

**Gli antidepressivi di nuova generazione e gli effetti della sospensione:  
riconsiderare il ruolo degli antidepressivi ed aiutare il paziente a sospenderli.****Riassunto**

In Inghilterra, la prescrizione di antidepressivi, in particolare quelli di nuova generazione, è costantemente aumentata negli ultimi anni. È in corso un dibattito sull'efficacia di questi farmaci, sul loro ruolo nella terapia e sui danni associati alla sospensione.

Gran parte delle prove della loro efficacia provengono da studi controllati con placebo di breve durata che tendono a non valutare gli esiti più rilevanti per i pazienti, come il funzionamento sociale o la qualità della vita, ma piuttosto ad effettuare delle misure dei sintomi. Su tali misure questi studi non dimostrano differenze clinicamente significative rispetto al placebo.

Sono stati evidenziati una serie di effetti avversi, spesso maggiormente riscontrati negli studi osservazionali effettuati su utilizzatori di antidepressivi a lungo termine rispetto agli studi di efficacia a breve termine, tra questi: torpore emotivo, difficoltà nella sfera sessuale, astenia e aumento di peso.

Nel frattempo, è cresciuta la consapevolezza che i sintomi da sospensione degli antidepressivi sono comuni e che in alcuni pazienti questi sintomi possono essere gravi e di lunga durata. Indicazioni su come sospendere gli antidepressivi in modo tollerabile sono state recentemente pubblicate dal Royal College of Psychiatrists.

L'aumentata consapevolezza della difficoltà che alcuni pazienti hanno nel sospendere gli antidepressivi dovrebbe condurre ad una prescrizione più cauta, con antidepressivi somministrati a un minor numero di pazienti e per periodi di tempo più brevi.

**Introduzione**

La prescrizione di antidepressivi, in particolare delle classi di antidepressivi di nuova generazione – inibitori della ricaptazione selettiva della serotonina (SSRI) ed inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) – è costantemente aumentata negli ultimi anni e si stima che in Inghilterra siano 7,8 milioni i pazienti hanno ricevuto una prescrizione di un antidepressivo nel 2019/2020.<sup>1</sup>

Questo significa che ad un adulto su sei è stato prescritto un antidepressivo (con tassi di prescrizione superiori del 50% per le donne),<sup>2</sup> un dato sovrapponibile a quello del mondo occidentale.<sup>3,4</sup> L'aumento nel tasso di prescrizione di antidepressivi ha aperto un ampio dibattito, soprattutto in relazione all'appropriatezza dell'aumentata prescrizione, ai fattori che influenzano l'uso degli antidepressivi, all'efficacia di questi farmaci, ed al loro ruolo nella terapia.<sup>5-8</sup>

Più recentemente, è aumentata anche la consapevolezza che gli effetti collaterali associati all'interruzione della terapia con farmaci antidepressivi sono più gravi di quanto prima riconosciuto.<sup>9</sup>

In effetti, una delle ragioni per l'utilizzo di antidepressivi a lungo termine, deriva probabilmente dalla difficoltà che i pazienti hanno nella sospensione di questi farmaci.<sup>10</sup>

In questo articolo consideriamo alcune delle questioni relative all'evidenza dell'efficacia degli antidepressivi e discutiamo i problemi associati alla sospensione del trattamento antidepressivo.

**Questioni relative all'efficacia**

La maggior parte delle prove dell'efficacia degli antidepressivi derivano da studi controllati con placebo della durata di 6-12 settimane.<sup>11</sup> Diverse meta analisi di questi studi, incentrate principalmente sulle classi di antidepressivi di nuova generazione (SSRI e SNRI), hanno riscontrato che la differenza tra antidepressivo e placebo è di circa 2 punti sulla scala di valutazione della depressione di Hamilton (HAM-D)<sup>11-13</sup>; attraverso questa scala tramite un punteggio che va da 0 a 52 punti, con i punteggi più alti che rappresentano una maggiore gravità della depressione, un medico valuta la gravità della depressione nei pazienti a cui è stato diagnosticato un disturbo depressivo. Tuttavia, una differenza di 2 punti tra antidepressivo e placebo non soddisfa la soglia per determinare una differenza clinicamente importante. Ad esempio, nelle linee guida sulla gestione della depressione del 2004, il National Institute for Health and Care Excellence (NICE) aveva utilizzato una differenza di 3 punti come soglia di rilevanza clinica.<sup>14</sup> Un'analisi successiva



su 5000 pazienti ha suggerito che la soglia proposta dal NICE fosse troppo generosa e che era necessaria una modifica di oltre 6 punti sull'HAM-D per definire un "miglioramento minimo" tale da essere rilevato da parte di un medico, mentre una variazione sull'HAM-D di 3 punti o meno corrispondeva a "nessun cambiamento".<sup>15,16</sup> Una recente analisi ha confermato che una differenza clinicamente rilevante minima sulla scala HAM-D varia tra i 3 e i 5 punti.<sup>17</sup>

Alcuni autori hanno obiettato che le piccole differenze nei punteggi delle scale di valutazione prodotte dagli antidepressivi SSRI costituiscono un effetto utile, postulando un sottogruppo con una risposta superiore alla media.<sup>8</sup> Tuttavia, analisi recenti hanno riscontrato che non vi è un'eterogeneità significativa nella risposta antidepressiva e i dati pubblicati sono compatibili con un "effetto del trattamento quasi costante" in tutti i pazienti, suggerendo che l'esistenza di un sottogruppo altamente responsivo sia improbabile.<sup>18</sup> In effetti, sebbene le analisi precedenti hanno supportato l'idea che le persone con depressione più grave mostrano risposte maggiori agli antidepressivi,<sup>19</sup> analisi più recenti mostrano che l'effetto è uniforme per tutto lo spettro della gravità della depressione, con gli antidepressivi che hanno una differenza inferiore a 3 punti sulla scala HAM-D per la depressione lieve, moderata e grave.<sup>20-22</sup>

