

EFFICACIA E SICUREZZA DI CITALOPRAM PER IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE POST-STROKE

A cura della Dott.ssa Martina Tallarico

L'ictus è una delle principali cause di morbidità e di mortalità nei Paesi Occidentali. A seguito di un episodio ictale non si osservano solo menomazioni funzionali e motorie con impatto estremamente negativo sulla qualità di vita dei pazienti e delle loro famiglie, ma anche frequenti complicanze come ad esempio disturbi psichici¹. Tra queste complicanze la più comune e seria, anche se sottostimata, è la depressione post-stroke (PSD), ad eziopatogenesi multifattoriale. La depressione post-stroke è considerata la conseguenza neuropsichiatrica più frequente e importante che insorge nel contesto di uno stroke clinicamente manifesto. Si stima che un disturbo dell'umore si verifichi in circa un terzo dei pazienti sopravvissuti allo stroke, e si associa ad un peggioramento dell'outcome funzionale². È stata dimostrata una relazione bidirezionale, l'ictus è in grado di aumentare il rischio di insorgenza di depressione, dall'altro lato, la PSD influenza negativamente la prognosi clinica, incrementa le complicanze, interferisce con la riabilitazione, si associa alla disabilità e ad una peggiore qualità di vita³. Il trattamento della PSD è in grado di migliorare, oltre i sintomi depressivi, anche il recupero funzionale, si sottolinea pertanto, l'importanza di un precoce trattamento della depressione stessa. Per il trattamento della PSD vengono utilizzati gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) (fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram, escitalopram), gli SNRI (venlafaxina e duloxetina) e i NASSA⁴. Specie se iniziato precocemente (entro il primo mese), un trattamento antidepressivo può influenzare positivamente il recupero funzionale. Benché anche gli antidepressivi triciclici siano efficaci nel trattamento della PSD, gli SSRI, gli SNRI e i NASSA sono da preferire per un migliore profilo di tollerabilità. Una recente meta-analisi, sottoponendo ad attenta analisi diversi studi controllati e randomizzati, ha chiarito l'efficacia e la sicurezza del citalopram rispetto ad altri SSRI o gli SNRI.

CRITERI DI SELEZIONE

Dai 20 studi analizzati, sono stati randomizzati pazienti con diagnosi di ictus ischemico o emorragico sottoposti a terapia antidepressiva. L'evento ictale è stato valutato secondo i criteri diagnostici della quarta conferenza nazionale, tenutasi in Cina, sulla diagnosi degli standard accademici della malattia cerebrovascolare nel 1995, e confermato mediante tomografia computerizzata (TC) o risonanza magnetica (MRI). L'età, il genere e il decorso della malattia non differivano sostanzialmente tra il gruppo sperimentale e quello controllo. Per la diagnosi clinica di depressione post-ictus sono stati utilizzati i criteri contenuti nel DSM-IV (Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali, 4ª edizione), o nel CCMD-3 (Classificazione

cinese dei disturbi mentali), due sistemi nosografici per i disturbi mentali o psicopatologici finalizzati alla diagnosi descrittiva dei disturbi mentali. La scala di valutazione utilizzata per la quantificazione ed il monitoraggio dei sintomi depressivi e per la verifica dei risultati terapeutici è stata la HAMD (Hamilton Depression Scale). Il sistema dedicato alla valutazione e al monitoraggio degli effetti indesiderati è l'Emergent Symptom Scale (TESS). Gli scores HAMD sono stati analizzati prima e dopo il trattamento: alla 1°, 2°, 4°, e 8° settimana. Un tasso di riduzione del HAMD del 25% è stato valutato come indice di efficacia, una riduzione del 75% come indice di guarigione. Per ogni studio incluso nella meta-analisi è stato calcolato il rischio relativo (e l'intervallo di confidenza al 95%) associato al trattamento, cioè il rapporto tra la proporzione di pazienti trattati che presentano l'evento e la proporzione di pazienti non trattati che presentano l'evento. Per ottenere questa stima è stato utilizzato il *fixed-effect model*, un modello statistico che prevede che gli studi inclusi nella meta-analisi abbiano lo stesso *effect size* (che, pertanto, è fisso). Tuttavia, nel caso in cui il test di eterogeneità fosse al limite della significatività statistica, è stato applicato alla meta-analisi il *random-effect model*, un modello statistico che prevede che gli *effect sizes* considerati nella meta-analisi siano fra loro differenti. Questo modello, pertanto, assume che non ci sia un unico vero *effect size*, ma che gli *effect sizes* varino nei vari campioni e negli studi.

