



Già da qualche anno nell'occhio del ciclone per l'indicazione pediatrica, i farmaci contro il male di vivere sono di nuovo in discussione. Qual è la loro effettiva utilità?

Antidepressivi: una lunga storia

DI **MARIA ROSA LUPPINO**,
DIPARTIMENTO CLINICO
E SPERIMENTALE DI MEDICINA
E FARMACOLOGIA, UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI DI MESSINA;
SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA

Ldubbi e le incertezze in merito al profilo di sicurezza, ma anche di efficacia, degli antidepressivi di ultima generazione (Ssri) sono stati recentemente alimentati dalla pubblicazione in letteratura di diversi lavori, ripresi in seguito da alcuni periodici di ampia diffusione. Le questioni in discussione sono diverse e molto rilevanti sia per chi si occupa di appropriatezza

prescrittiva a vari livelli sia per chi riceve una diagnosi di depressione o di un disturbo a essa correlato con relativa prescrizione di un Ssri: gli antidepressivi aumentano il rischio di suicidio? Sono efficaci nel trattamento della depressione? La letteratura scientifica è riuscita a dare risposte univoche? A fronte di un'efficacia e sicurezza controverse, il consumo degli antidepressivi

vi di ultima generazione gode di ottima salute: secondo il *Rapporto nazionale sull'uso dei farmaci in Italia* (1), la classe terapeutica degli Ssri continua a far registrare un aumento delle quantità prescritte (+ otto per cento DDD, *Defined Daily Dose*) collocandosi al primo posto tra i farmaci per il sistema nervoso centrale e coprendo circa un quarto della spesa totale per farmaci del Ssn. Il principio attivo maggiormente prescritto nel 2006 è stato la paroxetina.

**WARNING
PER I PAZIENTI PEDIATRICI**

L'impiego degli Ssri nei pazienti pediatrici e negli adolescenti è stato oggetto di numerose revisioni e comunicati ufficiali da parte delle agenzie regolatorie a partire dal 2003. Nel giugno 2003, infatti, in seguito alla segnalazione di reazioni avverse gravi tra cui 16 casi di suicidio in pazienti pediatrici in trattamento con paroxetina, sia l'Agenzia britannica (Mhra) sia quella statunitense (Fda) hanno avviato un processo di revisione degli studi clinici relativi a questo principio attivo (2). Le conclusioni della revisione sulla paroxetina hanno evidenziato un rapporto beneficio/rischio negativo nei pazienti di età inferiore ai 18 anni, nei quali il farmaco è stato ufficialmente controindicato (3). Secondo la revisione dei dati clinici, nella depressione maggiore la paroxetina non si è dimostrata più efficace del placebo e, inoltre, tra i pazienti in trattamento attivo è stato rilevato un

aumento del rischio di comportamenti autolesivi o suicidari da 1,5 a 3,2 volte maggiore rispetto al non trattamento. In Italia il ministero della Salute ne ha dato comunicazione agli operatori sanitari nel dicembre del 2003, ricordando che la paroxetina non è autorizzata nei pazienti pediatrici (4).

Le nette conclusioni delle due agenzie hanno dato l'avvio a un processo di rivalutazione delle evidenze cliniche su tutti gli Ssri, prima, e in seguito sull'intera classe terapeutica degli antidepressivi (5). Il *Black box warning* dell'Fda, ossia l'avvertenza di livello più elevato utilizzata in Usa in merito al rischio da farmaci, è arrivato nell'ottobre del 2004 quando l'impiego di tutti gli antidepressivi è stato formalmente controindicato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni alla luce di evidenze ben precise (6): 24 studi clinici randomizzati controllati versus placebo, con una durata variabile tra le quattro e le sedici settimane, condotti su un totale di 4.400 pazienti pediatrici affetti da depressione maggiore o da altri disturbi psichiatrici.

In questa popolazione, la revisione dell'Fda ha rilevato che il rischio di comportamenti e ideazione suicidaria era del quattro per cento tra i soggetti in trattamento con antidepressivi rispetto al due per cento con placebo. In Europa, l'Emea, un paio di mesi dopo, si è allineata a quanto rilevato dall'Fda e lo ha confermato ancora una volta nell'aprile 2005 (7).

