Switching da inibitori della ricaptazione della serotonina a duloxetina

Data 03 ottobre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

L'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dello switch a duloxetina di pazienti non responder alla terapia con SSRI è simile indipendentemente dalla tecnica utilizzata per modificare la terapia.

Una risposta non ottimale alla terapia da parte di pazienti affetti da depressione è un problema clinico molto frequente. È stato stimato che solo il 50-60% dei pazienti rispondono in maniera ottimale al primo farmaco antidepressivo utilizzato e meno di un terzo dei pazienti arriva ad una remissione completa della sintomatologia.
In genere, alla prima diagnosi di depressione, il paziente viene trattato in monoterapia con un antidepressivo appartenente alla classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina (SSRI). In caso di mancata o non soddisfacente risposta, sono stati ipotizzati diversi approcci alternativi.
Oltre ad assicurarsi che il paziente assuma la terapia prescritta, l'approccio più semplice è non modificare la posologia del farmaco, basandosi sull'osservazione che spesso un soggetto ha solo bisogno di un lasso di tempo più lungo per rispondere adeguatamente alla terapia prescritta. Un'altra strategia molto utilizzata è aumentare il dosaggio del farmaco, perchè è stato osservato che per alcuni farmaci, tra cui la duloxetina, esistono variazioni interindividuali dei livelli plasmatici. In realtà sono pochi i dati pubblicati che dimostrano inequivocabilmente l'efficacia di dosaggi più alti quando un dosaggio basso non ha funzionato (J Clin Psychiatry. 2006; 67: 1836-55; Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2005; 255:387-400).
È possibile variare l'antidepressivo scegliendone un altro della stessa classe o di una classe differente. Nonostante ci siano diversi studi pubblicati (J Clin Psychiatry. 2003; 64: 5-12) sui risultati clinici dello switch terapeutico, è da rilevare il fatto che la scelta del tipo di switch è spesso empirica.
I possibili approcci più conosciuti sono lo switch diretto o immediato (si sospende la somministrazione di un farmaco e dopo un periodo di "washout" terapeutico se ne somministra un altro), il cross-taper switch (mentre viene gradualmente ridotto il dosaggio del primo farmaco si inizia un nuovo farmaco aumentandone gradualmente la posologia) e lo start-taper switch (mentre si scala gradualmente il dosaggio del primo farmaco si inizia con la somministrazione del farmaco nuovo a dosaggio pieno).

Obiettivo di questo studio multicentrico, in aperto e randomizzato, condotto da Agosto 2004 a Marzo 2006 in 4 Paesi europei (Spagna, Francia, Italia e Regno Unito), è paragonare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità associate a due diverse tecniche di switch terapeutico (switch diretto e strart-taper switch) da SSRI (in pazienti non responder o con risposta non soddisfacente alla terapia) a duloxetina, un inibitore della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI).
Sono stati arruolati pazienti di entrambi i sessi, con età >18 anni, con diagnosi di depressione maggiore secondo i criteri del DSM-IV, un punteggio =15 alla Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D17) ed un punteggio =3 alla Clinical Global Impression-Severity of Ilness Scale (CGI-S); i pazienti dovevano essere in terapia con un SSRI e non aver avuto una risposta clinica soddisfacente dopo almeno 6 settimane di trattamento. Sono stati esclusi pazienti con altre patologie psichiatriche concomitanti, patologie organiche gravi, pregressa mancata risposta ad un SNRI utilizzato per almeno 4 settimane, concomitante assunzione di farmaci non concessi (es. antipsicotici, stabilizzatori dell'umore, altri antidepressivi,antiemicranici)

Lo studio è stato diviso in quattro periodi:
- periodo di screening (da 3 a 9 giorni), nel quale sono valutati i criteri di inclusione ed esclusione;
- periodo di switch (2 settimane), durante il quale i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi di passaggio a duloxetina: switch diretto (DS) o start-taper switch (STS); i pazienti appartenenti al gruppo DS (n=183) hanno interrotto la terapia con il loro SSRI il giorno della randomizzazione ed hanno iniziato l'assunzione di duloxetina alla dose di 60 mg/die il giorno seguente, i pazienti appartenenti al gruppo STS (n=185) hanno sospeso in un arco di tempo di due settimane il loro SSRI (dimezzando il dosaggio alla prima settimana) e contemporaneamente iniziato i 60 mg/die di duloxetina, sovrapponendo i due trattamenti;
- periodo aperto di trattamento (8 settimane), in cui il dosaggio di duloxetina poteva essere aumentato da 60 a 90 mg/die poi fino ad un massimo di 120 mg/die a seconda della risposta clinica del paziente;
- periodo facoltativo di sospensione terapeutica (da 2 a 3 settimane), durante il quale il medico poteva decidere di ridurre gradualmente (di 30 mg/die ogni settimana) fino alla sospensione, il farmaco in studio.

