

# **SUICIDIO E USO DI ANTIDEPRESSIVI: PROBLEMI E POTENZIALI SOLUZIONI**

Kupfer D. J.

*Per corrispondenza:*

David J. Kupfer, Università di Pittsburgh School of Medicine, Dipartimento di Psichiatria, Western Psychiatric Institute and Clinic, 3811 O'Hara Street, Pittsburgh, PA 15213 (U.S.A.)

Il comportamento suicidario e il rischio di suicidio sono da sempre associati alla depressione mentre solo in tempi recenti si è cominciato a porre un'attenzione crescente alla preoccupazione che i trattamenti per la depressione, anche quelli efficaci, possano contribuire ad aumentare il rischio suicidario. Curiosamente, questo aspetto non era stato preso in considerazione con l'introduzione degli antidepressivi di prima generazione, come i triciclici. Invece la seconda generazione di antidepressivi è stata considerata da alcuni ricercatori come una lama a doppio-taglio, sia nel trattamento della depressione che nel possibile incremento di "suicidalità".

In questo editoriale commenteremo brevemente l'argomento suicidio come un problema di salute pubblica internazionale, la relazione tra il suicidio e l'uso di antidepressivi nel trattamento della depressione, "con particolare riferimento al modo con cui due paesi" – Gran Bretagna e Stati Uniti – hanno affrontato il problema. Discuteremo inoltre gli aspetti metodologici delle ricerche in tema e le strategie future.

Come riportato nel rapporto dell'WHO sul suicidio (2000), nel mondo si contano almeno un milione di suicidi all'anno. La stragrande maggioranza dei suicidi (almeno il 70%) appare

secondaria ad una depressione clinica e prevedibile. Comparando la mortalità per suicidio a quella per altre cause nei pazienti affetti da disturbo dell'umore, l'SMR (standardize mortality ratio) risulta più elevata rispetto ad ogni altra condizione medica o atto di violenza. Considerando, per esempio, l'incremento del rischio suicidario nel disturbo bipolare, l'SMR evidenzia un valore compreso tra 11.7 e 22.1, a seconda delle diverse meta-analisi.

Cercando di individuare la strategia migliore nel trattamento della depressione, sia la Gran Bretagna che gli Stati Uniti hanno cercato di dare risposta a quattro domande chiave: Chi dovrebbe prescrivere antidepressivi – tutti i medici o solo gli psichiatri? A chi somministrare gli antidepressivi – a tutti i pazienti depressi con episodi moderatamente gravi o solamente agli adulti? Come dovrebbero essere monitorati i pazienti rispetto all'intenzionalità e al comportamento suicidario? Sono identificabili dei sottogruppi di pazienti depressi ai quali dovrebbero essere dati altri trattamenti di prima-linea?

In Gran Bretagna la preoccupazione per aspetti di sicurezza degli SSRI, ha condotto all'istituzione di un working group del Committee on Safety Medicines (CSM nel 2003). Dopo lunghe dissertazioni, tale working group è arrivato alle seguenti conclusioni: 1) per quanto attiene l'utilizzo di SSRI in età pediatrica e adolescenziale, cioè al di sotto dei 18 anni, tutti gli SSRI (eccetto la fluoxetina) non sono da considerare sicuri per il trattamento dei disturbi depressivi; 2) non esiste una chiara evidenza di aumento di intenzionalità suicidaria nei giovani oltre i 18 anni; 3) negli adulti il rischio di agiti autolesivi nei pazienti depressi è maggiore al momento del contatto con le strutture specialistiche; 4) il rischio suicidario può aumentare nelle prime fasi del trattamento del disturbo depressivo. Il working group ha anche evidenziato la necessità di un monitoraggio frequente e attento del paziente da parte degli specialisti, particolarmente nelle prime fasi del trattamento e soprattutto nei casi in cui il paziente dovesse sperimentare un peggioramento dei sintomi o la comparsa di nuovi sintomi dopo l'avvio del trattamento stesso. Alcuni studi sottolineano che l'incrementata prescrizione

di SSRI non sembra essere associata ad un aumento dei tassi suicidari, sebbene l'interpretazione di questi risultati sia difficile in quanto i trend suicidari subiscono l'influenza di una vasta gamma di fattori.

