

Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte I. Nosografia e clinica

Treatment-resistant depression: state of the art. Part I. Nosography and clinic

FEDERICA LUCHINI, LUCA COSENTINO, LAURA PENSABENE, MAURO MAURI, LORENZO LATTANZI
E-mail: llattanzi@blu.it

UO Psichiatria II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

RIASSUNTO. Obiettivi. Questo contributo si prefigge lo scopo di fornire una visione complessiva delle conoscenze attuali in tema di nosografia e clinica della depressione resistente al trattamento. **Metodo.** È stata effettuata un'accurata ricerca su PubMed e su altri motori di ricerca scientifici (PsycInfo, Google Scholar) utilizzando le parole chiave "depressione resistente", "STAR*D", "depressione bipolare", "stadiazione". Sono stati selezionati esclusivamente contributi in lingua inglese, italiana e francese. **Risultati.** La depressione resistente al trattamento è uno dei principali problemi di salute pubblica. Ciò nonostante non esiste ancora un consenso generale in merito alla sua definizione e classificazione. Sono ormai noti i principali fattori di rischio e le comorbidità associate, nonché l'associazione con lo spettro bipolare; tuttavia, questo quadro clinico, particolarmente frequente tra i depressi ospedalizzati, è altamente invalidante, responsabile di un decorso spesso cronico, con numerose ricadute ed elevato rischio di suicidio. **Discussione e conclusioni.** Le indagini future, una volta migliorate le procedure di diagnosi differenziale e di sottotipizzazione clinica della depressione, dovrebbero indirizzarsi alla ricerca di una definizione condivisa di resistenza al trattamento e allo sviluppo di specifici protocolli terapeutici.

PAROLE CHIAVE: depressione resistente, disturbo bipolare, stadiazione, STAR*D.

SUMMARY. Aims. This work would give an overall vision of the actual knowledge about nosography and clinic of treatment-resistant depression. **Method.** A PubMed, PsychInfo, Google Scholar search was done using the key words "resistant depression", "STAR*D", "bipolar depression", "staging". Have been selected exclusively works in English, French and Italian languages. **Results.** Treatment-resistant depression is one of the most important problem in public health. Nevertheless a general consensus about its definition and staging does not exist at now. Principal risk factors and associated comorbidities are well known including the association with bipolar spectrum; anyway the disease particularly common among depressed outpatients is still very disabling, responsible of an often chronic course, with numerous relapses and high risk of suicide. **Discussion and conclusion.** The future investigations, once improved procedures for differential diagnosis and subtyping of clinical depression, should be directed to the search of a shared definition of treatment resistance and the development of specific therapeutic protocols.

KEY WORDS: resistant depression, bipolar disorder, staging, STAR*D.

INTRODUZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

Sulla base delle più recenti stime epidemiologiche, la depressione è da considerarsi una delle malattie più frequenti nella popolazione generale. Oltre 340 milioni di persone nel mondo ne sono affette e la prevalenza lifetime dell'episodio depressivo maggiore risulta di poco inferiore al 17%¹. Si tratta, inoltre, di un disturbo a elevata ricorrenza, essendo infatti riportato che oltre 2/3 dei pazienti possa presentare ricadute; in particolare, dopo un primo episodio, la probabilità di una ricaduta risulta pari al 50%, mentre dopo un secondo episodio la probabilità di un terzo supera il 90%².

L'alta ricorrenza e altre caratteristiche epidemiologiche come la precoce età d'esordio, l'elevato rischio di cronicità e la frequente comorbidità con altri disturbi psichiatrici e/o malattie internistiche, rende conto della sofferenza individuale e

dell'alto costo sociale associato alla depressione. Attualmente questa malattia, tra tutte le condizioni morbose, rappresenta la quarta causa di disabilità, sebbene le previsioni dell'OMS per il 2020 la proiettino al secondo posto, preceduta solamente dalle cardiopatie ischemiche³.

L'obiettivo primario del trattamento della depressione consiste nella risoluzione completa dei sintomi: ciò nonostante, l'esperienza clinica e i dati della letteratura indicano che, con gli attuali trattamenti, solo una percentuale limitata dei pazienti ottiene la piena remissione sintomatologica. I risultati dello studio di effectiveness STAR*D dimostrano che solo la metà dei pazienti risponde a un primo trial antidepressivo e una percentuale ancora inferiore, intorno al 30%, ottiene la remissione clinica⁴. Un terzo dei pazienti depressi, infine, anche dopo molteplici trial farmacologici, non raggiungerà mai la guarigione completa⁵. Nell'ambito della pa-

tologia depressiva, la resistenza al trattamento rappresenta dunque un fenomeno di rilevante impatto clinico e sociale, giustificando il crescente interesse da parte di clinici e ricercatori su questo tema^{6,7}. I pazienti con depressione resistente al trattamento (treatment resistant depression, TRD) sono esposti a un maggiore rischio di ricadute, di suicidio e di abuso di sostanze, presentano più frequentemente comorbidità psichiatriche e/o fisiche, soffrono di un significativo e prolungato disadattamento sul piano sociale, lavorativo e interpersonale⁶⁻¹⁰.

MATERIALI E METODI

Questo contributo si propone di fornire al clinico una sintesi aggiornata della letteratura disponibile sull'inquadramento nosografico e sulla clinica della TRD.

Utilizzando i principali motori di ricerca scientifici (PubMed, PsychInfo, Google Scholar) è stata effettuata una accurata ricerca inserendo le parole chiave "depressione resistente", "STAR*D", "depressione bipolare", "stadiazione".

Sono stati considerati i risultati a partire dal 1974 fino al 2013 e attivati i filtri riguardanti la lingua (articoli in lingua inglese, italiana e francese).

Per recuperare eventuali lavori oggetto di interesse, ma non emersi dalla ricerca effettuata attraverso le parole chiave, sono stati consultati manualmente i riferimenti bibliografici degli studi selezionati.

RISULTATI

Il concetto di TRD è stato introdotto in letteratura nel 1974^{11,12} dando inizio a una lunga serie di studi su questo argomento, stimolati anche dalla crescente disponibilità di nuove molecole antidepressive. L'interpretazione dei dati della ricerca è tuttavia limitata dall'estrema eterogeneità delle descrizioni e definizioni di TRD: dalla non risposta a un unico trattamento antidepressivo, adeguato in termini di durata e dosaggio, alla parziale o assente risposta a molteplici trial antidepressivi, di differente classe farmacologica, e alla terapia elettroconvulsivante (TEC)^{10,13-15}. Non sono univoci neppure i criteri di valutazione della risposta al trattamento, che nei trial farmacologici viene definita come un miglioramento pari ad almeno il 50% della sintomatologia depressiva iniziale dopo almeno quattro settimane di assunzione del farmaco. Le divergenze sono relative sia al tipo di rating scale adottato per la misurazione dei sintomi depressivi (Hamilton Depression Rating Scale-HAMD vs Montgomery-Asberg Depression Rating Scale-MADRS) sia per il valore soglia del punteggio necessario per la definizione di risposta al trattamento. Sussistono, inoltre, divergenze sui requisiti minimi di durata e dosaggio dell'antidepressivo prescritto, né vi è omogeneità sul tipo e il numero di trial inefficaci da considerare prima di formulare la diagnosi di TRD^{13,14}.

