



FENOTIPI CLINICI NELLA DEPRESSIONE: ESPERIENZE ITALIANE

Carocci  editore



FENOTIPI CLINICI NELLA DEPRESSIONE: ESPERIENZE ITALIANE

© copyright 2021 by Carocci editore, Roma
Reg. Trib. Roma 2196/78

ISBN: 978-88-290-1218-3

Progetto grafico e impaginazione: Ulderico Iorillo e Roberta Farrace

Riproduzione vietata ai sensi di legge
(art. 171 della legge 22 aprile 1941, n. 633)

Senza regolare autorizzazione, è vietato riprodurre questo volume
anche parzialmente e con qualsiasi mezzo, compresa la fotocopia,
anche per uso interno o didattico.

INDICE

- 5** **Introduzione**
Domenico De Berardis
- 9** **Caso “matrioska”: utilizzo di trazodone per la sindrome depressiva nella malattia di Parkinson in pandemia**
Luca Campana
- 12** **Senza commessa, farmacista depressa**
Alessandro Cuomo
- 16** **Depressione, sindrome geriatrica al tempo del COVID-19**
Ferdinando D’Amico
- 22** **Notti insonni e deliri**
Luigi Intoccia
- 26** **Disturbo depressivo persistente in comorbidità complessa**
Alba Malara
- 31** **La depressione nascosta nelle demenze**
Barbara Manni
- 35** **I disturbi non motori nella malattia di Parkinson complicata: un possibile ruolo per il trazodone**
Nicola Modugno
- 41** **Disturbo depressivo maggiore in comorbidità con il disturbo da uso di alcol: un caso clinico trattato con trazodone**
Mauro Pettorruso
- 45** **Trazodone: un buon amico per il paziente con malattia di Parkinson e disturbi depressivi**
Mariangela Pierantozzi
- 50** **Depressione correlata a decadimento cognitivo e parkinsonismo atipico**
Caterina Rontauoli
- 54** **Uso di trazodone contramid per una terapia personalizzata della depressione maggiore unipolare**
Tommaso Toffanin
- 59** **Depressione, ansia e comportamento: curare? Sempre possibile...**
Alberto Trequattrini

INTRODUZIONE

Le “depressioni” nel mondo reale tra bisogni irrisolti, complessità e multidisciplinarietà: il ruolo delle formulazioni di trazodone

La depressione maggiore è un disturbo psichiatrico largamente diffuso nella popolazione italiana, in costante incremento ed è una delle principali cause di invalidità temporanea e permanente nonché fonte di grave disabilità personale e dei caregivers. Per combattere la depressione è fondamentale la comprensione e la differenziazione delle sue varie forme cliniche, in tutte le sue sfumature sintomatologiche, di gravità e di persistenza, fino ad arrivare alla vera e propria depressione maggiore, la forma più grave e, purtroppo, più comune.

Le valutazioni epidemiologiche di incidenza e prevalenza diffuse dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) attestano che la depressione è riconosciuta attualmente come la principale causa di disabilità a livello generale mondiale e si ritiene che in Europa, al momento, più di 35 milioni di persone di tutte le fasce di età abbiano a che fare in qualche maniera con questo disturbo. In Italia, la depressione ha una prevalenza di circa il 5,5% della popolazione, affliggendo approssimativamente tre milioni e mezzo di persone, con un rapporto uomo/donna di 1 a 2 (ma tale dato è probabilmente destinato a crescere).

La depressione è caratterizzata da una compromissione più o meno grave del funzionamento individuale e sociale ed è accompagnata da sintomi cognitivi, comportamentali, somatici e affettivi. L'impatto della depressione sul benessere soggettivo, sulla soddisfazione personale e sulla qualità della vita è terribile per chi ne è affetto, ma lo è anche per tutto il nucleo familiare e per le persone vicine al paziente, poiché riduce la capacità dello stesso di esprimere un ruolo “normale” nelle differenti attività in ambito lavorativo, familiare, sociale e relazionale. Va inoltre sottolineato che le assenze dal lavoro e la scarsa produttività sono chiaramente collegate alla serietà della patologia e hanno un impatto socio-economico enorme e su cui i costi diretti (ad esempio, per le terapie farmacologiche, gli approcci psicoterapici, le visite specialistiche, gli accessi ai servizi ecc.) incidono soltanto in minima parte.

Pertanto, per quanto riguarda la depressione maggiore (ma ciò è valido in generale per tutti i disturbi psichiatrici) è presente ancora oggi un grande stigma fondato spesso su diversi luoghi comuni, false credenze, falsi miti, disinformazione, e

pressappochismo difficili da indirizzare e da sfatare, purtroppo spesso sostenuti dai media e dai social. Si possono fare strada falsi e fuorvianti concetti di inguaribilità, di incurabilità, di rischio di pericolosità per sé stessi e per gli altri, spesso nella maggior parte dei casi totalmente infondati. Questo rende a volte difficile l'accesso alle cure e contrasta la volontà stessa della persona di rivolgersi a uno psichiatra per ricevere un giusto trattamento, per il timore di essere etichettato “pazzo” e per una sfiducia immotivata nei confronti delle terapie farmacologiche attualmente disponibili. La cronicità nella depressione non diagnosticata e non trattata è invariabile e praticamente certa.

D'altra parte, la persona affetta da depressione tende in molti casi ad autoisolarsi per cui risulta anche difficile, in presenza di condizionamenti esterni, la richiesta d'aiuto. Sappiamo bene quanto siano importanti nei disturbi psichiatrici e, specialmente, nella depressione la diagnosi e il trattamento precoce per evitare, come già detto, la cronicizzazione della malattia, l'eventuale comparsa di comorbidità e lo sviluppo di ideazione suicidaria: si ritiene che le persone affette da depressione che ricevono una corretta diagnosi e un trattamento appropriato siano solo una piccola parte che non arriva neanche al 50% di tutti i soggetti affetti. Sono dunque essenziali la prevenzione e una maggiore chiarezza su cosa comporti l'intervento tempestivo, al fine di indirizzare i pazienti negli adeguati percorsi diagnostico-terapeutici-assistenziali.

A mio giudizio, ci sono anche altri fattori che devono essere considerati quando ci avviciniamo alla diagnosi e al trattamento della depressione. Sappiamo perfettamente che sono presenti diversi sintomi che possono più o meno invariabilmente aggregarsi per formare il quadro depressivo, ma questi stessi sintomi possono presentarsi non solo in misura più o meno grave in persone diverse, ma anche all'interno di uno stesso episodio. Nell'osservazione più comune le vecchie forme di depressione cosiddette “melanconiche” e “rallentate” sono, seppur presenti, più rare rispetto al passato. Ciò che si osserva adesso nell'espressione fenotipica della depressione è immancabilmente la compresenza, oltre alla sintomatologia “core”, di grave ansia, intensa tensione, nervosismo e fastidiosi disturbi del sonno. Posso quasi affermare, secondo la mia esperienza clinica, che adesso questi sintomi sono la regola e non più l'eccezione e bene ha fatto la task force del DSM-5 a introdurre gli specificatori “con ansia” e “con caratteristiche miste”.

Dunque, si può più ragionevolmente parlare di “depressioni” che di depressione, perché ogni persona porta un corteo sintomatologico più o meno grave differente però da quello di altre persone magari con la stessa diagnosi. Ci possono essere de-

pressioni caratterizzate da intensa anedonia e apatia, così come depressioni agitate o depressioni nelle quali ansia e tensione interna giocano un ruolo principale (e sono spesso la fonte di maggiore stress percepito e il motivo per cui le persone richiedono un intervento), mentre magari la sintomatologia “core” è meno evidente. I fattori interni, personologici, temperamentali e ambientali, quindi, giocano un ruolo centrale nella svariata aggregazione sintomatologica.

Uno degli aspetti più interessanti di questa raccolta di casi scritti finalizzati alla divulgazione didattica e seguiti personalmente nel “mondo reale” da clinici esperti e appartenenti a diverse specialità è proprio l’approccio multidisciplinare e l’osservazione che la depressione non appartiene soltanto allo psichiatra, ma si ritrova in diverse patologie che vengono osservate da tanti specialisti (in questo caso neurologi e geriatri). Questo introduce il concetto di comorbidità somatica e rafforza ulteriormente quello di “depressioni”. Si vedrà chiaramente come la depressione nelle malattie neurodegenerative (le cosiddette forme depressive “di confine”) sia diversa fenotipicamente e clinicamente rispetto a quella di un soggetto giovane o a quella di una persona senza malattie concomitanti, sebbene i trattamenti a disposizione consentano di indirizzarle in modo adeguato. Così come la depressione nell’uso di sostanze o nel disturbo schizoaffective è chiaramente diversa da quella della persona che non abusa o che non ha tratti di schizoaffective.

Proprio per quanto concerne il trattamento, il focus di questi casi è sulla terapia con il trazodone, un farmaco antidepressivo antagonista del recettore della serotonina 5-HT_{2A} e del recettore α 1-adrenergico. Il trazodone è anche un inibitore della ricaptazione della serotonina e, con trascurabile affinità, un antagonista/agonista inverso del recettore istaminergico H₁. Queste attività diventano però significative solo quando il farmaco viene usato a dosi adeguate (di solito uguali o maggiori di 150 mg al giorno).

L’innovazione nella terapia con il trazodone, molecola che conosciamo bene da tanti anni, è stata soprattutto nelle nuove formulazioni che ne hanno modificato la farmacocinetica, a partire da quella a rilascio prolungato e per finire con la recentissima contramid. Queste due formulazioni, specialmente l’ultima, hanno consentito al clinico di approcciare al trattamento di questo disturbo nelle sue forme più gravi e disabilitanti, non limitando l’utilizzo della molecola, come avveniva purtroppo in passato, semplicemente per la terapia accessoria dell’insonnia, utilizzando microdosaggi spesso inconsistenti.

Queste formulazioni hanno avuto invece un notevole successo per il trattamento della depressione da moderata a grave purché si parta dal presupposto che devono

essere usate secondo scheda tecnica e a dosaggi congrui e adeguati (a partire da almeno 75 mg fino ad arrivare a 300 mg). Nella lettura dei casi si noterà come questi siano molto complessi, difficili da inquadrare e ardui da trattare, ma si evincerà che la terapia con trazodone RP e contramid ha consentito di realizzare terapie “sartoriali” e flessibili, indirizzando molti quadri depressivi agendo non solo sulla sintomatologia nucleare della stessa, ma anche su sintomi come già detto tutt’altro che accessori come ansia, tensione interna, irritabilità e disturbi del sonno (quest’ultimi molto vari quali difficoltà nell’addormentamento, risvegli notturni, risveglio precoce o una combinazione degli stessi, sottolineando ulteriormente l’efficacia indubbia e unica del trazodone sul ripristino del sonno e del corretto ritmo sonno-veglia).

Il mio augurio e la mia speranza sono che questa raccolta di casi, oltre a interessare il lettore, possa stimolare la riflessione clinica, la collaborazione tra specialità e fornire nuovi interessanti prospettive a una molecola, quale il trazodone, le cui formulazioni consentono spesso di trattare la depressione in tutte le sue molteplici e cangianti forme. Un sentito ringraziamento va dunque a tutti i colleghi, con specialità ed esperienze diverse, che hanno curato casi sorprendenti e ottimamente descritti che confermano, ove ce ne fosse ancora bisogno, che il trattamento della depressione richiede spesso competenze multiple e una collaborazione stretta tra medici di diverse specialità.

Domenico De Berardis MD PhD

Dipartimento di Salute Mentale, Ospedale “G. Mazzini”, ASL 4 Teramo.

Collaboratore indipendente, Cattedra di Psichiatria,

Università “G. D’Annunzio” Chieti-Pescara.

Professore a contratto di Farmacologia, Facoltà di Scienze Infermieristiche,

Università de L’Aquila.

CASO “MATRIOSKA”: UTILIZZO DI TRAZODONE PER LA SINDROME DEPRESSIVA NELLA MALATTIA DI PARKINSON IN PANDEMIA

► **LUCA CAMPANA, Neurologo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano**

ABSTRACT

Le sindromi depressive possono essere il quadro di esordio delle malattie neurodegenerative; tali condizioni hanno invariabilmente risentito dei cambiamenti correlati all'attuale pandemia, manifestando in quasi la totalità dei casi un peggioramento clinico. Questo caso sottolinea come le caratteristiche di efficacia e sicurezza, oltre che la peculiare farmacologia di trazodone, possano essere utili nella gestione di questi pazienti nelle diverse fasi di malattia, oltre che nella singolare condizione di vita che il mondo sta attraversando.

INFORMAZIONI PAZIENTE

Paziente di 90 anni. Effettua controlli neurologici in merito a sindrome depressiva con possibile esordio della malattia di Parkinson. In anamnesi si registra una pregressa lombosciatalgia destra e tromboflebite dell'arto inferiore destro nel 2012. Nel 2008 ha subito un intervento di orchietomia per neoplasia.

Il padre è deceduto a 65 anni per infarto miocardico acuto.

La madre è deceduta a 82 anni per complicanze successive a diabete.

Nessuna familiarità per patologie psichiatriche e/o neurologiche.

Vive al proprio domicilio assistito 24 ore su 24, pur mantenendo una certa autonomia per le attività quotidiane.

Precedente terapia con acido acetilsalicilico e tamsulosina.

DATI CLINICI

Il paziente esordisce intorno al 2010 con una sindrome depressiva che non viene trattata in quanto viene rifiutata la terapia farmacologica. Nonostante ciò, la qualità della vita non viene compromessa in modo importante.

Nel 2013 viene posta diagnosi di malattia di Parkinson con caratteristiche di tipo acinetico-rigido e si introduce terapia dopaminergica con beneficio. Il quadro depressivo peggiora anche in relazione alla recente diagnosi, ma il paziente rifiuta ancora una volta la terapia farmacologica. Nel 2017 si manifesta un peggioramento del sonno, anche a seguito del

maggior coinvolgimento motorio durante le ore notturne, e si introduce in terapia il trazodone a basso dosaggio con miglioramento. Dopo questo risultato si propone di incrementare il dosaggio per la gestione della sindrome depressiva ma il paziente si oppone nuovamente.

