

# Antidepressivi sì, antidepressivi no: quale approccio alla depressione?

**Ferdinando Pellegrino**

Direttore, U.O. Salute Mentale ASL Salerno 1/5; Socio fondatore EDA Italia Onlus – Associazione Italiana sulla Depressione

La recente pubblicazione di alcuni articoli <sup>1</sup> sull'efficacia degli antidepressivi ha destato non poche perplessità tra gli specialisti e alimentato nei pazienti depressi vissuti di incertezza, insicurezza e sfiducia nelle cure, che in molti casi hanno determinato l'interruzione improvvisa e senza consulto medico della cura stessa.

Tali articoli evidenziano che alcune metanalisi sugli antidepressivi condotte in studi pubblicati hanno riportato soltanto modesti benefici del farmaco verso il placebo che non raggiungono la soglia della significatività clinica quando le stesse includono anche dati non pubblicati, e che l'efficacia degli antidepressivi può dipendere dalla severità iniziale del quadro depressivo.

Senza entrare nel merito di queste pubblicazioni, e senza voler polemizzare sull'uso distorto delle informazioni da parte dei mass-media – la decodificazione al grande pubblico di articoli scientifici dovrebbe essere lasciata agli specialisti –, è opportuno richiamare l'attenzione del Medico di Medicina Generale (MMG) su considerazioni più generali basate su dati epidemiologici, sulla disamina della letteratura scientifica e sull'esperienza clinica quotidiana.

La depressione è una malattia seria, grave, che può presentarsi nel corso della vita come unico episodio, ma che sostanzialmente tende a essere *ricorrente*, più spesso ancora *persistente*, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha più volte sottolineato l'elevata disabilità connessa alla depressione in termini di riduzione della qualità della vita, con compromissione – più o meno grave – del livello di funzionamento individuale, familiare, lavorativo, sociale.

Allo stesso tempo ha evidenziato l'importanza della diagnosi precoce della depressione e del suo trattamento, che può essere realizzato, al pari di altre patologie come l'ipertensione e il diabete, in Medicina Generale, rinviando allo psichiatra i casi di maggiore complessità clinica.

I MMG hanno oggi la competenza necessaria per trattare molte forme di depressione, considerando peraltro la difficoltà che spesso si incontra, soprattutto per le forme depressive ad alta espressività somatica (*depressione mascherata*), dell'invio allo psichiatra, in genere non condiviso dal paziente.

È da notare inoltre anche la migliorata sensibilità del MMG nei confronti delle problematiche psicologiche del paziente; egli ha infatti acquisito una maggiore competenza – attraverso percorsi formativi specifici – nella gestione degli aspetti psicologici connessi alla patologia depressiva e ha imparato a individuare le professionalità, nell'ambito dei diversi indirizzi psicoterapeutici,

idonee a trattare in modo appropriato il paziente, laddove vi sia la necessità di un trattamento psicologico <sup>2</sup>.

La questione iniziale, volendo affrontare il problema nella molteplicità delle sue articolazioni, è di considerare la depressione da più punti di vista, e sicuramente analizzando la fase della diagnosi, quella del trattamento e infine della valutazione degli esiti.

In merito alla diagnosi precoce è necessario sin d'ora precisare che ad oggi la depressione non è sufficientemente riconosciuta, è sottostimata, e per contro molte condizioni sintomatologiche vengono erroneamente confuse con tale malattia, spesso vissuta dal medico come luogo comune, come *ancora diagnostica* (ove non vi è spiegazione a una sintomatologia somatica subentra la diagnosi di stress, ansia o depressione), non come vera patologia. È evidente come un simile approccio possa determinare il mancato riconoscimento della depressione o l'utilizzo di antidepressivi in assenza di un disturbo in atto <sup>3</sup>.

La diagnosi di depressione è una diagnosi clinica che si fonda su precisi sintomi ben codificati dai sistemi nosografici di maggiore utilizzo <sup>4,5</sup>, ma soprattutto rimane fortemente ancorata alla sensibilità empatica del professionista, che deve saper cogliere la profonda sofferenza del paziente.

La conoscenza delle diverse forme di depressione e della variabilità del quadro clinico favorisce la possibilità del riconoscimento precoce del disturbo, ma solo l'esperienza e la qualità del rapporto medico-paziente possono garantire la correttezza della diagnosi. Dal punto di vista della diagnosi differenziale è opportuno sottolineare la necessità di una maggiore accuratezza nell'escludere la presenza di una patologia organica che possa essere alla base del quadro depressivo.

