

1. I disturbi depressivi diagnosi e trattamenti efficaci

Antonella Rainone, Daniela Giacobazzi

1.1 Un'emergenza mondiale

Il disturbo depressivo continua ad essere la malattia mentale più diffusa e sembra in continua crescita (World Health Organization, 1998; 1999).

Ogni anno si ammalano di depressione quasi 100 milioni di individui in tutto il mondo e di questi il 75% non viene trattato o riceve cure inappropriate.

I tassi di prevalenza nell'arco della vita del disturbo depressivo maggiore, per un periodo superiore ai 12 mesi, oscillano tra il 2,6% e il 12,7% negli uomini e tra il 7% e il 21% nelle donne, e si stima che circa un terzo della popolazione soffrirà di un episodio di depressione lieve durante la propria vita.

I possibili esiti della depressione possono essere molto gravi, comportando un notevole deterioramento del funzionamento psicosociale, fino ad arrivare al suicidio.

Tra i pazienti depressi la probabilità di suicidio è del 15% circa. I fattori di rischio suicidario possono essere diversi. Quelli principali evidenziati dagli studi attualmente presenti in letteratura sono l'appartenenza al sesso maschile; la presenza di ideazione suicidaria; il ritiro sociale; i sentimenti di disperazione, oltre che la durata dell'episodio depressivo, cosicché da più tempo dura, più cresce il rischio che la persona commetta suicidio.

Anche quando non si arriva al suicidio, la presenza di un disturbo depressivo può portare comunque a gravi compromissioni nella vita di chi ne soffre, che non riesce più a lavorare o a studiare, a interessare e mantenere relazioni sociali e affettive, a provare piacere e interesse in alcuna attività. I pazienti che soffrono di disturbi depressivi infatti, presentano uno stato di salute peggiore, un maggior rischio di invalidità e

di assenza dal lavoro, una compromissione delle prestazioni lavorative, maggiori difficoltà relazionali in famiglia, maggiore incapacità nell'adempiere il proprio ruolo genitoriale ed un aumento significativo nell'utilizzo dei servizi sanitari.

Misurando le cause di morte, l'incapacità a lavorare, la disabilità e le risorse mediche necessarie, si può ipotizzare che tra circa 15 anni la depressione clinica avrà un peso sulla salute internazionale secondo solo alla malattia cardiaca cronica (Hartley, 1998; WHO, 1998).

Se si considerano quindi, la vasta diffusione dei disturbi depressivi, la loro natura invalidante e l'alto tasso di prevalenza di forme subcliniche, i cui sintomi non arrivano a soddisfare i criteri diagnostici, ma sono significativamente correlati alla probabilità di sviluppare in seguito un episodio depressivo più grave, ci si rende conto di quanto sia importante riconoscere il prima possibile i sintomi depressivi e curarli efficacemente. Questo impegno diviene ancora più urgente, arrivando a costituire una reale emergenza nel campo della salute mentale, dal momento che i casi di depressione sono sempre più in aumento tra le persone giovani, adolescenti e giovani adulti, e quindi in persone che sono nell'età in cui si costruiscono i mattoni della vita futura, come studiare e trovare un lavoro, fare amicizie, trovare un amore e metter su famiglia.

1.2 Diagnosi descrittiva

Il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994; 1996), distingue i disturbi dell'umore in due categorie: unipolari e bipolari. Rientrano tra i disturbi unipolari, il disturbo depressivo maggiore, quello distimico e quello depressivo minore, oltre che il disturbo depressivo non altrimenti specificato. Inoltre, nell'appendice del DSM-IV, dedicata alla descrizione di "criteri ed assi utilizzabili per ulteriori studi", si trovano altre due sindromi rientranti nella categoria dei disturbi unipolari: il disturbo depressivo minore e quello ansioso-depressivo misto. La classe dei disturbi bipolari è costituita dai disturbi bipolari I e II, dal disturbo ciclotimico e da quello bipolare non altrimenti specificato.

Questo volume si occupa dei disturbi depressivi unipolari. Descriviamo comunque anche i criteri diagnostici per i disturbi bipolari, volendo così sottolineare l'importanza e la necessità, in sede di assessment clinico, di valutare se si tratta di un disturbo bipolare o unipolare. Il piano del trattamento, farmacologico e psicoterapico, risulta infatti sensibilmente differente.

Il DSM-IV riporta inoltre altri due disturbi dell'umore, quello dovuto a condizione medica generale e quello indotto da sostanze. Quando si interviene sul disturbo depressivo unipolare, soprattutto in persone anziane, è necessario condurre prima una attenta diagnosi differenziale con il disturbo depressivo dovuto a condizione medica, essendo i sintomi depressivi i primi segnali di disturbi neurologici quali l'Alzheimer e la demenza senile.

1.2.1 I disturbi unipolari

Il disturbo depressivo maggiore

Secondo i criteri diagnostici del DSM-IV non si può porre diagnosi di **disturbo depressivo maggiore** se non è presente almeno un episodio depressivo maggiore e se nella storia clinica della persona sono presenti episodi misti, maniacali o ipomaniacali.

L'*episodio depressivo maggiore* è rappresentato dal seguente insieme di sintomi considerati unanimemente caratteristici del fenomeno depressivo:

- umore depresso per la maggior parte del giorno e quasi ogni giorno;
- marcata diminuzione di interesse o di piacere per tutte, o quasi, le attività;
- significativa perdita o aumento di peso (senza essere a dieta) o di appetito;
- insonnia o ipersonnia;
- agitazione o rallentamento psicomotorio;
- faticabilità o mancanza di energia;

- sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi;
- ridotta capacità di pensiero, di concentrazione o indecisione;
- pensieri ricorrenti di morte o tentativi di suicidio o ideazione suicidarla.

Per poter formulare diagnosi di episodio depressivo maggiore è necessario che siano presenti cinque o più dei sintomi descritti, tra cui almeno uno riferito all'umore depresso o alla perdita di interesse e piacere per le attività consuete, per un periodo di due settimane.