Non esiste una chiara evidenza di aumentato rischio di atti autolesivi o di intenzionalità suicidaria al momento della sospensione del trattamento con SSRI o di una relazione tra il comportamento suicidario e l'incremento/decremento del dosaggio dei suddetti farmaci. Tuttavia, i pazienti dovrebbero essere monitorati attentamente al momento della variazione di dosaggio, con particolare attenzione all'eventuale comparsa di nuovi sintomi o di un peggioramento del quadro clinico.

Come risultato di queste raccomandazioni, nel 2004 la Gran Bretagna ha fornito degli aggiornamenti delle linee guida: 1) i trattamenti psicologici specificamente orientati sulla depressione (come il problem-solving, la terapia cognitivo-comportamentale e il counseling) possono dimostrarsi altrettanto efficaci dei farmaci nella cura della depressione lieve o moderata, e dovrebbero, pertanto, rappresentare una possibile opzione; 2) gli antidepressivi non dovrebbero essere utilizzati per il trattamento iniziale della depressione lieve, perché il rapporto rischio/beneficio è sfavorevole; 3) nelle depressioni moderate o gravi nelle quali vengono prescritti antidepressivi, sarebbe opportuno utilizzare gli SSRI in quanto si sono dimostrati ugualmente efficaci dei triciclici sulla sintomatologia, presentando, però, un minor rischio di drop out a causa degli effetti collaterali; 4) nella depressione grave il trattamento psicologico (cognitivo-comportamentale) dovrebbe essere utilizzato in combinazione con la terapia antidepressiva.

Negli Stati Uniti la Food and Drug Administration (FDA) ha sollevato le stesse preoccupazioni sulla suicidalità e l'utilizzo di SSRI. La FDA ha riposto un forte interesse nel rapporto rischio/beneficio, raccogliendo tutti i dati nelle review disponibili e commissionando un'ulteriore review su dati vecchi e recenti relativi agli SSRI. Nel settembre 2004, la FDA ha

pubblicato i primi risultati usando la “suicidalità” come outcome principale. I risultati comprendevano: nuovi tentativi di suicidio, nuova insorgenza di ideazione suicidaria e peggioramento della preesistente intenzionalità suicidaria. Secondo le conclusioni dello studio, l’assunzione di farmaco attivo era associata ad un tasso di suicidalità del 3.7% in confronto al tasso del 2.1% presentato dal placebo. In queste analisi la condizione clinica non è stata tuttavia presa in considerazione, né è stato studiato il rapporto rischio/beneficio.

Sulla base di queste analisi, la FDA ha fornito le seguenti raccomandazioni: 1) gli antidepressivi aumentano il rischio di intenzionalità e di comportamento suicidari (suicidalità) nei bambini e negli adolescenti affetti da depressione maggiore e da altri disturbi psichiatrici; 2) chiunque prenda in considerazione l’utilizzo di un antidepressivo in un bambino o in un adolescente, per qualsivoglia uso clinico, deve soppesare il rischio di incremento di suicidalità rispetto alla necessità clinica; 3) i pazienti che hanno iniziato una terapia devono essere monitorati strettamente per identificare un eventuale peggioramento clinico, la comparsa di elementi suicidari o modificazioni inusuali nel comportamento; 4) le famiglie e i caregivers dovrebbero essere informate sulla necessità di osservare attentamente il paziente e di comunicare con il terapeuta; 5) diverse analisi condotte su trials placebo-controllo a breve termine (4-16 settimane) con nove antidepressivi (SSRI e altri) nei bambini e negli adolescenti affetti da depressione maggiore, disturbo ossessivo-compulsivo o altri disturbi psichiatrici (un totale di 24 trials su 4400 pazienti) hanno segnalato un rischio più elevato di ideazione e di comportamento suicidari durante i primi mesi di trattamento con antidepressivi; 6) il rischio medio di questi eventi in trattamento antidepressivo era pari al 4%, il doppio rispetto al rischio con placebo (2%); 7) non si è verificato alcun suicidio in questi trials. Sebbene questi risultati possano essere considerati non conclusivi, la FDA ha rapidamente emesso un warning (attenzione per farmaci) che riguarda l’aumento del rischio suicidario nei pazienti pediatrici in trattamento con antidepressivi.

