dei pazienti assegnati ai due gruppi manifestava almeno un 50% di miglioramento dei sintomi depressivi (21).

Alcuni autori ritengono che nei casi più gravi di depressione maggiore i tricicli ci possano essere più efficaci dei nuovi farmaci selettivi SSRI (22). Tuttavia questo risultato è più che contro bilanciato dalla migliore tollerabilità e sicurezza d'uso degli SSRI.

Nei confronti diretti tra nuovi antidepressivi selettivi, i vari farmaci SSRI e quelli delle altre classi risultavano equivalenti come efficacia clinica: globalmente il 53% dei pazienti presentava almeno un 50% di miglioramento dei sintomi depressivi (21).

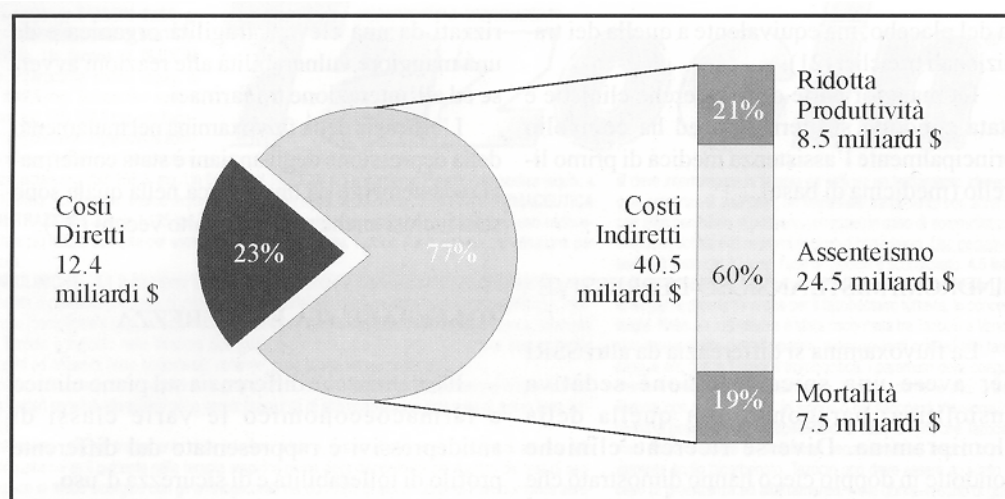


Figura 1

Costo sociale della depressione negli Stati Uniti agli inizi degli anni '90 (modificata da: Greenberg et al., 1990) (2).

In confronti diretti con fluoxetina, sertralina e paroxetina, la fluvoxamina ha dimostrato di avere una equivalente efficacia clinica nel trattamento a breve termine della depressione (23-25).

In conclusione, una notevole mole di ricerche cliniche provano che i nuovi farmaci antidepressivi sono efficaci nella terapia a breve termine della depressione maggiore dell'adulto. Come gruppo i farmaci SSRI possono essere considerati equi efficaci rispetto ai tradizionali triciclici. La fluvoxamina, all'interno della classe degli SSRI, ha dimostrato di avere un'efficacia antidepressiva equivalente a quella delle altre molecole in uso.

Efficacia a lungo termine come profilassi delle ricorrenze

Sospendere il trattamento antidepressivo non appena si è ottenuto il controllo di sintomi comporta un'alta percentuale di ricorrenze (25%) entro breve termine (2 mesi). Si attribuisce grande importanza alla prevenzione delle ricorrenze sia per evitare la cronicizzazione della depressione sia per ridurre il rischio di suicidi correlati allo stato depressivo. In ogni caso l'efficacia a lungo termine di un farmaco antidepressivo deve essere provata.

Alcuni studi clinici hanno verificato l'efficacia a lungo termine dei principali SSRI in pazienti che avevano risposto positivamente al trattamento iniziale.

Negli studi di confronto con placebo, gli SSRI hanno evidenziato un'efficacia significativamente superiore nel prevenire le ricorrenze sia a 6 mesi sia dopo periodi più lunghi (21). In particolare, il 12% dei pazienti trattati con fluvoxamina contro il 35% di quelli trattati con placebo manifestavano segni di ricorrenza della

depressione entro un anno di terapia (26). L'efficacia a lungo termine della fluvoxamina è risultata equivalente a quella della sertralina (27, 28) ma significativamente superiore a quella del litio (29).

