

Maria Chiara Campanardi,¹ Nicoletta Bellato,¹ Giulio De Vivo,¹ Sara Nobili,¹ Edoardo Calzavara,² Valeria Senatori,³ Gaetana Muserra,⁴ Giancarlo Cerveri,⁵ Vincenzo Lolli,⁶ Paola Pennetta,⁷ Erica Magni⁸

¹UOC Farmacia Fatebenefratelli, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

²UOC Farmacia Ospedaliera Centralizzata, AOUP, Padova

³Centro Regionale di FarmacoVigilanza, ALISA della Regione Liguria, Genova

⁴Farmacia Casa di Cura La Madonnina, Milano

⁵Ospedale Maggiore di Lodi Distretti e Presidi Lodigiani, ASST Lodi

⁶UOC Farmacia Ospedale Madre Teresa di Calcutta, Schiavonia (Padova)

⁷Farmacia Azienda Ospedaliero-Universitaria "Ospedali Riuniti", Foggia

⁸ASP Istituti Milanese Martini e Stelline e Pio Albergo Trivulzio, Milano

Depressione e depressione maggiore resistente

Il disturbo depressivo è una sindrome clinica caratterizzata da anomalie nell'umore, nelle funzioni vegetative, cognitive e motorie ed è un grave problema di salute in tutto il mondo (il 16% della popolazione ne soffre). L'incidenza del disturbo è del 3% e la durata media di un singolo evento è di trenta settimane. La prevalenza della depressione è del 5% che equivale ad un totale di 350 milioni di malati in tutto il mondo. La percentuale più alta è relativa alle donne adulte (8%) rispetto a quelle giovani (6%).¹ Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2030 la depressione diventerà la malattia più diffusa dopo quelle cardiovascolari che occuperanno il primo posto.

Uno studio del Global Burden of Disease (GBD) ha fornito dati specifici sulla depressione in 195 paesi e ha rilevato che la percentuale di malati in tutto il mondo dal 1990 al 2017 è aumentata del 49,86% con previsione in incremento.² I continui casi in aumento si riflettono anche sull'economia sanitaria di tutti gli stati del mondo. Uno studio dell'OMS svolto in 36 nazioni ha previsto una spesa di mille miliardi per il 2030. Questi costi sono dovuti al fatto che gli investimenti sulla salute mentale rappresentano soltanto l'1% delle spese sanitarie totali nei paesi non sviluppati e il 5% in quelli più avanzati; questo si riflette in diagnosi non precoci e cure non efficienti. A questi aspetti bisogna aggiungere che la depressione aumenta il rischio di molteplici malattie croniche che gravano sulle strutture ospedaliere e la spesa sanitaria.

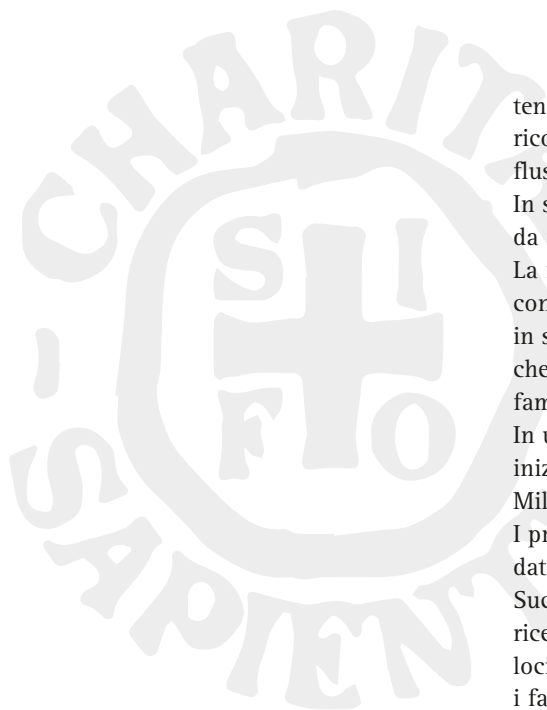
Nonostante l'incidenza in continuo aumento, ad oggi l'eziologia della depressione è sconosciuta.

EZIOLOGIA

Nel corso degli anni, diverse sono state le teorie e le conferme circa la probabile eziologia della depressione resistente al trattamento (*treatment-resistant depression*, TRD).

In primo luogo, è stato dimostrato il coinvolgimento degli squilibri dei circuiti neuronali. I circuiti implicati nella depressione coinvolgono l'ippocampo, l'amigdala e la corteccia prefrontale. Dalle immagini PET è stata evidenziata una diminuzione del volume della corteccia frontale, dell'ippocampo e un aumento del volume dell'amigdala.