Questi studi hanno coinvolto prevalentemente pazienti adulti, ed è da notare che le prove di efficacia negli adolescenti e nei bambini sono ancora meno convincenti.<sup>23</sup> Una recente revisione Cochrane ha rilevato che nessun antidepressivo aveva un effetto clinico significativo rispetto al placebo, portando gli autori a chiedersi "se debbano essere utilizzati", soprattutto considerando che in questa popolazione alcuni antidepressivi hanno aumentato il rischio di suicidio rispetto al placebo.<sup>24</sup> Rianalisi dello studio clinico originale sugli adolescenti suggeriscono che la pubblicazione ha esagerato i benefici (ad esempio, riportando risultati non specificati nel protocollo di studio) e sottostimato i rischi (ad esempio, codificando i tentativi di suicidio nel braccio di pazienti che assumevano l'antidepressivo come 'labilità emotiva').<sup>23,25</sup> Eppure, il numero di giovani tra i 12 e i 17 anni a cui sono stati prescritti antidepressivi è più che raddoppiato tra il 2005 e il 2017.<sup>26</sup>

### Questioni normative

Dal 2013, le linee guida dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) sulla valutazione dell'efficacia dei farmaci per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, richiedono prove derivate da studi randomizzati e controllati in doppio cieco, in cui il farmaco è testato contro placebo e un comparatore attivo ("un trattamento standard generalmente accettato").<sup>27</sup>

Il miglioramento viene valutato dall'EMA come clinicamente rilevante quando la differenza tra il punteggio di base e quello post-trattamento su "una scala di valutazione abituale" è del 50%, sebbene ciò non sia stato dimostrato empiricamente.<sup>12,17</sup>

Talvolta, in parte per soddisfare i requisiti dell'EMA, piccole differenze nell'effetto del trattamento sono esagerate per dicotomizzare i dati nelle categorie artificiali di "risposta" e "mancata risposta", sebbene queste categorie abbiano una rilevanza clinica poco dimostrata.<sup>12,17</sup> La dicotomizzazione di dati continui aumenta il rischio di falsi positivi e crea dimensioni degli effetti artificialmente gonfiati.<sup>12,15</sup> Gli effetti degli antidepressivi in questi studi sono probabilmente anche gonfiati dallo smascheramento dei partecipanti nel braccio degli antidepressivi, che sono resi evidenti dagli effetti avversi,<sup>28</sup> e dalla pratica di sospendere bruscamente i pazienti in trattamento con antidepressivi per assegnarli al braccio del placebo.<sup>12</sup> Inoltre, la maggior parte di questi studi non include gli esiti che sono di maggiore rilevanza per i pazienti, come il funzionamento sociale o la qualità della vita, ma limita i risultati solamente alla misurazione dei sintomi.<sup>12</sup>

A ciò va aggiunto che questi studi, della durata di 6-12 settimane, sono in gran parte poco informativi per il trattamento che nella pratica clinica spesso comporta l'assunzione di antidepressivi per mesi o anni.<sup>12</sup>

In effetti, gli studi di lunga durata sugli antidepressivi mostrano scarsi risultati; nello studio STAR-D solo 108 (2,7%), dei 4041 partecipanti originariamente arruolati nella ricerca ha ottenuto la remissione, non ha avuto recidive e non si è ritirato dallo studio a distanza di 12 mesi.<sup>29</sup>

Mancano dati che confrontano i risultati a lungo termine tra le persone che assumono e quelle che non assumono antidepressivi: una revisione sistematica di 24 studi (3901 partecipanti) ha riscontrato che gli esiti (variamente definiti come recidiva, ricaduta, remissione o guarigione) non erano diversi tra i pazienti trattati con antidepressivi e i pazienti non trattati.<sup>30</sup> Sono necessarie ulteriori ricerche sugli esiti a lungo termine dato che l'assenza di prove di efficacia non è una prova dell'inefficacia. Nonostante le questioni aperte sulle prove di efficacia, il NICE continua a raccomandare gli antidepressivi come opzione per le persone con sintomi depressivi persistenti sottosoglia o depressione da lieve a moderata che non hanno beneficiato di un intervento psicossociale.<sup>3</sup>

### Danni dell'uso a lungo termine di antidepressivi

Anche gli effetti avversi dell'uso di antidepressivi sono riconosciuti e si evidenziano soprattutto negli studi osservazionali effettuati sugli utilizzatori di antidepressivi a lungo termine rispetto agli studi di efficacia a breve termine.<sup>32,33</sup> In una popolazione di pazienti reclutati nelle cure primarie in trattamento con antidepressivi (con un uso medio di circa 1 anno), il 64% delle persone che assume un SSRI ha avuto almeno un effetto avverso, e il 31% ne ha avuti tre o più.<sup>33</sup> Circa un quinto dei pazienti in terapia con SSRI riferisce sonnolenza durante il giorno, secchezza delle fauci, sudorazione abbondante o aumento ponderale.<sup>33</sup> Un quarto dei pazienti riferisce disfunzioni nella sfera sessuale, e circa uno su 10 riferisce irrequietezza, spasmi o contrazioni muscolari, nausea, costipazione, diarrea o vertigini.<sup>33</sup> In un'indagine su una popolazione in trattamento antidepressivo a lungo termine (nel 62,5% dei casi da oltre 3 anni) i tassi di effetti avversi erano ancora più elevati: il 71% riporta torpore emotivo, il 70% riferisce sensazioni di confusione e distacco emotivo, il 66% difficoltà sessuali e il 63% sonnolenza.<sup>32</sup>

