Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Depressione
Data 26 febbraio 2006 alle 13:03:00
Autore R. Rossi

Rossi:
La depressione è una patologia molto frequente. Si calcola che circa il 10 -15% dei soggetti afferenti ad un ambulatorio di Medicina Generale soffra di una qualche forma di disturbo depressivo [1]. In uno studio su oltre 93.000 donne in post-menopausa è stata riferita una prevalenza della depressione del 15.8% [2]. I quotidiani italiani, commentando un recente convegno psichiatrico, parlavano di più di dieci milioni di depressi, se non vado errato.

Ressa:
Mi sembrano percentuali molto elevate e qualche volta ho l'impressione che certi numeri siano funzionali alla messa in commercio di farmaci nuovi e costosi. Mah!

Rossi:
Non si tratta di un fenomeno nuovo e l'allarme, su questa medicalizzazione esasperata, è stato lanciato da più parti. D'altra parte l'hai detto tu in un altro capitolo del Manuale: siete tutti malati e se non lo siete ve lo facciamo diventare convincendovi che lo siete perché avete la glicemia o la pressione o il colesterolo troppo alti rispetto ai nuovi standard. Parlare di più di 10 milioni di depressi in Italia significa semplicemente dire che un italiano su cinque è depresso e allora viene da chiedersi se quello di cui si sta parlando sia una malattia o non piuttosto uno stato "normale".

Ressa:
Vi è un altro risvolto, ancora più preoccupante. Pubblicare sui mass media dati di questo tipo significa dare dignità di patologia (cioè di un qualcosa che bisogna curare) a semplici disagi psicologici del tutto normali e legati alle mille difficoltà della vita, spingendo le persone a richiedere risposte farmacologiche dove queste non ci sono ne' ci dovrebbero essere.Rossi:
Tra l'altro mi piacerebbe sapere come sono state calcolate queste percentuali. Forse sono andati casa per casa a somministrare a tutti gli italiani il test di Hamilton per la diagnosi di depressione?

Ressa:
Passiamo oltre. Cosa si intende esattamente per depressione?

Rossi:
Classicamente si afferma che il depresso ha come caratteristica principale quella di mostrare una riduzione del tono dell'umore. Secondo Ippocrate (teoria poi ripresa e perfezionata da Galeno) gli umori corporei erano quattro, sangue, flegma, bile gialla e bile nera, e lo stato di benessere, sia fisico che psichico, di un individuo, dipendeva dal loro equilibrio. Più recentemente e più comunemente (Vocabolario della lingua italiana, Zingarelli) l'umore viene definito come la disposizione interna di un individuo per una risposta emotiva di un tipo piuttosto che un'altra (allegria, tristezza, eccetera).

Ressa.
Va bene, i riferimenti colti fanno sempre fare bella figura, ma potresti essere più terra terra, più comprensivo?

Rossi:
In qualche modo l'umore può essere paragonato ad un filtro, una specie di lente attraverso la quale vediamo il mondo e che colora passato, presente e futuro, condizionando il nostro benessere. Possiamo immaginare il colore di questa lente come normale (e allora ci troviamo in uno stato di eutimia), oppure scuro (e allora il nostro umore sarà depresso) o ancora, all'opposto, di colore troppo vivace (e allora diremo che siamo in uno stato di euforia).Ovviamente non esiste una separazione netta tra i vari gradi dell'umore, per cui si passerà da una profonda depressione, patologica, del tono dell'umore, ad una esagerata euforia (tipica delle manifestazioni maniacali) attraverso tutta una serie di sfumature intermedie. In altri termini può essere normale in alcune occasioni provare depressione o euforia, mentre si sconfina nel patologico quando questi sentimenti diventano esasperati ed eccessivi tanto da essere uno stato d'animo continuo.

Ressa:
Come vengono classificati i disturbi depressivi?

Rossi:
È ampiamente accettata la classificazione dei disturbi depressivi proposta dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV). Questa classificazione riporta i criteri necessari per la diagnosi. In questo capitolo non tratteremo il disordine bipolare e la ciclotimia che sono caratterizzati da periodi di depressione alternati a periodi di eccitazione maniacale.

DEPRESSIONE MINORE
2-4 sintomi (tra cui umore depresso, apatia, anedonia) >= 2 settimane

DISTIMIA
3 o 4 sintomi (tra cui umore depresso) >= 2 anni

DEPRESSIONE MAGGIORE
5 o più sintomi (tra cui umore depresso, apatia o anedonia) >= 2 settimane

SINTOMI
Umore depresso
Apatia
Anedonia
Alterazioni ponderali
Disturbi del sonno (insonnia o ipersonnia)
Agitazione o rallentamento psicomotori
Astenia
Sensi di colpa, diminuzione dell'autostima
Difficoltà nel concentrarsi o nel decidere
Ideazione suicidaRessa:
Mamma mia! Ancora tabelle.

Rossi:
Direi di non fissarsi troppo sulle tabelle ufficiali e di considerare invece i sintomi principali della malattia.
I tre sintomi cardine sono: la diminuzione del tono dell'umore, l'apatia, l'anedonia.
La diminuzione del tono dell'umore porta il paziente ad essere giù di morale, triste, incapace di provare felicità; vede il futuro in nero, senza speranza, e se pensa ad avvenimenti passati prova sensi di rimpianto o di rimorso. Il paziente può arrivare a pensare che morirà o avrà una grave malattia e talora proietta questi timori anche sui familiari.
L'atteggiamento pessimistico prevale su ogni altro sentimento.
L'apatia si caratterizza per una indifferenza verso l'ambiente circostante: il depresso non si cura della propria persona (pulizia, abbigliamento) ne' della casa, non riesce a provare alcun sentimento per la sofferenza o il dolore degli altri.
L'anedonia consiste nel non provare più piacere verso le proprie attività o i propri passatempi; il paziente non trova più desiderabili hobby e divertimenti che un tempo lo appassionavano; il lavoro e la routine quotidiana diventano un obbligo insopportabile. Già al mattino si sente male al pensiero della giornata da affrontare e migliora un poco verso sera, quando la giornata ormai è alle spalle.

