Gli antidepressivi dovrebbero essere usati per il disturbo depressivo maggiore?

Janus Christian Jakobsen [1,2,3],Christian Gluud [1] , Irving Kirsch [4]

BMJ Evidence Based Medicine Month 2019 volume 0 number 0

1. The Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research , Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Danimarca
2. Dipartimento di Cardiologia, Ospedale Holbaek, Holbaek, Danimarca
3. Dipartimento di ricerca sanitaria regionale, Facoltà di scienze della salute, Università della Danimarca meridionale, Danimarca
4. Program in Placebo Studies, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts , USA

Corrispondenza al Dr Janus Christian Jakobsen, The Copenhagen Trial Unit, Center for Clinical Intervention Research, Copenhagen 2100, Danimarca; janusjakobsen@mac.com

Estratto

Contesto: L' OMS stima che il disturbo depressivo maggiore colpisca oltre 300 milioni di persone a livello globale, rendendo la depressione la principale causa di disabilità in tutto il mondo. Gli antidepressivi sono comunemente usati per trattare la depressione.

Obiettivo: Lo studio mirava a fornire un aggiornamento delle prove sugli effetti degli antidepressivi rispetto al placebo. Gli antidepressivi devono essere usati negli adulti con disturbo depressivo maggiore?

Selezione dello studio: Abbiamo cercato la Cochrane Library, la BMJ Best Practice e PubMed fino a giugno 2019 con i termini di ricerca "depressione" e "antidepressivi" indirizzati alle recensioni pubblicate in inglese dal 1990.

Risultati: Diverse recensioni hanno valutato gli effetti degli antidepressivi rispetto al placebo per la depressione. In generale, tutte le recensioni precedenti mostrano che gli antidepressivi sembrano avere effetti statisticamente significativi sui sintomi depressivi, ma la dimensione dell'effetto ha un'importanza discutibile per la maggior parte dei pazienti. Gli antidepressivi sembrano avere effetti benefici minimi sui sintomi depressivi e aumentare il rischio di eventi avversi sia gravi che non gravi.

Conclusioni: I benefici degli antidepressivi sembrano essere minimi e possibilmente senza alcuna importanza per il paziente medio con disturbo depressivo maggiore. Gli antidepressivi non devono essere usati negli adulti con disturbo depressivo maggiore prima che prove valide abbiano dimostrato che i potenziali effetti benefici superano gli effetti dannosi.

Fonti e criteri di selezione: Due investigatori (JCJ e CG) hanno scansionato in modo indipendente la Cochrane Library, BMJ Best Practice e PubMed fino a giugno 2019 con i termini di ricerca "depressione" e "antidepressivi" indirizzati a narrativa e revisioni sistematiche pubblicate in inglese dal 1990. Abbiamo incluso tutte le recensioni che valutano i benefici e danni di qualsiasi antidepressivo rispetto al placebo negli adulti. Abbiamo inoltre cercato i riferimenti degli articoli identificati e, ove pertinente, abbiamo incluso raccomandazioni dalle linee guida. Non abbiamo pubblicato un protocollo prima di eseguire la ricerca in letteratura, il che è una limitazione.

Introduzione

L'OMS stima che il disturbo depressivo maggiore colpisca oltre 300 milioni di persone a livello globale, rendendo il disturbo la principale causa di disabilità in tutto il mondo. [1] La prevalenza nel corso della vita del disturbo depressivo maggiore è compresa tra il 10% e il 20%. [2-3] Gli antidepressivi sono comunemente usati per trattare la depressione. Forniamo una revisione narrativa delle prove sugli effetti degli antidepressivi rispetto al placebo nei pazienti con una diagnosi primaria di disturbo depressivo maggiore. Non consideriamo gli effetti degli antidepressivi nei pazienti con un disturbo somatico primario o gli effetti degli antidepressivi per altri disturbi rispetto al disturbo depressivo maggiore.

Come viene diagnosticato il disturbo depressivo maggiore?

La diagnosi di disturbo depressivo maggiore nella pratica clinica si basa sulla presenza di alcuni sintomi in base ai criteri diagnostici delineati nel Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, Quinta edizione (DSM-5) o Classificazione Internazionale delle Malattie 10^ revisione. [4-5] Queste due serie di criteri diagnostici sono ampiamente comparabili. La diagnosi di depressione così come definita da questi criteri diagnostici non si basa su alcun quadro eziologico o fisiopatologico. La valutazione secondo i criteri diagnostici potrebbe essere supportata da un colloquio strutturato, come l'intervista neuropsichiatrica mini-internazionale o l'intervista clinica strutturata per DSM. [6-7] La conduzione di queste interviste può richiedere 15–60 minuti. Non ci sono test oggettivi e nessun test di laboratorio (ad es. Esami del sangue, scansioni MRI) per la depressione o per convalidare la diagnosi.