DISTIMIA

Recenti meta-analisi hanno dimostrato che i nuovi antidepressivi inducono nel 59% dei pazienti affetti da distimia almeno un 50% di miglioramento dei sintomi depressivi. L'efficacia clinica è significativamente superiore a quella del placebo, ma equivalente a quella dei tradizionali triciclici (21).

La maggior parte delle ricerche cliniche è stata condotta sul territorio ed ha coinvolto principalmente l'assistenza medica di primo livello (medicina di base).

SINDROMI MISTEANSIOSO-DEPRESSIVE

La fluvoxamina si differenzia da altri SSRI per avere una spiccata azione sedativa ansiolitica, paragonabile a quella della clomipramina. Diverse ricerche cliniche condotte in doppio cieco hanno dimostrato che la fluvoxamina ha efficacia clinica equivalente a quella della clomipramina nel trattamento acuto delle depressioni, senza tuttavia indurre gli effetti anticolinergici tipici dei triciclici (30,31).

D'altra parte, in un altro studio comparativo, la fluvoxamina ha dimostrato di essere altrettanto efficace quanto la clomipramina nel controllare i sintomi dei pazienti affetti da sindrome mista ansioso-depressiva, risultando efficace in circa il 65% dei casi (32).

In un più recente lavoro la fluvoxamina è risultata efficace nel ridurre sia i sintomi ansiosi che quelli depressivi nel 60% dei pazienti affetti da sindrome mista (33).

L'effetto ansiolitico della fluvoxamina è risultato equivalente a quello della clomipramina nei pazienti affetti da panico, crisi d'ansia generalizzata, da disturbi ossessivo-compulsivi (34). D'altra parte la fluvoxamina è risultata sostanzialmente equi efficace con ilorazepam nel trattamento dei sintomi depressivi e ansiosi di un gruppo di pazienti trattati sul territorio dal medico di medicina generale (35).

EFFICACIA NEGLI ANZIANI DEPRESSI

L'efficacia dei nuovi antidepressivi selettivi è risultata significativamente superiori al placebo anche nei soggetti anziani: all'incirca il 50% dei pazienti anziani trattati con i nuovi antidepressivi hanno avuto almeno un miglioramento del 50% dei sintomi depressivi (21). L'efficacia sembra aumentare nei soggetti più anziani. Non sono state evidenziate differenze significative tra efficacia dei nuovi e dei vecchi antidepressivi (21). In uno studio comparativo con la dotiepina, la fluvoxamina è risultata ugualmente efficace nel trattamento a breve termine dei pazienti anziani depressi, riportando una percentuale di successi del 63% (36).

Gli antidepressivi selettivi, tuttavia, producono minori effetti collaterali e tossici, sono più sicuri e maneggevoli e rappresentano un notevole vantaggio soprattutto per la sotto-popolazione dei pazienti anziani, caratterizzati da una elevata fragilità organica e da una maggiore vulnerabilità alle reazioni avverse ed all'interazione tra farmaci.

L'efficacia della fluvoxamina nel trattamento della depressione degli anziani è stata confermata recentemente da una ricerca nella quale sono stati inclusi anche pazienti molto vecchi (37).

TOLLERABILITA' E SICUREZZA

Il carattere che differenzia sul piano clinico e farmaco-economico le varie classi di antidepressivi è rappresentato dal differente profilo di tollerabilità e di sicurezza d'uso.

Le reazioni avverse più frequenti agli antidepressivi triciclici ed agli SSRI sono riportate, come frequenze percentuali, in Figura 2. La secchezza delle fauci, la stipsi, le vertigini ed i tremori sono significativamente più frequenti dopo trattamento con triciclici, mentre la diarrea, la nausea, la cefalea e l'insonnia sono più frequenti dopo SSRI (20). Si deve osservare che la nausea e le vertigini da SSRI tendono a scomparire per fenomeni di tolleranza entro 4-6 settimane di trattamento.

