Antidepressivi e l'effetto placebo

Kirsch Irving

Email: ikirsch@bidmc.harvard.edu

Harward Medical School, Beth Israel Dwaconess Medical CenterBosron MA, USA

Zeitschrift für Psychologie, 2014, 222, pagg. 128-134.

SOMMARIO

Gli antidepressivi dovrebbero funzionare riparando uno squilibrio chimico, in particolare una mancanza di serotonina nel cervello. In effetti, la loro presunta efficacia è la prova principale per la teoria dello squilibrio chimico. Ma le analisi dei dati pubblicati e dei dati non pubblicati nascosti dalle case farmaceutiche rivelano che la maggior parte (se non tutti) dei benefici sono dovuti al'effetto placebo. Alcuni antidepressivi aumentano i livelli di serotonina, altri li diminuiscono e alcuni non hanno alcun effetto sulla serotonina. Tuttavia, mostrano tutti lo stesso beneficio terapeutico. Anche la piccola differenza statistica tra antidepressivi e placebo può essere un effetto placebo potenziato, dato che la maggior parte dei pazienti e dei medici negli studi clinici riesce a rompere il cieco. La teoria della serotonina è vicina quanto qualsiasi teoria nella storia della scienza ad essere stata smentita. Invece di curare la depressione, gli antidepressivi popolari possono indurre una vulnerabilità biologica, rendendo le persone più propense a diventare depresse in futuro.

Il 26 febbraio 2008, un articolo sugli antidepressivi che io e i miei colleghi abbiamo scritto è stato pubblicato sulla rivista PLoS Medicine (Kirsch et al., 2008). Quella mattina mi sono svegliato scoprendo che il nostro articolo era la storia della prima pagina di tutti i principali quotidiani nazionali del Regno Unito. Qualche mese dopo, Random House mi ha invitato ad espandere l'articolo in un libro, intitolato *The Emperor's New Drugs: Exploding the Antidepressant Myth* , che da allora è stato tradotto in francese, italiano, giapponese, polacco e turco (Kirsch, 2009). Due anni dopo, il libro, e le ricerche in esso riportate, furono l'argomento di una storia di copertina di cinque pagine nell'influente rivista di notizie americana, *Newsweek*. E 2 anni dopo, è stato al centro di un segmento di 15 minuti su *60 Minutes*, il programma di notizie televisive più votato d'America. In qualche modo, ero stato trasformato, da un mite professore universitario in un supereroe dei media - o super cattivo, a seconda di chi mi ha chiamato. Cosa avevamo fatto io e i miei colleghi per giustificare questa trasformazione?

Per rispondere a questa domanda, dobbiamo tornare al 1998, quando un ex studente laureato, Guy Sapirstein e io abbiamo pubblicato una meta analisi sugli antidepressivi in un giornale online dell'American Psychological Association (Kirsch & Sapirstein, 1998). Quando erano recenti, le meta-analisi erano alquanto controverse e il nostro articolo era accompagnato da un avvertimento editoriale in tal senso - non diversamente dall'avvertimento suicida che la Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti richiede per gli antidepressivi. Ma ora le meta-analisi sono pubblicate in tutte le principali riviste mediche, dove sono ampiamente considerate il modo migliore e più affidabile per dare un senso ai dati da studi con risultati diversi e talvolta contrastanti.

Quando Sapirstein e io abbiamo iniziato la nostra analisi dei dati della sperimentazione clinica sugli antidepressivi, non eravamo particolarmente interessati agli antidepressivi. Invece, eravamo interessati a capire l' effetto placebo. Sono stato affascinato dall'effetto placebo per tutta la mia carriera accademica. Come mai, mi chiedevo, che la convinzione di aver preso un farmaco può produrre alcuni degli effetti di quel farmaco? A Sapirstein e a me sembrava che la depressione fosse un buon posto per cercare gli effetti placebo. Dopotutto, una delle caratteristiche principali della depressione è il senso di disperazione che provano le persone depresse. Se chiedi alle persone depresse di dirti qual è la cosa peggiore della loro vita, molti ti diranno che è la loro depressione. Lo psicologo britannico John Teasdale lo definì depresso per la depressione (Teasdale, 1985). In tal caso, la semplice promessa di un trattamento efficace dovrebbe aiutare ad alleviare la depressione, sostituendo la disperazione con la speranza - la speranza che uno si riprenda dopo tutto. È stato con questo in mente che abbiamo deciso di misurare l'effetto placebo nella depressione.

Abbiamo cercato in letteratura studi in cui i pazienti depressi erano stati randomizzati a ricevere un placebo inerte o nessun trattamento. Gli studi che abbiamo trovato includevano anche dati sulla risposta agli antidepressivi, poiché quello era l'unico posto in cui si trovano i dati sulla risposta al placebo tra i pazienti depressi. Non ero particolarmente interessato all'effetto del farmaco. Ho pensato che gli antidepressivi fossero efficaci. Come psicoterapeuta, a volte indirizzavo i miei clienti gravemente depressi per le prescrizioni di farmaci antidepressivi. A volte le condizioni dei miei clienti miglioravano quando iniziavano a prendere antidepressivi; a volte no. Quando lo ha fatto, ho pensato che fosse l'effetto del farmaco a renderli migliori. Dato il mio interesse di lunga data per l'effetto placebo, avrei dovuto conoscerlo meglio, ma all'epoca non lo sapevo.