Non può essere formulata la diagnosi se i sintomi soddisfano i criteri per l'episodio misto, se sono dovuti agli effetti fisiologici di sostanze o di altre condizioni mediche generali o se sono meglio giustificati da un lutto. I sintomi inoltre devono causare disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.

Se è presente un episodio depressivo maggiore, se questo non è meglio inquadrabile come disturbo schizoaffettivo e se non è mai stato presente, come si diceva sopra, un episodio maniacale, ipomaniacale o misto, allora si può fare diagnosi di disturbo depressivo maggiore.

Il disturbo distimico

Il disturbo distimico si definisce per la presenza di umore depresso quasi tutti i giorni per un periodo di almeno due anni. Inoltre, il DSM-IV descrive questo disturbo come caratterizzato da almeno due dei seguenti sintomi:

- scarso appetito o iperfagia;
- insonnia o ipersonnia;
- scarsa energia o astenia;
- bassa autostima;
- difficoltà di concentrazione o indecisione;
- sentimenti di disperazione.

Per porre diagnosi di disturbo distimico non devono esserci periodi asintomatici superiori ai due mesi; deve essere esclusa la presenza di

episodi maniacali o ipomaniacali e, nei primi due anni dall'esordio, non devono esserci episodi depressivi maggiori.

Naturalmente i sintomi non devono essere causati da disturbi psicotici, da sostanze o da condizioni mediche. Devono inoltre causare disagio significativo nel funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti

Il disturbo distimico sembra designare quindi una condizione di depressione non grave ma prolungata, ad andamento cronico. Questa caratteristica rende particolarmente difficile la diagnosi differenziale tra disturbo depressivo maggiore e distimico, in quanto i due disturbi condividono sintomi sovrapponibili e le differenze in esordio, gravità, durata e persistenza non sono sempre facilmente valutabili.

Il disturbo depressivo minore

Nell'appendice del DSM-IV, dedicata alla descrizione di "criteri ed assi utilizzabili per ulteriori studi", si trova il disturbo depressivo minore. E' descritto come una alterazione dell'umore caratterizzata dagli stessi sintomi depressivi che definiscono l'episodio depressivo maggiore e dalla stessa durata. La diagnosi può però essere posta anche con solo due sintomi presenti e con una minore compromissione del funzionamento.

La persona non deve avere un disturbo distimico o un episodio depressivo maggiore. Inoltre, come per gli altri disturbi unipolari, il disturbo depressivo minore non può essere diagnosticato se nella storia clinica della persona sono stati presenti episodi maniacali, ipomaniacali o misti e se risultano soddisfatti i criteri per un disturbo ciclotimico.

Il disturbo ansioso-depressivo misto

La caratteristica di questo disturbo è la presenza di umore disforico persistente o ricorrente della durata di almeno un mese, accompagnata dal almeno quattro dei seguenti sintomi:

- difficoltà di concentrazione;
- alterazioni del sonno;
- affaticamento o mancanza di energia;

- irritabilità;
- preoccupazione;
- facilità al pianto;
- ipervigilanza;
- previsioni negative;
- disperazione;
- bassa autostima o sentimenti di disprezzo di sé.

I sintomi devono causare disagio clinicamente significativo oppure compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti della vita e non possono essere attribuiti ad effetti di sostanze, ad altre condizioni mediche o a qualche altro disturbo mentale. Inoltre, non devono essere mai stati soddisfatti i criteri per disturbo depressivo maggiore, distimico, di panico, d'ansia generalizzato o altri disturbi d'ansia o dell'umore.

La descrizione dettagliata dei disturbi depressivi unipolari permette di evidenziare l'eterogeneità delle forme cliniche che il disturbo depressivo può assumere. L'esigenza di includere in appendice nuove categorie provvisorie rispecchia la necessità di comprendere le situazioni di stati subclinici, cioè di sintomi con un grado di severità sottosoglia. Trascurare questi sintomi e non trattarli vuol dire spesso trovarsi, in seguito, di fronte a forme più gravi di depressione. A ben guardare, comunque, tali categorie diagnostiche presentano sintomi ampiamente sovrapponibili. Se la variabilità rende necessaria e giustificabile la necessità del sistema categoriale utilizzato dal DSM-IV, rimane infatti la difficoltà di tracciare confini diagnostici chiari tra casi clinici e subclinici e tra le varie forme del disturbo. La stessa evidenza empirica dell'esistenza di sintomi specifici della depressione clinica rispetto a quella subclinica si è rivelata spesso contraddittoria. A tale proposito, assume grande importanza nello studio del disturbo depressivo il tema della scelta tra prospettiva dimensionale e quella categoriale (Clark D.A., Beck A.T., Alford B.A., 2000).

I sostenitori della prospettiva categoriale ritengono che le diverse forme del disturbo siano qualitativamente differenti e che quindi, fon-

damentalmente, i disturbi presentano caratteristiche proprie e specifiche. I sostenitori dell'approccio dimensionale invece, ritengono che la depressione si estenda lungo un continuum che va da un normale umore depresso fino all'episodio depressivo maggiore e alle condizioni cliniche più gravi, passando per lo stato depressivo minore (Clark D.A., Beck A.T., Alford B.A., 2000). L'ipotesi della continuità sembra essere avvalorata dalla difficoltà nella diagnosi dei diversi sottotipi di depressione e dall'elevato tasso di comorbidità all'interno di questi disturbi (75% secondo Clark et al., 2000), cosa che rende molto rari i casi di depressione "pura". Inoltre, la differenziazione tra le diverse forme depressive sembra essere correlata più ad una maggiore gravità o intensità del sintomo, che alla sua natura. D'altra parte, proprio la gravità dei sintomi depressivi è correlata all'esordio di episodi depressivi futuri e ai tassi di ricaduta.

Come vedremo, l'approccio cognitivo assume la prospettiva dimensionale, postulando che pur nella variabilità sintomatologica, alla base della depressione unipolare sia presente un stesso nucleo patologico, caratterizzato, soprattutto, dalla disfunzione cognitiva.

1.2.2 I disturbi bipolari

Per porre diagnosi di disturbo bipolare devono essere presenti nella storia della persona uno o più episodi maniacali, ipomaniacali o misti.