Alcuni farmaci antidepressivi di entrambe le classi (triciclici e SSRI o altri selettivi) possono indurre sedazione e sonnolenza. Questo effetto, talvolta percepito come effetto collaterale o come reazione avversa, può essere sfruttato soprattutto a beneficio dei soggetti che presentano componenti ansiose o compulsive.

In generale, entrambe le classi di antidepressivi possono indurre disfunzioni della sfera sessuale di varia natura e gravità come la diminuzione della libido, l'impotenza maschile e vari gradi di disfunzione erettile fino a rari casi di priapismo, il ritardo della eiaculazione e l'anorgasmia. Alcuni di questi effetti, come il ritardo della eiaculazione indotta dagli SSRI, vengono peraltro utilmente sfruttati in clinica per migliorare o risolvere disturbi sessuali frequenti e molto disturbanti come la ejaculatio praecox.

Nell'utilizzo dei farmaci antidepressivi il medico deve sapere che i farmaci di entrambe le classi possono indurre alcune reazioni avverse gravi, sebbene rare (ossia in meno dell' 1% dei soggetti). Per gli antidepressivi triciclici, oltre agli effetti dovuti all'azione sul sistema colinergico sono da ricordare, tra gli effetti rari di elevata gravità, l'ipotensione ortostatica, la sindrome neurolettica maligna, le convulsioni e le aritmie cardiache. I farmaci SSRI possono causare come reazioni avverse rare ma gravi: bradicardia, sanguinamento, granulocitopenia, convulsioni, iposodiemia, epatotossicità, effetti extrapiramidali, crisi maniacale in soggetti con depressione unipolare e sindrome serotoninergica.

I farmaci SSRI sono accreditati di una complessiva migliore tollerabilità e sicurezza rispetto ai triciclici.

Questo risulta non solo dalla preferenza nel loro impiego, chiaramente manifestata dai pazienti stessi e dalla classe medica, ma anche dal fatto oggettivo di un minor numero di sospensioni o abbandoni della terapia per reazioni avverse (11 % degli SSRI versus 16% dei triciclici) (20, 38, 39).

Le meta-analisi non hanno potuto evidenziare differenze significative tra i diversi farmaci SSRI (20).

Tuttavia dall'analisi dei risultati ottenuti da ricerche cliniche comparative si può notare come la percentuale di pazienti che discontinua la terapia a causa della nausea sia inferiore nel gruppo trattato con fluvoxamina rispetto al gruppo trattato con paroxetina (40). Inoltre, gli effetti collaterali riguardanti la sfera sessuale sono meno pronunciati durante il trattamento con fluvoxamina che durante il trattamento con paroxetina o sertralina (24, 41,42).

Nel complesso, dunque, la fluvoxamina presenta un profilo di tollerabilità clinica sovrapponibile e per alcuni aspetti migliore in confronto a quello di altri SSRI oggi disponibili. La buona tollerabilità è stata confermata anche per popolazioni particolarmente sensibili agli effetti collaterali e tossici, come gli anziani (37,42).

MANEGGEVOLEZZA

Trattamenti farmacologici acuti e soprattutto cronici, a parità di efficacia, hanno maggiore probabilità di successo se risultano maneggevoli e favoriscono la buona compliance del paziente. Nel caso della terapia antidepressiva la compliance a lungo termine può risultare un problema critico soprattutto quando il paziente non venga trattato con dosi sufficienti per controllare adeguatamente i sintomi, favorendo quindi la ripresa dei sintomi depressivi.

Un aspetto della maneggevolezza spesso sottovalutato è quello della possibile interazione con altri farmaci che i pazienti depressi debbano assumere per comorbidità croniche o intercorrenti. In parte correlato allo stesso tema è la possibile interferenza degli alimenti o di sostanze voluttuarie con l'antidepressivo.

Il cibo e l'alcool non interferiscono sul metabolismo e sulla biodisponibilità della fluvoxamina. Una generica precauzione è richiesta nel consumo di bevande alcoliche durante il trattamento con fluvoxamina così come con tutti gli psicofarmaci, potendosi potenziare l'effetto depressivo dell'alcool sul SNC. Studi condotti su

volontari sani hanno, comunque, escluso che la fluvoxamina possa potenziare gli effetti dell'alcool sul SNC (43).

