

Editorials Controversies in antidepressant therapy

Editoriali Aspetti controversi della terapia antidepressiva

CARMINE M. PARIANTE*, Guest Editor, and MICHELE TANSELLA, Editor

Never before the public opinion (and perhaps the medical opinion) has been so much divided on “to whom” and “how” to prescribe antidepressants. When a topic becomes political, and journalistic, it is difficult to objectively evaluate doubts and concerns, risks and benefits. In an environment always predisposed to define antidepressants as “drugs” in the most negative connotation of the word, the “discontinuation syndrome” has become “addiction”, thus forgetting that a few days of dizziness and nausea after stopping an antidepressant are different from spending the day seeking the heroin or the alcohol, or, in this case, not being able to stop the antidepressant (a very rare but possible event) when advised by the doctor. In the same way, a possible increase in suicidal ideation described in adolescents starting antidepressant treatment (not statistically significant, and, it seems, not associated with an increased suicidal risk) makes people forget that suicide is a terrible consequence when depression is *untreated*, not when it is treated (Wessely & Kerwin, 2004). Unfortunately, the “short-sighted” behaviour of some drug companies – hide negative evidence, spin clinical advantages – has led to scepticism in the public and medical opinion, and this has led to fears and suspicions, not always justified, on psychotropic medications and on antidepressants. However, it is important to remember that pharmaceutical companies, because of their financial resources, are the only organisations that can research, develop and produce new antidepressant drugs: it will be terrible when the pharmaceutical companies will abandon psychiatric research because of the con-

Mai come ora l’opinione pubblica (e forse anche quella medica) è stata divisa su “come” ed “a chi” prescrivere una terapia antidepressiva. Come sempre quando un argomento diventa politico, e giornalistico, è difficile valutare obiettivamente dubbi e preoccupazioni, rischi e benefici. In un contesto da sempre propenso ad usare il termine “psicofarmaci” in modo denigratorio per definire gli antidepressivi, i sintomi da sospensione sono diventati sintomi di “dipendenza”, dimenticando che una cosa è soffrire di vertigini e nausea per qualche giorno all’interruzione di un antidepressivo, un’altra cosa è trascorrere la giornata cercando la dose di eroina o la bottiglia dell’alcol, oppure, in questo caso, non riuscire a fare a meno della dose quotidiana di antidepressivo (un’evenienza rarissima ma possibile) anche quando il medico ha deciso la sospensione del trattamento. Nella stessa maniera, la descrizione di un possibile aumento della ideazione suicidaria nei primi giorni di terapia antidepressiva in adolescenti (aumento statisticamente non significativo, e, pare, non associato ad un aumento dei suicidi) ha fatto dimenticare che il suicidio è una terribile conseguenza della depressione *non* trattata, non di quella trattata (Wessely & Kerwin, 2004). Purtroppo, il comportamento a dir poco miope di alcune case farmaceutiche – nascondere evidenze negative, accentuare vantaggi clinici ingiustificati – ha prodotto sfiducia nella gente e nella professione medica, ed essa ha portato come conseguenza anche dubbi non sempre motivati, e talora anche sfiducia, negli psicofarmaci e negli antidepressivi. Occorre però ricordarsi che le industrie farmaceutiche, disponendo di grandi risorse economiche, sono le uniche organizzazioni impegnate a ricercare, sviluppare e produrre nuovi farmaci: triste sarà il giorno in cui le compagnie abbandoneranno la ricerca in psichiatria per paura di essere denunciate, come la recente crisi americana nelle forniture di vaccino anti-influenzale – che potrebbe portare ad un aumento della mortalità questo inverno – ci insegna. In questo panorama confuso, dove sia

* Division of Psychological Medicine, 1 Windsor Walk, PO Box 51, Institute of Psychiatry, London SE5 8AF (United Kingdom).
E-mail: c.pariante@iop.kcl.ac.uk

cerns to be sued, as the recent American crisis in the availability of flu vaccine – that may increase mortality this winter – illustrates. In this confused situation, where both the patients and the doctors receive incomplete or biased information, the Royal College of Psychiatrists has organised a Symposium on “Controversies in antidepressant treatment” chaired by Carmine M. Pariante and Robert Kerwin (from the Institute of Psychiatry in London) during the 2004 summer conference. These three controversies were the risk of dependence, the use of antidepressants (and the suicidal risk) in children and adolescents, and the advantages of the new antidepressants. In this special issue, EPS has invited the speakers of the symposium to summarise the main points of their talks.

