

Strategie per il depresso lieve e per quello irriducibile

Eleonora Esposito
Corrado Barbui

PSICHIATRIA E PSICOLOGIA CLINICA
UNIVERSITÀ DI VERONA

"...afflitto da un torpore che impedisce di pensare, una lassità generale che impedisce di agire, abbandona le occupazioni, trascura la famiglia e il lavoro, è indifferente agli affetti, matura idee nere; disperato per la propria nullità che è convinto di non poter superare, desidera la morte che a volte anche si dà" (Esquirol, 1846)

Nonostante la difficoltà di tipo metodologico nel calcolare incidenza e prevalenza, l'Organizzazione mondiale della sanità ritiene che la depressione colpisca oltre il 10 per cento della popolazione mondiale (prevalenza lifetime) e che sia la quarta tra le cause di disabilità (WHO 2001). Si ritiene inoltre che non sempre la depressione venga effettivamente riconosciuta (Montano 1994, Paykel 1992). E' stato poi stimato che il medico di medicina generale offra assistenza diretta a oltre i due terzi dei pazienti con depressione.

Le espressioni di un episodio depressivo maggiore possono essere psichiche, motorie o somatiche, con una variabilità tanto ampia da rendere difficoltoso inquadrare come depres-

IL CASO

Un pianto senza conforto

Anita B, una mia paziente di 76 anni, vive da sola dopo la morte del marito, avvenuta pochi anni fa; anche se sembrava che avesse superato bene l'evento e che anzi ne fosse in qualche modo alleviata (il marito era allettato da tre anni per gli esiti di un'ischemia cerebrale), con il passar del tempo ha via via sviluppato un vero terrore di stare male la notte, quando si sente più sola e fragile. Allo stesso tempo, però, teme che esplicitare in famiglia questa paura le costi la perdita dell'autonomia e la costringa ad andare ad abitare con la poco affettuosa, ma efficiente e pratica (nonché unica), figlia Dora. Per qualche mese l'ho aiutata a dormire prescrivendole il triazolam alla dose più bassa, ma, in seguito, la figlia che la vedeva apatica, facile al pianto e molto trascurata nella cura della casa (un tempo sua ossessione e suo vanto), l'ha fatta visitare da un neurologo che ha aggiunto un trattamento antidepressivo con trazodone. A distanza di otto mesi dall'inizio della terapia, Anita non mi pare granché migliorata: pur con toni rassegnati dimostra sempre la sua ipocondria e mi sembra anche un po' più rallentata di prima sia dal punto di vista motorio sia da quello cognitivo, come mi conferma Dora, ormai sempre presente alle visite, e sempre più spazientita. Il neurologo consultato, nel frattempo, ha cambiato città e madre e figlia si aspettano quindi da me una decisione sulla terapia.

sione situazioni poco definite o con sintomi che spesso non vengono raccontati se non specificamente indagati. Una percentuale tra il 70 e il 90 dei disturbi depressivi che giungono all'osservazione è mascherata da sintomi somatici cardiaci, gastrointestinali, genito urinari o persino ortopedici, magari riferiti a una patologia organica concomitante realmente presente. In contrasto con l'accusa spesso rivolta ai medici di famiglia di sottocurare la depressione, in molti paesi occidentali, durante gli ultimi 20 anni, è molto aumentato l'uso di antidepressivi (Patten 2006), particolarmente di SSRI (Lawrenson 2000, Ciuna 2004, Meijer 2004). Un recente studio canadese riporta che soggetti con sintomi dello spettro ansioso

OCCHIO AL CONCETTO

Passi terapeutici

- ▶ Iniziare con un SSRI a dosi piene per almeno 6 mesi insieme a una BZP da scalare dopo un mese.
- ▶ In caso di insuccesso: aumento dose; cambio molecola; associazione di due molecole.

depressivo sono solo in parte trattati farmacologicamente (ma anche che lo sono soggetti senza alcuna diagnosi di depressione) e che il prontuario antidepressivo in uso è composto per il 54 per cento da SSRI, per il 25,7 per cento da SNRI e per il 14,5 per cento da triciclici (Esposito 2007). La preferenza è dovuta alla maggior maneggevolezza in ambito ambulatoriale dei primi, ma, dal punto di vista dell'efficacia antidepressiva, le sperimentazioni condotte sino a ora non hanno trovato differenze tra i vecchi triciclici e gli SSRI. Anzi, nelle forme di depressione particolarmente

gravi, per esempio in pazienti ricoverati o con caratteristiche melancoliche, trovano indicazione i triciclici come la clomipramina o l'imipramina.

