

Commento sull'articolo di Pigott H.E., Leventhal A.M., Alter G.S. & Boren J.J. (2010),
Efficacy and Effectiveness of Antidepressants: Current Status of Research.
Psychotherapy and Psychosomatics, 79, 5: 267-279.

Dr. Paolo Migone

Condirettore della rivista [Psicoterapia e Scienze Umane](#)

Per contatti: e-mail migone@unipr.it

L'articolo di Pigott *et al.* "Efficacy and Effectiveness of Antidepressants: Current Status of Research", pubblicato su *Psychotherapy and Psychosomatics* (2010, 79, 5: 267-279), è solo l'ultimo di una serie di lavori che cercano di fare luce sulla reale efficacia dei farmaci antidepressivi, e precisamente **smaschera alcuni publication bias** (un errore, spesso voluto ma a volte anche non intenzionale, con cui si distorcono i dati scientifici quando vengono pubblicati, ndr), che hanno fatto sembrare la efficacia di questi farmaci molto maggiore di quella che è realmente. Tra i lavori precedenti a questo vanno ricordati quelli di [Kirsch et al. \(2002\)](#), [Turner et al. \(2008\)](#), Whittington *et al.* (2004), [Rising, Bacchetti & Bero \(2008\)](#), Barbui, Furukawa & Cipriani (2008), ecc. [Kirsch et al. \(2002\)](#) ad esempio avevano trovato che **il miglioramento dovuto al placebo aveva una dimensione pari all'82%, e quindi che solo il 18% della risposta positiva era dovuta al farmaco**. Inoltre, anche quando l'effetto positivo raggiungeva la significatività statistica, la superiorità del miglioramento dovuta al farmaco era piccola (meno di 2 punti della scala di Hamilton per la depressione), dunque **l'effetto del farmaco era " clinicamente non significativo"**. Per maggiori dettagli su questi studi, rimando a Migone, [2005](#), [2009](#), 2010.

Psychotherapy and Psychosomatics è una rivista prestigiosa, ed è diretta da un ricercatore italiano che insegna alla Università di Bologna, Giovanni Andrea Fava, che in passato ha prodotto lavori coraggiosi su questo argomento (sono noti ad esempio i suoi articoli in cui avanzava l'ipotesi che i farmaci antidepressivi e ansiolitici possano indurre una sorta di dipendenza e predisporre a un aumento di recidive e alla cronicità: Fava G.A., 1994, 1995, 2003; per un dibattito, vedi Walsh *et al.*, 2002; Fava M. *et al.*, 2003; Holbrook & Goldsmith, 2003; Portuges, 2003; Moncrieff & Kirsch, 2005).

Ma cosa si intende esattamente per *publication bias*? Uno dei maggiori di questi *bias* è quello di **non pubblicare una ricerca se non ottiene i risultati sperati: le società farmaceutiche, che finanziano gli studi sui farmaci, in molti casi impongono ai ricercatori la non pubblicazione quando si dimostra che il placebo è uguale o superiore al farmaco sperimentato e che vogliono lanciare sul mercato**. [Kirsch et al. \(2002\)](#) ad esempio scoprirono che **più della metà (il 57%) degli studi finanziati dalle case farmaceutiche allo scopo di dimostrare l'efficacia degli antidepressivi SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) avevano dimostrato che gli SSRI erano uguali o inferiori al placebo, e gran parte di questi dati non furono mai pubblicati**. [Rising, Bacchetti & Bero \(2008\)](#) hanno esaminato tutti gli studi approvati dalla FDA (*Food and Drug Administration*) americana dal 2001 al 2002 sulla efficacia di nuovi farmaci (farmaci di ogni tipo, non solo antidepressivi) e hanno dimostrato che **uno studio che dimostra l'efficacia di un farmaco ha 5 volte più probabilità di essere pubblicato rispetto a uno studio che ne dimostra l'inefficacia**. [Hopewell et al. \(2009\)](#), in uno studio simile pubblicato sulla prestigiosa *Cochrane Library*, hanno trovato un risultato molto simile, e cioè che le ricerche che dimostrano l'efficacia di un farmaco hanno 4 volte più probabilità di essere pubblicate di quelle che non la dimostrano. [Turner et al. \(2008\)](#), in una ricerca dello stesso tipo ma questa volta riguardante solo i farmaci antidepressivi, e pubblicata sul *New England Journal of Medicine* - che è forse la più prestigiosa rivista medica del mondo - hanno dimostrato che **uno studio che dimostra l'efficacia di un antidepressivo ha ben 16 volte più probabilità di essere pubblicato rispetto a uno studio che ne dimostra l'inefficacia**. Dato che, seguendo le indicazioni della "Medicina Basata sulle Evidenze" (*Evidence Based Medicine*), i clinici si basano solo sulle ricerche pubblicate per avere indicazioni