Dopo la comparsa della pandemia da COVID-19, nel 2020 il paziente sospende pressoché l'attività fisica di tipo riabilitativo e subisce una drastica riduzione delle visite parentali, con gravi conseguenze sia sul piano fisico che psicologico/cognitivo.

Con una gestione medica a distanza e con l'aiuto dei parenti viene incrementata la terapia antidepressiva già in atto e nel tempo il disturbo dell'umore migliora mantenendosi, ad oggi, in buon compenso.

Ultimamente, il paziente ha ripreso la terapia fisica con beneficio grazie anche a un miglioramento del quadro depressivo.

Ha eseguito:

- ▶ Risonanza Magnetica dell'encefalo nel 2013 (vasculopatia cerebrale cronica sia sovra che sottotentoriale);
- ▶ EcoColorDoppler dei tronchi sovraortici nel 2014 (non stenosi significative);
- ▶ Tomografia dell'encefalo nel 2019 (vasculopatia cerebrale cronica);
- ▶ visita fisiatrica nel 2020, in seguito alla quale è stato consigliato percorso riabilitativo, che però non è riuscito a effettuare a causa della pandemia.

Durante il percorso diagnostico sono stati richiesti approfondimenti anche in senso neuropsicologico, che però il paziente ha sempre rifiutato di eseguire.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Tamsulosina 0,4 mg 1 cp/die;

Acido acetilsalicilico 100 mg 1 cp/die;

Levodopa/benserazide 200/50 mg 1 cp 4 volte al giorno;

Trazodone 150 mg RP 1 cp/die (h 20).

Trazodone è stato scelto sia per gli iniziali disturbi del sonno che per la ridotta collaborazione che il paziente ha sempre dimostrato a seguire una corretta terapia farmacologica e a fare gli accertamenti

diagnostici. La buona risposta sul sonno e la conseguente fidelizzazione hanno permesso di proseguire la strategia portandola a un dosaggio antidepressivo più adeguato.

**SOMMINISTRAZIONE
E DOSAGGI** Trazodone 10 gocce successivamente incrementato a 20 gocce la sera (terapia iniziale) e un ulteriore passaggio a trazodone 75 mg 1 cp (le gocce sono state meglio tollerate inizialmente dal paziente). Successivo incremento del dosaggio con trazodone 150 mg RP per la gestione del quadro depressivo.

**EVENTUALI
MODIFICAZIONI
DELLA TERAPIA** Non sono state effettuate modifiche alla terapia antidepressiva.

**FOLLOW-UP
E OUTCOMES** Buona risposta all'insonnia notturna e anche al quadro depressivo dopo l'incremento della terapia. Il paziente non ha accettato di essere sottoposto a scale di valutazione.

TOLLERABILITÀ Trazodone è stato ben tollerato dal paziente.

**POSSIBILI
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE** Non si sono manifestate interazioni negative con la terapia già assunta dal paziente.

DISCUSSIONE Con il presente caso si è voluto sottolineare come il quadro depressivo possa essere influenzato sia da modificazioni cliniche intercorrenti, sia da cambiamenti della condizione di vita; questo aspetto, sempre valido, è stato amplificato da una situazione unica per quest'epoca rappresentata dalla attuale pandemia e dalle modificazioni di vita a essa correlate. Si sottolinea altresì l'importanza di una terapia in grado di modularsi in base ai cambiamenti imposti dal tempo, dalle patologie e dai diversi momenti di vita di ogni individuo.

SENZA COMMESSA, FARMACISTA DEPRESSA

► **ALESSANDRO CUOMO, Psichiatra, Università di Siena**

ABSTRACT *Il disturbo depressivo maggiore può presentarsi con sintomi diversi da paziente a paziente. Per questo motivo è difficile fare una classificazione degli antidepressivi e stabilire quali siano i migliori o i peggiori per un gruppo di pazienti. Trazodone è un farmaco particolarmente utile per pazienti con depressione e insonnia, ansia o tensione.*

INFORMAZIONI PAZIENTE G. è una donna di 57 anni, laureata in Farmacia, separata e madre di due figli. In anamnesi, si registrano obesità (Indice Massa Corporea 31) e diabete mellito di tipo 2 in trattamento con metformina. Non presenta familiarità per patologia psichiatrica. Ha subito un intervento di colecistectomia all'età di 25 anni e ha avuto una polmonite durante l'infanzia regredita senza esiti. La paziente non presenta allergie, ha avuto le comuni malattie esantematiche, ha effettuato le vaccinazioni obbligatorie ed è attualmente in premenopausa. Ex fumatrice di 15 sigarette/die, ha smesso da circa 10 anni. Presenta astemia e familiarità positiva per cardiopatia ipertensiva in sindrome metabolica.

DATI CLINICI Giunge alla visita di controllo per riferito umore flessso da 2 mesi con sentimenti di sconforto accompagnati da intensa ansia libera e somatizzata (tachicardia, dispnea, tremore, nausea) e irrequietezza motoria con insonnia iniziale e centrale, successivamente al pluslavoro in farmacia dovuto alla pandemia da COVID-19. Appare lucida, vigile, orientata, collaborante. Non si registrano deficit mnesici a breve e a lungo termine, né deficit attentivi. Viene somministrata Mini-Mental State Examination con risultato >30. Non si riferisce uso di alcol, sigarette o sostanze di abuso. Presenta umore flessso accompagnato da labilità emotiva e tendenza al pianto, irrequietezza e tensione interna, rimuginatività su tematiche inerenti al proprio stato di salute e a quello dei propri cari in assenza di franche alterazioni della forma e/o

del contenuto del pensiero. Sono assenti idee/intenti/propositi auto/eterolesivi. Presenta paroressia con incremento ponderale di circa 5 kg. Insonnia subtotale di circa 3 ore/notte con insonnia iniziale e centrale.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

Diagnosi di disturbo depressivo maggiore con ansia e insonnia. Vengono eseguite le seguenti scale di valutazione:

- ▶ Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D): 34;
- ▶ Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A): 31;
- ▶ Clinical Global Impression-Severity Scale (CGI-S): 7;
- ▶ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS): 49.

La paziente appare vigile, orientata, adeguata, disponibile ma scarsamente accessibile al colloquio per un eloquio impoverito e interrotto dal pianto. Si segnala una ridotta cura della persona e un atteggiamento remissivo nell'ultimo periodo, confermato dai familiari. Il flusso del pensiero è alterato nella forma: rallentato, viscoso, caratterizzato da deficit mnesici e della capacità attentiva. Sono assenti invece anomalie del contenuto del pensiero. L'umore è francamente depresso, con scarsa autostima, sentimenti di colpa, abbandono e inguaribilità per la maggior parte del giorno e reattivi episodi critici di ansia fino ad agitazione/tensione. Gli interessi e la capacità di provare piacere per le attività principali della sua vita (farmacia, teatro, yoga) sono ridotti al minimo. Emergono anche variazioni del ritmo sonno-veglia: insonnia centrale e terminale con astenia, anergia, abulia diurna. L'insight è presente insieme all'ideazione passiva di morte senza pianificazione specifica.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Farmacoterapia pregressa: paroxetina (max 40 mg/die), interrotta per disfunzione sessuale e aumento di peso in soggetto obeso e affetto da diabete; mirtazapina (max 30 mg/die), efficace sul sonno, inefficace sull'umore e l'ansia, sospesa dallo specialista per inefficacia; sertralina, venlafaxina, escitalopram (max 200, 175 e 10 mg/die rispettivamente), interrotti autonomamente per agitazione

e irrequietezza ed effetti collaterali (capogiri, cefalea, vertigini, nausea); litio carbonato (600 mg/die), prescritto per depressione resistente, interrotto per scarsa efficacia e per rialzo della creatinina in paziente affetta da diabete; acido valproico/sodio valproato, off label, fino a 1.000 mg/die, causa sedazione, aumento di peso e caduta dei capelli; citalopram 20 mg, assunto per 2 anni, efficace inizialmente su umore e rimuginatività, ma che ha perso efficacia. Alla luce del profilo metabolico, della scarsa aderenza alla dieta e all'attività fisica e del quadro psichico della paziente – caratterizzato da ansia fino a episodi di tensione e agitazione con flessione timica – si sceglie di somministrare trazodone 50 mg/5 ml 1 fiala in 250 cc di soluzione fisiologica a goccia lenta (30 gocce al minuto) al giorno per le sue proprietà sedative e per la scarsità di effetti collaterali a livello metabolico. Il giorno successivo alla somministrazione, la paziente riferisce un miglioramento soggettivo sebbene parziale, per cui si mantiene per quattro giorni consecutivi trattamento con 1 fiala ev mattina e sera. Il quinto giorno, alla sera, si converte la fiala con 150 mg di contramid per una maggiore copertura diurna e per sfruttare l'effetto di sedazione e favorire il sonno altrimenti frammentato. Si passa quindi gradualmente a 150 mg per os mattina e sera. Non si rende necessaria una terapia al bisogno durante il ricovero.

Si apprezza il beneficio a partire dal quinto giorno di ricovero anche sull'umore e, dal sesto, sulle spinte volitivo-progettuali. Al sesto giorno si presenta al giro visite mattutino ben curata nell'aspetto, sorridente, sollevata dal beneficio della nuova terapia. Buona la progettualità relativamente al rientro a casa per la ripresa delle attività di lavoro e piacere.

Scale psicometriche-post trattamento:

- ▶ Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D): 14;
- ▶ Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A): 18;
- ▶ Severity Scale (CGI-S): 2;
- ▶ Montgomery Asberg Depression rating scale (MADRS): 18.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI Trazodone 2 fiale da 50 mg/5 ml in 250 ml di soluzione fisiologica per infusione endovenosa lenta (30-50 gocce al minuto) per 4 giorni. Dal quinto giorno, graduale passaggio a trazodone 150 mg contramid mattina e sera.

FOLLOW-UP E OUTCOMES Dopo tre mesi si osservava un netto e deciso miglioramento dell'umore, con aumento della spinta volitiva e risoluzione dell'anedonia, un enorme progresso nella mimica, gestualità e scioltezza, e una ripresa lenta, ma graduale, progressiva e autonoma dell'impegno lavorativo e familiare. A distanza di un anno dallo switch si osservava un'evoluzione sequenziale, sostenuta e stabile del miglioramento sui cluster dei sintomi principali, con ripresa anche delle attività sociali e di gruppo, tipiche della vita della paziente prima dell'insorgenza della patologia.

TOLLERABILITÀ Buona tollerabilità gastroenterologica, miglioramento della disfunzione sessuale. Lieve cefalea e ipotensione ortostatica per la via ev risolta con la conservazione della posizione clinostatica durante e un'ora dopo la somministrazione.

DISCUSSIONE Trazodone è un inibitore della ricaptazione e antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2A} e 5-HT_{2C}, nonché antagonista di diversi altri recettori tra cui 5-HT_{2B}, α 1A, α 2C e agonista parziale al recettore 5-HT_{1A}. Presenta potenzialità su molteplici sintomi depressivi, con effetti dipendenti dalla dose, che permettono un trattamento personalizzato a seconda dei sintomi del paziente. Un soggetto come quello analizzato, con depressione e insonnia e/o con irrequietezza durante il giorno, può beneficiare di tale trattamento.

DEPRESSIONE, SINDROME GERIATRICA AL TEMPO DEL COVID-19

► **FERDINANDO D'AMICO, Geriatra, ASP Messina**

ABSTRACT

L'età si è dimostrata un fattore di rischio indipendente della pandemia da COVID-19, associata alla fragilità del soggetto e alla presenza di sindromi geriatriche. Nei pazienti anziani si è verificato un aumento del rischio di malattia e di mortalità, indipendente dall'età, correlata alla presenza di fragilità. La fragilità ha causato un ritardo nella diagnosi di COVID-19 dovuto con frequenza a condizioni come il delirium, misconosciuto nelle persone anziane a causa dell'eterogeneità della presentazione clinica e della variabilità della correlazione temporale con l'infezione virale. La depressione dopo i 55 anni è presente nel 15% della popolazione, ma la depressione maggiore si evidenzia soltanto nel 2%. Benché la depressione maggiore abbia minore prevalenza nei soggetti anziani rispetto ai giovani, nell'età avanzata (>85 anni) la sua incidenza aumenta soprattutto nei pazienti anziani in ospedale e nelle residenze. Tale depressione maggiore può essere il risultato di una condizione insorta già negli anni precedenti oppure che si manifesta per la prima volta in età senile. Si parla di depressione senile a esordio precoce (early-onset) quando il primo esordio depressivo si manifesta prima dei 65 anni; dopo si definisce depressione senile a esordio tardivo (late-onset). Oltre il 50% delle depressioni maggiori senili ha esordio tardivo.

I fattori associati con prevalenza alla depressione tardiva sono: sesso femminile, comorbidità, compromissione cognitiva, disabilità fisica, scarsi contatti sociali, eventi stressanti, storia pregressa di depressione, tratti particolari della personalità.

INFORMAZIONI PAZIENTE

F. è una donna vedova di 79 anni con due figli: la figlia vive nella stessa città di residenza della madre, mentre il figlio risiede in un'altra città. Ha un diploma di scuola media inferiore.

È stata impiegata delle Poste italiane. Ha avuto una vita sociale attiva e ha seguito interessi culturali. Da quando il marito è morto, vive da sola nella casa di sua proprietà. Gestisce la spesa quotidiana, provvede alla preparazione dei pasti, cura gli ambienti della casa con l'aiuto di una persona esterna, delega la figlia per i bisogni più complessi.

Nella storia clinica di F. si descrive:

- ipertensione arteriosa in terapia farmacologica con ramipril 1 compressa 10 mg/giorno;

- ▶ osteoporosi vertebrale in terapia farmacologica con denosumab 1 fiala 60 mg sc a intervalli di 6 mesi;
- ▶ dolore muscolo-scheletrico cronico trattato in modo saltuario con farmaci antalgici.