Gli studi sperimentali sull'efficacia degli antidepressivi rilevano il miglioramento della sintomatologia in circa il 60-70 per cento dei pazienti con depressione maggiore moderata o grave, con completa risoluzione dell'episodio in quasi la metà dei casi (Geddes 2006). Non vi sono però chiare prove di efficacia degli antidepressivi nella depressione lieve, per la quale sarebbe auspicabile un intervento di tipo psicologico o psicoterapico. In Gran Bretagna, per esempio, le linee guida suggeriscono per questi pazienti l'approccio pragmatico detto watchful waiting: monitorare a intervalli di tempo ravvicinati e regolari l'andamento dei sintomi verso una remissione spontanea o una depressione moderata o grave (NICE 2004). Nell'ambulatorio della medicina generale, come si vede anche nel caso raccontato, la scelta iniziale del trattamento di un paziente →

Episodio depressivo maggiore

TABELLA 1

Cinque o più dei seguenti sintomi devono essere presenti durante lo stesso periodo di due settimane e rappresentare un cambiamento rispetto alla funzionalità precedente; almeno uno dei sintomi deve essere l'umore depresso o la perdita di interesse o di piacere

umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come indicato sia da un'osservazione soggettiva (sentirsi tristi o vuoti), sia osservato da altri (facilità al pianto)

marcata perdita di interesse o di piacere in tutte o quasi tutte le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come indicato sia da un'osservazione soggettiva, sia osservato da altri).

significativa perdita di peso (quando non a dieta) o aumento di peso (per esempio un cambiamento di più del 5 per cento di peso corporeo in un mese), o diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno

insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno

agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno (osservabile da altri)

perdita di energia o stanchezza quasi ogni giorno

sentimenti di mancanza di valore o di colpa eccessiva o inappropriata (che può arrivare a veri e propri contenuti deliranti) quasi ogni giorno

diminuita capacità di riflettere e concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno (sia sensazioni soggettive, sia osservabili da altri)

pensieri ricorrenti di morte (non solo paura di morire), ricorrente ideazione di suicidio senza un piano specifico o tentativi di suicidio o piani specifici di suicidio.

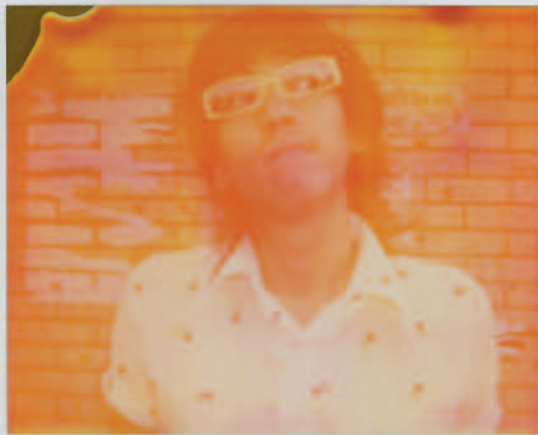
I sintomi inoltre:

- ◆ causano disagio clinicamente significativo o un'alterazione del funzionamento sociale, lavorativo, o di altre importanti aree;
- ◆ non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza o a una condizione medica generale;
- ◆ se innescati da un evento luttuoso, persistono per più di due mesi da esso o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.