su che farmaci prescrivere, è **evidente l'enorme effetto di distorsione prodotto, le ricadute dannose sulla pratica clinica**, le implicazioni economiche, ecc. Come hanno fatto notare [Melander et al. \(2003\)](#), qui non si tratta di *Evidence Based Medicine*, ma di *Evidence B(i)ased Medicine*.

Un altro importante *bias* evidenziato in vari studi è che non è vero che il “doppio cieco” (*double blind*) sia sempre “effettivo”. Senza il doppio cieco è ovvio che gli studi RCT (i *Randomized Clinical Trials*, che sono il “*gold standard*” della ricerca scientifica) non sono più RCT: in altre parole è indispensabile che entrambi - paziente e terapeuta - non sappiano se viene somministrato un farmaco oppure un placebo, altrimenti l'effetto placebo (che, come si è visto, è potentissimo) prende il sopravvento e risulta che il farmaco è efficace quando invece non lo è. [Moncrieff, Wessely & Hardy \(2004\)](#), ad esempio, in uno studio pubblicato sulla *Cochrane Library*, hanno voluto verificare quanto fosse effettivo il “doppio cieco” nelle ricerche sugli antidepressivi, poiché spesso i pazienti si accorgono che stanno assumendo il farmaco a causa degli effetti collaterali: esaminando gli studi (per un totale di 751 pazienti) che usavano un “placebo attivo” (cioè una sostanza inerte che mima gli effetti collaterali dell'antidepressivo ma non è un antidepressivo) emerse che la “dimensione del risultato” (*effect size*) dell'antidepressivo, che è già molto piccola, si riduce più della metà (da .39 a .17, per la precisione). Anche Greenberg *et al.* (1994) hanno trovato un'alta correlazione tra effetti collaterali e miglioramento, dimostrando che quando avviene il miglioramento ciò è dovuto all'*unblinding*, cioè al fatto che il doppio cieco, per così dire, “riacquista la vista”, col risultato che la *suggestione* diventa un potente fattore terapeutico.

Può essere utile in questa sede accennare all'efficacia degli antidepressivi nei bambini. Whittington *et al.* (2004), in una ricerca di cui faceva parte anche Peter Fonagy, hanno voluto verificare l'efficacia degli antidepressivi nei bambini facendo una revisione sistematica delle ricerche pubblicate paragonate a quelle non pubblicate, arrivando alle stesse conclusioni di Kirsch *et al.* (2002). Questa ricerca, che uscì sulla prestigiosa rivista scientifica *Lancet*, vinse anche il premio di miglior articolo dell'anno. Inoltre Abbass (2006) ha fatto notare che **la maggioranza delle misurazioni usate nei sedici studi presi in esame in uno studio di Cheung, Emslie & Mayes (2006) sull'uso degli antidepressivi in bambini e adolescenti mostravano che il farmaco non era superiore al placebo. Dieci di questi sedici studi, tutti finanziati dalle case farmaceutiche, non sono stati pubblicati, e di questi solo uno mostrava una certa superiorità del farmaco rispetto al placebo.** Dei sei studi pubblicati, solo quattro mostravano risultati positivi del farmaco. Questo studio dimostra che una ricerca che riporta risultati positivi del farmaco ha sei volte e mezzo più probabilità di essere pubblicata, per cui i medici dovrebbero essere molto prudenti nel trarre conclusioni dagli studi pubblicati. **Per bambini e adolescenti, tra l'altro, sono stati fatti importanti studi sulle psicoterapie brevi, le quali sono sicure (non tossiche), cost-effective e preferite dai pazienti** (Abbass & Gardner, 2004). Date le controversie sulla pericolosità degli antidepressivi nei bambini, **andrebbero preferite le psicoterapie, che potrebbero essere un trattamento di prima scelta e alternativo ai farmaci, dato che sono efficaci e diminuiscono maggiormente le ricadute** (Ryan, 2005).