Analizzando i dati che avevamo trovato, non siamo rimasti sorpresi di trovare un sostanziale effetto placebo sulla depressione. Ciò che ci ha sorpreso è stato quanto piccolo fosse l'effetto del farmaco. Il settantacinque percento del miglioramento nel gruppo del farmaci si è verificato anche quando alle persone venivano somministrate pillole fittizie senza ingrediente attivo. Inutile dire che la nostra meta-analisi si è

rivelata molto controversa. La sua pubblicazione ha portato a scambi accesi (ad esempio, Beutler, 1998 ; Kirsch, 1998 ; Klein, 1998). La risposta della critica è stata che questi dati non potevano essere accurati. Forse la nostra ricerca ci ha portato ad analizzare un sottoinsieme non rappresentativo di studi clinici. Gli antidepressivi erano stati valutati in molti studi, hanno affermato i critici, e la loro efficacia era stata ben stabilita.

Nel tentativo di rispondere a questi critici, abbiamo deciso di replicare il nostro studio con una serie diversa di studi clinici (Kirsch, Moore, Scoboria e Nicholls, 2002). Per fare ciò, abbiamo utilizzato il Freedom of Information Act per richiedere che la Food and Drug Administration (FDA) ci inviasse i dati che le aziende farmaceutiche gli avevano inviato nel processo di ottenimento dell'approvazione per sei antidepressivi di nuova generazione ciò rappresentava la maggior parte delle prescrizioni di antidepressivi che venivano scritte all'epoca. I set di dati FDA presentano numerosi vantaggi. Ancora più importante, la FDA richiede che le aziende farmaceutiche forniscano informazioni su tutti gli studi clinici che hanno sponsorizzato. Pertanto, disponevamo di dati su prove non pubblicate e prove pubblicate. Questo si è rivelato molto importante.

Quasi la metà degli studi clinici sponsorizzati dalle case farmaceutiche non sono stati pubblicati (Melander, Ahlqvist-Rastad, Meijer e Beermann, 2003 ; Turner, Matthews, Linardatos, Tell e Rosenthal, 2008). I risultati degli studi non pubblicati erano noti solo alle compagnie farmaceutiche e alla FDA, e la maggior parte di loro non è riuscita a trovare un beneficio significativo dei farmaci rispetto al placebo. Un secondo vantaggio degli studi FDA nel set di dati FDA è che tutti hanno usato la stessa misura primaria di depressione - la scala della depressione di Hamilton (HAM-D). Ciò ha reso facile comprendere il significato clinico delle differenze farmaco-placebo. Infine, i dati nei file FDA sono stati la base su cui sono stati approvati i farmaci. In tal senso hanno uno status privilegiato. Se c'è qualcosa che non va in quelle prove, i farmaci non avrebbero dovuto essere approvati in primo luogo.

Nei dati inviati dalla FDA, solo il 43% degli studi ha mostrato un beneficio statisticamente significativo del farmaco rispetto al placebo. Il restante 57% è risultato fallito o negativo. Risultati simili sono stati riportati in altre meta-analisi (Turner et al., 2008), tra cui uno condotto dalla FDA sugli studi clinici di tutti gli antidepressivi che aveva approvato tra il 1983 e il 2008 (Khin, Chen, Yang, Yang, & Laughren, 2011). I risultati della nostra analisi hanno indicato che la risposta placebo era dell'82% della risposta a questi antidepressivi. Successivamente, i miei colleghi e io abbiamo replicatola nostra meta-analisi su un numero maggiore di prove che erano state presentate alla FDA (Kirsch et al., 2008). Con questo set di dati ampliato, abbiamo scoperto ancora una volta che l'82% della risposta al farmaco è stata duplicata dal placebo. Ancora più importante, in entrambe le analisi, la differenza media tra farmaco e placebo era inferiore a due punti sull'HAM-

D. L'HAM-D è una scala di 17 item su cui le persone possono segnare da 0 a 53 punti, a seconda di quanto siano depressi.

Una differenza di sei punti può essere ottenuta solo da cambiamenti nei modelli di sonno, senza alcun cambiamento in nessun altro sintomo della depressione. Quindi la differenza 1.8 che abbiamo riscontrato tra farmaco e placebo era davvero molto piccola, abbastanza piccola da essere clinicamente insignificante. Ma non devi prendere la mia parola per quanto piccola sia questa differenza. Il National Institute for Health and Care Excellence (NICE), che redige le linee guida per il trattamento del National Health Service nel Regno Unito, ha stabilito una differenza di tre punti tra farmaco e placebo sull'HAM-D come criterio di rilevanza clinica (NICE , 2004). Pertanto, quando vengono combinati dati pubblicati e non pubblicati, essi non mostrano un vantaggio clinicamente significativo per i farmaci antidepressivi rispetto al placebo inerte.

Dovrei menzionare qui la differenza tra significato *statistico* e significato *clinico*. Significato statistico riguarda quanto sia affidabile un effetto. È un effetto reale o è solo dovuto al caso? Il significato statistico non ti dice nulla sulla dimensione dell'effetto. Il significato clinico, d'altra parte, si occupa della dimensione di un effetto e se farebbe alcuna differenza nella vita di una persona. Immagina, ad esempio, che uno studio su 500.000 persone abbia dimostrato che sorridere aumenta l'aspettativa di vita di 5 minuti. Con 500.000 soggetti, posso praticamente garantirti che questa differenza sarà statisticamente significativa, ma clinicamente insignificante.