diagnosticato o auto definito «depresso» molto spesso è una benzodiazepina, in un secondo tempo accompagnata da un SSRI o altro antidepressivo (in questo caso è stato scelto l'ormai quarantennale serotoninergico trazodone), in considerazione della maggior tollerabilità (Geddes 2006). Da molti indagini risulta che soprattutto gli anziani vengono trattati preferibilmente con benzodiazepine anziché con antidepressivi (Bartels 1997). Uno studio canadese più recente sostiene che, in generale, solo l'8 per cento dei depressi viene trattato appropriatamente e che il 21 per cento riceve benzodiazepine invece che antidepressivi (Sevitch 2007). La maggior validità clinica dell'associazione di una benzodiazepina con un antidepressivo, rispetto all'antidepressivo da solo è indubbia nelle fasi iniziali e si manifesta sia con un minor abbandono della terapia, sia con un'attenuazione dei sintomi; va però considerata la sua progressiva perdita d'efficacia, che consegue alla nota capacità delle benzodiazepine di indurre tolleranza e dipendenza (Furukawa 2001).

Gli SSRI e i SNRI danno disturbi gastrointestinali e neurologici di solito transitori, riferiti per lo più alle fasi iniziali del trattamento; alcuni farmaci, però, andrebbero evitati in prima battuta:

- ◆ paroxetina, a causa del maggiore rischio di sviluppare effetti collaterali neurologici tipo acatisia e irritabilità, di far emergere l'ideazione autolesiva, di sviluppare sintomi alla sospensione, di provocare danni teratogeni in gravidanza;
- ◆ venlafaxina, associata al rischio di rendere



Titolo dell'opera: *Dr. K*

Panoramica anti mood

TABELLA 2

triciclici (amitriptilina, clomipramina, imipramina):
inibiscono il riassorbimento di noradrenalina, serotonina e dopamina

inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina, SSRI: (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina)

inibitori selettivi del riassorbimento della noradrenalina (robaxetina)

inibitori selettivi del riassorbimento della serotonina e della noradrenalina SNRI (venlafaxina, duloxetina)

altre molecole: mirtazapina, trazodone, nefazodone, milnacipran

palese l'ideazione suicidaria, di maggiore tossicità da overdose, e, in generale, gravata da un profilo di tollerabilità peggiore rispetto agli altri farmaci di nuova generazione.

Tra gli SSRI sertralina e citalopram potrebbero essere buone prime scelte, anche per considerazioni di farmaco economia (sono disponibili in forma generica).

Occorre poi sempre tenere conto della sovrastima di efficacia fino al 30 per cento derivante dai publication bias recentemente rilevati riguardo ai trial per la registrazione di 12 SSRI (Truner 2008).

Le linee guida internazionali suggeriscono che, alla risoluzione dell'episodio, la terapia farmacologica sia proseguita, allo stesso dosaggio della fase acuta, almeno 6-8 mesi: l'interruzione precoce del trattamento porta alla ricorrenza del disturbo (Keller 1998, Geddes 2006). Per quanto riguarda la terapia delle ricadute in depressione, qualunque sia stato il periodo di astensione dai farmaci, va tenuto presente che gli SSRI non inducono tolleranza, per cui è logico riprendere la somministrazione della molecola che aveva già avuto successo terapeutico, piuttosto che passare a una molecola nuova, nella speranza che tale successo sia più duraturo.

Gli otto mesi in cui Anita è stata in terapia avrebbero dovuto far notare un miglioramento clinico, ma così non è stato: in tutti i casi che non migliorano, nonostante un congruo periodo di tempo in trattamento, o che migliorano in modo solo parziale, il medico, dopo aver riconsiderato e riconfermato la diagnosi e dopo aver verificato che la terapia sia stata effettivamente assunta secondo quanto prescritto, si trova di fronte a tre possibili opzioni.

◆ **Ottimizzazione del dosaggio del farmaco antidepressivo in uso**

Nonostante tre diverse revisioni sistematiche (Corruble 2000, Adli 2005, Ruhe 2006) abbiano mostrato una scarsa relazione tra incremento del dosaggio e risposta terapeutica, nella pratica clinica questa è un'opzione frequentata, in considerazione della variabilità individuale nella risposta agli antidepressivi.

