

“Antidepressivi sì, antidepressivi no: quale approccio alla depressione?” Un contributo al dibattito

Francesco Mazzoleni

SIMG Sondrio

Sulla rivista SIMG n. 2 dello scorso aprile sono stati pubblicati l'articolo di Ferdinando Pellegrino, “Antidepressivi sì, antidepressivi no: quale approccio alla depressione?” e il commento di Paolo Carbonatto, che indicano in modo chiaro i comportamenti corretti da tenere nella gestione dei pazienti depressi.

Le due pubblicazioni rappresentano un importante contributo a un dibattito molto attuale e di interesse per la Medicina Generale anche perché le prescrizioni di questi farmaci sono sensibilmente aumentate negli ultimi tempi (250% in 10 anni) e i Medici di Medicina Generale (MMG) hanno contribuito a questo incremento.

Gi aspetti critici del problema

Un punto critico rilevante riguarda le affermazioni iniziali dell'articolo, quando si fa riferimento alle “recenti pubblicazioni di alcuni autori sull'efficacia degli antidepressivi che hanno destato non poche perplessità tra gli specialisti e alimentato nei pazienti visuti di incertezza . . .”.

Nella bibliografia viene citata una pubblicazione che in realtà è l'ultima di una serie di lavori scientifici che da oltre un decennio tengono acceso il dibattito sulla reale efficacia dei farmaci antidepressivi (FAD) e che, iniziato negli Stati Uniti, è approdato successivamente in Europa. Nell'articolo in questione si arriva alla conclusione che la correlazione tra severità iniziale del quadro clinico ed efficacia dei FAD è da attribuire più a una diminuzione di risposta al placebo piuttosto che a un'aumentata risposta alla terapia.

Come bene puntualizza Paolo Carbonatto, è vero che recentemente la *querelle* viene dibattuta in modo maldestro e fuorviante sui quotidiani, ma è altrettanto vero che il mondo scientifico se ne sta occupando da anni, come è facilmente verificabile dai lavori pubblicati. Da noi (e non solo) se ne parla poco, anche se bisogna dare atto alla Società Italiana di Psichiatria di avere dedicato la comunicazione di apertura del Congresso Nazionale di Pescara del 2006 sulle “Metamorfosi delle terapie” proprio a questo argomento, con Joanna Moncrieff del University College di Londra.

In quell'occasione la relatrice ha accennato a un modello alternativo del meccanismo di azione degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) che, come da alcuni viene sostenuto da tempo, non agirebbero sulla neurobiologia specifica della depressione andando a correggere un anomalo stato cerebrale (teoria

disease-centred), ma determinerebbero di per sé stati cerebrali anomali che incidentalmente porterebbero a un miglioramento dei sintomi (teoria *drug-centred*).

A parte questa ipotesi, la Moncrieff ha riferito i dati delle metanalisi che hanno riguardato i trial clinici sulla terapia della depressione con antidepressivi, in particolare con SSRI. Queste le conclusioni:

- le metanalisi evidenziano che gli SSRI non hanno dimostrato un vantaggio clinico significativo rispetto al placebo;
- ci sono scarse evidenze che gli antidepressivi siano più efficaci nelle condizioni di maggiore severità;
- artefatti metodologici di alcuni trial possono spiegare il modesto grado di superiorità evidenziato nei confronti del placebo;
- gli antidepressivi non hanno dimostrato in modo convincente di essere efficaci nel lungo termine sulla depressione e sulle percentuali di suicidio nell'adulto;
- nei bambini e negli adolescenti è ora acquisito il dato che la terapia con SSRI induce maggiori suicidi;
- stanti questi dubbi sui benefici derivati da questa classe di farmaci e anche in considerazione dei possibili rischi, le attuali raccomandazioni sulla prescrizione di antidepressivi dovrebbero essere riconsiderate.

Come si vede, si tratta di messaggi pesanti che hanno innescato un acceso dibattito nel mondo psichiatrico.

Alcune considerazioni

Il meccanismo di azione canonico *disease-centred* dei vari FAD si basa sulle attuali conoscenze della neurotrasmissione che restano limitate, nonostante gli innegabili progressi registrati negli ultimi decenni. Lo stesso vale per altri farmaci psicotropi e neurotropi. Per esempio, gli iniziali entusiasmi scaturiti dalla scoperta del deficit dopaminergico nella malattia di Parkinson e dall'efficacia della L-Dopa sui sintomi della malattia hanno via via lasciato il posto alla consapevolezza che molta strada resta ancora da percorrere. Pensiamo anche al grande interesse suscitato dalla recente teoria colinergica della malattia di Alzheimer e alla conseguente introduzione dei farmaci inibitori delle colinesterasi, a cui è seguita una sostanziale delusione perché, contrariamente alle aspettative, questi si sono rivelati di efficacia limitata. Tale risultato ha però indirizzato la ricerca verso altre ipotesi patogenetiche e terapeutiche (neuroprotezione, cellule staminali, ecc.) che, prima

o poi, si concretizzeranno e contribuiranno ad aggiungere un altro tassello alla comprensione della complessità del problema.

