

## Terapia e terapie

### Valutazione dell'efficacia terapeutica nell'approccio integrato farmacologico e psicoterapeutico in pazienti affetti da Depressione Maggiore

### *Treatment and treatments*

### *Evaluation of therapeutic efficacy of integrated pharmacologic and psychotherapeutic treatment in outpatients with Major Depression*

M. RIVA  
C. LURATI  
F. DURBANO  
F. REGISPANI  
C. MENCACCI

Dipartimento di Salute Mentale,  
Azienda Ospedaliera  
"Fatebenefratelli"  
e Oftalmico, Milano

#### Key words

*Unipolar depression • Pharmacotherapy • Psychotherapy • Outpatient • Integrated treatment*

Correspondence: Dr. Marco Riva,  
Dipartimento di Salute Mentale,  
A.O. Fatebenefratelli e Oftalmico,  
corso Porta Nuova 23,  
20121 Milano, Italy  
Tel. 02 63632505  
marco.riva@fbf.milano.it

#### Summary

*The aim of the research was to evaluate the different efficacy of treatments in patients affected by major unipolar depression, according to the diagnostic criteria of the DSM-IV. The results have been compared with data in the literature on this subject.*

#### Method

*The study population comprised 102 patients under treatment at the "Center for depression and anxiety therapy" of the A.O. "Fatebenefratelli" of Milan. As specific guidelines for the treatment of these patients and a specific theoretic-clinical protocol have been defined by this structure, it is possible to compare the treatment results in two different conditions: 1) pharmacological treatment, 2) integrated treatment, with both pharmacology and short-term psychotherapy.*

*At first patients have been included in one of the two groups of treatment conditions. Later, during the first psychiatric visit, they have been subjected to three scales of rating: 1) Hamilton Rating Scales for Depression (Ham-D) which established for each patient the level of severity of the depressive pathology, 2) Hamilton Anxiety Scales (Ham-A) and 3) SASS-SR scale for social adaptation.*

*Moreover, the group of patients submitted to the integrated treatment, attended ten sessions of short focus psychotherapy during seven months. At the end of the treatment period, twelve months long for both groups, they have been submitted again to the three rating scales for the level of depression, anxiety and social adaptation.*

#### Results

*The results obtained have been analysed using the c test by Pearson for the class variables and the Student t test for the continuative variables.*

*The results, in accordance with numerous contributions in the literature, show significantly better results with the integrated approach compared to the pharmacological approach. One of the most interesting results emerging from the research is the fact that, in the group of patients followed with the integrated treatment, a marked increase was observed in the number of subjects classified as responders and a larger number of subjects which, at the end of the treatment, achieved complete remission of the depressive symptomatology.*

#### Conclusions

*The benefits concerning the increase of responsiveness in patients followed with an integrated approach and about the better results concerning the remission of the depressive symptomatology, seem to be in keeping with the theories supporting the theory that pharmacological therapy and psychotherapy act following a dual channel: 1) from the bottom towards the top for drug action and 2) from the top towards the bottom for psychotherapy. As a result of that, in the central nervous system specific changes would be produced by each treatment and localized in different cerebral areas.*

*This investigation seems, therefore, to confirm the usefulness of adopting complex and integrated approaches in the treatment of unipolar depression, in order to increase the probability of stimulating a response to treatment and in order to upgrade and stabilize the results.*

È nostra opinione che una ricerca in psicopatologia debba sempre essere riferibile a due punti di vista: la clinica, dalla quale questo studio deriva per deduzione, e l'individuazione di un metodo scientifico al quale questa ricerca tende per induzione. Ovviamente il costante rinvio tra i due poli deve caratterizzare una circolarità di stimoli che dovrebbero andare ad arricchire sia l'esperienza clinica che l'individuazione o formalizzazione di un metodo scientifico via via più raffinato.

Oggi siamo in grado, o più in grado rispetto ad un passato anche recente, di affrontare la complessità del reale attraverso l'applicazione di una lettura "senza confini" delle realtà psicopatologiche. Siamo cioè in grado di oscillare tra analisi e sintesi, tra cultura ed esperienza e tra oggettività scientifica e l'ineliminabile soggettività dei pazienti e la sensibilità dei clinici. In altri termini noi pensiamo all'inevitabile complementarità tra la *Evidence Based Medicine* e l'atto sempre creativo della cura. In questo senso ci riferiamo ad una psichiatria che si caratterizza come complesso dei saperi, cioè lontana dalle secche di un riduzionismo "forte" divenuto oggi solo para-scientifico. Questa premessa culturale caratterizza l'orientamento del Centro per la ricerca, la diagnosi e la cura dell'ansia e della depressione dell'Ospedale "Fatebenefratelli" di Milano. Il Centro è stato aperto nel marzo del 2002. L'*équipe* è composta da psichiatri e psicologi. Le visite effettuate fino ad oggi sono state circa 8000.

Sono state pensate e individuate linee guida che hanno permesso "orientamenti" teorico-pratici, lontane cioè dall'essere applicate a-teoricamente.

Il primo contatto del paziente con il Centro avviene in forma telefonica. Al paziente vengono chieste alcune informazioni, quali, ad esempio, la modalità tramite la quale è venuto a conoscenza del Centro, alcuni dati anagrafici (nome e cognome, data di nascita, numero di telefono) e se, in passato, si è sottoposto ad altri trattamenti. Al termine di questo primo contatto viene altresì specificato che la prima visita è di consultazione.

