

Un approfondimento su...

Farmacopsicologia clinica

Clinical pharmacopsychology

GIOVANNI A. FAVA, LAURA STACCINI, ROBERTO DELLE CHIAIE, CARLOTTA BELAISE, ELENA TOMBA

E-mail: giovanniandrea.fava@unibo.it

Dipartimento di Psicologia, Università di Bologna

RIASSUNTO. Lo scopo di questa rassegna critica è di illustrare le basi concettuali e applicative dell'area della psicologia clinica che si occupa degli effetti psicologici dei farmaci, la farmacopsicologia clinica. Viene tracciato lo sviluppo storico della disciplina (Kraepelin, Pichot, Kellner, Di Mascio, Shader, Bech), con una selezione dei contributi più rappresentativi in rapporto alle problematiche cliniche attuali. La farmacopsicologia clinica si occupa dell'applicazione di metodi clinimetrici per la valutazione degli effetti psicologici dei farmaci (incluse la tossicità comportamentale e la comorbidità iatrogena) e la loro interazione con ingredienti terapeutici specifici e non specifici. La farmacopsicologia clinica offre uno schema di riferimento per la comprensione di fenomeni clinici in ambito sia medico che psichiatrico. La ricerca in questa area dovrebbe ricevere alta priorità.

PAROLE CHIAVE: farmacopsicologia clinica, clinimetria, scale di valutazione, tossicità comportamentale, psicologia clinica, psicoterapia.

SUMMARY. The aim of this critical review was to outline emerging trends and perspectives of clinical pharmacopsychology, an area of clinical psychology that is concerned with the psychological effects of medications. The historical development of clinical pharmacopsychology (Kraepelin, Pichot, Kellner, Di Mascio, Shader, Bech) is outlined, with critical review of its most representative expressions and reference to current challenges of clinical research. Clinical pharmacopsychology is concerned with the application of clinimetric methods to the assessment of psychotropic effects of medications (including behavioral toxicity and iatrogenic comorbidity) and the interaction of drugs with specific and non-specific treatment ingredients. Clinical pharmacopsychology offers a unifying framework for the understanding of clinical phenomena in medical and psychiatric settings. Research in this area deserves high priority.

KEY WORDS: clinical pharmacopsychology, clinimetrics, rating scales, behavioral toxicity, clinical psychology, psychotherapy.

INTRODUZIONE

Il termine "farmacopsicologia" viene introdotto da Kraepelin per indicare lo studio degli effetti dei farmaci sul funzionamento psicologico^{1,2}. Il concetto viene perfezionato da uno dei pionieri dell'uso degli psicofarmaci, Pierre Pichot, in un volume sulle misurazioni psicologiche in psicofarmacologia apparso nel 1974³. Nell'introduzione Pichot sottolineava i nuovi bisogni che si andavano profilando sull'uso di strumenti per la misurazione degli effetti degli psicofarmaci. Questi strumenti dovevano avere caratteristiche diverse rispetto a quelli psicometrici tradizionali, con particolare riferimento alle loro capacità di registrare variazioni nello stato del paziente³.

Pichot faceva notare come le discipline di riferimento (psicologia e farmacologia) non fossero sufficienti a fornire una cornice adeguata per perfezionare gli strumenti di valutazione psicologica in farmacologia³. Quasi quattro decenni più tardi, Bech⁴ pubblica una monografia su quella che definisce "psicometria clinica", illustrando le implicazioni e i costrutti teorici di questo approccio alla psicopatologia e alla psicofarmacologia. Il termine "psicometria clinica" non è però del tutto appropriato, in quanto la misurazione delle variabili psicologiche in ambito farmacologico non segue ne-

cessariamente le regole della psicometria classica, come Bech stesso riconosce⁴ e come avremo modo di illustrare. Di conseguenza, riteniamo che il termine kraepeliniano di "farmacopsicologia" rimanga preferibile. Illustreremo le basi concettuali e le aree applicative della "farmacopsicologia clinica", intesa come l'approccio della psicologia clinica alla farmacologia. Questa area va differenziata dalla "farmacopsicologia sperimentale", intesa invece come l'approccio della psicologia sperimentale alla farmacologia. La farmacologia clinica deriva i suoi dati da studi osservazionali e controllati (soprattutto rispetto a placebo) su popolazioni cliniche. Quella sperimentale, invece, si basa su valutazioni prevalentemente di laboratorio, che non necessariamente coinvolgono popolazioni cliniche. La farmacopsicologia clinica si occupa dell'uso terapeutico dei farmaci e va quindi differenziata anche dallo studio degli effetti di sostanze assunte con altri scopi.