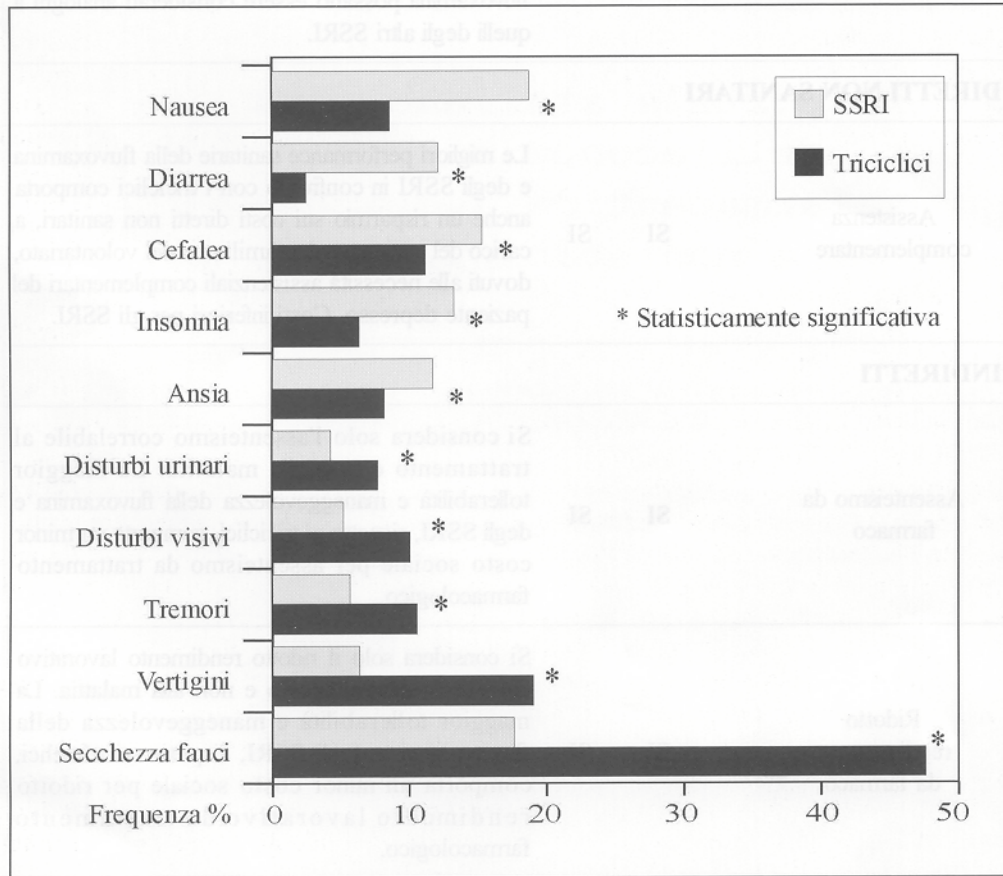


Figura 2

Le 11 più comuni reazioni avverse agli antidepressivi triciclici ed agli SSRI (modificata da: Snow V, et al., 2000). (20)