I risultati delle nostre analisi sono stati ripetutamente replicati (Fountoulakis & Möller, 2011; Fournier et al., 2010; NICE, 2004; Turner et al., 2008). Alcune repliche hanno utilizzato i nostri dati; altri hanno analizzato diversi set di studi clinici. La FDA ha anche fatto la propria meta-analisi su tutti gli antidepressivi che hanno approvato (Khin et al., 201). Ma e nonostante le differenze nel modo in cui i dati sono stati raccolti, i numeri sono notevolmente coerenti. Le differenze su HAM-D sono minime, sempre al di sotto del criterio stabilito da NICE. Thomas P. Laughren, direttore della divisione prodotti psichiatrici della FDA, lo ha riconosciuto nel programma di notizie televisive americano *60 Minutes*. Ha detto: "Penso che siamo tutti d'accordo sul fatto che i cambiamenti che si vedono negli studi a breve termine, la differenza nel miglioramento tra farmaco e placebo è piuttosto piccola".

E non sono solo gli studi a breve termine che mostrano una piccola differenza clinicamente insignificante tra farmaco e placebo. Nella loro meta-analisi di studi clinici pubblicati, NICE (2004) ha scoperto che la differenza tra farmaco e placebo negli studi a lungo termine non era maggiore di quella degli studi a breve termine.

Gravità della depressione ed efficacia antidepressiva

I critici della nostra meta-analisi del 2002 hanno sostenuto che i nostri risultati erano basati su studi clinici condotti su soggetti che non erano molto depressi (ad es. Hollon, DeRubeis, Shelton e Weiss, 2002; Thase, 2002). Nei pazienti più depressi, hanno sostenuto, si potrebbe trovare una differenza più sostanziale. Questa critica ha portato i miei colleghi e io a rianalizzare i dati della FDA nel 2008 (Kirsch et al., 2008). Abbiamo classificato gli studi clinici nel database FDA in base alla gravità della depressione dei pazienti all'inizio del processo, utilizzando categorie di depressione convenzionalmente utilizzate.

A quanto pare, tutti gli studi tranne uno sono stati condotti su pazienti moderatamente depressi e tale studio non ha mostrato alcuna differenza significativa tra farmaco e placebo. In effetti, la differenza era praticamente nulla (0,07 punti sull'HAM-D). Tutti gli altri studi sono stati condotti su pazienti i cui punteggi basali medi li collocano nella categoria della depressione "molto grave" e, anche tra questi pazienti, la differenza farmaco-placebo era al di sotto del livello di significatività clinica.

Tuttavia, la gravità ha fatto la differenza. I pazienti al limite estremo della gravità della depressione, quelli che hanno segnato almeno 28 punti su HAM-D, hanno mostrato una differenza media tra farmaco e placebo di 4,36 punti. Per scoprire quanti pazienti rientravano in questo gruppo estremamente depresso, ho chiesto a Mark Zimmerman della Brown University School of Medicine di inviarmi i dati grezzi di uno studio in cui lui e i suoi colleghi hanno valutato i punteggi HAM-D dei pazienti a cui era stata diagnosticata con disturbo depressivo maggiore unipolare (MDD) dopo la presentazione per la presa in carico presso un ambulatorio psichiatrico (Zimmerman, Chelminski e Posternak, 2005). I pazienti con punteggi HAM-D di 28 o superiore rappresentavano l'11% di questi pazienti. Ciò suggerisce che l'89% dei pazienti depressi non sta ricevendo un beneficio clinicamente significativo dagli antidepressivi prescritti per loro.

Tuttavia, questa cifra dell'11% potrebbe sopravvalutare il numero di persone che beneficiano di antidepressivi . Gli antidepressivi sono anche prescritti a persone che non si qualificano per la diagnosi di depressione maggiore. Il cane del mio vicino è morto; il suo medico prescrisse un antidepressivo. A un amico negli Stati Uniti è stato diagnosticato spasmi muscolari lombare ed è stato prescritto un antidepressivo. Ho perso il conto del numero di persone che mi hanno detto di essere state prescritte antidepressivi quando si lamentavano di insonnia - anche se l'insonnia è un effetto collaterale frequentemente riportato dagli antidepressivi. Circa il 20% dei pazienti che soffrono di insonnia negli Stati Uniti sono dati antidepressivi come trattamento dai medici di base (Simon & VonKorff 1997), nonostante il fatto che “la popolarità di antidepressivi nel trattamento di insonnia non è supportata da un grande quantità di dati convincenti, ma piuttosto da opinioni e credenze dei medici prescrittori "(Wiegand, 2008, pag. 2411).

Previsione della risposta al trattamento

La gravità della depressione è uno dei pochi predittori di risposta al trattamento. Il tipo di antidepressivo ha poco o nessun impatto sulla risposta al trattamento. Come riassunto in una meta-analisi del 2011 di studi che hanno confrontato un antidepressivo con un altro:

> Sulla base di 234 studi, non sono state rilevate differenze clinicamente rilevanti nell'efficacia o nell'efficienza per il trattamento delle fasi acute, di continuazione e di mantenimento della MDD. Nessuna differenza nell'efficacia è stata osservata in pazienti con sintomi associati o in sottogruppi basati su età, sesso, etnia o condizioni di comorbidità ... Le prove attuali non giustificano la raccomandazione di un particolare antidepressivo di seconda generazione sulla base delle differenze di efficacia (Gartlehner et al., 2011, p. 772).