In entrambi i paesi (Gran Bretagna e Stati Uniti) le implicazioni si sono dimostrate simili: esagerata reazione dell'opinione pubblica; riluttanza dei medici non psichiatri nella prescrizione di SSRI, soprattutto nei bambini e negli adolescenti; maggiore ricorso ai trattamenti psicologici e necessità di un monitoraggio più attento dei pazienti. La stampa non scientifica di entrambi i paesi ha pubblicato diverse storie tra cui una copertina del New York Times magazine (21 novembre 2004). Un editoriale del New England Journal of Medicine (17 novembre 2004) ha sostenuto una posizione intransigente in relazione all'utilizzo di farmaci antidepressivi nei bambini e negli adolescenti. Newman ha tenacemente supportato il warning emesso, sottolineando il rischio di ideazione e di comportamento suicidari (suicidalità) nei pazienti pediatrici (Newman, 2004). Per contro, Brent (2004) ha sostenuto che il rischio di "non trattamento" potrebbe dimostrarsi più grave rispetto a quello suicidario eventualmente associato al trattamento. Anche Cipriani (2005) ha raccomandato una più attenta valutazione del rapporto tra beneficio e danno.

Prima di suggerire eventuali strategie future, è importante considerare gli aspetti metodologici riguardo al rischio e alla significatività clinica, nonché commentare l'incapacità di raggiungere il livello di "verità" che molti ricercatori stanno cercando di ottenere in questo campo. Dal momento che siamo interessati a evidenziare un'associazione clinica significativa, allora dobbiamo aver chiari i seguenti punti: se la relazione è significativa (clinicamente significativa), devono essere fornite maggiori informazioni sulla forza della relazione (effect size); inoltre un effetto clinicamente significativo è un effetto statisticamente significativo e abbastanza consistente da motivare i clinici a utilizzare "T" piuttosto che "C" per i pazienti nella loro pratica, analogamente a quanto viene specificato nei criteri di inclusione/esclusione dello studio. Una strategia potrebbe essere quella di usare  $NNT$  (Number to Treat) =  $1/Risk$  Difference; quanti soggetti dovrete trattare con T per ottenere un successo che non otterreste se usaste C? (vedi Tab. 1). Un esempio di questo approccio è quello illustrato da uno studio

multicentrico NIMH, negli Stati Uniti, “Studio di Trattamento degli Adolescenti con Depressione” (TADS) (TADS, 2004). Il TADS è un trial clinico multicentrico e randomizzato, disegnato allo scopo di valutare l’efficacia dei trattamenti per la depressione negli adolescenti affetti da depressione maggiore e suddivise in modo random in gruppi trattati per 12 settimane con: fluoxetina con terapia cognitivo-comportamentale; fluoxetina da sola; terapia cognitivo-comportamentale da sola; placebo. Nella Tabella 2 sono riportati i risultati dello studio. Gli autori concludono che l’ideazione suicidaria clinicamente rilevante, che era presente nel 29% del campione al baseline, migliora significativamente in tutti e 4 i sottogruppi. Il sottogruppo con fluoxetina in associazione alla terapia cognitivo-comportamentale ha evidenziato il miglioramento più significativo ( $p=.02$ ). Sette (1.6%) su 439 pazienti hanno messo in atto un tentativo di suicidio; non si sono verificati suicidi. Sarebbe stato interessante se avessero calcolato il NNH per “suicidalità” per tutti i soggetti nello stesso momento, allo scopo di rendere possibile il calcolo del rapporto rischio/beneficio. Non è difficile inserire la misura del Number of Harm (NNH) =  $1/\text{Risk Difference}$ ; quanti soggetti devono essere trattati con “T” per avere un evento avverso che non si è verificato con “C”? Recentemente, tali procedure sono state applicate in tre trials placebo-controllo con la sertralina nella depressione maggiore e nel DOC (totale N=560). L’NNH per gravi eventi avversi è risultato: sertralina = 3.2% (1.5-6.0); placebo = 2.2% (0.8-4.6); NNH = 95; e per quanto riguarda l’ideazione suicidaria: sertralina = 1.1% (0.2-3.1); placebo = 0.4% (0.01-2.0); NNH=141. Recentemente, un report redatto a cura di una task-force dell’American College of Neuropsychopharmacology (ACNP) sugli SSRI e l’ideazione suicidaria nei giovani ha suggerito di utilizzare negli studi l’NNT e l’NNH per il calcolo del rapporto costi/benefici (Mann, 2005).