Antidepressivi

L'uso di antidepressivi è considerevole, specialmente nel mondo occidentale, ed è in aumento in diversi paesi. [8] I dati del National Health and Nutrition Examination Survey pubblicati nel 2017 hanno mostrato che nel periodo 2011-2014 circa una persona su otto di età pari o superiore a 12 anni negli Stati Uniti ha riferito di aver assunto antidepressivi nel mese precedente. [9] L'uso di antidepressivi è aumentato di quasi il 65% in un arco di tempo di 15 anni, [9] e oltre il 60% delle persone negli Stati Uniti che assumono antidepressivi li assumono da più di 2 anni. [9] Gli antidepressivi per il disturbo depressivo maggiore, da soli o in combinazione con la psicoterapia, sono raccomandati dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE), dall'American Psychiatric Association, nonché dalle linee guida. [10-16] Inoltre, psichiatri e medici di medicina generale di tutto il mondo usano abitualmente antidepressivi nel trattamento della depressione.

Esistono diversi antidepressivi (vedi riquadro 1). [17] Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) sono la classe di antidepressivi più prescritta e sono spesso un trattamento di prima linea per la depressione. [18]

Riquadro 1

Tipi di antidepressivi

- Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (ad es. Citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina).
- Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina (ad es. Venlafaxina, duloxetina e milnacipran).
- Antidepressivi triciclici (ad es. Amitriptilina, imipramina e nortriptilina).
- Antidepressivi atipici (ad es. Mirtazapina, agomelatina e bupropione).
- Inibitori delle monoaminossidasi (ad es. Isocarbossazide e fenelzina).

Quanta differenza dovrebbero fare gli antidepressivi?

L'effetto degli antidepressivi sulla depressione è, negli studi clinici, il più delle volte misurato valutando l'effetto sulla gravità dei sintomi depressivi su una scala, come la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) da 17 elementi (range 0–52 punti). L'HDRS è la scala di valutazione della depressione più comunemente usata ed è la scala raccomandata dagli psichiatri di tutto il mondo. NICE in precedenza aveva suggerito che una differenza di tre punti sull'HDRS o una differenza media standardizzata (SMD) 0,5 soddisfacevano i criteri di significatività clinica (differenza minimamente importante). [19] NICE non presenta più queste soglie di rilevanza clinica sul loro sito Web e queste soglie sono state criticate. Tuttavia, queste soglie sono state utilizzate da diversi studi per valutare gli effetti degli antidepressivi. [20-21] Inoltre, la soglia di SMD 0,5 è stata originariamente proposta da Cohen (come

minimo per un effetto "moderato") ed è stata utilizzata come differenza minimamente importante in numerosi studi tra specialità mediche. [22]

Le soglie sopra menzionate suggerite da NICE non erano basate empiricamente e sono presumibilmente troppo piccole. [23] Uno studio ha dimostrato che una differenza media SSRI-placebo fino a tre punti sull'HDRS corrisponde a un giudizio clinico di "nessun cambiamento" nelle condizioni della persona. [23] Sulla base di questi dati, è stato raccomandato un criterio più rigoroso di significatività clinica. [24] Pertanto, i rating clinici globali di "miglioramento minimo" corrispondono a circa una variazione di sette punti sull'HDRS [23] o un SMD di 0,875. Questi sono stati proposti come soglie derivate empiricamente per una differenza minimamente importante. [24] Va tuttavia notato che queste soglie derivate empiricamente non forniscono necessariamente una stima precisa di ciò che i pazienti considerano il più piccolo effetto utile degli antidepressivi.

Tuttavia, queste soglie suggerite per l'importanza clinica devono essere prese in considerazione quando si interpretano i risultati delle revisioni sulla depressione; come accennato, tutte le prove disponibili mostrano che una differenza, ad esempio, di due punti HDRS deve essere considerata come un effetto minimo ed è presumibilmente non rilevabile dal paziente medio con depressione. [23] Tuttavia, sebbene le prove disponibili (basate sulle scale di valutazione disponibili) dimostrino che l'effetto *medio* sui sintomi depressivi è minimo, teoricamente e nella pratica clinica alcuni pazienti potrebbero trarre notevoli benefici dagli antidepressivi. Tuttavia, se l' effetto *medio* è minimo e vicino allo zero e alcuni pazienti beneficiano in modo significativo degli antidepressivi, allora ci deve essere una proporzione comparabile di pazienti che sono significativamente danneggiati dagli antidepressivi, altrimenti l'effetto mediato non sarebbe vicino allo zero. Inoltre, non abbiamo identificato nessuno studio che identifichi chiaramente chi risponderà agli antidepressivi e chi no.

