

EVENTI AVVERSI DEGLI ANTIDEPRESSIVI NELL'ANZIANO

A cura del Dott. Corrado Liparoto

TAKE HOME MESSAGE

- La prevalenza della depressione, nei soggetti adulti di età pari o superiore ai 65 anni, è del 15-20%
- I medici, oltre all'efficacia fornita dai farmaci antidepressivi, dovrebbero prendere in considerazione i rischi associati a tali trattamenti
- La Società Americana di Geriatria (AGS) aggiorna regolarmente l'elenco dei farmaci potenzialmente inappropriati nella popolazione anziana
- Il trattamento della fase acuta del MDD con gli SNRI ha determinato un maggior numero di eventi avversi rispetto al placebo; mentre, con gli SSRI gli eventi avversi sono risultati statisticamente simili al placebo
- Il numero dei soggetti che ha abbandonato lo studio a causa di eventi avversi è stato maggiore nel gruppo trattato con SSRI o SNRI rispetto al placebo.

INTRODUZIONE

La prevalenza della depressione, nei soggetti adulti di età pari o superiore ai 65 anni, è del 15-20%, sebbene le stime siano soggette a bias; negli anziani residenti nelle case di riposo la prevalenza della depressione è superiore al 50%^{1,2}. Oltre all'efficacia fornita dai farmaci antidepressivi, i medici dovrebbero prendere in considerazione i rischi associati a tali trattamenti³. La Società Americana di Geriatria (AGS) aggiorna regolarmente gli AGS Beers Criteria, ossia l'elenco dei farmaci potenzialmente inappropriati nella popolazione anziana⁴. Questo elenco consente di identificare i medicinali che è meglio evitare nella maggior parte degli adulti con specifiche condizioni, o che devono essere usati con cautela, a dosi più basse, o sottoposti ad attento monitoraggio. Nel 2019, in base a tale elenco è stato raccomandato ai medici di evitare la prescrizione di inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e di antidepressivi triciclici (TCA) ai soggetti anziani con una storia di cadute o fratture. Tuttavia, potrebbero verificarsi situazioni in cui l'uso di questi farmaci risulti appropriato; pertanto, i medici dovrebbero valutare attentamente sia i benefici che i potenziali danni associati al trattamento

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

farmacologico⁵. Le alternative, suggerite ai TCA e agli SSRI, includono gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) e il bupropione⁶. Tuttavia, l'AGS ha anche raccomandato di usare gli SNRI con cautela, a causa di una potenziale esacerbazione del disturbo o per la comparsa di iponatriemia come conseguenza della sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH). In virtù delle preoccupazioni derivanti dai potenziali effetti avversi nella popolazione anziana, risulta essenziale per i clinici valutare e comprendere il profilo di sicurezza degli antidepressivi ed eseguire studi di confronto sulla sicurezza di tali medicinali. Gli autori dello studio hanno effettuato una revisione sistematica ed una meta-analisi per valutare gli effetti avversi degli antidepressivi nel trattamento farmacologico del disturbo depressivo maggiore (MDD) in soggetti adulti di età pari o superiore ai 65 anni. La revisione sistematica è stata eseguita presso l'Evidence-based Practice Center (EPC) dell'Università del Connecticut attraverso il contatto con l'Agenzia statunitense per la Ricerca e la Qualità della Sanità (AHRQ)⁷.

STUDIO

Gli autori hanno condotto ricerche nei database Medline Embase, Cochrane Central e PsycINFO. Tali ricerche sono state integrate con il monitoraggio a ritroso delle citazioni pertinenti. Nello studio sono stati inclusi trial, condotti su pazienti di età pari o superiore a 65 anni con MDD, che hanno assunto un farmaco antidepressivo. Sono stati esclusi gli studi che hanno arruolato pazienti con (1) un sottotipo di MDD, (2) condizioni neuropsichiatriche di comorbidità diverse dall'ansia, (3) convulsioni o (4) depressione bipolare. Sono stati inclusi i seguenti farmaci antidepressivi: SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina), SNRI (desvenlafaxina, duloxetina, levomilnacipran, milnacipran e venlafaxina), ed altri antidepressivi tra cui bupropione, mirtazapina, trazodone, vilazodone e vortioxetina. Come comparatori, oltre all'elenco precedente, sono stati inseriti anche gli TCA o gli inibitori delle monoamino ossidasi. E' stato richiesto che gli studi valutassero almeno uno dei seguenti outcome: eventi avversi complessivi (numero di soggetti che hanno manifestato un evento avverso durante lo studio), sanguinamento, pressione sanguigna (variazioni della pressione sanguigna ortostatica), misure cognitive (compromissione cognitiva, funzione cognitiva), outcome correlati all'elettrocardiogramma (aritmie, prolungamento del tratto QT), accessi al pronto soccorso, cadute, fratture, ricoveri, mortalità, convulsioni, eventi avversi gravi, suicidio/tentativo di suicidio, pensieri suicidari, sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH) o iponatriemia, variazioni di peso, o numero di soggetti che si sono ritirati dallo studio a causa di un evento avverso. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati (RCT), studi di