Sebbene il tipo di farmaco non faccia una differenza clinicamente significativa negli esiti, la risposta al placebo lo fa. Quasi tutti gli studi sugli antidepressivi comprendono una fase di rodaggio con placebo. Prima dell'inizio della sperimentazione, a tutti i pazienti viene somministrato un placebo per una settimana o due. Dopo questo periodo di rodaggio, i pazienti vengono rivalutati e chiunque sia migliorato sostanzialmente viene escluso dallo studio. Ciò lascia i pazienti che non hanno beneficiato affatto del placebo e quelli che hanno beneficiato solo un po'. Questi sono i pazienti che sono stati randomizzati a ricevere farmaci o mantenuti con placebo. A quanto pare, i pazienti che mostrano almeno un piccolo miglioramento durante il periodo di rodaggio sono quelli che hanno maggiori probabilità di rispondere al farmaco reale, come dimostrato non solo dalle valutazioni dei medici, ma anche dai cambiamenti nelle funzioni cerebrali (Hunter, Leuchter, Morgan e Cook, 2006 ; Quitkin et al., 1998).

Come sono stati approvati questi farmaci?

Come è possibile che i farmaci con dati di efficacia così deboli siano stati approvati dalla FDA? La risposta sta nella comprensione dei criteri di approvazione utilizzati dalla FDA. La FDA richiede due studi clinici condotti in modo adeguato che mostrano una differenza significativa tra farmaco e placebo. Ma c'è una scappatoia: non c'è limite al numero di prove che possono essere condotte alla ricerca di queste due prove significative. Le prove che mostrano risultati negativi semplicemente non contano. Inoltre, il significato clinico dei risultati non viene preso in considerazione. Tutto ciò che conta è che i risultati siano statisticamente significativi.

L'esempio più eclatante dell'implementazione di questo criterio è fornito dall'approvazione da parte della FDA del vilazodone nel 2011. Sono stati condotti sette studi di efficacia controllata. I primi cinque non sono riusciti a mostrare differenze significative su qualsiasi misura di depressione e la differenza media farmaco-placebo in questi studi era inferiore a ½ punto sull'HAM-D e, in due dei tre studi, la direzione della differenza ha in realtà favorito il placebo. La società ha condotto altri due studi e è riuscita a ottenere piccole ma significative differenze farmaco-placebo (1,70 punti). La differenza media farmaco-placebo tra i sette studi era di 1,01 punti HAM-D. Ciò è stato sufficiente affinché la FDA concedesse l'approvazione, e le informazioni approvate dalla FDA per informare medici e pazienti recitano: "L'efficacia di VIIBRYD è stata stabilita in due studi di 8 settimane, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo". Non si fa menzione delle cinque prove fallite che hanno preceduto le due prove riuscite.

La mancata menzione delle prove infruttuose non fu semplicemente una svista; riflette una politica FDA attentamente decisa che risale a decenni fa. Per quanto ne sappia, esiste un solo antidepressivo in cui la FDA ha incluso informazioni sull'esistenza di studi negativi. L'eccezione è il citalopram e l'inclusione delle informazioni ha fatto seguito a un'obiezione sollevata da Paul Leber, che all'epoca era il direttore della divisione FDA di Neuropharmacological Drug Products. In una nota interna datata 4 maggio 1998, Leber scrisse:

> Un aspetto dell'etichettatura merita una menzione speciale. Il [rapporto] non solo descrive gli studi clinici che forniscono prove degli effetti antidepressivi del citalopram, ma fa menzione di studi clinici adeguati e ben controllati che non sono riusciti a farlo ... Il direttore dell'Ufficio è propenso a ritenere che la fornitura di tali informazioni sia di nessun valore pratico né per il paziente né per il medico curante. Non sono d'accordo. Ritengo utile che il medico prescrittore, il paziente e il pagatore di terze parti sappiano, senza dover accedere ai documenti di revisione ufficiali della FDA, che gli effetti degli antidepressivi del citalopram non sono stati rilevati in ogni sperimentazione clinica controllata intesa a dimostrare tali effetti. Sono consapevole che gli studi clinici spesso non documentano l'efficacia di farmaci efficaci, ma dubito che il pubblico, o anche la maggior parte della comunità medica, sia a conoscenza di questo fatto. Sono persuaso che non solo abbiano il diritto di sapere ma che dovrebbero sapere. Inoltre, credo che l'etichettatura che descriva selettivamente studi positivi ed escluda la menzione di quelli negativi possa essere considerata potenzialmente "falsa e fuorviante". (Leber, 4 maggio 1998).

Evviva Paul Leber. Non ho mai incontrato o corrisposto a questo gentiluomo, ma grazie a questo coraggioso appunto, è uno dei miei eroi.

Il mito della serotonina

Nel corso degli anni ho notato qualcosa di molto strano nella letteratura antidepressiva. Quando si confrontano diversi antidepressivi tra loro, i loro effetti sono notevolmente simili. Lo notai per la prima volta quando Guy Sapirstein fece la nostra meta-analisi del 1998 della letteratura pubblicata. Quando abbiamo visto per la prima volta l'effetto reale del farmaco abbiamo pensato che avremmo potuto fare qualcosa di sbagliato. Forse abbiamo sbagliato includendo prove che avevano valutato diversi tipi di antidepressivi. Forse stiamo sottovalutando la vera efficacia degli antidepressivi includendo studi clinici su farmaci che erano meno efficaci di altri.

