

P. PANCHERI

III Clinica Psichiatrica, Università di Roma "La Sapienza"

Il termine "resistenza al trattamento" è spesso usato in medicina e in psichiatria, ma non vi è chiarezza sul suo significato. Teoricamente, dovrebbe essere usato in tutti quei casi dove non vi è una *restituito ad integrum* con completa remissione sintomatologica e ripresa funzionale a seguito di uno o più approcci terapeutici. In questa accezione del termine è evidente che gran parte dei casi, oggetto di terapie mediche, può essere considerato "resistente al trattamento". Se poi si considera l'evento-morte, a lungo termine tutti i casi trattati possono essere paradossalmente considerati come "resistenti al trattamento".

Un approccio più realistico vede la resistenza come un rapporto tra risultati terapeutici attesi, (sulla base dei dati della letteratura, dell'esperienza del medico e delle condizioni del paziente) e efficacia della terapia. Nella valutazione della resistenza diversi problemi restano tuttavia aperti. Il *primo problema* è il riconoscimento della falsa resistenza al trattamento dovuta a errori di diagnosi, di *assessment*, di scelta terapeutica e di dosaggio dei farmaci. Il *secondo problema* è quello dei possibili criteri operativi per identificare la resistenza in modo non ambiguo. Il *terzo problema* riguarda la decisione terapeutica di cambiare approccio farmacologico nei casi riconosciuti come resistenti al trattamento.

Questi problemi hanno una particolare rilevanza nella farmacoterapia della schizofrenia dove i criteri di diagnosi e di valutazione dei risultati sono essenzialmente di tipo clinico e non dipendenti da valutazioni biologiche di carattere "obiettivo".

I dati relativi alle remissioni della sintomatologia schizofrenica danno valori oscillanti tra il 40 e il 60% dopo l'introduzione delle terapie antipsicotiche. Questi dati sono indicativi per una generica "resistenza al trattamento" in circa il 50% dei casi trattati ma non specificano su quale dimensione della sintomatologia schizofrenica il trattamento si sia dimostrato inefficace o poco efficace.

Nel 1989, con l'approvazione al commercio da parte della *Food And Drug Administration* (FDA) di clozapina, compare nella scheda tecnica di un farmaco l'indicazione specifica per la "schizofrenia farmacoresistente". La definizione di farmacoresistenza diviene così particolarmente rilevante ai fini della pratica clinica.

Kane pubblica i primi criteri operativi per la resistenza al trattamento nella schizofrenia nel 1990. I criteri

proposti da Kane erano tuttavia molto restrittivi (almeno tre trattamenti con almeno due farmaci diversi a dosaggi equivalenti a 1000 mg. di clorpromazina senza variazioni significative). Essi tuttavia risultavano troppo restrittivi e di difficile applicazione clinica. In particolare, ponevano un'alternativa dicotomica di presenza/assenza e non tenevano conto dei sintomi iatrogeni indotti da dosi così elevate di farmaci antipsicotici.

Nei numerosi studi clinici sulla farmacoresistenza degli ultimi anni i criteri di valutazione non sono stati uniformi. Vi è un generale accordo su almeno due trattamenti con molecole diverse senza miglioramento ma i tempi per ogni trattamento variano tra le 4 settimane e i 6 mesi. I dosaggi vengono in genere richiesti come "adeguati", equivalenti a 400-800 mg. di clorpromazina. In alcuni lavori la farmacoresistenza viene affidata al giudizio dello psichiatra curante.

In realtà la farmacoresistenza appare un concetto non esattamente definibile in termini operativi che richiede alcune precisazioni.

La prima precisazione riguarda la distinzione tra "mancata risposta" e "resistenza".

Negli studi clinici viene spesso utilizzata la distinzione tra *responders*, *responders* parziali e *non responders* al trattamento. Questo criterio non è evidentemente sufficiente per poter parlare di resistenza per due ragioni. La *prima ragione* è che la mancata risposta a un farmaco non può essere generalizzata ad altri trattamenti. La *seconda* è che le variazioni di punteggio rilevate alle *rating scales*, utilizzate negli studi controllati, spesso non sono correlate ai reali livelli di funzionamento del paziente. Inoltre, gli studi controllati sono in genere di durata troppo breve per un'adeguata valutazione di una mancata o ridotta risposta al trattamento.

