

# XI Congresso Nazionale della Società Italiana di Psicopatologia

Terapia psichiatrica. Un problema di libertà - Roma, 21-25 Febbraio 2006

Premio SOPSI 2006

a cura di Maria Caredda e Paolo Pancheri

## Poster

### Pazienti "resistenti" alla definizione dei criteri di farmacoresistenza

*Patient refractory to definition of drug-resistance criteria*

S. Magara, F. Cozzolino, G. Muscettola, A. de Bartolomeis  
Ambulatorio di Farmacoresistenza, Laboratorio di Psichiatria  
Molecolare, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Napoli  
"Federico II"

#### Key words

Treatment-resistance • Treatment-refractoriness • Pseudo-resistance

#### Summary

Data provided by literature show a wide variability of treatment resistance rates among patients affected by psychiatric disease (i.e. schizophrenia, depression, bipolar disorder). Therefore, we have evaluated the entity and the real clinical impact of the "treatment-resistance" phenomenon in a selected sample of patients who were reported to be refractory. As a result of the application of treatment-resistance criteria validated and used in literature, only 17.3% of the patients was really classified "resistant", while the remaining part did not fulfil the definition criteria, mainly for the following reasons: inadequacy of previous therapies, partial or total non-compliance, comorbid drug abuse, a possible mistaken diagnosis. Such observation led to a critical appraisal of treatment-resistance criteria in clinical practice and in the strenuous management of "problematic" patients, who are actually refractory to treatments, although they can not be identified as "resistant" based on the available treatment-resistance criteria.

#### Introduzione

La "farmacoresistenza" è definibile, qualitativamente, come una condizione di assente risposta terapeutica clinicamente significativa. Tale fenomeno, sebbene trascurabile e poco valutabile per patologie dall'andamento acuto, risulta di rilevante impatto per patologie croniche, per le quali le difficoltà nell'ottenere un sufficiente successo terapeutico per la presenza di farmacoresistenza si ripercuote sull'intero decorso della malattia, sulla prognosi e sulla qualità di vita del paziente, in misura ancora più rilevante per i disturbi ad andamento ingravescente. Per questi ultimi la possibilità terapeutica di intervenire modificando o rallentando il decorso della malattia è fondamentale al fine di migliorare la prognosi lifetime.

Nel 1984 Westermeyer e Harrow<sup>1</sup> osservarono, in un campione di pazienti schizofrenici, una percentuale di risposta completa alla farmacoterapia solo nel 25% dei

casi, il 30% dei pazienti presentava una buona integrazione sociale, il 50-70% riportava difficoltà in ambito professionale, e ben l'80% veniva ripetutamente ospedalizzato almeno una volta durante il follow-up. I tentativi di suicidio si annoveravano tra il 40-50% dei pazienti del campione in studio, e il 10% perpetrava il suicidio entro i primi 10 anni di malattia. Una meta-analisi pubblicata 10 anni dopo<sup>2</sup> descriveva una situazione marginalmente modificata: dopo 1 anno di terapia il 40% di pazienti schizofrenici riusciva a conseguire remissione o miglioramento, con lievi sintomi residui e buona integrazione professionale e sociale.

La resistenza al trattamento comporta notevoli difficoltà nella gestione di pazienti con disturbi caratterizzati da periodi di remissione e di riacutizzazione quali la schizofrenia, la depressione ricorrente, il disturbo bipolare, con conseguenti insufficienti miglioramenti in termini di psicopatologia, funzionamento psicosociale e prevenzione delle ricadute. Come illustrato in recenti studi naturalistici<sup>3,4</sup> in cui sono stati seguiti pazienti con diagnosi di disturbo bipolare tipo 1 e tipo 2 per un periodo medio di circa 13 anni, la durata complessiva di manifestazione del disturbo era rispettivamente pari al 47% e al 54% dell'intervallo di osservazione. Per le caratteristiche di tale studio, non è possibile escludere la possibilità di ottenere migliori outcome mediante applicazione di sistematici algoritmi terapeutici. Gli studi naturalistici, in compenso, offrono buona corrispondenza di informazioni con quanto riscontrabile nella pratica clinica. Non esistendo un consenso circa criteri in grado di definire la condizione di farmacoresistenza per pazienti affetti da disturbo bipolare, i moderni algoritmi terapeutici al riguardo non si articolano su un concetto di "farmacoresistenza", piuttosto favoriscono un modello che prevede una valutazione della risposta al trattamento che, se parziale o assente, richiede il passaggio ad un successivo livello di terapia. I livelli terapeutici sono stabiliti in base alla efficacia, tollerabilità, alla quantità e qualità delle evidenze in sostegno della terapia considerata<sup>5</sup>.