Ma cosa aggiunge questo recente studio di Pigott *et al.* (2010) rispetto a quello che si sapeva già? Esamina quattro meta-analisi su studi di efficacia degli antidepressivi approvati dall'FDA, e aggiunge importanti nuove informazioni. Oltre a corroborare i dati emersi dai precedenti studi (conclude infatti che «**gli antidepressivi sono solo marginalmente efficaci se paragonati a placebo**», p. 267), mette in luce vari altri *bias*, tra i quali il seguente: spesso i ricercatori, quando non raggiungono i risultati desiderati dalle case farmaceutiche (che avevano finanziato lo studio), **cambiano il tipo di test** che avevano specificato in anticipo per misurare l'efficacia del farmaco, e in sede di pubblicazione riportano soltanto i dati di un test secondario o addirittura di un nuovo test che non era previsto prima. Com'è noto, la specificazione anticipata dei test che verranno utilizzati è essenziale per garantire la integrità di una ricerca, e permette di scoprire se i ricercatori scelgono di pubblicare solo i dati dei test preferiti dalle case farmaceutiche che hanno sponsorizzato lo studio, un tipo di *bias* questo che è conosciuto come *HARKing* (termine che deriva dall'acronimo HARK [*Hypothesizing After the Results are Known*]) declinato come verbo, cioè “fare delle ipotesi

dopo che si conoscono già i risultati”; Kerr, 1998). Un modo di procedere quindi che è l’esatto contrario della ricerca scientifica...

Tanti altri dati emergono da questo studio di Pigott *et al.* (2010), ad esempio sono state fatte indagini di efficienza e non solo di efficacia (in altre parole, sono stati esaminati non solo i risultati emersi da studi in “laboratorio”, cioè di efficacia, ma anche di studi che esaminano la pratica clinica reale nel territorio, cioè di efficienza), mettendo in luce nuovamente, come negli studi precedenti, alti tassi di ricadute (*pazienti che una volta interrotta la terapia farmacologica ripiombano nella patologia, ndr*), e così via.

Riusciranno questi studi a modificare l’opinione dei clinici, e a motivarli ad esempio a suggerire ai loro pazienti depressi *anche* la psicoterapia, la quale si è dimostrata nettamente superiore ai farmaci? **Non penso che sia così facile.** Come disse una volta Silvio Garattini, noto per le sue battaglie progressiste e di sensibilizzazione nel campo delle prescrizioni farmacologiche, tre forze si coalizzano affinché un certo stato di cose continui: la formazione che ricevono gli studenti all’università, l’informazione dell’industria farmaceutica, e la pressione di molti pazienti che sono alla ricerca di soluzioni facili e rapide anche se illusorie. Le evidenze scientifiche che indicano che la psicoterapia, soprattutto se psicodinamica, è molto utile sono schiacciati: come elemento di paragone, si pensi che l’*effect size* in generale delle terapie psicodinamiche varia da .69 a 1.46, mentre l’*effect size* dei farmaci antidepressivi è estremamente più basso, varia da .17 a .31, cioè 4 volte più basso (Shedler, 2010, p. 19).

Un fatto curioso, questo, se si pensa che da anni i *mass-media* ci bombardano con articoli sull’importanza dei farmaci per la depressione, sui miracoli della “pillola della felicità” e cose di questo genere.

Bibliografia

- Abbass A. (2006). Merits of psychotherapies. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 175, 1: 61. Internet edition: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/175/1/61-a>.
- Abbass A. & Gardner D. (2004). Informed decision making with depressed patients: medications and psychotherapy options. *Am. Fam. Physician*, 69, 9: 2071-2072, 2074.
- Barbui C., Furukawa T.A., Cipriani A. (2008). Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: A systematic re-examination of published and unpublished data from randomized trials. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 178: 296-305.
- Cheung A.H., Emslie G.J. & Mayes T.L. (2006). The use of antidepressants to treat depression in children and adolescents. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 174, 2: 193-200. Internet edition: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/174/2/193>.
- Fava G.A. (1994). Do antidepressant and anti-anxiety drugs increase chronicity in affective disorders? *Psychotherapy and Psychosomatics*, 61: 125.
- Fava G.A. (1995). Suscettibilità alle ricadute e cronicità nei disturbi affettivi. Siamo sicuri che i farmaci antidepressivi ed ansiolitici abbiano solo un effetto protettivo? *Rivista Sperimentale di Freniatria*, CXIX, 2: 203-209.
- Fava G.A. (2003). Can long-term treatment with antidepressant drugs worsen the course of depression? *Journal of Clinical Psychiatry*, 64, 2: 123-133.
- Fava M., Evins A.E., Dorner D.J. & Schoenfeld D.A. (2003). The problem of the placebo response in clinical trials for psychiatric disorders: Culprits, possible remedies, and a novel study design approach. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 72: 115-127.
- Greenberg R.P., Bornstein R.F., Zborowski M.J., Fisher S. & Greenberg M.D. (1994). A meta-analysis of fluoxetine outcome in the treatment of depression. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 182: 547-551.
- Holbrook A. & Goldsmith C. (2003). Innovation and placebos in research: a new design of clinical trial. *The Lancet*, 362 (December 20/27): 2036-2037.