La prima visita viene svolta dallo psichiatra disponibile, il quale effettua una raccolta di dati anagrafici ed anamnestici e decide, contestualmente, per la "presa in carico" o meno. Nel primo caso sono stati definiti tre differenti tipologie di trattamento. La prima (A o base) prevede tre visite psichiatriche suddivise in una prima visita di consultazione (che comprende la valutazione del caso e la terapia farmacologica), una seconda visita di valutazione clinica ed una terza visita di valutazione e chiusura del contratto terapeutico che verrà monitorato con contatti telefonici nel corso del tempo tra lo psichiatra ed il paziente. Questa modalità di intervento si svolge in un periodo che va dai tre ai cinque mesi durante i quali è anche prevista la somministrazione di alcuni Test di

auto ed eterovalutazione (ZUNG, HAM-D, HAM-A, SF-36) all'inizio ed alla fine del trattamento oltre che un follow-up dopo due/tre mesi.

La seconda modalità di trattamento (B o mista) prevede, dopo la visita di consultazione, cinque visite psichiatriche (due quindicinali e tre mensili) e dieci sedute psicologiche effettuate dallo psicologo disponibile (consulente o specializzando) durante un periodo di sette mesi. Come per la modalità base anche questa prevede la somministrazione di Test di auto ed eterovalutazione all'inizio, a metà ed alla fine della terapia ed un follow-up dopo due/tre mesi.

Infine, il terzo tipo di intervento (C o percorso terapeutico) avviene su proposta dello psichiatra ed è subordinato ad una valutazione complessa effettuata da uno psicologo "esperto". Tale valutazione si avvarrà anche di una consultazione con famigliari del paziente e di testistica diacronica (Rorschach ecc.). In questo caso al paziente vengono offerte sei visite psichiatriche che si svolgono parallelamente a delle sedute psicologiche settimanali con lo psicologo consulente o specializzando disponibile per un periodo di circa sette mesi. I casi, inoltre, vengono discussi quindicinalmente con lo psicologo "esperto". Anche questa modalità terapeutica prevede la somministrazione di Test di auto ed eterovalutazione all'inizio, a metà ed alla fine della terapia ed un follow-up dopo due/tre mesi.

Alle offerte B o C può essere eventualmente associato un percorso in gruppi di sostegno (a termine).

Le linee guida appena descritte si inseriscono, e derivano, dalla considerazione che la patologia depressiva è un fenomeno complesso e, di conseguenza, gli approcci terapeutici a questo disturbo devono tenere presente tale complessità per migliorare la loro efficacia. Ciò è possibile attuando interventi che prendano in esame i molteplici piani che costituiscono l'individuo e che vengono compromessi dalla depressione: quello sintomatologico, somatico, intrapsichico, relazionale e sociale. Poiché l'impatto del disturbo psichico sull'equilibrio dell'individuo avviene contemporaneamente su più livelli, questi devono essere considerati come interdipendenti e non isolati tra loro. Inoltre, fra gli obiettivi terapeutici, oltre alla remissione dei sintomi e ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, deve essere tenuta presente la possibilità di influire sulle variabili che consentono di evitare, o per lo meno di ridurre, le eventuali ricadute future.

Sebbene per decenni psichiatria e psicologia si siano confrontate sui rispettivi modelli terapeutici, a volte con contrapposizioni radicali che lasciavano ben poco spazio a qualsiasi possibilità di incontro, negli ultimi anni si è sviluppato un pensiero condiviso sulla possibilità di adottare una terza via che contempli una reale integrazione clinica dei due approcci. Affinché tale integrazione sia il più efficace possibile è

indispensabile comprendere a fondo in che modo le due modalità terapeutiche agiscano, separatamente e congiuntamente, così da poter pianificare interventi il più possibile aderenti alle specificità dei singoli casi. Infatti, l'integrazione tra farmacologia e psicoterapia implica l'ipotesi che i due approcci vadano ad agire su piani simili ma non del tutto sovrapponibili<sup>1</sup>, ottenendo così risultati migliori rispetto all'impiego dei singoli interventi.

Da molti anni, addirittura da decenni, i ricercatori si sono interessati agli effetti derivanti dall'utilizzo della terapia sebbene le loro conclusioni non sempre abbiano fornito risultati concordanti. Già nel '75, in un suo famoso studio, Luborsky e Singer<sup>2</sup> affermarono che gli interventi integrati ottengono risultati migliori rispetto ai singoli trattamenti e che, in quest'ultimo caso, la psicoterapia raggiunge risultati migliori se paragonata al solo intervento farmacologico. Qualche anno dopo, anche Weissman<sup>3,4</sup> evidenziò una superiorità nell'efficacia delle terapie combinate sia rispetto ai gruppi trattati con una singola modalità che ad un gruppo di controllo mentre Hollon e Beck<sup>5</sup> affermavano che, nei casi di depressione non psicotica, l'integrazione di farmacologia e psicoterapia potrebbe, nel migliore dei casi, ottenere un'azione più ad ampio raggio sui vari aspetti della patologia, ma hanno concluso sottolineando la difficoltà nel chiarire quale possa essere il meccanismo sottostante. Sull'altro versante, Smith et al.<sup>6,7</sup> non hanno rilevato differenze significative tra trattamenti integrati e singolo intervento farmacologico.

Tutti questi studi, e le conclusioni in essi contenute, sono stati oggetto di critica per la presenza di seri bias metodologici nell'impianto di ricerca o in quanto i risultati di alcuni di essi non hanno potuto essere replicati o lo sono stati solo in parte<sup>8,9</sup>.

