Efficacia comparativa e tollerabilità di 12 antidepressivi di nuova generazione

Data 29 ottobre 2009
Categoria psichiatria_psicologia

Escitalopram e sertralina potrebbero essere la scelta migliore per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave perché sono le molecole con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità.

Negli ultimi 20 anni, sono stati introdotti sul mercato diversi nuovi farmaci per il trattamento della depressione, molti dei quali strutturalmente correlati e con meccanismo d'azione simile (alcuni definiti farmaci me-too: chimicamente simili a farmaci già in commercio, di cui per alcuni è scaduto il brevetto, ma che non costituiscono una reale innovazione terapeutica.

Le metanalisi tradizionali finora condotte non hanno prodotto risultati di rilievo in merito all'efficacia degli antidepressivi di seconda generazione. È stata quindi condotta una multiple-treatments metanalisi (metodologia che integra dati provenienti da confronti diretti, quando cioè i farmaci sono confrontati nell'ambito di uno stesso studio, che indiretti, quando i trattamenti vengono confrontati in base all'associazione dei risultati di vari RCT) per stabilire gli effetti sulla depressione maggiore di 12 antidepressivi di nuova generazione e fornire delle indicazioni utili ai fini della scelta terapeutica.
Per effettuare questa analisi, sono stati inseriti solo gli RCT che mettevano a confronto uno dei 12 antidepressivi di nuova generazione (bupropione, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, milnacipran, mirtazapina, paroxetina, reboxetina, sertralina e venlafaxina) in monoterapia nel trattamento in acuto di soggetti adulti con depressione maggiore unipolare. Sono stati esclusi, laddove presenti, i gruppi randomizzati a placebo e gli RCT relativi a donne con depressione post-partum. Per identificare gli studi rilevanti, sono stati esaminati i registri della Cochrane Collaboration (considerando i trial registrati fino al 30 novembre 2007). Sono state inoltre interpellate ditte farmaceutiche, agenzie regolatorie e ricercatori per reperire tutte le informazioni disponibili.
Il trattamento in acuto è stato definito come un trattamento di 8 settimane per l'analisi di efficacia e di tollerabilità. Laddove non erano disponibili dati ad 8 settimane, sono stati utilizzati dati a 6 e 12 settimane.

Outcome primari sono state le percentuali di risposta e di interruzione, che rappresentano le stime solitamente riportate per indicare efficacia e tollerabilità di un trattamento in acuto. La risposta al trattamento è stata definita come la percentuale di pazienti con una riduzione di almeno il 50% rispetto allo score basale calcolato con Hamilton depression rating scale (HDRS) o Montgomery–Åsberg depression rating scale (MADRS) o in base al miglioramento della Clinical global impression (CGI) ad 8 settimane. Nel caso in cui i trial considerati avessero utilizzato tutte le scale sopra indicate, sono stati considerati i risultati della HDRS.
L'interruzione del trattamento (tollerabilità) è stata definita come il numero di pazienti che hanno abbandonato precocemente lo studio (per qualsiasi motivazione), nelle prime 8 settimane di trattamento (drop-out).
In aggiunta alla validità interna ed esterna, è stato anche effettuato un confronto tra le dosi. Non essendo stata reperita in letteratura una definizione chiara di equivalenza di dosaggi tra gli antidepressivi di nuova generazione, è stata impiegata una versione modificata di una classificazione pubblicata in passato (Gartlehner et al.). L'impiego di queste informazioni era finalizzato a rilevare eventuali disuguaglianze tra i dosaggi che potessero aver influenzato il confronto diefficacia.

A fronte di 345 studi potenzialmente rilevanti, nella metanalisi sono stati inseriti 117 RCT (25.928 pazienti, 64% donne) condotti dal 1991 al 30 novembre 2007, in larga parte (63%) in Nord America ed Europa. Solo 14 studi (che mettevano a confronto tutti gli antidepressivi oggetto dell'analisi, ad eccezione di fluvoxamina e milnacipran) hanno avuto un follow-up >12 settimane.
Sotto il profilo clinico, 53 studi (9321 pazienti) hanno arruolato soggetti di età =65 anni (mentre 8 studi hanno arruolato solo soggetti >65 anni, n=1583) ed 87 hanno interessato pazienti ambulatoriali.

Lo score medio al basale (al momento di entrare nello studio) era 23,47 (DS 4,27) per HDRS-17, 25,72 (4,62) per HDRS-21 e 30,09 (4,64) per MADRS.
Il confronto diretto, in termini di efficacia, in base a 42 analisi indipendenti non aggiustate per test multipli, è risultato a favore di escitalopram su citalopram; citalopram su reboxetina e paroxetina; mirtazapina su fluoxetina e venlafaxina; sertralina su fluoxetina; venlafaxina su fluoxetina e fluvoxamina.
Per quanto riguarda il drop-out, la fluoxetina è stata più tollerata di reboxetina, citalopram e sertralina.
Nel complesso, la variabilità è stata moderata, sebbene nella maggior parte dei confronti, il CI 95% includeva valori con variabilità molto elevata o nulla, rispecchiando il piccolo numero di studi inseriti in ogni confronto.

Escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina sono risultati significativamente più efficaci di duloxetina, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina (anche se il beneficio era meno evidente per sertralina rispetto ad escitalopram, venlafaxina e mirtazapina quando confrontati con duloxetina e fluvoxamina, con un intervallo OR leggermente >1). Reboxetina è stata significativamente meno efficace degli altri 11 antidepressivi, sulla scorta di 66 confronti.

In termini di tollerabilità, duloxetina e paroxetina sono state meno tollerate rispetto ad escitalopram e sertralina, fluvoxamina meno tollerata di citalopram, escitalopram e sertralina, venlafaxina meno tollerata di escitalopram,

reboxetina meno tollerata di diversi antidepressivi (bupropione, citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina) mentre escitalopram e sertralina sono stati meglio tollerati di duloxetina, fluvoxamina, paroxetina e reboxetina.
Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono stati più efficaci di fluoxetina, che a sua volta è risultata più efficace e più tollerata di reboxetina.
Mirtazapina, escitalopram, venlafaxina e sertralina sono risultati tra i trattamenti più efficaci, mentre escitalopram, sertralina, bupropione e citalopram sono i meglio tollerati rispetto agli altri antidepressivi.
Reboxetina è risultata significativamente meno efficace di tutti gli altri antidepressivi testati, mentre escitalopram e sertralina hanno mostrato il miglior profilo di tollerabilità, portando così ad un minor numero di interruzioni rispetto a duloxetina, fluvoxamina, paroxetina, reboxetina e venlafaxina.

La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più efficaci è stata: mirtazapina (24,4%), escitalopram (23,7%), venlafaxina (22,3%), sertralina (20,3%), citalopram (3,4%), milnacipran (2,7%), bupropione (2,0%), duloxetina (0,9%), fluvoxamina (0,7%), paroxetina (0,1%), fluoxetina (0,0%) e reboxetina (0,0%). La probabilità cumulativa di ricadere tra i 4 trattamenti più tollerati è stata: escitalopram (27,6%), sertralina (21,3%), bupropione (19,3%), citalopram (18,7%), milnacipran (7,1%), mirtazapina (4,4%), fluoxetina (3,4%), venlafaxina (0,9%), duloxetina (0,7%), fluvoxamina (0,4%), paroxetina (0,2%) e reboxetina (0,1%).
L'analisi di meta-regressione, per stabilire eventuali bias legati alla sponsorizzazione, ha evidenziato come gli OR e la classifica finale non venivano sostanzialmente modificati.

In questa metanalisi, non sono stati valutati outcome importanti, come effetti collaterali o tossici, sintomi da sospensione e funzionamento sociale, tuttavia, la più importante implicazione clinica di questi risultati è che escitalopram e sertralina potrebbero essere la scelta migliore per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave perché sono le molecole con il miglior rapporto tra efficacia e tollerabilità.
Reboxetina, fluvoxamina, paroxetina e duloxetina sono risultati i farmaci meno efficaci e tollerati, rappresentando delle opzioni terapeutiche meno favorevoli nella scelta di un trattamento in acuto della depressione maggiore.
Inoltre, la reboxetina, tra i 12 antidepressivi valutati, è risultata la meno tollerata e quella significativamente meno efficace, quindi non dovrebbe essere usata routinariamente come prima scelta nel trattamento acuto della depressione maggiore.

Non è stata effettuata una formale analisi di costo-efficacia, ma dato che i brevetti dei nuovi antidepressivi (fatta eccezione per escitalopram e duloxetina) sono scaduti ed è dunque disponibile l'equivalente, il loro costo risulta ridotto.
La sertralina viene venduta in molti Paesi ad un prezzo più basso rispetto ad escitalopram, anche se bisogna considerare che all'uso di antidepressivi si associano altri capitoli di spesa.
I risultati di questa analisi possono essere applicati solo al trattamento in acuto (8 settimane) della depressione: la valutazione di efficacia dopo 6 settimane di trattamento o dopo 16-24 settimane ed oltre potrebbe rilevare differenze più ampie negli outcome. In molte revisioni sistematiche, la capacità di fornire stime valide degli effetti di un trattamento è limitata dall'associazione di trial con follow-up di differente durata. Molti trial compresi in questa analisi non hanno riportato informazioni adeguate su randomizzazione e cecità e questo potrebbe aver minato la validità dei risultati ottenuti, anche se tutti gli studi inseriti nella metanalisi erano molto simili tra di loro sotto diversi aspetti.

Questa analisi suggerisce che la sertralina potrebbe essere la scelta migliore, rispetto agli altri antidepressivi di nuova generazione, per iniziare il trattamento di una depressione maggiore moderata-grave in soggetti adulti perché possiede il miglior rapporto tra beneficio, tollerabilità e costi e potrebbe anche essere utilizzata come comparator negli studi di fase III e nei trial di effectiveness.

In merito a quest'ultima possibilità, è vero che sarebbero necessari campioni più ampi, ma aumenterebbe nel contempo l'applicabilità dei risultati al mondo reale. La necessità per i nuovi trattamenti di dimostrare una maggiore efficacia e/o tollerabilità nei confronti delle terapie esistenti, potrebbe servire a scoraggiare lo sviluppo di farmaci me-too, il cui costo elevato non è giustificato dal beneficio offerto.

Conflitto di interesse

Nessunoriportato

Maria Antonietta Catania

Riferimentibibliografici

Cipriani A al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet, published online January 29, 2009 DOI:10.1016/S0140-6736(09)60046-5.

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