I METODI DI VALUTAZIONE DEGLI EFFETTI PSICOLOGICI DEI FARMACI

Già negli anni '70 Robert Kellner⁵ sottolinea la necessità, per registrare le modificazioni psicologiche in farmacologia,

di elaborare strumenti che posseggano, oltre alle caratteristiche tradizionali di validità e attendibilità, anche la sensibilità, intesa come la capacità di discriminare tra farmaco attivo e placebo negli studi controllati a doppio cieco. La sensibilità di uno strumento diventa particolarmente importante quando le differenze non sono marcate e/o il numero di soggetti è relativamente basso⁵. Uno strumento psicologico può essere valido e attendibile, ma se non possiede caratteristiche di sensibilità è di scarsa utilità in farmacopsicologia. Il problema è che la psicometria non si sviluppa in psicologia clinica, ma in quella attitudinale e del lavoro. Una caratteristica fondamentale della costruzione psicometrica è l'omogeneità delle componenti (*items*) di una scala. Questo requisito – verificabile attraverso metodi come l'analisi fattoriale e l'indice alpha di Cronbach – può però diventare un ostacolo qualora si vogliano misurare delle modificazioni nello stato psicologico⁶. In questo caso, infatti, la completezza delle aree psicologiche suscettibili di cambiamento è di gran lunga più importante di una loro eventuale omogeneità. Quest'ultima, anzi, recando con sé spesso una ridondanza di attribuzioni, può proprio oscurare le modificazioni che si vorrebbero rilevare⁶. Il quadro di riferimento, quindi, non può essere semplicemente psicometrico, ma deve essere ampliato a una prospettiva clinimetrica. Il termine "clinimetria" (*clinimetrics*) è stato introdotto da un epidemiologo americano, Alvan Feinstein, per indicare un'area di ricerca interdisciplinare finalizzata allo sviluppo e alla validazione delle valutazioni cliniche^{7,8}. Raccogliendo contributi dalle scienze mediche, psicologiche e statistiche si occupa della misurazione degli aspetti clinici che non trovano una collocazione all'interno della consueta tassonomia clinica^{7,8}. Tomba e Bech⁹ forniscono un'analisi dettagliata degli strumenti psicologici che soddisfano i requisiti clinimetrici.

L'orizzonte ristretto della valutazione in psicofarmacologia

In ambito psicofarmacologico è stata data priorità alla standardizzazione di strumenti psicologici che fornissero il gold standard per la differenziazione tra farmaco attivo e placebo. Per esempio, nell'ambito della depressione la scala di Hamilton è diventata il termine di riferimento; a un farmaco antidepressivo si richiede di evidenziare modificazioni in questa scala significativamente maggiori rispetto al placebo^{4,9}. Questa standardizzazione deriva dalla necessità di poter comparare studi clinici diversi con caratteristiche diverse in Paesi diversi. È anche alla base del metodo meta-analitico per la valutazione complessiva dell'efficacia di un farmaco. Le agenzie preposte alla sua commercializzazione richiedono pertanto che la valutazione psicologica si basi su determinati strumenti standardizzati e su un numero limitato di sintomi considerati caratterizzanti la patologia esaminata⁴. Il modello è quello relativo all'efficacia di un farmaco nel curare un particolare tipo di disturbo o malattia. Queste esigenze pragmatiche hanno notevolmente ristretto però il campo di studio degli effetti psicologici dei farmaci. Non sorprendentemente, il numero di studi randomizzati controllati che non è stato in grado di evidenziare differenze significative tra farmaco e placebo è di notevole entità in psicofarmacologia¹⁰.

