Efficacia di paroxetina nella depressione maggiore

Data 13 ottobre 2008
Categoria psichiatria_psicologia

Tra la paroxetina e placebo negli adulti con disturbo depressivo maggiore, il farmaco non mostra una superiorità in termini di interruzioni del trattamento per qualsiasi ragione.

Nonostante le linee guida raccomandino l'impiego di un inibitore della ricaptazione della serotonina (SSRI) per il trattamento della depressione moderata-severa negli adulti, negli ultimi anni si è focalizzata l'attenzione sulla reale efficacia di questi farmaci nei confronti dei sintomi depressivi.
Nel lavoro sono stati valutati solo studi randomizzati e controllati, nei quali siano stati confrontati la paroxetina ed il placebo nel trattamento della fase acuta del disturbo depressivo maggiore in adulti (=18 anni) di entrambi i sessi, indipendentemente dalle dosi flessibili o fisse (=20 mg/die) e dalla forma farmaceutica della paroxetina, e a prescindere dai criteri impiegati per definire la depressione. La comorbidità con altre condizioni mediche non è stata considerata un criterio di esclusione.
L'obiettivo primario è stato analizzare l'efficacia e la tollerabilità della paroxetina in funzione della percentuale di pazienti che, per una qualsiasi ragione, hanno abbandonato il trial. Gli obiettivi secondari erano due: valutare il numero dei pazienti con una riduzione di almeno il 50% nelle scale di valutazione Hamilton o Montgomery-Asberg, o con un punteggio pari a "migliorato molto" o "migliorato moltissimo" nella scala Clinical Global Impression; valutare la variazione media dei punteggi dal basale alla fine dello studio (o gli score medi alla fine del trial) stimati con le scale Hamilton o Montgomery-Asberg o con qualsiasi altra scala di valutazione della depressione.
La tollerabilità è stata valutata con le seguenti misure: numero di pazienti che hanno abbandonato lo studio per l'insorgenza di effetti collaterali; numero di pazienti con qualsiasi evento avverso; numero dei pazienti con qualsiasi evento avverso grave; numero dei pazienti che si sono suicidati; numero dei pazienti con comportamento suicidario.

Per la ricerca degli studi da inserire nella revisione sono state utilizzate le seguenti fonti:
- Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register e Cochrane Central Register of Controlled Trials fino al 31 dicembre 2006;
- MEDLINE (dal 1966 al 2006) e EMBASE (dal 1974 al 2006);
- GlaxoSmithKline Clinical Trials;
- Clinical Study Results Database;
- US FDA;
- UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency.

Dei 72 studi selezionati, 40 presentavano i criteri idonei per essere inclusi nella metanalisi. Metà di questi (N=20) avevano reclutato meno di 100 partecipanti e la maggioranza (N=38) erano trial in doppio cieco; la durata media del follow-up era pari a 7,5 settimane; in 31 studi la diagnosi di disturbo depressivo maggiore era stata posta in base ai criteri del Diagnostic Statistical Manual of Disorders (3^ o 4^ edizione) o dell'International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems, 10^ revisione; soggetti anziani (età >65 anni) sono stati reclutati in 10 studi; 36 studi hanno preso in considerazione soggetti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo, 4 studi soggetti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; 5 studi hanno arruolato pazienti con comorbidità medica.
Sono state quindi estrapolate le caratteristiche dei partecipanti, i dettagli degli interventi e i risultati. Gli eventi suicidio-correlati sono stati classificati in accordo con il sistema di codifica dell'FDA*.
É stata definita la qualità metodologica dei trial selezionati dando un punteggio da A (qualità ottima) a C (qualità scarsa) in accordo con la Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.
I dati sono stati esaminati in un'analisi statistica complessa nella quale si è elaborata la seguente suddivisione in sottogruppi: studi con dosi fisse di paroxetina pari a 20 mg/die versus dosi flessibili o fisse >20 mg/die; trial condotti su pazienti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo versus pazienti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; ed infine trial pubblicati versus trial non pubblicati.