**PAZIENTI ADULTI: INCERTEZZE
SU SICUREZZA ED EFFICACIA**

La revisione dei dati clinici a supporto della sicurezza degli antidepressivi nei pazienti adulti è iniziata anche questa volta in Usa, nel luglio 2005, e sembra ricalcare quanto accaduto nella fascia di età pediatrica. Nel 2006, infatti, il primo alert dell'Fda ha riguardato la paroxetina impiegata nei pazienti adulti di età 18-24 anni. In questo caso le evidenze provenivano da una metanalisi condotta su 8.958 pazienti adulti trattati con il farmaco vs 5.953 randomizzati a placebo, nella quale l'incidenza di comportamenti suicidari è stata del 2,19 per cento nel braccio interventistico versus lo 0,92 per cento con placebo. L'Fda ha esteso il warning a tutta la classe degli antidepressivi nel maggio 2007 (9) confermando l'aumento del rischio nei pazienti di 18-24 anni sulla base di una revisione molto più ampia che ha incluso 295 studi versus placebo su un totale di 77.000 pazienti con depressione maggiore o altri disturbi psichiatrici.

L'aumento del rischio è stato evidenziato soprattutto all'inizio del trattamento (primi due mesi) mentre, data la breve durata degli studi inclusi nella revisione dell'Agenzia, non è stato possibile esprimersi in merito al profilo di sicurezza nel lungo termine.

A livello europeo, l'Emea non ha rilasciato alcuna comunicazione in merito.

Studio inglese: dubbi sugli antidepressivi [...] secondo un ricercatore funzionerebbero poco più del placebo. Quanto riportato è il titolo di un articolo apparso sul *Corriere della Sera* dell'otto febbraio scorso in cui veniva brevemente descritta la metanalisi di Kirsh *l et al.* pubblicata su *PLoS Medicine* e ripresa più volte dai media. I dati su cui si basava la metanalisi erano 35 studi clinici in doppio cieco su un totale di 5.133 pazienti con depressione unipolare, nei quali quattro antidepressivi di nuova generazione sono stati confrontati a placebo: fluoxetina, venlafaxina, nefazodone (non più in commercio in Italia) e paroxetina. Gli studi clinici, pubblicati e non pubblicati in letteratura, erano quelli preregistrati, cioè i lavori presentati tra il 1987 e il 1999 dalle ditte farmaceutiche all'Fda per ottenere l'autorizzazione all'immis-

**GLI UNICI DUE PRINCIPI ATTIVI AUTORIZZATI
NELLA POPOLAZIONE PEDIATRICA**

Fluoxetina	Bambini e adolescenti >8 anni: episodi di depressione maggiore da moderata a grave, se la depressione non risponde alla terapia psicologica dopo quattro-sei sedute. La terapia antidepressiva deve essere offerta a un bambino o a un giovane con depressione da moderata a grave solo in combinazione con una terapia psicologica.
Sertralina	Trattamento dei disturbi ossessivo compulsivi nei pazienti pediatrici (6-12 anni) e negli adolescenti (13-17 anni). Prima di prescrivere questo medicinale a pazienti in età pediatrica la diagnosi deve essere confermata da uno specialista in neuropsichiatria infantile o presso una struttura ospedaliera o universitaria o servizi territoriali con competenza di neuropsichiatria infantile.



sione in commercio per i loro principi attivi. I risultati della metanalisi hanno evidenziato che la risposta al trattamento non veniva influenzata né dal tipo di antidepressivo utilizzato né dalla durata della terapia. L'unico fattore correlato al miglioramento della sintomatologia depressiva è risultato il grado di severità della depressione, dunque l'efficacia della terapia era significativa dal punto di vista clinico solo nei pazienti estremamente depressi. La correlazione tra la severità della patologia e l'efficacia degli antidepressivi, tuttavia, è stata attribuita alla diminuzione della risposta al placebo piuttosto che a un aumento dell'effetto del farmaco.

ANCORA CRITICITÀ: LA PUBBLICAZIONE SELETTIVA DEGLI STUDI

Le conclusioni della metanalisi pubblicata su *PLoS Medicine* sono state ampiamente criticate, anche da una delle ditte produttrici di antidepressivi che ha definito non corretti i risultati cui sono giunti i ricercatori. Paradossalmente la non correttezza dei risultati è stata ascritta al non avere riportato tutti i dati disponibili. Quando si parla di evidenze cliniche, non solo sugli antidepressivi, non è da sottovalutare la questione della pubblicazione selettiva dei *clinical trial* ossia la tendenza a pubblicare solo gli studi i cui risultati sono positivi a discapito di quelli negativi. A questo proposito, a gennaio scorso su *N Engl J Med* è stato pubblicato un confronto tra il numero degli studi clinici su 12 antidepressivi presenti nel database dell'FDA e quanti di questi studi erano stati effettivamente pubblicati in letteratura.