La necessità di disporre di studi condotti su campioni sufficientemente ampi ed omogenei, trattati con modalità terapeutiche comparabili tra loro, ha portato così alcuni ricercatori ad adottare metodologie standardizzate di analisi dei dati. Conte et al.<sup>10</sup>, utilizzando un adattamento per i disturbi dell'umore della tecnica di May e Van Putten<sup>11</sup>, originariamente ideata per valutare i trattamenti per la schizofrenia, in uno studio meta-analitico conclusero, come già Weissman<sup>3</sup>, che l'impiego combinato di psicofarmaci e psicoterapia ottiene, nei casi di depressione, risultati migliori sia rispetto ai singoli interventi che al gruppo placebo di controllo. Essi ipotizzano che questi risultati possano essere ricondotti a due distinti fattori. In primo luogo può esistere una differenza nel modo in cui i pazienti traggono vantaggio dai due trattamenti: alcuni, in base alle proprie caratteristiche individuali, beneficiano maggiormente di un trattamento farmacologico, mentre altri beneficiano maggiormente di quello psicoterapeutico, sebbene i due approcci vengano applicati contemporaneamente. In se-

condo luogo è possibile ipotizzare che l'azione sinergica dei due interventi segua un modello di potenziamento reciproco complesso oltre che di semplice somma dei singoli risultati. A questo proposito, Gold et al.<sup>12,13</sup> hanno affermato che nei disturbi affettivi maggiori i conflitti interiori causati dai precedenti eventi esistenziali possono influire negativamente, se non sono stati affrontati da un punto di vista psicoterapeutico, sul livello di stress del paziente e sul decorso della malattia. In base a queste considerazioni gli autori ritengono sia consigliabile una combinazione di farmacoterapia e psicoterapia.

La descrizione e valutazione degli specifici meccanismi d'azione che caratterizzano i singoli approcci variano a dipendenza dell'ottica adottata di volta in volta e tutt'oggi necessitano di ulteriori approfondimenti<sup>14,15</sup>.

I farmacologi hanno spesso considerato la psicoterapia come una modalità di intervento sostanzialmente "riabilitativa" o secondaria in quanto non agirebbe sui sintomi veri e propri e sui meccanismi fondamentali della psicopatologia bensì su aspetti ad essa correlati, come le difficoltà nelle relazioni interpersonali, il deterioramento dell'autostima, i fattori che condizionano il disadattamento ed il ritiro sociale del paziente<sup>16</sup>. Sull'altro versante, gli psicoterapeuti hanno spesso criticato i trattamenti farmacologici per il loro effetto sostanzialmente sintomatologico o per la loro prevalente azione sul tono dell'umore del paziente<sup>17</sup>. Tale processo non modificherebbe però le condizioni conflittuali sottostanti i sintomi, lasciando inalterata la struttura e le dinamiche psichiche profonde dell'individuo e, dunque, non ridurrebbe il rischio di eventuali ricadute. È inoltre stata posta la questione circa gli effetti derivanti dall'impiego a lungo termine, ed a scopo profilattico, dei farmaci che, con i loro effetti collaterali, potrebbero diventare a loro volta un problema per il paziente<sup>18,19</sup>.

Riguardo gli effetti dovuti all'interazione fra psicoterapia e farmacoterapia sono stati sottolineati aspetti diversi. L'impiego di farmaci può influire negativamente sul processo psicoterapeutico portando ad una diminuzione della motivazione del paziente a partecipare alla psicoterapia, in vista di un cambiamento strutturale, in seguito alla scomparsa, dovuta all'azione farmacologica, dei sintomi depressivi e ansiosi<sup>20</sup>. Ciò andrebbe a limitare la possibilità di sviluppare una relazione ed un'alleanza psicoterapeutica in grado di intervenire sulle aree conflittuali, che il paziente riesce a percepire attraverso il proprio disagio, al fine di avviare una trasformazione profonda, dotata di significato, e dunque duratura nel tempo, delle dinamiche interne psicopatologiche. In sintesi i farmaci, anche quando funzionano, rischiano di amplificare un atteggiamento passivo del paziente nei confronti della propria patologia e della terapia<sup>21</sup>. La psicoterapia, da parte sua, può essere vista in ottica

antagonista all'intervento farmacologico proprio in quanto porta alla luce i nuclei e le aree conflittuali che i farmaci cercano di tenere sotto controllo, inibendo o riducendo così la loro azione.

Esistono però anche numerose conferme degli effetti positivi dovuti all'integrazione dei due approcci poiché ognuno dei due svolgerebbe un ruolo complementare all'altro: sebbene ciò sia valido per diverse categorie diagnostiche, sembra ancora più valido per le depressioni, sia croniche che in fase acuta<sup>20 22-25</sup>. La terapia farmacologica, se mirata e correttamente modulata, è in grado di svolgere un'azione facilitante sul funzionamento psicologico e sulla capacità del paziente di partecipare al processo psicoterapeutico: l'alleviamento dei sintomi contribuisce ad aumentare l'accessibilità del paziente e ad aumentare la capacità di entrare in contatto e parlare del proprio disagio, capacità che nella fase acuta della patologia può altrimenti essere seriamente limitata<sup>19 26</sup>.

Inoltre, sebbene sia stato dimostrato che i farmaci siano in grado, da soli, di funzionare come sostituto e riparatore biochimico delle carenze o degli eccessi del disturbo psichiatrico, oggi sembra accettata l'idea che la psicoterapia introduca cambiamenti funzionali e strutturali del cervello che sono in rapporto con cambiamenti nell'espressività di geni specifici<sup>27</sup> e contribuisca ad aumentare la *compliance* farmacologica, favorendo la continuità e la corretta assunzione dei farmaci<sup>28</sup>. I risultati dello studio di De Jonghe et al.<sup>29</sup> hanno infatti verificato che i pazienti con una depressione maggiore, di entità lieve e moderata, tendono ad aderire con più facilità ad una terapia integrata rispetto ad una unicamente farmacologica, con un indice di risposta significativamente più elevato e con una notevole riduzione della probabilità di interruzione della terapia. Questi risultati diventano ancora più significativi se si considera la difficoltà di alcuni pazienti depressi ad aderire alle terapie farmacologiche conseguenti al loro vissuto di non essere degni di migliorare o per la paura che l'assunzione dei farmaci li stigmatizzi come malati mentali<sup>30 31</sup>.

