Antidepressivi negli anziani

Data 15 gennaio 2012
Categoria psichiatria_psicologia

Uno studio di coorte suggerisce che, negli anziani, i nuovi antidepressivi sembrano dannosi come i vecchi e che bisogna prestare attenzione ai primi ventotto giorni di terapia.

Si conosce poco circa gli effetti avversi gravi dei farmaci antidepressivi, particolarmente negli anziani, nei quali possono essere più comuni gli eventi avversi a farmaco nel trattamento della depressione, rispetto a soggetti più giovani, per i più alti livelli di comorbilità, per le modifiche fisiologiche relative all'età e per la polifarmacia. La sottorappresentazione delle persone anziane nei trials clinici con antidepressivi e il fatto che la maggior parte dei trials sono fatti a breve termine rende difficili stime credibili o precise dell'incidenza di eventi avversi in questo gruppo. Questo problema si complica ulteriormente quando i criteri dei trials portano ad escludere pazienti anziani con condizioni di comorbilità. Sebbene alcuni studi osservazionali abbiano esaminato differenti esiti avversi associati all'uso di antidepressivi, pochi sono stati quelli specifici per una popolazione anziana.
Partendo da queste premesse, gli autori di questo studio di coorte, per valutare l'associazione tra trattamento antidepressivo e rischio di potenziali effetti avversi in anziani con depressione e per esaminare il rischio secondo la classe di antidepressivi, hanno valutato 60.746 pazienti di 65 anni o più, con diagnosi di un nuovo episodio di depressione, tra i 65 e i 100 anni dall'1 Gennaio 1996 al 31 dicembre 2007 e seguiti fino al 31 dicembre 2008. I dati sono stati ricavati dal QResearch database, che comprendeva i dati di 570 general practices in UK. Le hazard ratios delle misure di outcome sono state associate all'uso di antidepressivi per tutte le cause di mortalità, tentato suicidio/autolesionismo, infarto miocardico, stroke/attacco ischemico transitorio (TIA), cadute, fratture, sanguinamento del tratto gastrointestinale superiore, epilessia/convulsioni, incidenti stradali, reazioni avverse, iponatriemia, e aggiustate per variabili confondenti. Sono state calcolate le hazard ratios per classe di antidepressivi (triciclici, e relativi antidepressivi, inibitori del reuptake della serotonina o SSRI e, altri antidepressivi), per dose, durata d'uso e per ciascun farmaco comunemente prescritto.

Risultati:

I 10 farmaci antidepressivi più comunemente prescritti: citalopram idrobromide (inibitore selettivo del reuptake della serotonina o SSRI), fluoxetina idrocloride (SSRI), amitriptilina idrocloride (antidepressivo triciclico), dosulepina idrocloride (antidepressivo triciclico), paroxetina idrocloride (SSRI), venlafaxina idrocloride (altri), sertralina idrocloride (SSRI), mirtazapina (altri), lofepramina (antidepressivo triciclico), ed escitalopram (SSRI)) hanno compreso il 93.6% (n=1.309.056) di tutte le prescrizioni di antidepressivi. Poiché sono state emesse in un numero leggermente inferiore prescrizioni di trazodone (antidepressivo triciclico), sono stati considerati gli 11 farmaci più comunemente prescritti, che comprendevano il 96.0% (n=1.342.731) di tutte le prescrizioni, separatamente in alcune analisi. 54 038 (89.0%) pazienti avevano ricevuto almeno una prescrizione di un antidepressivo durante il follow-up. E' stato emesso un totale di 1.398.359 prescrizioni di antidepressivi: 764.659 (54.7%) per gli SSRI, 442.192 (31.6%) per i triciclici, 2203 (0.2%) per gli inibitori delle monoaminossidasi, e 189.305 (13.5%) per il gruppo di altri antidepressivi. Le associazioni con gli eventi avversi differivano significativamente secondo la classe di antidepressivi per alcuni outcome. Gli SSRI erano associati alla più alta hazard ratio aggiustata per cadute (1.66, 95% intervallo di confidenza da 1.58 a 1.73) e iponatriemia (1.52, da 1.33 a 1.75) rispetto al non uso di antidepressivi. Il gruppo di altri antidepressivi era associato alla più alta hazard ratio aggiustata per tutte le cause di mortalità (1.66, da 1.56 a 1.77), tentato suicidio/autolesionismo (5.16, da 3.90 a 6.83), stroke/TIA (1.37, da 1.22 a 1.55), fratture (1.64, da 1.46 a 1.84), ed epilessia/convulsioni (2.24, da 1.60 a 3.15), rispetto al non uso di antidepressivi. Gli antidepressivi triciclici non avevano la più alta hazard ratio per nessuno degli outcome. Esistevano anche associazioni differenti in maniera significativa tra farmaci singoli ed alcuni esiti; trazodone (antidepressivo triciclico), mirtazapina, e venlafaxina (entrambe nel gruppo di altri antidepressivi) erano associati ai più alti tassi di alcuni di questi esiti. Il rischio assoluto su di 1 anno per mortalità-da-tutte-le-cause era di 7.04% per pazienti che non assumevano antidepressivi, di 8.12% per quelli che assumevano antidepressivi triciclici, di 10.61% per gli SSRI e di 11.43% per altri antidepressivi.