I trialisti spesso dicotomizzano la scala HDRS, ovvero trasformando il punteggio HDRS tra 0 e 52 in un punteggio binario, ad esempio quando i responder vengono confrontati con i non responder in base a un criterio di miglioramento ≥50% sull'HDRS (sì / no) . Tuttavia, diverse pubblicazioni hanno dimostrato che tale trasformazione di dati continui in due gruppi (dicotomizzazione) è problematica a causa di numerosi limiti metodologici della dicotomizzazione e la dicotomizzazione ha dimostrato di produrre risultati distorti. [25-26] Inoltre, una persona che migliora di ≥50% viene chiamata responder, mentre una persona che migliora del 49% viene definita non-responder, gonfiando così l'apparente differenza tra questi pazienti. [26] Al contrario, una persona che migliora di ≥50% è classificata come la stessa di una persona i cui sintomi scompaiono completamente e uno con un miglioramento del 49% è considerato uguale a una persona che non mostra alcun miglioramento.

Dipenderà dalla modalità di distribuzione dei dati, ma anche se una percentuale maggiore di partecipanti attraversa il punto di interruzione arbitrario nel gruppo antidepressivo (che ha un punteggio HDRS medio leggermente inferiore rispetto al gruppo di controllo) rispetto al gruppo di controllo (spesso HDRS sotto 8 per la

remissione e riduzione del 50% dell'HDRS per la risposta), l'effetto misurato sull'HDRS potrebbe essere ancora limitato a pochi punti HDRS (ad es. 3 punti HDRS) o meno. Se i dati vengono distribuiti in modo diverso o vengono scelti altri punti di interruzione, una differenza "vera" tra due gruppi potrebbe non essere rilevata durante la valutazione di questi risultati dicotomizzati. Quindi, quando si valutano tali risultati dicotomizzati, esiste un rischio considerevole di sopravvalutare i benefici, ma esiste anche il rischio di non rilevare un effetto "vero". Pertanto, i risultati degli esiti dicotomizzati, come "risposta" o "remissione", non dovrebbero essere usati per valutare la significatività statistica o clinica e dovrebbero essere interpretati con cautela.

L'HDRS è stato messo in discussione come una "scala di intervallo", ovvero che la distanza tra due punti consecutivi è la stessa ovunque ci si trovi sulla scala. [27] Va anche notato che quando si utilizzano altre scale di valutazione (ad es. Beck Depression Inventory, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, Hamilton six-item scale), i risultati corrispondono ai risultati HDRS, vale a dire risultati statisticamente significativi con discutibile importanza per il paziente medio. [28] È possibile che l'HDRS debba essere considerato un dato in scala ordinale in cui la distanza tra due punti consecutivi non può essere considerata uguale alla differenza tra due punti consecutivi altrove sulla scala.[27] È stato affermato che l'HDRS presenta difetti psicometrici e concettuali.[29] Di conseguenza, si può sostenere che non è nemmeno possibile valutare la rilevanza clinica di un determinato punteggio HDRS e che la base di prove è quindi sostanzialmente imperfetta a causa della dipendenza dall'HDRS. Nuovi studi che utilizzano scale di esito clinicamente più rilevanti, oltre a progetti migliori, sarebbero necessari per dimostrare che gli antidepressivi offrono più benefici che danni prima che gli antidepressivi debbano essere usati nel trattamento della depressione.

In sintesi, è della massima importanza considerare la rilevanza clinica dei risultati statisticamente significativi quando si valutano gli effetti degli antidepressivi e valutare le dimensioni degli effetti sulla base di punteggi non dicotomizzati.

Quanto sono buoni gli antidepressivi?

Diverse recensioni hanno valutato gli effetti degli antidepressivi rispetto al placebo per la depressione. [30] Tutte queste recensioni precedenti mostrano che gli antidepressivi hanno effetti statisticamente significativi sui sintomi depressivi. La stragrande maggioranza delle recensioni precedenti erano revisioni non sistematiche (secondo le voci di segnalazione preferite per revisioni sistematiche e meta-analisi (PRISMA), ovvero revisioni narrative. [31] Nei paragrafi seguenti descriveremo due delle revisioni sistematiche più grandi e pubblicate di recente. [31]

Nel 2017 abbiamo pubblicato una revisione sistematica (secondo PRISMA) in cui sono stati cercati tutti i database pertinenti, sono stati sistematicamente valutati gli effetti sia benefici che dannosi ed è stata eseguita una valutazione predefinita del significato clinico degli antidepressivi. [28] Tale recensione ha rilevato, come hanno

dimostrato tutte le altre recensioni precedenti, che gli SSRI rispetto al placebo hanno avuto un effetto statisticamente significativo sui sintomi depressivi. [28] La dimensione dell'effetto degli SSRI (1,94 punti HDRS, IC al 95% da -2,50 a -1,37; o da -0,23 SMD, IC al 95% da -0,31 a -0,14) era, tuttavia, al di sotto della soglia predefinita per il significato clinico (il summenzionato criterio NICE) e tutt'altro che un "miglioramento minimo" (ad esempio, un cambiamento di sette punti sull'HDRS o un SMD di 0,875).