Per l'osteoporosi vertebrale e per la prescrizione del piano terapeutico del farmaco, F. è monitorata nel Centro Osteoporosi dell'Unità Operativa Complessa di Geriatria, dove alla valutazione clinica si associa quella multidimensionale (VMD) con periodicità annuale. Lo scopo della VMD è determinare, per mezzo di scale standardizzate-validate, il grado di salute complessiva e la vulnerabilità clinica del soggetto anziano, al fine di stabilire un piano di trattamento e di procedere a un programma di monitoraggio periodico. Questo strumento dimostra efficacia maggiore rispetto alla valutazione clinica tradizionale nella riduzione del tasso di mortalità, di istituzionalizzazione, di riammissione ospedaliera, di progressione della disabilità. Nel mese di giugno 2020, in occasione dell'ultima visita ambulatoriale, alla VMD si segnala:

- ▶ Mini-Mental State Examination (MMSE), punteggio 25,0/30;
- ▶ Geriatric Depression Scale (GDS), punteggio 4/15;
- ▶ Activities of Daily Living (ADL), punteggio 6/6;
- ▶ Instrumental Activities Daily Living (IADL), punteggio 6/8.

F. presenta una funzione cognitiva normale, tono dell'umore normale, attività basilari della vita quotidiana normali, declino parziale nelle attività strumentali della vita quotidiana.

DATI CLINICI Nel mese di settembre 2020 insorge febbre associata a tosse. L'inefficacia della terapia farmacologica prescritta dal medico di medicina generale induce, considerando la pandemia, alla valutazione diagnostica con tampone molecolare per COVID-19, che mostra positività. Per i sintomi clinici persistenti, F. afferrisce presso un ospedale COVID-19, dove è ammessa in ricovero ordinario nell'Unità Operativa Complessa di Medicina. Durante la degenza viene sottoposta a terapia farmacologica specifica che determina la remissione della sinto-

matologia in un periodo di trattamento di 10 giorni. Durante la degenza F. presenta l'insorgenza di episodi di delirium prevalenti durante la notte, per la quale è trattata al bisogno con farmaci neurolettici.

Dopo un periodo di ricovero ordinario di 14 giorni, al riscontro di negatività dei tamponi molecolari, F. viene dimessa con prescrizione di terapia farmacologica comprendente promazina 10 mg per 2 somministrazioni/giorno per il trattamento dei disturbi comportamentali. Alla dimissione ospedaliera, F. condivide con la famiglia la scelta di essere assistita in una struttura residenziale prima del rientro a casa, considerando il declino della capacità motoria e la perdita di peso corporeo conseguenti al ricovero ospedaliero.

All'atto dell'ammissione nella struttura residenziale alla valutazione multidimensionale-VMD si evidenzia:

- ▶ Mini-Mental State Examination (MMSE), punteggio 18,0/30;
- ▶ Geriatric Depression Scale (GDS), punteggio 10/15;
- ▶ Activities of Daily Living (ADL), punteggio 4/6;
- ▶ Instrumental Activities Daily Living (IADL), punteggio 3/8.

F. presenta declino cognitivo moderato, depressione grave, declino dominante in attività basilari-strumentali della vita quotidiana.

Nella struttura residenziale, F. continua a presentare delirium ipercinetico prevalente notturno, nonostante l'aumento della somministrazione di promazina 10 mg da 2 a 3 somministrazioni/giorno.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

Dopo una visita geriatrica, si decide di ridurre la somministrazione di promazina gocce fino alla sospensione, aggiungendo trazodone gocce 60 mg/ml con posologia crescente da 25 mg fino a 50 mg con contemporanea progressiva sospensione di promazina gocce. Questa modifica della terapia farmacologica ha una durata di 20 giorni, coincidenti con la remissione della frequenza del delirium ipercinetico e alla stabilizzazione della posologia di trazodone gocce a 50 mg per 2 somministrazioni/giorno. Trazodone si è affermato come farmaco efficace per il controllo dei disturbi comportamentali con indicazione specifica per la terapia dei disturbi comportamentali del paziente anziano.

Per conferma diagnostica F. esegue una Tomografia Assiale Computerizzata dell'encefalo, che evidenzia aree di ipodensità della sostanza bianca indicative di gliosi cerebrale.

Considerando che la valutazione multidimensionale-VMD presenta il vantaggio di affrontare in maniera sistematica le criticità che si riscontrano nel soggetto anziano, in particolare nel paziente con complessità e con comorbidità, attraverso una valutazione quantitativa ripetibile nel tempo, un assessment rigoroso è garanzia di rispetto per ogni singola persona e di indicazione di ottimismo sulla potenzialità del soggetto anziano di rispondere in modo significativo a un progetto di cura.

INTERVENTI TERAPEUTICI

La stabilizzazione della posologia di trazodone gocce a 50 mg per 2 somministrazioni/giorno, a fronte del miglioramento clinico, si è accompagnata a processi assistenziali-riabilitativi dedicati.

Nella struttura residenziale l'assistenza infermieristica è destinata:

- ▶ alla cura della persona (igiene, abbigliamento) con dipendenza moderata, con aiuto fisico-verbale in ogni fase dell'attività;
- ▶ alla sicurezza (fisica, psicologica) in relazione al rischio di caduta per ipovisus e al declino della deambulazione;
- ▶ al movimento (deambulazione, trasferimenti), con autonomia nei trasferimenti e supervisione nella deambulazione in area esterna alla stanza.

Considerando che il delirium non ha una terapia farmacologica certa e che si raccomanda di utilizzare un approccio non farmacologico iniziale, ottimizzando lo stimolo sensoriale nell'ambiente in cui si trova il soggetto anziano, l'orientamento può essere migliorato promuovendo comportamenti preventivi utili da attuare nei pazienti anziani istituzionalizzati a rischio di delirium. Poiché, creando un legame tra capacità motoria percepita e qualità della vita è possibile oggettivare il miglioramento in attività significative per il paziente, incrementando il livello di collaborazione per il controllo del delirium ipercinetico, F. è stata inserita in un programma di terapia occupazionale per 6 giorni alla settimana per il trattamento combinato

della disabilità nelle attività basilari-strumentali della vita quotidiana. L'obiettivo era quello di insegnare il modo migliore per agire nelle attività quotidiane significative con uso di strategie compensative efficaci e con adattamenti fisici-sociali possibili.

La presenza o l'assenza di partecipazione in Activities of Daily Living-ADL-BADL ha creato una corrispondenza forte con il livello di depressione che ha determinato una forte connessione con la percezione della qualità di vita.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Il controllo del delirium ipercinetico nel caso di F. si è ottenuto con trazodone gocce 60 mg/ml alla posologia di 50 mg per 2 somministrazioni al giorno.

Si conferma che trazodone è un farmaco versatile nel controllo di sintomi che caratterizzano la storia clinica della persona anziana, e che trova indicazione in modo particolare nel trattamento di insonnia, ansia, agitazione, irritabilità, aggressività.

Considerando il caso clinico, trazodone è indicato nel trattamento della sundowning-sindrome del tramonto, per la quale rappresenta il farmaco di prima scelta.

EVENTUALI CAMBIAMENTI TERAPEUTICI

Dal terzo mese di terapia la posologia di trazodone gocce 60 mg/ml è stata diminuita a 50 mg/giorno alle ore 20.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Dopo il monitoraggio del programma combinato con trazodone gocce 60 mg/ml e terapia occupazionale, e dopo una verifica a 3 mesi, F. presenta alla valutazione multidimensionale-VMD:

- Mini-Mental State Examination (MMSE), punteggio 22,0/30;
- Geriatric Depression Scale (GDS), punteggio 4/15;
- Activities of Daily Living (ADL), punteggio 6/6;
- Instrumental Activities Daily Living (IADL), punteggio 6/8.

Il giudizio conclusivo è di declino cognitivo lieve, di tono di umore normale, di declino parziale in attività strumentali della vita quotidiana.

Trazodone gocce 60 mg/ml ha trovato indicazione nel trattamento della sundowning-sindrome del tramonto, che ha caratterizzato il quadro clinico di F.

Trattandosi di situazioni a lungo decorso che hanno determinato modifiche dell'ambiente nel quale F. si trovava, la terapia occupazionale è stata di supporto alla terapia farmacologica con trazodone gocce 60 mg/ml per gli interventi più efficaci al singolo caso, ha sostenuto l'obiettivo di individuare attività adeguate a stimolare le capacità sensoriali, percettive, motorie, cognitive e ha contribuito al controllo dell'orientamento spazio-temporale e del delirium ipercinetico.

TOLLERABILITÀ Trazodone consente nella formulazione in gocce 60 mg/ml una Taylorizzazione della terapia e presenta un profilo di interazione favorevole con le condizioni cliniche rilevate in comorbidità nel paziente anziano con depressione maggiore.

Trazodone non produce fenomeni di tipo extra-piramidale e non presenta gli effetti caratteristici dei farmaci antidepressivi tricyclici sulla conduzione cardiaca, in virtù del fatto che non potenzia la trasmissione adrenergica ed è sprovvisto di effetti anticolinergici.

DISCUSSIONE La combinazione della terapia farmacologica con trazodone gocce 60 mg/ml con il programma di terapia occupazionale nella paziente anziana post COVID-19 con depressione maggiore complicata da delirium ipercinetico ha determinato:

- ▶ aumento del livello della qualità della vita associato al miglioramento dell'autonomia nelle attività basilari-strumentali quotidiane;
- ▶ miglioramento del grado di depressione;
- ▶ controllo dell'insorgenza del delirium ipercinetico.

I NOTTI INSONNI E DELIRI

► **LUIGI INTOCCIA, Psichiatra, Napoli**

ABSTRACT

Paziente affetto da disturbo depressivo distimico con sovrapposizione di crisi depressive maggiori, inserite in un complicato quadro schizoaffettivo di tipo depressivo, scarsamente responders ai farmaci. Trattato da 10 anni con serotoninergici e neurolettici di I e II generazione senza prevenire le violente cadute depressive maggiori e insonnia.

INFORMAZIONI PAZIENTE

Maschio, 33 anni, scolarità fino al diploma di scuola superiore. Celibe, vive in famiglia con la madre e un fratello. Padre deceduto da circa 15 anni. Forte fumatore, non fa uso di sostanze stupefacenti e/o alcol. In sovrappeso. Una sorella della madre pare avesse, dalle scarse notizie, una diagnosi di schizofrenia.

DATI CLINICI

Esordio della sintomatologia all'età di circa 22 anni con attacchi di panico e tendenza alla ruminazione ossessiva. Negli anni successivi all'esordio seguono: crescente isolamento sociale, crisi depressive caratterizzate da anedonia, inappetenza, insonnia, anergia fisica e ansia sociale libera fluttuante, con sintomi neurovegetativi (tremori, fame d'aria, vertigini, episodi di intensa sudorazione). Viene trattato con benzodiazepine e serotoninergici. Controllo per brevi periodi dell'ansia ma senza alcun effetto sulla grave insonnia.

Dopo circa tre anni dall'esordio, a seguito di una presunta delusione amorosa, il paziente crolla in un profondo stato depressivo che lentamente lascia trasparire un delirio persecutorio nei confronti dei familiari e delle sue conoscenze. Posto in trattamento con neurolettici (imprecisati) si ha un sufficiente controllo sui deliri ma alcun effetto su depressione e soprattutto sull'insonnia che è di tipo centrale con risvegli a metà nottata.

Nel corso degli anni successivi le terapie farmacologiche vengono spesso cambiate e gli vengono prescritti: risperidone, quetiapina,

litio, varie benzodiazepine, antiepilettici e antidepressivi serotoninergici a dosaggi molto generosi (sertralina, fluoxetina, escitalopram) e ipnotici.

Gli effetti dei farmaci si sono dimostrati sufficienti sempre per l'aspetto delirante, ma poco efficaci per la depressione e l'insonnia.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

L'esordio della sintomatologia è inquadrabile nella sfera dei disturbi d'ansia. Successivamente, il quadro clinico che si è andato delineando è compatibile con un disturbo distimico con crisi depressive maggiori e tratti schizofrenici (schizoaffettività di tipo depressivo).

INTERVENTI TERAPEUTICI

Al primo incontro il paziente presenta terapia con sertralina 200 mg/die, quetiapina 600 mg in due somministrazioni, valproato di sodio 750 mg per due volte al dì e brotizolam 1 compressa la sera. Il paziente lamenta depressione, insonnia grave e stati di agitazione costanti nell'arco della giornata.

Inizialmente si riduce la sertralina a mezza cpr per due da 100 mg e si inizia uno shift da quetiapina ad aripiprazolo. Nel passaggio si aggiunge delorazepam 1 mg mezza cpr per tre. Alla fine dello shift la terapia prevede: sertralina mezza cpr al mattino da 100 mg, aripiprazolo 10 mg 1 cpr per due mattina e sera, estazolam 2 mg 1 cpr la sera, valproato 750 mg per due volte a dì.

Lo stato di tensione emotiva rimane costante tutta la giornata, le crisi depressive non migliorano e l'insonnia è sempre resistente. Si decide gradualmente di passare dal valproato a lamotrigina 100 mg per due e si aggiunge delorazepam 2 mg 1 cpr la sera.

Gli spunti deliranti vanno sfumandosi sempre più, la depressione migliora di poco, nessun effetto sull'insonnia. Si decide allora di inserire trazodone 75 mg RP, 1 cpr la sera, si sposta aripiprazolo al mattino e al pomeriggio, e si aggiunge lormetazepam 2 mg 1 cpr la sera. Lentamente, dopo almeno due mesi, il sonno inizia a migliorare e lo stato di tensione, sino ad allora sempre presente durante la giornata, si attenua sospendendo i serotoninergici e passando a trazodone. La ripresa di un sonno più regolare (circa sei ore a not-

te) e la riduzione dell'ansia portano al miglioramento dello stato dell'umore.

Dopo circa due mesi e mezzo dall'inizio dell'ultima terapia si riduce gradualmente in 4-5 settimane l'ipnoinducente sino alla sospensione, si aumenta lamotrigina a 3 cpr al dì, trazodone si porta a 75 mg per due (pomeriggio e sera) e aripiprazolo passa a 1 cpr da 15 mg solo la sera.