Conclusioni:

Gli SSRI e i farmaci nel gruppo altri antidepressivi erano associati ad un aumentato rischio di alcuni esiti avversi rispetto agli antidepressivi triciclici. Tra farmaci singoli, il trazodone, la mirtazapina e la venlafaxina erano associati al più alto rischio per alcuni esiti. Trattandosi di uno studio osservazionale, esso è ovviamente suscettibile di confondenti di indicazione, di channelling e di altri confondenti residuali, per cui possono rimanere le differenze di caratteristiche tra pazienti cui sono stati prescritti differenti farmaci antidepressivi, differenze che potrebbero contare per alcune associazioni tra farmaci ed esiti avversi. Sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questi risultati, ma i rischi e i benefici di differenti antidepressivi dovrebbero essere attentamente valutati quando questi farmaci vengono prescritti a pazienti anziani.

Possibili interpretazioni dei risultati:

Gli antidepressivi triciclici sono stati prescritti a dosi più basse rispetto agli SSRI e agli altri antidepressivi. Tuttavia, in categorie separate per dosaggio, gli antidepressivi triciclici tendevano ancora ad essere associati alla più bassa hazard ratio per tutte-le-cause-di-mortalità, tentato suicidio/autolesionismo, stroke/TIA, ed epilessia/convulsioni per ciascuna categoria di dosaggio. Inoltre, questo riflette il pattern prescrittivo in medicina generale ed alcune evidenze dimostrano che basse dosi di antidepressivi tricicli sono simili a dosi più elevate di triciclici in termini di riduzione dei sintomi depressivi. I tassi della maggior parte degli outcome sono più alti nei primi 28 giorni dopo l'inizio degli antidepressivi ed anche nei 28 giorni seguenti la sospensione. Per tutte-le-cause-di-mortalità, infarto miocardico, stroke/TIA, reazioni avverse a farmaco, ed iponatriemia, si è trovato che i tassi si riducono dopo 85 giorni d'uso. Il cambiamento rispetto alla gravità della depressione, in particolare dopo l'inizio del trattamento antidepressivo, potrebbe spiegare il fatto che in genere il tasso di eventi avversi aumenta marcatamente nei primi 28 giorni dopo una prescrizione, quando la depressione ha più probabilità di essere grave e potrebbe anche spiegare la riduzione dei tassi di alcuni outcome dopo 85 giorni d'uso, quando la depressione si sta risolvendo. Questo potrebbe avere meno effetto sul paragone diretto tra classi di antidepressivi o farmaci singoli piuttosto che sul paragone con il non uso di antidepressivi. L'aumento dei tassi dopo la sospensione del trattamento può riflettere la sospensione da parte dei pazienti per l'inizio di una malattia o per il ricovero in ospedale o in case residenziali, e l'aumento di eventi avversi potrebbe essere associato a questi fattori piuttosto che ad un effetto diretto della sospensione.