I pochi studi che hanno valutato gli effetti a lungo termine hanno mostrato che tali effetti sembravano persino inferiori a quelli a breve termine. Non c'erano quasi dati sul comportamento suicidario o sulla qualità della vita. Abbiamo scoperto che gli SSRI hanno aumentato significativamente il rischio di eventi avversi sia gravi che non gravi. Tutti gli studi inclusi nella revisione erano ad alto rischio di parzialità, quindi c'è un grande rischio che i risultati della revisione sopravvalutino gli effetti benefici e sottostimino gli effetti dannosi degli SSRI. [32-34] Abbiamo concluso che gli effetti dannosi degli SSRI sembrano superare i possibili piccoli effetti benefici. La nostra Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation (GRADE) assessment della certezza dell'evidenza: certezza molto bassa.

Una grande meta-analisi di rete è stata recentemente pubblicata su *The Lancet*. [35] Gli autori hanno incluso studi controllati verso placebo e testa a testa di 21 antidepressivi comunemente usati, incluso SSRIsBox 2. Gli autori hanno registrato tutti gli esiti il più vicino possibile a 8 settimane, cioè sono stati valutati solo i risultati a breve termine. Gli autori hanno anche valutato “l'accettabilità" (interruzione del trattamento misurata dalla percentuale di pazienti che si sono ritirati per qualsiasi motivo) e dalla percentuale di pazienti che hanno abbandonato precocemente a causa di eventi avversi, ma questi risultati sono difficili da interpretare clinicamente: i pazienti potrebbero, ad esempio, continuare a prendere antidepressivi anche se si verificano gravi effetti avversi.

Né eventi avversi gravi né non gravi sono stati valutati nella meta-analisi della rete. I risultati relativi ai benefici erano praticamente identici alle recensioni precedenti e hanno mostrato che gli antidepressivi complessivamente rispetto al placebo sembravano ridurre i sintomi depressivi con un effetto statisticamente significativo (SMD 0,30, intervallo di credibilità del 95% da 0,26 a 0,34). Una tale dimensione di effetto è presumibilmente senza alcuna rilevanza clinica. [24] La gravità della depressione al basale era elevata (HDRS 25,7). Una grande limitazione della revisione era che solo il 18% degli studi inclusi era valutato a basso rischio di parzialità, quindi c'è un grande rischio che i risultati della revisione sopravvalutassero gli effetti benefici e sottostimassero gli effetti dannosi degli antidepressivi. [32-34] La nostra valutazione GRADE sulla certezza delle prove: certezza molto bassa.

Come accennato, molte altre recensioni sono state pubblicate generalmente confermando che gli antidepressivi hanno effetti statisticamente significativi, ma solo alcune di queste recensioni hanno valutato il significato clinico dei risultati della

revisione. Tuttavia, se le stime degli effetti delle recensioni precedenti sono correlate, ad esempio, ai criteri NICE (vedere la sezione "Quanta differenza dovrebbero fare gli antidepressivi?"), le recensioni precedenti confermano che gli antidepressivi hanno generalmente effetti benefici minimi sui sintomi depressivi. Anche se non ci sono prove valide che dimostrino effetti benefici degli antidepressivi per la depressione, non possiamo escludere che le prove mostrino effetti benefici per condizioni diverse dal disturbo depressivo maggiore.

Limitazioni delle prove attuali per gli antidepressivi

Il limite principale di tutte le prove disponibili sugli effetti degli antidepressivi è che la maggior parte degli studi precedenti che hanno valutato gli effetti degli antidepressivi ha avuto un rischio elevato o poco chiaro di errore. [28 33-35] Anche se gli studi clinici hanno utilizzato il placebo, a causa di eventi avversi facilmente riconoscibili nel gruppo sperimentale e mancanza di effetti avversi nei gruppi di controllo, alcuni pazienti potrebbero essere in grado di capire se hanno ricevuto un antidepressivo o un placebo, che potrebbe compromettere l'accecamento e quindi la valutazione valida dei sintomi soggettivi. Prove a rischio elevato o poco chiaro di errore tendono a sopravvalutare i benefici e sottostimare i danni. [30 32-34 36-41] Nonostante i pregiudizi che gonfiano gli effetti benefici dei risultati della revisione, mostrano ancora solo differenze trascurabili tra antidepressivi e placebo sui sintomi depressivi, e l'effetto "vero" degli antidepressivi potrebbe non essere statisticamente significativo.

La base di prove per gli antidepressivi è anche limitata dalla bassa generalizzabilità dovuta all'inclusione di pazienti altamente selezionati. I risultati di un ampio studio condotto in un contesto clinico (lo studio Alternated Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR * D)) hanno mostrato che il 77,8% dei pazienti nello studio STAR * D sarebbe stato escluso dagli studi clinici convenzionali. [42] I pazienti in questo studio hanno mostrato un basso miglioramento dell'HDRS di 6,6 punti dopo 3 mesi di trattamento con un SSRI, rispetto a un miglioramento medio di 14,8 punti dell'HDRS negli studi convenzionali di confronto che, come lo studio STAR * D, non includono i controlli placebo. [43] Questi dati indicano che, in ambito clinico, il beneficio degli antidepressivi è basso e che i criteri di esclusione tipicamente utilizzati negli studi clinici randomizzati portano a stime di effetto gonfiate.