RISULTATI

Indice di efficacia (tasso di riduzione del HAMD del 25%)

L'efficacia di citalopram rispetto ad altri SSRI è stata analizzata in 9 studi^{5,6,7,8,9,10,11}, nei quali è stato osservato un miglioramento significativo in 294 pazienti sottoposti a trattamento con citalopram rispetto ai 267 dei gruppi controllo. Non sono state riscontrate eterogeneità inter-trial ($I^2 = 0\%$, $P > .05$). È stato registrato un rischio relativo (RR) rispetto agli altri SSRI di 1.04, con un intervallo di confidenza al 95% che oscillava da 0.98 a 1.09. I risultati sono indicativi di un valore non statisticamente significativo tra citalopram e gli altri SSRI ($Z = 1.36$, $P = 0.17$). L'analisi dei 4 trial^{12,13,14} che hanno messo a confronto il citalopram con gli SNRI, ha mostrato un'efficacia in 132 pazienti ricevuti citalopram, con un tasso di efficacia totale del 90.4%. Nel gruppo controllo si è osservata un'efficacia del trattamento in 129 pazienti, con un tasso di efficacia totale del 89.6%. Gli studi esaminati non presentavano alcuna eterogeneità ($I^2 = 9\%$, $P > 0.05$), pertanto è stato adottato il modello a effetti fissi. Il valore del RR era di 1.01, con un IC al 95% che oscillava da 0.93 a 1.09. Il tasso di efficacia tra citalopram ed SNRI non indicava alcuna significatività ($Z = 0.22$, $P = 0.83$).

Indice di guarigione (tasso di riduzione del HAMD del 75%)

In 9 studi^{5,6,7,8,9,10,11} si è valutato il tasso di guarigione di citalopram rispetto ad altri SSRI. Il numero di guarigioni nei gruppi ricevanti citalopram era di 131 su un totale di 242 pazienti randomizzati, con un tasso di guarigione totale del 41.2%. Nei gruppi controllo 124 erano i casi di guarigione osservati, su 228 pazienti randomizzati, con un tasso del 41.3%. Non è stata valutata alcuna eterogeneità tra gli studi in questione ($I^2 = 11\%$, $P > .05$, modello a effetti fissi). È stato registrato un RR di 0.99 con un CI 95% (0.82 a 1.19). I test che hanno valutato l'effetto complessivo, non mostravano alcuna significatività statistica nel tasso di guarigione tra citalopram e altri SSRI ($Z = 0.15$, $P = 0.88$). Analizzando i 4 trial^{12,13,14} che hanno confrontato l'efficacia di citalopram versus gli SNRI, sono emersi i seguenti risultati: 54 casi di guarigione nel gruppo citalopram, su un totale di 112 pazienti randomizzati, rispetto ai 56 casi su un totale di 110 pazienti nel gruppo controllo, con tassi di guarigione totali rispettivamente del 37.0% e del 38.9%. Non sono state riscontrate eterogeneità inter-trial ($I^2 = 0\%$, $P > 0.05$). Il RR era di 0.95 con un CI 95% che oscillava da 0.71 a 1.27. I test per l'analisi dell'effetto complessivo non hanno evidenziato alcuna significatività statistica nella percentuale di guarigione tra i gruppi ($Z = 0.33$, $P = 0.74$).

