



Depressione resistente alla terapia farmacologica *di Salvatore Di Salvo*

I dati della letteratura riportano che circa il 70% dei pazienti sottoposti a trattamento con antidepressivi ha una buona remissione dei sintomi, mentre circa il 30% non risponde alla terapia. In tali casi si parla di *depressione resistente*. Il 26-27% dei pazienti resistenti rispondono alla somministrazione di un secondo antidepressivo con differente profilo farmacologico o all'associazione di due antidepressivi. Il 3-4%, invece, non risponde ad alcun trattamento e in tali casi si parla di *depressione refrattaria*.

La Scala di Hamilton della Depressione (HAM-D)

Lo strumento più comunemente usato per misurare la gravità di un disturbo depressivo e i miglioramenti ottenuti con la cura farmacologica è la Scala di Hamilton della Depressione (HAM-D), ideata da Max Hamilton e pubblicata per la prima volta nel 1960. Oggi viene utilizzata a scopo di ricerca ed per valutare i risultati del trattamento. La scala contiene 17 variabili, con punteggio da 3 a 5, e la valutazione avviene come segue: inferiore a 7 indica assenza di depressione; da 8 a 17 depressione lieve; da 18 a 24 depressione moderata; più di 25 depressione grave.

Definizioni

Al fine di affrontare in modo organico la questione della depressione resistente, è necessario fornire alcune definizioni, ricavate dalla letteratura.

Si parla di *remissione* quando il paziente è libero da sintomi depressivi (valore inferiore a 7 della scala di Hamilton). Il raggiungimento dello stato virtualmente asintomatico deve essere mantenuto per due mesi consecutivi. Si parla di *guarigione* quando la remissione è presente da almeno sei mesi consecutivi.

Per quanto riguarda la terapia antidepressiva, si possono verificare diverse condizioni: si può avere una risposta, una non-risposta o una risposta parziale.

Si parla di *risposta al trattamento* quando si ottiene la riduzione di almeno il 50% del punteggio basale alla scala HAM-D.

Si parla di *non-risposta* quando i sintomi persistono al punto da richiedere un cambio di terapia: tale condizione corrisponde ad una riduzione inferiore al 25% alla scala HAM-D.

Si parla di *risposta parziale* quando vi è un miglioramento nella fase iniziale della terapia, ma continuano ad essere presenti sintomi. Tale condizione corrisponde ad una diminuzione dei punteggi di partenza alla scala HAM-D compresa tra il 50% e il 25%.

I concetti di *resistenza e refrattarietà* fanno riferimento all'intensità, alla durata e al numero di trattamenti.

Per *resistenza* s'intende la minima risposta al trattamento con un antidepressivo di provata efficacia, a dosi e per tempi adeguati (almeno 6 settimane) e regolarmente assunto dal paziente.

Il termine di *refrattarietà* viene utilizzato per i casi in cui non è presente alcuna risposta al trattamento ed i sintomi risultano immutati o peggiorati.

Per stabilire con chiarezza, nella pratica clinica, se la mancata risposta sia conseguente a una *resistenza vera e propria* oppure se si tratta di una *pseudoresistenza* occorre prendere in esame l'idoneità del *trattamento e la durata della cura*. Si parla di *pseudoresistenza* quando la mancata risposta al trattamento è dovuta a errori commessi dal terapeuta e/o dal paziente.

Gli *errori terapeutici* più frequenti sono di utilizzare *dosi sub-terapeutiche* di antidepressivi oppure per *periodi di tempo non adeguati*, inferiori anche alle 4-6 settimane, in cui non è possibile valutare in modo corretto e completo l'azione terapeutica.

Altra causa di pseudoresistenza può essere di tipo diagnostico, consistente nel *mancato riconoscimento*, da parte del medico, *del sottotipo di disturbo depressivo*.

Occorre, infine, citare *elementi di pseudoresistenza relativi al paziente*, quali: variabili farmacocinetiche individuali, conseguenti, ad esempio, a problemi di malassorbimento, scarsa aderenza al trattamento a causa di effetti collaterali mal tollerati, errata assunzione della terapia prescritta e l'eventuale presenza di malattie organiche taciute allo specialista.

Fattori di resistenza alla terapia antidepressiva

Elementi predittivi di resistenza agli antidepressivi sono l'insorgenza in età precoce (adolescenziale o giovanile) o in tarda età, la familiarità per disturbi dell'umore, la gravità della sintomatologia (punteggi superiori a 25 nella scala di Hamilton) ed infine la cronicità del disturbo (durata superiore a due anni).

Per quanto riguarda i diversi tipi di depressione, quella *bipolare* e la *depressione con agitazione psicomotoria* hanno elevata resistenza. La *depressione psicotica* non risponde adeguatamente ai soli antidepressivi, mentre trae beneficio dall'inserimento di neurolettici.

Vanno considerati come predittori di risposta sfavorevole anche i *disturbi affettivi stagionali*, il *disturbo disforico premestruale*, la *distimia* e la *depressione doppia* (distimia con sovrapposizione di episodi depressivi maggiori).

Altro fattore di resistenza è la presenza, oltre ai sintomi depressivi, anche di abuso di sostanze, disturbi alimentari, disturbo da dismorfismo corporeo, disturbi da controllo degli impulsi e disturbi di personalità.

L'efficacia del trattamento è inoltre compromessa dalla presenza di patologie organiche quali diabete, ipotiroidismo ed altri disturbi endocrini e metabolici, collagenopatie, neoplasie, infezioni, patologie neurologiche.

Trattamento della depressione resistente

Le contromisure da adottare nel caso di depressione resistente consistono in variazione della terapia in atto, sostituzione con un altro farmaco antidepressivo, combinazione di due o più antidepressivi ed infine la strategia di potenziamento con farmaci non primariamente antidepressivi.