◆ **Passaggio ad altro farmaco antidepressivo**

Il cosiddetto switch ad altro principio attivo rappresenta la seconda scelta dei medici. Non vi sono revisioni sistematiche su tale opzione terapeutica, ma esiste un solo studio randomizzato che ha valutato l'efficacia della sertralina, bupropione o venlafaxina nei pazienti che non rispondevano al citalopram, con tassi di remissione dei sintomi intorno al 20 per cento, senza differenze tra farmaci (Rush 2006). Nonostante la mancanza di prove di efficacia, spesso i medici preferiscono scegliere il secondo antidepressivo in una classe farmacologica diversa da quella a cui apparteneva il primo.

◆ **Aggiunta di un altro farmaco**

Alcune sperimentazioni hanno dimostrato un vantaggio, anche se modesto, delle associazioni tra due AD, in particolare SSRI in associazione con mianserina o mirtazapina, rispetto alla monoterapia con SSRI. Sono tuttavia dati di scarsa qualità e piuttosto controversi. In aggiunta, vi sono prove po-

Panoramic antidepressant strategies

Occhio Clinico 2008; 1: 20

Key words: Depression; General medicine

Summary

World Health Organisation believes that depression strikes more than 10 percent of

the global population, and that it is the fourth most common cause of disability. When first line drugs fail to recover patients from depressive symptoms, a single SSRI drug can be increased in dose or replaced with or added to another one.

sitive per quanto riguarda l'associazione tra AD ed altri trattamenti farmacologici (litio, ormoni tiroidei), e tra AD e interventi non farmacologici (terapia cognitivo-comportamentale).

Per ciò che attiene alla sintonia e alla sintonia della presa in carico del paziente con disturbi depressivi tra il medico di famiglia e lo specialista, nella realtà si configura una sorta di adesione spontanea a quello che raccomandano tutte le linee-guida sull'argomento: l'assistenza ai casi di depressione lieve o moderata viene risolta nell'ambito della medicina generale e l'invio ai servizi psichiatrici territoriali (ma con un continuo scambio di informazioni) è riservata ai casi gravi, complicati, cronicizzati, che non rispondono o che non aderiscono alle terapie, con sintomi psicotici, con disturbi di personalità e di tutti i casi in cui sia presente un rischio di suicidio. Il curante si farà carico anche di rendere consapevoli i familiari della reale sofferenza provata da chi è depresso. ◆

BIBLIOGRAFIA

- ◆ Adli M et al. Dose escalation of antidepressants: a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387.
- ◆ American Psychiatric Association. DMS IV, Diagnostic and statistical manual of psychiatric disorders 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- ◆ Bartels SJ et al. Treatment of depression in older primary care patients in health maintenance organizations. *Int J Psychiatry* 1997; 27: 215.
- ◆ Cipriani A et al. Metareview on short-term effectiveness and safety of antidepressants for depression: an evidence-based approach to inform clinical practice. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 553.
- ◆ Ciuna A et al. Are we going to increase the use of antidepressant up to that of benzodiazepines? *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 629.
- ◆ Corruble E et al. Does increasing dose improve efficacy in patients with poor antidepressant response: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2000; 101: 343.
- ◆ Furukawa TA et al. Is antidepressant-benzodiazepine combination therapy more useful? A meta-analytic study. *J Affect Disord* 2001; 65: 173.
- ◆ Furukawa TA et al. Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 545.
- ◆ Geddes JR et al. Depression in adults. *Clin Ev* 2006; 5: 1366.
- ◆ Geddes JR et al. Depressive disorder needs an evidence base commensurate with its public health importance. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 543.
- ◆ Meijer W. et al. Incidence and determinants of long-term use of antidepressant. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 57.
- ◆ Montano CB. Recognition and treatment of depression in a primary care setting. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 18.
- ◆ National Institute of Clinical Excellence Depression: management of depression in primary and secondary care. 2004. (<http://www.nice.org.uk/pdf/C023NICEguideline.pdf>)
- ◆ Patten SB et al. Reasons for antidepressant prescriptions in Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 746.
- ◆ Paykel ES et al. Recognition and depression in general practice: consensus statement. *BMJ* 1992; 305: 1198.
- ◆ Ruhé HG et al. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *Clinical Psychiatry* 2006; 67:1836.
- ◆ Rush AJ et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905.
- ◆ Turner EH et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358: 252.