L'episodio maniacale è definito da un periodo di tempo di almeno una settimana in cui l'umore è elevato, espansivo o irritabile in modo anormale e persistente, ed è accompagnato dalla presenza di almeno tre dei seguenti sintomi:

- autostima ipertrofica;
- diminuito bisogno di sonno;
- maggiore loquacità;
- fuga delle idee;
- distraibilità;
- aumento dell'attività finalizzata o agitazione psicomotoria;

- eccessivo coinvolgimento in attività ludiche potenzialmente dannose.

I sintomi non sono conseguenti all'effetto di sostanze o di condizioni mediche generali e causano una chiara compromissione nel funzionamento sociale, lavorativo o relazionale della persona.

L'episodio ipomaniacale è caratterizzato dagli stessi criteri diagnostici dell'episodio maniacale con la differenza che la durata è più breve (almeno quattro giorni), la gravità non è tale da causare una compromissione significativa del funzionamento e non sono presenti manifestazioni psicotiche.

Nell'episodio misto sono soddisfatti i criteri sia per l'episodio maniacale che per l'episodio depressivo maggiore.

Il DSM-IV distingue inoltre tra il disturbo bipolare I, in cui sono presenti episodi maniacali o misti e il disturbo bipolare II, caratterizzato dalla presenza di episodi depressivi maggiori accompagnati da almeno un episodio ipomaniacale.

Il disturbo ciclotimico

La caratteristica di questo disturbo è un'alterazione dell'umore cronica (almeno due anni), fluttuante, che presenta numerosi periodi con sintomi ipomaniacali e numerosi periodi con sintomi depressivi.

1.3 Decorso del disturbo e fasi del trattamento: il problema della ricaduta

Il decorso del disturbo depressivo e del suo trattamento viene spesso distinto in diverse fasi, secondo lo schema riportato in figura 1 (Kupfer, 1991; Hollon, et al., 2002).

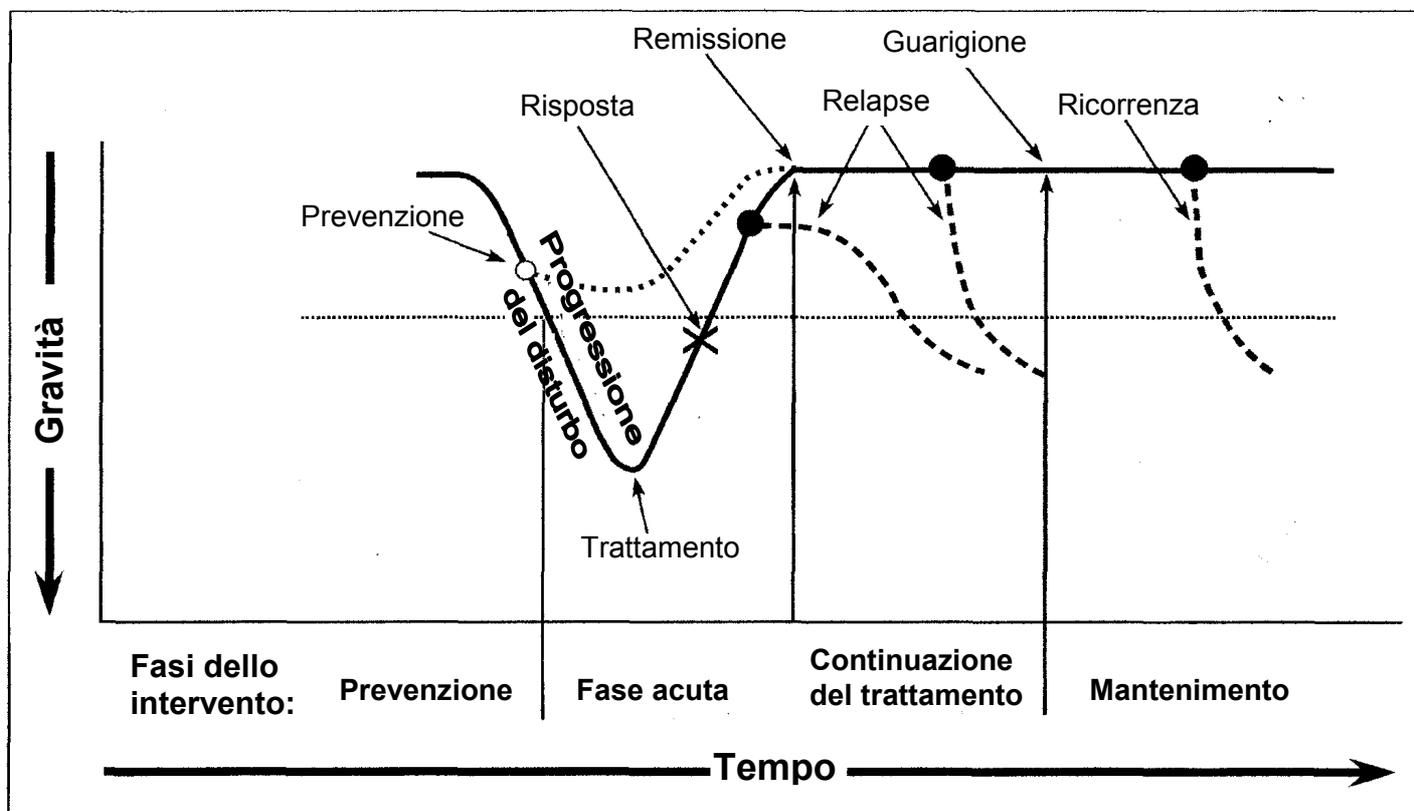


Fig. 1 Fasi del trattamento. La linea continua rappresenta il corso di un episodio prototipico di depressione; la linea di puntini rappresenta la normalizzazione che si ha se si previene l'episodio; le linee di trattini rappresentano il ritorno dei sintomi associati al relapse e alla ricorrenza. Adattato da "Long-Term Treatment of Depression," by D. J. Kupfer, 1991, *Journal of Clinical Psychiatry*, 52 (Suppl. 5), p. 28. Copyright 1991 by the Physicians Postgraduate Press.