Costi incrementali	SSN	PAZ	SOC	Fluoxamina
DIRETTI SANITARI				
Acquisto farmaco	SI	Parz	SI	Dipende dalla posologia: tendenzialmente minore rispetto agli altri SSRI, ma superiore ai triciclici. La compartecipazione del paziente è cambiata negli ultimi tempi ed è soggetta a regole variabili nel tempo.
Esami diagnostici indotti	SI	Tick	SI	Sono in relazione alla buona tollerabilità e maneggevolezza: costi analoghi per i vari SSRI, ma inferiori rispetto ai triciclici.
Visite mediche	SI		SI	Sono in relazione alla buona tollerabilità e maneggevolezza: costi analoghi per i vari SSRI, ma inferiori rispetto ai triciclici.
Visite Psichiatriche	SI		SI	Sono in relazione alla buona tollerabilità e maneggevolezza: costi analoghi per i vari SSRI, ma inferiori rispetto ai triciclici. I triciclici più spesso richiedono l'intervento dello specialista.
Ricoveri ospedalieri	SI		SI	La necessità di ricoveri è diminuita con l'introduzione degli antidepressivi selettivi. I costi per ricoveri sono analoghi per i vari SSRI, ma nettamente inferiori rispetto ai triciclici.
Costi per eventi avversi	SI	Parz	SI	Le reazioni avverse da SSRI sono considerate significativamente meno costose rispetto ai triciclici per la minore frequenza di quelle più comuni e per il diverso impegno clinico necessario per affrontarle e risolverle. I costi delle reazioni avverse da fluoxamina possano essere considerati analoghi a quelli degli altri SSRI.
DIRETTI NON SANITARI				
Assistenza complementare		SI	SI	Le migliori performance sanitarie della fluoxamina e degli SSRI in confronto con i triciclici comporta anche un risparmio sui costi diretti non sanitari, a carico del paziente e dei familiari o del volontariato, dovuti alle necessità assistenziali complementari del paziente depresso. Costi inferiori per gli SSRI.
INDIRETTI				
Assenteismo da farmaco		SI	SI	Si considera solo l'assenteismo correlabile al trattamento e non alla malattia. La maggior tollerabilità e maneggevolezza della fluoxamina e degli SSRI, rispetto ai triciclici, comporta un minor costo sociale per assenteismo da trattamento farmacologico.
Ridotto rendimento da farmaco		SI	SI	Si considera solo il ridotto rendimento lavorativo correlabile al trattamento e non alla malattia. La maggior tollerabilità e maneggevolezza della fluoxamina e degli SSRI, rispetto ai triciclici, comporta un minor costo sociale per ridotto rendimento lavorativo da trattamento farmacologico.

Tabella 2

Costi diretti ed indiretti incrementali attribuibili, come oneri, al Sistema Sanitario Nazionale, al paziente e alla società nell'ambito di un'analisi "minimizzazione dei costi". Sono evidenziati le peculiarità della fluoxamina in confronto con gli altri SSRI e con i triciclici.

Il fumo di sigaretta, mediante un meccanismo di induzione enzimatica, comporta un aumento del 25% del metabolismo della fluvoxamina rispetto ai non fumatori. Questa interferenza può comportare la necessità di monitorare più attentamente i soggetti fumatori e di aumentare eventualmente le dosi in base alla risposta clinica.

Effetto analogo può essere indotto da farmaci o sostanze che siano in grado di indurre gli enzimi epatici che catabolizzano la fluvoxamina, principalmente i citocromi CYP2D6 e CYP1A2 (16-18). Tra queste sostanze, oltre al fumo, si deve ricordare la fenitoina e l'omeprazolo. Risultato opposto, ovvero un aumento dei livelli di fluvoxamina, può essere indotto da sostanze o farmaci capaci di inibire tali enzimi. Come esempio di potenti inibitori del CYP2D6 ricordiamo la chinidina, oltre alla fluoxetina ed alla paroxetina; il CYP1A2 è inibito dalla cimetidina oltre che dalla stessa fluvoxamina (18).

Gli effetti dell'interazione di altri farmaci sulla fluvoxamina non sono, in genere, molto importanti sul piano clinico e non influiscono sostanzialmente sulla maneggevolezza clinica del farmaco. Conseguenze cliniche significative sono talvolta quelle che derivano dall'inibizione di enzimi epatici da parte della fluvoxamina (18). Come potente inibitore del CYP1A2, la fluvoxamina può indurre un aumento problematico dell'accumulo di farmaci come la clozapina, il diazepam, la teofillina, il paracetamolo, oltre che dei principali triciclici. Come discreto inibitore del CYP3A4 la fluvoxamina può indurre un aumento sensibile dei livelli di carbamazepina, triazolam, midazolam, alprazolam, della terfenadina, dell'eritromicina, dei calcioantagonisti diidropiridinici, del testosterone e dell'estradiolo. Come lieve inibitore del CYP2D6 può far sentire gli effetti innalzando i livelli di aloperidolo, risperidone, propafenone, propranololo, timololo (18).

Si deve, tuttavia, osservare come le conseguenze cliniche di tali interazioni raramente comportano problemi critici per il paziente e per lo più necessitano soltanto di un'attenzione particolare nella scelta dei farmaci da associare e nel follow-up del paziente. D'altra parte, comparativamente agli altri SSRI disponibili, il profilo di maneggevolezza della fluvoxamina appare equivalente se non complessivamente migliore.

