

Depressi, o infelici e tristi; farmacoterapia o psicoterapia ?

La depressione costituisce un problema allarmante, di cui sembra essere in atto una vera e propria epidemia, destinata ad aggravarsi nei prossimi anni. Quella parte della psichiatria di origine nord-americana nota come “psichiatria biologica” ha inondato le riviste mediche con pubblicazioni che fanno sistematicamente riferimento ad un documento pubblicato dall’*Organizzazione Mondiale della Sanità* (OMS) nel 2012, che ha dedicato quell’*Anno della Salute Mentale* alla *Depressione: una Crisi Globale*. Secondo l’OMS, la depressione è stata nel 2000 la principale causa di disabilità in termini di *anni vissuti con disabilità*, ed è la quarta causa del *carico di malattia globale* nel 2000, con la previsione che essa salga al secondo posto nel 2020.

In questi documenti si fa riferimento alla depressione come *disturbo depressivo maggiore*, secondo i criteri del *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM) dell’*American Psychiatric Association*. Va notato che nello stesso documento dell’OMS, Mario Maj, allora Presidente della *World Psychiatric Association*, afferma che “è importante differenziare tra la normale tristezza e la depressione. In condizioni avverse, quali la morte di un parente, l’umiliazione personale specie in alcune culture, gli insuccessi, la perdita di stato sociale, le perdite economiche, una risposta psicologica è attesa ed è ovviamente normale. In queste circostanze, è l’assenza di una risposta psicologica che sarebbe anormale, come nel caso dell’*apatia* spesso incontrata nei soggetti con schizofrenia o alcuni disturbi della personalità. E’ pertanto importante differenziare tra la tristezza e la depressione, cioè tra una risposta “adattativa” ed una risposta “disfunzionale”, sebbene tale differenziazione sia spesso difficile.” Questa importante affermazione ed essenziale distinzione non ha trovato nei fatti adeguata applicazione.

Il termine generale di “depressione” è divenuto così il “disturbo depressivo maggiore”, i cui criteri diagnostici sono quelli del *Diagnostic and Statistic Manual* (DSM) dell’*American Psychiatric Association*. Per la diagnosi e per la valutazione della severità della depressione vengono inoltre comunemente impiegate, oltre ai criteri del DSM, varie scale psicometriche che portano a risultati diagnostici ancora più inclusivi. Il conseguente approccio neo-Kraepeliniano rende l’adattamento (fisiologico) ad eventi di vita stressanti un *disturbo mentale* (patologico, richiedente trattamento), senza distinzione tra situazioni reattive e la ben più rara (e grave) *depressione endogena o vitale*. La *tristezza* (emozione normale) diventa *depressione*, (patologica), richiedente trattamento.

Sono numerosi i critici del DSM, tra i quali spicca Allen Frances, che è stato a capo del gruppo di esperti che ha elaborato la quarta edizione del DSM, e che ha scritto nel 2013 un libro il cui titolo, tradotto in italiano suona come *Salvare i normali. La rivolta di un addetto ai lavori contro la diagnosi psichiatrica fuori controllo, il DSM5, le multinazionali farmaceutiche e la medicalizzazione della vita quotidiana*, titolo che parla da sé stesso.

Nel 2016 US la *Preventive Services Task Force* ha proposto per ogni adulto negli Stati Uniti lo screening per la depressione, seguito per coloro che ne risultano affetti dal trattamento e dal *follow up*. I criteri diagnostici sono ancora più inclusivi di quelli del DSM, e sono basati sull’uso di comuni scale psicometriche quali *Patient Health Questionnaire*, *Hospital Anxiety and Depression Scales*, *Geriatric Depression Scale* e *Edinburgh Postnatal Depression Scale*. In merito allo screening proposto dalla US Preventive Services Task Force, Allen Frances ha dichiarato : “Una buona intenzione, una pessima idea, che creerà un esercito di pseudo-pazienti mentre le persone veramente malate saranno colpevolmente lasciate da parte.”