Come si può vedere, nella fase di progressione o di scompenso, cominciano a comparire i primi sintomi depressivi, che però non soddisfano ancora i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Questa fase può essere più o meno lunga e può rimanere stabile nel tempo. E' questo un momento prezioso per un riconoscimento precoce dei sintomi e un intervento preventivo. Se i sintomi progrediscono aumentando in quantità ed intensità, si entra nella fase acuta, caratterizzata dalla presenza di sintomi acuti che possono arrivare a soddisfare i criteri diagnostici per il disturbo depressivo maggiore. Solitamente il trattamento inizia in questa fase con l'obiettivo principale di ridurre l'acuzie sintomatica. Si ha una risposta quando la gravità e la quantità dei sintomi si riduce almeno del 50%, per cui i criteri diagnostici non sono più soddisfatti. E' considerata invece remissione una risposta più completa, in cui il livello qualitativo e quantitativo dei sintomi rientra nel range della popolazione che non è mai stata malata. Come vedremo, la remissione è preferibile alla risposta perché è associata ad un rischio di relapse più basso (Paykel et al., 1995) e ad un più completo ritorno alla funzionalità normale (Miller et al., 1998; Hollon, et al., 2002).

Il relapse si riferisce ad un ritorno dei sintomi dell'episodio depressivo trattato (Frank, Prien et al., 1991). Avviene più frequentemente nel caso di trattamenti discontinui o interrotti troppo precocemente. Tutti gli studi di esito, come vedremo, dimostrano l'utilità di proseguire il trattamento anche dopo la remissione dei sintomi per evitare, appunto, il rischio di relapse. Prendendo a prestito un esempio di Hollon (2002), possiamo dire che terminare il trattamento troppo presto è analogo allo smettere l'antibiotico appena scende la febbre e prima che la sottostante infezione sia debellata. L'estensione del trattamento dopo la fase di remissione, con lo scopo specifico di diminuire la probabilità di relapse, viene chiamato continuazione del trattamento. Non è ancora del tutto chiaro quanto lunga debba essere la fase di continuazione del trattamento per essere efficace. Attualmente, anche negli studi di esito, la si fa durare almeno sei mesi dopo la remissione.

Si parla invece di guarigione se la causa sottostante i sintomi dell'episodio depressivo trattato è risolta. Come è facile intuire, stabilire se e quando questa avvenga nel caso del disturbo depressivo, non è così semplice come per un'infezione. Si usa, comunque, il criterio tem-

porale: se sono passati almeno sei mesi senza disturbo depressivo, la persona si ritiene guarita dall'episodio trattato.

Il ritorno dei sintomi dopo la guarigione dall'ultimo episodio, viene definita ricorrenza e costituisce la comparsa di un nuovo episodio depressivo (Frank, Prien et al., 1991). Per ridurre la vulnerabilità alla ricorrenza, il trattamento viene continuato dopo la guarigione dall'episodio depressivo per cui il trattamento è iniziato. Si parla in questo caso di mantenimento del trattamento. La durata di questa fase può anche essere indefinita, soprattutto per pazienti con una storia clinica caratterizzata da molteplici episodi depressivi (Hirschfeld, 2001; Hollon et al., 2002).

I disturbi depressivi hanno un decorso significativamente caratterizzato dalla ricorrenza, tanto da essere definiti condizioni croniche invalidanti. Quasi il 70% delle persone che soffre di un disturbo depressivo, infatti, presenta una condizione ricorrente e una volta guarite da un episodio depressivo, andrà incontro ad una ricomparsa del disturbo. Il tasso più elevato di ricaduta si registra nei primi sei mesi successivi alla guarigione. Gli studi controllati evidenziano che i fattori collegati con un maggior rischio di ricaduta includono il numero di episodi depressivi, per cui più episodi pregressi la persona presenta, più alta è la sua vulnerabilità alla ricorrenza; un esordio prima dei 40 anni e ancora di più durante l'adolescenza; la gravità dei sintomi nell'episodio depressivo più severo, proporzionalmente correlata alla probabilità di ricorrenza; e la presenza di un disturbo distimico o di un disturbo depressivo minore. A questi fattori, si debbono aggiungere quelli sociali, come l'assenza di un ambiente sociale supportivo.

La ricaduta è un problema molto grave ed urgente da trattare. Chi ne è vittima mostra spesso sintomi più gravi rispetto al primo episodio depressivo; ha una minore fiducia nella possibilità di guarire ed aumenta la propria vulnerabilità a ricadere in un altro episodio depressivo. Più numerosi sono gli episodi pregressi nella storia della persona, più tenderà ad aumentare il bias di memorie negative nelle situazioni di disforia. Così, i momenti di umore disforico, normali nella vita di ognuno, nella persona con più episodi depressivi pregressi, si accompagneranno ad un massiccio ritorno di ricordi negativi, legati proprio a quei momenti passati di malattia (Ingram, et al., 1998; Teasdale, 2000). Il ruolo che gli eventi esterni svolgono nello scatenare gli episodi de-

pressivi, diminuirà in proporzione al numero di episodi pregressi e la persona potrà ricadere nella depressione, anche a seguito di un evento poco importante o per esperienze interne di lieve disforia (Post, 1992). E' quindi evidente che nessuna ricaduta si possa ritenere innocua. Ogni episodio depressivo è gravemente invalidante per la persona, sia nel senso di aggravarne la vulnerabilità, che in quello di comprometterne le diverse aree di vita e quindi la possibilità di ripresa.

Come vedremo nel paragrafo dedicato ai trattamenti efficaci, gli antidepressivi costituiscono il trattamento più conosciuto e diffuso tra i professionisti della cura. Nonostante questo, la loro efficacia riguarda più la cura della fase acuta della depressione, che non la riduzione della vulnerabilità alla ricorrenza, una volta che il trattamento finisca. Esistono trattamenti psicoterapici efficaci anche nella cura della vulnerabilità alla ricorrenza, che possono integrare o, laddove sia necessario, sostituire i farmaci. Si tratta della terapia interpersonale e della terapia cognitivo comportamentale nella sua forma classica, sviluppata da Arold Beck (1963), e nei suoi ultimi sviluppi, come la Terapia Cognitiva basata sulla Mindfulness (Segal, Teasdale, Williams, 2002) e della Terapia del Benessere (Fava, et al., 1998). E' necessario che il professionista della cura, a partire dal medico di base, conosca e faccia conoscere al paziente, non solo la natura ricorrente del disturbo di cui soffre, compresi i fattori di rischio che aumentano tale ricorrenza, ma anche i trattamenti a sua disposizione.