In the first editorial, Peter Haddad discusses the antidepressant discontinuation syndrome, and critically compares this with the symptoms of addiction. The general picture is reassuring: although common, discontinuation symptoms are usually mild and, in most cases, resolve spontaneously within 7-8 days. The behaviours frequently seen in the addicted patients – the continuous substance seeking that damages the physical and the social well-being, the selling and buying in the streets, the incessant requests for further supplies of the “drug” in hospital casualty departments – have only rarely been described in association with antidepressants, and then usually in association with amineptine and tranylcypromine, two atypical antidepressants. (A separate phenomenon, not linked with the discontinuation syndrome, but still interesting from a medical and social point of view, is a “black market” for antidepressants taken to prolong the sexual performance or to “protect the brain” before using ecstasy). Peter Haddad rightly says that the distinction between “discontinuation syndrome” and “dependence syndrome” is not only a semantic issue: definitions are important in the decisional process of doctors and patients, and definitions – diagnoses – are the basis of our clinical practice.

In the second editorial, Mathew Hotopf and Corrado Barbui discuss the presumed advantages of newer antidepressants compared to the older ones. “Presumed” seems the right word: there is no evidence that the newer antidepressants have better efficacy or better pharmacoeconomic quality. There is of course the advantage of a different profile of side effects, translating into a (slightly) improved tolerability and an increased safety, especially in overdose. We also would like to suggest another possible advantage – our personal opinion: maybe, without

il paziente sia il medico accedono spesso ad informazioni incomplete o faziose, il *Royal College of Psychiatrists* ha organizzato un Simposio su “Gli aspetti controversi della terapia antidepressiva”, moderato da Carmine M. Pariante e da Robert Kerwin (entrambi all’*Institute of Psychiatry* di Londra), durante l’ultimo congresso, nell’estate 2004. I tre aspetti controversi discussi erano il rischio di dipendenza, l’uso (ed il rischio suicidario) nei bambini ed adolescenti, ed i vantaggi dei nuovi antidepressivi. In questo numero speciale, EPS ha chiesto ai relatori del simposio di riassumere i punti principali delle loro relazioni.

Nel primo editoriale, Peter Haddad discute i sintomi da sospensione da antidepressivi, ed offre un paragone critico tra questi ed i sintomi di dipendenza. Sebbene i sintomi da sospensione siano una realtà, il quadro generale è rassicurante: sono frequenti, ma nella maggior parte dei casi si risolvono spontaneamente entro 7-8 giorni. I comportamenti che ben riconosciamo nei pazienti dipendenti – la ricerca continua della sostanza a scapito del benessere fisico e sociale, la compravendita in piazze e vicoli, la richiesta assillante della “medicina” nel pronto soccorso – è stato descritto molto raramente nei pazienti che prendono antidepressivi, e di solito per la amineptina e la tranilcipromina. (Un fenomeno non collegato ai sintomi da sospensione, ma interessante dal punto di vista medico e sociale, è la presenza di un “mercato nero” di antidepressivi allo scopo di prolungare la performance sessuale, o allo scopo di “proteggere il cervello” prima dell’assunzione di ecstasy). Sostiene giustamente Peter Haddad che la distinzione tra “sintomi da sospensione” e “sintomi di dipendenza” non è solo semantica: i nomi portano un peso nella decisione del medico ed in quella del paziente, ed il nome – la diagnosi – è ciò su cui si basa la nostra pratica clinica.

