

Άρθρο σύνταξης

Η επιβάρυνση και η πρόκληση της θεραπευτικά ανθιστάμενης κατάθλιψης

Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι περίπου 20–40% των ασθενών με ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο (μονοπολικό ή διπολικό) δεν εμφανίζει ουσιαστική κλινική ανταπόκριση στην πρώτη τους αγωγή με αντικαταθλιπτικό, όταν ως ανταπόκριση (response) ορίζεται η κατά τουλάχιστον 50% ελάττωση στη βαρύτητα των συμπτωμάτων τους. Επιπλέον, περίπου οι μισοί από αυτούς που εμφανίζουν σημαντική υποχώρηση των συμπτωμάτων τους, έχουν υπολειμματικά συμπτώματα, τα οποία συνεχίζουν να επιδρούν αρνητικά στη λειτουργικότητά τους, αλλά και να αυξάνουν το ενδεχόμενο υποτροπής. Άρα, μόνο ένα 20–40% των ασθενών (36,8% στη μελέτη STAR*D)¹ που λαμβάνουν την πρώτη τους θεραπεία για ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, εμφανίζει ύφεση (remission, κατά τουλάχιστον 70% ελάττωση των συμπτωμάτων ή βαθμολογία στην κλίμακα HAMD \leq 7 ή στην κλίμακα MADRS \leq 10),² θεραπευτικό στόχο της αντικαταθλιπτικής αγωγής σήμερα. Ακόμη όμως και αν η ύφεση επιτευχθεί, συχνά υπάρχει μεγάλη ακόμη διαδρομή μέχρι την πλήρη ανάρρωση (recovery) και την επάνοδο του ασθενούς στο προνοσηρό επίπεδο επαγγελματικής και κοινωνικής λειτουργικότητας, αλλά και ανάγκη μακροχρόνιας αγωγής για την επίτευξη και διατήρηση των προηγούμενων.³ Η θεραπευτικά ανθιστάμενη κατάθλιψη (TRD, Treatment Resistant Depression) χαρακτηρίζεται από περισσότερες συννοσήσεις (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια), διπλασιάζει τα ποσοστά νοσηλείων, επιμηκύνει κατά 36% τη διάρκεια της νοσηλείας και επταπλασιάζει τα ποσοστά των αυτοκτονιών (έναντι εκείνων με θεραπευτικά ανταποκρινόμενη κατάθλιψη).⁴ Ακόμη, η TRD εμφανίζει αυξημένη θνησιμότητα έναντι της μη θεραπευτικά ανθιστάμενης αφού η συνολική της (all cause) θνησιμότητα είναι κατά 29–35% μεγαλύτερη⁵ και είναι παρόμοια με εκείνη μη καταθλιπτικών ατόμων κατά 13 έτη γηραιότερων.

