

La terapia elettroconvulsivante nella depressione resistente: una casistica di 25 pazienti

Electroconvulsive therapy in resistant depression: a case series of 25 patients

F. Struglia², R.A. Nisticò², F. Londrillo², A. Rossi¹

¹ DISCAB (Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche), Università dell'Aquila; ² Istituto di Ricerca Clinica, Villa Serena, Città S. Angelo, Pescara

Summary

Objectives

The electroconvulsive therapy (ECT) is a non-pharmacological somatic treatment whose effectiveness has been demonstrated for patients suffering from severe and resistant depression (i.e. cases in which patients do not respond adequately to antidepressant treatment). It is estimated that Treatment Resistant Depression occurs in up to 30% to 40% of depressive episodes adequately treated with first-line antidepressant therapy in psychiatric setting. Treatment Resistant Depression results in disproportionate burdens, escalating medical and mental health care costs, clinicians time, and personal suffering.

Several studies demonstrated ECT's efficacy in different subgroups, such as patients with bipolar depression, mixed state, psychotic features and suicidal ideation.

Methods

We report a case series of 25 patients with treatment-resistant major depression who received ECT at the psychiatric unit of Casa di Cura "Villa Serena", Città Sant'Angelo. The subjects included in the study had at least 18 years of age and met the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV), for a major depressive episode associated with major depressive disorder (MDD) ($n = 11$, 44%), bipolar disorder (BP) ($n = 11$, 44%) and schizoaffective disorder ($n = 3$, 12%).

The group consisted of 8 men and 17 women with a mean age \pm SD of 53.72 ± 13.88 years and with a mean age of onset of 32.12 ± 14.16 years.

Introduzione

La depressione resistente (DR), pur priva di una definizione soddisfacente e uniformemente accettata, ha ricevuto negli ultimi anni un'attenzione crescente da parte di clinici e ricercatori¹. I dati della letteratura riportano che il 30-50% circa dei pazienti con diagnosi di depressione maggiore non risponde in maniera soddisfacente al

9 pazienti (36%) had a temperament hyperthymic, 7 (28%) depressive, and 9 (36%) anxious. 11 patients (44%) had a history of suicidal behavior.

Patients have been evaluated before treatment, one week, 6 months and 1 year after the treatment with a global clinical assessment (CGI).

Results

Clinical evaluations made a week after the ECT showed a clinical improvement overall in 10 patients (90%) with a diagnosis of depressive disorder, 7 (63%) with bipolar disorder and 3 (100%) with schizoaffective disorder. The same evaluation repeated 6 months and 1 year after the ECT reaffirmed a global clinical improvement in 8 patients (72%) with a diagnosis of depressive disorder, 6 (54%) with bipolar disorder and in 1 subject (33%) diagnosed with schizoaffective disorder.

Conclusions

Electroconvulsive therapy appears to be effective in determining the overall clinical improvement in treated subjects. All subjects with depressive temperament show an improvement in global clinical assessments at all the three post-treatment evaluations. In particular, in our sample there were no differences in outcome due to diagnostic subgroup belonging, to presence or absence of suicidality and to temperamental characteristics. These conclusions are, however, limited by the experimental design and therefore liable to many uncontrolled variables.

Key words

Electroconvulsive therapy (ECT) • Treatment-resistant depression • Global clinical improvement

primo trattamento con antidepressivi. Studi di follow-up rivelano come dal 10 al 25% dei pazienti risulti ancora sintomatico a due anni dall'esordio del disturbo^{2,3}. Infine, anche dopo molteplici interventi terapeutici, fino al 10% dei pazienti presenta sintomi depressivi residui⁴.

Oggetto di dibattito è la definizione operativa di DR al trattamento; sono stati, infatti, utilizzati criteri diversi per definire il numero e il tipo di trattamenti farmacologici

Correspondence

Alessandro Rossi, DISCAB, Università dell'Aquila, via Vetoio, Coppito II, 67100 L'Aquila, Italia • Tel./Fax +39 0862 433602 • E-mail: alessandro.rossi@cc.univaq.it

inefficaci per giungere alla diagnosi di DR; per la determinazione dell'adeguatezza al trattamento (dose di farmaci e durata di somministrazione); per la definizione di risposta al trattamento ed, infine, per la valutazione della diagnosi principale e di quelle in comorbidità⁵.