Variazione della terapia in atto

Quando non si ottiene risposta completa al trattamento, il primo fattore da valutare è l'*adeguamento del dosaggio* della terapia: una mancata o scarsa risposta alla dose minima efficace suggerisce la necessità dell'incremento, a condizione che non compaiano effetti indesiderati non tollerabili dal paziente.

I *tempi di latenza della risposta* al farmaco possono essere più lunghi in alcune categorie di pazienti: quelli che hanno avuto ripetuti episodi depressivi o con tratti patologici di personalità oppure negli anziani, in cui la risposta tardiva (7-8 settimane) può essere dovuta al ritardo nel raggiungimento del livello plasmatico terapeutico.

Sostituzione con un altro farmaco

La sostituzione iniziale può avvenire con un antidepressivo della stessa classe o con uno di una classe diversa.

Le strategie di sostituzione più utilizzate nella pratica clinica sono:

1) Sostituzione di un SSRI con un altro SSRI

Pazienti che non rispondono o sono intolleranti ad un primo SSRI possono rispondere positivamente ad un altro.

2) Sostituzione di un SSRI con un TCA

Sebbene negli ultimi anni i farmaci triciclici (TCA) siano poco usati, alcuni studi hanno evidenziato che, in caso di resistenza, la sostituzione di un SSRI con un TCA può rivelarsi utile.

3) Sostituzione di un SSRI con venlafaxina

Diversi autori suggeriscono che la venlafaxina possa essere una valida alternativa per i pazienti depressi che non rispondono agli SSRI.

4) Sostituzione di un SSRI con mirtazapina

La mirtazapina agisce su noradrenalina e serotonina ed è una valida alternativa quando falliscono altri trattamenti antidepressivi.

Combinazione di due o più farmaci

La combinazione di più farmaci antidepressivi è in genere quella maggiormente utilizzata nella gestione della depressione resistente ed è finalizzata a migliorare la risposta. I vecchi clinici erano spesso contrari a combinare due antidepressivi per l'insorgenza di fenomeni collaterali molto fastidiosi. Gli antidepressivi più recenti, invece, sono più tollerati e, mediante il sinergismo d'azione, possono potenziare la loro efficacia al fine di ottenere una risposta migliore in pazienti resistenti. Tra i *vantaggi* della combinazione è la possibilità di utilizzarne dosi minori di ciascuno dei due. Gli *svantaggi* possono consistere nella riduzione della *compliance* per la presenza di un maggior numero di effetti collaterali.

Potenziamento con farmaci non primariamente antidepressivi

La strategia di potenziamento prevede l'impiego, in associazione all'antidepressivo prescritto inizialmente, di un altro farmaco non antidepressivo, allo scopo di potenziarne l'effetto. I *vantaggi* di tale strategia consistono nella possibilità di proseguire il trattamento con il farmaco iniziale, nella presenza di un'ampia esperienza clinica in letteratura rispetto alle altre strategie e in tempi di risposta più brevi. Gli *svantaggi* sono invece costituiti da rischi più elevati di interazione tra farmaci e da scarse indicazioni sul trattamento a lungo termine.

La strategia di potenziamento più comunemente adottata è di prescrivere il *Litio*: molti studi hanno mostrato che, soprattutto nei casi di depressione bipolare, 600 mg/die o più di litio permettono di ottenere buoni risultati in pazienti resistenti al precedente trattamento con TCA o SSRI.

Bisogna comunque tenere presente il rischio di tossicità del litio. Una percentuale significativa di pazienti riporta fastidiosi effetti collaterali quali: nausea, vomito, sedazione, astenia, difficoltà di concentrazione, stitichezza, sudorazione, sete e diarrea. Raramente si registrano disturbi più seri quali confusione mentale, convulsione, ipertermia. A causa della necessità di monitorare i livelli ematici, del rischio di ipotiroidismo, dell'aumento di peso e della tossicità renale, spesso la strategia di potenziamento con litio viene percepita negativamente dai pazienti.

Un'altra strategia consiste nell'utilizzo di antipsicotici, in particolare del risperidone (0,5-2 mg/die) o dell'olanzapina (5-10 mg/die). Per le rapide proprietà ansiolitiche di tali farmaci, il loro utilizzo è

particolarmente diffuso nei pazienti con agitazione e insonnia. I maggiori svantaggi sono il rischio di eccessiva sedazione e l'aumento di peso.

Strategie di trattamento non farmacologico: terapia elettroconvulsivante (TEC)

La terapia elettroconvulsivante, comunemente nota come elettroshock, consiste nel passaggio di una corrente elettrica, mediante elettrodi, attraverso il cervello del paziente in condizione di anestesia generale. La terapia fu sviluppata e introdotta negli anni '30 dai neurologi italiani Ugo Cerletti e Lucio Bini. Non si conosce con certezza quale sia il meccanismo di azione: si pensa che la corrente elettrica determini una variazione dei neurotrasmettitori cerebrali tale da ottenere un miglioramento dei sintomi depressivi.

L'effettiva utilità ed opportunità di questa tecnica è tutt'oggi molto dibattuta. Ha comunemente fama negativa presso parte dell'opinione pubblica a causa sia dell'abuso e, a volte, dell'uso improprio sia dell'eccessiva politicizzazione.

L'TEC è comunque da prendere in esame esclusivamente nei casi di refrattarietà assoluta alla terapia farmacologica, quando cioè il paziente non trae alcun tipo di miglioramento dall'utilizzo degli antidepressivi in tutte le combinazioni possibili, ed ha quindi le caratteristiche di trattamento "da ultima spiaggia".