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 trial consecutivi, con antidepressivi di differente classe farmacologica, adeguati in termini di durata e dosag-

gio del farmaco^{14,16-19}. I dati dello STAR*D sulla progressiva riduzione delle probabilità di risposta al trattamento dopo il secondo trial antidepressivo sembrerebbero supportare la validità di questo concetto^{4,14,15}; pertanto, recentemente la European Medicines Agency (EMA) ha sostanzialmente confermato i criteri di valutazione della resistenza al trattamento antidepressivo, definendo la TRD «un episodio depressivo che non trae beneficio da almeno due trial adeguati con farmaci antidepressivi, dal differente meccanismo d'azione»²⁰. Sono state, tuttavia, sollevate almeno due obiezioni di natura metodologica nei confronti di questa definizione: la prima è relativa all'implicita assunzione che la mancata risposta a due farmaci di differente classe molecolare rappresenti una condizione di maggiore gravità rispetto alla non risposta a due trial con antidepressivi di una stessa classe. La seconda concerne, invece, il postulato che ne deriva e che va a influenzare le scelte terapeutiche, ovvero la superiore efficacia dello switch tra classi diverse di antidepressivi rispetto allo switch intraclassa. Entrambe queste assunzioni, viene osservato, non sono chiaramente supportate dalle evidenze degli studi clinici^{14,15}.

Recentemente, alcuni autori hanno inoltre sottolineato la contraddizione tra l'impostazione dicotomica dei criteri di definizione della risposta/resistenza al trattamento e le osservazioni cliniche sulla natura dimensionale della TRD. Un sistema ideale di stadiazione della TRD dovrebbe essere in grado di distinguere i quadri depressivi secondo il loro livello di resistenza al trattamento farmacologico, predire le probabilità di remissione in trial successivi e indirizzare la scelta dei futuri trattamenti: requisiti più facilmente soddisfatti da un modello dimensionale piuttosto che da una classificazione dicotomica. In particolare, è stato proposto di concettualizzare la TRD sul modello di "spettro", ovvero sulla linea di un *continuum* che si estende dalla mancata risposta a un unico antidepressivo, fino all'assenza di risposta a diverse classi di antidepressivi e infine a strategie di "potenziamento", ivi inclusa la TEC^{10,17}.

È stato, inoltre, evidenziato come ciascuna delle definizioni finora proposte si basi esclusivamente sui risultati di precedenti trattamenti farmacologici, escludendo qualsiasi riferimento a eventuali terapie psicologiche effettuate dal paziente, come la psicoterapia cognitivo-comportamentale (CBT) o la psicoterapia interpersonale (IPT)²¹. A ogni modo, nessuno dei sistemi di stadiazione attualmente a disposizione è stato valutato sistematicamente con studi prospettici in termini di affidabilità e valore predittivo.

Stadiazione

La disomogeneità dei criteri di definizione della resistenza al trattamento ha determinato il proliferare di numerosi, differenti sistemi di classificazione dei pazienti depressi non responsivi al trattamento farmacologico. Recentemente, Ruhé et al.²¹ hanno identificato cinque diversi sistemi di stadiazione della TRD, confrontandone le caratteristiche in termini di utilità predittiva (capacità di prevedere le probabilità di risposta a ulteriori trattamenti antidepressivi) e affidabilità.

L'Antidepressant Treatment History Form²² consente di "misurare" l'adeguatezza di un trial antidepressivo, distinguendone vari livelli: da 0 (nessun trattamento farmacologi-

Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte I. Nosografia e clinica

Tabella 1. Modelli di stadiazione per la depressione resistente al trattamento

- A. Antidepressant Treatment History Form (Sackeim et al.²²)**
1. Nessun trattamento o farmaco con azione psicotropa nota.
 2. Qualsiasi farmaco utilizzato per meno di 4 settimane o a un dose giornaliera inferiore rispetto a quella minima adeguata / 1-3 sessioni TEC / Per depressione psicotica: in aggiunta un antipsicotico a dosaggio equivalente a meno di 400 mg di clorpromazina o utilizzato per meno di 3 settimane.
 3. Qualsiasi farmaco utilizzato per più di 4 settimane a una dose giornaliera inferiore rispetto a quella minima adeguata / 4-6 sessioni TEC / Per depressione psicotica: in aggiunta un antipsicotico a dosaggio equivalente a meno di 400 mg di clorpromazina o utilizzato per meno di 3 settimane oppure monoterapia con antipsicotici (dosaggio clorpromazina-equivalente ≥ 400 mg e durata ≥ 3 settimane).
 4. Qualsiasi farmaco utilizzato per più di 4 settimane a una dose giornaliera pari a quella minima adeguata / 7-9 sessioni TEC unilaterale / Per depressione psicotica: in aggiunta un antipsicotico a dosaggio equivalente a > 400 mg di clorpromazina e durata > 3 settimane.
 5. Qualsiasi farmaco utilizzato per più di 4 settimane a un dose giornaliera superiore rispetto a quella minima adeguata o qualsiasi farmaco a livello 3 potenziato con litio per più di 2 settimane / 10-12 sessioni TEC unilaterale o 7-9 sessioni TEC bilaterale/ Per depressione psicotica: in aggiunta un antipsicotico a dosaggio equivalente ≥ 400 mg clorpromazina e durata ≥ 3 settimane.
 6. Qualsiasi farmaco a livello 4 potenziato con litio per più di 2 settimane / ≥ 13 sessioni TEC unilaterale o ≥ 10 sessioni TEC bilaterale/ Per depressione psicotica: in aggiunta un antipsicotico a dosaggio equivalente > 400 mg clorpromazina e durata > 3 settimane.