coorte prospettici o retrospettivi e studi caso-controllo. Non sono stati posti limiti alla data o alla lingua di pubblicazione.

RISULTATI

Nello studio sono state incluse trentanove citazioni¹⁵⁻³⁴ che fanno riferimento a 19 RCT¹⁵⁻³³ e a due studi osservazionali^{34,35}. La maggior parte degli RCT ha esaminato il trattamento della fase acuta del MDD di gravità moderata, e si è basata sull'auto-segnalazione di eventi avversi spontanei. Tredici RCT^{15-26,29} e due studi osservazionali^{34,35} hanno analizzato gli SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina), cinque RCT^{18,27,28,32,33} ed uno studio osservazionale³⁴ hanno esaminato gli SNRI (duloxetina, venlafaxina), in uno RCT³¹ è stato valutato il bupropione XR, uno RCT³⁰ ed uno studio osservazionale³⁴ hanno esaminato la mirtazapina, in uno studio osservazionale³⁴ è stato analizzato il trazodone ed in uno RCT³³ è stata valutata la vortioxetina. Le dosi di antidepressivi impiegate corrispondevano ai valori inferiori suggeriti abitualmente dalle linee guida per i soggetti adulti più anziani³⁶. Il rischio di bias variava nei singoli studi. La maggior parte degli RCT presentava un rischio di bias basso o poco chiaro; mentre, un rischio di bias elevato è stato attribuito a fasi open-label, nelle quali si sono verificati ritiri di pazienti a causa di eventi avversi prima della randomizzazione, o l'esclusione di pazienti dalla fase di continuazione o di mantenimento dovuta ad eventi avversi verificatisi durante la fase acuta del trattamento. Infine, il rischio di bias per entrambi gli studi osservazionali è risultato basso.

SSRI

SSRI vs Placebo

Gli SSRI hanno aumentato il rischio di uscita dallo studio, a causa di eventi avversi, durante la fase acuta del MDD rispetto al placebo (RR = 2.90; IC 95% = 1.16-5.06), ma non è stata riscontrata una significatività statistica per gli eventi avversi complessivi (Tabella 1).

Uno studio¹⁶ ha riportato un decesso (suicidio) nel braccio placebo (0.6%) ed un decesso nel braccio escitalopram (0.6%). La continuazione della terapia con escitalopram per 24 settimane, dopo il trattamento in aperto di 12 settimane della fase acuta del MDD²⁰, ha ridotto statisticamente il rischio di eventi avversi complessivi rispetto al placebo (RR = 0.69; IC 95% = 0.53-0.90); tuttavia, la SOE è stata valutata come insufficiente a causa del rischio di bias, imprecisioni, ed il uscita dallo studio di pazienti che hanno manifestato un evento avverso durante il periodo acuto. Due studi^{19,21} hanno esaminato la fase di mantenimento della terapia con citalopram o paroxetina dopo un totale di 24 settimane di trattamento in aperto, che ha coinvolto sia la fase acuta che quella di continuazione. Non sono state

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

riscontrate differenze significative tra SSRI e placebo per gli eventi avversi gravi o i ritiri dallo studio dovuti a reazioni avverse. Uno studio²¹, che ha valutato il citalopram, ha riportato un decesso nel braccio placebo (1.6%). Un singolo studio di coorte retrospettivo basato sulla popolazione ha confrontato la classe degli SSRI rispetto al non utilizzo di un antidepressivo³⁴. L'assunzione di un SSRI ha determinato un aumentato del rischio relativo (hazard ratio, HR) aggiustato per qualsiasi evento avverso (HR = 1.20; IC 95% = 1.02-1.42), per tutte le cause di mortalità (HR = 1.54; IC 95% = 1.48-1.59), cadute (HR = 1.66; IC 95% = 1.58-1.73) e fratture (HR = 1.58; IC 95% = 1.48-1.68) (Tabella 2).