La prospettiva farmacologica

Bech ha proposto il "triangolo farmacopsicometrico" che consiste nella misurazione degli effetti clinici desiderati, di quelli indesiderabili e/o collaterali e della qualità della vita del paziente⁴. Prospetta, quindi, la necessità di una valutazione molto più ampia di quella generalmente effettuata, che si riferisce di più all'approccio psicosomatico¹¹ che non a quello psichiatrico tradizionale. D'altra parte è l'applicazione stessa dell'approccio clinimetrico alla psichiatria che porta a questi sviluppi¹². Le variabili che possono essere prese in considerazione per la valutazione degli effetti desiderabili comprendono la sintomatologia subclinica^{11,12} e il dolore mentale^{13,14}. Analogamente, la valutazione della qualità della vita richiede, oltre a strumenti specifici, anche una considerazione del benessere psicologico^{11,12}, del comportamento di malattia¹⁵ e degli equilibri familiari¹¹.

Gli stessi effetti collaterali sono funzionali alle metodiche di raccolta dei dati. Bisogna, per esempio, ricordare che negli anni '80, a causa della scarsità di effetti collaterali riportati negli studi psicofarmacologici controllati, l'agenzia dei medicinali svedese (Medical Products Agency - MPA) promuove lo sviluppo di una scala di valutazione per gli effetti collaterali (Udvalg for Kliniske Undersøgelser - UKU) nettamente più completa rispetto agli strumenti esistenti¹⁶. Questa scala permette di rilevare effetti collaterali fino ad allora trascurati. Ma anche questa scala, tuttora la più completa⁴, può risultare inadeguata nel rilevare nuove problematiche, per esempio quelle relative alla sintomatologia che deriva dalla sospensione di farmaci antidepressivi serotoninergici. Sono stati pertanto sviluppati, nell'ambito degli studi clinici, strumenti specifici¹⁷ che, tuttavia, possono rivelarsi a loro volta inadeguati rispetto ai problemi relativi alla sospensione dei farmaci che emergono dallo studio dei siti web dei pazienti¹⁸. Analogamente, contrariamente a quanto si è portati a credere, le benzodiazepine sono generalmente superiori agli antidepressivi nel trattamento dei disturbi ansiosi¹⁹, sia dal punto di vista dell'efficacia sia da quello degli effetti collaterali, ma mancano studi clinici controllati con metodiche adeguate riconducibili al triangolo di Bech⁴ per la determinazione di una risposta differenziale a un tipo di terapia invece che un'altra^{20,21}.

I CAMPI DI APPLICAZIONE

È interessante notare come, nella fase iniziale di sviluppo della psicofarmacologia, l'approccio farmacologico fosse molto più ampio di quanto non sia oggi. In un lavoro pubblicato nel 1968, Di Mascio e Shader²² sottolineano come vi sia la tendenza a selezionare, fra le molte azioni farmacologiche che un farmaco possiede, un effetto specifico da considerare terapeutico e a descrivere gli altri come effetti collaterali. In realtà, un effetto farmacologico (per es., sedazione) può essere sfavorevole per un paziente e desiderabile per un altro²². Non solo: può variare da uno stadio all'altro della stessa malattia nello stesso individuo. Per esempio, una riduzione della reattività ambientale durante un episodio depressivo maggiore può dare sollievo a un paziente, ma la stessa azione del farmaco in una fase residua della malattia depressiva può determinare apatia.

In questo senso la formulazione farmacopsicologica di Di Mascio e Shader²² supera il concetto di malattia come ogget-

to della cura farmacologica, sostituendolo con il conseguimento di obiettivi individuali secondo il modello biopsicosociale²³. Inoltre, introduce la stadiazione nell'applicazione dei procedimenti terapeutici^{24,25}, come avviene per quanto riguarda il modello sequenziale per la prevenzione della ricaduta nella depressione^{25,26}.

Di Mascio e Shader²² definiscono il concetto di "tossicità comportamentale" per indicare le azioni del farmaco che interferiscono o limitano la capacità di funzionamento di una persona. Il concetto si riferisce sia a psicofarmaci sia a farmaci diretti ad altre condizioni mediche. Un esempio di tossicità comportamentale relativo agli antidepressivi riguarda la comparsa di attivazione comportamentale, ipomania o mania anche in soggetti con disturbi fino ad allora di tipo depressivo unipolare o ansioso^{27,28}. I sintomi depressivi associati al trattamento con interferone²⁹ costituiscono una manifestazione di tossicità comportamentale con farmaci non primariamente diretti al sistema nervoso centrale. Fava, Tomba e Tossani¹⁰ hanno introdotto il termine di "comorbidità iatrogena" per indicare la persistenza di tossicità comportamentale anche dopo la sospensione del farmaco che l'ha provocata. Questa comorbidità può avere effetti sfavorevoli nel decorso, caratteristiche e modalità di risposta di un disturbo¹⁰ e deve essere considerata nel selezionare un nuovo tipo di trattamento³⁰.