### Sindrome da sospensione

L'assunzione a lungo termine mette a rischio le persone di avere problemi di astinenza quando l'antidepressivo viene interrotto. Gli effetti della sospensione degli SSRI sono descritti in letteratura da 30 anni,<sup>34</sup> e un report del 2004 di un gruppo di lavoro di esperti di sicurezza dei farmaci ha concluso che tutti gli SSRI possono essere associati a reazioni da sospensione, tra cui alcuni effetti avversi gravi e invalidanti.<sup>35</sup>

È stato suggerito che il focalizzarsi sulla nozione ipotizzata e propagandata dai produttori, ma non supportata da prove, che gli antidepressivi correggono un deficit serotoninergico sottostante, ha oscurato il riconoscimento degli effetti avversi causati dall'incremento artificiale di un neurotrasmettitore endogeno che può causare fenomeni di adattamento e di dipendenza ed effetti di astinenza.<sup>36</sup>

Una recente revisione di 17 studi (6729 partecipanti), pubblicata da Public Health England, ha valutato i sintomi da sospensione, come insonnia, depressione, ideazione suicidaria e sintomi fisici, che possono essere causati dall'interruzione dell'assunzione del farmaco, ma le prove sono per lo più di qualità da moderata a molto bassa.<sup>2</sup>

Una revisione sistematica della letteratura di 24 studi (8737 partecipanti) sull'incidenza, la durata e la gravità della sindrome da sospensione da antidepressivi, ha rilevato che circa la metà dei pazienti che hanno interrotto l'assunzione di diverse classi di antidepressivi, sia bruscamente che in modo graduale, ha sperimentato sintomi da sospensione.<sup>9</sup> La percentuale di pazienti colpiti differiva solo leggermente tra studi randomizzati controllati (54%), studi osservazionali (53%) e sondaggi sui pazienti (57%).<sup>9</sup>

La revisione sistematica ha anche rilevato che alcuni pazienti hanno riportato sintomi da sospensione che durano mesi e anche anni. La gravità non è stata spesso misurata in questi studi, ma nei sondaggi in cui è stato chiesto, il 46% dei pazienti ha riferito che i sintomi erano gravi.<sup>9</sup>

È possibile che questi sondaggi siano stati acquisiti da un gruppo auto-selezionato di pazienti con sindrome da sospensione più grave rispetto alla media, ma colpisce come in questi studi è presente un'associazione tra la durata dell'esposizione all'antidepressivo e la gravità dell'effetto di astinenza.<sup>9</sup>

C'è anche un gruppo di pazienti per i quali la sospensione degli antidepressivi ha provocato sintomi debilitanti, che hanno determinato la perdita del lavoro, disabilità, la rottura di una relazione,<sup>2,37</sup> e il suicidio.<sup>38</sup>

Il riconoscimento che la sindrome da sospensione dagli antidepressivi è più comune, dura più a lungo ed è più grave di quanto si riteneva, ha spinto il Royal College of Psychiatrists a pubblicare un documento di sintesi,<sup>39</sup> che allerta i prescrittori di questo problema, tra cui la raccomandazione che i pazienti siano informati di questo rischio quando discutono con il curante l'inizio di un trattamento antidepressivo. Nel 2019 anche il NICE ha aggiornato le linee guida sugli antidepressivi con la raccomandazione che le persone siano avvisate che "mentre i sintomi di astinenza che insorgono quando si sospendono o si riducono gli antidepressivi possono essere lievi e auto-limitanti, c'è una sostanziale variazione nell'esperienza delle persone, con sintomi che possono durare molto più lungo (a volte mesi o più) e possono essere più gravi per alcuni pazienti".<sup>31,40</sup>

Ricaduta o sindrome da sospensione?

Il riconoscimento degli effetti della sindrome da sospensione dovrebbe modificare la nostra prospettiva sugli studi degli antidepressivi costruiti per mostrare le presunte proprietà di prevenzione delle ricadute.<sup>41,42</sup>

Si tratta di studi di interruzione in cui un gruppo di pazienti stabilmente in trattamento con antidepressivi (e che mostra una buona risposta) sono randomizzati a continuare o interrompere il

loro antidepressivo.<sup>41</sup> Un aumento dei punteggi su una scala di depressione indica una ricaduta. Un'autorevole revisione sistematica di questi studi ha rilevato che il 41% dei pazienti randomizzati ad interrompere il trattamento antidepressivo ha avuto una ricaduta, mentre solo il 18% di coloro che mantiene l'assunzione dell'antidepressivo ha avuto una ricaduta.<sup>41</sup>

Questa revisione ha costituito il fondamento delle attuali linee guida NICE per l'utilizzo degli antidepressivi per prevenire le ricadute.<sup>31</sup>

Tuttavia, gli effetti della sindrome da sospensione, che includono ansia, insonnia, depressione e cambiamenti dell'appetito, sono registrati su scale di depressione, così che questi effetti di astinenza nel gruppo che ha interrotto il farmaco possono gonfiare l'apparente tasso di recidiva in questo gruppo.<sup>42,43</sup>