- B. Modello di stadiazione di Thase e Rush (Thase e Rush²⁵)**
- Stage I: Fallimento di almeno 1 trial adeguato con 1 delle principali classi di antidepressivi
 Stage II: Fallimento di almeno 2 trial adeguati con almeno 2 differenti classi di antidepressivi
 Stage III: Resistenza di stadio II più fallimento di un trial adeguato con TCA
 Stage IV: Resistenza di stadio III più fallimento di un trial adeguato con IMAO
 Stage V: Resistenza di stadio IV più fallimento di un ciclo di TEC bilaterale

C. Modello di stadiazione europeo (Souery et al.³⁶)

Stadio	Definizione	Durata del trial
A. Non risposta	Nessuna risposta a 1 trial adeguato con TCA, SSRI, IMAO, SNRI, TEC o altri antidepressivi	6-8 settimane
B. TRD	Resistenza a 2 o più trial adeguati con antidepressivi di classi differenti	TRD1: 12-16 settimane TRD2: 18-24 settimane TRD3: 24-32 settimane TRD4: 30-40 settimane TRD5: 36 settimane-1 anno
C. CRD ¹	Resistenza a numerosi trial di antidepressivi, incluse le strategie di potenziamento	Almeno 12 mesi

¹Depressione cronica refrattaria

D. Modello di stadiazione del Massachusetts General Hospital (Fava⁸)

Definizione	Punteggio
1. Nessuna risposta a ogni trial adeguato (almeno 6 settimane di trattamento con antidepressivo a dosaggio adeguato) con un determinato antidepressivo genera un punteggio generale di resistenza	1 punto per trial
2. Ottimizzazione di dose, ottimizzazione di durata, potenziamento o combinazione di ogni trial (basato sul Massachusetts General Hospital o Antidepressant Treatment Response Questionnaire) aumenta il punteggio generale	0,5 punti per ogni strategia di ottimizzazione o potenziamento/combinazione
3. Terapia elettroconvulsiva	3 punti

E. Maudsley Staging Model (Fekadu et al.⁶)

Parametro/Dimensione	Specifica del parametro	Punteggio
Durata	Acuta (≤ 2 mesi)	1
	Subacuta (13-24 mesi)	2
	Cronica (> 24 mesi)	3
Gravità dei sintomi (al baseline)	Subsindromica	1
	Sindromica	
	lieve	2
	moderata	3
	grave senza psicosi	4
Fallimento dei trattamenti	grave con psicosi	5
	Livello 1: 1-2 farmaci	1
	Livello 2: 3-4 farmaci	2
	Livello 3: 5-6 farmaci	3
	Livello 4: 7-10 farmaci	4
Potenziamento	Livello 5: > 10 farmaci	5
	Non effettuata	0
Terapia elettroconvulsiva	Usato	1
	Non effettuata	0
Totale	Usata	3-15

Modificata da Ruhé et al.²¹.

co) a 5 (terapia di potenziamento con litio e/o tiroxina)^{23,24}. Questo sistema può essere quindi impiegato per saggiare la congruità dei precedenti trattamenti effettuati dal paziente e sulla base di queste valutazioni orientare la scelta del dosaggio e della durata dei trattamenti successivi.

Il Modello di stadiazione di Thase e Rush²⁵ ha rappresentato per molto tempo un punto di riferimento nello studio della TRD, apprezzato in particolare per la sua chiarezza e la semplicità d'uso^{21,26}. Il grado di resistenza è definito sulla base del numero e del tipo di trattamenti antidepressivi inefficaci. Una delle principali obiezioni rivolte al suo utilizzo è quella di far riferimento a un'implicita gerarchia di efficacia degli antidepressivi^{8,14,27,28} con l'ipotetica assunzione di una superiore efficacia degli inibitori delle monoamminoossidasi (IMAO) sugli antidepressivi triciclici (TCA) e di questi ultimi rispetto agli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI), che tuttavia non trova conferma nelle meta-analisi dei trial clinici^{29,30}. Non è supportata da alcuni recenti dati della letteratura nemmeno l'implicita considerazione che la mancata risposta a due antidepressivi di differente classe farmacologica (stadio II di resistenza) rappresenti una condizione di più grave refrattarietà al trattamento rispetto alla non risposta a due antidepressivi della stessa classe^{31,32}. Un ulteriore limite di questo modello è anche la mancanza di informazioni riguardo l'adeguatezza del trattamento in termini di dosaggio e durata^{8,14,15,27,28}, che rappresenta una delle cause più comuni di pseudo-resistenza³³⁻³⁵.

Nel 1999 il gruppo europeo di Souery et al.³⁶ ha proposto un modello alternativo, incentrato sulla distinzione tra: a) mancata risposta; b) TRD; c) depressione cronica refrattaria (CRD). Secondo gli autori la diagnosi di TRD è definita dalla mancata risposta a due successivi trial antidepressivi, di differente classe farmacologica, dosaggio adeguato e durata minima di 6-8 settimane, mentre l'assenza di risposta a un unico adeguato trattamento antidepressivo, che nel modello di Thase e Rush²⁵ corrispondeva allo stadio I di resistenza, identifica il paziente come non responder, ma non è ancora sufficiente a definire una condizione di resistenza al trattamento. In questo modello sono previsti cinque livelli di gravità della resistenza al trattamento, distinti solo sulla base della durata del trial: diversamente da quanto presupposto dal modello di Thase e Rush²⁵ non è quindi considerata alcuna differenziazione in base alle diverse classi di antidepressivi utilizzati.

La definizione di resistenza al trattamento proposta dal gruppo europeo corrisponde al concetto di TRD che attualmente trova maggiore consenso tra clinici e ricercatori e che è stato anche ripreso dalla Committee for Medicinal Products for Human Use europea (CPMP, 2009): «Un paziente è da considerarsi resistente al trattamento quando successivi trattamenti con due molecole di differente classe farmacologica, effettuati per un periodo sufficiente di tempo e con un adeguato dosaggio, non inducono un accettabile effetto terapeutico».

Tuttavia, è stato contestato al modello di Souery et al.³⁶ l'uso della durata del trattamento come unico criterio di classificazione del livello di gravità dei quadri di TRD, senza alcun riferimento al numero di trial effettuati. Questa posizione infatti contrasta con i recenti dati della letteratura sulla correlazione tra resistenza al trattamento e numero di trial farmacologici inefficaci^{32,37}. Infine, è da sottolineare che un importante elemento distintivo del modello europeo è la

proposta del concetto di depressione cronica refrattaria, definita come un episodio depressivo, che persiste da almeno 12 mesi, malgrado la serie di molteplici trattamenti, incluse terapie di potenziamento, tra cui la TEC. Alcuni autori considerano tuttavia arbitraria la distinzione tra CRD e TRD, osservando come la depressione cronica refrattaria possa semplicemente corrispondere a un ulteriore stadio di gravità della TRD^{14,21}.

Il sistema di stadiazione del Massachusetts General Hospital (MGH-S)⁸, consente la valutazione del livello di resistenza al trattamento in funzione di un punteggio che viene calcolato oltre che sul numero di trial farmacologici inefficaci, anche sul numero di strategie di ottimizzazione (incremento di dose e/o durata dell'antidepressivo), di combinazione (associazione di due antidepressivi) e/o di potenziamento (con altri agenti farmacologici, per es. litio, ormoni tiroidei, ecc.) adottate, e sull'eventuale ricorso alla TEC.