Ressa:
Immagino vi siano vari tipi di depressione...Rossi:
Si. Per esempio nella distimia i sintomi depressivi sono, in genere, di intensità più lieve ma hanno un andamento cronico e fluttuante. Il paziente finisce con l'abituarsi al suo stato, tanto che spesso, se interrogato in merito, riferisce che quella è la sua natura "normale".
Nelle forme più gravi la depressione comporta un isolamento del soggetto con riduzione dei rapporti sociali e talora può associarsi a sintomi psicotici (deliri, allucinazioni).
Altre volte i sintomi depressivi non sono chiaramente espressi e vengono mascherati da una componente ansiosa o da molteplici sintomi somatici (depressione mascherata).
Un'altra classificazione molto utile in pratica divide la depressione in primaria (o endogena) e secondaria (o esogena).
La depressione primaria non è in relazione a cause apparenti mentre quella secondaria è provocata da malattie, farmaci, lutto o altro.

Ressa:
Ma è facile la diagnosi di depressione?
Ho letto da qualche parte che il medico di MG non riesce all'inizio ad individuare la depressione in circa il 50% dei casi [3].

Rossi:
In effetti i MMG solitamente non applicano i criteri diagnostici del DSM-IV perché richiedono tempo e possono essere complessi (o ritenuti tali). Il tempo è un fattore critico. In MG il tempo medio delle consultazioni si aggira su 8-12 minuti o meno e questo può rendere difficile la completa valutazione del paziente. Inoltre molti dei pazienti visti nell'ambulatorio del MMG presentano una depressione di intensità lieve-media che può non soddisfare i criteri del DSM-IV (cosiddetta depressione sottosoglia).La diagnosi è complicata dal fatto che molte volte la depressione non è dichiarata e il paziente si presenta con una sintomatologia prevalentemente ansiosa, con insonnia o con disturbi di tipo somatiforme di non facile inquadramento.

Ressa:
Questa storia dei medici che si lasciano scappare la diagnosi non mi piace...

Rossi:
C'è un altro aspetto però che ci può consolare: i MMG tendono a non sbagliare di fronte ad episodi di depressione maggiore e la diagnosi,di solito, viene comunque posta o sospettata nel corso delle visite successive [4].
In altri termini, la maggior parte dei pazienti depressi con cui si confronta il MMG non risponde in pieno ai criteri della nosografia classica, per cui di primo acchito possiamo anche non inquadrare correttamente il disturbo, però alla fine finiamo comunque col farlo.
D'altra parte lo sappiamo che in medicina generale ci dobbiamo spesso occupare di soggetti che trovano scarsa rappresentazione nei trattati, o non la trovano per nulla.

Ressa:
Come dobbiamo immaginarci la depressione?

Rossi:
E' utile pensare al nostro umore come ad un continuum che può andare dallo stato di benessere alla depressione grave, passando per gli stadi intermedi della tristezza parafisiologica (lutti, separazioni, ecc.), del disagio psichico e della depressione lieve, e con un andamento temporale variabile, da uno o pochi episodi nella vita, a riacutizzazioni frequenti, a uno stato cronico punteggiato da acuzie. Le varie forme di depressione vanno considerate momenti di una stessa malattia, con una gradazione di colori sia nella gravità che nel tempo.Ressa:
Si, ma allora come facciamo a diagnosticare la depressione?

Rossi:
Come s'è accennato intanto bisogna pensarci. Alcune volte essa è facilmente identificabile, altre volte lo è meno. Condizioni che possono indirizzare il medico sono precedenti episodi depressivi o familiarità per depressione, un dolore cronico che non trova spiegazioni organiche (il paziente che lamenta dolori dappertutto è una tipologia abbastanza conosciuta dal MMG), sintomi strani e inesplicabili, una storia di frequenti consultazioni mediche, di numerosi esami laboratoristici e strumentali sempre negativi.

Ressa:
Esistono dei questionari strutturati per facilitare la diagnosi?

Rossi:
Esistono ma sono ampiamente sottoutilizzati sia per la scarsa abitudine a adoperare questi strumenti da parte del MMG sia perché troppo ridondanti di voci.
Alcuni autori [5] hanno proposto un test di screening di sole due domande (tabella 2). Se la risposta è negativa ad entrambe le domande è improbabile che il paziente sia depresso, se è positiva ad una o a tutte e due, è necessario approfondire l'anamnesi alla ricerca di altri sintomi che possano confermare il sospetto. Il test ha dimostrato di essere efficace e affidabile nell'individuare molti casi di depressione [6]. Per entrambe le risposte positive la sensibilità è del 97% e la specificità del 67%. Il vantaggio del test è soprattutto quello di escludere una depressione: nello studio citato solo un paziente su 264 che avevano risposto negativamente ad entrambe le domande risultò essere depresso.Le due domande sono:
1) Durante il mese scorso sei stato giù di morale, triste, senza speranza, depresso?
2) Durante il mese scorso ti è capitato di non provare piacere nelle cose che fai o nei tuoi passatempi preferiti?

Ressa:
Meno male! Una tabella semplice semplice. Mi sembra che il vantaggio di questo approccio sia anche un altro: è utilizzabile dai medici pratici che con due facili domande già possono orientarsi.