Alcuni autori^{6,7} hanno proposto di distinguere una resistenza "relativa" al trattamento dalla resistenza assoluta. Per resistenza relativa si intende la mancata risposta alla dose media terapeutica di uno specifico antidepressivo (per esempio, nel caso dei triciclici, 200 mg/die di imipramina o equivalenti e, nel caso degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), 50 mg/die di sertralina o equivalenti) somministrata per un periodo minimo di tempo utile (4 settimane). Una resistenza relativa a un trattamento implica che alcuni pazienti potrebbero rispondere se venissero curati con dosi più alte del farmaco e/o per un periodo più lungo. È stato quindi proposto di definire resistenza assoluta la mancata risposta a un antidepressivo somministrato per un periodo di tempo prolungato (per esempio, 8 settimane), alla dose minima giornaliera tollerata (per esempio, 300 mg/die di imipramina o 200 mg/die di sertralina), con una compliance confermata, quando possibile, dai livelli plasmatici.

Questa condizione è stata definita da altri autori con il termine di depressione refrattaria al trattamento⁸.

Nell'ultimo decennio sono stati proposti numerosi metodi di classificazione dei quadri depressivi resistenti al trattamento, per cercare di individuare gruppi di pazienti non responsivi il più possibile omogenei tra loro, così da poter essere studiati nelle ricerche biologiche e cliniche. Ogni criterio di classificazione prevede il soddisfacimento di specifici criteri (numero dei trial antidepressivi effettuati, tipo di farmaco impiegato, dosaggio e durata del trattamento) prima che il paziente venga definito resistente al trattamento e classificato in base a livelli crescenti di gravità.

I modelli più utilizzati in letteratura sono: il modello di stadiazione di Thase e Rush⁹; i criteri operativi per la DR di Souery (o modello di stadiazione europeo)¹⁰; modello di stadiazione del *Massachusetts General Hospital*¹¹.

La terapia elettroconvulsivante (TEC) è un trattamento non farmacologico la cui efficacia è stata ampiamente dimostrata per i pazienti affetti da depressione grave e refrattaria¹²⁻¹⁴. La seconda edizione delle linee guida dell'*American Psychiatric Association (APA) Task Force* per la TEC¹⁵ suggerisce l'uso della TEC in pazienti con diagnosi di depressione che mostrano una mancata risposta o intolleranza ai farmaci antidepressivi, una buona risposta a una TEC precedente, e la necessità di una risposta rapida e definitiva.

Secondo le linee guida del *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* l'utilizzo della TEC è consigliato in soggetti con disturbo depressivo grave, catatonia o episodio maniacale prolungato o severo che

mostrano una mancata risposta ad adeguati trattamenti farmacologici precedenti e/o quando la condizione è ritenuta potenzialmente pericolosa per la vita¹⁶.

Diversi studi sulla TEC hanno dimostrato la sua efficacia in diversi sottogruppi, quali i pazienti con depressione bipolare¹⁷, stato misto¹⁸, caratteristiche psicotiche¹⁹ e ideazione suicidaria²⁰.

Metodi

Riportiamo una casistica di 25 pazienti affetti da depressione maggiore resistente al trattamento che hanno ricevuto TEC tra dal 2006 al 2010 presso l'unità operativa di psichiatria 2 della Casa di Cura "Villa Serena" di Città Sant'Angelo, Pescara.

L'unità operativa è costituita da 18 posti letto e negli anni considerati ha effettuato 1539 ricoveri. Nel periodo considerato sono stati trattati con TEC 25 pazienti pari all'1,62% del totale dei pazienti ricoverati.

I soggetti inclusi nello studio avevano almeno 18 anni di età e rispettavano i criteri del *Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali*, quarta edizione (DSM-IV), per un episodio depressivo maggiore associato a disturbo depressivo maggiore (DDM) (n = 11, 44%), disturbo bipolare (BP) (n = 11, 44%) e disturbo schizoaffettivo (n = 3, 12%).

Le diagnosi sono state effettuate da uno psichiatra "esperto" secondo i criteri DSM-IV. Tutti i soggetti hanno dato il loro consenso informato scritto per ricevere la TEC.

Tutti i pazienti erano non-responder ad almeno 3 trattamenti farmacologici differenti e adeguatamente condotti negli ultimi 6 mesi.