Coinvolgimento dell’industria nella ricerca e possibili implicazioni

Lundh *et al.* [39] hanno dimostrato che il coinvolgimento del settore da parte dell'azienda manifatturiera porta a risultati e conclusioni più favorevoli rispetto alla

sponsorizzazione da parte di altre fonti. Studi sponsorizzati dall'industria hanno mostrato più spesso benefici, rischio relativo (RR) 1,27 (IC 95% da 1,17 a 1,37) e conclusioni più spesso favorevoli, RR 1,34 (IC 95% da 1,19 a 1,51). [39]

Ebrahim *et al.* [30] hanno identificato 185 meta-analisi ammissibili valutando gli effetti di diversi antidepressivi e nelle meta-analisi tra cui un autore era un dipendente del produttore del farmaco valutato, queste avevano 22 volte meno probabilità di avere dichiarazioni negative sul farmaco rispetto ad altre meta-analisi.

La summenzionata revisione sistematica che valuta gli effetti degli SSRI (vedere la sezione "Quanto sono buoni gli antidepressivi?") Ha anche concluso che la stragrande maggioranza degli studi inclusi (39 su 43 studi) con dati utili erano ad alto rischio di errore per "profitto". [28] Tale revisione non ha riscontrato alcun effetto significativo degli SSRI sull'HDRS nelle sperimentazioni a basso rischio di distorsione "a scopo di lucro", mentre gli effetti benefici erano statisticamente significativi nelle sperimentazioni a rischio elevato o poco chiaro di distorsione "a scopo di lucro". [28]

Poiché una parte sostanziale della ricerca sugli antidepressivi è soggetta a "pregiudizi a scopo di lucro", i risultati dei risultati precedenti probabilmente sovrastimano i benefici e sottostimano i danni. [30-39] Questo deve essere preso in considerazione quando si interpretano i risultati della ricerca disponibili.

Chi trattare?

Una piccola meta-analisi dei dati dei singoli pazienti ha trovato supporto per aumentare i benefici con l'aumentare della gravità della depressione, [20] ma tre meta-analisi dei dati dei singoli pazienti più grande non hanno riscontrato alcun effetto simile degli antidepressivi rispetto al placebo sulla gravità della depressione. [44-46] Altri studi hanno trovato supporto per aumentare i benefici con l'aumentare della gravità della depressione, [21] ma la dimensione degli effetti anche per i pazienti con la depressione più grave era ancora minima. [21] Pertanto, sembra che non vi siano prove chiare a sostegno dell'idea che gli antidepressivi sarebbero di maggiore beneficio nella depressione grave rispetto alla depressione lieve o moderata.

Per quanto tempo trattare?

La maggior parte degli studi e delle recensioni ha valutato solo gli effetti a breve termine (circa 4-8 settimane) degli antidepressivi. Gli effetti a lungo termine degli antidepressivi non sono chiari. Esistono pochissimi dati sugli effetti a lungo termine degli antidepressivi (ad esempio, dopo 1 anno). Una revisione recentemente pubblicata che valuta i risultati dopo 24 settimane ha mostrato che gli effetti a lungo termine degli antidepressivi (SMD 0,34) sembrano piccoli come gli effetti a breve

termine. [47] Una linea guida di pratica clinica del NICE ha mostrato risultati simili (SMD 0,28). [19] È possibile che il trattamento a lungo termine con antidepressivi possa persino peggiorare i risultati. [48] Data l'assenza di prove per i benefici, non vi sono quindi prove a sostegno del trattamento a lungo termine con antidepressivi.

Quali sono i danni?

È stato dimostrato che gli SSRI, gli antidepressivi più comunemente usati, aumentano il rischio di eventi avversi sia gravi che non gravi. [28] Sebbene l'aumento del rischio relativo di un evento avverso grave sia piuttosto elevato, il rischio assoluto di un evento avverso grave è ancora piccolo, finché gli eventi avversi SSRI non considerati gravi sono più comuni. Durante l'uso a lungo termine di SSRI, gli effetti collaterali più preoccupanti sembrano essere problemi gastrointestinali, disturbi del sonno e disfunzioni sessuali, [49] dei quali quest'ultimo, in alcuni pazienti, può essere persistente anche dopo l'interruzione del trattamento. [50] Inoltre, il rischio di difetti alla nascita sembra essere aumentato nei neonati di donne trattate con alcuni SSRI durante la gravidanza. [51]

Gli effetti avversi di altri tipi di antidepressivi diversi dagli SSRI (ad es., Inibitori del reuptake della serotonina-noradrenalina e antidepressivi triciclici (TCA)) non sono accuratamente valutati nelle revisioni sistematiche, ma in teoria possono essere più gravi. Studi non randomizzati, ad esempio, hanno dimostrato che i TCA possono causare convulsioni e morte a causa del rallentamento della conduzione intraventricolare, portando a blocco cardiaco completo o aritmie ventricolari. [49] Inoltre, poiché la base di prove consiste in studi a breve termine, è probabile che le attuali stime degli effetti avversi degli antidepressivi siano sottovalutate. [49] L'attenzione ai risultati di follow-up a breve termine è problematica in generale, poiché una grande percentuale di pazienti riferisce di assumere antidepressivi per anni. [9]