CONSIDERAZIONI FARMACOECONOMICHE

Tracciare il profilo farmaco-economico di un prodotto farmaceutico significa identificare quali sue variabili farmacologiche e terapeutiche sono in grado di influenzare la formazione dei costi di malattia a carico del paziente, del SSN e della società. Condizione essenziale e propedeutica per valutare la variazione del costo di malattia indotta da un prodotto farmaceutico è ovviamente la dimostrazione che il farmaco risulta efficace ed utile nell'applicazione clinica quotidiana e che, quindi, introduce un beneficio sanitario ed eventualmente economico nella società.

La valutazione farmaco-economica, tuttavia, il più delle volte è orientata a risolvere il problema di quale, tra due o più opzioni, sia il farmaco più conveniente per la società o per un dato decisore istituzionale. Per risolvere questo problema si utilizzano tecniche di analisi costo/efficacia nelle quali i costi di produzione della terapia sono confrontati con i risultati sanitari ottenuti. Tale approccio è particolarmente utile perché non costringe a trasformare in unità monetarie i risultati sanitari. La decisione su quale alternativa sia più conveniente viene assunta sulla base del rapporto costo/efficacia e soprattutto del valore marginale di tale rapporto.

Qualora l'efficacia clinica delle alternative confrontate sia o possa essere considerata equivalente, l'analisi costo/efficacia si semplifica trasformandosi in analisi "minimizzazione dei costi" e la decisione viene assunta sulla base del confronto dei soli costi: vince l'alternativa che mediamente costa di meno nella prospettiva del decisore.

L'esame del profilo farmacologico e terapeutico della fluvoxamina come farmaco antidepressivo ha evidenziato una sua sostanziale equivalenza terapeutica con gli altri SSRI e con gli antidepressivi triciclici. Una sua valutazione farmaco-economica in tale ambito può essere legittimamente condotta come analisi "minimizzazione dei costi". I costi da considerare, com'è noto, variano in funzione del decisore e sono da

intendersi in termini di costo-opportunità. Nella tabella 2 vengono indicati sommariamente le principali voci che contribuiscono a formare i costi diretti ed i costi indiretti, ripartiti a seconda dell'attribuzione del carico sul SSN, sul paziente e sulla società. Nella colonna di destra sono riportati alcuni commenti che illustrano i legami tra caratteristiche farmacologiche e terapeutiche della fluvoxamina in confronto agli altri SSRI o ai triciclici.

Occorre sottolineare che sono da considerare essenzialmente i costi incrementali dovuti alla terapia stessa. Nella tabella non vengono considerati i costi sanitari e sociali dovuti alla diminuzione dei suicidi e all'eventuale guadagno in anni di vita. L'assunzione di equivalenza terapeutica implica che tale risultato non sia significativamente differente tra i diversi farmaci. Inoltre, l'analisi "minimizzazione di costi" nella presente ipotesi trascura eventuali differenze di risultato in termini di utilità o di qualità di vita, o meglio assume che questa variabile non sia significativamente differente nei vari trattamenti. In realtà le differenze di utilità tra farmaci vengono considerate al numeratore come costi differenziali, principalmente tra i costi delle reazioni avverse. Sono infatti le reazioni avverse quelle che più di ogni altro fattore caratterizzano in modo peculiare le differenze della qualità di vita in relazione all'azione dei farmaci.

CONCLUSIONI

Il profilo farmaco-economico della fluvoxamina è analogo a quello degli altri SSRI e, nell'ambito di questa classe, si differenzia essenzialmente per il differente costo di acquisto del prodotto. La terapia con fluvoxamina, al pari degli altri SSRI, appare meno costosa rispetto ai triciclici in quanto presenta un profilo di tollerabilità, sicurezza e maneggevolezza più favorevole. Questo risultato è correlabile in massima parte alle caratteristiche di selettività d'azione della molecola ed anche alle sue peculiarità farmacocinetiche. La convenienza può risultare più evidente quando si consideri il trattamento a lungo termine come profilassi delle ricorrenze della sintomatologia depressiva. Il vantaggio economico si ripartisce in modo equilibrato sia sul SSN, soprattutto mediante la riduzione del costo per ospedalizzazioni, sia sui pazienti e sulla società.