L'alterato flusso ematico in queste porzioni del sistema nervoso centrale (SNC) può spiegare alcuni di quelli che vengono identificati come sintomi depressivi; le modificazioni del flusso nell'ippocampo potrebbero essere ricondotte a



tendenze suicide e difficoltà nella memorizzazione, l'amigdala sembrerebbe essere ricollegata all'anedonia e l'assenza di appetito e sonno è dovuta ad un variato flusso ematico nella zona ipotalamica.³

In secondo luogo, è riconosciuto che l'eziologia sia fortemente influenzata da fattori culturali, sociali, emotivi e genetici di ogni singolo individuo.

La familiarità è un fattore importante da considerare, si stima infatti che il contributo genetico sia circa del 35% con una maggiore ereditabilità mostrata in studi familiari su associazioni dell'intero genoma.⁴ Questo risultato suggerisce che le mutazioni contribuiscono ad aumentare il rischio di depressione anche nei familiari più stretti.

In uno studio, pubblicato sulla rivista Nature Neuroscienze, i ricercatori hanno inizialmente analizzato il genoma di oltre 250.000 individui di origini europee del Million Veteran Program (MVP), la più ampia e differenziata biobanca al mondo. I primi risultati ottenuti sono stati poi combinati alle analisi condotte sugli altri database genetici, ottenendo un campione di oltre 1,2 milioni di partecipanti. Successivamente attraverso uno studio di genome-wide association (GWAS), i ricercatori hanno identificato 223 polimorfismi a singolo nucleotide (SNP) in 178 loci genetici, parti specifiche del genoma legati al rischio di malattia⁵. Non solo i fattori genetici aumentano il rischio di sviluppare la malattia, ma anche quelli ambientali, sociali, emotivi sono fortemente associati al suo sviluppo, ad esempio età, sesso, etnia, status economico e fattori legati allo stile di vita.

Il concetto di TRD è stato introdotto in letteratura nel 1974,⁶ supportato da numerosi studi in merito e dalla crescente offerta farmacologica.

Le descrizioni e definizioni di TRD sono molto eterogenee: alcuni la considerano la non risposta ad un unico trattamento antidepressivo, adeguato in termini di durata e dosaggi; altri la parziale o assente risposta a molteplici trial di differente classe farmacologica, e alla terapia elettroconvulsivante (TEC). Non sono univoci nemmeno i criteri di valutazione della risposta al trattamento e il tipo e il numero di trial da considerare prima di formulare la diagnosi.

Negli ultimi anni ha ricevuto un ampio consenso la definizione di TRD come:

“un episodio depressivo maggiore che non ha mostrato un miglioramento clinico significativo dopo almeno due farmaci consecutivi, con antidepressivi di differente classe farmacologica, adeguati in termini di durata e dosaggio”.

In questa definizione, per “dose adeguata” si intende la massima dose tollerata somministrata al paziente mentre per “tempo adeguato” si intende un periodo che va dalle 6 alle 10 settimane.⁶

MODELLI DI STADIAZIONE PER LA DEPRESSIONE RESISTENTE AL TRATTAMENTO

La disomogeneità dei criteri di definizione della TRD ha determinato un incremento di diversi sistemi di classificazione dei pazienti depressi non responsivi al trattamento farmacologico.⁶

Di recente, Ruhé et al.⁷ hanno identificato cinque diversi sistemi di stadiazione della TRD, confrontandone le caratteristiche in termini di utilità predittiva e affidabilità:

- *Antidepressant Treatment History Form*:⁸ misura l'adeguatezza di un trial antidepressivo su vari livelli: da 0 (nessun trattamento farmacologico) a 5 (terapia con litio e/o tiroxina).
- *Modello di stadiazione di Thase e Rush*:⁹ misura il grado di resistenza sulla base del numero e del tipo di trattamenti antidepressivi inefficaci.
- *Modello di stadiazione europeo*:¹⁰ definisce il paziente resistente al trattamento quando due molecole di differenti classi farmacologiche non inducono un accettabile effetto terapeutico.

- *Modello di stadiazione del Massachusetts General Hospital:*¹¹ misura il livello di resistenza considerando il numero di trial farmacologici inefficaci, le strategie di ottimizzazione, di potenziamento e di combinazione adottate.
- *Maudsley Staging Model:*¹¹ può essere definito un sistema tridimensionale di classificazione, articolato in 3 principali criteri: durata dell'episodio, gravità sintomatologica e trattamento.