Rossi:
Bisogna fare attenzione a due pericoli: da una parte non riconoscere il depresso e dall'altra non attribuire alla depressione sintomi difficilmente spiegabili che potrebbero nascondere una patologia organica (sovradiagnosi). Vanno sempre ricercate cause come l'anemia, le neoplasie, l'ipotiroidismo, l'alcolismo. Da considerare inoltre che vi sono numerose malattie che possono portare a sintomi depressivi (infarto, tumori, dolore cronico, morbo di Parkinson, diabete, sindrome da fatica cronica, ecc.).Ressa:
Una volta diagnosticata la depressione bisogna stabilirne la gravità

Rossi:
Nelle forme lievi il paziente può ancora provare piacere in alcune occupazioni, manca il senso di colpa, riesce ancora ad affrontare il lavoro e le attività quotidiane, il futuro non è angosciante; l'umore depresso può non essere presente per tutta la giornata. Al contrario nelle forme più gravi la depressione dell'umore è costante, il paziente si sente infelice per tutto il giorno, con sensi di colpa, non riesce a provare alcun piacere nelle occupazioni che prima lo interessavano, è indifferente ai sentimenti degli altri.
Nel valutare la gravità del disturbo depressivo è importante soprattutto individuare il rischio di suicidio. I principali fattori associati ad un aumentato rischio suicidiario sono:
Paziente che afferma di non avere alternative o futuro ("per me non c'è più niente da fare")
Importanti disturbi del sonno
Assenza di occupazioni e hobby
Condizioni fisiche scadute
Gravi malattie associate
Solitudine
Alcolismo
Disoccupazione
Pregressi tentativi di suicidio
Maschi > 65 anni
Ressa:
Quando mi trovo di fronte ad un depresso sono sempre sfiorato dal dubbio: ma devo chiedere direttamente se ha mai pensato al suicidio o devo arrivarci con un lungo giorno di parole?

Rossi:
Gli psichiatri consigliano di chiedere esplicitamente al paziente se desidera la morte e se ha mai pensato al suicidio. Non solo è sbagliato non indagare in tal senso, ma il paziente, se interrogato su aspetti che non osa esprimere, si sentirà meglio nel confessarli al medico, trovando una figura che lo comprende e che sente disposta ad aiutarlo.

Ressa:

Chi inviare allo specialista?

Rossi:
Va richiesta una consulenza psichiatrica nei seguenti casi:
· pazienti affetti da depressione grave
· pazienti a rischio di suicidio
· pazienti non responders ad una adeguata (per dosi e tempi di somministrazione) terapia farmacologica

Ressa:
Cosa ci puoi dire circa la depressione nell'anziano?Rossi:
Nell'anziano la depressione è molto frequente. Viene riportata una prevalenza del 15-20%; negli anziani istituzionalizzati si può arrivare fino al 40%. I fattori che possono provocare o giustificare una depressione, nell'anziano, sono molti: perdita dei familiari, solitudine, problemi economici e assistenziali, coesistenza di patologie gravi e invalidanti, riduzione dell'autonomia fisica, preoccupazione per quello che potrebbe succedere, ecc.
Anche molti farmaci, che gli anziani usano frequentemente, possono provocare depressione:
Beta-bloccanti
Digitale
Tiazidici
Nifedipina
Flunarizina
Cimetidina
Metoclopramide
Steroidi
Antiparkinsoniani
Antipsicotici
Contraccettivi orali
Indometacina
FANS
Antitubercolari
Come vedi la lista è molto folta.
Ressa:
Purtroppo nell'anziano la depressione rischia di essere considerata quasi fisiologica, una risposta normale alle malattie, e quindi di non essere trattata. Qualche volta il medico, pur diagnosticandola, non la tratta per paura degli effetti collaterali dei farmaci oppure perché il paziente è in politerapia per varie patologie e aggiungere altre medicine può creare problemi di compliance o di corretta somministrazione (soprattutto se non ci sono familiari che garantiscono un'assistenza adeguata).

Rossi:
Altre volte la depressione dell'anziano può essere scambiata per demenza, soprattutto nelle fasi iniziali. Nella demenza, però, i sintomi cognitivi sono a comparsa più lenta, nella depressione compaiono bruscamente. Il criterio forte, tuttavia, è la risposta alla terapia: i farmaci antidepressivi migliorano i sintomi cognitivi nella depressione ma non nella demenza.
Va sempre tenuto a mente che la depressione nell'anziano potrebbe essere la spia di una sottostante carenza di folati e/o vitamina B12 (abbastanza facile a verificarsi se il paziente vive da solo o ha carenze alimentari) oppure di un ipotiroidismo. Vale quindi la pena, prima di instaurare una qualsiasi terapia di indagare in tal senso.

Ressa:
Una provocazione: bisogna sempre somministrare gli antidepressivi?Rossi:
Generalmente la depressione richiede un trattamento farmacologico quando persiste per più di 15-20 giorni e se si manifesta in forma medio-grave. La probabilità di risposta ai farmaci è più elevata qualora si tratti di una depressione non reattiva (o endogena), mentre la depressione reattiva a fattori esterni (o esogena) risponde in maniera minore e variabile.
Per la verità alcuni ricercatori sono arrivati a sostenere che gli studi esistenti non confermano un vantaggio clinico significativo degli antidepressivi sul placebo e che non esistono dati convincenti che la terapia migliora gli outcomes a lungo termine e riduce i suicidi,per cui il loro uso dovrebbe essere riconsiderato [25]. Francamente mi sembra una posizione estrema: infatti questi autori sono stati criticati per aver interpretato " a modo loro" gli studi esistenti. A mio avviso non sarebbe corretto non somministrare farmaci nelle forme gravi di depressione,

Ressa:
E nelle manifestazioni meno gravi?