Osservando i dati forniti in letteratura sulla frequenza di farmacoresistenza per determinati disturbi psichiatrici si rileva una considerevole variabilità. Nell'ambito dei pazienti affetti da disturbi psicotici, tale frequenza, a seconda degli studi, oscilla tra il 15% e il 40%<sup>6,7</sup>. Tale variabilità suggerisce la difficoltà di identificare pazienti psicotici non responsivi o parzialmente responsivi alla terapia secondo l'applicazione di criteri di definizione di farmacoresistenza disponibili. Tali criteri mirano a

stimare la risposta al trattamento mediante metodi oggettivi, classificando i pazienti in gruppi distinti per grado di responsività. Le variabili considerate dalla maggior parte dei criteri di definizione sono:

- valutazione della risposta clinica mediante scale di valutazione;
- farmaci e dosaggi utilizzati;
- durata del trattamento.

Pertanto, l'identificazione di un paziente come "farmacoresistente" dipende strettamente dai parametri scelti nei criteri di definizione, fornendo probabilmente un motivo della variabilità riscontrabile in letteratura circa la frequenza di farmacoresistenza.

Nella pratica clinica, la scelta della terapia farmacologica, la sua durata e le dosi di farmaco utilizzate risultano determinate in base ad altri tipi di valutazione, tra cui la diagnosi principale, patologie in comorbidità, i risultati ottenuti, gli effetti collaterali, la compliance.

Nostro obiettivo è stato quello di analizzare il fenomeno "farmacoresistenza" nell'ambito di un campione di pazienti afferenti al nostro ambulatorio dedicato alla gestione dei disturbi psichiatrici resistenti al trattamento.

## Metodologia

Lo studio si configura di tipo osservazionale retrospettivo, con l'obiettivo di valutare l'entità e l'impatto clinico del fenomeno "farmacoresistenza".

Il campione è stato costituito selezionando, dalla popolazione di pazienti afferenti all'ambulatorio dal 2001 al 2005, coloro per i quali è stato possibile ricostruire una dettagliata e documentata anamnesi farmacologica.

Tali pazienti erano stati inviati come farmacoresistenti da altro personale psichiatrico.

Con riferimento ai criteri di farmacoresistenza più recenti o frequentemente utilizzati in letteratura (i criteri del Nice<sup>8</sup> per la schizofrenia, il modello a stadi per la depressione<sup>9</sup>, criteri ripresi da Gitlin per il disturbo bipolare<sup>10</sup>), i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: resistenti e pseudo-resistenti. Questi ultimi sono stati così definiti poiché inviati al nostro ambulatorio in qualità di pazienti non responsivi alla terapia, ma, a seguito della nostra indagine, non inquadrabili come resistenti mediante l'applicazione dei criteri di definizione scelti. I pazienti pseudo-resistenti sono stati suddivisi in subgruppi in base ai motivi per i quali i criteri scelti non erano soddisfatti: terapia inadeguata, non-aderenza, doppia diagnosi, possibile errore diagnostico. Le caratteristiche di ciascun subgruppo di pazienti sono di seguito riportate:

- terapia inadeguata: i pazienti di tale gruppo avevano ricevuto terapie a dosaggi non sufficienti o per periodi troppo brevi perché potessero essere soddisfatti i criteri di definizione di farmacoresistenza scelti;
- non-aderenza: i pazienti o la loro storia clinica hanno riportato evidenza di mancata o parziale adesione al trattamento;
- doppia diagnosi: dall'anamnesi è emerso abuso di sostanze in concomitanza con i trattamenti assunti per il disturbo di base;
- errore diagnostico: i pazienti avevano ricevuto una

diagnosi inappropriata o provvisoria e pertanto non erano stati adeguatamente trattati.