Il MGH-S fa quindi esplicito riferimento alle strategie terapeutiche di potenziamento della risposta antidepressiva: rispetto ai precedenti modelli è caratterizzato da una maggiore praticità d'uso e concretezza clinica, per esempio non si fa cenno a gerarchie di efficacia tra le diverse classi di antidepressivi^{27,28}. È stato tuttavia osservato come l'affidabilità di questo modello possa essere limitata dalla scarsa attendibilità delle informazioni retrospettive fornite dal paziente o ricavate dalle registrazioni mediche. Viene anche criticata l'arbitrarietà dei punteggi assegnati, con una immotivata eccessiva importanza assegnata alla TEC e l'assunzione di equivalenza tra le diverse strategie farmacologiche di potenziamento^{6,7,38,39}.

Il Maudsley Staging Model (MSM)⁶ è il più recente sistema di stadiazione della TRD, basato sull'assegnazione di un punteggio che distingue tre livelli di gravità: lieve (punteggio da 3 a 6), moderato (da 7 a 10) e grave (da 11 a 15). I criteri adottati per l'assegnazione del punteggio comprendono, oltre al numero di trial farmacologici inefficaci, anche la durata e la gravità dei sintomi dell'episodio. Proprio la considerazione di alcune caratteristiche clinico-sintomatologiche dell'episodio depressivo rappresenta la principale novità di questo modello, che può essere configurato come un sistema tridimensionale di classificazione, articolato in tre principali criteri di valutazione: a) durata dell'episodio; b) gravità sintomatologica; c) trattamento²¹. Gli stessi autori del modello hanno prospettato di incorporare nei criteri di classificazione anche il numero di strategie di potenziamento, il livello di compromissione socio-familiare e l'esposizione a stressor psicosociali⁶, mentre altri hanno contestato l'arbitrarietà della ripartizione della durata dell'episodio in tre categorie²¹. È necessario, infine, menzionare un approccio alternativo alla classificazione della TRD, proposta da un gruppo di ricerca australiano⁴⁰, il quale riconoscendo l'eterogeneità clinica della depressione descrive tre quadri fondamentali, distinti tra loro oltre che per le caratteristiche cliniche, per gli aspetti patogenetici e quindi per le modalità di risposta al trattamento: 1) depressione melanconica; 2) depressione psicotica; 3) depressione non melanconica. I primi due sottotipi condividono l'importanza di fattori neurobiologici patogenetici e la risposta preferenziale al trattamento farmacologico e alla TEC, il sottotipo non melanconico invece include un'ampia varietà di forme cliniche di depressione, ulteriormente suddivisibili in relazione ai determinanti eziogenetici in causa e accomunati da una risposta preferenziale agli SSRI (per i pa-

Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte I. Nosografia e clinica

zienti con profili personali caratterizzati dalla disregolazione emotiva) e agli IMAO (in presenza di caratteristiche sintomatologiche “inverse” o “atipiche”) rispetto ai triciclici.

Diagnosi differenziale

Le condizioni da prendere in considerazione per la diagnosi differenziale della depressione resistente sono riassunte nella Tabella 2.

Si parla di pseudoresistenza quando la mancata risposta alla terapia è imputabile a fattori esterni all'azione del trattamento. Il termine è stato introdotto da Nierenberg e Amsterdam nel 1990, per indicare quei casi in cui la non risposta alla terapia fosse da attribuirsi all'inadeguatezza del trattamento, in termini di durata o dosaggio⁴¹. Alcuni dati della letteratura suggeriscono che meno della metà dei pazienti depressi riceve un trattamento antidepressivo adeguato, ovvero con dosi standard e per una durata di tempo sufficientemente lunga da indurre un effetto clinico significativo⁴².

Il sottodosaggio dell'antidepressivo è storicamente riconosciuto come una delle principali cause di mancata risposta al trattamento^{15,18}. Le principali linee-guida sul trattamento della depressione considerano adeguato, per i TCA, un trial di non meno di 250-300 mg/die di imipramina (o equivalenti) e, nel caso degli IMAO, un trial di 90 mg/die di fenelzina (o equivalenti)^{27,36}. Per gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e gli antidepressivi di nuova generazione (NARI, NaSSA) non esistono ancora precisi criteri per

definire la dose adeguata del farmaco, in quanto il rapporto dose-livelli plasmatici-risposta terapeutica necessita di ulteriori approfondimenti clinico-farmacologici. Sebbene studi preliminari di farmacocinetica sembrano delineare, in particolare modo per gli SSRI, una curva dose-risposta di tipo “piatto”, sembra consigliabile anche per queste classi di antidepressivi aumentare il dosaggio fino alla massima dose tollerata, ovviamente all'interno del range terapeutico, prima di considerare inefficace il trattamento.

Il giudizio sull'adeguatezza di un trattamento non può quindi prescindere dalla valutazione degli effetti sul metabolismo del farmaco da parte di potenziali fattori di variabilità quali: l'età, il sesso, il peso corporeo, lo stato fisico generale, le caratteristiche genetiche e le interazioni farmacologiche. Nella gestione terapeutica del paziente depresso non-responder spesso vengono rilevati livelli plasmatici dell'antidepressivo inferiori al range terapeutico, a causa della concomitante prescrizione di farmaci induttori del metabolismo. Anche le caratteristiche genotipiche del paziente possono influenzare la variabilità dei livelli plasmatici del farmaco: negli ultimi anni sono aumentate le evidenze sul ruolo di geni coinvolti nel metabolismo di farmaci e xenobiotici come il trasportatore transmembrana ABCB1, meglio noto come glicoproteina p, gli isoenzimi CYP2D6 e CYP2C19 del citocromo P450⁴³. È stata infatti dimostrata una variabilità dei livelli plasmatici di nortriptilina in funzione del grado di attività dell'isoenzima CYP2D6; inoltre, in uno studio svedese di alcuni anni fa, prendendo in esame soggetti con due differenti genotipi per CYP2D6, distinti in rapidi e lenti metabolizzatori, è stato riscontrato che circa il 90% dei pazienti con refrattarietà per farmaci antidepressivi, metabolizzati dal citocromo 2D6, rientra tra i rapidi metabolizzatori⁴⁴. In effetti, il ruolo del profilo metabolico per il citocromo P450 sull'esito del trattamento appare ancora controverso, in quanto i risultati di indagini più recenti non hanno confermato l'associazione del genotipo per gli isoenzimi CYP2D6, 2C19 con la probabilità di risposta al trial antidepressivo^{45,46}.