TABELLA 1. Eventi avversi da SSRI basati su dati di studi controllati randomizzati

Eventi avversi	Numero di studi	Fase di trattamento	Stima dell'effetto	NNT/NNH	SOE
SSRI vs placebo					
Eventi avversi complessivi	2 RCT ^{20,22}	Acuta	Escitalopram e fluoxetina RR = 1.07 (0.98–1.16)	NNT 5 (3-19)	Moderata
	1 RCT ²⁴	Continuazione	Escitalopram RR = 0.69 (0.53–0.90)		Bassa
Mortalità	1 RCT ²⁰	Acuta	Escitalopram RD = 0.00 (-0.46–0.27) Fluoxetina RD = -0.1 (-0.05–0.2)		Insufficiente
	1 RCT ²⁵	Mantenimento	Citalopram RD = 0.02 (-0.05– 0.09)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ²⁵	Mantenimento	Citalopram RR = 2.20 (0.81– 5.96)		Insufficiente
Uscita dallo studio a causa di eventi avversi	3 RCT ^{20,22,26}	Acuta	Citalopram, escitalopram, fluoxetina RR = 2.90 (1.16– 5.06)	NNH 11 (8-20)	Bassa
	1 RCT ²⁴	Continuazione	Escitalopram RR = 0.58 (0.17– 1.92)		Insufficiente
	2 RCT ^{23,25}	Mantenimento	Citalopram, paroxetina RR = 0.81 (0.31– 2.11)		Insufficiente
SSRI vs TCA					
Eventi avversi complessivi	2 RCT ^{29,30}	Acuta	Paroxetina, citalopram vs amitriptilina RR = 0.71 (0.50– 0.99)	NNH 6 (4-11)	Bassa
Declino cognitivo	1 RCT ²⁸	Acuta	Sertralina, nortriptilina RR = 0.39 (0.08–1.88)		Insufficiente
Ospedalizzazione	1 RCT ²⁹	Acuta	Citalopram, vs amitriptilina		Insufficiente

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

Mortalità	1 RCT ³⁰	Acuta	RD = -0.01 (-0.03– 0.02) Paroxetina vs amitriptilina RD = -0.04 (-0.17– 0.04)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	2 RCT ^{28,29}	Acuta	Sertralina, citalopram vs amitriptilina RR = 0.54 (0.28–1.05)		Insufficiente
Uscita dallo studio a causa di eventi avversi	3 RCT ^{28,29,30}	Acuta	Citalopram, paroxetina, sertralina vs amitriptilina RR = 0.67 (0.48–0.94)	NNT 13 (7-100)	Bassa
SSRI vs SSRI					
Eventi avversi complessivi	2 RCT ^{20,33}	Acuta	Sertralina vs fluoxetina RR = 0.99 (0.88–1.12) Escitalopram vs fluoxetina RR = 0.90 (0.74–1.09)		Moderata
	1 RCT ²¹	Mantenimento	Paroxetina vs fluoxetina RR = 0.84 (0.57– 1.24)		Moderata
Mortalità	1 RCT ²⁰	Acuta	Escitalopram vs fluoxetina RD = 0.01 (-0.02–0.03)		Insufficiente
	1 RCT ²¹	Mantenimento	Paroxetina vs fluoxetina RR = 0.97 (0.14– 6.76)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ²¹	Mantenimento	Paroxetina vs fluoxetina RR = 0.56 (0.23– 1.38)		Moderata
Uscita dallo studio a causa di eventi avversi	3 RCT ^{19,20,33}	Acuta	Paroxetina (RR = 0.83 [0.30-2.29]) o sertralina (RR = 0.63 [0.28-1.41]) o escitalopram (RR = 0.81 [0.44-1.48]) vs fluoxetina		Bassa

TABELLA 2. Dati degli outcome di studi osservazionali

Eventi avversi	Numero di studi	Numero di soggetti	Stima dell'effetto	SOE	
SSRI vs nessun antidepressivo					
Qualsiasi evento avverso	¹³⁸	60746	HR = 1.20 (1.02 – 1.42)	Bassa	Bassa
Cadute	¹³⁸	60746	HR = 1.66 (1.58 – 1.73)	Bassa	Bassa
Fratture	¹³⁸	60746	HR = 1.58 (1.48 – 1.68)		
Mortalità	¹³⁸	60746	HR = 1.54 (1.48 – 1.59)		
SNRI (venlafaxina) vs nessun antidepressivo					
Qualsiasi evento avverso	¹³⁸	60746	HR = 0.89 (0.55 – 1.46)	Bassa	Bassa
Cadute	¹³⁸	60746	HR = 1.67 (1.48 – 1.88)	Bassa	Bassa
Fratture	¹³⁸	60746	HR = 1.85 (1.58 – 2.18)		
	¹³⁸	60746	HR = 1.65 (1.50 – 1.82)		