STATO DELL'ARTE E NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE

Tutti i farmaci antidepressivi disponibili nel mercato al giorno d'oggi si basano sul tentativo di ripristino dei circuiti neuronali che coinvolgono le monoamine. Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) si classificano tra i primi cinquanta farmaci più venduti negli stati uniti per il trattamento di disturbi depressivi, attacchi di panico, ansia e altre patologie simili.¹²

Sebbene vari agenti farmacologici siano usati per trattare il TRD, gli SSRI sono comunemente usati come trattamento di prima linea per adulti e bambini; la scelta deriva da maggiori vantaggi in termini di effetti collaterali e tollerabilità rispetto agli antidepressivi triciclici (TCA) o agli inibitori monoamino ossidasi (I-MAO).¹³ Gli ultimi farmaci che sono stati sviluppati presentano un profilo farmacologico migliore, ad esempio la vortioxetina, farmaco ad azione multimodale, indicato per la depressione maggiore, rientra nella categoria farmacologica degli SMS (Serotonin Modulator and Stimulator) per il suo peculiare meccanismo d'azione. Infatti modula l'attività della serotonina e indirettamente anche di noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, GABA e glutammato.¹⁴

Inoltre, la statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha approvato esketamina, spray nasale in combinazione con un antidepressivo orale per il trattamento della depressione negli adulti che non hanno tratto beneficio da altri medicinali. Si tratta del primo medicinale a base di esketamina (enantiomero della ketamina) approvato dall'FDA.

In Italia è stato approvato da AIFA per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento, che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave (Determina AIFA n. 334/2022).

Gli effetti indesiderati più comuni riscontrati nei pazienti trattati con esketamina negli studi clinici sono stati dissociazione, vertigini, nausea, sedazione, ipoestesia, ansia, letargia, aumento della pressione sanguigna, vomito e sensazione di ubriachezza.¹⁵

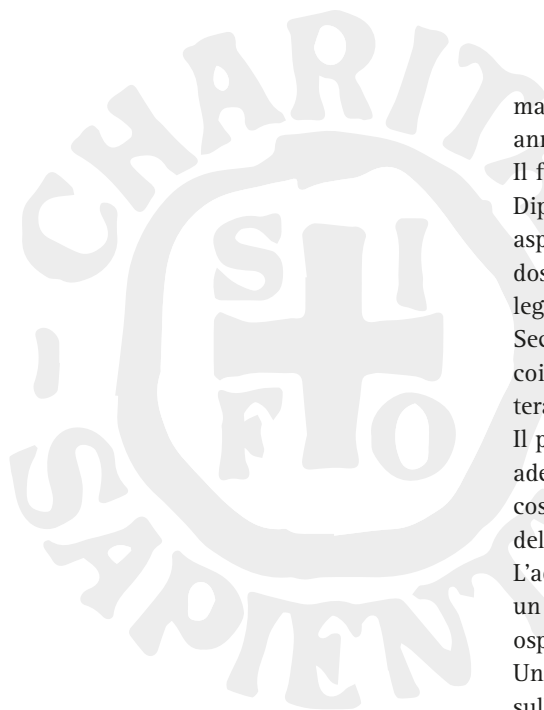
Per quanto riguarda le nuove opzioni terapeutiche, nel 2018 l'Università dello Utah ha dimostrato che il trattamento con il propofol ad alte dosi è fattibile e ben tollerato da individui con depressione resistente al trattamento; secondo i dati riportati, il propofol può innescare effetti antidepressivi rapidi e duraturi, simili a quelli della terapia elettroconvulsiva, ma con minori effetti collaterali.¹⁶

Interessanti risultati emergono anche da recenti studi condotti sull'utilizzo della scopolamina (antagonista muscarinico) per via endovenosa, che sembra ridurre rapidamente e in modo robusto i sintomi della depressione in pazienti con TRD nel 2022.¹⁷

IL RUOLO DEL FARMACISTA NELL'ADERENZA ALLA TERAPIA

Dai dati OsMed 2020 emerge che i farmaci del SNC si collocano al sesto posto sia in termini di consumi sia in termini di spesa farmaceutica complessiva con 1.867,7 milioni di euro e vengono consumati di più al crescere dell'età, con una





maggior prevalenza d'uso nelle donne rispetto agli uomini a partire dai 35 anni.¹⁸

Il farmacista è una figura che si integra professionalmente con il team del Dipartimento di Salute Mentale, fornendo supporto scientifico, intervenendo su aspetti riguardanti le indicazioni d'uso e la sicurezza dei farmaci, la scelta dei dosaggi e delle formulazioni più indicate, può affiancare il medico per problemi legati alle reazioni avverse e può sensibilizzare sulla farmacovigilanza. Secondo l'OMS l'aderenza terapeutica è definibile come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante".¹⁹

Il paziente infatti potrà essere aderente, solo se sarà correttamente informato e adeguatamente motivato; l'aderenza si realizza completamente con la presa di coscienza della necessità di assumere il farmaco e la comprensione e accettazione del trattamento.