Prima di inviare il nostro documento per la pubblicazione, siamo tornati ai dati ed esaminato il tipo di antidepressivo utilizzato per ogni prova. Alcuni erano inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), altri erano farmaci triciclici, abbiamo messo insieme gli studi sui farmaci antidepressivi che non erano né SSRI né triciclici e li abbiamo chiamati "altri antidepressivi". E poi abbiamo notato che era stata analizzata una quarta categoria di farmaci negli studi. Questi erano studi in cui i farmaci che non si pensava fossero affatto antidepressivi, ad esempio tranquillanti e farmaci per la tiroide, venivano somministrati a pazienti depressi e valutati per il loro effetto sulla depressione.

Quando abbiamo analizzato la risposta del farmaco e del placebo per ogni tipo di farmaco, abbiamo trovato un'altra sorpresa che ci attendeva. Non importava quale tipo di farmaco fossero stati somministrati ai pazienti nello studio. La risposta al farmaco è sempre stata la stessa e il 75% di quella risposta è stata trovata anche nei gruppi placebo.

Ricordo di essere stato colpito da quanto fosse insolita la somiglianza nei risultati, ma da allora ho imparato che non sono affatto insoliti. Da allora ho riscontrato questo fenomeno ancora e ancora. Nello studio STAR*D, che, al costo di $ 35.000.000, è lo studio clinico più costoso sugli antidepressivi mai condotto, i pazienti che non hanno risposto al SSRI prescritto sono stati passati a un diverso antidepressivo (Rush et al., 2006). Alcuni sono stati passati a un SNRI (inibitore della ricaptazione della serotonina-noradrenalina), un farmaco che dovrebbe aumentare la noradrenalina e la serotonina nel cervello. Altri sono stati passati a un NDRI (inibitore della ricaptazione della noradrenalina-dopamina), che dovrebbe aumentare la noradrenalina e la dopamina, senza alterare affatto la serotonina. E altri ancora hanno semplicemente ricevuto un SSRI diverso. Circa uno su quattro pazienti ha risposto clinicamente al nuovo farmaco, ma non importava quale nuovo farmaco gli

fosse stato somministrato. Gli effetti variavano dal 26% al 28%; in altre parole, erano esattamente gli stessi indipendentemente dal tipo di farmaco.

Gli antidepressivi più comunemente prescritti sono SSRI, farmaci che dovrebbero mirare selettivamente al neurotrasmettitore serotonina . Ma c'è un altro antidepressivo che ha una modalità d'azione molto diversa. Si chiama tianeptina ed è stato approvato per la prescrizione come antidepressivo dall'agenzia francese di regolamentazione dei farmaci. La tianeptina è un SSRE, un potenziatore selettivo della ricaptazione della serotonina. Invece di aumentare la quantità di serotonina nel cervello, dovrebbe ridurla. Se la teoria che la depressione è causata da una carenza di serotonina è corretta, ci aspetteremmo di peggiorare la depressione. Ma non lo fa. Negli studi clinici che hanno confrontato gli effetti della tianeptina con quelli degli SSRI e degli antidepressivi triciclici , il 63% dei pazienti mostra un miglioramento significativo (definito come riduzione del 50% dei sintomi), lo stesso tasso di risposta che si trova per SSRI, NDRI e triciclici, in questo tipo di prova (Wagstaff, Ormrod e Spencer, 2001). Semplicemente non importa cosa ci sia nel farmaco: potrebbe aumentare la serotonina, diminuirla o non avere alcun effetto sulla serotonina. L'effetto sulla depressione è lo stesso. Come si chiamano pillole, i cui effetti sono indipendenti dalla loro composizione chimica? Li chiamo " placebo ".

Antidepressivi come placebo attivi

Tutti gli antidepressivi sembrano ugualmente efficaci e sebbene la differenza tra farmaco e placebo non sia clinicamente significativa, è statisticamente significativa. Ciò porta alla domanda ovvia: cosa hanno in comune tutti questi farmaci attivi che hanno un leggero effetto sulla depressione, ma statisticamente significativamente, migliore del placebo?

Uno pensa che ciò che gli antidepressivi abbiano in comune è che tutti producono effetti collaterali. Perché è importante? Immagina di essere un soggetto in una sperimentazione clinica. Ti viene detto che lo studio è in doppio cieco e che potresti ricevere un placebo. Ti viene detto quali sono gli effetti collaterali del farmaco. Gli effetti terapeutici del farmaco possono richiedere settimane, ma gli effetti collaterali potrebbero verificarsi più rapidamente. Non ti chiederesti a quale gruppo ti è stato assegnato, farmaco o placebo? E notando uno degli effetti collaterali elencati, non concluderesti che ti era stato dato il vero farmaco? In uno studio, l'89% dei pazienti nel gruppo del farmaco ha "correttamente" indovinato di aver ricevuto il vero antidepressivo, un risultato che molto probabilmente non sarebbe dovuto al caso (Rabkin et al., 1986).