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

Mortalità				
SSRI (escitalopram) vs SSRI				
Ospedalizzazione	1 ³⁸	-	Escitalopram vs altri SSRI/SNRI OR = 0.87; P = 0.293	Bassa
Mirtazapina vs nessun antidepressivo				
Qualsiasi evento avverso	1 ³⁸	60746	HR = 1.02 (0.64 – 1.69)	Bassa
Cadute	1 ³⁸	60746	HR = 1.18 (1.04 – 1.36)	Bassa
Fratture	1 ³⁸	60746	HR = 1.44 (1.23 – 1.73)	Bassa
Mortalità	1 ³⁸	60746	HR = 1.75 (1.61 – 1.91)	Bassa
Trazodone vs nessun antidepressivo				
Qualsiasi evento avverso	1 ³⁸	60746	HR = 1.06 (0.50 – 2.24)	Bassa
Cadute	1 ³⁸	60746	HR = 1.54 (1.28 – 1.87)	Bassa
Fratture	1 ³⁸	60746	HR = 0.95 (0.70 – 1.35)	Bassa
Mortalità	1 ³⁸	60746	HR = 1.82 (1.60 – 2.08)	Bassa

SSRI vs TCA

Gli SSRI hanno ridotto il rischio di eventi avversi complessivi (RR = 0.71; IC 95% = 0.50-0.99) ed il numero di ritiri dallo studio a causa di eventi avversi (RR = 0.67; IC 95% = 0.48-0.94) rispetto agli TCA durante la fase acuta del MDD. Uno studio²⁵ ha riportato un caso di ospedalizzazione nel braccio con amitriptilina (0.5%), mentre in un altro studio²⁶ si è verificato un decesso nel braccio con amitriptilina (3.1%). I dati ottenuti erano insufficienti per definire gli effetti degli SSRI, rispetto agli TCA, sugli outcome di eventi avversi gravi o di compromissione cognitiva.

SSRI vs SSRI

I dati ottenuti non hanno suggerito una differenza tra la fluoxetina e gli altri SSRI durante la fase acuta e la fase di mantenimento del trattamento. Uno studio¹⁶, che ha valutato il trattamento della fase acuta del MDD, ha riportato un decesso (suicidio) nel braccio escitalopram; un altro studio¹⁷, che ha analizzato la fase di mantenimento del trattamento, ha riportato due decessi in ciascuno dei bracci di trattamento [paroxetina (1.6%) e fluoxetina (1.7%)]. In un singolo studio di coorte retrospettivo (n=1976)³⁵, le probabilità di ospedalizzazione a 6 mesi non sono risultate significativamente differenti con escitalopram rispetto ad altri SSRI/SNRI (odds ratio = 0.87; P = 0.293). I pazienti trattati con escitalopram hanno avuto il 39% in meno di giorni di ospedalizzazione (rapporto del tasso di incidenza = 0.61; P = 0.004).

SNRI

SNRI vs Placebo

Gli SNRI hanno aumentato il rischio di eventi avversi complessivi (RR = 1.14; IC 95% = 1.03-1.25) ed il numero di ritiri dallo studio a causa di eventi avversi (RR = 1.85; IC 95% = 1.05-3.27) rispetto al placebo, durante la fase acuta del MDD (Tabella 3). La duloxetina, invece, ha ridotto il rischio di eventi avversi gravi rispetto al placebo (RR = 0.20; IC 95% = 0.04-0.97) ma non il rischio di cadute durante la fase acuta (RR = 1.46; IC 95% = 0.84-2.55). Due eventi avversi gravi, nei soggetti trattati con duloxetina, hanno coinvolto un sovradosaggio intenzionale ed una frattura dopo una caduta.