Rossi:
Nelle forme lievi invece può essere indicato non somministrare antidepressivi e rivedere il paziente a distanza di circa 10-15 giorni perché spesso la sintomatologia tende a regredire [9]. In questi casi la somministrazione di antidepressivi non è raccomandata perché il rapporto rischio/beneficio non sarebbe favorevole [9] mentre può essere utile consigliare attività fisica di tipo aerobico [21].
Negli studi clinici, attuati di solito in pazienti con depressione maggiore, si ha un tasso di risposta ad un antidepressivo di circa il 50-60%. Tuttavia la percentuale di risposta può arrivare all'80% perché chi non risponde ad un farmaco può rispondere ad uno diverso [7].Ressa:
Quali antidepressivi usare?

Rossi:
Se il paziente, in passato, ha risposto ad un farmaco, è probabile che risponda ad esso positivamente. Se un paziente

non risponde ad un farmaco, può rispondere ad uno diverso della stessa classe o di una classe diversa.
Ressa:
Conviene che il medico di Medicina Generale prenda dimestichezza con pochi farmaci (per esempio un paio di triciclici e un paio di inibitori selettivi della serotonina) e impari a conoscerne i dosaggi e gli effetti collaterali. Inoltre è opportuno evitare l'associazione di due antidepressivi diversi. Se vi è una componente ansiosa è preferibile, almeno in prima battuta, usare un antidepressivo ad attività sedativa piuttosto che associare una benzodiazepina.

Rossi:
Tuttavia non si deve dimenticare che sulla depressione sembra essere molto efficace anche il placebo [10]. Una revisione sull'argomento sottolinea che la risposta al placebo è molto variabile ma spesso sostanziale e correlata in maniera significativa con l'anno di pubblicazione dello studio, aumentando negli anni recenti [12].

Ressa:
Passiamo rapidamente in rassegna gli antidepressivi...Rossi:
Gli antidepressivi triciclici agiscono inibendo la ricaptazione della nord-adrenalina e della serotonina. Hanno un'efficacia paragonabile a quella degli inibitori della serotonina (SSRI) ma probabilmente sono meno tollerati [8], specialmente negli anziani. Alcuni li sconsigliano dopo i 50 anni. All'inizio i triciclici necessitano di una titolazione graduale fino a raggiungere la dose terapeutica. Tra gli effetti collaterali dei triciclici vanno segnalati la ritenzione urinaria, la stipsi, la secchezza delle fauci, l'offuscamento visivo, l'ipotensione posturale. Sono controindicati nei casi di glaucoma, ipertrofia prostatica, cardiopatia ichemica, scompenso cardiaco congestizio, turbe del ritmo e della conduzione cardiaca, ipertensione, epilessia, ipertiroidismo, diabete, epatopatie, morbo di Parkinson, stipsi cronica. Inoltre possono avere una interazione negativa con vari farmaci, soprattutto quelli cardiovascolari, molto usati negli anziani.
Sotto sono riassunte le caratteristiche dei triciclici principali:

Amitriptilina
Dosi in mg: 50-300
Attività: prevalentemente sedativa
Somministrazione: serale

Imipramina
Dosi in mg: 75-300
Attività: prevalentemente attivante
Somministrazione: mattutina

Clomipramina
Dosi in mg: 75-300
Attività: intermedia
Ressa:
E i cosiddetti SSRI?

Rossi:
Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono attualmente considerati i farmaci di prima scelta perché sono efficaci come i triciclici ma hanno meno effetti collaterali [8,9]; tuttavia anche per gli SSRI sono possibili interazioni con vari farmaci. Non richiedono titolazione e di solito si somministrano una sola volta al giorno per cui offrono una migliore compliance e minori rischi di sottodosaggio. Sono relativamente sicuri in caso di sovradosaggio. Gli effetti collaterali più frequenti sono di tipo gastroenterico (nausea e diarrea); altri effetti possibili sono nervosismo, cefalea, insonnia, astenia, disturbi della sfera sessuale. Le controindicazioni sono poche, essenzialmente rappresentate da gravi gastriti e da ulcera peptica. Infatti con l'uso degli SSRI sono stati segnalati casi di emorragia gastrointestinale per cui è utile evitare o comunque attentamente considerare la necessità dell'uso di questi farmaci nei soggetti con pregressa ulcera od emorragia gastrointestinale, in chi usa cronicamente aspirina, FANS o warfarin, in chi ha una coagulopatia. Utile inoltre un controllo delle piastrine. In effetti queste avvertenze sono presenti nelle schede tecniche dei vari SSRI.

Sotto sono riassunte le principali caratteristiche degli SSRI più usati:

Fluvoxamina
Dosi in mg: 50-150
Attività: prevalentemente sedativa

Paroxetina
Dosi in mg: 20-40
Attività: intermedia

Fluoxetina
Dosi in mg: 20-40
Attività: moderatamente attivante

Sertralina
Dosi in mg: 50-100
Attvità: moderatamente attivante

Citalopram

Dosi in mg: 20-40
Attività: moderatamente attivante

Ressa:
Ci sono altri antidepressivi?Rossi:
Altri antidepressivi usati sono la venlafaxina, la mirtazapina e il trazodone. La venlaflaxina inibisce la ricaptazione sia della serotonina che della noradrenalina e secondo alcuni potrebbe essere, in qualche paziente, più efficace degli SSRI [7]. La mirtazapina ha un buon effetto sedativo per cui viene preferita se alla depressione si associano insonnia o agitazione. Il trazodone viene di solito consigliato in associazione ad un SSRI se quest'ultimo provoca disturbi del sonno.
Vi sono altri farmaci proposti per la cura della depressione: la s-adenosimetionina (Same), per la quale non esistono dimostrazioni convincenti che sia superiore al placebo e l'iperico (o erba di San Giovanni), che sembra essere più efficace del placebo, almeno nel breve periodo e nella depressione lieve-moderata [10,11, 19].
Una revisione Cochrane conclude che vi sono evidenze circa la superiorità dell'erba di San Giovanni sul placebo, mentre la sua efficacia sembra simile a quella dei farmaci antidepressivi, ma con minori effetti collaterali [20].