Negli studi inclusi nella meta-analisi che ha fornito questi dati, l'antidepressivo veniva sospeso mediamente in 5 giorni (in pazienti che assumevano antidepressivi da mesi o anni), è quindi possibile che gli effetti della sospensione rappresentino la maggior parte delle 'ricadute' registrate in questi studi.<sup>42</sup> Uno studio effettuato in pazienti in trattamento di mantenimento con antidepressivi per una media di 11 mesi, ha mostrato che gli effetti di astinenza prodotti dall'interruzione brusca di sertralina o paroxetina per 5-8 giorni erano abbastanza gravi e tali per cui il 19-27% dei pazienti sperimentava un incremento di 10 punti della scala HAM-D, sufficiente perché siano soddisfatti i criteri per la ricaduta (e quindi per riavviare il trattamento con antidepressivo).<sup>44</sup> Di conseguenza, gli studi di interruzione che dovrebbero dimostrare la prevenzione delle ricadute sono ad alto rischio di distorsione per il rischio di confondere gli effetti della sospensione con quelli della ricaduta, rendendoli studi "non interpretabili", e determinando una notevole incertezza sulla reale entità delle proprietà di prevenzione delle ricadute attribuite agli antidepressivi.<sup>42</sup>

Questa confusione tra ricaduta ed effetti della sospensione viene perpetuata in un recente studio di interruzione.<sup>45</sup> In questo studio, che ha attirato una notevole copertura mediatica, i pazienti sono stati randomizzati a continuare il trattamento di mantenimento con antidepressivi o a interromperli in 8 settimane (dimezzando la dose per 4 settimane, poi prendendo metà della dose ogni due giorni per 4 settimane prima di interrompere i farmaci). Il gruppo di mantenimento degli antidepressivi ha mostrato un tasso di recidiva del 39% nei successivi 12 mesi, contro il 56% di recidive nel gruppo randomizzato all'interruzione dei farmaci. I sintomi da sospensione, misurati in una scala di 15 sintomi di astinenza (DESS, Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), erano considerevoli nel gruppo in cui il farmaco veniva interrotto: quasi il triplo rispetto al gruppo di mantenimento a 12 settimane, e ancora presenti a distanza di 12 mesi dall'interruzione.

Come descritto più avanti, non dovrebbe sorprendere questo pronunciato effetto della sospensione se il farmaco viene scalato in modo così rapido, una modalità non coerente con le attuali linee guida sulla lenta riduzione nel corso dei mesi per le persone in trattamento a lungo termine, come nel caso dello studio citato in cui i pazienti assumevano una terapia antidepressiva da oltre 2 anni.<sup>46</sup>

Tuttavia, la possibilità che gli effetti della sospensione venissero registrati sulla scala utilizzata per rilevare la ricaduta (l'rCIS-R), e che quindi la frequenza di recidiva rilevata nel gruppo dei pazienti che interrompevano il farmaco fosse aumentata artificialmente, fu trascurata dagli autori. Questa è una preoccupazione ovvia in quanto la scala rCIS-R misura i domini di umore depresso, anedonia, pensieri depressivi, affaticamento, perdita di concentrazione e disturbo del sonno; tutti questi sono riconosciuti effetti da sospensione da antidepressivi, e in effetti la scala di astinenza utilizzata nello studio ha misurato "confusione o difficoltà di concentrazione", "annebbiamento, dimenticanza o problemi di memoria", "difficoltà a dormire, insonnia", "spossatezza, astenia", mentre altre fonti autorevoli identificano l'anedonia, i pensieri e l'umore depresso come sintomi da sospensione cardinali.<sup>44,47,48</sup> L'idea che la ricaduta venisse confusa con gli effetti della sospensione è rafforzata dalla forte correlazione tra gli effetti di astinenza (come punteggio dello score DESS modificato), con sintomi di depressione dell'umore e ansia durante lo studio, così come dal fatto che le ricadute nel gruppo di interruzione si sono verificate quasi esclusivamente entro 12 settimane dall'interruzione del trattamento, il periodo nel quale gli effetti di astinenza sono più pronunciati.

È importante riconoscere le incertezze sull'efficacia del trattamento con antidepressivi e l'impatto che gli effetti della sospensione possono avere sui pazienti. Anche se gli antidepressivi possono avere un ruolo per alcune persone con depressione grave, l'utilizzo esteso ed a lungo termine degli antidepressivi è probabilmente inappropriato. È importante che la scelta di utilizzare un farmaco antidepressivo derivi da un processo decisionale condiviso tra il professionista sanitario e il paziente, con una discussione dei vantaggi e degli svantaggi a breve e lungo termine.

### Sospendere gli antidepressivi

Il processo di interruzione degli antidepressivi può essere difficile per alcune persone dato che i sintomi di astinenza possono interferire con i ruoli sociali e professionali. Tuttavia, va notato che la maggior parte delle difficoltà si verificano nei pazienti che interrompono rapidamente questi farmaci e che una sospensione graduale generalmente permette un'esperienza più tollerabile.<sup>47,49</sup> Pertanto, i pazienti devono essere informati del rischio di effetti di astinenza nel momento dell'interruzione ed in particolare dei problemi associati ad una rapida interruzione. È da notare che per alcune persone potrebbe non essere possibile interrompere il trattamento antidepressivo, anche riducendo la posologia in modo molto graduale, sia perché gli effetti di astinenza sono troppo gravi, sia perché i doveri sociali o professionali ne precludono l'interruzione; i pazienti che prendono in considerazione l'inizio di trattamento antidepressivo dovrebbero essere informati di questa possibilità. La sospensione della terapia antidepressiva non dovrebbe essere imposta ai pazienti, ma coloro che sono pronti a sospendere i farmaci dovrebbero essere supportati nel processo.<sup>50</sup>