Limitazioni ammesse dagli autori:

Nonostante tutti gli aggiustamenti fatti nel lavoro, sono ancora possibili bias di indicazione, bias di channellig ed altre potenziali variabili confondenti. Non sono stati validati in maniera specifica gli outcome come parte di questo studio. Sono stati valutati soltanto i potenziali effetti avversi degli antidepressivi e non i potenziali benefici.

Editoriale di accompagnamento

Poiché gli anziani con depressione hanno concomitanti patologie, soprattutto malattia cerebrovascolare, sono a rischio più elevato di patologie da antidepressivi. Tuttavia, data la maggiore probabilità di scarsi esiti clinici e di aumentato rischio di morte prematura per suicidio, malattia vascolare, accidenti e infortuni, sono necessari interventi efficaci e sicuri. In questo studio di coorte, Coupland e coll. hanno valutato l'associazione tra trattamento antidepressivo e rischio di eventi avversi in anziani con depressione in medicina generale. Prima del 1990, l'entusiasmo per il trattamento farmacologico della depressione era temperato dai rischi associati agli antidepressivi triciclici o agli inibitori delle monoaminossidasi. Con l'avvento degli SSRI, che sono stati riportati avere minori effetti collaterali gravi, il trattamento è aumentato moltissimo, particolarmente nel setting della medicina generale. Raramente i trial clinici si sono focalizzati su paragoni diretti del rapporto beneficio/danno nei pazienti anziani. Sebbene i benefici relativi dei nuovi antidepressivi ora siano più chiari, sussistono ancora validi timori circa la loro prescrizione a pazienti più giovani o anziani. Sebbene la riduzione del suicidio con l'uso di antidepressivi sia evidente nei pazienti anziani, è più difficile valutare se l'aumento delle prescrizioni possa essere causa di danno. Coupland e coll. hanno valutato gli effetti degli antidepressivi in 60.706 pazienti d 65 anni o più con una nuova diagnosi di episodio depressivo. Cosa importante, i pazienti in questa ampia coorte di primary care avevano un tasso tipicamente alto di comorbilità mediche. Sebbene gli autori chiariscano i limiti del loro studio osservazionale, lo studio ha chiare implicazioni per una prescrizione più informata e per un monitoraggio più intensivo dal punto di vista clinico. Tutte le classi di antidepressivi erano associate ad un più alto rischio di eventi avversi, e vi erano importanti differenze del tipo e della frequenza degli eventi avversi tra le varie classi terapeutiche.
Tutti gli SSRI erano associati ad un rischio aumentato di cadute (hazard ratio 1.66, 95% IC da 1.58 a 1.73), e il citalopram, l'escitalopram, e la fluoxetina erano associati anche ad iponatriemia (1.52, da 1.33 a 1.75). Il trazodone, la mirtazapina e la venlafaxina erano associati ad un rischio più elevato di mortalità per tutte le cause e di eventi pericolosi per la vita, compreso il tentato suicidio o l'autolesionismo, e lo stroke o il TIA. . I dati mostrano che la prescrizione di basse dosi di antidepressivi triciclici resta frequente—almeno in Inghilerra (31.6% delle prescrizioni di tutti gli antidepressivi). Inaspettatamente, basse dosi di antidepressivi triciclici non hanno la più alta hazard ratio per nessuno degli eventi avversi riportati. Tuttavia, per tutte le associazioni riportate, potrebbero ancora essersi verificate importanti interazioni tra fattori ignoti del paziente e farmaco scelto. Certamente, la venlafaxina è usata in genere in pazienti con depressione più grave o più resistente al trattamento. Sia il trazodone che la mirtazapina hanno più probabilità di essere prescritte a pazienti con gravi disturbi del sonno o con agitazione, fattori che di nuovo sono spesso legati a più gravi malattie fisiche. All'aumentare della dose di antidepressivi triciclici, i rischi di mortalità per tutte le cause, cadute, convulsioni e fratture aumentano. Per la maggior parte degli esiti avversi, il periodo di maggior rischio si collocava durante il primo mese dall'inizio della terapia o dalla sua sospensione. Gli autori non hanno guardato alla estensione con la quale la prescrizione di antidepressivi è usata per trattare altri sintomi correlati quali mal di testa, dolore cronico, o disturbi del sonno. Dati i danni potenziali, la decisione di prescrivere ad una persona anziana con depressione non dovrebbe essere presa con leggerezza. Da una prospettiva pratica, l'alto tasso di prescrizione descritto nello studio (almeno il 90%) è degno di nota. Altri dati indicano che i medici di famiglia prescrivono composti psicoattivi sia ad un terzo sia a due terzi dei pazienti che presentano disordini psicologici. È probabile che i medici assegnino la diagnosi di depressione clinica dopo aver prescritto antidepressivi (da soli o in combinazione con trattamenti psicoterapici). Sebbene sembri che la prescrizione sia riservata ai casi più gravi, o a coloro che non hanno risposto ai trattamenti psicoterapici, desideriamo che sia più chiaro che
i farmaci non dovrebbero essere raccomandati come prima linea di trattamento per i disordini depressivi minori, particolarmente nei pazienti anziani .
Il basso tasso di utilizzo di trattamenti non basati su farmaci in questo studio ha importanti implicazioni per