Ressa:
Ho letto qualcosa circa l'uso degli antidepressivi nei bambini e negli adolescenti e mi pare ci sia una grossa polemica perché non sarebbero stati pubblicati studi con risultati negativi, o qualcosa del genere...

Rossi:
Si, è così, c'è stata qualche turbolenza nella comunità scientifica internazionale. Non vale la pena ripercorrere tutte le tappe della questione, basti ricordare che recentemente l'FDA ha richiamato l'attenzione degli operatori sanitari circa la possibilità che alcuni farmaci antidepressivi possano aumentare il rischio di suicidio negli adolescenti affetti da depressione [18, 23]. Successivamente la stessa FDA è stata criticata per aver accettato modifiche delle schede tecniche dei farmaci in questione più deboli rispetto a quelle proposte in origine [22].Comunque è utile ricordare che l'uso degli antidepressivi al di sotto dei 18 anni deve essere considerato "off label" [23,24].
Rimando all'appendice in calce al capitolo per altri particolari.Ressa.
Parlaci del vecchio litico. E' ancora usato?

Rossi:
Il litio è di solito un farmaco usato sotto supervisione specialistica e con un’indicazione ben precisa: profilassi degli episodi maniacali nel disturbo bipolare. Compito del MMG è soprattutto quello di monitorare la terapia: si deve eseguire un controllo della litiemia, all’inizio una volta ogni 7-10 giorni, in seguito ogni 20-30 giorni per i primi mesi; successivamente può essere sufficiente un controllo ogni 90-120 giorni. I livelli ottimali di litemia sono compresi tra 0,6 e 1,2 mEq/L. Una volta all’anno è opportuno controllare emocromo, funzionalità renale ed epatica, ormoni tiroidei. Controindicazioni al litio sono la gravidanza, l’ipotiroidismo, le aritmie, ’insufficienza renale e l’epilessia.

Ressa:
Quanto deve durare la terapia antidepressiva?

Rossi:
La terapia di attacco dura di solito 2-3 mesi, seguita da una terapia (cosiddetta di consolidamento) di altri 3-4 mesi. Il mantenimento va deciso caso per caso; generalmente si continua per altri 6 mesi da quando il paziente è diventato asintomatico.In alcuni casi il rischio di recidive è molto elevato: in queste circostanze alcuni sostengono la necessità di una terapia a lungo termine (3-4 anni?). Una meta-analisi suggerisce che la terapia prolungata riduce il rischio di recidiva [16].Un altro studio [26], peraltro su casistica limitata, evidenzia che negli anziani una terapia di mantenimento di due anni con un SSRI (ma non con altre opzioni che non prevedano la via farmacologica) riduce il tasso di ricadute. I fattori associati ad un aumentato rischio di recidiva sono:
Esordio prima dei 25 anni o dopo i 60 anni
Familiarità per disturbo depressivo
Depressione grave
Due o più recidive in un anno

Ressa:
Cosa fare nei pazienti che non rispondono ad un farmaco?

Rossi:
Nello studio STAR D pazienti che non avevano risposto al citalopram hanno avuto beneficio (per la verità in una percentuale di 1 ogni 3-4 non responders) dalla sostituzione con bupropione, sertralina o venlafaxina oppure dalla aggiunta al citalopram di bupropione o buspirone. Si trattava in oltre il 70% dei casi di pazienti con depressione maggiore non psicotica recidivante in media da 16-17 anni [27,28].Ressa:
Abbiamo visto che in MG si vedono di solito casi medio-lievi.
Ma allora i depressi curati dai Medici di Medicina Generale sono diversi dai depressi visti dallo specialista?

Rossi:
Direi di si, almeno in linea generale. Tra l'altro vi sono pochi studi effettuati nel nostro contesto. I nostri pazienti molto spesso soffrono di depressione lieve mentre gli studi principali sulla depressione riguardano pazienti affetti da disturbo maggiore. La depressione lieve, in un'elevata percentuale di casi, tende a migliorare o a guarire spontaneamente nel giro di qualche settimana o qualche mese. Tuttavia vi possono essere delle recidive e alcuni casi possono andare incontro a cronicizzazione. La diagnosi non viene fatta spesso di primo acchito, ma è stato dimostrato che l'utilizzo di

questionari per lo screening sistematico della depressione non riesce a migliorare le performances dei medici [14]. Però tenuto conto che molti di questi pazienti migliorano o guariscono spontaneamente la cosa non dovrebbe provocare eccessivi guai, anche perché comunque l'inquadramento, prima o poi, riusciamo a farlo.
Vi sono anche studi che suggeriscono che le differenze di esito tra gestione specialistica e gestione del MMG sono esigue [15]: dopo 16 settimane di terapia la percentuale di guarigione (determinata secondo la scala di Hamilton) era del 58% per i pazienti seguiti dallo specialista e del 48% per i pazienti seguiti dal MMG.

Ressa:
Quindi se ho capito bene molti dei depressi che vediamo noi potrebbero non aver bisogno di farmaci?Rossi:
Non esistono a tutt'oggi prove convincenti della utilità di una terapia con farmaci antidepressivi nelle forme lievi [29], che sono la maggioranza di quelle viste in MG. E' anche vero che la maggior parte di questi pazienti preferisce un counselling da parte del MMG piuttosto che la semplice somministrazione di un farmaco. Anche se la maggior parte dei MMG non ha una preparazione adeguata per affrontare un counselling strutturato quasi sempre è sufficiente avere un atteggiamento empatico e di ascolto. La base del counselling è in ogni caso sempre l'ascolto, evitando di dare consigli diretti. Il fine ultimo è quello di consentire al paziente di pensare alle proprie difficoltà e di costruirsi un senso di quello che gli sta succedendo. Una meta-analisi di studi effettuati nella medicina di base inglese [17] suggerisce che il counselling è più efficace delle cure usuali nel migliorare i sintomi depressivi a 1-6 mesi di distanza. Nelle forme lievi e moderate può essere utile consigliare anche la pratica di attività fisiche di tipo aerobico [21].