Αν και αναγνωρίζεται ότι η TRD είναι συνήθης και αποτελεί ένα ουσιαστικό πρόβλημα στη θεραπευτική αντιμετώπιση της μείζονος κατάθλιψης (major depressive disorder, MDD), ακόμη και σήμερα δεν έχει επιτευχθεί ομοφωνία αναφορικά με τον ορισμό της. Ο πλέον χρηστικός, αλλά και αποδεκτός από την πλειονότητα των ειδικών ορισμός της TRD αναφέρει ότι θεραπευτική αντίσταση υφίσταται όταν η αγωγή με δύο τουλάχιστον διαφορετικά αντικαταθλιπτικά (από την ίδια ή διαφορετική κατηγορία), η οποία εφαρμόστηκε σε επαρκή δοσολογία και για επαρκές διάστημα (ενώ υφίσταται επιβεβαιωμένη καλή προσκόλληση στην αγωγή), δεν επέφερε κλινικά σημαντικό αποτέλεσμα.⁶ Άλλοι όροι έχουν χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά, όπως για παράδειγμα, δύσκολη στην αντιμετώπιση κατάθλιψη (difficult to treat depression, για να αποφευχθεί ο θεραπευτικός νιχιλισμός που συχνά συνοδεύει την αντιμετώπιση αυτών των περιστατικών),⁷ ανθιστάμενη στα αντικαταθλιπτικά κατάθλιψη (drug resistant depression, για να προσδιορισθεί επακριβώς στο τι συνίσταται η αντίσταση, αλλά και για να τονισθεί η ανάγκη συνδυαστικών θεραπευτικών παρεμβάσεων, όπως ψυχοθεραπεία, ECT), μείζων κατάθλιψη ανθεκτική σε πολλαπλές θεραπευτικές παρεμβάσεις (Multiple Therapy Resistant MDD), ή κακοήθης κατάθλιψη (pernicious depression)⁸ κ.λπ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της TRD αποτελεί μια πρόκληση για τον ειδικό. Αφού αποκλεισθεί το ενδεχόμενο της ψευδοαντίστασης (pseudo-resistance), η οποία απορρέει από κακή διάγνωση, ανεπάρκεια θεραπευτικού σχήματος, συννοσήσεις (π.χ. με αγχώδεις διαταραχές, διαταραχές πρόσληψης τροφής, διαταραχές προσωπικότητας, κατάχρηση/εξάρτηση ουσιών, PTSD), κακή συμμόρφωση με την αγωγή, διαλαθούσα

οργανικότητα, χρόνιο στρεσογόνο παράγοντα, δοκιμάζονται τα ακόλουθα: βελτιστοποίηση του σχήματος (optimization), αναμονή για όψιμη εκδήλωση του θεραπευτικού αποτελέσματος (watchful waiting), χρήση ουσιών αποτελεσματικών για τον ασθενή στο παρελθόν (past response), αλλαγή του αντικαταθλιπτικού (drug switch), συνδυαστική αγωγή (combination treatment), προσθήκη ενισχυτικού παράγοντα (add on, augmentation treatment), ECT, TMS, διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου, φωτοθεραπεία, ψυχοθεραπεία, νευροχειρουργική επέμβαση. Τα ανωτέρω θα σχολιασθούν εν εκτάσει στο παρόν συμπληρωματικό τεύχος της Ψυχιατρικής.⁹

Χαράλαμπος Τουλούμης

Ψυχίατρος, Συντονιστής Διευθυντής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Βιβλιογραφία

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 16):5–9, PMID: 11480882
3. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvälahti E, Sintonen H, Kiviruusu O, Pitkanen H. Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapse following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:189–194, doi: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09765.x
4. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I et al. Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11725, doi: 10.4088/JCP.17m11725
5. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012, 200:137–142, doi: 10.1192/bjp.bp.111.096479.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency, 2013. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
7. Naguy A, Alamiri B, Dalal S. Treatment-Resistant Depression: A Plea to Mull Over! *Asian J Psychiatry* 2018, 36:69–70, doi: 10.1016/j.ajp.2018.06.014
8. Möller H-J, Seemüller F, Schennach R, Gupta RK. Treatment-resistant Depression: A separate disorder – A new approach. In: Kasper S, Montgomery S (eds) *Treatment-resistant Depression*. Wiley Blackwell, London, 2013, doi: 10.1002/9781118556719.ch2
9. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273