La valutazione dell'adeguatezza di un trattamento si basa anche sulla sua durata: nella maggior parte degli studi clinici è considerato ottimale un periodo di somministrazione dell'antidepressivo di almeno 4-6 settimane. Si tratta, tuttavia, di studi sponsorizzati dall'industria farmaceutica, allo scopo di stabilire differenze statisticamente significative tra il farmaco e il placebo^{14,15,47}, mentre nella letteratura sulla TRD si puntualizza l'opportunità, specie in particolari popolazioni di pazienti, di prolungare il trattamento oltre la durata standard delle 4 settimane, prima di assumerne l'inefficacia. Questa posizione trova supporto nei dati di alcuni studi che hanno osservato la remissione clinica della depressione prolungando la durata del trial oltre le 10 settimane in pazienti partial-responder^{19,47,48}. In particolare, nella sottopopolazione di pazienti depressi di età senile, sembra necessario prolungare il trattamento ad almeno 12 settimane prima di apprezzare un miglioramento significativo^{10,49}.

In psichiatria, come in ciascun'altra disciplina medica, la compliance al trattamento è un aspetto cruciale: secondo alcune stime fino al 20% dei casi di refrattarietà al trattamento antidepressivo è attribuibile alla mancata aderenza del paziente alle prescrizioni terapeutiche¹³⁻¹⁵. In questi casi può essere necessario rafforzare l'alleanza terapeutica tra medico e paziente anche con un intervento psicoeducazionale, improntato all'informazione sulle caratteristiche del disturbo,

Tabella 2. Diagnosi differenziale (cause di pseudoresistenza al trattamento)

Sottodosaggio dell'antidepressivo	
Durata inadeguata del trial	
Fattori metabolici	Genotipo “rapido metabolizzatore” Assunzione concomitante di farmaci che accelerano il metabolismo dell'antidepressivo
Scarsa compliance del paziente	
Presenza di comorbidità somatiche	Disendocrinie (soprattutto tireopatie) Malattie neurologiche Assunzione di farmaci che possono provocare sintomi depressivi (glucocorticoidi, antipertensivi, immunosoppressori)
Presenza di comorbidità psichiatriche	Disturbi di ansia (soprattutto disturbo di panico) Abuso di sostanze Disturbi di personalità
Diagnosi impropria del sottotipo clinico di depressione	
<i>Modificata da Lattanzi et al.⁸³</i>	

la natura dei sintomi, le modalità del decorso e alla discussione sugli effetti dei farmaci, i risultati attesi e la durata del trattamento.

Un altro fattore esterno di potenziale resistenza al trattamento è un errato inquadramento diagnostico. Anche in questo caso sarebbe più opportuno parlare di “pseudoresistenza”: tra le cause più comuni sono da annoverare il mancato riconoscimento di una patologia somatica in comorbidità con la depressione come una disendocrinia (ipotiroidismo, malattia di Cushing), una malattia neurologica (sclerosi multipla, parkinsonismi, ecc.), l’abuso di sostanze (anche di benzodiazepine)^{9,15}. Una rivalutazione della diagnosi prevede anche la precisazione delle caratteristiche sintomatologiche della depressione, in quanto alcuni sottotipi rispondono meno favorevolmente al trattamento antidepressivo e richiedono interventi terapeutici specifici^{9,15}. Per esempio la depressione di tipo melanconico, contrassegnata da rallentamento psicomotorio, tipiche alterazioni neurovegetative (insonnia terminale, iporessia) e alternanza diurna classica, avrebbe una risposta preferenziale ai TCA e alla TEC, mentre le forme depressive con caratteristiche atipiche, quali reattività del tono dell’umore, sensibilità interpersonale e pattern inverso di alterazioni neurovegetative (iperpersonia, iperfagia), hanno maggiori probabilità di risposta al trattamento con IMAO o SSRI rispetto ai TCA⁵⁰. Nella depressione con sintomi psicotici, infine, la monoterapia con antidepressivi è in genere inefficace ed è invece indicato il trattamento combinato con antipsicotici o la TEC⁵¹.

L’indagine sui fattori di rischio per la non risposta/resistenza al trattamento rappresenta un importante capitolo della letteratura sulla TRD. Nel 2001, in uno dei primi lavori sull’argomento, Kornstein e Schneider⁹ identificarono nella comorbidità psichiatrica e/o medica, nell’età avanzata del paziente, nella gravità dei sintomi e nella cronicità del decorso i maggiori fattori di rischio per la resistenza al trattamento antidepressivo. Il Gruppo Europeo per lo Studio della Depressione Resistente (GRSD) su un campione di 702 pazienti con diagnosi di episodio depressivo maggiore ha evidenziato 11 variabili correlate con la resistenza al trattamento; un successivo processo di analisi statistica ha quindi individuato come maggiori fattori di rischio per TRD la comorbidità con i disturbi d’ansia, l’ideazione suicidaria, la gravità pre-trattamento dei sintomi e l’anamnesi longitudinale di mancata risposta al primo trattamento antidepressivo^{27,28}.

La comorbidità psichiatrica è dunque riportata in letteratura come uno dei principali predittori clinici di resistenza al trattamento antidepressivo. In particolare è sottolineato il ruolo della comorbidità con i disturbi d’ansia: nell’indagine del GRSD citata in precedenza, infatti, il 39,3% dei pazienti con TRD presentava anche una diagnosi di disturbo di ansia in asse I. Le evidenze sulla correlazione tra comorbidità ansiosa nella depressione e scarsa risposta al trattamento^{52,53} sono numerose: appaiono esemplificativi in tal senso i risultati di uno studio di qualche anno fa, che indicavano nel concomitante uso di ansiolitici/ipnoinduttori un predittore di resistenza al trattamento nei pazienti depressi in età senile⁵⁴. L’impatto negativo della comorbidità ansiosa sulla risposta al trattamento antidepressivo sembra da attribuirsi in particolare ad alcune forme cliniche: nello studio del GRSD, la diagnosi di disturbo d’ansia più frequentemente riportata tra i pazienti depressi resistenti era quella di disturbo di panico, mentre in due precedenti contributi la presenza “lifetime” di

sintomi dello spettro panico-agorafobico nel paziente depresso era associata a una scarsa risposta alla farmacoterapia⁵⁵ e alla psicoterapia interpersonale⁵⁶. Infine, è necessario menzionare il ruolo che anche altre comorbidità psichiatriche possono esercitare sull’esito di un trattamento antidepressivo. In particolare, sono state raccolte in letteratura numerose evidenze sulle correlazioni dell’abuso di sostanze con la TRD⁵⁷: perfino un consumo moderato di alcool può contribuire alla refrattarietà alla terapia antidepressiva⁵⁸.

Appare, invece, controverso il ruolo della comorbidità con i disturbi di personalità: i dati sulla correlazione con una scarsa risposta al trattamento antidepressivo riportati da alcuni studi⁵⁹⁻⁶¹ non hanno trovato conferma nei risultati di lavori successivi⁶²⁻⁶⁴. Contrastanti risultano anche i dati relativi al ruolo del “neuroticismo”, sebbene in un recente articolo Ghaemi⁶⁵ abbia rilanciato la validità diagnostica del sottotipo di depressione “neurotica”, anche come predittore di refrattarietà al trattamento con antidepressivi.