La resistenza, per comune consenso, viene invece riferita alla mancata risposta a "due o più trattamenti" con molecole differenti. Questa condizione è evidentemente limitativa data la disponibilità oggi di almeno 20 molecole ad azione antipsicotica e all'elevata probabilità di una risposta positiva ad almeno una di esse.

La seconda precisazione riguarda il quadro sintomatologico di riferimento per poter parlare di "farmacoresistenza". I farmaci "antipsicotici" hanno una dimostrata efficacia sulla "trasformazione della realtà e sulla disorganizzazione" ma ne hanno una molto

minore sulla dimensione apatia-abulia-alogia. Se la farmacoresistenza è riferita a questa dimensione è evidente che gran parte dei malati schizofrenici vanno considerati come resistenti al trattamento.

Gli studi controllati sui farmaci entrati in commercio dopo il 1990 non hanno dato un contributo rilevante al problema della farmacoresistenza. Vi è una concordanza di risultati sull'efficacia dimostrata sui sintomi "positivi" ma di un effetto molto minore sui sintomi "negativi" primari della malattia schizofrenica. Alla luce di questa realtà, alcuni autori avevano già in precedenza suggerito di limitare il concetto di farmacoresistenza alla mancata regressione dei sintomi positivi, definiti come psicotici, suggerendo il limite dei due anni di osservazione, senza variazione del quadro clinico, a prescindere dalle terapie praticate.

Nella valutazione di una possibile "farmacoresistenza" a livello della sintomatologia "negativa" dopo più tentativi terapeutici, va distinto il deficit stabilizzato post-trattamento reale (quindi la resistenza) dal deficit presunto (e quindi la non resistenza) in rapporto al livello di funzionamento pre-psicotico. Molte diagnosi di persistenza della sintomatologia "negativa" o di "malfunzionamento" non tengono conto delle condizioni parzialmente deficitarie che erano presenti come caratteristiche di personalità o di temperamento molto tempo prima del "primo episodio" che ha portato alla diagnosi di schizofrenia.

Anche i tempi di osservazione per poter considerare un paziente "resistente al trattamento" non sono esattamente quantificabili. Nella letteratura vengono indicati tempi di almeno 6 mesi di stabilizzazione in monoterapia con vari precedenti tentativi senza esito ma non è sempre stabilito l'intervallo totale del tempo di osservazione.

Per queste ragioni i confini tra "mancata risposta" e "resistenza" sono mal codificabili e spesso oggetto di una valutazione clinica soggettiva.

Sia la mancata risposta che la resistenza comportano la decisione terapeutica di continuare il trattamento in atto o di cambiare l'approccio terapeutico. Le attuali linee guida per la farmacoterapia della schizofrenia suggeriscono di cambiare farmaco se, nei primi episodi, non si è ottenuto un risultato favorevole dopo almeno 6 mesi di trattamento e di considerare "resistenti" i casi che non hanno risposto al almeno 2 tentativi con farmaci diversi alle dosi terapeutiche e ad eventuali strategie di potenziamento.

Nella pratica clinica, tuttavia, i casi più frequenti sono quelli di pazienti con vari approcci farmacologici progressivi, con un trattamento in atto che ha ottenuto solo risultati parziali e ormai stabilizzati.

La decisione terapeutica in questi casi è relativa alla prosecuzione del trattamento con il farmaco attuale o al cambiamento con un nuovo farmaco, eventualmente non utilizzato in precedenza.

Il problema "switch or stay" è stato oggetto di discussione in un recente editoriale dell'*American Journal of Psychiatry* a commento di una sub-analisi dei dati dello studio CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) pubblicata nello stesso numero della rivista.

I dati dello studio CATIE 1, randomizzato e controllato depongono per un esito più favorevole (misurato in termini di interruzioni del trattamento) nei casi dove, per 18 mesi di osservazione si è mantenuta la terapia già in atto rispetto ai casi dove si è proceduto al cambio di antipsicotico. Nello studio CATIE 2, l'unica eccezione di un esito più favorevole al cambio di farmaco è stata rappresentata dal passaggio a clozapina. Gli autori del commento editoriale (Davis, Marder, Tamminga) concordano con queste conclusioni, pur sottolineando i limiti della ricerca.

Naturalmente, nella decisione clinica di cambiare antipsicotico nei casi "resistenti" entrano in gioco altri fattori, come i fenomeni di intolleranza (disturbi EP, sindrome dismetabolica, aumento di peso) o richieste esplicite da parte del paziente. In alcuni casi il cambiamento di terapia è giustificato dall'induzione di sintomi iatrogeni indotti dalla terapia in atto (ad es. sintomi negativi secondari).