The burden and the challenge of treatment-resistant depression

Treatment resistant depression (TRD) is a serious public health problem. It is estimated that around 20–40% of patients with a major depressive episode (whether monopolar or bipolar) do not exhibit clinical response to the current treatment with antidepressants, that is at least 50% decline in the symptoms scale. Furthermore, about half of the patients with symptom amelioration present residual symptoms which continue to negatively affect their functioning and increase the chance of relapse. Therefore, only 20–40% of patients (36.8% in STAR*D)¹ who receive therapy for a major depressive episode for the first time exhibit remission (i.e., at least 70% decrease in symptom severity or HAMD score ≤ 7 /MADRS score ≤ 10)² – which is the goal of current treatments. Even when remission is achieved, though, there is often a long way to recovery and to the patient's return to the prior state of occupational and social functioning. Moreover, long-term medical treatment is needed in order to achieve and maintain the above.³ TRD is characterized by high rates of comorbidity (hypertension, diabetes mellitus, heart failure), doubles the rates of hospitalizations and lengthens the time of hospitalization by 36%, while the percentage of suicidal incidents is seven times higher in TRD compared to cases of treatment-responsive depression.⁴ TRD exhibits higher rates of mortality than treatment-responsive depression, with all-cause mortality rate being higher⁵ by 29–35% and similar to that of older by 13 years, non-depressed individuals.

Despite its common occurrence and the fact that TRD constitutes an important issue in the treatment of major depression disorder (MDD), experts still disagree on the exact meaning of the term. The most widely accepted and used term of TRD refers to treatment resistance as treatment with at least two different antidepressants (of the same or different classes), administered in the right doses and for an adequate amount of time, with verified patient compliance to treatment which, however, fails to produce significant clinical results.⁶ Other terms have also been used as an alternative, for example Difficult to Treat Depression in order to avoid nihilism - something often seen in these cases;⁷ Drug Resistant Depression so as to determine the exact kind of resistance and also to underline the need for combination therapy with intervention such as psychotherapy and ECT; Multiple Therapy Resistant MDD; Pernicious Depression⁸ etc.

Treatment of TRD is a challenge for every clinician. After excluding the possibility of pseudo-resistance due to misdiagnosis, insufficient therapeutic regimen, comorbid disorders, such as anxiety disorders, eating disorders, personality disorders, substance abuse/addiction, PTSD, non-compliance to treatment, non-identified organicity and chronic stressors, the therapeutic methods used include: optimization, watchful waiting, past response, combination treatment, add-on treatments, ECT, TMS, vagus nerve stimulation, phototherapy, psychotherapy, neurosurgery. All the above are thoroughly discussed in this Supplement issue of *Psychiatriki*.⁹

Charalampos Touloumis

Psychiatrist, Medical Director, Psychiatric Hospital of Attica

References

1. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006, 163:28–40, doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28
2. Nierenberg AA, DeCecco LM. Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 16):5–9, PMID: 11480882
3. Lonnqvist J, Sihvo S, Syvälahti E, Sintonen H, Kiviruusu O, Pitkanen H. Moclobemide and fluoxetine in the prevention of relapse following acute treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 1995, 91:189–194, doi: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09765.x
4. Amos TB, Tandon N, Lefebvre P, Pilon D, Kamstra RL, Pivneva I et al. Direct and Indirect Cost Burden and Change of Employment Status in Treatment-Resistant Depression: A Matched-Cohort Study Using a US Commercial Claims Database. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11725, doi: 10.4088/JCP.17m11725
5. Scherrer JF, Chrusciel T, Garfield LD, Freedland KE, Carney RM, Hauptman PJ et al. Treatment-resistant and insufficiently treated depression and all-cause mortality following myocardial infarction. *Br J Psychiatry* 2012, 200:137–142, doi: 10.1192/bjp.bp.111.096479.
6. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency, 2013. Available from: <https://www.ema.europa.eu>
7. Naguy A, Alamiri B, Dalal S. Treatment-Resistant Depression: A Plea to Mull Over! *Asian J Psychiatry* 2018, 36:69–70, doi: 10.1016/j.ajp.2018.06.014
8. Möller H-J, Seemüller F, Schennach R, Gupta RK. Treatment-resistant Depression: A separate disorder – A new approach. In: Kasper S, Montgomery S (eds) *Treatment-resistant Depression*. Willey Blackwell, London, 2013, doi: 10.1002/9781118556719.ch2
9. Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273