In altre parole, gli studi clinici non sono realmente in doppio cieco . Molti pazienti negli studi clinici si rendono conto di aver ricevuto il farmaco reale, piuttosto che il placebo , molto probabilmente a causa degli effetti collaterali del farmaco. Che effetto può avere questo in uno studio clinico? Non dobbiamo indovinare la risposta a

questa domanda. Bret Rutherford e i suoi colleghi della Columbia University hanno fornito la risposta. Hanno esaminato la risposta agli antidepressivi in studi che non avevano un gruppo placebo con quelli in studi in cui avevano un gruppo placebo (Rutherford, Sneed e Roose, 2009). La principale differenza tra questi studi è che nel primo caso, i pazienti erano certi di assumere un antidepressivo attivo, dove come negli studi controllati con placebo, sapevano che avrebbero potuto ricevere un placebo. Sapere con certezza che stavano assumendo un farmaco attivo ha aumentato significativamente l'efficacia del farmaco. Ciò supporta l'ipotesi che la differenza relativamente piccola tra farmaco e placebo negli studi antidepressivi sia almeno in parte dovuta alla "rottura del cieco" e al discernimento che si è nel gruppo di farmaci, a causa degli effetti collaterali prodotti dal farmaco.

Cosa fare?

Riassumendo, esiste una forte risposta terapeutica ai farmaci antidepressivi. Ma la risposta al placebo è quasi altrettanto forte. Questo presenta un dilemma terapeutico. L'effetto farmacologico degli antidepressivi non è clinicamente significativo, ma l' effetto placebo lo è. Cosa si dovrebbe fare clinicamente alla luce di questi risultati?

Una possibilità sarebbe quella di utilizzare antidepressivi come placebo attivi. Ma i rischi associati all'uso di antidepressivi rendono questa alternativa problematica (Andrews, Thomson, Amstadter e Neale, 2012 ; Domar, Moragianni, Ryley, & Urato, 2013 ; Serretti & Chiesa, 2009). Tra gli effetti collaterali degli antidepressivi ci sono disfunzioni sessuali (che colpisce il 70-80% dei pazienti con SSRI), aumento di peso a lungo termine, insonnia, nausea e diarrea. Circa il 20% delle persone che hanno tentato di smettere di assumere antidepressivi mostra sintomi di astinenza.

Gli antidepressivi sono stati collegati ad aumenti dell'ideazione suicidaria tra bambini e giovani adulti. Gli anziani hanno un aumentato rischio di ictus e morte per tutte le cause. Le donne in gravidanza che usano antidepressivi hanno un aumentato rischio di aborto spontaneo e se non abortiscono, la loro prole ha maggiori probabilità di nascere con autismo, malformazioni alla nascita, ipertensione polmonare persistente e sindrome comportamentale neonatale.

Inoltre, alcuni di questi rischi sono stati associati all'uso di antidepressivi durante il primo trimestre di gravidanza, quando le donne potrebbero non essere consapevoli di essere in stato di gravidanza. Forse la conseguenza più sorprendente per la salute dell'uso di antidepressivi è quella che colpisce persone di tutte le età.

Gli antidepressivi aumentano il rischio di ricaduta dopo il recupero. Le persone hanno maggiori probabilità di essere nuovamente depresse dopo il trattamento con

antidepressivi che dopo il trattamento con altri mezzi - incluso il trattamento con placebo (Andrews et al., 2012 ; Babyak et al., 2000 ; Dobson et al., 2008). Inoltre, il grado in cui aumenta il rischio di ricaduta dipende dal grado in cui il particolare antidepressivo utilizzato modifica la neurotrasmissione nel cervello. Dati questi rischi per la salute, gli antidepressivi non dovrebbero essere usati come trattamento di prima linea per la depressione.

Un'altra possibilità è quella di prescrivere placebo. Sono quasi efficaci quanto gli antidepressivi, ma provocano molti meno effetti collaterali. I sondaggi hanno indicato che molti medici prescrivono di fatto placebo (Raz et al., 2011; Tilburt, Emanuel, Kaptchuk, Curlin e Miller, 2008). La saggezza convenzionale è che affinché un placebo sia efficace, i pazienti devono credere di ricevere farmaci attivi, il che comporta inganno. Oltre ad essere eticamente discutibile, la pratica di ingannare i pazienti corre il rischio di minare la fiducia, che può essere uno degli strumenti clinici più importanti che i clinici hanno a loro disposizione.

Ma la saggezza convenzionale è corretta? I miei colleghi e io abbiamo testato e confermato l'ipotesi che i placebo possono essere efficaci anche se somministrati apertamente, senza inganno, se somministrati nel contesto di una calda relazione terapeutica e con una logica onesta ma convincente sul perché dovrebbero essere efficaci (Kaptchuk et al., 2010). Il nostro studio ha preso di mira la sindrome dell'intestino irritabile, piuttosto che la depressione, ma un piccolo studio pilota suggerisce che potrebbe anche funzionare nel trattamento della depressione (Kelley, Kaptchuk, Cusin, Lipkin e Fava, 2012). Fino a quando ciò non sarà confermato, tuttavia, il trattamento con placebo non è un'opzione praticabile.