Va comunque meglio chiarito il concetto di "farmacoresistenza" nella schizofrenia rispetto ad altri disturbi psichiatrici. Ad esempio, la farmacoresistenza negli episodi depressivi o maniacali è più facilmente valutabile data l'elevata probabilità di ottenere remissioni sintomatologiche in tempi relativamente brevi. La schizofrenia è una malattia a lento decorso dove va distinta la risposta terapeutica agli episodi "psicotici" da quella del nucleo psicopatologico di base. È un dato di fatto che le attuali terapie antipsicotiche nella maggioranza dei casi ottengono solo risultati parziali, sui sintomi "negativi" della malattia. Teoricamente, quindi gran parte dei pazienti schizofrenici andrebbe considerato come "resistenti al trattamento" a meno di non limitare la farmacoresistenza alla dimensione dei sintomi positivi, come era stato suggerito in passato.

È in questo contesto che si inserisce il problema del cambiamento di terapia. I trattamenti protratti per lungo tempo inducono fenomeni di assestamento recettoriale e di trasduzione genica a livello post-sinaptico che dipendono dal profilo di azione farmacodinamica specifico di ogni singola molecola. La sostituzione con altri farmaci, con diverso profilo può rappresentare una fonte di scompenso che richiede tempi lunghi per un nuovo assestamento recettoriale ma soprattutto genico.

La distinzione tra "mancata risposta" e "resistenza" assume quindi una rilevante importanza per la decisione terapeutica. Il criterio guida può essere quello dei tempi totali di trattamento. La mancata risposta è valutabile in termini di tempo relativamente brevi

(mesi, come indicato nelle linee guida), va riferita principalmente agli episodi con prevalente trasformazione della realtà e/o disorganizzazione. È questo il tempo necessario per un'azione "primaria" sui sistemi trasmettitoriali e recettoriali. In questo caso è decisione clinica ragionevole procedere al cambio del farmaco.

La resistenza è invece da valutare sui tempi lunghi di trattamento (anni), sia in monoterapia sia in politerapia sequenziale, quando la sintomatologia dominante è prevalentemente di tipo negativo e si sono probabilmente verificate modificazioni relativamente stabili di tipo adattativo a livello dei meccanismi di trasduzione genica che hanno stabilizzato il quadro clinico. In questi casi il cambio di molecola antipsicotica, con l'eccezione del passaggio a clozapina, può indurre con maggiore frequenza risultati peggiorativi. Risulta quindi un'opzione più favorevole ottimizzare il trattamento in atto adattando dosi, tempi e modalità di somministrazione del farmaco in associazione con

strategie di potenziamento e con programmi di riabilitazione.

I dati disponibili indicano che in caso di mancata o scarsa risposta a un primo trattamento il cambio di molecola può portare a un miglioramento in una rilevante percentuale dei casi trattati. Le probabilità di effetti positivi si riducono tuttavia progressivamente con l'aumento del numero dei successivi cambi di terapia. Non solo, ma è possibile che nel caso di pazienti pluritrattati e in condizioni cliniche stabilizzate in monoterapia il cambiamento di farmaco possa indurre un'inversione di tendenza con peggioramento del quadro clinico.

Non esiste una "regola aurea" per la valutazione della farmacoresistenza nella schizofrenia e forse l'uso di questo termine andrebbe in futuro molto limitato. I criteri clinici del confronto con il livello di funzionamento premorbo, del bilancio tra risultati attesi e risultati ottenuti e dell'adeguato periodo di stabilizzazione sintomatologica restano determinanti per la decisione terapeutica.

Bibliografia

- ¹ Davis JM, Marder SR, Tamminga CA. *Switch or stay?* (Editorial). *Am J Psychiatry* 2006;163:12.
- ² Essock SM, Covell NH, Davis SM, Stroup TS, Rosenheck RA, Lieberman JA. *Effectiveness of switching antipsychotic medications*. *Am J Psychiatry* 2006;163:2090-5.
- ³ Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al.; Clinical Antipsychotic Trials

of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. *Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia*. *N Engl J Med* 2005;353:1209-23.

- ⁴ Stroup TS, Lieberman JA, McEvoy JP, Swartz MS, Davis SM, Rosenheck RA, et al. *Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic*. *Am J Psychiatry* 2006;163:611-22.