Carenza di studi con gli SSRI per le terapie prolungate

Data 19 gennaio 2009
Categoria psichiatria_psicologia

I risultati della revisione supportano le correnti raccomandazioni sull'utilizzo della terapia antidepressiva per 6-9 mesi dopo il primo episodio, ma non danno indicazioni in merito a trattamenti più prolungati.

Nel corso dell'ultima decade, l'utilizzo degli inibitori del reuptake della serotonina (SSRI) per il trattamento della depressione è aumentato significativamente.
Le linee guida raccomandano una terapia di attacco della durata di 6-9 mesi dopo il primo episodio depressivo ed una terapia di mantenimento più lunga, di durata indefinita, per la prevenzione delle ricadute dopo episodi successivi.

I trial a lungo termine randomizzati e controllati utilizzano generalmente uno di due possibili disegni di studio: il trial di "interruzione", oppure il disegno "classico". Nel primo caso, in un primo tempo tutti i pazienti vengono trattati in aperto con una terapia farmacologica; i pazienti che hanno risposto al trattamento entrano in una seconda fase in cui sono randomizzati a proseguire la terapia farmacologica o a placebo.
Il disegno classico, invece, prevede due bracci paralleli di trattamento: i pazienti con un episodio acuto di depressione vengono randomizzati al trattatamento farmacologico o a placebo e tutti i soggetti che hanno ottenuto una risposta clinicamente significativa proseguono con il loro schema di trattamento fino alla fine dello studio.
Una recente revisione sistematica basata principalmente su studi di interruzione ha dimostrato che i pazienti che hanno avuto un miglioramento dei sintomi durante una terapia a lungo termine con SSRI hanno il 70% di probabilità in meno di andare incontro a ricadute nei 36 mesi successivi rispetto ai soggetti che hanno assunto una terapia a breve termine.

In questa revisione sono state esaminate l'efficacia e l'accettabilità di una terapia a lungo termine con SSRI rispetto al placebo nel trattamento della depressione da moderata a severa includendo anche i pazienti con comorbidità maggiori. Inoltre, sono stati esaminati degli indicatori di qualità delle evidenze e del loro impatto clinico.

Gli studi considerati, pubblicati tra il 2003 e il 2004 e reperiti mediante Medline o Embase, erano relativi a fluoxetina, citalopram, escitalopram, fluvoxamina, paroxetina e sertralina.
Sono stati inclusi i trial che hanno coinvolto pazienti di età =18 anni, con diagnosi di depressione maggiore (secondo il DSM, terza edizione, terza edizione modificata o quarta edizione), trattati con SSRI o placebo secondo il disegno classico del trial randomizzato e controllato a due bracci paralleli di trattamento.
La terapia veniva definita a lungo termine se aveva una durata superiore a 6 mesi. Non sono state prese in considerazione restrizioni per quanto riguarda la comorbidità.

Sono stati definiti tre outcome primari dello studio:
1) la risposta al trattamento definita come un aumento del 50% nel punteggio della depressione rispetto all'inizio della terapia;
2) la remissione definita come un punteggio =7 alla scala di Hamilton per la depressione; 3) il numero di drop-out come misura dell'accettabilità del trattamento.
Outcome secondari erano la qualità di vita, la necessità di terapie aggiuntive di supporto, l'autolesionismo (inclusi i tentativi di suicidio e quelli compiuti), la ripresa dell'attività lavorativa.

Sono stati identificati 2693 studi, di cui sono stati presi in considerazione solo 6 poichè i rimanenti non rispettavano i criteri di inclusione, condotti su un totale di 1299 pazienti con diagnosi di depressione moderata-severa che erano stati randomizzati al farmaco (sertralina 50-200 mg/die, citalopram 20-60 mg/die o paroxetina 20 mg/die) o a placebo. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di 6-8 mesi. Nessuno dei 6 studi esaminati aveva una durata superiore a 12 mesi.
Dall'analisi statistica dei risultati è stato possibile osservare un aumento statisticamente significativo della risposta alla terapia farmacologica rispetto al placebo (OR 1.66, 95% CI 1.12-2.48) ma non della remissione dalla malattia (OR 1.46, 0.92-2.32) o dell'accettabilità (OR 0.87, 0.67-1.14). Gli effetti positivi della terapia sono apparsi maggiori nei pazienti non affetti da comorbidità.

Alla luce dell'analisi dei dati ottenuti, gli autori rilevano la carenza di studi classici randomizzati e controllati sull'utilizzo di SSRI nel trattamento della depressione per un periodo maggiore di 1 anno.
I risultati della revisione supportano le correnti raccomandazioni sull'utilizzo della terapia antidepressiva per 6-9 mesi dopo il primo episodio ma non danno indicazioni in merito a trattamenti più prolungati.

Commento

I principali limiti di questa revisione sono legati alla debolezza degli studi inclusi. Gli studi, infatti, presentano un moderato rischio di bias legato all'insufficiente descrizione della metodologia utilizzata; nessuno studio aveva una durata superiore ai 12 mesi; l'outcome principalmente riportato era la "risposta al trattamento" piuttosto che la "piena

remissione". 4 dei 6 studi considerati riportavano i risultati dopo un'osservazione a posteriori, metodo che può sottostimare i reali effetti della terapia in trial a breve termine ma può sovrastimare gli interventi attivi negli studi a lungo termine. Inoltre, cinque di questi studi erano sponsorizzati da industrie farmaceutiche. Infine, la popolazione presa in esame era poco rappresentativa di quella generale dal momento che in cinque trial sono stati esclusi pazienti che abusavano di sostanze e/o con ideazioni suicidarie, situazioni molto frequenti tra i soggetti affetti da depressione.

L'editoriale di accompagnamento alla revisione evidenzia come i risultati in termini di efficacia della terapia antidepressiva deducibili da trial a breve termine siano di minima rilevanza dal momento che si tratta di pazienti con episodi depressivi cronici o ricorrenti. Viene poi ribadito che spesso la sicurezza e l'efficacia terapeutica sono verificati su campioni di pazienti con caratteristiche difformi rispetto alla popolazione generale. Bisognerebbe, inoltre, avere a disposizione maggiori evidenze cliniche per riuscire a stabilire come e quando impostare una corretta terapia antidepressiva.

DottoressaDanielaCarli

Riferimentibibliografici

Dorian Deshauer MD et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials. CMAJ 2008; 178: 1293-301.
Rush JA. Developing the evidence for evidence-based practice. CMAJ 2008; 178: 1313-15.

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