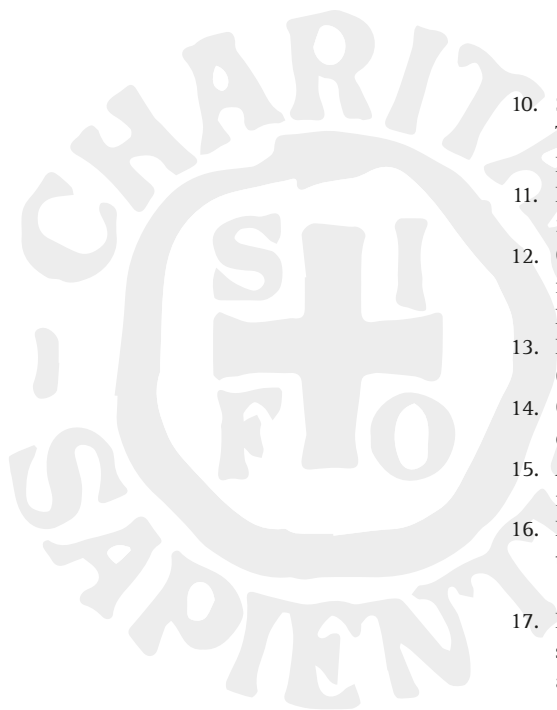
L'aderenza terapeutica porta a una maggior efficacia e sicurezza del trattamento, un minor rischio di complicanze ed effetti avversi, un minor rischio di ospedalizzazione associata alla patologia e una riduzione della mortalità.

Una scarsa aderenza compromette la qualità della vita del paziente e pesa sull'economia sanitaria. È stimato infatti che il 40% degli accessi ospedalieri in psichiatria sia perché il paziente non ha assunto correttamente i suoi farmaci. Per questo motivo, è necessario aumentare l'aderenza e uno degli interventi è quello del counselling del farmacista ospedaliero, educando il paziente al corretto utilizzo del farmaco e assicurando la continuità tra ospedale e territorio.

In un'altra ottica il farmacista ospedaliero si propone come figura professionale di supporto al prescrittore e al paziente del monitoraggio e implementazione delle segnalazioni di reazioni avverse da farmaci (*adverse drug reactions*, ADR); può infatti sensibilizzare i clinici alla rilevazione di tutti gli eventi farmaco-correlati e accompagnarli nella segnalazione spontanea all'interno del database nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza PASSI. <https://bit.ly/3W0mD8p> (ultimo accesso 11.11.2022).
2. Han L, Cai T, Liu J, Peng Y, Zhou M. Burden of maternal disorders in China from 1990 to 2017: findings from the Global Burden of Disease Study 2017. *SSRN Electronic Journal* 2020; doi:10.2139/ssrn.3688856.
3. Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology* 1999; 21 (2 Suppl): 46S-51S.
4. Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16065.
5. Levey DF, Stein MB, Wendt FR, Pathak GA, Zhou H, Aslan M, et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. *Nat Neurosci* 2021; 24: 954-63.
6. Luchini F, Cosentino L, Pensabene L, Mauri M, Lattanzi L. Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte Parte I. Nosografia e clinica. *Riv Psichiatr* 2014; 49: 207-16.
7. Ruhé HG, van Rooijen G, Spijker J, Peeters FP, Schene AH. Staging methods for treatment resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2012; 137: 35-45.
8. Sackeim HA, Prudic J, Devanand DP, Decina P, Kerr B, Malitz S. The impact of medication resistance and continuation pharmacotherapy on relapse following response to electroconvulsive therapy in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 96-104.
9. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant non responders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 13): 23-9.



10. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83-91.
11. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-59.
12. Clevenger SS, Malhotra D, Dang J, Vanle B, IsHak WW. The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapse of major depressive disorder. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 49-58.
13. Fitzgerald KT, Bronstein AC. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure. *Top Companion Anim Med* 2013; 28: 13-7.
14. Cuomo A, Fagiolini A, Magnani PA. Effetti collaterali da antidepressivi nel trattamento della depressione maggiore. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale* 2019; 26.
15. Agenzia Italiana del Farmaco. FDA approva un nuovo medicinale per la depressione resistente al trattamento. <https://bit.ly/3VZSPsB> (ultimo accesso 11.11.2022).
16. Mickey BJ, White AT, Arp AM, Leonardi K, Torres MM, Larson AL, et al. Propofol for treatment-resistant depression: a pilot study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018; 21: 1079-89.
17. Miravalles C, Kane R, McMahon E, McDonald C, Cannon DM, Hallahan B. Efficacy and safety of scopolamine compared to placebo in individuals with bipolar disorder who are experiencing a depressive episode (SCOPE-BD): study protocol for a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Trials* 2022; 23: 339.
18. L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2020. Agenzia Italiana del Farmaco, 2021. <https://bit.ly/3UUJSiV> (ultimo accesso 11.11.2022).
19. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Organization, 2003.