1.4 Il ruolo della depressione nel mantenimento e nella cronicizzazione degli altri disturbi

La depressione si trova frequentemente associata ad altri disturbi, sia mentali che somatici. La maggior parte delle volte, nella storia clinica del paziente i sintomi depressivi sono comparsi dopo quelli di altre patologie. Per un clinico è facile pensare, per esempio, ai casi di disturbi d'ansia in comorbilità con quelli depressivi. Prendiamo una persona che soffre di attacchi di panico con agorafobia e che nel tempo abbia talmente aumentato gli evitamenti, da ridurre la propria vita all'interno della quattro mura del suo appartamento, tanto da non poter uscire ne-

anche sulla sua terrazza. Ha perso il lavoro, ridotto i suoi interessi e la sua vita relazionale si è impoverita significativamente. In questa situazione è comprensibile che questa persona cominci a sviluppare sintomi depressivi, fino ad arrivare ad un vero e proprio disturbo depressivo maggiore. A loro volta i sintomi depressivi, interagiranno con quelli d'ansia e si formerà un circolo vizioso in cui i due disturbi tenderanno a mantenersi e a cronicizzarsi. Per esempio, i sintomi depressivi demotivazione e passività potranno aumentare l'isolamento della persona e diminuire la possibilità che questa affronti le situazioni che la spaventano, evitando sempre di più. Questo impoverirà ulteriormente la sua vita e la depressione tenderà ad aumentare.

Nel lavoro di ogni clinico si possono trovare diversi esempi come questo, anche con pazienti con disturbi organici. Pensiamo a casi di patologie croniche come il diabete, la cardiopatia, l'HIV, l'invalidità corporea fino ad arrivare ai casi di malattie terminali. Anche in questi casi la depressione che si può sviluppare come reazione soggettiva al disturbo organico, può aggravare il disturbo stesso, sia perché il paziente tenderà a non collaborare nella cura, sia per le conseguenze negative sul sistema immunitario che gli studi mettono sempre più in rilievo (....). Inoltre, le condizioni di vita della persona, già compromesse dalla malattia, saranno ancor più invalidate dalla depressione.

Quando questi pazienti arrivano nello studio del professionista della cura, questi deve dunque essere in grado di riconoscere entrambi i disturbi e pianificare un trattamento che, la maggior parte delle volte, deve prevedere prima o contemporaneamente la cura dei sintomi depressivi per essere efficace. Sia un trattamento farmacologico che, ancora di più, uno psicoterapico sono tanto più efficaci quanto più il paziente collabora con un minimo di fiducia alla terapia. Un paziente depresso, i cui sintomi depressivi non vengano trattati dall'inizio, è un paziente poco collaborativo perché presenta faticabilità, difficoltà a concentrarsi, senso di impotenza, scarsa fiducia di migliorare, passività, e così via. Per ritornare agli esempi fatti prima, il nostro paziente con attacchi di panico e agorafobia non potrà cominciare a ridurre gli evitamenti finché non diminuiranno i sintomi depressivi, perché troppo sfiduciato, senza speranza e alle prese con la facile faticabilità; il nostro diabetico, difficilmente svilupperà compliance alla cura farmacologica se non diminuirà la propria depressione, perché rabbioso e con un profondo senso

di impotenza ed inefficacia personale oltre che, con una visione del futuro catastrofica, che non contempla una qualità della vita soddisfacente con tutta la malattia.

1.5 Non solo farmaci nella cura della depressione: l'utilità della psicoterapia efficace

Nella cura della depressione unipolare si sono rivelate efficaci diverse modalità terapeutiche. Le linee guida dell'American Psychiatric Association (APA, 1993, 2000), della British Association of Psychopharmacology (BAP, 1993, 2000) e, in casa nostra, del Ministero della Salute (2001), indicano come trattamenti efficaci per la depressione unipolare:

- La farmacoterapia con antidepressivi, soprattutto nelle forme depressive moderate e gravi;
- La psicoterapia, ed in particolare, la Terapia Cognitivo Comportamentale (Beck,...) e la Terapia Interpersonale (Klerman G.L., Weissman M.M., Rounsaville B.J., Chevron E.S., 1984; Weissman M.M., Markowitz J.C., Klerman G.L., 2000), soprattutto nelle forme depressive lievi e moderate;
- La terapia elettroconvulsivante, nelle forme gravi (psicosi).

Il trattamento farmacologico della depressione unipolare è sicuramente il più studiato empiricamente nella sua efficacia. Una meta-analisi condotta nel 1999 su 315 studi clinici controllati della durata di almeno sei settimane, ha valutato l'efficacia e la tollerabilità dei farmaci antidepressivi nel trattamento della depressione (Snow et al., 2000; Williams et al., 2000). Gli antidepressivi testati, tra cui i principali sono gli Antidepressivi Triciclici (TCA), gli Inibitori delle Monoamino-Ossidasi (IMAO), e gli Inibitori selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI), sono risultati in generale maggiormente efficaci rispetto al placebo e non sono emerse differenze significative di efficacia tra le varie classi di antidepressivo, né tra i vari composti all'interno della stessa classe. In particolare, gli studi controllati di esito dimostrano che dal 20 al 50% circa di soggetti che soffrono di un episodio acuto di de-

pressione moderato o grave (fase acuta), risponde positivamente al trattamento con qualsiasi farmaco antidepressivo (Depression Guideline Panel, 1993; Mulrow et al., 1999; Hollon et al., 2002). Queste percentuali diminuiscono però se si tiene conto del ruolo importante svolto nel decorso della depressione dalla remissione spontanea e dai fattori specifici del trattamento, come, per es., il contatto con un professionista. Infatti, risulta che circa il 30% dei pazienti depressi risponde al solo placebo. Si può considerare perciò che solo il 40% dei pazienti che migliora al trattamento farmacologico, sembra veramente rispondere agli effetti biologici degli antidepressivi (Depression Guideline Panel, 1993). Se nella meta-analisi degli studi di esito si aggiungono poi anche le ricerche non pubblicate ma sottoposte all'approvazione della FDA, la media delle risposte ai farmaci passa dal 50 al 40%, di cui il 30% legato all'effetto placebo, portando così l'efficacia reale degli antidepressivi a circa il 25% (Khan, Warner e Brown, 2000; Hollon et al., 2002).