Anche la comorbidità medica è stata identificata come un importante fattore di rischio per la resistenza al trattamento; secondo dati della letteratura la coesistenza di patologie fisiche è rilevabile in circa la metà dei pazienti degni per depressione, e oltre a modularne la presentazione clinica tende anche a condizionare l’esito del trattamento^{9,66}. Le caratteristiche intrinseche della patologia medica sembrano importanti: in uno studio su 671 pazienti depressi in età senile l’esito sfavorevole del trattamento antidepressivo era associato solo con particolari forme di patologia fisica, per esempio artriti e disturbi cardiocircolatori, ma non con tutte le condizioni mediche coesistenti⁶⁷. I dati della letteratura attribuiscono, inoltre, una notevole rilevanza alla comorbidità con le tireopatie: sono state osservate forme subcliniche di ipotiroidismo in oltre la metà dei pazienti depressi con refrattarietà al trattamento⁶⁸.

È stato riportato che la gravità pre-trattamento della depressione è un fattore di rischio per la resistenza alla terapia antidepressiva²⁸ e altri comuni indicatori clinici di gravità, come per esempio la lunga durata dell’episodio, l’alta ricorrenza e il numero di ospedalizzazioni, sono stati associati alla TRD in altri contributi^{9,28}. Una scarsa risposta al trattamento può essere condizionata anche da singoli aspetti sintomatologici, come la presenza di caratteristiche melanconiche o di sintomi psicotici^{8,9,28}.

Sull’esito del trattamento antidepressivo sembra incidere anche la presenza di ideazione suicidaria: in due studi che confrontavano pazienti con TRD e soggetti depressi non resistenti, la presenza di propositi suicidari era più frequente nei pazienti con refrattarietà al trattamento^{69,70}.

La lunga durata dell’episodio (specie superiore ai 24 mesi), un’età d’esordio precoce e l’anamnesi positiva per il fallimento di precedenti terapie antidepressive, sono stati identificati come predittori clinici di refrattarietà al trattamento^{8,9,28}.

In merito al ruolo delle variabili demografiche le evidenze a disposizione non sono conclusive: alcuni studi avevano attribuito al genere femminile il ruolo di predittore di scarsa risposta al trattamento, indagini più aggiornate ne hanno invece ridimensionato il peso, evidenziando a ogni modo nei soggetti di sesso femminile diminuite probabilità di risposta a particolari classi di antidepressivi quali i TCA^{9,71,72}.

Resistenza al trattamento e diatesi bipolare

Sin dal 1987, Akiskal e Mallya⁷³ avevano incluso la non risposta agli antidepressivi tra i criteri di soft bipolar spectrum. Studi successivi sembrerebbero confermare questa relazione: la non risposta agli antidepressivi può essere considerata un indicatore di bipolarità e, d'altra parte, la presenza di aspetti clinici o di decorso, anche attenuati, di tipo bipolare spesso sottono la refrattarietà al trattamento con antidepressivi.

Sharma et al.⁷⁴ hanno condotto uno studio di follow-up su un campione di pazienti con diagnosi di depressione unipolare resistente al trattamento. A una accurata, successiva rivalutazione della diagnosi, effettuata con strumenti standardizzati, quali l'Intervista Clinica Strutturata per DSM-IV (SCID)⁷⁵ e con i criteri per il disturbo bipolare di spettro⁷⁶, il 59% di questi pazienti riceveva una diagnosi di disturbo bipolare I o II secondo i criteri del DSM-IV² mentre oltre la metà del campione risultava soddisfare i criteri per lo spettro bipolare⁷⁶. Complessivamente, l'80% circa del campione mostrava evidenze significative di diatesi bipolare⁷⁴. Studi successivi, di natura prospettica, hanno confermato la relazione tra resistenza al trattamento ed evoluzione bipolare del disturbo affettivo: in un'indagine di follow-up su pazienti depressi con diagnosi iniziale di depressione unipolare, la probabilità di conversione in disturbo bipolare risultava statisticamente superiore tra i pazienti con resistenza alla terapia antidepressiva rispetto ai pazienti responder⁷⁷. Questi risultati sono in linea con i dati di uno studio ancora più recente⁷⁸ che documentano, nel paziente con depressione unipolare, l'associazione tra un'anamnesi farmacologica di scarsa risposta ai trattamenti antidepressivi e la probabilità di evoluzione in disturbo bipolare. Infine, anche i risultati dello studio multicentrico europeo Treatment Resistant Depression Project⁷⁹ indicano nella bipolarità, valutata con il Mood Disorder Questionnaire (MDQ) e l'Hypomania Checklist (HCL-32), un fattore di rischio per la non risposta al trattamento antidepressivo nel paziente depresso. Sulla base di queste evidenze, alcuni autori hanno avanzato la tesi secondo cui, almeno in alcuni casi, la resistenza al trattamento riconosca un'origine iatrogena, ovvero rappresenti una conseguenza dell'errata prescrizione di farmaci antidepressivi in un paziente con diatesi bipolare non riconosciuta^{65,80}. A sostegno di tale ipotesi sono stati ricordati alcuni effetti della terapia antidepressiva, solitamente descritti nei pazienti depressi bipolari, ma di comune osservazione anche nella depressione resistente unipolare. È il caso, per esempio, del fenomeno di "wear-off", che consiste nella perdita graduale dell'efficacia terapeutica dell'antidepressivo, dopo la risposta iniziale nella fase acuta del trattamento, con la conseguente ricomparsa dei sintomi depressivi nelle fasi successive di mantenimento e/o profilassi. Altra tipica conseguenza dell'uso di antidepressivi nella depressione bipolare è rappresentata dalla perdita progressiva di efficacia in trial antidepressivi successivi (*refractoriness*)⁸¹. Inoltre, è da considerare un segno di diatesi bipolare la comparsa, in relazione con l'assunzione di antidepressivi, di sintomi della sfera timica (irritabilità), psicomotoria (irrequietezza) e cognitiva (accelerazione ideica) che tendono a configurare un quadro di stato misto attenuato o sindrome depressiva mista^{80,81}.