L'apparecchio utilizzato era un Thymatron System IV, Class 1, Type BF con stimolo a onde quadre ultrabrevi (0,25 ms), capace di registrare l'EEG e l'EMG. L'EKG veniva registrato dal monitor per anestesia. Le applicazioni sono state tutte bilaterali con posizione degli elettrodi in sede temporale. La durata delle convulsioni è stata di almeno 25 secondi. L'anestesia è stata effettuata con propofol 2 mg/kg e il blocco neuromuscolare con succinilcolina 1 mg/kg. La somministrazione di ossigeno è stata eseguita prima e dopo il trattamento. Ai pazienti in terapia con sali di litio e anticonvulsivanti, i farmaci venivano sospesi 24 ore prima del trattamento con ECT e somministrati nuovamente dopo il trattamento. Tutti i trattamenti sono stati effettuati presso la Casa di Cura "Villa Serena" in ambiente attrezzato per l'anestesia e rianimazione. Tutti i pazienti prima del trattamento venivano resi edotti sul tipo di trattamento e dovevano firmare un consenso informato, che poteva essere ritirato in qualunque momento. *Ogni paziente è stato sottoposto a 3 stimolazioni per settimana, effettuati a giorni alterni.* Il numero medio di ECT è stato simile nei 3 sottotipi diagnostici (valore modale = 6).

TABELLA I.

Caratteristiche cliniche dei pazienti con DR trattati con ECT. *Clinical features of patients with resistant depression treated with ECT.*

Diagnosi	N (%)	Risposta attuale Sì/No	Risposta a 6 mesi Sì/No	Risposta 1 anno Sì/No
Disturbo depressivo	11 (44 %)	10/1	8/3	8/1
Disturbo bipolare, episodio depressivo	11 (44 %)	7/4	6/4	6/3
Disturbo schizoaffettivo	3 (12 %)	3/0	1/2	1/2
Temperamento*				
Ipertimico	9 (36 %)	6/3	4/4	4/2
Depressivo	7 (28 %)	7/0	7/0	7/0
Ansioso	9 (36 %)	7/2	4/5	4/4
Suicidalità*				
Sì	11 (44 %)	10/1	9/2	9/2
No	14 (56 %)	10/4	6/7	6/4

* chi quadro ns

I pazienti sono stati valutati prima del trattamento, una settimana, 6 mesi e 1 anno dopo la TEC valutando il miglioramento clinico globale (CGI)²¹.

Risultati

Il gruppo era composto da 8 uomini e 17 donne e aveva un'età media \pm SD di $53,72 \pm 13,88$ anni, con un'età media di insorgenza della malattia di $32,12 \pm 14,16$ anni. Nove pazienti (36%) presentavano un temperamento ipertimico, 7 (28%) depressivo e 9 (36%) ansioso. Undici pazienti (44%) avevano una storia di comportamenti suicidari.

Va rilevata nel nostro campione un'insolita alta percentuale di temperamento premorbo depressivo rispetto a quanto riscontrato in altri studi^{22,23}. Questo effetto di campionamento può spiegarsi con il fatto che la struttura clinica rappresenta un centro di riferimento terziario e quindi il campione è soggetto a bias dovuti all'invio di pazienti particolarmente complessi e non è un campione strettamente "consecutivo".

Le valutazioni cliniche effettuate una settimana dopo la TEC hanno evidenziato un miglioramento clinico globale in 10 pazienti (90%) con diagnosi di disturbo depressivo, 7 (63%) con DB e 3 (100%) con disturbo schizoaffettivo. La stessa valutazione ripetuta 6 mesi e 1 anno dopo la TEC ha riconfermato un miglioramento clinico globale in 8 pazienti (72%) con diagnosi di disturbo depressivo, 6 (54%) con DB e in 1 soggetto (33%) con diagnosi di disturbo schizoaffettivo (Tab. I). La comorbidità per disturbi d'ansia non veniva valutata. È verosimile che tale comorbidità potrebbe aver influenzato la risposta al trattamento.

Conclusioni

Tutti i soggetti con temperamento depressivo mostrano un miglioramento clinico globale alle tre valutazioni effettuate dopo il trattamento nell'arco di 1 anno (Tab. I). In particolare nel nostro campione non vi erano differenze di esito in relazione al sottogruppo diagnostico, alla presenza o meno di suicidalità e alle caratteristiche temperamentali.