Ritornando alla depressione, molti aspetti della neurotrasmissione riguardo a questa patologia sono in attesa di trovare risposte convincenti.

Come spiegare infatti l'azione antidepressiva (dimostrata) di altri farmaci non convenzionalmente classificati come antidepressivi quali vari neurolettici, barbiturici, oppioidi, benzodiazepine, buspirone e alcuni stimolanti?

Anche se l'argomento è complesso, cosa dire delle depressioni resistenti che rappresentano una rilevante/discreta parte (30-40% depressioni resistenti; 5-10% depressioni refrattarie) delle depressioni? Come mai farmaci a dosaggi congrui e somministrati per periodi di tempo adeguati e che si ritiene debbano possedere un preciso, definito e specifico meccanismo d'azione non sono efficaci in una percentuale rilevante/discreta di casi? E come spiegare che nella depressione ricorrente talvolta lo stesso paziente non risponde più ai farmaci che si erano dimostrati efficaci in episodi precedenti?

Un altro punto è che gli stessi farmaci usati per la depressione hanno dato prova di efficacia anche in altre patologie non depressive: disturbo da attacco di panico, disturbo d'ansia generalizzato, fobia sociale, insonnia, disturbi somatoformi e ansia in generale. Alla luce di queste evidenze può essere plausibile ipotizzare, come suggerisce la Moncrieff, che l'effetto “antidepressivo comune” di classi di farmaci tanto diverse sia imputabile in realtà a una serie di effetti tra cui quello ansiolitico, che consente ai pazienti depressi di vivere con minore angoscia la loro patologia, innescando meccanismi neurotrasmettitoriali di compenso.

Conclusioni

Cosa fare allora? Un chiarimento ci viene fornito nell'articolo quando si afferma che una risposta insoddisfacente ai FAD può dipendere dal fatto che molti quadri depressivi sono legati allo stile di vita del soggetto, alla sua difficoltà nell'affrontare i problemi e alla sua ridotta capacità di codificare le emozioni, situazioni sulle quali è indispensabile far confluire gli interventi terapeutici. Inoltre, un punto importante indicato dagli autori è rappresentato dalla necessità che la terapia della depressione si debba articolare tra farmaco e psicoterapia, anche se Paolo Carbonatto mette impietosamente il dito nella piaga: come trovare uno psicoterapeuta?

Molto opportunamente, viene inoltre rimarcato che l'obiettivo della terapia si articola su vari fronti (miglioramento del tono dell'umore, prevenzione di nuovi episodi depressivi, reinserimento sociale e professionale) e viene perseguito attraverso una visione complessiva del paziente, aspetto questo difficilmente valutabile nei trial clinici dove vengono usate le scale psicometriche, come quella di Hamilton (HS). In effetti, le varie scale di valutazione non vengono di solito usate dagli psichiatri in sede diagnostica o di esito.

D'altra parte, in tutti i trial clinici è necessario fare riferimento a parametri di esito validati e il più possibile oggettivi e la HS rappre-

senta lo strumento attualmente usato per questo scopo. Quindi, sottolineare i limiti di valutazione degli esiti di questa scala, come viene riferito nell'articolo, significa anche arrivare implicitamente alla conclusione che le evidenze possono essere quantomeno messe in discussione.

In effetti gli stessi dubbi sono anche quelli della Moncrieff, che mette in evidenza che sette item della HS fanno riferimento a sintomi d'ansia e a disturbi del sonno e che un punteggio significativo (e quindi suggestivo di depressione) può essere ottenuto in realtà con il contributo determinante del punteggio di positività degli item per l'ansia. Inoltre, viene fatto notare che qualsiasi farmaco con effetti sedativi potrebbe risultare superiore al placebo nella misurazione negli esiti riferita a questi item.