La meta-analisi sopra citata, mostra inoltre che la risposta al trattamento farmacologico con antidepressivi può evidenziarsi fino a sei settimane dopo l'inizio della terapia a dosi adeguate. Dopo questo periodo, il farmaco in questione deve essere sostituito. Infatti, circa il 50% dei pazienti che non ha giovamento dall'assunzione di un certo antidepressivo, può rispondere ad un altro (Thase e Rush, 1997; Thase et al., 2002). Il passaggio da un farmaco all'altro può essere però complicato. I pazienti spesso lo vivono come un fallimento o nel passaggio peggiorano, perdendo fiducia così nell'efficacia della terapia, fino a non aderire più al trattamento.

In una sua recente disamina sugli studi di esito sui trattamenti del disturbo depressivo, Hollon (2002) trova che la potenziale efficacia della farmacoterapia nella fase acuta è spesso compromessa dal fatto che i pazienti smettono di assumere i farmaci prescritti loro, prima che sia possibile capire se il trattamento sarebbe stato efficace. Questo problema è particolarmente rilevante con i pazienti ambulatoriali. Negli studi controllati i tassi di drop-out vanno dal 30 al 40% e qualche volta risultano ancora più alti (Depression Guideline Panel, 1993). Le ragioni principali di questo fenomeno sono sicuramente gli effetti collaterali che spesso il farmaco produce. Ma non vanno trascurate anche altre motivazioni, come l'inadeguatezza dell'informazione al paziente, da cui spesso risultano aspettative non realistiche sul trattamento;

l'ambivalenza dei pazienti nel vedere uno psichiatra o nel prendere psicofarmaci; e, non ultimi, gli ostacoli pratici, tra cui la difficoltà di accesso al trattamento e ai servizi psichiatrici.

Tutti gli studi controllati mostrano che i farmaci che funzionano nella riduzione dei sintomi acuti, devono essere assunti per almeno altri sei mesi nello stesso dosaggio per evitare il rischio di relapse (APA, 2000), quindi del riattivarsi dell'episodio depressivo per cui il trattamento è iniziato. Tale rischio si riduce dal 20 fino al 50% se si continua il trattamento farmacologico (Prien e Kupfer, 1986; Hollon et al., 2002). La comparsa di un relapse durante la fase di continuazione può significare che il paziente ha interrotto la cura o alterato il dosaggio prescritto o, ancora, che la risposta nella fase acuta è riconducibile ad un effetto placebo e a fattori di miglioramento fisiologico e/o terapeutici aspecifici (Hollon et al., 2002). In tutti i casi, un recente studio ha dimostrato che quando la fase di continuazione dura tre mesi, il rischio di relapse si riduce della metà, fino ad arrivare ad una sua massima riduzione in sei mesi di trattamento, oltre i quali rimane invariato (Reimherr et al., 1998). La pratica indicata è quindi quella di continuare il trattamento per sei, nove mesi per tutti i pazienti che rispondono ai farmaci nella fase acuta. Solo una piccola minoranza di questi potrà smettere gli antidepressivi dopo questa fase senza avere un relapse (Frank e Thase, 1999). La continuazione del trattamento farmacologico permette, inoltre, di passare dalla remissione dei sintomi acuti alla guarigione dall'episodio acuto, per il quale il trattamento è iniziato.

Gli studi controllati condotti nella fase di mantenimento del trattamento, che come abbiamo visto nel paragrafo... segue quella di continuazione con lo scopo di prevenire l'inizio di un nuovo episodio depressivo, riportano una buona efficacia del trattamento farmacologico nel ridurre la ricorrenza, laddove vengano mantenuti gli stessi antidepressivi che hanno avuto effetto nelle fasi acute e di continuazione, e agli stessi dosaggi (Hochstrasser et al., 2001; Franchini, Zanardi, Gasperini e Smeraldi, 1999; Frank et al., 1993). L'effetto preventivo infatti esiste solo finché il paziente continua a prendere i farmaci. Non c'è nessuna prova empirica che i farmaci riescano a ridurre il rischio futuro di ricorrenza una volta che vengano smessi (Hollon et al., 2002). Quando si sospende la terapia farmacologica, la percentuale di ricorrenza è la stessa a prescindere dalla durata del trattamento (Hollon et al., 2002;

Fava, 2001). Anzi, sembra che il rischio di ricorrenza, durante i primi sei mesi dalla sospensione del trattamento farmacologico, sia da tre a sei volte più alto di quello riscontrato negli studi naturalistici, in cui il paziente non ha preso i farmaci per periodi più lunghi (Keller, Bolard, 1998). Questi risultati spingono a riflettere sulla possibilità che gli antidepressivi, se presi a lungo, possano sensibilizzare alla malattia, sopprimendo il rischio di ricorrenza, a fronte di inibire il naturale processo di guarigione nel sistema nervoso centrale (Fava, 1994; Thase, 2000; Hollon et al., 2002). “Quindi, come si sta discutendo in neurologia se la terapia con la Levodopa nel morbo di Parkinson possa essere efficace nel breve termine, ma peggiorarne l’esito nel lungo periodo, si possono fare ipotesi analoghe per quanto riguarda i trattamenti contro la depressione” (Fava, 2001).