BIBLIOGRAFIA

1. Doris A, Ebmeier K, Shajahan P. *Depressive illness*. The Lancet 1999; 354: 1369-1375.
2. Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN. *The economic burden of depression in 1990*. J Clin Psychiatry 1993; 54 : 405-418.
3. Bingefors KA, Isacson Da, von Knorring L, Smedby B. *Prescription drug and healthcare use among Swedish patients treated with antidepressants*. Ann Pharmacother 1995; 29:566-572.
4. Unutzer J, Patrick DL, Simon G, Grembowski D, Walker E, Rutter C, Katon W. *Depressive symptoms and the cost of health services in HMO patients aged 65 years and older: a 4-year prospective study*. JAMA 1997; 277: 1618- 1623.
5. Whooley MA, Browner WS, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Association between depressive symptoms and mortality in older women*. Arch Intern Med 1998; 158: 2129-2135.
6. Revicki DA, Brown RE, Palmer W, Bakish D, Rosser WW, Anton SF, Feeney D. *Modelling the cost effectiveness of antidepressant treatment in primary care*. Pharmacoeconomics 1995; 8: 524-540.
7. Guze BH. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Assessment for formulary inclusion*. Pharmacoeconomics 1996; 9: 430-442.
8. Henry JA, Rivas CA. *Constraints on antidepressant prescribing and principles of cost-effective antidepressant use. Part 1: depression and its treatment*. Pharmacoeconomics 1997; II: 419-443.

9. Henry JA, Rivas CA. *Constraints on antidepressant prescribing and principles of cost-effective antidepressant use. Part 2: Cost-Effectiveness Analyses.* Pharmacoeconomics 1997; II: 515-537.
10. Simon GE, Fishman P. *Cost implications of initial antidepressant selection in primary care.* Pharmacoeconomics 1998; 13: 61-70.
11. Hirshfeld RM, Keller MB, Panico S, Aarons BS, Barlow D, Davidoff F, Endicott J, Froom J, Goldstein M, Gorman JM, Guthrie D, Marek RG, Maurer TA, Meyer R, Phillips K, Ross JMA, Schwenk TL, Sharfstein SS, Thase ME, Wyatt RJ. *The National Depressive and Manic-Depressive Association Consensus Statement on the undertreatment of depression.* JAMA 1997; 277: 333-340.
12. Claassen V, Davies JE, Hertting G, et al. *Fluvoxamine, a specific 5-Hydroxytryptamine uptake inhibitor.* Br J Pharmacol 1977; 60: 505-516.
13. Benfield P & Ward A. *Fluvoxamine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness.* Drugs 1986; 32: 313-334.
14. Bradford LD. *Preclinical pharmacology of fluvoxamine.* Proceedings of the International Symposium on Fluvoxamine, September 8-9, 1983, Amsterdam, 1984; pp 13-17.
15. de Vries MH, Raghoebar M, Mathlener IS, et al. *Single and multiple oral dose fluvoxamine kinetics in young and elderly subjects.* Ther Drug Monitor 1992; 14: 493-498.
16. DeBree H, Van der Schoot JB, Post LC. *Fluvoxamine maleate; disposition in man.* Eur J Drug Metab Pharmacokinetics 1983; 8: 175-179.
17. Doogan DP. *Fluvoxamine as an antidepressant drug.* Neuropharmacology 1980; 19: 1215-1216.
18. Sproule BA, Naranjo CA, Bremner KE, Hassan PC. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and CNS Drug Interactions.* Clin Pharmacokinetics 1997; 33: 454-471.
19. Joffe R, Sokolov S, Streiner D. *Antidepressant treatment of depression: a metaanalysis.* Can J Psychiatry 1996; 41: 613-616.
20. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C, for the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Pharmacologic Treatment of Acute Major Depression and Dysthymia: Clinical Guideline, Part 1.* Ann Intern Med 2000; 132: 738-742.
21. Williams JW, Mulrow CD, Chiquette E, Noel PH, Aquilar C, Comell J. *A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: Evidence report summary: clinical guidelines, part 2.* Ann Intern Med 2000; 132: 743-756.
22. Perry PJ. *Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants.* J Affect Disord 1996; 39: 1-6.
23. Rapaport M, et al. *A comparison of fluvoxamine and fluoxetine in the treatment of major depression.* J Clin Psychopharmacol. 1996 ; 16 : 373-378.
24. Nemeroff CB, et al. *Double-blind multicenter comparison of fluvoxamine versus sertraline in the treatment of depressed outpatients.* Depression 1995; 3: 163-169.
25. Kiev A, et al. *A double-blind comparison of fluvoxamine and paroxetine in the treatment of depressed outpatients.* J Clin Psychiatry 1997; 58: 146-152.
26. Terra J, et al. *Fluvoxamine prevents recurrence of depression: results of a long-term, double-blind, placebo-controlled study.* Int Clin Psychopharmacol 1998; 13: 55-62.
27. Franchini L, Gasperini M, Perez J, Smeraldi E, Zanardi R. *A double-blind study of long-term treatment with sertraline or fluvoxamine for prevention of highly recurrent unipolar depression.* J Clin Psychiatry 1997; 58: 104-107.
28. Franchini L, et al. *Four-year follow-up study of sertraline and fluvoxamine in long-term treatment of unipolar subjects with high recurrence rate.* J Affect Disord 2000; 58: 233-236.
29. Franchini L, Gasperini M, Smeraldi E. *A 24-month follow-up study of unipolar subjects: a comparison between lithium and fluvoxamine.* J Affect Disord 1994; 32: 225-231.
30. Klok CL, Brouwer GJ, van Praag HM et al. *Fluvoxamine and clomipramine in depressed patients: a double-blind clinical study.* Acta Psychiatr Scand 1981; 64: I-II.