La diagnosi di depressione sta così crescendo in maniera preoccupante, ed è accompagnata dalla corrispondentemente estesa e crescente prescrizione di farmaci antidepressivi (AD). Negli Stati Uniti, i dati del *National Center for Health Statistics* indicano che nel periodo 2005-8 gli AD costituiscono la terza prescrizione per tutte le fasce di età, sono i farmaci più comunemente assunti

dalle persone di 18-44 anni, il loro uso è salito dal 1988-94 al 2005-8 del 400 % per tutte le fasce di età, il 10% degli americani di più di 12 anni è in trattamento con AD, ed il 23 % delle donne di 40-59 anni di età è in trattamento con AD. In Gran Bretagna, l'analisi effettuata da *Quality Watch of the Health Foundation of the Nuffield Trust* indica un aumento della prescrizione da parte dei GP nel periodo 1998-2012 del 165 %. In Italia, il *Rapporto OSMED* dell'AIFA indica che nel 2015 una diagnosi di depressione è stata ricevuta dal 18,6 % delle donne e dal 9,0 % degli uomini (media 12,6 %); nel 29,0% dei casi hanno ricevuto una prescrizione di farmaci antidepressivi (per il 55,7% SSRI). In Italia i farmaci antidepressivi SSRI sono prescritti nel 55,7% dei casi di depressione diagnosticata, ed hanno largamente soppiantato i TCA (6,1%); la prescrizione di SNRI è del 13,8% e degli atipici del 13,5%. L'aderenza al trattamento è del 31,6%.

Riguardo la prescrizione degli SSRI nei giovani, a partire dal 2004, la FDA negli USA ed altri Enti Regolatori nazionali hanno reso obbligatorio l'avvertenza che questi farmaci aumentano il rischio suicidario nei bambini ed adolescenti. Ciononostante, l'uso di AD nei soggetti di età 0-19 anni nel periodo 2005 al 2012 è cresciuto del 26,1% negli USA, del 54,4% in UK, del 60,5 in Danimarca, del 17,6% in Olanda e del 49,2% in Germania.

E' comunemente ritenuto che la risposta avviene in circa 2/3 dei casi trattati, dopo un adeguato tempo di latenza; la prevalente prescrizione degli SSRI è ascritta alla loro efficacia accompagnata da una tollerabilità migliore di quella degli altri gruppi di antidepressivi. Ma è accertato che gli antidepressivi sono efficaci, seppure con questi limiti?

In merito, Irving Kirsch ha esaminato con tecniche meta-analitiche i dati pubblicati riguardanti l'efficacia degli SSRI, assieme a quelli relativi ai trials clinici in possesso degli *sponsors*. I risultati dimostrano chiaramente come con il crescere della severità della depressione determinata come punteggio alla scala di Hamilton all'inizio del trattamento, la grandezza dell'effetto dei farmaci antidepressivi è costante mentre si attenua progressivamente la grandezza dell'effetto placebo; l'effetto dei farmaci diventa significativo solo nei casi in cui la depressione è severa, mentre nei casi di depressione lieve e moderata non è distinguibile dall'effetto placebo.

Di grande rilevanza sono le iniziative di Thomas Insel, per lungo tempo direttore del *National Institute of Mental Health*, presso il quale è stato eseguito lo studio *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D)*. Iniziato nel 2000, della durata di 6 anni con un costo 35 milioni di dollari, è stato definito il più grande trial pragmatico per esaminare il trattamento del *disturbo depressivo maggiore* con la farmacoterapia e con la psicoterapia cognitivo-comportamentale, e per accertare se alcuni trattamenti siano efficaci per i pazienti per i quali il trattamento iniziale non sia stato efficace. I soggetti arruolati dovevano aver ricevuto la diagnosi di *disturbo depressivo maggiore* secondo i criteri del DSM, ed avere un punteggio alla scala di Hamilton di almeno 14 punti. Hanno inizialmente ricevuto un trattamento standard con *citalopram*. Se la risposta al *citalopram* era insufficiente, i pazienti venivano randomizzati a successivi *trials* con altri trattamenti (*switching*), incrementi di dose (*augmentation therapy*), ed all'associazione di più di un farmaco (*combination therapy*), o con la psicoterapia. Il criterio di valutazione principale (*primary outcome*) alla fine del trattamento era la scomparsa dei sintomi ed una riduzione del punteggio alla scala di Hamilton: il protocollo dello studio era privo di gruppi di controllo con placebo. I soggetti arruolati nello studio erano istituzionalizzati ed ambulatoriali provenienti dalla medicina generale, privi di sintomi psicotici. Lo studio si è concluso nel 2006, ed i risultati ottenuti sono disponibili dal 2008.