Negli ultimi anni dunque, l’entusiasmo per il trattamento farmacologico della depressione unipolare è stato molto ridimensionato. Come abbiamo visto infatti, sebbene il trattamento farmacologico costituisca la modalità terapeutica più diffusa perché largamente disponibile per la maggior parte dei medici (specialisti e non) e, sebbene la sua efficacia sia quella più provata dagli studi controllati, il suo potenziale è molto limitato per vari aspetti.

- Circa il 60% dei pazienti non risponde agli antidepressivi.
- Gli effetti collaterali spesso comportano più svantaggi che benefici, obbligando a rinunciare alla cura farmacologica.
- Le linee guida internazionali e nazionali (APA, 1993; Ministero della Salute, 2001) sconsigliano di utilizzare i farmaci nella cura delle forme lievi o di carattere transitorio, al fine di evitare un’inutile esposizione agli effetti collaterali e ad altri rischi.
- Spesso i pazienti non sviluppano una compliance sufficiente alla cura, per cui smettono di prendere i farmaci prima che la terapia possa fare effetto o non seguono i dosaggi prescritti.
- Gli antidepressivi, una volta che vengano smessi, non sembrano avere una significativa efficacia nel ridurre il rischio di ricaduta, molto probabile nella depressione, considerata disturbo ricorrente.
- Gli antidepressivi, alla lunga, possono sensibilizzare alla depressione.

Diviene sempre più necessario dunque, considerare modalità terapeutiche che possano integrare quella farmacologica o, laddove necessario, la possano efficacemente sostituire. Molte psicoterapie esistenti oggi sul mercato non sono empiricamente fondate nella loro efficacia. Quelle che lo sono, spesso sono condotte correttamente da pochi professionisti. L'analisi della letteratura indica che, attualmente, esistono solo due forme di psicoterapia, la cui efficacia sia supportata da studi controllati: la Terapia Cognitivo-Comportamentale (TCC) e la Terapia Interpersonale (TI). L'efficacia delle altre psicoterapie o non è per niente fondata empiricamente, come quella della psicoterapia psicodinamica, o non lo è ancora abbastanza, come quella della terapia focalizzata sulla famiglia.

Gli studi di esito mettono in rilievo l'utilità di poter combinare la farmacoterapia con i trattamenti psicoterapici, la cui efficacia sia provata. Sembra infatti che la combinazione dei trattamenti, laddove strategicamente scelta e pianificata, aumenti la grandezza della risposta, sia nel senso di aumentare la probabilità di risposta che nel senso di aumentare l'ampiezza della risposta stessa. Questo risultato è spiegabile da almeno due ordini di ragioni. Innanzitutto, perché spesso il lavoro psicoterapeutico aumenta l'accettazione della prescrizione farmacologica, rendendo il paziente più collaborativo e attivo nel proprio processo di cura, perché più informato anche sugli effetti collaterali, che può imparare a tollerare di più. In secondo luogo, perché trattamenti diversi si sono dimostrati in grado di agire su aspetti diversi del disturbo depressivo maggiore e su diversi disturbi depressivi. Così, per esempio, i farmaci possono ridurre velocemente ed efficacemente i sintomi vegetativi nelle depressioni moderate e gravi e la TCC può lavorare efficacemente sui sintomi soggettivi, che rendono il paziente così vulnerabile alla ricaduta. Ancora, la TI può lavorare efficacemente sulla qualità delle relazioni anche quando il paziente ha gravi difficoltà di concentrazione e di attenzione, e la TCC lo può fare anche quando il paziente ha dei gravi deficit sociali e concomitanti disturbi di personalità.

Nell'ambito della TCC, inoltre, si stanno sviluppando strategie terapeutiche da integrare a quella classica di Beck, mirate ad aumentare l'efficacia della TCC nel ridurre la vulnerabilità alla ricaduta, soprattutto nelle persone con due o più episodi depressivi pregressi. Si tratta, in particolare, di due modalità terapeutiche: la Terapia Cognitiva basata

sulla Mindfulness (John Teasdale et al., 1995; Segal et al., 2002) e la Terapia del Benessere (G. Fava et al., 1998), che negli studi di esito si stanno dimostrando molto efficaci (.....).

Dall'analisi degli studi sull'efficacia dei trattamenti esistenti in letteratura (descritti con maggiori dettagli nei capitoli dedicati alle specifiche forme di terapia), risulta quindi che la TCC e la TI, da sole e in combinazione con i farmaci, hanno dato buoni risultati su differenti popolazioni per il trattamento della fase acuta e, soprattutto la TCC, per la riduzione della ricorrenza. Esistono ancora purtroppo, gravi ostacoli che rendono difficile l'accesso a queste psicoterapie, sia a chi soffre di depressione, che a chi se ne deve clinicamente occupare, primo fra tutti il medico di base, che costituisce spesso la prima figura di cura che il paziente vede e che, quindi, può influenzare significativamente il suo percorso terapeutico. Le difficoltà sono frequentemente dovute alla mancanza o alla inadeguatezza della informazione sulle psicoterapie efficaci e sulla loro accessibilità, a fronte di una massiccia informazione e una facile disponibilità del farmaco. La TCC ad esempio, sembra molto diffusa, ma in realtà molti dei professionisti che dicono di usarla spesso fanno qualcosa di diverso. Riguardo poi alla TI ed alle modalità terapeutiche cognitivo-comportamentali più recenti da integrare a quella classica di Beck, non sono ancora accessibili al grande pubblico. E' sempre più necessario quindi che i clinici, a partire dai medici di base, conoscano i diversi trattamenti efficaci non solo per la cura dei sintomi acuti del disturbo depressivo, ma anche della sua ricorrenza. E' utile che di ogni trattamento disponibile conoscano i vantaggi e gli svantaggi, e che siano informati su quali disturbi depressivi e su quali sintomi depressivi sono risultati efficaci o meno. In questo modo, possono pianificare il trattamento del caso specifico che hanno di fronte e possono informare il paziente su quello di cui soffre e su cosa può essere fatto con e oltre la terapia farmacologica. E' necessario, inoltre, che ci siano sempre più persone appositamente e seriamente formate per essere in grado di fare trattamenti efficaci, così da renderli accessibili a sempre più persone.