A distanza di 6-7 mesi il paziente ha stabilizzato il sonno e il tono dell'umore, usa benzodiazepine solo all'occorrenza, se vi sono forti momenti di ansia, e i deliri sono completamente scomparsi. Non migliora l'isolamento sociale, ma almeno i rapporti in famiglia hanno trovato un accettabile equilibrio.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Trazodone RP 75 1 cpr x 2; aripiprazolo 15 mg 1 cpr; lamotrigina 100 mg 1 cpr x 3; delorazepam 1 mg cpr all'occorrenza in caso di ansia.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

A distanza di almeno 6-7 mesi lo stato dell'umore è migliorato, presenta sempre uno sfumato stato distimico come quadro di base, ma non si sono avute cadute depressive maggiori; l'insonnia è sotto controllo e l'ansia è presente in alcuni momenti della giornata, ma il paziente dice di riuscire spesso a controllarla. Ad oggi, i deliri non sono presenti.

TOLLERABILITÀ

Buona tollerabilità dei farmaci. Per motivi non chiari, gli SSRIs pare che dessero agitazione durante la giornata e pochi effetti sulle cadute depressive, il trazodone sembra avere minori effetti di tal genere.

DISCUSSIONE

L'ipotesi più credibile è che i serotoninergici dessero uno stato di disinibizione eccessivo con ansia giornaliera e insonnia e, forse, l'azione di blocco sui 5-HT_{2A} dell'aripiprazolo e del trazodone, associata allo stimolo dei recettori 5-HT_{1A} sia del trazodone che del-

lo stesso aripiprazolo, abbiano fatto azione sinergica per la ripresa dell'umore e il controllo dell'ansia. L'azione sul ritmo sonno-veglia del trazodone gioca probabilmente un ruolo importante, in quanto il paziente con la ripresa del sonno ha verbalmente dimostrato un netto miglioramento dei suoi sintomi.

DISTURBO DEPRESSIVO PERSISTENTE IN COMORBILITÀ COMPLESSA

► **ALBA MALARA, Geriatra, Direttore Sanitario Centro di Riabilitazione San Domenico, RSA Villa Elisabetta, Lamezia Terme**

ABSTRACT

La depressione nell'anziano è spesso il risultato di un complesso intreccio di determinanti personali, familiari, relazionali, socio-economiche e cliniche che sfociano in profili psico-comportamentali variegati, con importanti conseguenze sia sullo stato di salute che su quello funzionale, in un circolo vizioso che tende ad autoalimentarsi.

INFORMAZIONI PAZIENTE

V. ha 83 anni, è un ex etilista, analfabeta, sposato dall'età di 16 anni con R. da cui ha avuto 3 figli. Figlio di madre anaffettiva e padre violento, ha vissuto per strada dall'età di 10 anni. Ha lavorato saltuariamente come manovale; aggressivo e violento con la moglie e i figli, è stato più volte denunciato per violenza domestica. Inizia a fare uso di alcol a circa 18 anni e da consumatore episodico diventa un alcolista cronico con storia di dipendenza. Fuma oltre 40 sigarette al giorno per circa 50 anni. Smette di fumare e di bere rispettivamente all'età di 73 e 77 anni.

DATI CLINICI

Viene ricoverato in Residenza Sanitaria Assistenziale (RSA) nel 2014 con la seguente diagnosi: “Depressione con disturbi del comportamento in etilista cronico. BPCO con insufficienza respiratoria ipossiêmica-ipercapnica in O₂ terapia. Diabete mellito di tipo 2 in trattamento insulinico. Ipertensione arteriosa e ipertiroidismo. Epatopatia alcolica di grado moderato. Ipoacusia bilaterale”.

Al momento della presa in carico nella RSA, V. è vigile, collaborante, orientato nei parametri spazio-temporali, familiari e personali. Presenta deficit cognitivo di grado lieve e depressione del tono dell'umore persistente in comorbilità con insonnia, ansia, irritabilità e atteggiamenti maniacali che rasentano lo spettro psicotico, pur senza configurare il disturbo ossessivo-compulsivo secondo i criteri del DSM-5R (Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders). Lo stato funzionale è conservato, quello nutrizionale, inizialmente compromesso, è nella norma. La deambulazione è autonoma, ma richiede supervisione per deficit dell'equilibrio in dinamica. È soggetto a frequenti riacutizzazioni bronco-polmonari, con necessità di terapia specifica, permanenza a letto e occasionali ricoveri in ambiente ospedaliero.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

La diagnosi di depressione viene fatta nel 2010 a seguito di un ricovero ospedaliero, anche se la storia familiare e la dipendenza da alcol e fumo fanno presupporre un esordio già in età giovanile. All'ingresso in RSA, la Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD) evidenziava un deficit cognitivo lieve al Mini-Mental State Examination (Mini-Mental State Examination-MMSE: 22,5), depressione del tono dell'umore alla Geriatric Depression Scale (GDS: 9) e alla Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D: 26), disturbi comportamentali moderati alla Neuropsychiatric Inventory (NPI), con un pattern sintomatologico caratterizzato prevalentemente da deliri (3x3) e aggressività (4x3). È discreta l'autonomia nelle attività di vita quotidiane (ADL: 2/6) e in quelle strumentali (IADL: 2/8), con un indice di comorbidità complessa (ICC) di 9 e di severità della comorbidità (ICS) di 3 alla Cumulative Illness Rating Scale (CIRS). Dal 2017, il suo equilibrio psico-comportamentale subisce un progressivo peggioramento per l'insorgenza di sentimenti di colpa, preoccupazioni per lo stato di salute dei familiari e depressione ingravescente sino a verbalizzare ideazioni di tipo suicidarie (Neuropsychiatric Inventory-NPI ansia: 4x3; Neuropsychiatric Inventory-NPI sonno: 4x3; Geriatric Depression Scale-GDS: 10; Hamilton Rating Scale for Depression-HAM-D: 28).

INTERVENTI TERAPEUTICI

Per la prevalenza dei disturbi del comportamento, inizialmente la terapia farmacologica si è avvalsa di antipsicotici (promazina 10 gocce x 3/die) e benzodiazepine (alprazolam 10 gocce x 2/die e triazolam 0,125 mg 1 compressa/die). Il piano di assistenza individualizzato elaborato da parte dell'équipe residenziale,

oltre al monitoraggio delle condizioni mediche (controllo glicometabolico, emodinamico e cardio-respiratorio), ha previsto un intervento multidisciplinare integrato di supporto psicologico individuale, di rieducazione funzionale alle abilità domestiche e di igiene personale e di terapia occupazionale (giardinaggio, lettura/ascolto di giornali), compatibilmente con le condizioni cliniche, il grado di collaborazione e il deficit neurosensoriale (ipoacusia) del paziente.

Nel mese di marzo 2017, a seguito del peggioramento del quadro psico-comportamentale, inizia la terapia con venlafaxina 75 mg, 1 compressa/die, in associazione con promazina, 10 gocce x 2/die, ottenendo un relativo beneficio della sintomatologia ansioso-depressiva. Tuttavia, le rivalutazioni con le scale psicometriche di Valutazione Multidimensionale Geriatrica-VMD condotte ogni 3-4 mesi per la validazione del piano di assistenza individualizzato evidenziano persistenza della depressione del tono dell'umore, stato d'ansia ricorrente e scarsa qualità e quantità del sonno.

Nel mese di marzo 2020, presumibilmente a seguito delle restrizioni attuate in RSA già dal mese di febbraio per il contenimento e la prevenzione della diffusione della SARS CoV-2, V. manifesta un netto peggioramento psico-comportamentale. L'uso delle mascherine e delle visiere rende difficoltosa la comunicazione con il personale di assistenza, perché V. compensa la sua ipoacusia leggendo le labbra. Sono impediti, inoltre, le uscite con il figlio e V. rifiuta di relazionarsi con lui tramite tablet o smartphone. Diventa molto irritabile, ha frequenti crisi di pianto, tende a isolarsi, è insonne e agitato, ha paura e richiede spesso il colloquio psicologico per essere rassicurato circa le sue condizioni di salute (Hamilton Rating Scale for Depression-HAM-D: 38; Neuropsychiatric Inventory-NPI sonno: 4x3; Neuropsychiatric Inventory-NPI depressione: 4x3). Dopo un iniziale tentativo di ridurre lo stato d'ansia con l'uso di benzodiazepine, nel mese di aprile 2020 viene ridotta fino a sospensione la terapia con promazina e venlafaxina e inizia il trattamento con trazodone.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI V. inizia la terapia con 40 mg/die di trazodone, suddiviso in 2 somministrazioni al giorno (trazodone 60 mg/ml, 10 gocce x 2/die), gradualmente aumentato sino a 80 mg/die (20 gocce x 2/die).

EVENTUALI CAMBIAMENTI TERAPEUTICI Dopo circa 20 giorni di terapia si riduce l'ansia ma continuano a persistere i sintomi depressivi; pertanto, si aumenta la posologia di trazodone a 100 mg/die (1 capsula la sera) e successivamente a 150 mg (50 mg la mattina e 100 mg la sera).

FOLLOW-UP E OUTCOMES La rivalutazione clinica e psicometrica con le scale di Valutazione Multidimensionale Geriatrica-VMD eseguita nel mese di settembre 2020 evidenzia un lieve ma costante miglioramento dell'equilibrio psico-comportamentale (Mini-Mental State Examination-MMSE: 21,5; Geriatric Depression Scale-GDS: 8; Hamilton Rating Scale for Depression-HAM-D: 26; Neuropsychiatric Inventory Total Score: 34; con ansia: 3x3; irritabilità: 3x2; depressione: 3x3). In particolare, l'équipe di cura evidenzia una riduzione degli stati ansiosi e dei comportamenti oppositivi e una maggiore disponibilità e un migliore coinvolgimento nelle attività ludico-ricreative proposte. V., infatti, riprende a fare giardinaggio e inizia a comunicare con il figlio attraverso l'uso del tablet, accettando l'aiuto di un intermediario. Nel mese di ottobre 2020 – in concomitanza con un nuovo episodio broncopneumonico che ha reso necessario un ciclo di terapia antibiotica, cortisonica, un incremento dei volumi di O² dell'ossigenoterapia e una permanenza a letto di circa 10 giorni – insorge una sintomatologia caratterizzata da sonnolenza diurna che ha reso necessaria la rimodulazione della terapia con trazodone, ottimizzando la risposta terapeutica con 80 mg/die in 2 somministrazioni (trazodone 60 mg/ml, 20 gocce x 2/die).

TOLLERABILITÀ Nonostante le molte comorbidità organiche di V., l'uso del trazodone si è rivelato ben tollerato e non ha comportato particolari effetti indesiderati ad eccezione della sonnolenza, regredita con la rimodulazione posologica.

DISCUSSIONE Attualmente V. è in trattamento con trazodone 60 mg/ml, 20 gocce x 2/die, non fa più uso di antipsicotici e assume occasionalmente benzodiazepine. Lo stato funzionale, le capacità cognitive e la memoria sono conservati, il tono dell'umore è sempre tendenzialmente deflesso, ma con più contenuti eccessi d'ansia, ed è migliorato anche il disturbo del sonno. L'efficacia dell'uso del trazodone, soprattutto sui sintomi di ansia, irritabilità/agitazione e insonnia, ha consentito il miglioramento dell'equilibrio psico-comportamentale e della qualità di vita di V.

LA DEPRESSIONE NASCOSTA NELLE DEMENZE

► **BARBARA MANNI, Geriatra, Responsabile del Centro Disturbi Cognitivi e Area Fragili, Distretto di Sassuolo, AUSL di Modena**

ABSTRACT

La depressione in persone con demenza risulta difficile da rilevare. I deficit cognitivi e del linguaggio ostacolano l'espressione del disagio e la relazione con il caregiver. Inoltre, la comorbidità associata alla demenza è un fattore sia peggiorativo sulla depressione sia di rischio nella scelta terapeutica.

INFORMAZIONI PAZIENTE

Accompagnato dalla figlia, il sig. T.G., di 84 anni, viene a valutazione geriatrica per un peggioramento dei disturbi del comportamento in demenza post-ictale. È affetto da broncopneumopatia cronica ostruttiva, ipertrofia prostatica e pregresso episodio di trombosi venosa profonda. Nel 2013 ha avuto un ictus ischemico con infarcimento emorragico (probabilmente di origine cardioembolica) in sede fronto-temporo-insulare e parietale sinistra con residua afasia; nel 2015 una pregressa resezione intestinale per neoplasia stenotomizzante del retto con confezionamento di stomia. Dolore cronico. In terapia con citalopram, acido acetilsalicylico 100 mg, metoprololo, quetiapina 25 mg.

DATI CLINICI

Ex artigiano, scolarità elementare. Vive con la moglie e la figlia. Non fuma, non beve alcol. La valutazione cognitiva risulta difficoltosa per l'evidente afasia e l'atteggiamento rinunciatario. Emerge un deficit cognitivo severo ai test di screening (Mini-Mental State Examination-MMSE: 6/30) su tutti i campi indagati. Parametri vitali nella norma, deambulazione autonoma con sintomi extrapiramidali e deficit di equilibrio. Al colloquio con la figlia emergono sintomi come ipersonnia diurna e insonnia con risvegli frequenti, irritabilità, inappetenza già dal 2018, ma ultimamente peggiorati soprattutto dopo l'introduzione di un neurolettico da parte del medico di medicina generale a seguito di

un tentativo di autodefenzatura nel giugno 2020. Alla valutazione di novembre 2020 sono presenti sintomi di tristezza, autovalutazione, idee di morte, sintomi somatoformi (Cornell Scale: 20/38). Si associano, inoltre, disturbi comportamentali: sintomi psicotici con allucinazioni e deliri, aggressività verbale, apatia (Neuropsychiatric Inventory-NPI: 69/144). Funzionalmente risulta totalmente dipendente nelle attività domestiche. Viene aiutato per l'uso dei servizi, dell'igiene personale e nella gestione della stomia (Activity Daily Living-ADL: 3/6; Instrumental Activity Daily Living-IADL: 0/8).