31. De Wilde JEM, Mertens C, Wakelin JS. *Clinical trials of fluvoxamine vs chlorimipramine with single and three times daily dosing*. Br J Clin Pharmacol 1983; 15 (suppl3): 427S-431S.
32. Dick P, Ferrero E. *A double-blind comparative study of the clinical efficacy of fluvoxamine and chlorimipramine*. Br J Clin Pharmacol 1983; 15(suppl3): 419S-425S.
33. Snawalla SB, Spillmann MK, Kolsy AR et al. *Efficacy of fluvoxamine in the treatment of major depression with comorbid anxiety disorders*. J Clin Psychiatry 1999; 60: 580-583.
34. Westenberg HG, den Boer JA, Kahn RS. *Psychopharmacology of anxiety disorders: on the role of serotonin in the treatment of anxiety states and phobic disorders*. Psychopharm Bull 1987; 23: 145-149.
35. Laws D, Ashford JJ, Anstee JA *A multicentre double-blind comparative trial fluvoxamine versus lorazepam in mixed anxiety and depression treated in general practice*. Acta Psychiatr Scand 1990; 81: 185-189.
36. Rahman MK, Savla NC, Kellett JM, et al. *A double-blind, randomized comparison of fluvoxamine with dothiepin in the treatment of depression in elderly patients*. Br J Clin Pract 1991; 45: 255-258.
37. Jaquenoud E et al *The safety of fluvoxamine in very elderly patients with depression and somatic symptoms*. Primary Care Psychiatry 1997; 3: 175-181.
38. DeVane CL, et al. *Comparative safety and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors*. Human Psychopharmacol 1995; 10: 185-193.
39. Vita A, et al. *Tollerabilità, sicurezza e compliance nell'impiego dei farmaci antidepressivi*. Quad It Psichiatria 1999; XVIII (SI): 29-46.
40. Waldinger MD, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: clinical and research considerations*. Int Clin Psychopharmacol 1998; 13 (suppl &): 27-33.
41. Wagner W et al. *Fluvoxamine. A review of its safety profile in world-wide studies*. Int Clin Psychopharmacol 1994; 9:223-227.
42. Wagner W et al. *The safety profile of fluvoxamine in elderly patients*. Human Psychopharmacol 1996; 11: 267-272.
43. Van Harten J, Stevens LA, Raghoebar M, et al. *Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function*. Clin Pharmacol Ther 1992; 52: 427-435.