La farmacopsicologia clinica si propone di studiare queste modificazioni psicologiche nelle varie fasi della malattia e di elaborare strumenti adeguati per il riconoscimento dei disturbi che comporta.

INTERAZIONE TRA FARMACI E ALTRI INGREDIENTI SPECIFICI E NON SPECIFICI

Nel 1969 Uhlenhuth, Lipman e Covi³¹ esaminarono i modelli di interazione della farmacoterapia e psicoterapia nelle malattie mentali, delineando quattro modalità di interazione: 1) effetto additivo (l'effetto di due interventi combinati è pari alla somma degli effetti individuali); 2) potenziamento (l'effetto è superiore a quello dei due effetti individuali); 3) inibizione (l'effetto è minore della somma); 4) contraccambio (l'effetto è uguale a quello dell'intervento più potente). Gran parte degli studi che analizzano sono compatibili con l'ultima interazione, mentre pochi evidenziano un effetto additivo³¹. Un'analisi più recente della letteratura³² rivela, però, che esistono anche interazioni di potenziamento (per es., il modello sequenziale nella depressione) e di inibizione (la combinazione di antidepressivi o benzodiazepine e terapia comportamentale). Scopo della farmacopsicologia clinica è quello di analizzare e studiare queste interazioni tra interventi specifici per un certo tipo di disturbo. Ma è anche quello di analizzare le interazioni tra farmacoterapia e ingredienti non specifici come aspettative, preferenze, motivazione, ambivalenza del paziente o atteggiamento del medico³³. Questi elementi sono spesso indicati con il termine generico e impreciso di effetto placebo^{34,35}, ma, come dimostrato da una serie di ricerche paradigmatiche condotte negli anni '60 con gli psicofarmaci³³, possono essere oggetto di studio sperimentale con metodiche farmacopsicologiche. In questi casi richiedono la combinazione di strumenti clinimetrici di tipo sintomatologico con altri indici che valutino questi ingredienti non specifici³³.

CONCLUSIONI

La farmacopsicologia clinica deriva dall'applicazione della psicologia clinica alla comprensione degli effetti farmacologici. Malgrado le sue caratteristiche siano state delineate con grande lucidità da pionieri della psicofarmacologia come Pierre Pichot³, Alberto Di Mascio e Richard Shader²² e Karl Rickels³³ negli anni '60 e '70, è un settore che deve ancora trovare il suo pieno sviluppo e la sua collocazione concettuale. L'oggetto di studio della farmacopsicologia clinica è rappresentato dagli effetti psicologici dei farmaci in rapporto alle modalità di somministrazione e alle fasi dei disturbi. Per raggiungere questo obiettivo occorrono strumenti clinimetrici adeguati e disegni sperimentali in grado di differenziare le varie componenti della terapia¹⁰.