L'individuazione di tali cause è derivata sia dall'osservazione diretta della storia clinica dei pazienti, sia dalla riflessione circa i motivi che potrebbero inficiare l'applicabilità dei criteri di farmacoresistenza. Tali cause non risultano disgiunte l'una dall'altra: due o più fattori possono essere compresenti in uno stesso paziente, e l'uno può essere causa dell'altro. Es: l'intolleranza per gli effetti collaterali predispone a non-aderenza al trattamento; il terapeuta, a causa degli effetti collaterali e della carente aderenza, può essere indotto a continue modifiche della terapia, situazione che rientra tra i casi contemplati come "terapia inadeguata".

## Risultati

Tra i pazienti selezionati, soltanto il 17,3% risponde ai criteri di farmacoresistenza utilizzati (Fig. 1).

Tale percentuale risulta prossima alla minima frequenza (15%) di farmacoresistenza riscontrabile in letteratura nell'ambito della popolazione di pazienti psichiatrici<sup>6,7</sup>. Dalla elaborazione dei dati risulta, inoltre, che la possibile inadeguatezza delle precedenti terapie costituisce la causa di pseudo-resistenza maggiormente rappresentata, seguita dalla non-aderenza (Fig. 2).

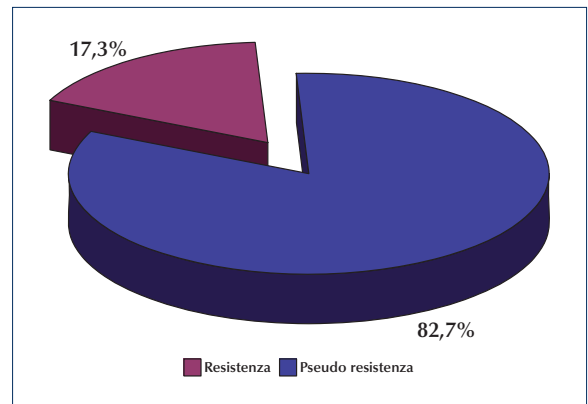
Il 18,6% dei pazienti presenta un disturbo da abuso di sostanze in comorbidità con il disturbo di base.

Per un 16,3% dei pazienti pseudo-resistenti vi è invece evidenza di terapie condizionate da errori diagnostici.

### Conclusioni

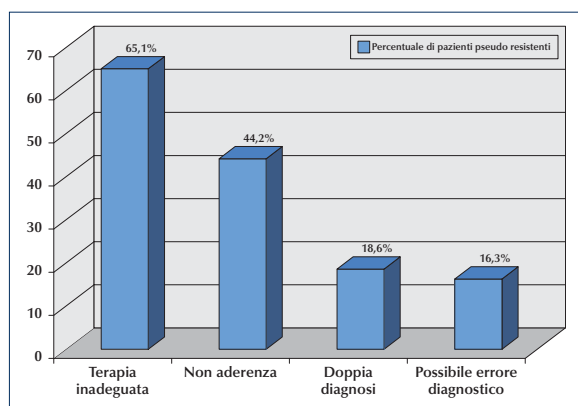
Il campione preso in esame è stato selezionato nell'ambito della popolazione afferente ad un ambulatorio dedicato alla gestione di pazienti con parziale o assente risposta alle terapie, per cui avremmo atteso che la maggior parte del campione fosse costituito da casi di farmacoresistenza, con una minima percentuale di casi di pseudo-resistenza.

Con l'applicazione dei criteri di definizione di farmacoresistenza, invece, *solo il 17,3%* dei pazienti risulta definibile "resistente al trattamento".