TABELLA 3. Eventi avversi da SNRI basati su dati di studi controllati randomizzati

Eventi avversi	Numero di studi	Fase di trattamento	Stima dell'effetto	NNT/NNH	SOE
SNRI vs placebo					
Eventi avversi complessivi	3 RCT ^{22,31,35}	Acuta	Duloxetina, venlafaxina RR = 1.14 (1.03–1.25)	NNH 10 (7-34)	Alta
Aritmia	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina RD = 0.002 (-0.03–0.02)		Insufficiente
Cadute	2 RCT ^{31,36}	Acuta	Duloxetina RR = 1.46 (0.84–2.55)		Bassa
Fratture	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina RR = 1.69 (1.03– 2.76)	NNH 10 (6-114)	Moderata
	1 RCT ³⁷	Acuta	Duloxetina RD = -0.007 (-0.04–0.02)		Insufficiente
	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina Fratture della caviglia RD = 0.002 (-0.03-0.02) Fratture dell'anca RD = 0.002 (-0.03-0.02)		Insufficiente
Mortalità	2 RCT ^{31,36}	Acuta	Duloxetina Nessun evento verificato		Insufficiente
	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina Nessun evento verificato		Insufficiente
Prolungamento del tratto QT	1 RCT ³¹	Acuta	Duloxetina Correzione di Bazett MD = 0.59 (-3.87-5.05); Correzione di Fridericia MD = -1.05 (-5.53-3.43)		Moderata
	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina Correzione di Bazett MD = 2.40 (-3.72-8.52);		Alta

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

Eventi avversi gravi	2 RCT ^{31,37}	Acuta	Correzione di Fridericia MD = 0.89 (-4.73-6.51)	NNH 50 (25-1,000)	Bassa
	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina RR = 0.20 (0.04– 0.97)		Moderata
Uscita a causa di eventi avversi	3 RCT ^{22,31,37}	Acuta	Duloxetina, venlafaxina RR = 1.85 (1.05–3.27)	NNH 17 (7-33)	Moderata
	1 RCT ³⁶	Acuta/Cont	Duloxetina RR = 2.64 (1.21– 5.73)	NNH 12 (7-33)	Moderata
SNRI vs SSRI					
Eventi avversi complessivi	1 RCT ²²	Acuta	Venlafaxina vs fluoxetina RR = 1.00 (0.93–1.07)		Moderata
	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RR = 0.81 (0.65–1.01)		Moderata
Cadute	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RD = -0.01 (-0.08-0.04)		Insufficiente
Frattura dell'anca	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RD = 0.01 (-0.04-0.08)		Insufficiente
Mortalità	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RD = -0.01 (-0.08-0.04)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RR = 1.28 (0.36-4.59)		Moderata
Uscita a causa di eventi avversi	1 RCT ³²	Acuta	Venlafaxina vs fluoxetina RR = 1.37 (0.81–2.30)		Bassa
	1 RCT ³²	Cont	Venlafaxina vs citalopram RR = 1.54 (0.45-5.24)		Moderata

In uno studio di 24 settimane (in acuto, seguito da fasi di estensione del trattamento), la duloxetina ha incrementato il numero di ritiri a causa di eventi avversi (RR = 2.64; IC 95% = 1.21-5.73) ed il rischio di cadute (RR = 1.69; IC 95%, 1.03-2.76) rispetto al placebo³². Un caso di aritmia (0.5%), un episodio di frattura della caviglia (0.4%) ed un caso di frattura dell'anca (0.4%) si sono verificati nel braccio duloxetina. Non è stato riscontrato nessun decesso. In uno studio di coorte, la venlafaxina è stata associata ad un aumento del rischio relativo aggiustato per tutte le cause di mortalità (HR = 1.65; IC 95% = 1.50-1.82), cadute (HR = 1.67; IC 95% = 1.48-1.88) e fratture (HR = 1.85; IC 95% = 1.58-2.18), ma non ad un aumento del rischio per qualsiasi evento avverso (HR = 0.89; IC 95% = 0.55-1.46) rispetto al non utilizzo di un antidepressivo³⁴.

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

SNRI vs SSRI

Nessuna differenza statistica è stata osservata tra la venlafaxina e gli SSRI citalopram e fluoxetina, indipendentemente dalla durata del trattamento. In un singolo studio²⁸, si sono verificati una caduta (1.3%) ed un decesso (1.3%) nel braccio SSRI, ed una frattura dell'anca (1.4%) nel braccio venlafaxina.