Bibliografia

- American Psychiatric Association (1993) Practice guideline for major depressive disorder in adults. *American Journal of Psychiatry*, 150(Suppl. 4): 1-26.
- American Psychiatric Association (1994) *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali* (IV ed.). Washington, DC. Masson MI, 1996.
- American Psychiatric Association (2000) Practice guideline for treatment of patients with major depressive disorder (revision). *American Journal of Psychiatry*, 157(Suppl. 4): 1-45.
- Anderson I.M., et al. (2000) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 14: 3-20.
- BIF Ministero Italiano della Salute (2001) La depressione e gli antidepressivi. Aggiornamenti. N. 2: 56-61.
- BIF Ministero Italiano della Salute (2001) La depressione e gli antidepressivi. Aggiornamenti. N. 3: 108-114.
- Clark D.A., Beck A.T., Alford B.A. (2000) *Teoria e Terapia Cognitiva della Depressione*. Masson.
- Depression Guideline Panel (1993) *Depression in primary care: Vol. 2. Treatment of major depression* (Clinical Practice Guideline n. 5, AHCPR Publication n. 93-0551). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
- Fava G.A. (1994) Do antidepressants and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 61:125-131.
- Fava G.A. (2001) Non solo farmaci contro la depressione. *Lettera al BMJ*. Ospedali della vita.
- Fava G.A., Rafanelli C., Grandi S., Conti S., Beluardo P. (1998). Prevention of recurrent depression with cognitive behavioural therapy. *Archives of General Psychiatry*, 55: 816-820.

- Franchini L., Zanardi R., Gasperini M., Smeraldi E. (1999) Two-year maintenance treatment with citalopram, 20mg., in unipolar subjects with high recurrence rate. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60:861-865.
- Frank E., Kupfer D.J., Perel J.M., Cornes C., Mallinger A.G., Thase M.E., McEachran A.B., Grochocinski V.J. (1993) Comparison of full dose versus half dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression. *Journal of Affective Disorders*, 27:139-145.
- Frank E., Prien R.F., Jarret R.B., Keller M.B., Kupfer D.J., Lavori P.W., Rush A.J., Weissman M.M. (1991) Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder: Remission, recovery, relapse, and recurrence. *Archives of General Psychiatry*, 48: 851-855.
- Frank E., Thase M.E. (1999) Natural history and preventive treatment of recurrent mood disorders. *Annual Review of Medicine*, 50: 453-468.
- Hirschfeld R.M.A. (2001) Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *British Journal of Psychiatry*, 179(Suppl. 42): s4-s8.
- Hochstrasser B., Isaksen P.M., Koponen H., Lauritzen L., Mahnert F.A., Rouillon F., Wade A.G., Andersen M., Pedersen S.F., Swart J.C., Nil R. (2001) Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression: Placebo-controlled study of maintenance therapy. *British Journal of Psychiatry*, 178:304-310.
- Hollon D.S., Thase M.E., Markowitz J.C. (2002) Treatment and prevention of depression. *Psychological Science in the Public Interest*, 3(2): 40-77.
- Ingram R.E., Miranda J., Segal Z.V. (1998) *Cognitive Vulnerability to Depression*. New York: Guildorf Press.
- Keller M.B., Boland R.J. (1998) Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression. *Biological Psychiatry*, 44:348-360.
- Khan A., Warner H.A., Brown W.A. (2000) Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: An analysis of Food and Drug Administration database. *Archives of General Psychiatry*, 57:311-317.

- Kupfer D.J. (1991) Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 52 (Suppl. 5): 28-34.
- Miller I.W., Keitner G.I., Schatzberg A., Klein D., Thase M.E., Rush A.J., Markowitz J.C., McCullough J., Kornstein S.G., Davis S.M., Harrison W., Keller M.B. (1998) The treatment of chronic depression, Part3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59: 608-619.
- Mulrow C.D., Williams J.W., Trivedi M., Chiquette E., Aguilar C., Cornell J.E., Badgett R., Noel P.H., Lawrence V., Lee S., Luther M., Ramirez G., Richardson W.S., Stamm K. (1999) *Treatment of depression: Newer pharmacotherapies*. (AHCPR Publication n. 99-E014). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
- Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z., Hayhurst H., Kerr J., Barocka A. (1995) Residual symptoms after partial remission: An important outcome in depression. *Psychological Medicine*, 25: 1171-1180.
- Post R.M. (1992) Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorders. *American Journal of Psychiatry*. 149: 999-1010.
- Prien R.F., Kupfer R.F. (1986) Continuation drug therapy for major depressive episodes: How long should it be maintained? *American Journal of Psychiatry*, 143:18-23.
- Reimherr F.W., Amsterdam J.D., Quitkin F.M., Rosenbaum J.F., Fava M., Zajecka J., Beasley C.M., Michelson D., Roback P., Sundell K. (1998) Optimal length of continuation therapy in depression: A prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 155: 1247-1253.
- Segal Z. V., Teasdale J. D., Williams J. M. G. (2002) *Preventing depression: mindfulness-based cognitive therapy*. New York: Guilford Press.
- Snow V. et al. (2000) Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. *Annual International Medicine*, 132:738-742.
- Teasdale J. D., Segal Z. V., Williams J. M. G. (1995) How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should atten-

- tional control (mindfulness) training help? *Behaviour Research and Therapy*, 33: 25-40.
- Thase M.E (2000) Relapse and recurrence of depression: An updated practical approach for prevention. In K.J. Palmer (Ed.), *Drugs treatment issues in depression*. (pp.35-52). Auckland, New Zealand: Adis International.
- Thase M.E., Rush A.J. (1997) When at first you don't succeed... sequential strategies for antidepressant nonresponders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 58(Suppl. 13): 23-29.
- Thase M.E., Rush A.J., Howland R.H., Kornstein S.G., Kocsis J.H., Gelenberg A.J., Schatzberg A.F., Koran L.M., Keller M.B., Russell J.M., Hirschfeld R.M., La Vange L.M., Klein D.N., Fawcett J., Harrison W. (2002) Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Archives of General Psychiatry*, 59:233-239.
- Williams J.W., et al. (2000) A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Annual International Medicine*, 132: 743-756.