DIAGNOSI E ASSESSMENT

Nel corso della visita psichiatrica nel giugno 2020 non emerge una storia di malattie psichiatriche o di depressione in passato. L'eloquio logorroico è incentrato sulle condizioni di salute e sull'invecchiamento corporeo. Depressione reattiva allo stato di dipendenza. Indicazioni a citalopram 20 mg 2 compresse e quetiapina 25 mg 1 compressa la sera.

Dall'elettrocardiogramma del 7 novembre 2020 emerge RS a 66 bpm e ipertrofia del ventricolo sinistro. QTc 458 msec minimo incremento rispetto al precedente.

Ipotesi diagnostica: demenza post-ictale moderata con depressione maggiore associata.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Attualmente in terapia con citalopram 20 mg 2 compresse al mattino, metoprololo, acido acetilsalicilico 100 mg, paracetamolo 1 gr la sera, quetiapina 25 mg 1 compressa la sera.

Vista la scarsa risposta alla quetiapina, si propone un cambio con olanzapina 5 mg 1 compressa nel pomeriggio, momento in cui aumentano l'agitazione (sindrome del tramonto), i deliri e le allucinazioni.

Dal momento che i sintomi prevalenti sono di tipo depressivo, si aggiunge trazodone 100 mg rilascio immediato la sera per un rafforzamento dell'azione antidepressiva e un miglioramento della qualità del sonno.

Viene ridotto citalopram 20 mg a 1 compressa per diminuire l'effetto iatrogeno sul QTc.

**SOMMINISTRAZIONE
E DOSAGGI** Olanzapina 5 mg 1 compressa nel pomeriggio.
Trazodone 100 mg 1 compressa la sera.

**FOLLOW-UP
E OUTCOMES** Al controllo dopo 4 mesi la figlia riferisce un miglioramento del sonno, con ridotta frequenza dei risvegli notturni e dell'ipersonnia diurna, e un miglioramento dell'aggressività-irritabilità, dei deliri e dell'inappetenza (Neuropsychiatric Inventory-NPI: 20/144). Sono migliorati anche i sintomi depressivi e i pensieri negativi. Peggiora, invece, il rallentamento motorio (Cornell Scale: 17/38). I parametri vitali sono nella norma. Non ha ancora eseguito elettrocardiogramma per il controllo del QTc.

L'ulteriore modifica alla terapia, vista la buona risposta antidepressiva, comporterà l'aumento del dosaggio del trazodone a 150 mg a rilascio modificato (contramid) e la riduzione dell'olanzapina a 2,5 mg 1 compressa al pomeriggio, visti gli effetti secondari iatrogeni (rallentamento motorio) probabilmente da imputare al neurolettico, fino a eventuale sospensione.

TOLLERABILITÀ Il trazodone risulta ben tollerato, non sono segnalati effetti secondari, peggioramento motorio né cadute. I parametri sono vitali nella norma. Non si registra sopore né sedazione.

**POSSIBILI
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE** La scelta di olanzapina al posto di quetiapina è relativa all'evidenza del cluster sintomatologico psicotico sui disturbi comportamentali associati alla demenza e per sfruttare l'aumento ponderale secondario, visti l'inappetenza e il dimagrimento, ma entrambi possono allungare il QTc con un maggiore rischio cardiovascolare e cerebrovascolare. Inoltre, olanzapina più facilmente può peggiorare i sintomi extra-piramidali. Olanzapina compete con gli stessi sub-

strati del paracetamolo e quetiapina con quelli del citalopram, portando a un'interazione farmacologica di scarsa efficacia. Trazodone in alternativa riduce il rischio cardiovascolare visto il minor impatto sul QTc, non peggiora il quadro motorio e non compete con gli antidepressivi serotoninergici. Il suo vantaggio antidepressivo è il minor rischio di eventi avversi in questo paziente con elevata comorbidità cardio-cerebro-vascolare.

DISCUSSIONE I sintomi comportamentali associati alla demenza solo in parte rappresentano la risultante di un danno neurobiologico cerebrale, in quanto sono condizionati dall'ambiente, dalle condizioni fisiche, dalle relazioni e dalla personalità di base. Spesso sono espressione di bisogni non soddisfatti difficili da cogliere. In questo caso il grado del deficit cognitivo e i limiti del linguaggio hanno coperto sintomi di depressione maggiore. Il disagio psichico si manifesta principalmente con sintomi somatici, per tale motivo la scelta di un antidepressivo ha avuto più successo rispetto all'uso dei neurolettici, comportando minori rischi clinici.

I DISTURBI NON MOTORI NELLA MALATTIA DI PARKINSON COMPLICATA: UN POSSIBILE RUOLO PER IL TRAZODONE

► **NICOLA MODUGNO, Neurologo, IRCCS Istituto Neurologico Mediterraneo Neuromed, Pozzilli**

ABSTRACT

A.P. è una paziente affetta dalla malattia di Parkinson (MdP) avanzata con fluttuazioni motorie e non motorie e disturbi del sonno. Le fluttuazioni erano costituite da disturbi del cammino della fase off e fenomeni ansioso-depressivi in grado di aggravare le difficoltà della fase off. Dopo vari tentativi terapeutici, la rimodulazione della terapia dopaminergica e l'introduzione del trazodone si sono rivelate efficaci per il trattamento delle fluttuazioni, della depressione e del sonno.

INFORMAZIONI PAZIENTE

A.P., 46 anni, ha una diagnosi di MdP. Laureata in lettere, è un'insegnante, coniugata con due figlie.

L'esordio del disturbo ipocinetico all'arto superiore sinistro risale a circa 10 anni fa. Non presenta familiarità per patologie psichiatriche. Il padre e la nonna paterna risultano affetti da MdP. Alla madre è stata diagnosticata la demenza.

La paziente presenta ipertensione arteriosa in trattamento con nebivololo 5 mg al mattino. Effettua costante attività fisica.

La caratteristica della malattia di A.P. è che i suoi peggioramenti motori sono fluttuanti e secondari sia al trattamento dopaminergico che ai sintomi non motori, quando non riescono a essere controllati.

DATI CLINICI

La paziente ha presentato un ottimo controllo dei disturbi parkinsoniani fino a circa 2 anni fa, quando sono comparse sia fluttuazioni motorie con disturbi del cammino nella fase off (freezing) e peggioramento della bradicinesia globale, sia non motorie con ansia e depressione e insonnia e urgenza minzionale. Ha sempre riferito un sonno poco ristoratore con frequenti risvegli intermedi e sogni agitati e terrifici. L'alvo è tendenzialmente stitico.

Negli ultimi mesi sono comparsi picchi ipertensivi, anche elevati (fino a 220/120 mmHg), apparentemente in concomitanza della comparsa delle fluttuazioni.

Tra le varie conseguenze di queste nuove difficoltà, la paziente ha presentato un drastico peggioramento della qualità della vita personale, familiare, sociale e, non ultimo, lavorativa. Pertanto, come è lecito attendersi, ha sviluppato uno stato depressivo, con ridotta cura della persona e atteggiamento remissivo nell'ultimo periodo, come confermato dai familiari.

In aggiunta a ciò, nelle fasi di off non motorio ha iniziato a presentare un costante stato di ansia libera e somatizzata (tachicardia, dispnea, tremore, nausea) e irrequietezza motoria con insonnia iniziale e centrale.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

La verifica della qualità della risposta terapeutica alla levodopa (LD) è stata effettuata attraverso l'esecuzione del test di responsività alla LD con somministrazione di melevodopa (MLD) da 125 mg (in soluzione liquida) con beneficio molto significativo su tutti i sintomi motori dopo circa 20 minuti (UPDRS III prima del test 44 e dopo la somministrazione di LD 18: miglioramento di oltre il 50%). Durante la fase off, la paziente presentava una marcata sintomatologia ansiosa estremamente invalidante, che si risolve parzialmente con la comparsa del beneficio motorio. Il test melevodopa alla LD, inoltre, evidenziava la comparsa di discinesie e uno stato di agitazione psicomotoria dopo circa 120-140 minuti dalla somministrazione.

È stato somministrato Mini-Mental State Examination (24/30), che ha evidenziato lievi alterazioni cognitive di memoria a breve termine, attenzione e nelle prove esecutive.

Il Beck Depression Inventory (BDI-II) ha rilevato una depressione di severità moderata (26).

La paziente riferisce:

- insonnia iniziale e centrale con difficoltà di riaddormentamento e sonni terrifici e molto agitati;

- ▶ stile di vita sedentario; interruzione dell'attività di fisioterapia e del teatro dal vivo e on-line.

Esami:

- ▶ RMN encefalo (senza contrasto), risultata nella norma;
- ▶ RMN lombo-sacrale (senza contrasto): impegni foraminali bilaterali che determinano una stenosi del canale e dei forami di coniugazione esaminati da L2 a L5;
- ▶ valutazione cardiologica con holter pressorio ed ecocardiogramma che non ha evidenziato alterazioni degne di nota, ad eccezione di un'ipertensione moderata per la quale è stata iniziata terapia con beta-bloccante e sartani a basso dosaggio con beneficio, malgrado la persistenza dei picchi ipertensivi in occasione della comparsa delle fasi off.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Farmacoterapia precedente:

- ▶ levodopa (800 mg/die), rotigotina (8 mg/die) e rasagilina (1 mg/die);
- ▶ mirtazapina (30 mg/die) per la notte: parzialmente efficace sul sonno, inefficace sull'umore e sull'ansia;
- ▶ aveva provato anche paroxetina (20 mg/die), sertralina (100 mg/die), venlafaxina (150 mg/die), escitalopram (10 mg/die), interrotti per agitazione e irrequietezza e altri effetti collaterali (capogiri, cefalea, vertigini, nausea e aumento della pressione arteriosa).

Dopo aver effettuato il test di responsività alla LD, la terapia veniva modificata con l'intento di raggiungere i seguenti obiettivi:

- ▶ limitare le fluttuazioni motorie e non motorie senza esacerbare le discinesie e gli stati di agitazione;
- ▶ somministrare dosi di LD e DA moderate;
- ▶ trattare lo stato depressivo;
- ▶ prevenire i picchi ipertensivi;
- ▶ curare i disturbi del sonno.

Per questi motivi viene somministrata una terapia con levodopa/carbidopa 100/25 e pramipexolo 0,18 mg 5 volte al giorno ogni 3 ore (dopo aver sospeso rasagilina e rotigotina). In aggiunta viene associata selegilina (inibitore delle MAO-B) 5 mg/die e opicapone (inibitore delle COMT) 50 mg/die.

A questa terapia viene associato trazodone 175 mg/die a rilascio prolungato e melatonina 8 mg/die, la sera a letto. Il trazodone viene somministrato al dosaggio di 75 mg la sera, 50 mg al mattino e 50 mg a pranzo, successivamente aumentato fino a 200 mg/die.

Dopo queste modifiche, la paziente presenta un miglioramento delle fluttuazioni, con significativa riduzione della durata delle fasi off, e attenuazione dei sintomi non motori della stessa fase off. Le discinesie difasiche si riducono sensibilmente così come gli stati ansiosi associati, che erano presenti ma sempre molto contenuti nelle fasi di picco.

Il tono generale dell'umore, dopo un mese di terapia, è notevolmente migliorato, così come i disturbi del sonno, più lievi, e gli incubi notturni, ridotti sensibilmente.

Oltre al beneficio evidente sui fenomeni motori e non motori, con tale terapia nel corso delle settimane si assiste a una graduale riduzione dei picchi ipertensivi, fino alla loro completa scomparsa.

Infine, si apprezza il beneficio sull'umore e sulla capacità di relazione e programmazione della vita quotidiana.

Ai controlli successivi, la paziente si presenta più curata e maggiormente propositiva e finalmente sollevata dalla scomparsa dei picchi ipertensivi.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Trazodone 75 mg 2 cpr + 1/3 di cpr/die (50 mg al mattino e a pranzo e 75 mg la sera dopo cena), associato a melatonina 8 mg prima di andare a letto.

Al follow-up il trazodone viene aumentato fino a 200 mg (75 mg al mattino, 50 mg a pranzo e 75 mg la sera).

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Dopo tre mesi si osserva un netto e deciso miglioramento generale, per aumento delle fasi di on motorio e non motorio giornalieri, e

del tono dell'umore, con aumento della spinta volitiva e riduzione dell'anedonia e dell'apatia.

La paziente riprende gradualmente le attività motorie e riabilitative e anche quelle ludiche/occupazionali (teatro dal vivo e on-line); la sua vita personale e familiare torna a essere proattiva e non più sedentaria.

Purtroppo, permangono ancora delle fasi di off – anche se di breve durata – e le discinesie che, per quanto moderate, tendono a riaumentare nel corso del tempo insieme agli stati ansiosi; per questi motivi, la terapia viene rimodulata dopo tre mesi con un'ulteriore riduzione della LD e del pramipexolo da 5 a 4 somministrazioni ogni 3 ore e mezzo e un aumento del trazodone a 200 mg/die, con conseguente riduzione delle discinesie e degli stati ansiosi.

A distanza dallo switch si osserva un'evoluzione favorevole con miglioramento sostenuto nel tempo e ripresa delle attività sociali e di gruppo, tipiche della vita della paziente prima dell'insorgenza del peggioramento che aveva comportato le modifiche terapeutiche.

TOLLERABILITÀ Buona tollerabilità gastroenterologica e miglioramento della disfunzione sessuale. Lieve cefalea e ipotensione ortostatica per la via endovenosa risolta con la conservazione della posizione clinostatica durante e 1 ora dopo la somministrazione.

DISCUSSIONE I disturbi depressivi e ansiosi, insieme a quelli del sonno, sono frequenti nella MdP sia nelle fasi iniziali che in quelle avanzate, con diversa fenomenologia da paziente a paziente.