È dunque possibile ipotizzare che l'intervento terapeutico, per aumentare la propria efficacia, debba avvenire attraverso due canali fra loro complementari<sup>23 32</sup>. Il primo, farmacologico, per normalizzare le funzioni cerebrali alterate che costituiscono una componente del disturbo psichiatrico, riducendo i sintomi e minimizzando la possibilità di ricadute. I farmaci infatti agiscono rapidamente su sintomi come il rallentamento psicomotorio, l'anedonia, i deliri e le allucinazioni<sup>30</sup> oltre che sui disturbi del sonno, dell'alimentazione, sulle crisi d'ansia e sui sintomi somatici.

Il secondo canale, psicoterapeutico, invece agisce e modifica le dinamiche patologiche del mondo interno del paziente legate a sentimenti di colpa, idee suicidarie, livello di autostima, sensazione di passività nei confronti della malattia, perdita degli interessi,

oltre che influire sul contesto interpersonale, relazionale e sociale. Questo in un'ottica circolare che veda l'ambito organico e quello psichico come interdipendenti e come potenziali stabilizzatori reciproci, in quanto agiscono in punti differenti sul circolo psicopatologico. Inoltre, alcuni studi hanno dimostrato come le terapie integrate abbiano, a lungo termine, dei costi minori per il sistema sanitario in quanto dai follow-up risulterebbe che i pazienti seguiti con questa doppia modalità necessitano di eventuali ricoveri più brevi e meno frequenti<sup>33 34 29 25</sup>. Tali considerazioni devono comunque tenere presente che esistono delle differenze nei tempi di azione degli interventi poiché i farmaci agiscono con una maggiore rapidità mentre la psicoterapia spesso necessita di tempi più lunghi per ottenere dei cambiamenti<sup>35 21</sup>.

A sostegno dell'ipotesi che considera l'esistenza di un doppio canale attraverso il quale agirebbero le diverse modalità terapeutiche, rispettivamente gli interventi farmacologici e psicoterapeutici, si aggiungono i risultati di un recente studio di Goldapple et al.<sup>36</sup>. Questa ricerca ha comparato, con l'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (PET), le modificazioni nell'attività cerebrale di soggetti depressi al termine di un trattamento farmacologico a base di paroxetina rispetto a pazienti depressi trattati con una terapia cognitivo-comportamentale per un ciclo di 15-20 sedute.

Gli autori affermano, in base ai risultati ottenuti, che entrambi i trattamenti provocano dei cambiamenti dell'attività cerebrale tali da ridurre la patologia depressiva. Nello specifico, al termine dei trattamenti, si assisterebbe ad un aumento dell'attività della regione limbica e della corteccia frontale. Ma l'aspetto di maggior interesse evidenziato dalla ricerca riguarda il diverso percorso seguito dai trattamenti nel raggiungere tale risultato: la psicoterapia seguirebbe un percorso dall'alto verso il basso (*top-down*) aumentando il metabolismo dell'ippocampo e del cingolo dorsale e diminuendo l'attività della corteccia dorsale, mediana e ventrale. Tali cambiamenti sarebbero in grado di modificare meccanismi come quelli della memoria e dell'attenzione che, nel caso siano caratterizzati da errori (bias) affettivi e cognitivi, provocano l'emergere ed il permanere della depressione.

Diversamente, la paroxetina seguirebbe un percorso dal basso verso l'alto (*bottom-up*), modificando direttamente lo stato biochimico del cervello, aumentando il metabolismo dell'area prefrontale e diminuendo quello dell'ippocampo e di altre aree, agendo così sulle aree legate alle emozioni fondamentali ad ai ritmi circadiani. Gli Autori concludono indicando, quale fattore fondamentale e critico per la remissione della malattia, la possibilità di una terapia integrata in grado di produrre una modulazione complessiva del sistema descritto piuttosto che un cambiamento nell'attività di una singola regione cerebrale.

Due ricerche relativamente recenti sull'efficacia dei trattamenti integrati della depressione<sup>37,38</sup>, basati su una meta-analisi di differenti studi, hanno evidenziato una variabile fondamentale nel discriminare la loro efficacia: la gravità della depressione. Questi studi, incentrati sulla valutazione delle psicoterapie, evidenziano che nelle condizioni depressive di minore gravità gli interventi di psicoterapia ottengono risultati comparabili agli interventi associati alla somministrazione di farmaci, mentre Hollon et al.<sup>39</sup> e Scott e Stradling<sup>40</sup> sostengono esista una sostanziale eguaglianza terapeutica fra terapie combinate o applicate singolarmente. Quest'ultimo risultato necessita di ulteriori verifiche in quanto la minore gravità del disagio e dei sintomi può, in qualche modo, ridurre la sensibilità degli strumenti di rilevazione dei miglioramenti a lungo termine delle terapie combinate come la stabilizzazione e la diminuzione dell'impatto degli *stressors* sociali ed interpersonali<sup>41</sup>.

Diversamente, nei casi di depressione gravi, ricorrenti o croniche sembra verificato che la somministrazione di antidepressivi e psicoterapia ottenga risultati significativamente superiori rispetto all'impiego di singoli interventi, in termini sia di risposta positiva ai trattamenti che di durata di eventuali ulteriori ricoveri<sup>38,125</sup>. Anche Frank et al.<sup>42,43</sup> hanno confermato l'efficacia delle terapie integrate nel ridurre la probabilità di ricadute e nel prevenire lo sviluppo di episodi ricorrenti nelle depressioni unipolari.