l'interpretazione di questa analisi comparativa. Questi pazienti hanno formato il gruppo di controllo che ha compreso soltanto il 10% dei soggetti disponibili. Un approccio più rilevante dal punto di vista clinico avrebbe potuto essere l'utilizzo di queste persone che avevano ricevuto SSRI come gruppo di controllo (il 55% del campione), poiché questo gruppo è più coerente con altre linee guida standard per persone con depressione almeno moderatamente severa. Studi futuri da questo database, ed altre ampie risorse dai servizi sanitari, potrebbero essere clinicamente più utili se scegliessero gruppi controllo che siano rappresentativi della pratica clinica tipica.

Per persone anziane con depressione almeno moderatamente grave o con altri predittori di una probabile risposta a farmaco, la prima linea di scelta dovrebbe restare quella degli SSRI che hanno il miglior rapporto beneficio/rischio (soprattutto sertralina ed escitalopram).
Sebbene non sia necessario consultare uno specialista prima di iniziare il trattamento, i medici, compresi quelli di famiglia, devono essere consapevoli delle speciali circostanze che circondano la prescrizione di antidepressivi a persone anziane con depressione (quali comorbilità cerebrovascolari non diagnosticate, frequenza e tipo di eventi avversi che possono essere minacciosi per la vita).
Le persone anziane richiedono un attento monitoraggio degli eventi avversi, attraverso informazioni (ai pazienti e a coloro che se ne prendono cura) circa i rischi di cadute, stato confusionale, agitazione e aumento delle idee suicidarie.
Gli anziani devono anche essere avvisati che gli eventi avversi sono più comuni nelle prime settimane di trattamento. Per questo motivo, i pazienti dovrebbero essere monitorati almeno settimanalmente nel primo mese e di nuovo quando il farmaco viene sospeso.
Indipendentemente dalla gravità della depressione o dalla prescrizione di farmaci, tutti i pazienti dovrebbero avere un adeguato supporto psicologico e consigli circa gli interventi comportamentali—in particolare quelli tesi ad incrementare la loro attività quotidiana e a migliorare i loro pattern di sonno.

Fonti:

1.Coupland C et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. BMJ 2011; 343: d4551
2. Ian B Hickie. Antidepressants in elderly people. Careful monitoring is needed for adverse effects, particularly in the first month of treatment. BMJ 2011; 343: d4660

Commento di Patrizia Iaccarino

Più volte su questa testata ci siamo interessati degli eventi avversi degli antidepressivi. Da questo lavoro un nuovo monito contro la "facile" prescrizione di farmaci nelle forme meno gravi di depressione nei pazienti anziani, e ad una maggiore attenzione al monitoraggio dei numerosi eventi avversi, ancor più frequenti negli anziani per le loro comorbilità, spesso anche misconosciute.

Referenze

http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=1525
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=3896
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4501
http://www.pillole.org/public/aspnuke/pdf.asp?print=news&pID=4531
http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4923