In conclusione, se è vero, come sottolineato nell'articolo, che i MMG hanno migliorato competenza e sensibilità nei confronti delle problematiche psichiatriche, significa anche che si sono guadagnati l'opportunità di essere coinvolti nell'attuale dibattito sui FAD in modo completo e di essere resi partecipi della conoscenza di attività scientifiche che hanno comunque il merito di mettere in discussione alcuni evidenti e innegabili aspetti critici tentando di dare delle risposte che non siano dogmatiche ma basate sulle evidenze, in nome di un rigore scientifico che può avere diverse facce e contribuire al miglioramento delle conoscenze.

Bibliografia di riferimento

Dumont GJ, de Visser SJ, Cohen AF, van Gerven JM. *Biomarkers for the effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in healthy subjects*. Br J Clin Pharmacol 2005;59:495-510.

Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. *Efficacy and safety of second-generation antidepressants in the treatment of major depressive disorder*. Ann Intern Med 2005;143:415-26.

Khan A, Warner HA, Brown WA. *Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials*. Arch Gen Psychiatry 2000;57:311-24.

Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. *Initial severity an antidepressant benefit: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration*. PLoS Med 2008;5:e45.

Lacasse JR, Leo J. *Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature*. PLoS Med 2005;2:e392.

Mayers AG, Baldwin DS. *Antidepressants and their effect on sleep*. Hum Psychopharmacol 2005;20:533-59.

Middleton H, Shaw I, Feder G. *NICE guidelines for the management of depression*. BMJ 2005;330:267-8.

Moncrieff J, Cohen D. *Rethinking models of psychotropic drug action*. Psychother Psychosom 2005;74:145-53.

Moncrieff J, Cohen D. *Do Antidepressants cure or create abnormal brain states?* PLoS Med 2006;3:e240.

Parsey RV, Oquendo MA, Ogden RT, Olvet DM, Simpson N, Huang YY, et al. *Altered serotonin A binding in major depression: A [carbonyl-C-11]WAY100635 positron emission tomography study*. Biol Psychiatry 2006;59:106-13.

Patten SB. *The impact of antidepressant treatment on population health: Synthesis of data from two national data sources in Canada*. Popul Health Metr 2004;2:9.

La terapia topica delle infezioni delle vie respiratorie superiori: il ruolo della fusafungina

Nelle infezioni batteriche delle alte vie respiratorie la terapia topica può vantaggiosamente contrastare la diffusione dell'infezione, poiché agisce direttamente a livello della mucosa respiratoria.

L'azione locale presenta alcuni vantaggi:

- azione circoscritta alla sede dell'infezione;
- rapido raggiungimento della concentrazione efficace di principio attivo e quindi rapidità d'azione;
- possibilità di impiego in pazienti in polifarmacoterapia, anziani, donne in gravidanza e allattamento;
- possibilità di associazione a terapie sistemiche.

I presidi farmacologici utilizzati per via topica sono gli antibiotici, gli antiflogistici ed i mucolitici.

Il trattamento topico può però presentare alcune controindicazioni, come quando si tratta di specialità a base di cortisonici e/o di vasodilatatori, che possono essere parzialmente assorbiti e determinare l'insorgenza di effetti indesiderati come se fossero somministrati per via sistemica.

Per il trattamento antibatterico e antinfiammatorio delle patologie delle vie respiratorie superiori – sinusiti, riniti, rinofaringiti, angine, laringiti, tracheiti – tra gli antibiotici la fusafungina ha dimostrato una doppia attività a livello locale: antibiotica e antinfiammatoria. Questo principio attivo non viene assorbito per via sistemica e la particolare tecnologia farmaceutica usata per veicolare la molecola facilita la sua adesione alla mucosa respiratoria, dove svolgerà l'azione antibiotica e quella antiflogistica.

La fusafungina è un antibiotico cicloesadepsipeptidico prodotto da un ceppo specifico di fungo, il *Fusarium Lateritium*. Usata solo per via locale, la fusafungina possiede proprietà antinfiammatorie e antibiotiche batteriostatiche che si espletano anche tramite stimolazione del sistema immunitario. Lo spettro antibiotico risulta particolarmente adatto per agire sui principali patogeni delle vie respiratorie superiori, come è stato dimostrato *in vivo* ed *in vitro* mediante la determinazione della concentrazione minima che inibisce al 90% la moltiplicazione di una specie batterica (concentrazione minima inibente, CMI) (Tab. I). Inoltre prove *in vitro* hanno evidenziato che la fusafungina non indiceva né sulla resistenza acquisita, né sulla resistenza crociata con gli antibiotici comunemente utilizzati nelle infezioni delle vie respiratorie superiori. Sulla base di questi dati la fusafungina non dovrebbe provocare la selezione di germi multiresistenti e non dovrebbe interferire in caso di antibiotico-terapia sistemica concomitante.