La TEC sembra essere efficace nel determinare un miglioramento clinico in soggetti con episodio depressivo maggiore resistente ai trattamenti. *Tali conclusioni vanno però limitate dal disegno sperimentale di tipo osservazionale e quindi soggetto a numerose variabili non controllate.*

Bibliografia

- 1 European Medicines Agency (EMA). *Concept paper on the need of revision of note for guidance on clinical investigation of medical products in the treatment of depression with regard to treatment resistant depression*. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/484366/2009. London 2009.
- 2 Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge: Cambridge University Press 2001.
- 3 Nierenberg AA, DeCecco L. *Definitions of antidepressant treatment response, remission, non response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression*. J Clin Psychiatry 2001;16:5-9.
- 4 Paykel ES. *Epidemiology of refractory depression*. In: Nolen WA, Zohar J, Roose S, et al., editors. *Refractory depression*:

- current strategies and future directions. Chichester, UK: John Wiley & Sons 1994, pp. 3-18.
- 5 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.
 - 6 Nierenberg AA, Amsterdam JD. *Treatment resistant depression: definition and treatment approaches.* J Clin Psychiatry 1990;51:39-47.
 - 7 Frank E, Prien PF, Jarret RB, et al. *Conceptualisation and rationale for consensus definition of response, remission, recovery, relapse and recurrence in major depressive disorders.* Arch Gen Psychiatry 1991;48:851-5.
 - 8 Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. *Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria.* Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91.
 - 9 Thase ME, Rush AJ. *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders.* J Clin Psychiatry 1997;58:23-9.
 - 10 Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. *Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria.* Eur Neuropsychopharmacol 1999;9:83-91.
 - 11 Fava M. *Diagnosis and definition of treatment resistant depression.* Biol Psychiatry 2003;53:649-59.
 - 12 Daly JJ, Prudic J, Devanand DP, et al. *ECT in bipolar and unipolar depression: differences in speed of response.* Bipolar Disord 2001;3:95-104.
 - 13 Grunhaus L, Schreiber S, Dolberg OT, et al. *Response to ECT in major depression: are there differences between unipolar and bipolar depression?* Bipolar Disord 2002;4(Suppl 1):91-3.
 - 14 Hallam KT, Smith DI, Berk M. *Differences between subjective and objective assessments of the utility of electroconvulsive therapy in patients with bipolar and unipolar depression.* J Affect Disord 2009;112:212-8.
 - 15 Task Force on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy: recommendations for treatment, training, and privileging.* 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing 2001.
 - 16 National Institute for health and clinical excellence (NICE). *The clinical effectiveness and cost effectiveness of electroconvulsive Therapy (ECT) for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania.* <http://guidance.nice.org.uk/TA59>.
 - 17 Abrams R, Taylor MA. *Unipolar and bipolar depressive illness. Phenomenology and response to electroconvulsive therapy.* Arch Gen Psychiatry 1974;30:320-1.
 - 18 Ciapparelli A, Dell'Osso L, Tundo A, et al. *Electroconvulsive therapy in medication-nonresponsive patients with mixed mania and bipolar depression.* J Clin Psychiatry 2001;62:552-5.
 - 19 Grunze H. *Reevaluating therapies for bipolar depression.* J Clin Psychiatry 2005;66(Suppl 5):17-25.
 - 20 Kellner CH, Fink M, Knapp R, et al. *Relief of expressed suicidal intent by ECT: a consortium for research in ECT Study.* Am J Psychiatry 2005;162:977-82.
 - 21 Conti L (versione italiana e adattamento a cura di). *Repertorio delle scale di valutazione in psichiatria.* Firenze: Società Editrice Europea (SEE) 1999.
 - 22 Akiskal HS, Kilzieh N, Maser JD, et al. *The distinct temperament profiles of bipolar I, bipolar II and unipolar patients.* J Affect Disord 2006;92:19-33.
 - 23 Harnic D, Koukopoulos A, Mazza M, et al. *Il temperamento come elemento fondante dello spettro bipolare e delle manifestazioni sottosoglia: una breve rassegna della letteratura psichiatrica.* Giorn Ital Psicopat 2011;17:213-24.