L'innalzamento dell'età media della popolazione, la frequente osservazione di patologie complesse, croniche e invalidanti, spesso in comorbidità e con diverse modulazioni di disabilità – si pensi ad esempio al diabetico iperteso con pregresso ictus cerebrale e infarto cardiaco – richiedono un'attenta analisi del quadro clinico organico; in questo modo si valuta l'impatto della patologia organica sulla sintomatologia depressiva, si va a considerare quanto essa possa essere un fattore causale o semplicemente debba ritenersi reattiva o, come spesso avviene, debba prendersi in considerazione l'ipotesi di una concausalità.

Depressione e ictus cerebrale, depressione e diabete, artrosi, depressione nel post-infarto cardiaco o in corso di sclerosi multipla o di demenza, o ancora la depressione nel paziente parkinso-

niano rappresentano oggi problematiche di estrema complessità clinica che solo le professionalità specifiche di diversi ambiti specialistici possono gestire con maggiore efficacia.

Sappiamo con certezza che una depressione in corso di patologie organiche condiziona l'evoluzione del quadro clinico, ma sappiamo anche come un quadro depressivo puro, strettamente psicologico, possa favorire, se non riconosciuto e adeguatamente trattato, l'insorgere di una patologia organica come l'infarto cardiaco<sup>6</sup>.

È infine da sottolineare la necessità di considerare l'evento depressione nel suo insieme, avendo cura di comprendere anche le forme depressive oligosintomatiche o sottosoglia. Si tratta di quadri clinici in cui anche la presenza di un solo sintomo deve consentire la diagnosi di depressione, la cui gravità non sempre è correlata alla quantità di sintomi presenti, bensì alla natura (*qualità*) del quadro depressivo diagnosticato.

Dal punto di vista del trattamento, occorre innanzitutto superare la dicotomia mente-corpo e considerare l'opportunità di avvalersi – utilizzandoli in modo appropriato – di trattamenti psicologici e farmacologici.

Non esistono trattamenti, farmaci o psicoterapie ideali.

Esistono trattamenti il cui livello di evidenza è condiviso e considerato in rapporto a specifici indici di efficacia e tollerabilità; nessun farmaco è esente da effetti collaterali, ma anche la psicoterapia ne ha (oggi sono maggiormente studiati, ma possono essere altrettanto deleteri)<sup>7</sup>.

L'appropriatezza di un trattamento è legata alla capacità del professionista di tradurre nella pratica clinica le migliori evidenze della letteratura internazionale, adattandole al singolo paziente; il medico ha diversi strumenti a disposizione e li utilizza in modo appropriato, monitorando nel tempo l'andamento del quadro clinico e verificando periodicamente l'eventuale insorgenza di effetti collaterali (*farmacovigilanza attiva*), coinvolgendo attivamente il paziente con cui va condiviso il percorso di malattia e di cura.

Gli antidepressivi sono farmaci la cui utilità nella pratica clinica è ampiamente dimostrata<sup>8</sup>; essi risultano costituiti da molecole che hanno diverse caratteristiche farmacodinamiche, farmacocinetiche e tossicologiche. La caratterizzazione principale dipende dalla diversa attività svolta a livello della neurotrasmissione. Ricordiamo gli antidepressivi triciclici (TCA), gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI).

In linea generale, oggi si tende a proporre schemi terapeutici semplici, mirando alla monosomministrazione sia per la potenziale pericolosità – e inutilità – di associazioni farmacologiche multiple, sia per favorire la compliance.

Si comprende quindi come l'obiettivo principale della terapia debba essere perseguito con efficacia, avendo cura di monitorare nel tempo l'andamento del quadro clinico avvalendosi di idonei strumenti per la valutazione degli esiti del trattamento, strutturati sulla dimensione clinica e su quella della funzionalità globale.

L'obiettivo della terapia è quello di migliorare l'umore, il funzionamento sociale e professionale, di prevenire la ricomparsa di disturbi depressivi e di ridurre al minimo gli eventi avversi legati al trattamento.