- Hopewell S., Loudon K., Clarke M.J., Oxman A.D. & Dickersin K. (2009). Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, Art. No. MR000006: <http://onlinelibrary.wiley.com/o/cochrane/clsysrev/articles/MR000006/frame.html> (vedi anche una segnalazione su *Il Sole 24 Ore*: http://www.giulemanidaibambini.org/stampa/glm_news_537.pdf).
- Kerr N.L. (1998). HARKing: hypothesizing after the results are known. *Pers. Soc. Psychol. Rev.*, 2: 196-217.
- Kirsch I., Moore T.J., Scoboria A. & Nicholls S.S. (2002). The emperor's new drugs: an analysis of antidepressant medication data submitted to the US Food and Drug Administration. *Prevention & Treatment*, 5, art. 23: <http://alphachoice.com/repository/assets/pdf/EmperorsNewDrugs.pdf>.
- Melander H., Ahlqvist-Rastad J., Meijer G. & Beermann B. (2003). Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: Review of studies in new drug applications *British Medical Journal* (BMJ), 326, 7400: 1171-1173. Internet edition: <http://www.bmj.com/cgi/content/full/326/7400/1171>.
- Migone P. (2005). Farmaci antidepressivi nella pratica psichiatrica: efficacia reale. *Psicoterapia e Scienze Umane*, XXXIX, 3: 312-322. Edizione su Internet: http://www.giulemanidaibambini.org/articoliscientifici/glm_articoliscientifici_allegato_25.pdf.
- Migone P. (2009). Quanto sono efficaci i farmaci antidepressivi? *Il Ruolo Terapeutico*, 112: 45-56. Edizione su Internet: <http://www.psychomedia.it/pm/modther/probpsiter/ruoloter/rt112-09.htm>.
- Migone P. (2010). *Evidence-Based Medicine* o *Evidence-B(i)ased Medicine*? Ancora sulla efficacia dei farmaci antidepressivi. *Psichiatri Oggi*, XII, 3: 15-17.
- Moncrieff J., Wessely S. & Hardy R. (2004). Active placebo versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, Art. No. CD003012: <http://psychrights.org/research/Digest/CriticalThinkRxCites/Moncrief2004.pdf>.
- Moncrieff J. & Kirsch I. (2005). Efficacy of antidepressants in adults. *British Medical Journal* (BMJ), 331: 155-157.
- Pigott H.E., Leventhal A.M., Alter G.S. & Boren J.J. (2010). Efficacy and Effectiveness of Antidepressants: Current Status of Research. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 5: 267-279.
- Portuges S. (2003). The power of the antidepressant “placebo”. *The American Psychoanalyst*, 27, 3: 7-26.
- Rising K., Bacchetti P. & Bero L. (2008). Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: A review of publication and presentation. *PLoS Medicine*, 5, e217: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.0050217>.
- Ryan N.D. (2005). Treatment of depression in children and adolescents. *Lancet*, 366, 9498: 1694.
- Turner E.H., Matthews A.M., Linardatos E., Tell R.A. & Rosenthal R. (2008). Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New England Journal of Medicine*, 358, 3: 252-260. Internet edition: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/358/3/252>.
- Walsh B.T., Seidman S.N., Sysko R. & Gould M. (2002). Placebo response in studies of major depression: Variable, substantial, and growing. *Journal of the American Medical Association*, 287: 1840-1847.
- Whittington C.J., Kendall T., Fonagy P., Cottrell D., Cotgrove A. & Boddington E. (2004). Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: Systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*, 363, 9418: 1341-1345.