Nel secondo editoriale, Matthew Hotopf e Corrado Barbui discutono la presunta superiorità dei nuovi antidepressivi rispetto ai classici. “Presunta” sembra essere la parola giusta: non vi sono evidenze che i nuovi antidepressivi siano migliori né dal punto di vista terapeutico, né da quello farmacoeconomico. Rimane però il vantaggio di un profilo diverso di effetti collaterali, che si traduce spesso in una migliore (anche se di poco) tollerabilità, e della minore tossicità, soprattutto in caso di *overdose*. Vorremmo anche suggerire un altro possibile vantaggio – una nostra opinione personale: forse, senza la “rivoluzione culturale” che ha accompagnato i nuovi antidepressivi, la depressione sarebbe ancora vissuta con vergogna, nascosta dietro lo pseudonimo di “esaurimento nervoso”, curata nelle case di cura private invece che dal medico di base. Come Hotopf e Barbui ci ricordano, presto la differenza nei costi tra vecchi e

the “cultural revolution” that has accompanied the newer antidepressants, the depressive disorder would still be surrounded by shame, hidden behind names like “exhaustion”, treated in private hospitals rather than by the general practitioner. As Hotopf and Barbui remind us, the difference in costs between the newer and the older antidepressants will soon disappear because the newer drugs will come off patent. However, more drugs will come in the future, and it is important that the critical experience developed in these last years will help us conducting a more objective and accurate evaluation: a critical effort that need to be shared by doctors and pharmaceutical companies.

Finally, in the last editorial, Anthony James presents the data on the use of antidepressants in children and adolescents. The picture is almost paradoxical: all studies have been conducted in patients with mild or moderate depression, where the placebo improvement is larger, and therefore the therapeutic effect size is reduced. Anthony James correctly claims that cognitive-behavioural and interpersonal psychotherapies are the treatment of choice in these patients. Furthermore, these patients with mild-moderate depression have very low suicidal risk, and therefore *if* – and we stress the *if* – there were an increase in suicidal ideation at the beginning of the therapy, for example, as a consequence of the increased agitation, it would not be compensated by the reduction in suicidal risk due to the therapeutic effects. Children and adolescents with severe depression are those that really benefit from antidepressant treatment. James reminds us that *none* of the 15 adolescents who committed suicide between 1993 and 1999 in the United Kingdom was taking an antidepressant.

A strange combination of commercial mistakes, journalistic interests, misinformation and stigma has contributed to the blaming of antidepressants. Maybe this is an unavoidable consequence of the use of antidepressants as “happiness pills” rather than professional therapeutic instruments for the treatment of clinical depression.

Are too many people taking antidepressants? No: too many people are taking antidepressants without the appropriate indication.

In pharmaco-epidemiology we distinguish the coverage from the focusing. Coverage indicates the percentage of patients that is prescribed (and therefore takes) a specific drug, among all those patients who would need it (that is, that could benefit from it). Focusing, instead, indicates the percentage of patients that needs a specific drug (that is, that it is prescribed the drug according to the

nuovi farmaci scomparirà, in seguito alla scadenza dei brevetti. Ma nuovi farmaci verranno, ed è importante che le esperienze critiche che abbiamo accumulato in questi anni ci guidino in una valutazione più obiettiva ed accurata: uno sforzo critico che deve essere condiviso sia dai medici sia dalle case farmaceutiche.

Infine, nell’ultimo editoriale, Anthony James presenta i dati sull’uso dei farmaci antidepressivi nei bambini e negli adolescenti. Il quadro che descrive è quasi paradossale: tutti gli studi sono stati condotti su pazienti con depressione lieve o moderata, dove l’effetto placebo è maggiore, e quindi l’entità dell’effetto terapeutico è ridotta. In questi soggetti, sostiene correttamente James, la psicoterapia cognitivo-comportamentale e interpersonale sono da considerarsi gli interventi terapeutici di prima scelta. Inoltre, in questi pazienti il rischio suicidario legato alla malattia è minimo, e quindi l’eventuale aumento dell’ideazione suicidaria all’inizio del trattamento – *se*, e ribadiamo *se*, fosse presente, per esempio, come conseguenza dell’agitazione – non sarebbe adeguatamente compensato dalla riduzione del rischio suicidario come conseguenza dell’effetto terapeutico. Sono invece i bambini ed adolescenti con depressione grave quelli che veramente beneficiano del trattamento antidepressivo. Ci ricorda James che, dei 15 casi documentati di suicidio in adolescenti nel Regno Unito tra il 1993 ed il 1999, *nessuno* dei soggetti prendeva farmaci antidepressivi.