Tutto questo presuppone una visione complessiva del paziente, che spesso contrasta con le dimensioni valutate negli studi clinici; le variabili cliniche ed extracliniche nella pratica quotidiana sono molteplici o possono talvolta condizionare in modo elevato

### **Farmaci antidepressivi comunemente usati**

#### **Triciclici e tetraciclici**

Amitriptilina  
Clorimipramina

#### **Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina**

Fluoxetina  
Paroxetina

#### **Inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina**

Venlafaxina  
Duloxetina

#### **Inibitori della ricaptazione di dopamina e noradrenalina**

Bupropione

### **Approccio alla depressione: farmaci o psicoterapia**

- L'analisi comparativa delle principali linee guida in tema di trattamento della depressione evidenzia un disaccordo rispetto alla terapia da intraprendere nelle forme lievi e medie di depressione, sottolineando alcune il ruolo principale dell'intervento psicoterapeutico, altre il ruolo sostanziale del trattamento farmacologico, di preferenza con gli SSRI. Vi è invece un generale accordo rispetto al fatto di dover considerare il trattamento farmacologico di prima scelta nel trattamento della depressione grave.
- Più che ragionare in termini di trattamento farmacologico o terapia psicologica, il clinico dovrebbe chiedersi cosa è opportuno fare e suggerire al singolo paziente con cui si relaziona; in questo modo può integrare interventi diversi, modulandoli in rapporto al quadro clinico e ai tempi del paziente. Può essere opportuno iniziare con una psicoterapia, o anche con un farmaco, ma in altri casi è più opportuno iniziare con entrambi i trattamenti. L'uno può proseguire e l'altro essere sospeso e magari ripreso in un secondo momento.
- Il MMG deve poter disporre di maggiori informazioni rispetto alle forme di psicoterapia oggi disponibili e deve poter essere in grado di valutare l'opportunità dell'invio del paziente allo psicoterapeuta.

l'esito del trattamento, per cui la semplice valutazione degli esiti di un trattamento con un test psicometrico, come la scala per la depressione di Hamilton, può non essere sufficiente.

In modo più particolare, è importante conoscere la storia del paziente e le modalità con cui l'evento depressivo si innesta in tale contesto; l'insorgenza di un quadro depressivo acuto in un soggetto le cui caratteristiche di personalità sono ben strutturate e sufficientemente funzionali è diverso rispetto all'insorgenza di un quadro depressivo con analoghe caratteristiche cliniche in un soggetto la cui personalità è dipendente dal punto di vista affettivo e scarsamente funzionale.

Molti quadri depressivi stentano a trovare una risposta clinica al trattamento perché legati allo stile di vita del soggetto, alla sua difficoltà di affrontare i problemi della vita, a difficoltà intrinseche alla struttura stessa della sua personalità; ad esempio, la presenza di tratti alexitimici – caratterizzati da una difficoltà personale nella codificazione delle emozioni – può contrastare l'effetto di qualsiasi trattamento, sia farmacologico sia psicologico. Questi pazienti hanno difficoltà ad accedere al proprio mondo emotivo e a condividere con il medico anche una relazione affettiva significativa.

È opportuno quindi riflettere sulla necessità di condividere – MMG, specialisti, pazienti e loro familiari – il percorso terapeutico. Non serve speculare sull'opportunità o meno di utilizzare un trattamento psicologico o farmacologico, ovvero non occorre andare più a rivi-

stare nozioni la cui validità è ampiamente supportata da evidenze scientifiche. È piuttosto importante affrontare il quadro depressivo del paziente che si ha di fronte, utilizzando in modo appropriato gli strumenti farmacologici e psicoterapeutici oggi disponibili <sup>9</sup>.

### Bibliografia

- 1 Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Med 2008;5:e45.
- 2 Pellegrino F. *Disturbi psichici e patologie fisiche*. Milano-Firenze-Napoli: Mediserve 2008.
- 3 Henriksson S, Asplund R, Boethius G, Hallstrom G, Isacson G. *Infrequent use of antidepressants in depressed individuals*. Eur Psychiatry 2006;21:355-60.
- 4 American Psychiatric Association. *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, DSM IV-TR*. Milano: Masson 2001.
- 5 Organizzazione Mondiale della Sanità. *Classificazione delle sindromi e dei disturbi psichici e comportamentali, ICD-10*. Milano: Masson 1996.
- 6 Whooley MA. *Depression and cardiovascular disease*. JAMA 2006;295:2874-81.
- 7 Janiri L, Reina D. *Il rischio iatrogeno della psicoterapia*. L'altro 2006;9:39-42.
- 8 Barbui C, Geddes J, et al. *Clinical evidence*. Edizione Italiana 2008 (www.aifa.clinev.it).
- 9 Pellegrino F. *Criticità nella gestione di ansia e depressione*. M.D. Medicinae Doctor 2007;14:26-9.