Nelle fasi avanzate questi disturbi possono essere secondari all'evolversi della patologia, oppure possono essere correlati alle fluttuazioni motorie e non motorie che in genere sono una complicanza della malattia e della terapia con levodopa. Per questi motivi, è difficile comprendere la natura della depressione e quindi instaurare un corretto trattamento, come è avvenuto per questa paziente. Nel tentativo di limitare le fluttuazioni si tende a dare ulteriori dosaggi di levodopa ravvicinati nel tempo. Questa strategia all'inizio si di-

mostra efficace, ma solo per brevi periodi, anche per il progressivo aumento delle discinesie e per i problemi non motori correlati.

Il trazodone potrebbe essere utilizzato, come nel caso di questa paziente, come coadiuvante alla levodopa, insieme agli agonisti DA, per alleviare i disturbi ansioso-depressivi senza dover necessariamente incrementare i dosaggi della levodopa. Anzi in questa paziente, grazie alla presenza del trazodone insieme agli altri dopamino-agonisti, si è riusciti a ridurre sensibilmente il dosaggio complessivo della levodopa, con riduzione delle alterazioni secondarie. Il trazodone si è rivelato anche utile nel contribuire a migliorare la qualità del sonno notturno e a controllare i picchi ipertensivi grazie anche al suo effetto ipotensivizzante.

In conclusione:

- ▶ è possibile un ruolo del trazodone nella gestione delle complicanze non motorie della MdP avanzata;
- ▶ è importante il contenimento dei dosaggi di LD nella gestione del Parkinson complicato.

DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE IN COMORBIDITÀ CON IL DISTURBO DA USO DI ALCOL: UN CASO CLINICO TRATTATO CON TRAZODONE

► **MAURO PETTORRUSO, Psichiatra, Dipartimento di Neuroscienze,
Imaging e Scienze Cliniche, Università “G. D’Annunzio” di Chieti-Pescara**

ABSTRACT

Trattamento di un episodio depressivo maggiore in una paziente di 55 anni affetta da disturbo da uso di alcol. L’impiego di trazodone ha consentito di migliorare il tono dell’umore e ridurre i sintomi depressivi, determinando una concomitante riduzione del craving e dell’uso di alcol.

INFORMAZIONI PAZIENTE

C. è una donna di 55 anni, sposata, che lavora come farmacista. Giunge a visita perché spaventata per due ricadute nelle quali ha assunto alcol. Ha una storia di disturbo da uso di alcol, iniziata quando aveva 20 anni, per la quale ha effettuato numerosi ricoveri e un percorso in comunità terapeutica per disintossicarsi. Dall’adolescenza ha sofferto di disturbi del comportamento alimentare e appare molto preoccupata dalla possibilità di prendere peso.

DATI CLINICI

C. racconta di non aver assunto alcolici per quattro anni, ma la recente morte della madre e l’alto livello di conflittualità familiare, dovuto alla divisione dell’eredità, sono stati fattori che hanno favorito la ricaduta. Riferisce, inoltre, di avere nell’ultimo periodo difficoltà sul lavoro: il suo rendimento è calato e sente che potrebbe perdere il posto. Non prova più piacere nelle attività che svolge. Riposa male la notte (presenta dei risvegli notturni), si stanca facilmente e le cose le scivolano addosso, non ha più lo spirito di iniziativa che aveva una volta, sia nella vita privata che sul luogo di lavoro.

C. si chiede che senso abbia continuare a vivere così, lasciando intendere di aver pensato spesso alla propria morte. Non è la prima volta che vive questo malessere, in passato aveva già avuto degli episodi depressivi, il primo a 30 anni, che si erano presentati con

la medesima sintomatologia. Anche la madre aveva sofferto di depressione.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

La prima visita di C. viene fatta in ambulatorio. Da un punto di vista fisico la paziente si presenta di corporatura minuta e molto esile. È alta 1,68 m e pesa 48 kg. Il Body Mass Index risulta essere di 17, indicante uno stato di sottopeso lieve. A parte questo, né dall'anamnesi patologica remota né dall'esame obiettivo generale emergono aspetti indicanti una qualche patologia organica. Non vengono riportati interventi chirurgici rilevanti, a parte un'appendicectomia in adolescenza.

L'assessment psicometrico iniziale viene effettuato tramite la somministrazione delle seguenti scale:

- Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), con punteggio 42;
- Clinical Global Impressions (CGI), con punteggio 5;
- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), con punteggio 12.

Dagli esami ematochimici non risultano alterazioni rilevanti della funzionalità epatica e pancreatica, né alterazioni dell'equilibrio idroelettrolitico. Anche l'elettrocardiogramma-ECG di controllo è nella norma.

Sulla base della valutazione clinica e psicometrica viene posta una diagnosi di depressione maggiore ricorrente, anoressia nervosa con condotte di eliminazione e abuso di alcol.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Nella caratterizzazione del quadro depressivo, oltre alla rilevanza della comorbidità con l'uso di alcol e i disturbi del comportamento alimentare, emergevano marcate componenti apatico-anedoniche e la presenza di insonnia centrale. Alla paziente era stata prescritta una terapia con topiramato 75 mg/die, naltrexone 25 mg/die e diazepam 5 mg/die che per diverso tempo le ha consentito di mantenere una stabilità e un buon livello di funzionamento, ma che ora sente essere insufficiente.

Si prescrive, pertanto, un trattamento antidepressivo con trazodone, in quanto il suo profilo di azione consente di agire sul tono dell'umore, con un rischio molto contenuto di induzione di stati disforici e di sintomi misti. Inoltre, il trazodone dà la possibilità di migliorare il riposo notturno e di diminuire il craving, evitando il rischio di incremento ponderale tanto temuto dalla paziente.

Nella richiesta d'aiuto formulata da C. emergeva chiaramente la preoccupazione di prendere peso. In passato le erano stati prescritti farmaci antipsicotici, come l'olanzapina, e modulatori del tono dell'umore, come l'acido valproico, che però ha sospeso poco dopo per l'insorgere del tanto temuto effetto collaterale. Dall'adolescenza, infatti, il suo rapporto con il cibo è sempre stato problematico: in una prima fase si è limitata a diminuire l'introito calorico, successivamente si sono aggiunte delle condotte di eliminazione (induzione del vomito).

Dal punto di vista del disturbo da uso di alcol, la paziente manifesta la presenza di craving per la sostanza, soprattutto nelle ore serali. Risulta marcata l'angoscia che questo possa indurla a "perdere il controllo" sulla sostanza, esitando quindi in possibili ricadute dalle quali è molto spaventata. Dopo l'aggiunta di trazodone non è stato necessario modificare il trattamento per il disturbo da uso di alcol in quanto C. ha riportato una concomitante riduzione della compulsione ad assumere alcolici.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Trazodone 75 mg a rilascio prolungato (RP), la cui titolazione viene effettuata nel seguente modo: 25 mg per 3 giorni, poi 50 mg per altri 3 giorni e infine 75 mg, da assumere la sera prima di dormire.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Dopo due settimane C. torna per una visita di controllo. La mimica è più distesa. Presenta ancora sintomi depressivi, ma nel corso del colloquio verbalizza maggiori spazi di progettualità futura e fiducia verso un possibile esito positivo della cura. Riferisce una migliore qualità del sonno e soprattutto una maggior capacità di affrontare le richieste lavorative. Non ci sono state ricadute nell'uso di alcol

nelle ultime due settimane. Si conferma, quindi, la prescrizione e non viene modificato il piano terapeutico.

Dopo sei mesi di terapia continuativa e una serie di altri incontri intermedi, il tono dell'umore è in asse ed è evidente un recupero del funzionamento e della progettualità futura. È in grado di lavorare regolarmente e non si sono verificate ricadute nell'uso di alcol. Alla valutazione psicometrica la paziente riporta i seguenti punteggi:

- ▶ Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), punteggio 19;
- ▶ Clinical Global Impressions (CGI), punteggio 3;
- ▶ Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), punteggio 5.

TOLLERABILITÀ La paziente riferisce di aver ben tollerato il trazodone, non è aumentata di peso, la notte riposa bene e non riporta sedazione al mattino.

**POSSIBILI
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE** La possibile interazione fra il trazodone e il topiramato è stata monitorata nel corso del trattamento e non ha determinato aggiustamenti della dose.

DISCUSSIONE Nei pazienti affetti da doppia diagnosi, la scelta del trattamento farmacologico deve tenere conto di tutti gli elementi simultaneamente presenti. Questo caso conferma l'importanza del trattamento antidepressivo in pazienti con disturbo da uso di alcol e depressione (Pettinati, 2004), per i quali recenti linee guida non raccomandano l'utilizzo di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (Torrens *et al.*, 2021). Grazie al suo meccanismo di azione, il trazodone può consentire in questi pazienti un'efficace azione antidepressiva senza determinare esacerbazioni del craving e dei sintomi correlati alla dipendenza.

TRAZODONE: UN BUON AMICO PER IL PAZIENTE CON MALATTIA DI PARKINSON E DISTURBI DEPRESSIVI

► **MARIANGELA PIERANTOZZI, Neurologo, UOC Neurologia PTV, Dipartimento Medicina dei Sistemi, Università Tor Vergata, Roma**

ABSTRACT

La depressione è considerata un sintomo non motorio della malattia di Parkinson, possibile in ogni fase di malattia, spesso con aspetti di disturbo depressivo persistente associato a disturbo d'ansia e del sonno.

Nella malattia di Parkinson la depressione dovrebbe essere sempre diagnosticata e trattata per l'impatto sui sintomi motori e sulla qualità di vita dei pazienti.

INFORMAZIONI PAZIENTE

Donna di 73 anni, da 7 anni soffre di colon irritabile (colon e gastroscopia negative), ha assunto ottatropina metilbromuro/diazepam senza effetto.

Da 3 anni lamenta un rallentamento ideo-motorio, ipofonia, impaccio nel cammino con pesantezza e trascinamento dell'arto inferiore (AI) dx, ridotta abilità motoria agli arti superiori (AASS) per dx>sn, con difficoltà nello scrivere, cucinare e dipingere.

Si sente "invecchiata" di colpo, triste, senza piaceri e interessi, ansiosa, in continua tensione emotiva e molto nervosa. Lamenta insonnia iniziale e centrale con risvegli notturni e sensazione di panico.

Ha assunto benzodiazepine e amitriptilina con scarso effetto.

DATI CLINICI

Dall'esame fisico non emerge nulla di rilevante.

L'esame obiettivo neurologico evidenzia esclusivamente il coinvolgimento del sistema extrapiramidale, rilevando: facies figée, voce ipofonica con bradilalia, ipertono plastico in arto superiore (AS) dx senza manovre di attivazione, e in AS sn, AI dx e al collo solo con manovre di attivazione; ipertono assente in AI sn.

Bradicinesia moderata in entrambi gli AASS e in AI dx, assente in AI sn. Non vi è evidenza di tremore. I passaggi posturali sono conservati, la postura livemente camptocormica, marcia con lieve riduzione dell'ampiezza del passo e marcata riduzione delle sincinesie pendolari

a dx; assenza di freezing ed esitazione nei cambi direzionali. Test di Romberg negativo. Pull test negativo. Non presenta disturbi sfinterici.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

La risonanza magnetica cerebrale evidenzia plurime e millimetriche areole iperintense nelle sequenze a TR lungo nella sostanza bianca sottocorticale e periventricolare bilaterali; lieve ampliamento degli spazi subaracnoidei della volta; moderata dilatazione degli spazi liquorali frontali anteriori.

L'elettrocardiogramma risulta nella norma.

Scale cliniche per la valutazione della malattia di Parkinson:

- ▶ Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS):
 - ▶▶ Parte I: 19/52;
 - ▶▶ Parte II: 14/52;
 - ▶▶ Parte III: esame motorio 30/132.
- ▶ Scala di Hoehn e Yahr (HY):
- ▶ stadio 2: malattia di Parkinson bilaterale senza disturbi dell'equilibrio.

Scale cliniche per la valutazione delle abilità cognitive globali:

- ▶ Mini-Mental State Examination (MMSE): 30/30.

Scale psicopatologiche per la valutazione della depressione e del disturbo d'ansia:

- ▶ Beck Depression Inventory-II (BDI-Tot): 20;
- ▶ BDI per gli aspetti cognitivi (BDI-P): 4;
- ▶ BDI per gli aspetti somatico-affettivi (BDI-S): 16;
- ▶ Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): 21.

I dati globali sono indicativi di malattia di Parkinson nella forma rigido-acinetica, bilaterale, con maggiore deficit in emisoma dx, associata a depressione, disturbo d'ansia e del sonno.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Acido acetilsalicilico 100 mg, 1 cpr in prevenzione primaria, in base al referto di risonanza magnetica cerebrale.

Levodopa/carbidopa, con titolazione della dose fino a 1 cpr da 100/25 mg t.i.d. (h 7.30; h 12.30; h 17.30, a digiuno), scelta in base all'età e ai sintomi rigido-acinetici, già di entità moderata, che causano limitazioni oggettive e soggettive dell'autonomia della paziente.

Trazodone, da iniziare dopo un mese dalla terapia con levodopa/carbidopa, con titolazione della dose fino a 1 cpr da 75 mg RP la sera, in base al quadro depressivo associato a rilevanti sintomi d'ansia e importante disturbo del sonno.

Il trazodone presenta, infatti, già a dosaggi inferiori a 150 mg, una rapida azione sui sintomi depressivi, con attività ansiolitica e ipnotica grazie alla sua azione di agonista sui recettori 5-HT_{2A} e H₁.

La depressione nella malattia di Parkinson è considerata un sintomo non motorio di malattia, espressione del deficit dei circuiti dopaminergici mesolimbici coinvolti nel sistema di "gratificazione" (reward-seeking system). Gli aspetti clinici della depressione nella malattia di Parkinson riflettono questa base neurobiologica, e la depressione si presenta più con le modalità di disturbo depressivo persistente (distimia) che come episodio di depressione maggiore, associandosi ad apatia, anedonia e disturbo d'ansia, e assumendo spesso un andamento cronico fin dalle prime fasi di malattia.