Sintomi di astinenza

I sintomi da astinenza dopo sospensione degli SSRI si verificano in genere entro pochi giorni dall'interruzione del farmaco e durano alcune settimane, anche con una graduale riduzione, ma i sintomi di astinenza possono includere insorgenza tardiva e persistenza più lunga dei disturbi e possono essere facilmente identificati come segni di imminente recidiva. [52] Esistono molte somiglianze tra i sintomi di astinenza associati agli SSRI e i sintomi di astinenza associati agli antidepressivi come la venlafaxina e la duloxetina. [52] Una recensione recentemente pubblicata ha rilevato che una percentuale significativa di persone che manifestano sintomi di astinenza dopo il trattamento con antidepressivi lo fa per più di 2 settimane e che non è raro che

le persone sperimentino la sospensione per diversi mesi.[53] Sintomi da astinenza possono essere alleviati ripristinando il trattamento con l'antidepressivo che ha scatenato i sintomi, e per questo e per molti altri motivi potrebbe essere difficile interrompere l'assunzione di antidepressivi una volta iniziato il trattamento.[52] I sintomi da astinenza potrebbero anche spiegare perché alcuni studi hanno dimostrato che il rischio di recidiva sembra essere ridotto se gli antidepressivi sono assunti invece di sospenderli.[54 55] I sintomi da astinenza potrebbero essere il motivo per cui i pazienti che non assumono gli antidepressivi potrebbero peggiorare rispetto ai pazienti che continuano ad assumerli.

Combinazione di antidepressivi e psicoterapia

Gli antidepressivi in combinazione con la psicoterapia sono raccomandati per il disturbo depressivo maggiore sia dalla NICE che dall'American Psychiatric Association, nonché da altre linee guida.[5 13 14 16 56 57] Una revisione non sistematica ha mostrato che l'aggiunta di antidepressivi alla psicoterapia sembrava avere un effetto statisticamente significativo, ma di nuovo l'effetto era minimo e inferiore ai criteri NICE (SMD 0,35; IC al 95% da 0,24 a 0,45; p <0,001).[10] Al follow-up a lungo termine, non è stata trovata alcuna differenza tra trattamenti psicologici e combinati.[10] Altre due recensioni hanno mostrato risultati simili.[58 59] Gli effetti dell'aggiunta di antidepressivi alla psicoterapia sembrano trascurabili proprio come gli effetti degli antidepressivi usati come unica terapia.

Altre opzioni di trattamento?

Per le persone con depressione, è possibile prendere in considerazione una gamma di opzioni diverse dagli antidepressivi quando si informano i pazienti sulle scelte terapeutiche. Tali opzioni coinvolgono diverse forme di psicoterapia, affrontando questioni sociali e psicologiche, la salute fisica e lo stile di vita. La scelta tra le opzioni di trattamento dovrebbe basarsi su informazioni attente sui benefici e sui danni di ciascuna opzione di trattamento e sulle opzioni di trattamento alternative. Le linee guida internazionali, come primo passo, raccomandano l'istituzione dell'igiene del sonno e l'implementazione di cambiamenti nello stile di vita, come l'adozione di un regolare esercizio fisico,[14 16] smettere di fumare e una dieta sana,[14 16] riduzione del consumo di farmaci che possono abbassare l'umore e affrontare l'uso di sostanze se pertinente[16] — Anche se si deve notare che mancano le prove alla base di questi interventi suggeriti.[60]

Tuttavia, affrontare e riconoscere le cause sociali della depressione dovrebbe in ogni caso far parte della gestione della depressione. La disoccupazione [61] e l'aumento delle difficoltà materiali, quali difficoltà finanziarie, privazioni e povertà, [62] che sono correlate, aumentano il rischio di depressione. Pertanto, la disoccupazione aumenta il rischio di sperimentare condizioni che contribuiscono e perpetuano il disagio psicologico, come povertà relativa, stress finanziario, perdita di controllo personale e autonomia e scarso supporto sociale. [61] Mentre tali determinanti della depressione dovrebbero essere affrontati efficacemente a livello sociale, il loro riconoscimento potrebbe essere importante per l'individuo nel processo di ricerca di modi per alleviare la depressione. È importante sottolineare che l'evidenza indica che una riduzione dei sintomi depressivi potrebbe non essere il singolo risultato più importante per i pazienti, ma piuttosto fattori come la capacità di partecipare alle attività quotidiane e tornare al lavoro. [63 64]

Che tipo di ricerca futura è necessaria?