In termini antinfiammatori la fusafungina inibisce la secrezione

di interleuchine infiammatorie e TNF, oltre a bloccare, sempre a livello dei macrofagi, l'iperproduzione di radicali liberi. Tutto questo avviene senza sopprimere le difese naturali, poiché non ostacolando la reazione vascolare dell'infiammazione (*diversamente dall'azione di cortisonici e vasocostrittori*) viene vantaggiosamente preservata l'azione dei macrofagi e quindi la fagocitosi dei batteri, che permette di limitare la propagazione del virus. L'azione antinfiammatoria della fusafungina svolge quindi un'azione protettiva dell'epitelio respiratorio, che clinicamente si traduce con la riduzione del quadro sintomatologico:

- rinorrea;
- ostruzione nasale o della disfagia;
- tosse e dolore.

In uno studio clinico effettuato su 1.300 pazienti affetti da infezioni respiratorie acute, sono stati valutati una serie di sintomi come la congestione nasale, la rinorrea, il dolore della faringe, raucedine e dispnea (Fig. 1). Si è registrato un miglioramento statisticamente significativo per la dispnea entro le 24 ore e per la congestione nasale entro le 48 ore. La sensazione di dolore alla faringe e la raucedine sono regredite significativamente ($p < 0,01$) entro le 72 ore, mentre la tosse è migliorata al quarto giorno.

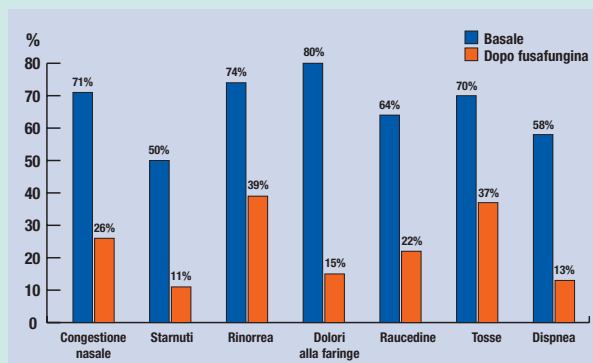


Figura 1

Evoluzione dei sintomi.

Da: Samolinski B, Zawisza E, Kaminski J, Kargul M. Valutazione dell'efficacia e la tollerabilità della fusafungina nelle infezioni delle vie respiratorie superiori. Med Sci Monit 1996;2:650-656.

Lo studio VISION ha inoltre dimostrato l'utilità della fusafungina nella riduzione della co-prescrizione degli antibiotici e antinfiammatori sistemici. Questo studio controllato, multicentrico, retrospettivo e longitudinale ha coinvolto 44.328 pazienti divisi in due gruppi: 22.164 trattati con fusafungina, 22.164 nel gruppo di controllo. VISION è stato condotto da 1.010 MMG e il follow-up di un anno ha considerato tre patologie infettive ben identificate: rinofaringiti (16.076 pazienti); tonsilliti (5.166 pazienti); sintomi influenzali (3.646 pazienti).

I risultati dello studio VISION dimostrano nel gruppo trattato con fusafungina una significativa riduzione della co-prescrizione di antibiotici, di corticosteroidi ed antinfiammatori non steroidei (FANS) e quindi del costo globale della terapia.

Lo schema posologico di fusafungina per il trattamento di attacco delle infezioni è di 2 nebulizzazioni per bocca e/o per ogni narice, ogni 4 ore per 4 giorni. Mentre per il trattamento di mantenimento: 1 nebulizzazione per bocca e/o per ogni narice, ogni 4 ore. Il trattamento non deve comunque superare i 10 giorni.

Dai dati soprariportati si conferma utile la prescrizione di antibiotici topici per il trattamento dei sintomi delle affezioni respiratorie delle vie aeree superiori, fra le molecole a disposizione la fusafungina presenta le evidenze cliniche più ampie anche in virtù del consolidato utilizzo nella pratica clinica.

TABELLA I
Fusafungina azione antibiotica mirata ai patogeni ORL.

Microrganismo	CMI 90 (mcg/ml)
<i>Streptococcus A</i>	32
<i>Streptococcus pyogenes</i>	32
<i>Pneumococcus</i>	16
<i>Stafilococchi coagulase +</i>	32
<i>Stafilococchi coagulase -</i>	16
<i>Candida albicans</i>	26
<i>Moraxella catarrhalis</i>	18
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	30

Da: German-Fattal M. Fusafungine. An antimicrobial agent for local treatment of respiratory tract infections. Clin Drug Invest 1996;12:308-17.