## La ricerca

La possibilità di verificare una superiorità nell'efficacia di approcci integrati alla depressione ha delle implicazioni sulla possibilità di pianificare modalità terapeutiche sempre più aderenti alle caratteristiche dei singoli casi. Il Centro per la Diagnosi e la Cura della Depressione e dell'Ansia dell'Ospedale "Fatebenefratelli" di Milano ha condotto uno studio, in questo ambito, sui risultati ottenuti da un campione di pazienti trattati negli anni.

Scopo del nostro studio è stato confrontare l'efficacia clinica, intesa come miglioramento dei sintomi e della qualità della vita dei pazienti, del solo trattamento farmacologico verso quello combinato di psicofarmaci in associazione ad una psicoterapia focale breve. A tal fine abbiamo condotto uno studio retrospettivo attuato attraverso la consultazione manuale delle cartelle cliniche dei pazienti afferiti al nostro Centro ed in cura da almeno un anno.

## Selezione del campione e disegno dello studio

È stato selezionato un campione di 102 pazienti affetti da Depressione Maggiore unipolare, secondo i

criteri del DSM-IV<sup>44</sup>. Di questi pazienti 35 erano maschi (M = 34,4%), 67 femmine (F = 65,6%) e l'età media era di 44,46 anni (SD ± 12,85).

Il campione così selezionato è stato suddiviso in due gruppi ai quali i pazienti sono stati assegnati in base alla valutazione clinica del medico curante: il primo (TP<sub>1</sub>) ha ricevuto una terapia unicamente farmacologica mentre al secondo (TP<sub>2</sub>) sono stati somministrati sia farmaci che psicoterapia (trattamento integrato).

In base al punteggio ottenuto alla prima visita psichiatrica (T<sub>0</sub>) alla scala di valutazione *Hamilton Rating Scale for Depression* (HamD)<sup>45,46</sup> ad ogni soggetto è stato assegnato un livello di gravità iniziale della patologia, secondo la seguente categorizzazione: HamD ≤ 15 depressione probabile, HamD tra 16 e 25 depressione lieve, HamD tra 26 e 28 depressione moderata, e HamD > 28 depressione grave.

Durante la prima visita era prevista anche la somministrazione di una scala per la misurazione dell'ansia (*Hamilton Anxiety Scale*, HamA) e dell'adattamento sociale (SAS-SR)<sup>47,48</sup>.

Il trattamento farmacologico, gestito come trattamento ambulatoriale standard secondo le norme della buona pratica clinica, è stato somministrato a entrambi i gruppi, e prevedeva l'impiego di antidepressivi (sia triciclici che SSRI) sia in monoterapia che in associazione con acido valproico. I farmaci, ed i dosaggi medi, somministrati sono stati: clomipramina (61,25 mg/die), citalopram (20,66 mg/die), fluoxetina (14,5 mg/die), paroxetina (24,8 mg/die), sertralina (52,27 mg/die), venlafaxina (96,42 mg/die) ed acido valproico (285,71 mg/die).

I trattamenti psicoterapeutici, per il solo gruppo con trattamento integrato, prevedevano una terapia focale breve di 10 sedute durante l'arco di 7 mesi. La frequenza delle sedute era di due al mese. La terapia era caratterizzata da un numero limitato di sedute e dal *focus* sulla riduzione della sintomatologia invalidante del paziente ed il miglioramento delle capacità relazionali compromesse dalla patologia. Il percorso di co-costruzione di significati relativi alle dinamiche patologiche veniva riferito essenzialmente al qui ed ora, evitando di smantellare le difese funzionanti del paziente e riducendo l'impatto dei meccanismi disadattivi. Sostanzialmente il terapeuta si alleava in questo processo con l'Io del paziente, sostenendo le sue capacità e riattivando le risorse bloccate dalla crisi depressiva. Gli psicoterapeuti venivano inoltre supervisionati settimanalmente sui singoli casi per aumentare il livello di omogeneità tecnica dei trattamenti. L'evoluzione dei singoli pazienti veniva regolarmente discussa con gli psichiatri di riferimento per pianificare eventuali variazioni nei trattamenti.

Alla conclusione del periodo di trattamento (T<sub>1</sub>) fissato in 12 mesi per entrambi i gruppi, sono nuovamente state somministrate le scale di misurazione del livello di depressione, di ansia e di adattamento sociale.

Per valutare l'esito, oltre al punteggio grezzo delle scale, è stata categorizzata la risposta al trattamento relativamente alla scala HamD, in base ai seguenti criteri: remissione HamD  $\leq 7$ , risposta HamD ridotta  $\geq 50\%$ , risposta parziale HamD ridotta tra 25 e 49%, non risposta HamD ridotta  $< 25\%$ .

Le variabili sono state analizzate con il pacchetto STATISTICA, utilizzando il test del  $\chi^2$  di Pearson per le variabili di tipo categoriale, ed il test t di Student per le variabili di tipo continuo. Non è stato possibile effettuare una analisi della varianza dei dati incrociando le variabili gravità iniziale e braccio di trattamento, in quanto il campione si disperdeva in modo disomogeneo nelle celle, alcune delle quali presentavano una numerosità decisamente bassa ed inadeguata all'analisi.

## Risultati

I due gruppi non si differenziano per le caratteristiche demografiche relative al sesso ed all'età (Tab. I) e non mostrano inoltre differenze statisticamente significative ai punteggi di gravità della HamD, HamA e SAS-SR nella rilevazione iniziale ( $T_0$ ) (Tab. II). Vi è da segnalare tuttavia una leggera tendenza ad una maggiore gravità nel braccio del trattamento integrato relativamente alla HamD, differenza che tuttavia non raggiunge la significatività statistica.

Il gruppo trattato solo con farmacoterapia ha mostrato una significativa riduzione dei punteggi di tutte e tre le scale (HamD, HamA, SAS-SR) rispetto alle valutazioni iniziali effettuate a  $T_0$  (Tab. III).