Sulla base delle prove attuali, gli antidepressivi sembrano offrire più danni che benefici. Dovrebbero essere condotti ampi studi clinici randomizzati a basso rischio di parzialità, incluso l'uso di "placebo attivo" (un placebo corrispondente che produce notevoli effetti avversi che possono convincere la persona in trattamento a ricevere un intervento attivo). Oltre a valutare i sintomi depressivi e la qualità della vita, gli effetti dannosi dovrebbero essere sistematicamente valutati, compreso il follow-up a lungo termine. Tali studi dovrebbero essere alimentati per confermare o rifiutare che gli antidepressivi aumentino il rischio di suicidi, ospedalizzazione, rischio di morte e così via (l'esatta dimensione del campione dipenderà dall'incidenza degli eventi nel gruppo di controllo).

In che modo i pazienti sono stati coinvolti nella creazione di questo articolo?

Abbiamo invitato un paziente che in precedenza aveva sofferto di depressione e ha ricevuto un trattamento sia in regime di ricovero sia in ambulatorio, nonché in cure primarie per contribuire all'articolo. Il paziente ha assunto antidepressivi per 2 anni.

- Il rappresentante del paziente ha specificato che non ci si dovrebbe aspettare che i pazienti con depressione abbiano le capacità per interpretare la validità dei risultati della ricerca. Quindi, se dovesse essere implementato un trattamento per la depressione, allora prove valide e inequivocabili avrebbero dovuto dimostrare che questo intervento offre più benefici che danni.
- Il rappresentante del paziente aveva familiarità con la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) e considerava un piccolo miglioramento (non altrimenti specificato) sull'HDRS di rilevanza rispetto a un trattamento alternativo a condizione che i danni associati al trattamento non superassero il beneficio.

- Dopo aver discusso l'articolo con il rappresentante del paziente, abbiamo incluso ulteriori informazioni sui potenziali effetti avversi degli antidepressivi (vedere la sezione "Quali sono i danni?") E sull'equilibrio tra benefici e rischi.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization (WHO).Depression (fact sheet), 2018.
2. Lim GY, Tam WW, Lu Y , *et al*. Prevalence of depression in the community from 30 countries between 1994 and 2014. Sci Rep 2018;8:2861–61.
3. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL , *et al*. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. JAMA Psychiatry 2018;75:336–46.
4. WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines.
5. American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3rd edn, 2010.
6. First M, Spitzer R, Gibbon M, *et al*. *Structured clinical interview for DSM-IV axis disorders*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1997.
7. Sheehan DV , Lecrubier Y , Sheehan KH , *et al* . The Mini-International neuropsychiatric interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 20):22–33. quiz 34-57.
8. OECD. "Antidepressant drugs consumption, 2000 and 2015 (or nearest year)", in Pharmaceutical sector, OECD Publishing, Paris, 2017.
9. Pratt LA , Brody DJ , Gu Q . *Antidepressant use among persons aged 12 and over: United States, 2011–2014. NCHS data brief, no 283*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 2017.
10. Cuijpers P , van Straten A , Warmerdam L , *et al*. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. Depress Anxiety 2009;26:279–88.
11. Barbateskovic M, Marker S, Jakobsen JC, *et al*. Stress ulcer prophylaxis in adult intensive care unit patients - a protocol for a systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2018;62:744–55.
12. Bauer M, Severus E, Möller H-J, *et al*. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract 2017;21:166–76.
13. Cleare A, Pariante CM, Young AH, *et al*. Evidence-Based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British association for psychopharmacology guidelines. J Psychopharmacol 2015;29:459–525.
14. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, *et al*. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3rd edn. American Psychiatric Association, 2010.

15. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, *et al*. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Can J Psychiatry 2016;61:540–60.
16. Malhi GS,Bassett D, Boyce P, *et al*. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. Aust N Z J Psychiatry 2015;49:1087–206.
17. Hirsch M , Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults, 2017.
18. Marcus SC , Olfson M. National trends in the treatment for depression from 1998 to 2007. Arch Gen Psychiatry 2010;67:1265–73.
19. National Institute for Clinical Excellence. Depression: management of depression. primary and secondary care clinical practice guideline no 23 London: NICE, 2004.
20. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, *et al*. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA 2010;303:47–53.
21. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, *et al*. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. PLoS Med 2008;5:e45.
22. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. J Clin Epidemiol 2003;**56**:395–407.
23. Leucht S, Fennema H, Engel R, *et al*. What does the HAMD mean? J Affect Disord 2013;148:243–8.
24. Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. Cont Clin Trials 2015;43:60–2.
25. Altman DG, Royston P. The cost of dichotomising continuous variables. BMJ 2006;332.
26. Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. Contemp Clin Trials 2007;28:348–51.
27. Tennant P. Antidepressant benefits: Misinferance from ordinal scales? BMJ 2008;336.
28. Jakobsen JC, Katakam KK, Schou A, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. BMC Psychiatr 2017;17:58.
29. Bagby RM, Ryder AG, Schuller DR, *et al*. The Hamilton depression rating scale: has the gold standard become a lead weight? Am J Psychiatry 2004;161:2163–77.
30. Ebrahim S, Bance S, Athale A, *et al*. Meta-Analyses with industry involvement are massively published and report no caveats for antidepressants. J Clin Epidemiol 2016;70:155–63.
31. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al*. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. BMJ 2009;339:b2700.
32. Savović J, Jones HE, Altman DG, *et al*. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2012;157:429–38.