### Fattori legati al paziente

I pazienti possono essere motivati ad interrompere il trattamento con antidepressivi per ridurre gli effetti avversi di questi farmaci, tra gli altri le disfunzioni sessuali, il torpore emotivo, la sonnolenza, l'insonnia, l'aumento di peso e l'agitazione.<sup>32,33</sup> Sebbene molti di questi effetti negativi possano migliorare con l'interruzione, ci sono prove secondo cui alcuni effetti avversi possono persistere anche dopo la cessazione,<sup>51</sup> tra cui le difficoltà sessuali, ora riconosciuta dall'EMA come "disfunzione sessuale post-SSRI".<sup>52</sup>

I pazienti che prendono in considerazione l'interruzione dovrebbe essere consapevoli di questa possibilità; allo stesso modo, i pazienti che stanno pensando di iniziare un antidepressivo dovrebbero essere consapevoli di un piccolo rischio di effetti permanenti. Altri pazienti potrebbero aver bisogno di supporto per lo sviluppo strategie di coping non farmacologiche o attendere un momento nella loro vita più favorevole al processo di lenta riduzione. Una meta-analisi recente di 4 studi randomizzati controllati (714 partecipanti) ha riscontrato che un intervento psicologico (compresa la terapia cognitiva basata sulla consapevolezza o preventiva) insieme alla lenta riduzione di antidepressivi non era differente in termini di esito rispetto a continuare i farmaci antidepressivi.<sup>53</sup> Poiché vi è un'ampia variazione nella risposta degli individui all'interruzione dei farmaci, alcuni potrebbero non trovare la sospensione difficile: queste differenze possono essere evidenti solo dopo una riduzione di prova.

### Come interrompere

Come aiutare i pazienti a ridurre o sospendere gli antidepressivi? Innanzitutto, bisogna riconoscere che le prove per rispondere a questa domanda sono poche: una recente revisione Cochrane ha identificato solamente 33 studi randomizzati e controllati che trattano l'interruzione del trattamento con antidepressivi.<sup>43</sup> La maggioranza di questi studi non erano informativi perché gli antidepressivi venivano interrotti bruscamente oppure in meno di 4 settimane, solamente uno studio ha misurato i sintomi di astinenza e la maggior parte degli studi era ad alto rischio di distorsione perché il rilevamento della ricaduta era confuso con i sintomi di sospensione.<sup>43</sup> Ci sono studi osservazionali che hanno mostrato che ridurre molto gradualmente gli antidepressivi in un periodo di mesi dà risultati molto migliori rispetto alla riduzione graduale nel corso di settimane al 25% o al 50% della dose delle formulazioni in compresse attualmente disponibili.<sup>54</sup> In particolare, uno studio osservazionale ha rilevato che la riduzione delle dosi nel corso di mesi fino allo 0,5% delle dosi clinicamente utilizzate (p. es., 0,1 mg di paroxetina e 1 mg di venlafaxina) ha consentito alla maggior parte (71%) di un gruppo di pazienti di interrompere l'antidepressivo.<sup>49</sup> In precedenza, due terzi di questo gruppo non era stato in grado di interrompere gli antidepressivi con i metodi convenzionali.<sup>49</sup> Le questioni pratiche relative ai metodi di riduzione a questi dosaggi sono discusse di seguito.

Il Royal College of Psychiatrists ha recentemente pubblicato una linea guida aggiornata su come interrompere gli antidepressivi, approvata dalla Royal Pharmaceutical Society, dal Royal College of General Practitioners e dal NICE.<sup>46</sup> Questa linea guida si basa sugli studi esistenti, sui principi farmacologici rilevanti per la riduzione graduale degli antidepressivi,<sup>54</sup> e sul consenso di esperti, tra cui anche di esperti per esperienza.<sup>47</sup>

Sono necessari ulteriori studi per chiarire questi principi e per stabilire il metodo di riduzione graduale ideale per un dato individuo. Vale la pena ricordare che l'attuale linea guida NICE che suggeriva una riduzione graduale degli antidepressivi in 4 settimane si basava su un singolo studio che ha dimostrato che la brusca sospensione degli antidepressivi causava effetti di astinenza significativi;<sup>44</sup> è stato attraverso il consenso di un comitato di esperti che sono state stabilite le 4

settimane come un periodo ragionevole per una riduzione graduale.<sup>55</sup>

Il principio fondamentale della linea guida del Royal College of Psychiatrists, supportato dai resoconti dei pazienti<sup>47,56</sup> e dalla revisione di studi osservazionali,<sup>54</sup> si basa sull'idea che la riduzione graduale degli antidepressivi di piccole quantità per un periodo sufficientemente lungo può ridurre al minimo i sintomi da sospensione così da renderli tollerabili. I pazienti devono essere informati del processo così da aspettarsi i sintomi di astinenza senza allarmarsi dalla loro evenienza,<sup>46</sup> e devono essere informati che una lenta e graduale riduzione può impedire sintomi gravi o debilitanti.

Secondo la guida del Royal College of Psychiatrists, i pazienti dovrebbero essere istruiti ad iniziare il processo di sospensione con una riduzione test del 5% della loro dose in uso di antidepressivo se hanno avuto difficoltà in passato, o del 25-50% della dose in uso se hanno un basso rischio di sindrome da sospensione.<sup>46</sup> I sintomi di sospensione dei pazienti possono essere monitorati nelle successive 2-4 settimane utilizzando, ad esempio, un elenco dei sintomi da astinenza come la scala dei sintomi di sospensione DESS,<sup>44</sup> e riduzioni successive si effettuano in base alla tollerabilità di tale processo.