I risultati dello studio sono stati tanto deludenti da far intitolare una rassegna pubblicata: «*STAR*D. Revising conventional wisdom*». Al livello 1 con *citalopram* le remissioni erano il 30% (21% dei pazienti abbandonava il trattamento). I soggetti rimanenti che non avevano risposto, passavano al livello 2, con *switching* con *sertralina*, *bupropione* o *velafaxina*, e *add on* con *bupropione*, *buspirone* o psicoterapia: le remissioni erano il 25% e gli abbandoni il 30%. Al livello

3, dopo *switching* a *mirtazapina* e *nortriptilina*, e *add on* con litio o T3, le remissioni erano inferiori al 20% con 42% di abbandoni. I soggetti che non avevano risposto, venivano trattati con *tranilcipromina*, *venlafaxina* o *mirtazapina*. In totale, il 68% dei soggetti aveva abbandonato il trial; del 32% che lo aveva concluso, avevano risposto al trattamento il 70%.

L'efficacia degli antidepressivi appare decisamente limitata rispetto le attese; si può essere tranquillizzati riguardo la loro sicurezza? Gli SSRI sono ben tollerati, ed in generale causano effetti avversi (anticolinergici, antiadrenergici ed antistaminergici) meno pronunciati di quelli dei TCA. Causano però specifici effetti avversi che sono largamente sottovalutati, quali l'aumento del rischio suicidario nei bambini ed adolescenti, malformazioni dopo trattamento di donne gravide, disfunzioni sessuali nei soggetti di sesso maschile, sindrome da sospensione del trattamento, sanguinamento, ed altri ancora.

Appare quindi che per gli SSRI l'efficacia è stata enfatizzata e gli effetti avversi sono stati minimizzati, grazie a risultati dei trials clinici non pubblicamente accessibili, a *biases* da selezione dei dati pubblicati ed impiegati per la registrazione, a *outcomes* nei trials non realistici e clinicamente poco rilevanti, all'efficacia dimostrata solo contro placebo, all'esistenza di conflitti di interesse per gli sperimentatori, ed all'impiego di *scrittori ombra* per la pubblicazione dei risultati dei trials.

A causa di tutto ciò, il Regno Unito si è munito di un ente, il *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), che garantisce rigore ed indipendenza nella preparazione delle linee guida cui il sistema sanitario nazionale avrebbe poi dovuto attenersi. Il NICE ha steso ed aggiornato sistematicamente linee guida per il trattamento della depressione sulla base delle migliori evidenze scientifiche disponibili. Le stesse linee guida sono state alla base della realizzazione del progetto *Improving Access to Psychotherapy* (IAPT). Il progetto, iniziato una decina di anni fa, dotato di consistenti finanziamenti, ha messo in grado le strutture sanitarie territoriali e di comunità di realizzare un approccio chiamato di "intervento progressivo" (*stepped care*). Il primo livello di intervento per i soggetti con problemi di natura nota o sospettata di depressione è la presa in carico in maniera continuativa, con la valutazione, psico-educazione e supporto psicologico. Qualora questo intervento non sia risolutivo, vengono impiegati approcci di maggiore intensità, con ricorso alla psicoterapia; solo nel caso in cui tutto ciò non sia ancora risolutivo, viene fatto ricorso all'impiego di farmaci antidepressivi.

I risultati che si stanno accumulando nei circa dieci anni di realizzazione del progetto sono di grande interesse, in quanto il supporto psicologico e la psicoterapia, nei casi di depressione lieve o moderata, in confronto ai farmaci antidepressivi producono risultati uguali o superiori, più stabili nel tempo e con minori ricadute dopo la sospensione del trattamento, con il vantaggio aggiuntivo dell'assenza degli effetti avversi dei farmaci.