BIBLIOGRAFIA

1. Kraepelin E. Über die Beeinflussung einfacher psychischer Vorgänge durch einige Arzneimittel. Jena: Fischer Verlag, 1892.
2. Snowden A. Operationalising concordance: testing the utility of Bech's pharmacopsychometric triangle. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 257-8.
3. Pichot P. Introduction. In: Pichot P (ed). *Psychological measurements in psychopharmacology*. Basel: Karger, 1974, pp.1-7.
4. Bech P. *Clinical psychometrics*. Oxford: Wiley-Blackwell, 2012.
5. Kellner R. The measurement of depression and anxiety. In: den Boer JA, Sitsen JMA (eds). *Handbook of depression and anxiety*. New York: Dekker, 1994, pp.133-58.
6. Rafanelli C, Fava GA. La valutazione dei fenomeni clinici tra qualità, quantità e giudizio clinimetrico. *Riv Psichiatri* 2006; 41: 137-49.
7. Feinstein AR. *Clinimetrics*. New Haven, CT: Yale University Press, 1987.
8. Fava GA, Pesarin F, Sonino N (a cura di). *Clinimetria*. Bologna: Patron, 1995.
9. Tomba E, Bech P. Clinimetrics and clinical psychometrics: macro- and micro-analysis. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 333-43.
10. Fava GA, Tomba E, Tossani E. Innovative trends in the design of therapeutic trials in psychopharmacology and psychotherapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2013; 40: 306-11.
11. Fava GA, Sonino N, Wise TN (a cura di). *Il metodo psicosomatico. Strategie per migliorare la valutazione clinica*. Roma: Fioriti, 2014.
12. Fava GA, Rafanelli C, Tomba E. The clinical process in psychiatry: a clinimetric approach. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 173-84.
13. Staccini L, Tomba E, Ottolini F, Ruini C, Fava GA. Validazione italiana delle scale visive analogiche multiple per la bipolarità (Multiple Visual Analogue Scales for Bipolarity, MVAS-BP) di Ahearn e Carroll. *Riv Psichiatri* 2012; 47: 50-8.
14. Tossani E. The concept of mental pain. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 67-73.
15. Sirri L, Fava GA, Sonino N. The unifying concept of illness behavior. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 74-81.
16. Lingjaerde O, Ahlfors UG, Bech P, Dencker SJ, Elgen K. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1987; 334: 1-100.
17. Tomba E, Rafanelli C, Belaise C, Bernardi M, Ottolini F, Fava GA. Effetti della graduale sospensione di farmaci inibitori della ricaptazione della serotonina in pazienti con disturbo di panico con agorafobia. *Riv Psichiatri* 2008; 43: 145-50.

Fava GA et al.

18. Belaise C, Gatti A, Chouinard VA, Chouinard G. Patient online report of selective serotonin reuptake inhibitor-induced persistent post-withdrawal anxiety and mood disorders. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 386-8.
19. Offidani E, Guidi J, Tomba E, Fava GA. Efficacy and tolerability of benzodiazepines versus antidepressants in anxiety disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 355-62.
20. Rickels K, Etemad B, Rynn MA, Lohoff FW, Mandos LA, Gallop R. Remission of generalized anxiety disorder after 6 months of open-label treatment with venlafaxine XR. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 363-71.
21. Balon R. Benzodiazepines revisited. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 353-4.
22. Di Mascio A, Shader RI. Behavioral toxicity of psychotropic drugs. *Conn Med* 1968; 32: 617-20.
23. Fava GA, Ruini C, Tomba E, Wise TN. The biopsychosocial factor. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 1-4.
24. Cosci F, Fava GA. Staging of mental disorders: systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 20-34.
25. Fava GA. Modern psychiatric treatment: a tribute to Thomas Detre, MD (1924-2011). *Psychother Psychosom* 2013; 82: 1-7.
26. Dekker J, Van HL, Hendriksen M, et al. What is the best sequential treatment strategy in the treatment of depression? Adding pharmacotherapy to psychotherapy or vice versa? *Psychother Psychosom* 2013; 82: 89-98.
27. Offidani E, Fava GA, Tomba E, Baldessarini RJ. Excessive mood elevation and behavioral activation with antidepressant treatment of juvenile depressive and anxiety disorders: a systematic review. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 132-41.
28. Leckman JF. The risks and benefits of antidepressants to treat pediatric-onset depression and anxiety disorders: a developmental perspective. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 129-31.
29. Baranyi A, Meintzer A, Stepan A, et al. A biopsychosocial model of interferon-alpha-induced depression in patients with chronic hepatitis C infection. *Psychother Psychosom* 2013; 82: 332-40.
30. Tomba E. Nowhere patients. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 69-72.
31. Uhlenhuth EH, Lipman RS, Covi L. Combined pharmacotherapy and psychotherapy. *J Nerv Ment Dis* 1969; 148: 52-64.
32. Fava GA, Tomba E. New modalities of assessment and treatment planning in depression. *CNS Drugs* 2010; 24: 453-65.
33. Rickels K. Non-specific factors in drug therapy. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1968.
34. Fava GA, Milani S. Il concetto di terapia. In: Fava GA, Grandi S, Rafanelli C (a cura di). *Terapia psicologica*. Torino: Centro Scientifico Editore, 2010, pp. 1-9.
35. Kelley JM, Kaptchuk TJ, Cusin C, Lipkin S, Fava M. Open-label placebo for major depressive disorder: a pilot randomized controlled trial. *Psychother Psychosom* 2012; 81: 312-4.