Confronto degli scores HAMD

Dopo una settimana di trattamento, gli studi nei quali il citalopram è stato confrontato con un altro SSRI^{5,7,8,9,10,11,15,16,17} non hanno evidenziato differenze significative negli scores HAMD (SMD = 0.07, IC 95% da 0.74 a 0.59, $I^2 = 94\%$, $P = 0.83$). Anche i due studi^{12,14} che hanno confrontato gli effetti di citalopram versus SNRI non hanno indicato alcuna differenza significativa (SMD = 0,05, IC 95% 1,17-1,08, $I^2 = 92\%$, modello ad effetto casuale, $P = .94$, 154 partecipanti). Risultati simili sono stati riscontrati al termine della 2° settimana di trattamento. Citalopram versus SSRI non ha indicato alcuna differenza significativa nei valori di HAMD (SMD = 1.83, IC 95% 1.73 – 0.07, $I^2 = 97\%$ modello a effetti casuali, $P = .07$, 762 partecipanti). Un andamento analogo è stato registrato negli studi che hanno messo a confronto citalopram vs SNRI (SMD = 0.23, IC 95% 0.29 a 0.75, $I^2 = 79\%$, modello ad effetto casuale, $P = 0.39$, 284 partecipanti). La 4° e la 6° settimana hanno registrato un miglioramento dei risultati nei pazienti randomizzati con citalopram, con riduzione del HAMD (SMD = 0.44, IC 95% 0.185 a 0.003, $I^2 = 88\%$, modello a effetti casuali, $P = 0.03$, 836 partecipanti), rispetto ai randomizzati con altri SSRI (SMD = 0.50, IC 95% 0.198 – 2.02, $I^2 = 86\%$, modello ad effetto casuale, $P = 0.04$, 538 partecipanti). Contrariamente, l'analisi degli studi^{12,14} che hanno confrontato il citalopram con gli SNRI non ha evidenziato miglioramenti statisticamente significativi nel HAMD sia alla 4° che alla 6° settimana. All'8° settimana di trattamento si è osservata un'inversione di tendenza dei dati ottenuti alle precedenti settimane. Il confronto^{12,15} citalopram versus SNRI ha evidenziato una progressiva riduzione dei valori di HAMD a favore degli SNRI (SMD = 0.77, IC 95% 0.41-1.13, $I^2 = 0\%$, modello a effetti casuali, $P < 0.05$, 128

partecipanti). Viceversa negli studi^{7,8,17,18} che hanno messo in relazione il citalopram con gli altri SSRI non si sono osservate differenze significative (SMD = 33, IC 95% 1.10-43.42, I² = 91%, modello ad effetto casuale, P = 0.33, 334 partecipanti).

Incidenza degli eventi avversi

Negli studi che hanno analizzato la sicurezza di citalopram versus gli SSRI, gli eventi avversi si sono verificati in 71 pazienti dei 242 appartenenti al gruppo citalopram, con un tasso di incidenza totale pari al 27.6%. Nel gruppo controllo si sono registrati 82 casi di eventi avversi, su un totale di 228 pazienti randomizzati, con un tasso d'incidenza del 32.4%. Non sono state osservate differenze significative tra i tassi d'incidenza del gruppo citalopram e il gruppo controllo (I² = 0%, modello fisso, P = 0.21, 510 partecipanti). Nei 4 trial^{12,15} che hanno analizzato la sicurezza di citalopram versus SNRI, gli eventi avversi nel gruppo citalopram sono stati 53, su un totale di 112 pazienti randomizzati, con un tasso di incidenza totale di 37.6%, nel gruppo SNRI si sono registrati 56 casi di eventi avversi, su un totale di 110 pazienti, con un tasso di incidenza totale del 39.7%. Non sono state osservate differenze significative nell'incidenza degli effetti collaterali (I² = 0%, modello fisso, P = 0.70, 282 partecipanti). Gli eventi avversi segnalati più di frequente hanno incluso: secchezza delle fauci, insonnia/sonnolenza, vertigini, affaticamento, stitichezza/diarrea, nausea/vomito, diminuzione/aumento dell'appetito, cefalea, sudore e ansia. Questi effetti indesiderati sono stati di lieve entità e si sono risolti dopo qualche giorno senza necessità di trattamento.