Dall’inizio di queste controversie, sono comparsi in letteratura numerosi nuovi studi che si sono occupati della relazione tra uso di farmaci antidepressivi e tassi di suicidio. Molti autori

hanno concluso che il tasso di suicidi completati durante un trattamento con antidepressivi non risulta maggiore in confronto al placebo. Recentemente (gennaio 2006), Simon et al. hanno affermato che dopo l'avvio di un trattamento con i nuovi antidepressivi non risulta esserci un significativo incremento del rischio suicidario o di gravi tentativi di suicidio (Simon et al., 2006).

In conclusione, allo stato attuale tutto questo dove conduce il clinico, il paziente e il familiare? Potremmo dire che l'unica vera utilità di questo argomento è quella di indurre a ricercare i rapporti rischio/beneficio con strumenti precisi di efficacia e di "suicidalità", probabilmente grazie al calcolo del rapporto NNT/NNH o di costrutti analoghi mutuati dalla letteratura medica evidence-based. In secondo luogo, auspichiamo una maggiore convergenza di interessi clinici, farmaceutici, accademici e dei "consumatori," attraverso lavori di gruppo interattivo. Inoltre, ci preme sottolineare che la consapevolezza non è mai abbastanza e dobbiamo pertanto incrementare la nostra sensibilità e specificità nella diagnosi e nel trattamento della depressione. Infine, dobbiamo mirare ad una più completa presa in carico nel trattamento della depressione se vogliamo ridurre il rischio suicidario in maniera definitiva e a lungo termine.

## ***Bibliografia***

- Brent DA: Antidepressants and pediatric depression: The risk of doing nothing. *N Engl J Med* 351:1598-1601, 2004.
- Cipriani A, Barbui C, Geddes JR: Suicide, depression, and antidepressants. *BMJ* 330:373-374, 2005.
- Mann JJ, Emslie G, Baldessarini RJ, Beardslee W, Fawcett JA, Goodwin FK, Leon AC, Meltzer HY, Ryan ND, Shaffer D, Wagner KD: ACNP Task Force Report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* 1-20, 2005 (online publication).
- Newman TB: A black-box warning for antidepressants in children? *N Engl J Med* 351:1595-1598, 2004.
- Committee on Safety Medicines (CSM) Expert Working Group on SSRI: Report of the CSM Expert Working Group on the Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. The National Institute for Clinical Excellence (NICE), NHS: [www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con019472.pdf), May 2003.
- Simon GE, Savarino J, Operskalski B, Wang PS: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 163:1-7, 2006.
- Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team: Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Randomized Controlled Trial. *JAMA* 292:807-820, 2004.
- World Health Organization (WHO): Multisite intervention study on suicidal behaviors. SUPRE-MISS: Components and instruments. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2000.

**Tabella 1: Interpretazione della potenza (Effect Size)**

**Di una relazione positiva**

Interpretazione generale della potenza di una relazione	<i>d</i> Family	Associazioni 2 x 2		
	<i>d</i>	NNT	AUC (%)	RD (%)
Più vasto del normale	$\geq 1.00$	$\leq 1.9$	$\geq 76$	$\geq 52$
Vasto o più vasto del normale	0.80	2.3	71	43
Medio o normale	0.50	3.6	64	28
Piccolo o più piccolo del normale	0.20	8.9	56	11

**Tabella 2: Studio di Trattamento degli Adolescenti con Depressione (TADS)**

**Risultati del trial randomizzato controllato**

Trattamenti	Tassi di risposta	NNT	Effect Size
Fluoxetina con CBT	71%	3	.84
Fluoxetina da sola	60.6%	4	.58
CBT da sola	43.2%	12	.20
Placebo	34.8%	—	—