Come sottolineato in un recente lavoro, il rapporto tra dose di antidepressivo e il suo effetto sul trasportatore della serotonina è iperbolica.<sup>54</sup> Cioè, in modo coerente con la legge dell'azione di massa, l'aumento dell'effetto sui recettori bersaglio aumenta vertiginosamente per un piccolo dosaggio di antidepressivo e poi si appiattisce per le dosi impiegate nella pratica clinica. In effetti, questa relazione tra dose di antidepressivo e una miriade di effetti cellulari e clinici segue questa relazione iperbolica.<sup>57,58</sup> Questa relazione suggerisce che le riduzioni dovrebbero essere effettuate secondo uno schema iperbolico, per cui le riduzioni devono essere sempre più piccole man mano che il dosaggio totale diminuisce così da produrre anche riduzioni dell'effetto sui recettori bersaglio.<sup>54</sup> Questo processo può essere approssimato da riduzioni esponenziali, ad esempio il 10% della dose più recente, in modo che le riduzioni della dose siano sempre più piccole quando ci si avvicina all'interruzione. La dose finale prima di interrompere completamente gli antidepressivi dovrebbe essere così piccola da impedire che la riduzione dell'effetto sui recettori sia maggiore delle riduzioni precedentemente tollerate, un'idea supportata sia da una maggiore comprensione dell'occupazione dei recettori, sia uno studio osservazionale già citato.<sup>49</sup> Ciò richiede che la maggior parte degli antidepressivi deve essere ridotta a una frazione di milligrammo per quel sottogruppo di pazienti che presentano significativi effetti avversi in corso di sospensione.<sup>46,54</sup>

### Considerazioni pratiche

La riduzione graduale della posologia e la piccolissima dose finale necessaria per una sospensione richiedono l'uso di formulazioni di farmaci diverse da quelle comunemente disponibili in forma di compresse.<sup>54,56</sup> Alcune possibilità di formulazioni utili alla sospensione includono le versioni liquide (disponibili nel Regno Unito per gli SSRI comunemente usati e per gli SNRI, ad eccezione della duloxetina). Le "strisce per la riduzione degli antidepressivi" (compresse prodotte in dosi sempre più piccole) sono disponibili in Olanda, anche se il loro costo non è ad oggi coperto dal servizio sanitario nazionale.<sup>56</sup>

Date le barriere all'accesso ad alcune di queste soluzioni, attualmente molti pazienti sono costretti ad aprire le capsule e contare le singole microsfere, oppure a limare le compresse e a pesarle con bilance da gioielliere, oppure a frantumare le compresse per creare una sospensione del farmaco.<sup>47,59</sup> Attraverso un maggiore supporto fornito a questi pazienti, ad esempio dai prescrittori con la consulenza dei farmacisti che forniscono formulazioni appropriate, si potrebbe evitare la necessità di questa farmacologia fai da te. Poiché questo processo può essere complesso per alcuni pazienti, sono probabilmente necessari servizi specialistici dedicati ad aiutare i pazienti a sospendere gli antidepressivi.

### Sostegno per i pazienti

Durante questo processo di riduzione graduale degli antidepressivi, si possono presentare molti sintomi fisici e psicologici e i pazienti possono trarre beneficio da un maggiore supporto psicosociale, che può includere la mindfulness,<sup>53,60</sup> l'accettazione,<sup>61</sup> il sostegno del gruppo di pari<sup>47,62</sup> e il sostegno individuale<sup>63</sup> così come delineato nelle linee guida creata dal All-Party Parliamentary Group for Prescribed Drug Dependence.<sup>63</sup>

Il recente rapporto del servizio sanitario inglese sui farmaci prescritti che sono causa di dipendenza, tra cui gli antidepressivi, ha identificato la necessità di aumentare il numero di servizi dedicati a persone che desiderano interrompere i farmaci antidepressivi progettando una rete di servizi dedicati.<sup>2</sup> Questo progetto comporta la formazione del personale di assistenza primaria e spe-

cialistica per assistere nella fase di deprescrizione degli antidepressivi.

Ad oggi non esistono servizi dedicati nel sistema sanitario inglese, ma esiste solo un servizio di supporto alla de prescrizione in Inghilterra e nel Galles del nord.<sup>64</sup> Questi servizi dovranno essere estesi in tutto il servizio sanitario pubblico e dovranno essere implementati progetti pilota dedicati.

Va anche notato che non ci sono certezze che la sospensione graduale degli antidepressivi possa prevenire tutte le conseguenze e gli effetti avversi dell'interruzione di questi farmaci. Sulla base dell'esperienza clinica e delle conoscenze farmacologiche, si ritiene che una riduzione graduale possa ridurre la morbilità causata dalla sindrome da sospensione degli antidepressivi; tuttavia, non si hanno garanzie che anche in questo modo i pazienti possano evitare gli effetti a lungo termine sulla sfera sessuale o sintomi di astinenza persistenti.<sup>51</sup> Tuttavia, la riduzione graduale rimane il principio cardine della riduzione del danno per la sospensione di questi farmaci.

### Conclusioni

C'è una notevole incertezza sui benefici a breve e lungo termine dell'uso di antidepressivi, soprattutto per quel che concerne l'assenza di una differenza clinicamente significativa tra il trattamento antidepressivo e placebo.