Ressa:
Confesso che qualche volta ricorro al placebo...

Rossi:
Nel quadro d'insieme che abbiamo appena tratteggiato l'abitudine del MMG di prescrivere terapie di non provata efficacia (a scopo placebo) può ritenersi giustificata, soprattutto se accompagnata da una adeguata disponibilità ad ascoltare il paziente. Questo approccio è accettabile (purché il medico sia consapevole che sta usando un placebo) perché sfrutta il fattore tempo. Anche l'abitudine del MMG di prescrivere un antidepressivo per qualche settimana per sfruttare unicamente l'effetto sintomatico può essere ragionevole perché permette di lasciar passare quel lasso di tempo che può essere sufficiente per la risoluzione spontanea del disturbo.
In ogni caso i pazienti vanno attentamente seguiti per identificare e trattare farmacologicamente quelli che tendono a peggiorare o a cronicizzare.Però va tenuto sempre presente che counselling e psicoterapia da soli non sono efficaci nelle depressioni psicotiche gravi con rischio suicidiario. In queste forme è necessaria la terapia farmacologica e consigliabile la supervisione dello specialista.Ressa:
Cosa puoi dirci circa i rapporti tra depressione e malattie cardiovascolari?

Rossi:
E' un argomento molto complesso. Da una parte esistono evidenze che lo stato psicologico è un importante fattore che può influenzare lo stato di salute generale e il rischio cardiovascolare (come per esempio ha dimostrato lo studio INTERHEART), dall'altra la depressione è particolarmente frequente nei soggetti che hanno avuto un evento cardiaco acuto come l'infarto, soprattuto nei primi mesi. Vale quindi la pena di tener conto di una eventuale depressione quando si valuta il rischio cardiovascolare di un paziente...

Ressa:
E anche di valutare se esiste uno stato depressivo in un cardiopatico...

Rossi:
Giusto. Per quanto non ci siano dimostrazioni che trattando la depressione si riducono gli eventi cardiovascolari è ovvio che si riesce comunque a migliorare la qualità di vita del paziente. Inoltre la presenza di depressione potrebbe portare ad una scarsa compliance del soggetto verso i trattamenti prescritti e questo influenza sicuramente gli esiti.

Ressa:
Quali sono i farmaci anidepressivi che si possono usare nei cardiopatici?

Rossi:
Mi rifaccio alle linee guida NICE del 2006: i triclici hanno dalla loro possibili effetti cardiovascolari e quindi, se possibile, meglio evitarli. Tra gli SSRI la sertralina è il farmaco consigliato. Anche la venflaxina va usata con cautela e, se proprio la si deve prescrivere, è necessario controllare la pressione arteriosa e l'elettrocardiogramma.

Ressa:
E il litio?

Rossi:
Se si ritiene di usarlo bisogna prima eseguire un elettrocardiogramma.

Ressa:
Come possiamo concludere questo capitolo sulla depressione?

Rossi:
Sotto ho riassunto alcuni consigli pratici e alcune informazioni da dare al paziente depresso

1) La depressione è una malattia e non è una colpa, come il diabete o l'ipertensione

2) Se si rendessero necessarie, esistono terapie farmacologiche in grado di combattere la malattia

3) I disturbi fisici possono essere legati alla depressione

4) I farmaci vanno assunti ogni giorno e il miglioramento si evidenzia dopo 2-4 settimane
Nei primi 7-10 giorni di terapia vi possono esere effetti collaterali che di solito tendono a ridursi col tempo

5) Non sospendere il farmaco di propria iniziativa ma sentire sempre il parere del medico

6) Il farmaco va continuato per almeno 6 mesi dopo il miglioramento ma possono essere necessarie terapie più prolungate

7) Ci possono essere delle recidive: il paziente e la famiglia devono essere preparati a cogliere e riferire i primi segni

8) Consigli a buon mercato tipo “devi reagire, devi uscire, devi farti forza, devi mangiare” fanno sentire peggio il paziente e non portano a nessun beneficio

9) Una spiegazione non corretta ma comprensibile per il paziente può essere questa: “Come al diabetico manca l’insulina al depresso mancano certe sostanze chimiche nel cervello e i farmaci servono a ripristinarli”
BIBLIOGRAFIA