In effetti sul tema del rapporto tra diatesi bipolare e risposta al trattamento antidepressivo le posizioni dei vari autori, esposte in letteratura, non sono pienamente concordi e

il dibattito aperto in merito appare ancora lontano da una risoluzione. Ghaemi⁶⁵ ha provato ad argomentare la tesi del ruolo fondamentale esercitato dalla soft bipolarità nella resistenza agli antidepressivi sostenendo che, come indicato dai risultati degli studi di effectiveness STAR*D e STEP-BD, l'incapacità a riconoscere la natura bipolare di un quadro depressivo rappresenta una causa determinante della limitata efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione. Di segno opposto sono invece le considerazioni di Perlis et al.⁸²: secondo questi autori, infatti, la semplice osservazione che la non risposta agli antidepressivi si associ più frequentemente ad alcuni sintomi come l'irritabilità e le manifestazioni simil-psicotiche, sicuramente indicatori di bipolarità, non consente di concludere necessariamente che la diatesi bipolare di per sé sia correlata con la resistenza al trattamento; la non risposta, infatti, potrebbe essere correlata ai singoli aspetti sintomatologici. È opportuno ricordare come diversi contributi mettano in relazione la prescrizione di antidepressivi (anche in combinazione con stabilizzatori dell'umore) con un'aumentata incidenza di condotte suicidarie in pazienti depressi con diatesi bipolare. È stato suggerito che nelle prime settimane di trattamento gli antidepressivi siano più efficaci sulla componente motoria rispetto alla componente ideativa e all'umore; pertanto, nei pazienti che presentano fattori di rischio suicidario a breve termine (ansia, insonnia, disforia, agitazione) la terapia antidepressiva potrebbe tradursi in una spinta all'azione e alla messa in atto di agiti anticonservativi⁸³. Secondo McElroy et al.⁸⁴ in questi casi si verificherebbe un "parziale" switch in senso maniacale, ove solo la componente psicomotoria, ma non quella cognitiva (che rimane invece "fissata" su vissuti di inguaribilità, hopelessness e pessimismo), subirebbe un improvviso e repentino viraggio nel senso dell'attivazione. In queste forme di depressione, corrispondenti a uno stato misto attenuato, inoltre, il trattamento con antidepressivi determina un'ulteriore destabilizzazione del tono dell'umore verso la rapida ciclicità, la cronicizzazione e l'aumentato rischio di suicidio nel tempo⁸⁵.

CONCLUSIONI

La depressione è una patologia ampiamente diffusa nella popolazione generale: malgrado la disponibilità di numerose strategie di trattamento, un numero consistente di pazienti (variabile tra il 50 e il 60%) non raggiunge la risposta clinica, con alti costi in termini di sofferenza personale e di coinvolgimento dei servizi di salute pubblica.

Questo contributo si propone di fornire al clinico una revisione sintetica e completa della letteratura recente in tema di nosografia e clinica della TRD.

Da quanto esposto si possono evincere le seguenti conclusioni:

- la definizione e la classificazione della TRD sono ancora oggetto di controversia e i vari modelli di stadiazione attualmente disponibili non sono stati valutati con studi prospettici;
- prima di stabilire il tipo di strategia terapeutica da effettuare è sempre opportuno escludere eventuali cause di pseudoresistenza (quali sottodosaggio dell'antidepressivo, durata inadeguata del trial, fattori metabolici, scarsa

compliance al trattamento, presenza di comorbidità somatiche e mediche, diagnosi impropria del sottotipo depressivo);

- particolarmente importante è riconoscere la presenza di una diatesi bipolare, che è associata non solo a una minor risposta agli antidepressivi, ma anche a un maggiore rischio di ciclicità continua, di cronicizzazione del quadro clinico e di comportamenti suicidari.

BIBLIOGRAFIA

1. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.
2. Andreoli V, Cassano GB, Rossi R. DSM-IV-TR. Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali. Text revision. ICD-10/ICD-9-CM. Classificazione parallela. Milano: Masson, 2007.
3. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
4. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.
5. Moller HJ. Outcomes in major depressive disorder: the evolving concept of remission and its implications for treatment. *World J Biol Psychiatry* 2008; 9: 102-14.
6. Fekadu A, Wooderson S, Donaldson C, et al. A multidimensional tool to quantify treatment resistance in depression: the Maudsley staging method. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 177-84.
7. Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulou K, et al. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord* 2009; 116: 4-11.
8. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 649-59.
9. Kornstein SG, Schneider RK. Clinical features of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 16): 18-25.
10. Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 16): 10-7.
11. Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974; 7: 139-44.
12. Lehmann HE. Therapy-resistant depressions: a clinical classification. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974; 7: 156-63.
13. Fagiolini A, Kupfer DJ. Is treatment-resistant depression a unique subtype of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53: 640-8.
14. Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 46-54.
15. Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007; 17: 696-707.
16. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 61-70.
17. O'Reardon JP, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: progress and limitations. *Psychiatric Annals* 1998; 28: 633-40.
18. Bird D, Haddad PM, Dursun SM. An overview of the definition and management of treatment-resistant depression. *Klinik Psychopharmakol* 2002; 12: 92-101.
19. Rush AJ, Thase ME, Dube S. Research issues in the study of difficult-to-treat depression. *Biol Psychiatry* 2003; 53: 743-53.
20. Committee for Medicinal Product for Human Use (CHMP). Concept paper on the need for revision of note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression with regard to treatment resistant depression. 2009 [cited 2012].
21. 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.
22. 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.
23. Oquendo MA, Malone KM, Ellis SP, Sackeim HA, Mann JJ. Inadequacy of antidepressant treatment for patients with major depression who are at risk for suicidal behavior. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 190-4.
24. Oquendo MA, Baca-Garcia E, Kartachov A, et al. A computer algorithm for calculating the adequacy of antidepressant treatment in unipolar and bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 825-33.
25. Thase ME, Rush AJ. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (suppl 13): 23-9.
26. Souery D, Van der Auwera K. The multiple facets of treatment-resistant depression. *CNS Spectr* 2004; 9: 803-7.
27. Souery D, Lipp O, Massat I. The characterization and definition of treatment resistant mood disorders. In: Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA (eds). *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge: Cambridge University Press, 2007, pp. 3-29.
28. Souery D, Oswald P, Massat I, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1062-70.
29. Mace S, Taylor D. Selective serotonin reuptake inhibitors: a review of efficacy and tolerability in depression. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1: 917-33.
30. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 233-9.
31. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 699-704.
32. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene HA. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1836-55.
33. Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JF. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 14: 3-20.
34. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117 (suppl 1): S26-43.
35. NICE. Depression (amended): management of depression in primary and secondary care. NICE Clinical Guideline 23, 2007.

Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte I. Nosografia e clinica

36. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9: 83-91.
37. Rushé AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
38. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243-52.
39. Ruhé HG, Booij J, v Weert HC, et al. Evidence why paroxetine dose escalation is not effective in major depressive disorder: a randomized controlled trial with assessment of serotonin transporter occupancy. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 999-1010.
40. Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, Thase ME. Identifying "paradigm failures" contributing to treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2005; 87: 185-91.
41. Nierenberg AA, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 suppl: 39-47; discussion 8-50.
42. Wang PS, Lane M, Olfson M, et al. Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 629-40.
43. Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P. Clinical evidence and potential neurobiological underpinnings of unresolved symptoms of depression. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 246-58.
44. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 803-7.
45. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, et al. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One* 2008; 3: e1872.
46. Serretti A, Calati R, Massat I, et al. Cytochrome P450 CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes are not associated with response and remission in a sample of depressive patients. *Int Clin Psychopharmacol* 2009; 24: 250-6.
47. O'Reardon JP, Brunswick DJ, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression in the age of serotonin: evolving strategies. *Curr Opin Psychiatry* 2000; 13: 93-8.
48. Berman RM, Narasimhan M, Charney DS. Treatment-refractory depression: definitions and characteristics. *Depress Anxiety* 1997; 5: 154-64.
49. Burrows GD, Norman TR. Treatment-resistant unipolar depression. In: Lader MH, Naber D (eds). *Difficult clinical problems in psychiatry*. London: Martin Dunitz Limited, 1999, pp. 57-73.
50. Liebowitz MR, Quitkin FM, Stewart JW, et al. Antidepressant specificity in atypical depression. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 129-37.
51. Charney DS, Nelson JC. Delusional and nondelusional unipolar depression: further evidence for distinct subtypes. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 328-33.
52. Fava GA, Savron G, Grandi S, Rafanelli C. Cognitive-behavioral management of drug-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997; 58: 278-82; quiz 283-4.
53. Sherbourne C, Schoenbaum M, Wells KB, Croghan TW. Characteristics, treatment patterns, and outcomes of persistent depression despite treatment in primary care. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26: 106-14.
54. Bosworth HB, Hays JC, George LK, Steffens DC. Psychosocial and clinical predictors of unipolar depression outcome in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 238-46.
55. Brown C, Schulberg HC, Madonia MJ, et al. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1293-300.
56. Frank E, Shear MK, Rucci P, et al. Influence of panic-agoraphobic spectrum symptoms on treatment response in patients with recurrent major depression. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1101-7.
57. Spillmann M, Borus JS, Davidson KG, et al. Sociodemographic predictors of response to antidepressant treatment. *Int J Psychiatry Med* 1997; 27: 129-36.
58. Castaneda R, Sussman N, Westreich L, et al. A review of the effects of moderate alcohol intake on the treatment of anxiety and mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1996; 57: 207-12.
59. Reich JH. Effect of DSM-III personality disorders on outcome of tricyclic antidepressant-treated nonpsychotic outpatients with major or minor depressive disorder. *Psychiatry Res* 1990; 32: 175-81.
60. Shea MT, Pilkonis PA, Beckham E, et al. Personality disorders and treatment outcome in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 711-8.
61. Stek ML, Van Exel E, Van Tilburg W, et al. The prognosis of depression in old age: outcome six to eight years after clinical treatment. *Aging Ment Health* 2002; 6: 282-5.
62. Nelson E, Cloninger CR. Exploring the TPO as a possible predictor of antidepressant response to nefazodone in a large multi-site study. *J Affect Disord* 1997; 44: 197-200.
63. Sato T, Hirano S, Narita T, et al. Temperament and character inventory dimensions as a predictor of response to antidepressant treatment in major depression. *J Affect Disord* 1999; 56: 153-61.
64. Newman JR, Ewing SE, McColl RD, et al. Tridimensional personality questionnaire and treatment response in major depressive disorder: a negative study. *J Affect Disord* 2000; 57: 241-7.
65. Ghaemi SN. Why antidepressants are not antidepressants: STEP-BD, STAR*D, and the return of neurotic depression. *Bipolar Disord* 2008; 10: 957-68.
66. Hall RC, Gardner ER, Popkin MK, et al. Unrecognized physical illness prompting psychiatric admission: a prospective study. *Am J Psychiatry* 1981; 138: 629-35.
67. Oslin DW, Datto CJ, Kallan MJ, et al. Association between medical comorbidity and treatment outcomes in late-life depression. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 823-8.
68. Howland RH. Thyroid dysfunction in refractory depression: implications for pathophysiology and treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 47-54.
69. Nelsen MR, Dunner DL. Clinical and differential diagnostic aspects of treatment-resistant depression. *J Psychiatr Res* 1995; 29: 43-50.
70. Schatzberg AF. Controversies in antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 1983; 44: 29-30.
71. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al. Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 1993; 29: 85-96.
72. Sotsky SM, Glass DR, Shea MT, et al. Patient predictors of response to psychotherapy and pharmacotherapy: findings in the NIMH Treatment of Depression Collaborative Research Program. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 997-1008.
73. Akiskal HS, Mallya G. Criteria for the "soft" bipolar spectrum: treatment implications. *Psychopharmacol Bull* 1987; 23: 68-73.
74. Sharma V, Khan M, Smith A. A closer look at treatment resistant depression: is it due to a bipolar diathesis? *J Affect Disord* 2005; 84: 251-7.

Luchini F et al.

75. First MB, Spitzer RL, Williams JBW. Structured Clinical Interview for Dsm-IV Axis I Disorders: Scid-I: Clinician Version: Administration Booklet. Amer Psychiatric Pub Incorporated, 1997.
76. Ghaemi SN, Ko JY, Goodwin FK. "Cade's disease" and beyond: misdiagnosis, antidepressant use, and a proposed definition for bipolar spectrum disorder. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 125-34.
77. Inoue T, Nakagawa S, Kitaichi Y, et al. Long-term outcome of antidepressant-refractory depression: the relevance of unrecognized bipolarity. *J Affect Disord* 2006; 95: 61-7.
78. Li CT, Bai YM, Huang YL, et al. Association between antidepressant resistance in unipolar depression and subsequent bipolar disorder: cohort study. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 45-51.
79. Dudek D, Rybakowski JK, Siwek M, et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010; 126: 268-71.
80. Sharma V. Treatment resistance in unipolar depression: is it an iatrogenic phenomenon caused by antidepressant treatment of patients with a bipolar diathesis? *Med Hypotheses* 2006; 67: 1142-5.
81. Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Ko JY, et al. Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 163-5.
82. Perlis RH, Uher R, Ostacher M, et al. Association between bipolar spectrum features and treatment outcomes in outpatients with major depressive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 351-60.
83. Placidi GF, Rucci P, Turchi F. Suicidalità e spettro dei disturbi dell'umore. In: Cassano GB, Tundo A (eds). *Lo spettro dell'umore. Psicopatologia e clinica*. Milano: Masson, 2008, p. 437.
84. McElroy SL, Kotwal R, Kaneria R, Keck PE Jr. Antidepressants and suicidal behavior in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2006; 8: 596-617.
85. Krüger S, Young LT, Bräunig P. Pharmacotherapy of bipolar mixed states. *Bipolar Disord* 2005; 7: 205-15.