

# Depressione maggiore, dalla resistenza al trattamento ai farmaci in grado di sconfiggerla



Il cosiddetto "male oscuro", ossia la depressione, sta interessando quote sempre più ampie di popolazione, specie tra i soggetti più giovani e anziani. Esistono inoltre forme ancora più gravi per persistenza ed esiti fatali, ovvero le forme di depressione maggiore resistente al trattamento e quelle a cui quali sono associati pensieri suicidari. Tra l'altro, le armi terapeutiche per gestire patologie complesse come queste sono molto limitate: da un terzo a due terzi dei pazienti non traggono giovamento dai trattamenti tradizionali. In questo quadro, tuttavia, la ricerca si sta muovendo su nuovi fronti. In un incontro a Milano, i maggiori esperti del settore sono intervenuti con l'obiettivo di fare luce sullo stato dell'arte della malattia. «Dal 2015 la salute mentale è entrata a far parte delle cinque malattie non trasmissibili insieme alla cardiovascolare, diabete, Bpco, tumori. I fattori di rischio di queste patologie croniche in molti casi sono condivisi con i soggetti affetti da depressione» spiega **Claudio Mencacci**, presidente della Società italiana di Neuropsicofarmacologia, direttore del dipartimento di Neuroscienze del Fatebenefratelli di Milano. «Oggi la depressione è considerata la principale causa di disabilità in tutto il mondo. I numeri sono stimati intorno al 4,4% della popolazione mondiale ma soprattutto, dal 2005 al 2015, la patologia è aumentata di oltre il 18%, in tutte le fasce d'età, ivi comprese quelle più giovanili». Inoltre, sottolinea Mencacci, la depressione, e la salute mentale

più in generale, ha un impatto economico notevole. «In ogni caso, è la prima malattia cronica in Europa e, all'interno del 40% delle malattie croniche europee, la sola depressione copre il 13,7% (quella maggiore il 3%)».

Il tema, prosegue Mencacci, è legato sia alla qualità di vita ma anche alla quantità di vita per le evidenti comorbilità che la depressione sviluppa a livello cardiologico, immunologico, oncologico, ma anche ai connessi stili di vita: sedentarietà, alcolismo e tabagismo. «L'aspetto più importante» specifica «è che la depressione non va confusa con la tristezza o la demoralizzazione e non è una condizione unitaria o omogenea, ve ne sono di diverso tipo in cui si bilanciano fattori di rischio e fattori protettivi. Quindi la ricerca è orientata a capire che cosa fa precipitare la patologia e che cosa al contrario è protettivo. Inoltre, la depressione è una malattia sistemica, che dal sistema nervoso centrale coinvolge i sistemi autonomi cardiovascolari, endocrinologici, immunologici e, ultimamente, soprattutto proinfiammatori». In Italia però si cura appropriatamente solo il 17% dei pazienti depressi, mentre il 50% di questi non riconosce la depressione come una patologia da curare. «Eppure nei casi gravi, il dolore che questa patologia procura è uno dei più elevati» ricorda Mencacci, con costi per perdita di giornate di lavoro pari a quattro miliardi di euro l'anno a livello mondiale. Senza contare i costi sociali che ricadono sui familiari e caregiver.

«Non si considera resistente chi non risponde a una terapia non appropriata (questa è la pseudo-resistenza). La resistenza alle terapie corrette indica che la persona, pur curata nel modo adeguato, non solo per il tipo di trattamento ma anche per il dosaggio, risponde in modo inadeguato» dichiara **Giuseppe Maina**, docente presso il Dipartimento di Neuroscienze dell'Università degli Studi di Torino, responsabile dei Servizi ambulatoriali della Struttura complessa di Psichiatria e del Servizio per i disturbi depressivi e d'ansia del Dipartimento di Neuroscienze dell'Università di Torino (Ospedale Molinette). Maina descrive un caso emblematico: in un soggetto depresso, «dopo un'attesa di almeno otto settimane, si tenta un secondo

trattamento. Essendo anche questo fallito, si è passati al trattamento del rischio suicidario, molto elevato in questi soggetti, in corso di ricovero, con una terza linea di antidepressivi più potenti, con l'auspicio che siano efficaci, permettendo alla persona di essere seguita negli ambulatori».

«Uno dei motivi per cui la depressione non viene riconosciuta dai familiari o dalle stesse persone che ne sono affette dipende dal fatto che i pazienti si presentano con sintomi di tristezza profonda o con durata superiore al normale (simili a quelli di una persona che ha avuto un grave lutto), ma di intensità o durata spropositate rispetto allo stimolo» osserva **Andrea Fagiolini**, professore ordinario di Psichiatria al dipartimento di Medicina molecolare e dello sviluppo, Policlinico Le Scotte Siena. «Ciò determina la scomparsa della gioia di vivere, della capacità di fare progetti, della motivazione e dell'energia. Queste forme, più gravi, peraltro, hanno maggiori probabilità di essere curate di altre forme meno gravi che, essendo meno visibili, hanno più possibilità di sfuggire alla diagnosi». Riguardo al trattamento delle forme resistenti, si tenta la strada dell'aggiunta di nuovi antipsicotici o di farmaci che agiscono prevalentemente sul sistema dei glucocorticoidi o sulla melatonina. «Un'attenzione particolare è rivolta al sistema gabaergico, che rappresenta i due terzi della trasmissione del cervello, e che mette in equilibrio gli effetti un po' più ansiolitici e dall'altra quelli più tonici, interessanti la motivazione» specifica Fagiolini. «Di questi farmaci, alcuni, già approvati da poco negli Usa e in valutazione dall'Ema, sono in fase di arrivo come l'esketamina, caratterizzata da risultati estremamente positivi dei trial clinici registrativi (ai quali ha partecipato l'Italia), soprattutto perché condotti su pazienti reclutati in base alla resistenza. Il farmaco è stato studiato sia in fase acuta sia in terapia di mantenimento con dosaggi meno frequenti, evidenziando la capacità di mantenere nel tempo del benessere mentale». Nell'attesa che si sviluppino altre strategie di trattamento, conclude Fagiolini, si può già dare un messaggio di speranza per chi soffre di questa patologia, grazie alla presenza di trattamenti efficaci.