1. Blacker Cv et al. Depressive disorder in primary care. Br J Psychiatry 1987 ;150 :737-751
2. Sylvia Wassertheil-Smoller S. et al. Depression and Cardiovascular Sequelae in Postmenopausal Women. The Women's Health Initiative (WHI). Arch Intern Med. 2004; 164:289-298.
3. Freeling P et al. Unrecognised depression in general practice. BMJ 1985; 290:1880-1883
4. Drug and Therapeutics Bulletin. Edizione Italiana. Volume 12, n.8, anno 2003: 60-64. Depressione lieve nella Medicina Generale: tempo di ripensamenti?
5. Whooley MA et al. Managing depression in medical outpatients. N Engl J Med 2000; 343:1942-1950
6. Arrol B et al. Screening for depression in primary care with two verbally asked questions: cross sectional study. BMJ 2003; 327:1144-1146
7. Farmaci per i disturbi psichiatrici. From The Medical Letter Treatment Guidelines. Edizione Italiana, volume 2, numero 1; gennaio 2004
8. Mac Gillivray S et al. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 362:1014-1017
9. Depression: NICE guidance (december 2003). Sito internet: www.nice.org.uk
10. Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum Perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder. A randomized controlled trial. JAMA 2002; 287:1807-1814
11. Shelton RC et al. JAMA 2001; 285:1978
12.Walsh BT et al. Placebo response in Studies of Major Depression. JAMA 2002;287:1840-1847
13. Simon GE et al. Outcomes of recognized and unrecognized depression in an international primary care study. Gen Hosp Psychiatry 1999; 21:97-105
14. Gilbody SM et al. Routinely administred questionnaires for depression and ansiety: systematic review. BMJ 2001; 322:406-409
15. Scott AI et al. Edinburgh primary care depression study: treatment, outcome, patient satisfaction and cost after 16 weeks. BMJ 1992; 304:883-887
16. Geddes JR et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; 361: 653
17. Bower P et al. The clinical effectiveness of counseling in primay care : a systematic review and meta-analysis. Psychol Med 2003; 33:203-215
18. Medscape Medical News 2004 Sept 15. Antidepressants Need Stronger Pediatric Use Warnings, Advisory Panel Concludes. www.medscape.com
19. Szegedi A et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. BMJ 2005 Mar 5; 330:503
20. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4. Art. No.: CD000448. DOI: 10.1002/14651858.CD000448.pub3.
21. Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression. Efficacy and dose response. Am J Prev Med 2005;28: 1-8.
22.Lenzer J. FDA accepts weakened antidepressant warning. BMJ 2005 Mar 19; 330: 620
23. Focus. Bollettino di Farmacovigilanza. Numero 39, novembre 2004. In: www.sfm.univr.it
24. Dialogo sui Farmaci. 2005; 2:68
25. Moncrieff J et al. Efficacy of antidepressants in adults. BMJ 2005 Jul 16; 331: 155-157
26. Reynolds CF et al. Maintenance Treatment of Major Depression in Old Age. N Engl J Med 2006 Mar 16; 354:1130-1138
27. Rush AJ et al. for the STAR D Study Team. Bupropion-SR, Sertraline, or Venlafaxine-XR after Failure of SSRIs for Depression. N Engl J Med 2006 Mar 23; 354:1231-1242
28.Trivedi MH et al. for the STAR D Study Team. Medication Augmentation after the Failure of SSRIs for Depression. N Engl J Med 2006 Mar 23; 354: 1243-1252
29. Fournier JC et al. Antidepressant Drug Effects and Depression Severity. A Patient-Level. Meta-analysis. JAMA 2010 Jan 6;303:47-53.