**FIGURA 1**

Prevalenza di farmacoresistenza nel campione esaminato. *Treatment-resistance rate in the selected sample.*



**FIGURA 2**

Cause di pseudo-resistenza. *Causes of pseudo-resistance.*

Tale risultato suggerisce che la considerazione di un paziente come farmaco-resistente non nasce unicamente dall'applicazione di criteri di definizione, ma anche da difficoltà di gestione di pazienti "complessi". Nel concetto di "complessità" e di "difficoltà di gestione" di un paziente possono rientrare più fattori:

- il perpetrarsi della sintomatologia nelle fasi iniziali di trattamento, a causa della latenza di risposta che accomuna antipsicotici e antidepressivi; la comparsa di intollerabili effetti collaterali;
- la presenza contemporanea di problematiche connesse all'abuso di sostanze, che può creare sovrapposizione di fenomeni psicopatologici dalla differente patogenesi e quindi accrescere la complessità della diagnosi e del trattamento;
- la presenza di quadri psicopatologici in evoluzione, con la conseguente necessità di adattare la terapia allo sviluppo o al processo in atto, ripercuotendosi ancora una volta sulla difficoltà di raggiungere una diagnosi o di instaurare un trattamento.

Tali problematiche possono ripercuotersi sul grado di aderenza del paziente al trattamento (che può essere misconosciuto al terapeuta) e/o determinare la necessità di modificare il trattamento in atto alla ricerca di una soluzione terapeutica di maggiore effetto, e soprattutto maggiore efficacia. A conferma di ciò, le cause più frequentemente riscontrate di pseudo-resistenza sono la "terapia inadeguata" (65,1%) e/o la non-aderenza (44,2%), che possono avere di certo genesi autonoma, ma anche costituire l'epifenomeno di una intricata serie di problematiche individuate sopra come fattori determinanti la complessità e la difficoltà di gestione del paziente, e che sono rappresentati anche dalla "doppia diagnosi" (18,6%) e dai "possibili errori diagnostici" (16,3%).

Le necessità a cui la pratica clinica va incontro, quindi,

spesso conciliano difficilmente con le condizioni richieste per l'applicazione dei criteri di definizione di farmaco-resistenza (i quali considerano scale di valutazione, durata di trattamento, dosaggi e tipo di farmaci utilizzati), per cui, sebbene alcuni pazienti risultino di complessa gestione e "di fatto" resistenti ai trattamenti (che stentano a raggiungere risultati soddisfacenti), tuttavia non sono classificabili come "farmaco-resistenti" in base ai criteri di definizione. Pertanto, i criteri di definizione di farmaco-resistenza si delineano come strumenti sicuramente di elevata specificità, ma poco sensibili nell'individuazione di pazienti che presentano, nella pratica clinica, problemi di resistenza al trattamento, risultando, in tale ambito, non sempre facilmente applicabili.

## Bibliografia

- 1 Westermeyer JF, Harrow M. *Prognosis and outcome using broad (DSM-II) and narrow (DSM-III) concept of schizophrenia.* Schizophr Bull 1984;10:624-37.
- 2 Hegarty JD, Baldessarini RJ, Tohen M, Waternaux C, Oepen G. *One hundred years of schizophrenia: a meta-analysis of the outcome literature.* Am J Psychiatry 1994;151:1409-16.
- 3 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder.* Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
- 4 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser JD, et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder.* Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9.
- 5 Suppes T, Dennehy EB, Hirschfeld RM, Altshuler LL, Bowden CL, Calabrese JR, et al. *The Texas implementation of medication algorithms: update to the algorithms for treatment of bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry 2005;66:870-86.
- 6 Lerner V, Libov I, Kotler M, Strous RD. *Combination of "atypical" antipsychotic medication in the management of treatment-resistant schizophrenia and schizoaffective disorder.* Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2004;28:89-98.
- 7 Hoes MJ. *Recent developments in the management of psychosis.* Pharm World Sci 1998;20:101-6.
- 8 National Collaborating Centre for Mental Health. *Schizophrenia: linee guida cliniche per gli interventi fondamentali nella medicina di base e specialistica.* Il Pensiero Scientifico Editore 2004.
- 9 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.
- 10 Gitlin M. *Treatment-resistant bipolar disorder.* Mol Psychiatry 2006;11:227-40.