L'efficacia terapeutica (obiettivo primario dello studio) è stata valutata analizzando la variazione del punteggio totale alla HAM-D17 (0=non depresso, 52=grado più severo di depressione) dall'inizio alla fine dello studio. Obiettivi secondari dello studio sono stati la valutazione della risposta terapeutica (valutata con un aumento del punteggio finale alla HAM-D17 almeno del 50% rispetto all'inizio dello studio), la percentuale di remissione dalla malattia (punteggio finale alla HAM-D17 =7), la valutazione del rischio-beneficio (4 categorie di rischio: assenza di eventi avversi spontanei correlati al farmaco , TEAEs lievi-moderati, TEAEs gravi, interruzione a causa di un evento avverso). Sono state valutate anche la variazione della qualità di vita e dei sintomi somatici del paziente mediante diverse scale.

La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile, etnia caucasica e con precedenti episodi di depressione, in terapia con paroxetina seguita da (in ordine di frequenza) citalopram, fluoxetina, sertralina ed escitalopram, 4 pazienti erano in

terapia con fluvoxamina e 2 con trazodone.
Lo studio è stato portato a termine dall'84.2% dei 183 pazienti del gruppo DS e dall'86.5% dei 185 pazienti del gruppo STS (i motivi principali degli abbandoni erano correlati alla decisione autonoma del paziente o per insorgenza di eventi avversi, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi). Gli eventi avversi che hanno portato all'interruzione dello studio sono stati due tentati suicidi*, nausea (effetto serotoninergico riportato da circa il 20% dei pazienti), cefalea. I pazienti che assumevano dosi più elevate di SSRI hanno manifestato più eventi avversi rispetto agli altri soprattutto nel gruppo DS, mentre non sembra che la durata del trattamento con SSRI prima dello switch modifichi l'insorgenza di TEAEs.

La percentuale di comparsa di eventi avversi segnalati in questo studio, secondo quanto riportano gli autori stessi, è stata inferiore rispetto a quelli segnalati da altri studi precedenti (Br J Psychiatry 1999; 37-41; Psychol Med 1995; 25: 1171-80).
La conclusione alla quale sono giunti gli autori è che i pazienti pre-trattati con un SSRI tollerano meglio la duloxetina rispetto ai soggetti mai trattati, in accordo con dati già pubblicati, spiegando questo fenomeno come una sorta di "effetto tampone" svolta dal pregresso uso di SSRI.

Questo studio presenta, tuttavia, dei limiti: l'elevato numero di SSRI e dei diversi dosaggi assunti dai pazienti prima dello switch terapeutico, la mancanza di un gruppo di controllo e l'inclusione di pazienti in terapia con fluoxetina che potrebbero aver alterato i risultati dello studio, considerando la lunga emivita sia del farmaco che del suo metabolita attivo norfluoxetina (l'emivita della fluoxetina è di circa 4 giorni, mentre quella della norfluoxetina è di 7.9 giorni; ciò comporta la persistenza del farmaco per 5-6 settimane dopo la sospensione della somministrazione).

Sulla base dell'analisi dei dati raccolti gli autori concludono che l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dello switch a duloxetina di pazienti non responder alla terapia con SSRI è simile indipendentemente dalla tecnica utilizzata per modificare la terapia.

Sulla base dell'analisi dei dati raccolti gli autori concludono che l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza dello switch a duloxetina di pazienti non responder alla terapia con SSRI è simile indipendentemente dalla tecnica utilizzata per modificare la terapia.

*Duloxetina è stata inclusa nella revisione dei dati di sicurezza sugli antidepressivi implementata dall'FDA in merito all'aumento del rischio di pensieri e comportamenti volti al suicidio, soprattutto all'inizio della terapia, nei pazienti pediatrici (nei quali la duloxetina non è autorizzata) e nei giovani adulti (18-24 anni di età).

Conflitto di interesse: il lavoro è sponsorizzato dalla Eli Lilly, ditta produttrice di duloxetina. Alcuni autori dello studio sono dipendenti della Eli Lilly mentre altri dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche tra le quali Eli Lilly.

In Italia la duloxetina, per il trattamento degli episodi di depressione maggiore, è classificata in classe A e C

Dottoresse Daniela Carli e Sandra Sigala

Riferimentibibliografici

Perahia DGS et al. Switching to duloxetine from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: a multicenter trial comparing 2 switching techniques. J Clin Psychiatry 2008; 69: 95-105.
FDA News, May 2 2007. www.fda.gov.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]