33. Savović J, Turner RM, Mawdsley D, *et al*. Association between Risk-of-Bias assessments and results of randomized trials in Cochrane reviews: the ROBES Meta-Epidemiologic study. Am J Epidemiol 2018;187:1113–22.
34. Wood L, Egger M, Gluud LL, *et al*. Empirical evidence of bias in treatment effect estimates in controlled trials with different interventions and outcomes: meta-epidemiological study. BMJ 2008;336:601–5.
35. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, *et al*. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. The Lancet 2018;391:1357–66.
36. Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, *et al*. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. Int J Epidemiol 2014;43:1272–83.
37. Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F , *et al*. Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. BMJ 2012;344:e1119.
38. Hróbjartsson A, Thomsen ASS, Emanuelsson F, *et al*. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. Can Med Assoc J 2013;185:E201–11.
39. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, *et al*. Industry sponsorship and research outcome. Cochrane Database Syst Rev 2017;2.
40. Nüesch E, Trelle S, Reichenbach S, *et al*. The effects of excluding patients from the analysis in randomised controlled trials: meta-epidemiological study. BMJ 2009;339.
41. Sutton AJ *et al*. Empirical assessment of effect of publication bias on meta-analyses. BMJ 2000;320:1574–7.
42. Wisniewski SR, Rush AJ, Nierenberg AA, *et al*. Can phase III trial results of antidepressant medications be generalized to clinical practice? A STAR*D report. Am J Psychiatry 2009;166:599–607.
43. Kirsch I, Huedo-Medina T, Pigott H, *et al*. *Do outcomes of clinical trials resemble those "real world" patients? A reanalysis of the STAR*D antidepressant data set*. Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice, 2018.
44. Gibbons RD, Hur K, Brown CH, *et al*. Benefits from antidepressants: synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. Arch Gen Psychiatry 2012;69:572–9.
45. Furukawa TA, Maruo K, Noma H, *et al*. Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand 2018;137:450–8.
46. Rabinowitz J, Werbeloff N, Mandel FS, *et al*. Initial depression severity and response to antidepressants v. placebo: patient-level data analysis from 34 randomised controlled trials. Br J Psychiatry 2016;209:427–8.

47. Henssler J, Kurschus M, Franklin J, *et al*. Long-Term acute-phase treatment with antidepressants, 8 weeks and beyond: a systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Psychiatry 2018;79.
48. Fava GA. Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? J Clin Psychiatry 2003;64:123–33.
49. Ferguson JM. Ssri antidepressant medications: adverse effects and tolerability. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001;3:22–7.
50. Farnsworth KD, Dinsmore WW. Persistent sexual dysfunction in genitourinary medicine clinic attendees induced by selective serotonin reuptake inhibitors. Int J STD AIDS 2009;20:68–9.
51. Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, *et al*. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. BMJ 2015;351.
52. Fava GA, Gatti A, Belaise C, *et al*. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: a systematic review. Psychother Psychosom 2015;84:72–81.
53. Davies J, Read J. A systematic review into the incidence severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? Addictive Behaviors 2018.
54. Geddes JR, Carney SM, Davies C, *et al*. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003;361:653–61.
55. Reid S, Barbui C. Long term treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors and newer antidepressants. BMJ 2010;340:c1468.
56. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Depression in adults: recognition and management. Clinical guideline [CG90] Published date: October 2009*, 2016.
57. Parikh SV, Quilty LC, Ravitz P, *et al*. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder. Can J Psychiatry 2016;61:524–39.
58. Karyotaki E, Smit Y, Holdt Henningsen K, *et al*. Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. J Affect Disord 2016;194:144–52.
59. Khan A, Faucett J, Lichtenberg P, *et al*. A systematic review of comparative efficacy of treatments and controls for depression. PLoS One 2012;**7**:e41778.
60. Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, *et al*. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. BMJ Open 2017;**7**:e014820.
61. Crowe L, Butterworth P. The role of financial hardship, mastery and social support in the association between employment status and depression: results from an Australian longitudinal cohort study. BMJ Open 2016;**6**:e009834.
62. Lorant V , Croux C, Weich S, *et al*. Depression and socio-economic risk factors: 7-year longitudinal population study. Br J Psychiatry 2007;190:293–8.

63. Eiring O, Landmark BF, Aas E, *et al*. What matters to patients? A systematic review of preferences for medication-associated outcomes in mental disorders. BMJ Open 2015;**5**:e007848.
64. Rosenblat JD, Simon GE, Sachs GS, *et al*. Factors that impact treatment decisions: results from an online survey of individuals with bipolar and unipolar depression. Prim Care Companion CNS Disord 2018;20.