Nella malattia di Parkinson il trazodone è in genere efficace sui sintomi depressivi già a basso dosaggio (<150 mg/die), senza interferire negativamente sul sistema dopaminergico e sul reuptake della dopamina; inoltre, il trazodone raramente induce iperattività o viraggio maniacale, e non causa fenomeni di dipendenza con rischio di abuso, risultando particolarmente utile in caso di pazienti con malattia di Parkinson e storia di disturbo del controllo degli impulsi. Infine, nel caso di pazienti con malattia di Parkinson e disturbi cognitivi-comportamentali che richiedono un trattamento con antipsicotici atipici e antidepressivi, il trazodone presenta una buona tollerabilità cardiologica e non risulta significativamente associato all'allungamento dell'intervallo QT.

Il razionale dell'uso del trazodone, al momento della diagnosi di depressione nella malattia di Parkinson, è legato all'efficacia a lungo termine e alla maneggevolezza, che lo rendono adatto a un tratta-

mento prolungato, spesso necessario per le caratteristiche stesse del disturbo depressivo nella malattia di Parkinson.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Trazodone 75 mg cpr a rilascio prolungato.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Dopo un mese di terapia con levodopa/carbidopa il quadro motorio rigido-acinetico è migliorato: la paziente cammina meglio, non trascina l'AI dx ed è più agile nei movimenti.

I sintomi depressivi, però, restano in sostanza invariati.

L'esame obiettivo neurologico evidenzia: riduzione del figée, voce lievemente ipofonica, ma non bradilalia; rigidità solo in AS dx e al collo con manovre di attivazione; bradicinesia lieve agli AASS e in AI dx; postura non camptocormica, marcia regolare con ridotte sincinesie pendolari dx.

La paziente inizia la terapia con trazodone.

Nel follow-up a 6 mesi il miglioramento del quadro motorio è stabile, con netta riduzione dei sintomi umorali. La paziente ha ritrovato interesse per le attività e le persone; è di rado astenica e non si sente più triste e "vecchia"; dorme meglio, senza risvegli notturni. Persiste, tuttavia, tensione emotiva diurna.

Scale cliniche per la valutazione della malattia di Parkinson:

► Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS):

- ► Parte I: 8/52;
- ► Parte II: 4/52;
- ► Parte III: esame motorio: 13/132.

► Scala di Hoehn e Yahr (HY): stadio 2.

Scale psicopatologiche per la valutazione della depressione e del disturbo d'ansia:

- Beck Depression Inventory-II (BDI-Tot): 10;
- BDI per gli aspetti cognitivi (BDI-P): 2;
- BDI per gli aspetti somatico-affettivi (BDI-S): 8;
- Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): 12.

Si conferma la terapia in atto. Per il persistere dello stato d'ansia si inserisce in terapia trazodone 75 mg RP 1/3 di cpr al mattino.

A 12 mesi di follow-up il quadro motorio e quello umorale risultano stabili, con miglioramento del disturbo d'ansia e ridotti sintomi gastrointestinali.

Valutazioni cliniche e psicometriche stabili rispetto alle precedenti, eccetto:

► Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): 7.

Non si registrano effetti collaterali; si conferma la terapia.

TOLLERABILITÀ Non sono stati riportati dalla paziente, né osservati dal neurologo, effetti collaterali relativi all'uso di levodopa/carbidopa, trazodone e acido acetilsalicilico.

**POSSIBILI
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE** Il trazodone a basso dosaggio (<150 mg/die) è risultato efficace nel trattamento dei sintomi depressivi associati a stato ansioso e disturbo del sonno della paziente con malattia di Parkinson, senza interazioni con la terapia con levodopa/carbidopa.
La paziente assume inoltre acido acetilsalicilico, senza riportare alterazioni o effetti collaterali.

DISCUSSIONE Nella malattia di Parkinson gli aspetti sintomatologici e il decorso a lungo termine della depressione, considerata parte integrante del processo neurodegenerativo della malattia, richiedono un trattamento cronico o, quantomeno, prolungato; la terapia antidepressiva dovrebbe pertanto essere efficace, rapidamente attiva e ben tollerata a lungo termine.

In quest'ottica, il trazodone presenta un profilo farmacodinamico e farmacocinetico che lo rende particolarmente indicato nella gestione della depressione nella malattia di Parkinson.

DEPRESSIONE CORRELATA A DECADIMENTO COGNITIVO E PARKINSONISMO ATIPICO

► **CATERINA RONTAUROLI, Geriatra,
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena**

ABSTRACT

Utilizzo del trazodone contramid in paziente con AD (Alzheimer's Disease), malattia cerebro-vascolare associata a parkinsonismo, con mancata tolleranza alla duloxetina e inefficacia della ademetionina.

INFORMAZIONI PAZIENTE Il paziente, 70 anni, con scolarità elevata (professore universitario), è giunto a valutazione per deficit dell'equilibrio associato a difficoltà nella deambulazione. Ha dovuto interrompere le attività sportive consuete per frequenti episodi di caduta; il quadro è poi progressivamente peggiorato, con insorgenza di aprassia e disturbo visuo-spaziale. In anamnesi, il paziente risulta ex fumatore, modesto consumatore di alcolici, con una pregressa ernia iatale e asma. Si registrano un progressivo decadimento cognitivo e la presenza di sintomatologia emotivo-affettiva di rilevanza clinica con apatia e irritabilità.

DATI CLINICI Alla valutazione il paziente appare collaborante, adeguato, riporta insonnia con risvegli precoci, buona energia al mattino e rallentamento al pomeriggio. All'esame obiettivo risulta in compenso emodinamico, dal punto di vista neurologico presenta bradicinesia e lieve ipertono ai 4 arti, marcia tendenzialmente steppante, atteggiamento camptocormico, instabilità nei cambi di direzione.

In terapia con formoterolo e budesonide, acido acetilsalicilico, ginkgo biloba, rivastigmina 9,5 cerotto, levodopa 200/50 RM 1 compressa mattino e pomeriggio, melatonina 25-30 gocce.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

Il paziente ha eseguito:

- ▶ risonanza magnetica encefalo: riscontro di marcata atrofia corticale, in particolare parietale e frontale posteriore;
- ▶ esame del liquor per dosaggio di proteina tau e beta-amiloide, negativo;
- ▶ tomoscintigrafia cerebrale con DATSCAN, negativa;
- ▶ valutazione neuropsicologica estesa: aprassia bilaterale simmetrica, deficit di tipo visuo-costruttivo e visuo-spaziale, compromissione dell'attenzione e più lieve delle fluenze verbali;
- ▶ elettrocardiogramma: bradicardia sinusale a frequenza cardiaca-FC media 53 bpm; PR 0,16 sec; QRS 0,08 sec; asse cardiaco + 30°; QTc 380 msec. Non sono presenti alterazioni del tratto sottoslivellamento-ST;
- ▶ Valutazione cognitiva Mini-Mental State Examination (MMSE): 26, corretto 23,7, con deficit prevalenti di prassia costruttiva, attenzione, abilità visuo-spaziali, memoria di richiamo; orologio: 1/3; Activities Daily Living (ADL): 6; Instrumental Activities Daily Living (IADL): 7; Geriatric Depression Scale (GDS): 4/15; disturbi comportamentali (NPI): 15/144.

Riferite 4-5 cadute negli ultimi 6 mesi, dinamica accidentale o legata a cambi di direzione, senza perdita di coscienza e senza danni rilevanti. Il paziente collega queste cadute al peggioramento del tono dell'umore, riferisce di sentirsi rallentato e scoraggiato dal non vedere miglioramenti.

La diagnosi del paziente è di malattia di Alzheimer con componenti vascolare associata a parkinsonismo.

INTERVENTI TERAPEUTICI

Il paziente sta assumendo terapia con rivastigmina transdermal therapeutic system (TTS) per il quadro neurodegenerativo; presenta un'importante deflessione del tono dell'umore con insonnia, irritabilità, ansia, in particolare quando si rende conto delle proprie limitazioni sia fisiche che cognitive. Sono presenti anche difficoltà nel riposo notturno, come da disturbo del sonno REM.

Precedentemente è stata tentata una terapia con duloxetina, poi autosospesa per effetti serotoninergici: incremento del tremore, perdita della libido, sudorazione con riferita ipotensione. In seguito, si è optato per una terapia con ademetionina, anch'essa sospesa per scarso beneficio.

In considerazione della sintomatologia depressiva riportata, si è scelto, in accordo con il paziente, di intraprendere una terapia con trazodone, utilizzando la formulazione contramid.

Il trazodone, come molecola, è utile per ridurre gli effetti collaterali riportati con altri antidepressivi, in particolare la riduzione della libido, non accettata dal paziente ancora sessualmente attivo, e il peggioramento dei sintomi motori. Il trazodone, inoltre, favorisce il sonno e riduce la componente ansiosa, rilevante nel paziente.

La formulazione contramid è stata scelta per evitare l'eccesso di sedazione e gli effetti ipotensivi, in particolare al mattino quando i sintomi disautonomici sono più evidenti.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Il dosaggio è stato modulato iniziando con trazodone 50 mg 1 cpr la sera per una settimana, poi trazodone contramid 150 mg 1/2 cpr per 10 giorni, poi 1 cpr. Tentato ulteriore incremento a 300 mg, non tollerato per sensazione di instabilità posturale e capogiri al mattino al risveglio.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Al controllo a 6 mesi il paziente presenta ai test psicometrici lieve peggioramento (Mini-Mental State Examination, MMSE: 24, corretto 21,7; orologio: 2/3), ma è funzionalmente stabile (Activities Daily Living, ADL: 6; Instrumental Activities Daily Living, IADL: 7; Geriatric Depression Scale, GDS: 3/15), anche se è presente maggiore difficoltà motoria con instabilità alla marcia e alla deambulazione e impoverimento del linguaggio.

La sintomatologia depressiva è riferita in miglioramento dal paziente stesso e dal caregiver, così come il tono dell'umore. Si riporta anche una riduzione dell'ansia e un ritmo sonno-veglia ripristinato, senza effetti collaterali significativi.

Al controllo a 12 mesi si conferma l'efficacia della terapia e il controllo dei sintomi.

DISCUSSIONE Tentato ulteriore incremento di trazodone contramid a 300 mg, non tollerato per sensazione di instabilità posturale e capogiri al mattino dopo il risveglio.

USO DI TRAZODONE CONTRAMID PER UNA TERAPIA PERSONALIZZATA DELLA DEPRESSIONE MAGGIORE UNIPOLARE

► **TOMMASO TOFFANIN, Psichiatra, Azienda Ospedaliera di Padova**

ABSTRACT

Il trattamento della depressione maggiore unipolare è spesso complicato da una risposta non soddisfacente e da una scarsa aderenza, per insorgenza di effetti collaterali, a una terapia antidepressiva. Il caso clinico descrive l'uso di trazodone contramid con un'attenzione alla tollerabilità e alle caratteristiche cliniche del paziente.

INFORMAZIONI PAZIENTE

M. è un uomo di 57 anni, terzogenito di quattro fratelli. Vive solo e non ha figli. Ha una relazione omosessuale stabile. L'uomo insegna storia dell'arte presso un liceo artistico. Viene inviato a visita specialistica ambulatoriale dal medico di medicina generale per una sindrome ansioso-depressiva. Anamnesi familiare positiva per patologia depressiva (madre) e tumorale. Anamnesi patologica positiva per prurito di non definita diagnosi e precedente episodio depressivo trattato con paroxetina 20 mg/die per circa 6 mesi con beneficio e poi autosospeso per disfunzione sessuale e aumento del peso.

DATI CLINICI

A colloquio emergevano umore depresso, perdita di motivazione, tensione interna, ansia libera e coartata, rimuginio su temi di incapacità, preoccupazioni di tipo personale, facile affaticabilità, appetito nella norma, consumo di un litro di vino al giorno, insonnia iniziale e intermedia. Riportava, inoltre, difficoltà di concentrazione e di memoria, che esitavano in una generale indecisione, con difficoltà nel funzionamento lavorativo e sociale. Il paziente riferiva di pensare ogni tanto che la vita non meritasse di essere vissuta, ma di non aver mai pensato che sarebbe meglio morire. Negava sintomi attuali o pregressi di accelerazione del pensiero, episodi di elevazione del tono dell'umore, ridotto bisogno di dormire, aumento di energia o iperattività. Riportava sensazione di ottundimento e non efficacia

dopo assunzione di idrossizina cloridrato 25 mg/die, delorazepam 1 mg/die e melatonina 1 mg, consigliati dal proprio medico curante per favorire il sonno. Questo quadro psicopatologico era insorto da circa 18 mesi, con un progressivo peggioramento nel tempo.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

Gli esami ematochimici prescritti hanno rilevato un profilo ematologico, epatico, renale, lipidico, elettrolitico e tiroideo nella norma. Emergeva alterata glicemia a digiuno (glucosio 111 mg/dL) mentre l'elettrocardiogramma veniva refertato ai limiti della norma. Frequenza cardiaca 92 batt/min. Pressione arteriosa 140/90 mmHg. Body Mass Index (BMI, kg/m²) = 28,68. I test psicometrici avevano rilevato un quadro depressivo e ansioso di grado moderato:

- ▶ Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): 24;
- ▶ Beck Depression Inventory (BDI): 28;
- ▶ Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): 19;
- ▶ Clinical Global Impression (CGI): rilevata una gravità di malattia 5;
- ▶ Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): 18, che evidenzia un certo grado di disfunzione sessuale.

L'intervista strutturata Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) confermava il sospetto diagnostico emergente dalla valutazione clinico-anamnestica di depressione maggiore unipolare ricorrente in comorbidità con un disturbo d'ansia generalizzata (DSM-5).

INTERVENTI TERAPEUTICI

Per il riscontro di scarsa tollerabilità ed efficacia si procede alla sospensione di idrossizina, delorazepam e melatonina. La presenza in anamnesi di disfunzione sessuale durante l'assunzione di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotina (SSRI), di sindrome pruriginosa, di un'alterata glicemia a digiuno, di ipertensione arteriosa di grado 1 e alla valutazione psicopatologica attuale di una sintomatologia depressiva con soggettiva disfunzione cognitiva, ansia e insonnia hanno orientato la scelta di impostare la terapia psicofarmacologica con trazodone.