D'altronde, è aumentata la consapevolezza che i sintomi da sospensione degli antidepressivi possono essere gravi e di lunga durata. Si tratta di acquisizioni che mettono in dubbio la proprietà di prevenzione delle ricadute degli antidepressivi, poiché questi teorici benefici sono stati dimostrati in studi di interruzione in cui gli effetti della sospensione degli antidepressivi possono aver creato tassi di ricaduta artificialmente gonfiati.

Gli antidepressivi possono causare significativi effetti collaterali, più frequenti nell'uso a lungo termine e non riscontrati da studi di efficacia di breve durata.

Alla luce di questo equilibrio incerto tra benefici e danni, si dovrebbe rivalutare la diffusa e crescente prescrizione di antidepressivi.

Una linea guida su come interrompere in modo tollerabile il trattamento con antidepressivi, basata sugli studi esistenti, sui principi di farmacologia rilevanti e sull'esperienza clinica (compresa quella di esperti per esperienza), è stata recentemente pubblicata dal Royal College of Psychiatrists.

Questi metodi di sospensione richiedono ulteriori ricerche, soprattutto per quanto riguarda l'approccio ottimale per un determinato individuo. Inoltre, questo approccio alla riduzione graduale presenta anche sfide pratiche per il sistema sanitario per i piccoli dosaggi necessari, che richiede l'uso di formulazioni diverse dalle compresse comunemente disponibili nella pratica clinica.

I farmacisti avranno un ruolo importante nell'assistere i pazienti ad implementare questa linea guida. La pratica dovrebbe essere guidata dalla conoscenza a disposizione; l'incertezza nelle linee guida dovrebbe essere gestita attraverso un processo decisionale condiviso.

Date le notevoli sfide per alcuni pazienti nel sospendere il trattamento con antidepressivi, dovrebbe essere riconosciuto che per alcuni, soprattutto negli utilizzatori a lungo termine, i danni derivanti dall'interruzione del trattamento possono essere maggiori dei rischi del continuare il farmaco. Aumentare la conoscenza della difficoltà che alcuni pazienti hanno nel processo di sospensione degli antidepressivi dovrebbero determinare una pratica prescrittiva più prudente, per far sì che gli antidepressivi siano somministrati a meno persone, per periodi di tempo più brevi.

Tradotto da:

**Horowitz M, Wilcock M.** Newer generation antidepressants and withdrawal effects: reconsidering the role of antidepressants and helping patients to stop. *Drug Ther Bull.* 2022 Jan;60(1):7-12. doi: 10.1136/dtb.2020.000080. Epub 2021 Dec 20.

### Bibliografia

- 1 NHS Business Services Authority. Medicines used in mental health England 2015/16 to 2019/20 [online], 2020.
- 2 Public Health England. Dependence and withdrawal associated with some prescribed medicines. An evidence review [online], 2019.
- 3 Mojtabai R, Olfson M. National trends in long-term use of antidepressant medications: results from the U.S. National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry* 2014;75:169-77.
- 4 OECD. Pharmaceutical consumption [online], 2015.
- 5 Johnson CF, et al. 'Doing the right thing'... *BMC Fam Pract* 2017;18:72.
- 6 Warren JB. The trouble with antidepressants... *BMJ* 2020;370:m3200.
- 7 Jakobsen JC, Gluud C, Kirsch I. Should antidepressants be used for major depressive disorder? *BMJ Evid Based Med* 2020;25:130.