I risultati a cui gli autori sono giunti possono essere così schematizzati:
- Risultati per l'end point principale: i dati ottenuti dai 40 trial considerati (per un totale di 3704 trattati e di 2687 pazienti del gruppo placebo) non hanno mostrato alcuna differenza tra paroxetina e placebo in termini di abbandono dello studio per qualsiasi causa.
- Grado di depressione: i dati ottenuti da 22 trial (per un totale di 3032 trattati e di 2080 pazienti del gruppo placebo) hanno mostrato che i pazienti trattati con paroxetina hanno presentato un miglioramento sintomatico pari almeno al 50% sulle scale di valutazione della depressione (RR 0.83 a favore di paroxetina). Gli autori sottolineano che dall'estrapolazione dei dati, si può osservare che ogni 100 pazienti trattati con paroxetina, 53 manifestano effetti favorevoli. Tuttavia, 42 pazienti avrebbero comunque manifestato un effetto positivo da placebo, così che la risposta positiva è attribuibile alla paroxetina solo in 11 pazienti. In altre parole, è necessario trattare con paroxetina 100 pazienti perchè 11 abbiano un effetto benefico.
- Tollerabilità: i dati ottenuti da 38 trial (per un totale di 3593 trattati e di 2572 pazienti randomizzati a placebo) hanno mostrato che un tasso significativamente maggiore di drop-out per effetti collaterali tra i pazienti in terapia con paroxetina rispetto a placebo; lo stesso è stato rilevato se si fa riferimento a quanti si sono ritirati dallo studio in seguito all'insorgenza di qualsiasi evento avverso (dati ottenuti da 35 trial, per un totale di 3327 pazienti in terapia con

paroxetina e di 2382 pazienti con placebo); i dati ottenuti da 34 trial (per un totale di 3327 pazienti in terapia con paroxetina e di 2382 pazienti con placebo) hanno mostrato la mancanza di differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di insorgenza di qualsiasi evento avverso grave.
- Suicidio: due pazienti, uno in terapia con paroxetina e uno con placebo, si sono suicidati. I dati ottenuti da 15 trial (per un totale di 2353 pazienti in terapia con paroxetina e di 1386 pazienti con placebo) hanno mostrato che le tendenze suicide erano riscontrabili in una percentuale significativamente maggiore nei pazienti in terapia con paroxetina rispetto a quelli con placebo.
- Analisi per sottogruppi: i trial con dosi di paroxetina pari a 20 mg/die non differiscono da quelli nei quali sono state utilizzate dosi >20 mg/die in termini di numero di soggetti che hanno interrotto il trattamento per qualsiasi ragione, così come nessuna differenza è emersa dal confronto tra trial su pazienti con disturbo depressivo maggiore moderato-severo e su soggetti con disturbo depressivo maggiore lieve-moderato; ed infine non sono emerse differenze tra la paroxetina e placebo in funzione della pubblicazione o meno degli studi.

Gli autori concludono che, in seguito al confronto tra la paroxetina e placebo negli adulti con disturbo depressivo maggiore, il farmaco non mostra una superiorità in termini di interruzioni del trattamento per qualsiasi ragione. Inoltre, usando le specifiche scale di valutazione della depressione, la paroxetina presenta una maggiore, ma modesta efficacia terapeutica rispetto al placebo.

Il limite principale della revisione, dichiarato dagli autori, è che si è giunti a tali conclusioni partendo da trial il cui end point primario non includeva la quantificazione del numero di pazienti che interropevano il trattamento. Rimane, inoltre, ancora non definita la sicurezza della paroxetina e di altri SSRI (aumento del rischio di ideazione suicidaria). Dalla presente analisi emerge un aumento statisticamente significativo di comportamento suicidario in pazienti in terapia con questo SSRI, ma bisogna sottolineare che il numero assoluto dei soggetti con tali tendenze è molto esiguo (24 su 2353 pazienti con paroxetina; 5 su 1386 pazienti con placebo), e sarebbe per lo più opportuno chiarire se il comportamento suicidario sia una misura effettiva di un imminente suicidio.

I risultati di questa analisi dimostrano che la paroxetina non sembra essere superiore rispetto al placebo in termini di tollerabilità; le scale di valutazione della depressione evidenziano inoltre come il farmaco presenti una maggiore, ma modesta, efficacia terapeutica rispetto al placebo.

*Sistema di codifica dell'US FDA: codice1=suicidio completato; codice 2=tentato suicidio; codice 3=suicidio imminente; codice 4=idee suicidare; codice 5=comportamenti autolesivi con intento sconosciuto; codice 6=informazione insufficiente (fatale); codice 9=informazione insufficiente (non fatale).
Conflitto di interesse: Un autore dichiara di aver ricevuto finanziamenti da diverse ditte farmaceutiche, inclusa la GlaxoSmithKline.

In Italia la paroxetina, in commercio come equivalente e specialità, è autorizzata per il trattamento di: episodio di depressione maggiore, disturbo ossessivo compulsivo, disturbo da attacchi di panico con o senza agorafobia, disturbo d'ansia sociale/fobia sociale, disturbo d'ansia generalizzata, disturbo da stress post-traumatico.

Dottoresse Francesca Parini e Sandra Sigala

Riferimentobibliografico

Barbui C et al. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. CMAJ 2008;178):296-305.

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