Anche il gruppo sottoposto a trattamento integrato (farmaci e psicoterapia) ha mostrato una riduzione significativa rispetto ai punteggi iniziali rilevati a  $T_0$  (Tab. IV).

Il confronto tra i due bracci di trattamento rispetto al-

le variabili considerate mostra una differenza statisticamente significativa rispetto ai punteggi della HamD e della SAS-SR, mentre i valori di ansia non risultano significativamente differenti nei due gruppi di trattamento (si segnala una quota di ansia maggiore nel gruppo trattato solo con farmaci rispetto al gruppo in trattamento integrato) (Tab. V).

Una valutazione degli esiti (remissione, risposta, risposta parziale, non risposta) mostra differenze significative soprattutto nel senso di una maggior tendenza alla remissione nel campione trattato con terapia integrata, ed una maggiore tendenza alla non risposta nel campione trattato solo con farmacoterapia (Tab. VI).

**Tab. I.** Descrizione del campione (n = 102 soggetti). *Sample description (n = 102 subjects).*

	Farmacoterapia (n = 51)	Trattamento integrato (n = 51)	Confronto statistico
Sesso	M = 17 F = 34	M = 18 F = 33	n.s.
Età	46,25 $\pm$ 12,79	42,67 $\pm$ 12,8	n.s.

**Tab. II.** Punteggi iniziali ( $T_0$ ) ai test (n = 102 soggetti). *Starting scores ( $T_0$ ) for the tests (n = 102 subjects).*

	Farmacoterapia (n = 51)	Trattamento integrato (n = 51)	t-test
HamD	20,63 $\pm$ 7,57	23,04 $\pm$ 8,17	n.s.
HamA	18,59 $\pm$ 7,33	18,39 $\pm$ 8,45	n.s.
SAS-SR	30,10 $\pm$ 8,84	31,08 $\pm$ 8,41	n.s.

**Tab. III.** Campione in farmacoterapia (n = 51 soggetti). *Pharmacotherapy group (n = 51 subjects).*

	Iniziale	Finale	Diff. media	t-test
HamD	20,63 $\pm$ 7,57	12,7 $\pm$ 7,16	7,92	9,88, p < 0,05
HamA	18,59 $\pm$ 7,33	10,5 $\pm$ 5,71	8,08	8,94, p < 0,05
SAS-SR	30,10 $\pm$ 8,84	35,04 $\pm$ 8,65	-4,94	-10,05, p < 0,05

**Tab. IV.** Campione in trattamento integrato (n = 51 soggetti). *Integrated treatment group (n = 51 subjects).*

	Iniziale	Finale	Diff. media	t-test
HamD	23,04 $\pm$ 8,17	9,65 $\pm$ 6,11	13,39	15,44, p < 0,05
HamA	18,39 $\pm$ 8,45	8,55 $\pm$ 6,4	9,84	12,04, p < 0,05
SAS-SR	31,08 $\pm$ 8,41	39 $\pm$ 8,31	4,38	-12,91, p < 0,05

**Tab. V.** Confronto degli esiti (punteggi ai test) tra i due bracci di trattamento. *Comparisons of test scores between the two groups of treatment.*

	Farmacoterapia (n = 51)	Trattamento integrato (n = 51)	t-test
HamD	12,7 ± 7,16	9,65 ± 6,11	-2,32, p = 0,022
HamA	10,51 ± 5,71	8,55 ± 6,4	-1,63, n.s.
SAS-SR	35,04 ± 8,65	39 ± 8,31	2,36, p = 0,02

**Tab. VI.** Confronto degli esiti (categorie HamD) tra i due bracci di trattamento. *Comparisons of HamD categories between the two groups of treatment.*

	Farmacoterapia (n = 51)	Trattamento integrato (n = 51)	$\chi^2$
Remissione	14	22	$\chi^2 = 13,42$
Risposta	11	14	df = 3
Risposta parz.	10	13	p = 0,0038
Non risposta	16	2	

## Discussione

Dal nostro studio, in accordo con numerosi dati di letteratura, è emersa, per la terapia del disturbo depressivo maggiore, una superiorità statisticamente significativa del trattamento integrato rispetto all'impiego della sola farmacoterapia<sup>2 4 12 13 38 24 25</sup>. Questi risultati sembrerebbero confermare le ipotesi che la psicoterapia può indurre cambiamenti nell'assetto del sistema nervoso centrale e nell'espressività di geni specifici<sup>27</sup>, oltre che aumentare l'adesione al trattamento farmacologico, favorendo così la continuità e la corretta assunzione dei farmaci<sup>29 28 31</sup>. I vantaggi correlati all'impiego di un trattamento integrato sono evidenziati anche da una più rapida risoluzione sintomatologica (ed il conseguente aumento dell'autostima), da un miglioramento complessivo dell'assetto cognitivo del paziente e da un'azione coadiuvante nel raggiungimento di un'alleanza terapeutica<sup>28</sup>. I benefici ottenuti e la maggior efficacia riscontrata con il trattamento integrato sembrano sostenere l'ipotesi che l'impiego combinato della terapia farma-

cologica e psicoterapeutica agisca seguendo un doppio canale che, come ipotizzato da Goldapple et al.<sup>36</sup>, innesca un processo dal basso verso l'alto con l'azione dei farmaci e, rispettivamente, dall'alto verso il basso nel processo psicoterapeutico. Ciò produrrebbe nel metabolismo del sistema nervoso centrale dei cambiamenti specifici per ciascun trattamento e localizzabili in aree cerebrali differenti. L'impiego di trattamenti integrati non avrebbe dunque come risultato una semplice somma di effetti derivanti dai singoli trattamenti bensì introdurrebbe la possibilità di ottenere una modulazione complessiva del sistema nervoso e dunque una maggior efficacia nella risoluzione dei sintomi, una maggior probabilità per il paziente di raggiungere un benessere su differenti livelli del suo funzionamento psichico e, di conseguenza, una riduzione del rischio di recidive<sup>38 33 1 34</sup>.