## Un commento al commento dell'amico Pellegrino

Quello che colpisce di più, della recente metanalisi sugli antidepressivi, è l'ampio spazio ad essa dedicato sulla stampa non scientifica.

È questa l'ennesima occasione che ci dimostra quanto potere ha la stampa generalista e quanto non siano sempre evidenti i criteri utilizzati per decidere a quali notizie dare più spazio: presumere che i lettori siano necessariamente interessati a certi argomenti, distogliere l'opinione pubblica da altri argomenti, essere condizionata da specifici interessi, ecc.

Da quella metanalisi (come fa ben osservare Ferdinando Pellegrino) emergono alcuni dati interessanti ma certo non originali, che per noi medici dovrebbero essere la scoperta dell'acqua calda:

- quando affermiamo che un farmaco (qualunque farmaco) funziona, intendiamo dire che funziona *un po' di più* del placebo;
- esiste il *bias di pubblicazione*, cioè il fatto che tendono a essere pubblicati più facilmente gli studi che hanno prodotto risultati positivi; mentre gli studi che dimostrano l'inefficacia di un trattamento sono difficilmente reperibili perché finiscono nella cosiddetta letteratura grigia (abstract a congressi, tesi di laurea, ecc.);
- la depressione lieve o moderata potrebbe essere trattata con la psicoterapia interpersonale o con la terapia cognitiva, ottenendo risultati sovrapponibili ai farmaci antidepressivi.

Comunque sia, la pubblicazione di quei dati ha creato due fazioni vere e proprie che si confrontano non in un serio consesso scientifico, ma ad esempio sul Venerdì di Repubblica del 21 marzo 2008 (pag. 24 e 25).

E gli alfieri delle due scuole di pensiero sono Silvio Garattini e Giovanni Battista Cassano. Garattini tende come al solito a demonizzare i farmaci e a sostenere che noi medici verremmo pesantemente manipolati dall'industria farmaceutica, che cerca di indurci prescriverli per qualunque sciocchezza. Cassano invece considera i farmaci una panacea e conclude "nel dubbio, meglio un antidepressivo in più che uno in meno".

E tra questi due giganti *maitres à penser*, pare che *tertium non datur*.

Ritengo invece che noi Medici di Medicina Generale, essendo noti maestri di negoziazione con i nostri pazienti, potremmo e dovremmo tentare una negoziazione tra le due opposte tendenze sopra ricordate, cioè imparare ad usare bene gli antidepressivi senza demonizzarli e senza ritenerli la soluzione di ogni problema.

La verità è che nel setting della Medicina Generale la depressione rischia ancora moltissimo di essere sottodiagnosticata e sottotrattata.

La verità è che per molti medici la depressione è ancora considerata (come ricorda anche Pellegrino) una diagnosi residuale, che viene posta solo quando non si è riusciti a trovare un'altra spiegazione al disagio del paziente.

La verità è che, se un MMG volesse consigliare ad un suo paziente una psicoterapia interpersonale per una depressione lieve, non saprebbe quasi mai a chi inviarlo.

Spiace tra l'altro che, in questa polemica, Garattini utilizzi il concetto di "depressione reattiva", sostenendo che "le risposte ad avvenimenti negativi (lutti, licenziamenti, ecc.) si affrontano senza pillole".

È vero che, quando Garattini era uno studente di medicina, era utilizzata in psichiatria la dicotomia depressione endogena\depressione reattiva; si sosteneva sostanzialmente che, quando uno stato depressivo sembrava essere la risposta ad un evento negativo, non rappresentava una vera malattia ed era meno meritevole di essere curato.

Adesso però il modo di valutare la depressione è molto cambiato; da tanti anni la letteratura psichiatrica sottolinea proprio l'importanza dei cosiddetti *life-events* come possibili fattori scatenanti di un episodio depressivo, la cui gravità andrà poi misurata basandosi sulla sintomatologia e sull'impatto sul funzionamento sociale, e *non* su azzardate ipotesi eziologiche.