Fortunatamente, i placebo non sono l'unica alternativa al trattamento antidepressivo. I miei colleghi e io abbiamo condotto una meta-analisi di vari trattamenti per la depressione, inclusi antidepressivi, psicoterapia, la combinazione di psicoterapia e antidepressivi e trattamenti "alternativi", che includevano l' agopuntura e l'esercizio fisico (Khan, Faucett, Lichtenberg, Kirsch e Brown, 2012). Non abbiamo riscontrato differenze significative tra questi trattamenti o all'interno di diversi tipi di psicoterapia. Quando diversi trattamenti sono ugualmente efficaci, la scelta dovrebbe essere basata sul rischio e sul danno e, tra tutti questi trattamenti, i farmaci antidepressivi sono i più rischiosi e dannosi. Se devono essere utilizzati affatto, dovrebbe essere come ultima risorsa, quando la depressione è estremamente grave e tutte le altre alternative di trattamento sono state provate e fallite.

Riferimenti

- Andrews , PW , Thomson , JA , Amstadter , A. e Neale , MC (2012). Primum non nocere: un'analisi evolutiva per stabilire se gli antidepressivi fanno più male che bene. [Revisione]. *Frontiers in Psychology* , *3* , 117

- Babyak , MA , Blumenthal , JA , Herman , S. , Khatri , P. , Doraiswamy , PM , Moore , KA , ... Krishnan , KR (2000). Terapia fisica per la depressione maggiore: mantenimento del beneficio terapeutico a 10 mesi. *Medicina psicosomatica* , *62*, 633–638.

- Beutler , LE (1998). Prozac e placebo: c'è un pony da qualche parte. *Prevenzione e trattamento* , *1* , 3c

- Dobson , KS , Hollon , SD , Dimidjian , S. , Schmaling , KB , Kohlenberg , RJ , Gallop , RJ , ... Jacobson , NS (2008). Studio randomizzato di attivazione comportamentale, terapia cognitiva e farmaci antidepressivi nella prevenzione di recidive e recidive nella depressione maggiore.*Journal of Consulting and Clinical Psychology* , *76* , 468–477.

- Domar , AD , Moragianni , VA , Ryley , DA e Urato , AC (2013). I rischi dell'uso selettivo dell'inibitore del reuptake della serotonina nelle donne sterili: una revisione dell'impatto sulla fertilità, la gravidanza, la salute neonatale e oltre. *Riproduzione umana* , *28* , 160–171.

- Fountoulakis , KN e Möller , HJ (2011). Efficacia degli antidepressivi: una nuova analisi e una nuova interpretazione dei dati di Kirsch. *International Journal of Neuro-Psychopharmacology* , *14* , 405.

- Fournier , JC , DeRubeis , RJ , Hollon , SD , Dimidjian , S. , Amsterdam , JD , Shelton , RC e Fawcett , J. (2010). Effetti dei farmaci antidepressivi e gravità della depressione: una meta-analisi a livello di paziente. *Rivista dell'American Medical Association* , *303*, 47–53.

- Gartlehner , G. , Hansen , RA , Morgan , LC , Thaler , K. , Lux , L. , Van Noord , M. , ... Lohr , KN (2011). Benefici comparativi e rischi degli antidepressivi di seconda generazione per il trattamento del disturbo depressivo maggiore. *Annali di medicina interna*, *155* , 772–785

- Hollon , SD , DeRubeis , RJ , Shelton , RC e Weiss , B. (2002). Le nuove droghe dell'imperatore: dimensioni dell'effetto ed effetti di moderazione. *Prevenzione e trattamento* , *5* , 28

- Hunter , AM , Leuchter , AF , Morgan , ML & Cook , IA (2006). Cambiamenti nella funzione cerebrale (cordialità quantitativa delle eeg) durante la fase iniziale del placebo e gli esiti del trattamento negli studi clinici per la depressione maggiore. *American Journal of Psychiatry* , *163* , 1426-1432.

- Kaptchuk , TJ , Friedlander , E. , Kelley , JM , Sanchez , MN , Kokkotou , E. , Singer , JP , ... Lembo , AJ (2010). Placebo senza inganno: uno studio randomizzato controllato nella sindrome dell'intestino irritabile. *PLoS One* , *5* ,Articolo e15591

- Kelley , JM , Kaptchuk , TJ , Cusin , C. , Lipkin , S. e Fava , M. (2012). Placeb o in aperto per disturbo depressivo maggiore: uno studio pilota randomizzato e controllato. *Psicoterapia e psicosomatica* , *81* , 312–314.

- Khan , A. , Faucett , J. , Lichtenberg , P. , Kirsch , I. , & Brown , WA (2012). Una revisione sistematica dell'efficacia comparativa di trattamenti e controlli per la depressione. *PLoS One* , *7* , articolo e41778

- Khin , NA , Chen , YF , Yang , Y. , Yang , P. & Laughren , TP (2011). Analisi esplorative dei dati di efficacia provenienti da studi sui principali disordini depressivi sottoposti alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti a supporto di nuove applicazioni farmacologiche. *Journal of Clinical Psychiatry* , *72* , 464–472.

- Kirsch , I. (1998). Ridurre il rumore e ascoltare il placebo in modo più chiaro. *Prevenzione e trattamento* , *1* , 7r

- Kirsch , I. (2009). *Le nuove droghe dell'imperatore: esplodere il mito antidepressivo* . Londra, Regno Unito: Bodley Head.