CONCLUSIONI

La presente meta-analisi ha confermato l'ottimo profilo di efficacia e di sicurezza del citalopram nella PSD, ed inoltre la sua capacità di agire in maniera più rapida rispetto agli altri SSRI. Tuttavia, ulteriori studi che confermino tale conclusione sono sicuramente necessari.

BIBLIOGRAFIA

1. Li J, Luo Y, Li Y, Wu R. Research progress on diagnosis and screening tools of post stroke depression. *Nurs Res China* 2017;31:1298-1300.
2. Ayerbe L, Ayis S, Wolfe CDA, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2013;202:14-21.
3. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther* 2017;11:005.
4. Li X, Zhou L, Xu L. Progress in diagnosis and treatment of post-stroke depression. *Chin J Mult Organ Dis Elderly* 2010;9:395-398. 401.
5. Xu Y, Xu X. A control study of citalopram and sertraline in the treatment of post-stroke depression. *Sichuan Ment Health* 2013;26:42-43.
6. Song X, Liu S, Miao D. A control study of citalopram and paroxetine in the treatment of post-stroke depression. *Chin Foreign Med Treat* 2009;28:2-3.
7. Feng Y, Yang Y. Clinical treatment on 100 cases of PSD with citalopram. *China J Pharm Econ* 2013;6:195-197.
8. Yue D, Dong Y, Liu L, Zhang G. 60 clinical control studies of citalopram and fluoxetine in the treatment of post-stroke depression. *Shandong Arch Psychiatry* 2005;18:266-267.
9. Gong G. A comparative study of citalopram in the treatment of post-stroke depression. *Chin Community Doct* 2012;14:44.
10. Wei H. A control study of citalopram vs. fluoxetine in the treatment of post-stroke depression. *Jilin Med* 2011;32:3697.
11. Jiang J, Zhang X, Wu Q, Xu P. Comparative study of citalopram in the treatment of post-stroke depression. *J Clin Psychiatry* 2007;17:121.
12. Xia S, Shen H, Zhang Y, Zhang P. Comparative study of venlafaxine sustained-release capsules and citalopram tablets in the treatment of post-stroke depression. *J Pharm Pract* 2015;33:171-175.
13. Liu J. Observation on the effect of citalopram and venlafaxin in the treatment of post-stroke depression. *China Mod Doct* 2012;50:135-136.
14. Zhao F, Xu S, Zhang Q, Wang X, Liu M. Citalopram versus venlafaxine for the improvement of post-stroke depression. *Chin J Clin Rehab* 2005;9:12-13.
15. Lv W, Zhang Z. A comparative study of venlafaxine and citalopram in the treatment of post-stroke depression. *Chin J Mod Drug Appl* 2008;2:33-34.
16. Duan Y, Wang W, Wang J. Citalopram and fluoxetine in the treatment of post-stroke depression clinical control study. *China Clin Prac Med* 2010;4:37-38.
17. Li N, Liu F, Zhao X. A clinical study of citalopram in the treatment of post-stroke depression. *J Psychiatry* 2007;20:223.
18. Li C, Cheng J. Efficacy and safety of citalopram and sertraline in the treatment of post stroke depression. *Guide Chin Med* 2012;10:546-547.
19. Cheng E. Observation on the effect of citalopram and fluoxetine in the treatment of poststroke depression. *Chin J Pract Nerv Dis* 2010;13:29-31.