In questa direzione è di particolare interesse la differenza riscontrata negli esiti dei due trattamenti: nel gruppo di pazienti trattati con un approccio integrato si riscontra un incremento significativo nel numero di soggetti che possono essere classificati come rispondenti alla terapia mentre nel gruppo di pazienti sottoposti al solo trattamento farmacologico è presente un numero piuttosto elevato di non-responder. Inoltre, con l'impiego del trattamento associato di psicoterapia e psicofarmaci, al termine della terapia si evidenzia un numero di pazienti che ottengono la remissione dalla sintomatologia depressiva significativamente superiore se confrontato al gruppo trattato solo farmacologicamente. Questo sembra confermare la necessità di adottare approcci complessi ed integrati nella cura della depressione per aumentare la probabilità di attivare una risposta alle terapie e per potenziarne i risultati.

Al fine di poter confermare questi nostri dati, occorrerebbe disegnare ulteriori trial clinici che assegnino in maniera casuale i pazienti del campione in studio al trattamento integrato o al solo trattamento farmacologico, eliminando così il bias di selezione ed assegnazione dei pazienti ad un certo tipo di cura e riuscendo così a valutare la percentuale di *drop-out* nei due gruppi in studio. Inoltre, bisognerebbe disporre di dati su un campione di pazienti seguiti con un trattamento unicamente psicoterapeutico da confrontare con i due campioni già considerati in questa ricerca. Tale confronto potrebbe contribuire ad approfondire i vari meccanismi coinvolti nei differenti tipi di trattamento e l'effetto della loro interazione.

## Bibliografia

- 1 Keller MB, McCulloch JP, Klein DN, Arnow B, Dunner DL, Geleberg AJ, et al. *A comparison of nefazodone, the cognitive-behavioral analysis system of psychotherapy and their combination for the treatment of chronic depression.* N Engl J Med 2000;42:1462-70.
- 2 Luborsky L, Singer B. *Comparative studies of psychotherapies: it is true that "everyone has won and all must have prizes"?* Arch Gen Psychiatry 1975;32:995-1008.
- 3 Weissman MM. *The psychological treatment of depression: Evidence for the efficacy of psychotherapy alone, in comparison with, and in combination with pharmacotherapy.* Arch Gen Psychiatry 1979;36:1261-9.
- 4 Weissman MM. *The psychological treatment of depression: an update of clinical trial.* In: Williams JBW, Spitzer RL, eds. *Psychotherapy research: where are we and where should we go?* New York: Guilford Press 1984, p. 89-105.
- 5 Hollon SD, Beck AT. *Psychotherapy and drug therapy: comparisons and combinations.* In: Garfield SL, Bergin AE, eds. *Handbook of psychotherapy and behavior change: an empirical analysis.* 2<sup>nd</sup> edn. New York: John Wiley & Sons Inc. 1978:437-90.
- 6 Smith ML, Glass GV. *Meta-analysis of psychotherapy outcome studies.* Am Psychol 1977;32:752-60.
- 7 Smith ML, Glass GV, Miller TI. *Evaluation of behavior therapy: issues, evidence, and research strategies.* Cambridge, Mass: Ballinger Publishing Co 1980.
- 8 Bellack AS, Hersen M, Himmelhoch J. *Social skills training compared with pharmacotherapy and psychotherapy in the treatment of unipolar depression.* Am J Psychiatry 1981;38:1562-7.
- 9 Blackburn IM, Bishop S, Glen AIM, Whalley LJ, Christie JE. *The efficacy of cognitive therapy in depression: a treatment trial using cognitive therapy and pharmacotherapy, each alone, and in combination.* Br J Psychiatry 1981;139:181-9.
- 10 Conte HR, Plutchik R, Wild KV, Karasau TB. *Combined psychotherapy and pharmacotherapy for depression.* Arch Gen Psychiatry 1986;43:471-9.
- 11 May PRA, Van Putten TV. *Treatment of schizophrenia. II. A proposed rating scale of design and outcome for use in literature survey.* Compr Psychiatry 1974;15:267-75.
- 12 Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. *Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress, I.* N Eng J Med 1988;319:348-53.
- 13 Gold PW, Goodwin FK, Chrousos GP. *Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress, II.* N Eng J Med 1988;319:413-20.
- 14 Horvitz-Lennon M, Normand SL, Frank RG, Goldman HH. *"Usual care" for major depression in the 1990s: characteristics and expert-estimated outcomes.* Am J Psychiatry 2003;160:720-6.
- 15 De Jonghe F, Hendriksen M, Van Aalst G, Kool S, Peen J, Van R, et al. *Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression.* Br J Psychiatry 2004;185:37-45.
- 16 Overall JE, Tupin JP. *Investigation of clinical outcome in a doctor's choice treatment setting.* Dis Nerv Syst 1969;30:305-13.
- 17 Ostow M. *The psychodynamic approach to drug therapy.* New York: Psychoanalytic Research and Development Fund 1979.
- 18 Gardos G, Cole JO. *Maintenance antipsychotic therapy: is the cure worse than the disease?* Am J Psychiatry 1976;133:32-6.
- 19 Carpenter WT, McGlashan TH, Strauss JS. *The treatment of acute schizophrenia without drugs: an investigation of some current assumptions.* Am J Psychiatry 1977;134:14-20.
- 20 Karasu TB. *Psychotherapy and pharmacotherapy: toward an integrative model.* Am J Psychiatry 1982;139:1102-13.
- 21 O'Connor R. *An integrative approach to treatment of depression.* Journal of Psychotherapy Integration 2003;13:130-70.
- 22 Di Mascio A, Weissman MA, Prusoff BA, Neu C, Zwilling M, Klerman GL. *Differential symptom reduction by drugs and psychotherapy in acute depression.* Arch Gen Psychiatry 1979;36:1450-6.
- 23 Van Praag H. *Moving ahead yet falling behind: a critical appraisal of some trends in contemporary depression research.* Neuropsychobiology 1989;22:181-93.
- 24 Steinhauer E. *Psychosocial treatment of bipolar disorder.* Medscape Psychiatry & Mental Health 2003;8.
- 25 Zaretsky A. *Targeted psychosocial interventions for bipolar disorder.* Bipolar Disord 2003;5:80-7.
- 26 Spitz D. *What is the role of psychotherapy in bipolar disorder? Part II.* Medscape Psychiatry & Mental Health 2003;8.
- 27 Kandel ER. *From metapsychology to molecular biology: explorations into the nature of anxiety.* Am J Psychiatry 1983;140:1227-93.
- 28 Bellino S, Zizza M, Di Lorenzo R, Paradiso E, Falakfarsa R, Fulcheri M, et al. *Terapia combinata del disturbo depressivo maggiore: revisione critica della letteratura.* Giorn Ital Psicopat 2002;8:401-15.
- 29 De Jonghe K, Kool S, Van Aalst G, Dekker J, Penn J. *Combining psychotherapy and antidepressant in the treatment of depression.* J Affect Disord. 2001;64:217-29.
- 30 Gabbard GO. *Psichiatria psicodinamica.* Milano: Raffaele Cortina Editore 1995.
- 31 Anchin JC. *Integratively oriented brief psychotherapy: historical perspective and contemporary approaches.* Journal of Psychotherapy Integration 2003;13:219-40.
- 32 Roose SP. *Psychodynamic therapy and medication: can treatment in conflict be integrated?* In: Kay J, ed. *Integrated treatment of psychiatric disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Association 2001, p. 31-50.
- 33 Dewan M. *Are psychiatrists cost-effective? Analysis of integrated vs. split treatment.* Am J Psychiatry 1999;156:324-6.
- 34 Andreoli A, Burnand Y, Kolate E, Venturini A. *Combined treatment for major depression: does it save hospital days?* Program of the American Psychiatric Association Annual Meeting, May, 2000:14.
- 35 Klerman G. *Combining drugs and psychotherapy in the treatment of depression.* In: Cole J, Schatzberg A, Frazer S, eds. *Depression: biology, psychodynamics and treatments.* New York: Plenum Press 1976.
- 36 Goldapple K, Segal Z, Garson C, Lau M, Bieling P, Kennedy S, et al. *Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy.* Arch Gen Psychiatry 2004;61:34-41.
- 37 Elkin, I, Shea, MT, Watkins, JT, Imber, SD, Sotsky, SM, Collins, JF, et al. *NIMH treatment of depression collabora-*