Il modello di intervento *stepped care* si dimostra vantaggioso in termini del rapporto tra i costi sanitari, ed i costi sociali ridotti dal più efficace intervento. Ulteriori aspetti rilevanti sono la riduzione dello stigma derivante dall'impiego di psicofarmaci, e l'*empowerment* delle persone che acquisiscono autodeterminazione e crescita nella capacità di affrontare situazioni di vita impegnative. E' in atto un'attenta identificazione della natura e della minima intensità degli interventi richiesti per ottenere una risposta ottimale.

I risultati che si stanno accumulando riguardo l'efficacia dei diversi interventi psicoterapeutici sono di particolare interesse. Tra quelli esaminati, la piena risposta alla terapia si manifesta in un *range* che va dal 58.4 per la *Computerized Cognitive Behavioural Therapy* al 38.5 del *Pure Self Help*, con valori intermedi per svariati altri approcci impiegati inclusa la psicoterapia cognitivo-comportamentale e ad orientamento psicodinamico, per le quali le metanalisi effettuate non indicano l'esistenza di differenze significative come anche per le varianti di recente generazione. E' possibile che con la disponibilità di un maggiore numero di studi possano

evidenziarsi significative differenze tra le diverse psicoterapie. In questo contesto, lo studio del minimo possibile intervento efficace appare di grande interesse, ed i risultati sin qui ottenuti dimostrano che la *Behavioural Activation* è altrettanto efficace della terapia cognitivo comportamentale con costi ridotti grazie anche all'impiego di operatori con formazione molto più limitata. Un approccio che sta ottenendo un crescente ed esteso impiego in questo senso è la pratica della *mindfulness*, cioè la meditazione di consapevolezza, integrata in vari modi negli approcci di psicoterapia attualmente più impiegati.

In Italia, alcune Regioni virtuose, quali Toscana ed Emilia Romagna, hanno già attivato la sperimentazioni di interventi simili nella salute territoriale; anche in Friuli Venezia Giulia è in fase di avvio la sperimentazione della presenza di una psicologa o psicologo nei gruppi di medici di medicina generale presenti nei distretti sanitari come previsto dalla recente riforma sanitaria.

Si stanno così realizzando percorsi di intervento più appropriati ed adeguati, che contribuiranno in maniera significativa ad attenuare i disagi sempre più frequenti causati dalle difficoltà derivanti dalla globalizzazione e delle crisi economiche che affliggono in maniera ricorrente sempre più estese fasce sociali e di età. Approcci di questa natura consentiranno alle persone l'acquisizione di migliori e più efficaci modalità di adattamento ad eventi di vita stressanti, senza che emozioni e stati d'animo normali quali l'infelicità e la tristezza vengano medicalizzati, in un preoccupante scenario di obbligata omogeneità di emozioni e comportamenti.

Riferimenti bibliografici:

Frances A. Saving Normal: An Insider's Revolt against Out-of-Control Psychiatric Diagnosis, DSM-5, Big Pharma, and the Medicalization of Ordinary Life. William Morrow & Company, New York (2014)

Giraldi T. Farmaci e Psicoterapia. Infelici, Tristi o Depressi. Il Mulino, Bologna (2016).

IAPT Annual Report. <http://content.digital.nhs.uk/catalogue/PUB19098/psyc-ther-ann-rep-2014-15.pdf>

NICE. Depression in Adults. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>

WHO. Depressione: Una Crisi Globale.

http://www.who.int/mental_health/management/depression/wfmh_paper_depression_wmhd_2012.pdf

Tullio Giraldi

Eminente Studioso di Farmacologia, già Professore Ordinario, presso la Facoltà di Medicina dell'Università di Trieste.

Professore di Psicologia Clinica e Psicofarmacologia, Corso di Laurea in Tecniche Psicologiche, Università di Trieste.

Visiting Professor nel Department of Social Science and Medicine, King's College, London.