Dati di lettura hanno evidenziato che il trazodone ha mostrato un'efficacia nella depressione, nell'ansia, nell'insonnia e nel ridurre il prurito. Inoltre, è documentato un effetto ipoglicemico, ipotensivo e positivo sulla funzione sessuale. L'effetto antidepressivo di trazodone è dovuto a un meccanismo concomitante di tipo inibitorio sul trasportatore della serotonina (SERT) e di antagonismo sui recettori della serotonina tipo 2A e C (5-HT_{2A} e C), che si verifica quando il farmaco viene usato almeno alla dose di 150 mg/die. L'azione sui recettori 5-HT₂ permette l'effetto positivo su ansia, insonnia e disfunzione sessuale. Il suo effetto di normalizzazione del sonno e di azione ansiolitica nella depressione consente un'azione sedativa, senza correre rischi di assuefazione e dipendenza, caratteristiche tipiche di altri farmaci ipnoinducanti.

Inoltre, trazodone ha un'azione di antagonismo a carico dei recettori adrenergici α (1 e 2) con conseguente effetto sulla pressione arteriosa, a carico del recettore istaminergico di tipo 1 e un minimo effetto su quelli anticolinergici. L'azione sui recettori 5-HT_{2A}, α ₁ e H₁ è considerata la base dell'effetto ipnoinducente osservato anche quando il farmaco viene usato a basse dosi. Trazodone, non potenziando la trasmissione adrenergica ed essendo virtualmente sprovvisto di effetti anticolinergici, non presenta modificazioni caratteristiche sulla conduzione cardiaca come l'allungamento del QT, al contrario di altri antidepressivi. La bassa proprietà anticolinergica comporta un ridotto rischio di peggioramento delle funzioni cognitive.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

Si decide di iniziare la terapia con trazodone contramid 150 mg, mezza compressa alla sera, che il paziente tollera bene, e dopo tre giorni di aumentare la dose a una compressa da 150 mg la sera.

EVENTUALI CAMBIAMENTI TERAPEUTICI

La sospensione di idrossizina cloridrato, melatonina, delorazepam e la prescrizione di trazodone contramid sono decise in base alla valutazione clinico-anamnestica per permettere una mono-terapia efficace e tollerabile.

FOLLOW-UP E OUTCOMES

Il paziente presenta una progressiva regolarizzazione del sonno, diminuzione dell'ansia, miglioramento del tono dell'umore, della cognitiv  e funzione sessuale. Dopo circa 5 settimane, il paziente ha riacquisito un buon funzionamento sia lavorativo che sociale. I test psicometrici a 6, 12 e 24 mesi hanno rilevato una remissione completa della sintomatologia rispetto al baseline:

- ▶ Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): 5 (6 mesi), 4 (12 mesi), 2 (24 mesi);
- ▶ Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A): 6 (6 mesi), 5 (12 mesi), 3 (24 mesi);
- ▶ Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): stabilizzata a un valore di 4 (dopo 6, 12 e 24 mesi);
- ▶ Clinical Global Impression (CGI) rileva una gravit  di malattia = 1, miglioramento globale = 1, indice di efficacia = 1 (6, 12 e 24 mesi).

Gli esami ematochimici e l'elettrocardiogramma di controllo risultano nella norma. La pressione arteriosa   stabilizzata a valori di 120/80 mmHg e la frequenza cardiaca sui 78 batt/min. Il BMI dopo 24 mesi risulta essere di 26,40. Buona anche l'adesione al programma terapeutico.

TOLLERABILIT 

Il trattamento con trazodone contramid ha mostrato un buon profilo di tollerabilit . In particolare non ha comportato a lungo termine aumento di peso e disfunzione sessuale.

POSSIBILI INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Nel caso clinico emerge una possibile interazione tra alcol e trazodone. Dati di letteratura hanno evidenziato che gli effetti farmacodinamici di una dose clinicamente rilevante di trazodone non sono generalmente aumentati da una dose "sociale" di etanolo. Tuttavia,   stato consigliato al paziente di evitare o limitare l'uso di alcol durante il trattamento con trazodone. Inoltre,   stato chiesto al paziente di comunicare tempestivamente eventuali prescrizioni di altri farmaci per poter modificare il dosaggio se necessario. Studi sul

metabolismo del farmaco suggeriscono una potenziale interazione farmacologica in caso di co-somministrazione di trazodone con inibitori del citocromo P450 3A4 (come ad esempio eritromicina, ketoconazolo e itraconazolo).

DISCUSSIONE L'aderenza e l'efficacia del trattamento della depressione maggiore unipolare possono essere migliorate con l'uso di antidepressivi ad azione prolungata. Il caso clinico descrive l'uso di trazodone con-tramid che è risultato efficace nella remissione di un caratteristico fenotipo clinico e con un buon profilo di tollerabilità. L'assenza di disfunzione sessuale e l'aumento di peso hanno permesso al paziente di essere aderente al progetto terapeutico proposto senza soffrire degli effetti collaterali che avevano compromesso il precedente trattamento antidepressivo.

DEPRESSIONE, ANSIA E COMPORTAMENTO: CURARE? SEMPRE POSSIBILE...

▶ **ALBERTO TREQUATTRINI, Neurologo,
Responsabile Servizio Disturbi Cognitivi, USL Umbria 1**

ABSTRACT

Si presenta un caso di depressione del tono dell'umore complicato da disturbi psico-comportamentali che hanno determinato gravi conseguenze sul piano personale e socio-lavorativo. La terapia psico-farmacologica e la presa in carico del soggetto hanno garantito un recupero di ruoli che il paziente riteneva persi definitivamente.

INFORMAZIONI PAZIENTE

Donna di 57 anni, laureata in Lettere moderne, insegnante di scuola media inferiore, coniugata, con una figlia di 18 anni. Familiarità positiva per depressione (la madre). Anamnesticamente viene riferito un episodio ansioso-depressivo all'età di 26 anni trattato con terapia benzodiazepinica dal medico di medicina generale. Il disturbo si è cronicizzato e ha richiesto cure psico-farmacologiche e psicoterapiche da parte di specialisti psichiatri. Giunge a visita per un peggioramento delle condizioni e per una rivalutazione diagnostico-terapeutica.

DATI CLINICI

La paziente si presenta in ambulatorio in modo adeguato al contesto ambientale, disponibile al colloquio, assume un atteggiamento collaborativo. L'esame diretto evidenzia: facies ansiosa e ipomimica con emotività latente. Al colloquio non emergono disturbi della sfera cognitiva né del pensiero, della percezione e della vigilanza. L'ideazione è polarizzata su tematiche personali, di salute psicologica e fisica, di accettazione della propria persona con grave preoccupazione rispetto alla perdita di ruoli socio-lavorativi causata dallo stato psicologico.

Sul piano affettivo è evidenziabile una grave depressione del tono dell'umore, con sintomi tipici quali apatia, astenia generalizzata, anedonia, abulia, perdita di speranza, sensi di colpa. I livelli di ansia sono molto elevati sotto forma di angoscia, spunti fobico-ipo-

condriaci con rituali di contenimento dell'ansia, sintomi somatici polidistrettuali, disturbi neurovegetativi e dei ritmi circadiani. A livello psico-comportamentale e relazionale il soggetto ha sviluppato un'importante perdita di interessi con riduzione dei rapporti interpersonali e messa in atto di un significativo ritiro sociale.

DIAGNOSI E ASSESSMENT

La donna viene sottoposta a colloquio psichiatrico, monitoraggio clinico e valutazione psicodiagnostica. La documentazione sanitaria fornita dalla paziente è accurata e attuale (elettrocardiogramma, risonanza magnetica cerebrale, routine emato-chimica con assetto ormonale), per cui non è stato necessario ricorrere a ulteriori accertamenti diagnostici strumentali. Inoltre, a livello fisico, il soggetto è risultato affetto solo da ipertensione arteriosa essenziale in buon controllo farmacologico con bassi dosaggi di beta-bloccanti. Si riportano i test psicodiagnostici somministrati e i relativi punteggi:

- Beck Depression Inventory, 46;
- Hamilton Rating Scale for Depression, 44;
- Self Rating Depression Scale (punteggio Zung), 85;
- Hamilton Anxiety Scale, 42.

La rilevanza dei disturbi del comportamento alimentare ha suggerito la somministrazione del questionario Eating Disorder Inventory che ha evidenziato una sintomatologia di tipo bulimico di grado lieve. Sulla scorta degli accertamenti riportati è stato possibile porre la seguente diagnosi psicopatologica: disturbo depressivo persistente, con episodio depressivo maggiore (F34.1 ICD-10-CM).

INTERVENTI TERAPEUTICI

Al momento dell'osservazione il soggetto è in trattamento psico-farmacologico con citalopram cp 20 mg/die e con alprazolam cp 0,25 mg, 2 cp/die. Il compenso psicologico risulta inadeguato e la sintomatologia psico-comportamentale florida e condizionante tutta l'esistenza della paziente. In particolare, l'umore

è profondamente depresso e i disturbi ansiosi fuori controllo. Oltre a un generale stato di angoscia e gravi somatizzazioni, si rileva che i comportamenti anancastici, con rituali di controllo e contenimento dell'ansia, occupano gran parte della giornata della paziente. I disturbi prevalenti riguardano soprattutto il comportamento alimentare, con necessità di controllo assoluto. Naturalmente, tutto ciò ha determinato gravi conseguenze non solo sullo stato psico-fisico del soggetto, ma anche su quello socio-relazionale a livello familiare, con impossibilità ad assolvere gli abituali ruoli, con conseguente isolamento, perdita di amicizie e impossibilità a svolgere l'attività lavorativa di insegnante. La gravità del quadro clinico descritto ha imposto delle modifiche alle terapie in atto.

Viene sospeso citalopram (farmaco che era assunto da molti anni con scarsi benefici), sostituendolo con l'antidepressivo duloxetina cp 30 mg, 1 cp/die. Viene confermato alprazolam e introdotto trazodone cp 75 mg, 1/3 cp la mattina e 2/3 cp dopo cena. È stata scelta questa associazione per incrementare il tono noradrenergico e serotonergico e per favorire un'azione sedativo-ipnoinducente. Naturalmente, all'inizio sono stati utilizzati bassi dosaggi, cercando di evitare gli effetti collaterali che avrebbero potuto ledere l'alleanza terapeutica e ridurre, di conseguenza, l'adesione al progetto terapeutico. È stato inoltre proposto un percorso psicoterapico da affiancare alla terapia psico-farmacologica, ma la signora non si è sentita in grado di sostenerlo. Pertanto, il neurologo curante ha cercato di fornire un supporto psicologico, garantendo disponibilità telefonica e istruendo il marito in merito alle misure volte a favorire il contesto ambientale.

SOMMINISTRAZIONE E DOSAGGI

I contatti telefonici con la signora hanno permesso di verificare un lieve miglioramento fin dalla prima settimana di trattamento, soprattutto rispetto alla sintomatologia ansiosa. La terapia è stata quindi confermata.

EVENTUALI
CAMBIAMENTI
TERAPEUTICI

Al controllo ambulatoriale, dopo circa 1 mese, è stata incrementata duloxetine a 60 mg/die, confermando trazodone 75 mg/die e alprazolam 0,50 mg/die.

FOLLOW-UP
E OUTCOMES

Il soggetto è stato monitorato a cadenza mensile per oltre 6 mesi. Il follow-up è stato clinico e sono stati somministrati gli stessi test psico-diagnostici dopo 6 mesi di trattamento. Gli obiettivi principali della terapia sono rappresentati dal miglioramento del tono dell'umore e dal contenimento dei disturbi ansiosi e psico-comportamentali che condizionavano il soggetto. Altri outcomes riguardano il miglioramento delle condizioni del contesto familiare, ambientale e la ripresa dell'attività lavorativa. Relativamente alle condizioni psicopatologiche, la terapia prescritta ha determinato un discreto e rapido miglioramento rispetto ai sintomi ansiosi e alle somatizzazioni. Più resistenti sono risultati i disturbi del sonno e quelli psico-comportamentali (discontrollo alimentare e comportamenti ossessivo-compulsivi). Per incidere più efficacemente su questi disturbi, è stato sostituito trazodone cp 75 mg con trazodone contramid 150 mg in unica somministrazione serale. Questa nuova formulazione ha prodotto un rapido miglioramento della qualità e della quantità del sonno, con benefici del tono dell'umore e progressivo recupero funzionale.

TOLLERABILITÀ

Il trazodone contramid è stato ben tollerato. Solo in una fase iniziale del trattamento è stata riscontrata una leggera sedazione, regredita nel giro di pochi giorni.

POSSIBILI
INTERAZIONI
FARMACOLOGICHE

La terapia psicofarmacologica in generale è stata ben tollerata e non sono stati riscontrati effetti collaterali tali da mettere il trattamento in discussione. Sono stati riportati dalla paziente: sensazione di secchezza delle fauci, lieve sedazione e rallentamento psico-motorio autolimitanti con il progredire dei giorni di terapia. La scelta degli psicofarmaci utilizzati è stata effettuata proprio privilegiando, oltre all'efficacia clinica, il profilo di tollerabilità degli stessi e la scarsità

delle interazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche. In effetti, i risultati sul piano clinico sembrano confermare più un'azione sinergica dei principi attivi utilizzati rispetto a eventuali interazioni negative. In particolare, si ritiene che l'associazione trazodone-duloxetina abbia potenziato l'azione dei singoli farmaci sui sistemi neurotrasmettitoriali serotoninergici e noradrenergici. La formulazione trazodone contramid ha amplificato tale azione sinergica con evidente riscontro clinico.

DISCUSSIONE Il caso clinico esposto è caratterizzato da una depressione del tono dell'umore di grado grave, cronicizzata, a carattere unipolare, complicata da un corteo sintomatologico psico-comportamentale complesso e condizionante l'esistenza del soggetto. L'intervento psicofarmacologico pratico ha garantito un significativo miglioramento clinico, con regressione di buona parte della sintomatologia. Naturalmente, il trattamento farmacologico e il monitoraggio clinico devono essere prolungati per favorire un più completo recupero funzionale e socio-lavorativo della paziente.



Con il contributo non condizionante di ANGELINI

ISBN 978-88-290-1218-3



9 788829 012183