In Usa, le ditte farmaceutiche che intendono richiedere l'autorizzazione alla commercializzazione per un loro farmaco hanno l'obbligo di registrare nel database dell'agenzia regolatoria tutti gli stu-

di che ne supportino l'efficacia e la sicurezza. I dati immessi vengono successivamente analizzati da funzionari dell'FDA che danno un giudizio sull'esito di ogni singolo studio.

Sul totale dei 74 studi presenti nella banca dati dell'FDA, il 31 per cento (23 studi su 3.449 pazienti) non è mai stato pubblicato in letteratura. Valutando gli studi in funzione del giudizio dell'FDA sui risultati dei lavori stessi, 22 studi considerati non favorevoli al farmaco da parte dell'agenzia regolatoria non sono mai stati pubblicati mentre nel caso di 11 studi i risultati sono stati pubblicati in modo tale da far sembrare positivi gli esiti ottenuti. Considerando solo quanto effettivamente presente in letteratura, nel 94 per cento degli studi pubblicati i risultati erano positivi rispetto a una percentuale del 51 per cento rilevata dall'analisi dell'FDA (10).

Sembra lecito, a questo punto chiedersi come sia possibile fare il punto sulla potenziale efficacia o tossicità dei farmaci, in questo caso di principi attivi in commercio da decenni, se diventa molto difficile accedere a tutti i dati disponibili (11). Il problema della pubblicazione selettiva degli studi sugli antidepressivi, infatti, era già stato messo in evidenza da una revisione sistematica (12) pubblicata nel 2003. Su un totale di 42 studi presentati all'Agenzia svedese nel periodo 1989-1994, per ottenere l'autorizzazione al commercio di cinque Ssri, 21 hanno evidenziato risultati non favorevoli al farmaco; solo cinque di essi però sono stati pubblicati in letteratura (11).

In questo contesto si inseriscono le raccomandazioni delle Agenzie regolatorie di non utilizzare i farmaci antidepressivi nei pazienti pediatrici e adolescenti e, nel caso dei soggetti adulti (età 18-24 anni), di essere consapevoli del rischio di comportamenti o pensieri suicidari che si possono verificare soprattutto all'inizio della terapia o in corrispondenza di modifiche della dose somministrata. In questo senso diventa essenziale un costante e attento monitoraggio della sintomatologia (peggioramento della depressione, irritabilità/irrequietezza, insonnia, attacchi di panico, iperattività, pensieri o tentativi suicidari) da parte del paziente stesso, di

Bibliografia

1. *L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale OsMed anno 2006.*
2. *Fda statement regarding the anti-depressant Paxil for pediatric population.* www.fda.gov
3. *Department of Health, Press Release.* www.mca.gov.uk
4. *Nota informativa importante del ministero della Salute. Paroxetina.* www.ministerosalute.it/dettaglio/pdfFocus.jsp?area=medicinali&colore=3&id=110
5. *Fda Public health advisory, March 2004.* www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2004/safety04.htm
6. *Fda Public health advisory October 15 2004.* www.fda.gov/cder/drug/antidepressants/SSRIP_HA200410.htm
7. *Emea Press release, 9 December 2004.* www.emea.eu.int
8. *Medwatch – May 2006. Safety information Alerts Paxil (paroxetine).* www.fda.gov/medwatch/safety/2006/safety06.htm#paxil
9. *Fda news, May 2 2007. Fda proposes new warnings about suicidal thinking, behavior in young adults who take antidepressant medications.* www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01624.htm
10. Kirsch I. et al. *Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration.* *PLoS Medicine* 2008; 5: 260-8.
11. Lenzer J., Brownlee S. *An untold story? BMJ* 2008; 336: 532-4.
12. Melander H. et al. *Evidence b(i)ased medicine-selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications.* *BMJ* 2003; 326: 1171-3.

chi se ne prende cura e soprattutto del medico curante. Da evitare, sicuramente la brusca interruzione del trattamento che potrebbe determinare l'insorgenza della "sindrome da sospensione" che può essere evitata con la riduzione graduale della posologia.