Una strana combinazione di errori commerciali, interessi giornalistici, disinformazione, e stigma, ha contribuito ad una colpevolizzazione del farmaco antidepressivo. Forse questa è una conseguenza inevitabile dell’uso degli antidepressivi come “pillole della felicità”, invece che come seri strumenti terapeutici da utilizzare per il trattamento della depressione clinicamente significativa.

Troppe persone prendono antidepressivi? No: troppe persone prendono antidepressivi senza che ci sia una indicazione giusta al loro uso.

Nell’epidemiologia dell’uso dei farmaci si usa distinguere il *coverage* dal *focusing*. Il primo può essere definito come la percentuale di pazienti che riceve la prescrizione di un determinato farmaco (e che, in buona parte dei casi, lo assume) rispetto al totale delle persone che ne necessitano, vale a dire che potrebbero trarre beneficio dal trattamento con quel farmaco. Il *focusing*, invece, è la percentuale di persone che necessita di un determinato farmaco (che riceve cioè una prescrizione che può essere definita corretta, alla luce delle evidenze scientifiche) rispetto al totale di coloro ai quali il farmaco in questione è prescritto. È noto come il *coverage* del trattamento farmacologico

clinical evidence), among all those who have been prescribed the drug. It is a well-known fact that the coverage of the pharmacological treatment of depression is very low. In a study conducted in Verona in the primary setting, the coverage was 39.3% (Bellantuono et al., 2002). We are unaware of any evidence specifically describing the focusing of antidepressants, although several data suggest a largely inappropriate use of these drugs, indicating a low focusing. The aim should be that of increasing the coverage while also increasing the focusing (or, at least, avoiding any further decrease of the focusing). While it is clear that training and specific interventions can increase the correct prescribing of antidepressants, we cannot dismiss the concerns that an increase in the prescribing of antidepressants could also possibly lead to more inappropriate prescriptions, and to an increase in the market because of an "halo" effect. On one side, subjects with personal dissatisfaction and mild depression of psychosocial aetiology may be understood and treated much more effectively using brief psychotherapies than using an antidepressant (which could help, but not for its "specific" pharmacological action); on the other side, subjects with moderate or severe clinical depression may lose their health, well-being, family, work, and perhaps life, because of unjustified concerns preventing them from starting the antidepressant drug treatment.

della depressione sia basso. Uno studio condotto a Verona ha stimato, nel setting della medicina generale, un *coverage* del 39.3% (Bellantuono et al., 2002). Non siamo a conoscenza di attendibili stime del *focusing* dei farmaci antidepressivi, anche se molti dati suggeriscono un vasto uso inappropriato di questi farmaci, vale a dire un *focusing* basso. L'obiettivo dovrebbe essere quindi quello di aumentare il *coverage* ma aumentando (o per lo meno non riducendo ulteriormente) anche il *focusing*. In realtà se è fuori dubbio che iniziative formative e progetti di intervento disegnati *ad hoc* si sono dimostrati efficaci per promuovere l'uso razionale degli antidepressivi, non possiamo ignorare la preoccupazione che ogni aumento delle prescrizioni di antidepressivi porti con sé il rischio di aumentare anche le prescrizioni non razionali, vale a dire il rischio di un allargamento del mercato determinato da un effetto alone. Mentre l'insoddisfazione personale e la depressione lieve d'origine psicosociale possono essere comprese, discusse e trattate in modo molto più efficace da una psicoterapia breve invece che dalla prescrizione di un antidepressivo (che può anche indurre miglioramenti, ma non grazie alla sua azione farmacologica "specific"), i pazienti con una depressione clinica medio-grave corrono il rischio di perdere il benessere personale, l'armonia familiare, il successo lavorativo, ed a volte la vita, per una paura ingiustificata di iniziare una terapia con farmaci antidepressivi.

Bibliografia

- Bellantuono C., Mazzi M.A., Rizzo R., Tansella M. & Goldberg D.P. (2002). The identification of depression and the coverage of antidepressant drug prescriptions in Italian general practice. *Journal of Affective Disorders* 72, 53-59.
- Wessely S., Kerwin R. (2004). Suicide risk and the SSRIs. *Journal of the American Medical Association* 292, 379-381.