- 8 Goodwin GM, Nutt D. Antidepressants; what's the beef? *Acta Neuropsychiatr* 2019;31:59–60.
- 9 Davies J, Read J. A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: are guidelines evidence-based? *Addict Behav* 2019;97:111–21.
- 10 Healy D, Aldred G. Antidepressant drug use & the risk of suicide. *Int Rev Psychiatry* 2005;17:163–72.
- 11 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. *Lancet* 2018;391:1357–66.
- 12 Munkholm K, Paludan-Müller AS, Boesen K. Considering the methodological limitations in the evidence base of antidepressants for depression: a reanalysis of a network meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e024886.
- 13 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 Psychiatry* 2017;17:58.
- 14 Hieronymus F, Jauhar S, Østergaard SD, et al. One (effect) size does not fit at all: interpreting clinical significance and effect sizes in depression treatment trials. *J Psychopharmacol* 2020;34:1074–8.
- 15 Kirsch I, Moncrieff J. Clinical trials and the response rate illusion. *Contemp Clin Trials* 2007;28:348–51.
- 16 Leucht S, Fennema H, Engel R, et al. What does the HAMD mean? *J Affect Disord* 2013;148:243–8.
- 17 Hengartner MP, Plöderl M. Estimates of the minimal important difference to evaluate the clinical significance of antidepressants in the acute treatment of moderate-to-severe depression. *BMJ Evid Based Med* 2021. doi:10.1136/bmjebm-2020-111600.
- 18 Volkmann C, Volkmann A, Müller CA. On the treatment effect heterogeneity of antidepressants in major depression: a Bayesian meta-analysis and simulation study. *PLoS One* 2020;15:e0241497.
- 19 Fournier JC, et al. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA* 2010;303:47–53.
- 20 Hieronymus F, Lisinski A, Nilsson S, et al. Influence of baseline severity on the effects of SSRIs in depression: an item-based, patient-level post-hoc analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:745–52.
- 21 Horowitz M, Taylor D. How do we determine whether antidepressants are useful or not? *Lancet Psychiatry* 2019;6:888.
- 22 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.
- 23 Healy D, Le Noury J, Jureidini J. Paediatric antidepressants: benefits and risks. *Int J Risk Saf Med* 2019;30:1–7.
- 24 Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;5:CD013674.
- 25 Le Noury J, Nardo JM, Healy D, et al. Restoring study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ* 2015;351:h4320.
- 26 Jack RH, Hollis C, Coupland C, et al. Incidence and prevalence of primary care antidepressant prescribing in children and young people in England, 1998–2017: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2020;17:e1003215.
- 27 European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression [online], 2013.
- 28 Holper L, Hengartner MP. Comparative efficacy of placebos in short-term antidepressant trials for major depression: a secondary meta-analysis of placebo-controlled trials. *BMC Psychiatry* 2020;20:437.
- 29 Pigott HE, et al. Efficacy and effectiveness of antidepressants: current status of research. *Psychother Psychosom* 2010;79:267–79.
- 30 Hughes S, Cohen D. A systematic review of ...studies of drug treated and non-drug treated depression. *J Affect Disord* 2009;118:9–18.
- 31 National Institute for Health and Care Excellence. Depression in adults: recognition and management (CG90) [online], 2009.
- 32 Read J, Williams J. Adverse effects of antidepressants reported by a large international cohort...*Curr Drug Saf* 2018;13:176–86.
- 33 Bet PM, et al. Side effects of antidepressants during long-term use in a naturalistic setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23:1443–51.
- 34 Fava GA, et al. Withdrawal symptoms after selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation... *Psychother Psychosom* 2015;84:72–81.
- 35 Weller I, et al. Report of the CSM Expert Working Group on the safety of selective serotonin reuptake inhibitors antidepressants, 2005.
- 36 Healy D. Serotonin and depression. *BMJ* 2015;350:h1771.
- 37 Guy A, Brown M, Lewis S, et al. The 'patient voice': patients who experience antidepressant withdrawal symptoms are often dismissed, or misdiagnosed with relapse, or a new medical condition. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:204512532096718.
- 38 Valuck RJ, Orton HD, Libby AM. Antidepressant discontinuation and risk of suicide attempt. *J Clin Psychiatry* 2009;70:1069–77.
- 39 Royal College of Psychiatrists. Position statement on antidepressants and depression [online], 2019.
- 40 Iacobucci G. NICE updates antidepressant guidelines to reflect severity and length of withdrawal symptoms. *BMJ* 2019;367:l6103.
- 41 Geddes JR, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders... *Lancet* 2003;361:653–61.
- 42 Hengartner MP. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:204512532092169.
- 43 Van Leeuwen E, van Driel ML, Horowitz MA, et al. Approaches for discontinuation versus continuation of long-term antidepressant use for depressive and anxiety disorders in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021;4:CD013495.
- 44 Rosenbaum JF, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome... *Biol Psychiatry* 1998;44:77–87.
- 45 Lewis G, Marston L, Duffy L, et al. Maintenance or discontinuation of antidepressants in primary care. *N Engl J Med* 2021;385:1257–67.
- 46 Burn W, Horowitz M, Roycroft G, et al. Stopping antidepressants, 2021.
- 47 Framar A. What I have learnt from helping thousands of people taper off antidepressants and other psychotropic medications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2021;11:204512532199127.
- 48 Cosci F, Chouinard G. Acute and persistent withdrawal syndromes... *Psychother Psychosom* 2020;89:283–306.
- 49 Groot PC, van Os J. Antidepressant tapering strips to help people come off medication more safely. *Psychosis* 2018;10:142–5.
- 50 Karter JM. Conversations with clients... *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:204512532092273.
- 51 Hengartner MP, Schulthess L, Sorensen A, et al. Prolonged withdrawal syndrome after stopping antidepressants: a descriptive quantitative analysis of consumer narratives from a large internet forum. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:204512532098057.
- 52 Healy D. Antidepressants and sexual dysfunction: a history. *J R Soc Med* 2020;113:133–5.
- 53 Breedvelt JFJ, Warren FC, Segal Z, et al. Continuation of antidepressants vs sequential psychological interventions to prevent relapse in depression: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2021;78:868–755.
- 54 Horowitz MA, Taylor D. Tapering of SSRI treatment to mitigate withdrawal symptoms. *Lancet Psychiatry* 2019;6:538–46.
- 55 National Collaborating Centre for Mental Health. The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults, 2020.
- 56 Groot PC, van Os J. How user knowledge of psychotropic drug withdrawal resulted in the development of person-specific tapering medication. *Ther Adv Psychopharmacol* 2020;10:204512532093245.
- 57 Holford N. Pharmacodynamic principles and the time course of delayed and cumulative drug effects. *Transl Clin Pharmacol* 2018;26:56.
- 58 Furukawa TA, Cipriani A, Cowen PJ, et al. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019;6:601–9.
- 59 Wilson C. People are hacking antidepressant doses to avoid withdrawal [online], 2017.
- 60 Maund E, Stuart B, Moore M, et al. Managing antidepressant discontinuation: a systematic review. *Ann Fam Med* 2019;17:52–60.
- 61 Bowers HM, Kendrick T, Glowacka M, et al. Supporting antidepressant discontinuation: the development and optimisation of a digital intervention for patients in UK primary care using a theory, evidence and person-based approach. *BMJ Open* 2020;10:e032312.
- 62 White E, Read J, Julo S. The role of Facebook groups in the management and raising of awareness of antidepressant withdrawal: is social media filling the void left by health services? *Ther Adv Psychopharmacol* 2021;11:204512532098117.
- 63 Guy A, Rizq R, Davies J. Guidance for psychological therapists... 2019.
- 64 Guy A, Davies J. An analysis of four current UK service models for prescribed medication withdrawal support [online], 2018.