- tive research program: General effectiveness of treatments.* Arch Gen Psychiatry 1989;46:971-82.
- <sup>38</sup> Thase ME, Greenhouse J, Frank E, Reynolds CF 3<sup>rd</sup>, Pilkonis PA, Hurlley K, et al. *Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combination.* Arch Gen Psychiatry 1997;54:1009-15.
- <sup>39</sup> Hollon SD, De Rubeis RJ, Evans MD, Wiemer MJ, Garvey MJ, Grove WM, et al. *Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression: singly and in combination.* Arch Gen Psychiatry 1992;49:774-81.
- <sup>40</sup> Scott MJ, Stradling SG. *Group cognitive therapy for depression produces clinically significant reliable change in community-based settings.* Behav Psychol 1990;18:1-19.
- <sup>41</sup> Scott J, Watkins E. *Brief Psychotherapies for Depression: Current Status.* Curr Opin Psychiatry 2004;17:3-7.
- <sup>42</sup> Frank E, Kupfer DJ, Perel JM. *Early recurrence in unipolar depression,* Arch Gen Psychiatry 1989;46:387-90.
- <sup>43</sup> Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarret DB, Mallinger AG, et al. *Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression: contributing factors.* Arch Gen Psychiatry 1990;47:1053-9.
- <sup>44</sup> American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders.* 4<sup>th</sup> edn. Washington, DC: American Psychiatric Association 1995.
- <sup>45</sup> Zung WWK. *A self-Rating Depression Scale.* Arch Gen Psychiatry 1965;12:63-70.
- <sup>46</sup> Hamilton M. *Development of a Rating Scale for Primary Depressive Illness.* Br J Soc Clin Psychol 1967;6:278-96.
- <sup>47</sup> Hamilton M. *The assessment of anxiety states by rating.* Br J Med Psychol 1959;32:50-5.
- <sup>48</sup> Weissman MM, Bothwell S. *Assessment of social adjustment by patient self-report.* Arch Gen Psychiatry 1976;33:1111-5.
- <sup>49</sup> Hamilton M. *A Rating Scale for depression.* J Neurol Neurosurg Psychiatr 1960;23:56-62.
- <sup>50</sup> Zung WWK. *The depression status inventory: an adjunct to the self-rating depression scale.* J Clin Psychol 1972;28:539-43.
- <sup>51</sup> Conti L. *Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria.* Firenze: See 1999.
- <sup>52</sup> Ercolani AP, Areni A. *Statistica per la ricerca in psicologia.* Bologna: Il Mulino 1983.
- <sup>53</sup> Persons JB, Thase ME, Crits-Christoph P. *The role of psychotherapy in the treatment of depression.* Arch Gen Psychiatry 1996;8:283-90.
- <sup>54</sup> Manning DW, Markowitz JC, Frances J. *A review of combined psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression.* J Psychoth Pract Res 1992;1:103-16.