- Kirsch , I. , Deacon , BJ , Huedo-Medina , TB , Scoboria , A. , Moore , TJ e Johnson , BT (2008). Gravità iniziale e benefici antidepressivi: una meta-analisi dei dati presentati alla Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* , *5* , e45

- Kirsch , I. , Moore , TJ , Scoboria , A. e Nicholls , SS (2002). I nuovi farmaci dell'imperatore: un'analisi dei dati sui farmaci antidepressivi presentati alla Food and Drug Administration degli Stati Uniti. *Prevenzione e trattamento* , *5* , 23

- Kirsch , I. , & Sapirstein , G. (1998). Ascoltare Prozac ma sentire il placebo: una meta-analisi di farmaci antidepressivi. *Prevenzione e trattamento* , *1* , 2a

- Klein , DF (1998). Ascoltare la meta-analisi ma sentire pregiudizi. *Prevenzione e trattamento* , *1* , 6c

- Leber , P. (1998). Azione approvabile su Forrest Laboratories, Inc. NDA 20-822 Celexa (citalopram HBr) per la gestione della depressione. *Memoradum al Dipartimento di salute e servizi umani, Servizio sanitario pubblico, Food and Drug Administration, Center for Drug Assessment and Research* . 4 maggio, Washington, DC: FDA.

- Melander , H. , Ahlqvist-Rastad , J. , Meijer , G. , e Beermann , B. (2003). Prova b (i) ased medicine - report selettivo da studi

sponsorizzati dall'industria farmaceutica: revisione di studi in nuove applicazioni farmaceutiche. *British Medical Journal* , *326* , 1171-1173.

- SIMPATICO. (2004). *Depressione: gestione della depressione nelle cure primarie e secondarie [Linee guida per la pratica clinica 23]* . Londra, Regno Unito: National Institute for Health and Care Excellence Estratto da http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=235213

- Quitkin , FM , McGrath , PJ , Stewart , JW , OcepekWelikson , K. , Taylor , B P , Nunes , E. , ... Klein , DF (1998). Periodo di rodaggio del placebo negli studi sui disturbi depressivi: implicazioni cliniche, euristiche e di ricerca. *British Journal of Psychiatry*, *173* , 242-248.

- Rabkin , JG , Markowitz , JS , Stewart , JW , McGrath , PJ , Harrison , W. , Qu itkin , FM e Klein , DF (1986). Quanto è cieco è cieco? Valutazione di ipotesi di farmaci per pazienti e medici in uno studio controllato con placebo di imipramina e fenelzina. *Ricerca psichiatrica* ,*19* , 75–86.

- Raz , A. , Campbell , N. , Guindi , D. , Holcroft , C. , Déry , C. ,& Cukier , O. (2011). Placebo nella pratica clinica: una revisione pan-canadese di atteggiamenti e modelli di utilizzo tra psichiatri accademici e non psichiatri. *Canadian Journal of Psychiatry*, *56* , 198–208.

- Rush , AJ , Trivedi , MH , Wisniewski , SR , Nierenberg , AA , Stewart , JW , Warden , D. , ... Fava , M. (2006). Esiti acuti e a più lungo termine in pazienti ambulatoriali depressi che richiedono uno o più passaggi del trattamento: un rapporto STAR * D. *American Journal of Psychiatry* , *163*, 1905-1917.

- Rutherford , BR , Sneed , JR , & Roose , SP (2009). Il design dello studio influenza i risultati? *Psicoterapia e psicosomatica* , *78* , 172–181.

- Serretti , A. , & Chiesa , A. (2009). Disfunzione sessuale emergente dal trattamento correlata agli antidepressivi: una meta-analisi. *Journal of Clinical Psychopharmacology* , *29* , 259–266.

- Simon , GE e VonKorff , M. (1997). Prevalenza, onere e cura dell'insonnia nelle cure primarie. *American Journal of Psychiatry* , *154* , 1417-1423.

- Teasdale , JD (1985). Trattamenti psicologici per la depressione: come funzionano? *Ricerca comportamentale e terapia* , *23* , 157–165.

- Thase , ME (2002). Effetti antidepressivi: la tuta può essere piccola, ma il tessuto è reale. *Prevenzione e trattamento* , *5* , 32

- Tilburt , JC , Emanuel , EJ , Kaptchuk , TJ , Curlin , FA e Miller , FG (2008). P rescrizione di "trattamenti placebo": risultati del sondaggio nazionale di internisti e reumatologi statunitensi. *British Medical Journal* , *337* , 1097-1100.

- Turner , EH , Matthews , AM , Linardatos , E. , Tell , RA e Rosenthal , R. (2008). Pubblicazione selettiva di studi antidepressivi e sua influenza sull'apparente efficacia. *New England Journal of Medicine* , *358* , 252–260.

- Wagstaff , AJ , Ormrod , D. , & Spencer , CM (2001). Tianeptine: una revisione del suo uso nei disturbi depressivi. *Farmaci CNS* , *15* , 231–259.

- Wiegand , MH (2008). Antidepressivi per il trattamento dell'insonnia: un approccio adeguato? *Droghe* , *68* , 2411-2417.

- Zimmerman , M. , Chelminski , I. , e Posternak , MA (2005). Generalizzabilità degli studi di efficacia antidepressivi: Differenze tra pazienti ambulatoriali psichiatrici depressi che potrebbero o non potrebbero beneficiare di uno studio di efficacia. *American Journal of Psychiatry* , *162* , 1370–1372.