A dimostrazione del fatto che spesso per anni si ripetono le medesime *querelles*, vi ripropongo qui una parte della lettera che scrissi circa due anni fa all'allora assessore piemontese alla Sanità (senza riceverne nessuna risposta!!):

*Ho letto su Repubblica di martedì 17 gennaio 2006 che Lei avrebbe criticato la "facilità" con la quale i MMG prescrivono gli antidepressivi (241.000 prescrizioni in un anno in Piemonte) sostenendo che è "un atteggiamento da correggere, anche perché in molti casi si tratta di depressioni scatenate da ragioni oggettive". Se mi permette, vorrei fare in proposito alcune osservazioni.*

*Le 241.000 prescrizioni non sono troppe, ma troppo poche. Lei dovrebbe se mai essere preoccupato del fatto che i MMG non curano abbastanza i depressi, a meno che "farmacoeconomia" significhi semplicemente "fare economia sui farmaci".*

*Dato che 241.000 prescrizioni\anno corrispondono a circa 20.000 persone trattate ed il Piemonte ha una popolazione di 4.292.000 persone, se ne deduce che la prevalenza di persone trattate per depressione è di circa il 2,1%; secondo i dati di uno studio della SIMG del 1995 la prevalenza\anno di depressione in Italia è dell'8,4%. Quindi i dati sulla prescrizione di antidepressivi sono allarmanti, perché solo 1 depresso su 4 viene curato.*

*D'altronde proprio in un opuscolo che Lei ci ha inviato viene giustamente rilevato come una percentuale importante (dal 44 al 70%) dei pazienti affetti da disturbi psichiatrici non riceva alcun trattamento, anche nei paesi ricchi; ed inoltre viene fatto notare che i disturbi mentali rappresentano il 13% dell'impatto complessivo di tutte le patologie, ma solo il 2% dei bilanci sanitari è dedicato ad esse.*

*E, come Lei ben sa, la depressione è una delle malattie più invalidanti e le conseguenze economiche del mancato trattamento della depressione sono drammatiche, sempre che si guardino le cose in un'ottica di medio-lungo termine e non solo badando a far quadrare il bilancio dell'anno in corso. Se si considerano i costi diretti, cioè l'aumento dell'utilizzo di cure mediche per altre patologie, trattare adeguatamente un depresso produce un decremento di costi di almeno il 20%. E poi ci sono tutti i costi indiretti, difficilmente quantificabili: maggior rischio di suicidio, diminuzione dell'aspettativa di vita, perdita di giornate lavorative, pensionamento precoce ...*

*Tutto ciò significa che si dovrebbe fare più formazione nei confronti dei MMG per aiutarli a diagnosticare e a curare meglio i disturbi dell'umore; e trattare meglio significa anche usare più antidepressivi e meno benzodiazepine. Solo che probabilmente l'abuso di benzodiazepine è di scarso interesse per l'assessorato, visto che si tratta di farmaci in fascia C e quindi a totale carico del cittadino.*

*Inoltre Le ricordo che la distinzione cui Lei fa cenno tra depressioni endogene e depressioni "reattive" (scatenate da ragioni oggettive, come dice Lei) è considerata quanto meno obsoleta. Da molti anni ormai i principali sistemi nosografici utilizzati in psichiatria fanno riferimento solo alla gravità dei sintomi ed al loro impatto sul funzionamento sociale delle persone. L'apparente "reattività" di una sindrome depressiva non è assolutamente da considerare come segno di minor gravità o di minor utilità di una terapia farmacologica.*

A distanza di due anni, mi pare che le mie osservazioni di allora siano sempre attuali.

Ciò che preoccupa e rattrista è che, in un'epoca in cui si parla tanto di *Clinical Governance*, gli amministratori pubblici finiscano poi spesso per risolvere ogni problema accusando i MMG di essere i soliti spreconi che prescrivono farmaci senza sapere bene quello che fanno.

Per concludere vorrei citare ancora un supplemento di Repubblica e seminare un dubbio.

A pag. 123 del supplemento Donne di Repubblica del 29 marzo 2008 compare un articolo che fa riferimento alle nuove molecole antidepressive che agiscono sulle proteine che trasportano la serotonina all'interno dei neuroni. In realtà si tratta di farmaci che saranno a disposizione dei medici solo tra qualche anno; ma l'articolo ne parla come se fossero quasi pronte per l'uso. Mi chiedo a questo punto se le recenti polemiche sugli SSRI sono casuali oppure no. E se costituissero la prima tappa di una strategia di marketing che prepara con anticipo il lancio di una nuova classe farmaceutica?

Paolo Carbonatto

Responsabile Nazionale, Area Psichiatrica SIMG