APPENDICE. ANTIDEPRESSIVI E RISCHIO DI SUICIDIO

La querelle circa il possibile aumento del rischio di suicidio associato all'uso degli antidepressivi e in particolare degli SSRI (inibitori selettivi del reuptake della serotonina) non è nuova.
Nel 2005 tre studi pubblicati dal BMJ non avevano consentito di trarre conclusioni certe [1,2,3].
Una revisione sistematica di RCT [1] in cui gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina erano stati paragonati a placebo o ad altre terapie (702 RCT per oltre 87.000 pazienti) aveva trovato che l'uso degli SSRI era associato ad un rischio doppio di suicidio o di tentativi non riusciti di suicidio rispetto al placebo o ad altri trattamenti diversi dai triciclici ma non c'erano differenze tra SSRI e triciclici. Tuttavia gli autori avvertivano che gli studi esaminati potevano avere numerose limitazioni e non stimare correttamente il rischio.
Una seconda meta-analisi [2] che aveva considerato anche trials non pubblicati (477 trials per un totale di 40.000 pazienti) concludeva che non possono essere esclusi nè importanti benefici degli SSRI rispetto al placebo nè importanti pericoli di aumento del rischio di suicidio: vi è una certa evidenza di aumento del rischio di autolesionismo non fatale, ma nessuna prova di un aumento dei suicidi; comunque la durata degli studi è troppo breve per poter arrivare a dati definitivi circa gli effetti a lungo termine.
In un terzo studio [3], di tipo caso-controllo, con una coorte di oltre 146.000 pazienti, si suggeriva che chi usa SSRRI non ha un rischio suicidario superiore a chi usa triciclici, ma risulta una evidenza debole che questo rischio possa essere aumentato nei pazienti più giovani (età < 18 anni).
Nel 2005 l'EMEA dava mandato ad un comitato di esperti di esaminare il profilo di sicurezza degli SSRI ed SNRI. Il comitato concludeva che questi farmaci non devono essere usati nei bambini e negli adolescenti, eccetto che per le indicazioni approvate per queste età, in quanto vi può essere un aumento dei comportamenti aggressivi e di tendenza al suicidio rispetto al placebo [4].Tuttavia una metanalisi recente di RCT concludeva che nei bambini il rischio di tentato suicidio è inferiore ai benefici ottenibili con gli antidepressivi [11].
Sempre nel 2005 la rivista elettronica BMC Medicine pubblicava uno studio norvegese su 1.500 pazienti da cui sarebbe risultato che la paroxetina aumentava il rischio di suicidio rispetto al placebo [5]. La ditta produttrice del farmaco contestò lo studio affermando che si trattava di dati vecchi di 15 anni mentre l'EMEA, dopo aver esaminato la documentazione disponibile sul farmaco, riaffermava il profilo favorevole di paroxetina nel trattare depressione e disturbi correlati all'ansia.
La stessa EMEA nel 2006 autorizzava l'uso di fluoxetina nei bambini e negli adolescenti ma solo in caso di fallimento della psicoterapia (almeno 4-6 sedute); la dose iniziale deve essere di 10 mg da aumentare eventualmente a 20 mg/die; se non ci sono benefici clinici dopo 9 settimane il trattamento deve essere riconsiderato [9].
Ma la storia non è finita qui perchè la ditta produttrice di paroxetina, nel marzo 2006, ha informato la FDA dei risultati di una sua analisi sui dati a sua disposizione affermando testualmente. " Negli adulti con MDD (major depressive disease) vi è un incremento statisticamente significativo dei comportamenti suicidiari nei pazienti trattati con paroxetina rispetto al placebo" [6]. In seguito la stessa ditta inviava una lettera ai medici in cui si sottolineava che è difficile stabilire una relazione di tipo causa-effetto tra paroxetina e suicidio negli adulti a causa del numero esiguo degli eventi , della natura retrospettiva dell'analisi e della presenza di possibili fattori di confondimento associati ai sintomi stessi della malattia trattata.
Uno studio caso-controllo [7] riapre di nuovo la contesa arrivando a suggerire (sappiamo che le evidenze derivanti dagli studi caso-controllo vanno prese con molta cautela) che gli SSRI sono associati ad un aumento del rischio di suicidio negli anziani.
Un altro contributo alla vicenda [8] rende ancora più intricata la questione: i dati epidemiologici sarebbero a favore dell'uso degli SSRI perchè, dalla loro commercializzazione, la frequenza di suicidi non solo non è aumentata ma si è progressivamente ridotta, negli USA, mentre era rimasta sostanzialmente stabile nei 15 anni precedenti. E' possibile che questa riduzione sia dovuta non all'uso degli SSRI ma per esempio al miglioramento in genere dei servizi psichiatrici oppure a qualche altro fattore che non conosciamo? Difficile a dirsi anche se non lo possiamo escludere. Sta di fatto che l'associazione tra riduzione dei suicidi e prescrizione degli SSRI è molto suggestiva. Gli autori comunque sono prudenti: anche se i loro risultati indicano che l'introduzione di questi farmaci nel mercato ha contribuito a ridurre la frequenza di suicidi negli USA non escludono che in piccole sottopopolazioni di pazienti possano invece aumentare tale rischio.
Da ricordare anche uno studio di coorte su oltre 15.000 soggetti il quale suggerisce da una parte un aumento dei tentativi di suicido in chi usa antidepressivi ma dall'altra una riduzione significativa dei suicidi riusciti e della mortalità totale per riduzione delle morti cardio-cerebrovascolari durante la terapia con SSRI [10], due studi osservazionali che evidenziano come il rischio di suicidio sia maggiore prima che dopo l'inizio della terapia [12,13] e una rivalutazione dei trials pediatrici [14] che avanza il dubbio che le stime dei tentativi di suicidio effettuate a suo tempo dalla FDA siano errate per eccesso. Continuano comunque ad essere pubblicati lavori su questo argomento: così uno studio osservazionale, peraltro criticato, suggerisce che negli USA e in Danimarca la riduzione delle prescrizioni di SSRI avvenuta dopo l'alert della FDA risulterebbe associata ad un contemporaneao aumento dei suicidi nei giovani [15].
In attesa di nuovi sviluppi che portino ulteriori elementi per fare chiarezza come dovrebbe comportarsi il medico pratico? Due dovrebbero essere le regole a cui conformarsi.
La prima è quella di trattare con un antidepressivo solo chi ne ha effettivamente bisogno: spesso i pazienti visti nella pratica di tutti i giorni non soffrono di drepressione maggiore ma di un disturbo sotto-soglia legato a momentanee difficoltà in famiglia o nel lavoro oppure ad eventi stressanti (un lutto, una separazione, ecc.) in cui una modesta reazione depressiva è del tutto normale; può essere allora sufficiente il counseling, la disponibilità all'ascolto ed un attento monitoraggio in modo da cogliere subito eventuali peggioramenti che indichino la necessità di un trattamento farmacologico. La seconda regola è di seguire scrupolosamente i pazienti in trattamento con antidepressivi, soprattutto quelli più impegnativi.
Questi soggetti richiedono un' attenzione particolare sia da parte del medico che dei familiari che possono essere chiamati a collaborare con i sanitari.

AGGIORNAMENTO 2009

Secondo una metanalisi di RCT presentati alla FDA il rischio di suicidio nei pazienti in trattamento con antidepressivi è strettamente legato all'età: in chi ha meno di 25 anni tale rischio sembra simile a quello visto nei bambini e negli adolescenti. L'effetto degli antidepressivi sembra neutro o protettivo nei pazienti di 25-64 anni e decisamente protettivo negli anziani > 65 anni.

Stone M et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration. BMJ 2009 Aug 22;339:b2880
http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4767

REFERENZE

1. Fergusson D et al. BMJ 2005 Feb 19; 330:396
2. Gunnel D et al. BMJ 2005 Feb 19; 330:385
3. Martinez C et al. BMJ 2005 Feb 19; 330:389
4. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1709
5. http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1838
6. BMJ 2006 May 20;332:1175
7. Juurlink DM, et al. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. Am J Psychiatry 2006;163: 813-21
8. Licinio J et al. PLoS Med (Public Library of Science Medicine journal) 2006; 3:e190
9. BMJ 2006 Jun 17; 332:1407
10. Tiihonen J et al. Antidepressants and the Risk of Suicide, Attempted Suicide, and Overall Mortality in a Nationwide Cohort. Arch Gen Psychiatry. 2006 Dec; 63:1358-1367.
11. Bridge JA et al. Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. JAMA. 2007 Apr 18;297:1683-1696.
12. Simon GE and Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. Am J Psychiatry 2007 Jul; 164:1029-34.
13. Gibbons RD et al. Relationship between antidepressants and suicide attempts: An analysis of the Veterans Health Administration data sets. Am J Psychiatry 2007 Jul; 164:1044-9.
14. Posner K et al. Columbia Classification Algorithm of Suicide Assessment (C-CASA): Classification of suicidal events in the FDA's pediatric suicidal risk analysis of antidepressants. Am J Psychiatry 2007 Jul; 164:1035-43.
15. Gibbons RD et al. Early Evidence on the Effects of Regulators' Suicidality Warnings on SSRI Prescriptions and Suicide in Children and Adolescents. Am J Psychiatry 2007 Sept; 164:1356-1363.