Altri antidepressivi

La vortioxetina ha ridotto il rischio di eventi avversi complessivi, rispetto a duloxetina (RR = 0.80; IC 95% = 0.69-0.92) (Tabella 4), durante la fase acuta del MDD³³. La mirtazapina, invece, ha diminuito il rischio di uscita a causa di eventi avversi rispetto a paroxetina (RR = 0.57; IC 95% = 0.34-0.94)³⁰. In uno studio di coorte, la mirtazapina è stata associata ad un incremento del rischio relativo aggiustato per tutte le cause di mortalità (HR = 1.75; IC 95% = 1.61-1.91), cadute (HR = 1.18; IC 95% = 1.04-1.36) e fratture (HR = 1.44; IC 95% = 1.23-1.73), ma non per qualsiasi evento avverso (HR = 1.02; IC 95% = 0.64-1.69)³⁴. Il trazodone, infine, è stato associato ad un aumento del rischio relativo aggiustato per tutte le cause di mortalità (HR = 1.82; IC 95% = 1.60-2.08) e cadute (HR = 1.54; IC 95% = 1.28-1.87), ma non per qualsiasi evento avverso (HR = 1.06; IC 95% = 0.50-2.24) o fratture (HR = 0.95; IC 95% = 0.70-1.35).

TABELLA 4. Eventi avversi di altri antidepressivi basati su dati di studi controllati randomizzati

Eventi avversi	Numero di studi	Fase di trattamento	Stima dell'effetto	NNT/NNH	SOE
Bupropione XR vs placebo					
Eventi avversi complessivi	1 RCT ³⁵	Acuta	RR = 0.97 (0.83–1.14)		Moderata
Aritmie	1 RCT ³⁵	Acuta	RD = -0.01 (-0.03–0.02)		Insufficiente
Mortalità	1 RCT ³⁵	Acuta	Nessun evento verificato		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ³⁵	Acuta	RR = 0.28 (0.06–1.33)		Bassa
Uscita a causa di eventi avversi	1 RCT ³⁵	Acuta	RR = 0.76 (0.41– 1.39)		Bassa
Mirtazapina vs paroxetina					
Eventi avversi complessivi	1 RCT ³⁴	Acuta	RR = 0.97 (0.86– 1.09)	NNT 9 (5-72)	Moderata
	1 RCT ³⁴	Continuazione	RR = 1.25 (0.91– 1.72)		Bassa
Ospedalizzazione	1 RCT ³⁴	Acuta	RD = -0.01 (-0.05– 0.03)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ³⁴	Acuta	RR = 0.98 (0.20– 4.79)		Bassa
Uscita a causa di eventi avversi	1 RCT ³⁴	Acuta	RR = 0.57 (0.34– 0.94)		Bassa
Vortioxetina vs placebo					
Eventi avversi complessivi	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 1.01 (0.85– 1.21)		Alta
Fratture	1 RCT ³⁷	Acuta	RD = -0.01 (-0.04– 0.02)		Insufficiente
Eventi avversi gravi	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 0.23 (0.03– 2.05)		Moderata
	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 2.09 (0.66– 6.64)		Bassa

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

Uscita a causa di eventi avversi					
Vortioxetina vs duloxetina					
Eventi avversi complessivi	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 0.80 (0.69– 0.92)	NNT 6 (4-17)	Alta Insufficiente Moderata Moderata
Fratture	1 RCT ³⁷	Acuta	Nessun evento verificato		
Eventi avversi gravi	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 1.03 (0.07– 16.37)		
Uscita a causa di eventi avversi	1 RCT ³⁷	Acuta	RR = 0.58 (0.26– 1.29)		

CONCLUSIONI

In conclusione, nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni, il trattamento della fase acuta del MDD con gli SNRI ha determinato un maggior numero di eventi avversi rispetto al placebo; mentre, con gli SSRI gli eventi avversi sono risultati statisticamente simili al placebo. Inoltre, SSRI e SNRI hanno incrementato il numero di ritiri dallo studio a causa di eventi avversi rispetto al placebo, e la duloxetina ha aumentato il rischio di cadute, outcome sottostimato in letteratura. Dal momento che, pochi studi hanno condotto confronti testa a testa tra trattamenti diversi, la maggior parte dei trial non è stata potenziata per valutare gli eventi avversi, ed i risultati degli studi osservazionali potrebbero risultare confondenti, si rendono necessari studi comparativi a lungo termine, che riportino specifici eventi avversi, al fine di informare meglio il processo decisionale clinico relativo alla scelta degli antidepressivi in questa popolazione di pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. CDC Promotes Public Health Approach to Address Depression among Older Adults. https://www.cdc.gov/aging/pdf/cib_mental_health.pdf. Accessed February 25, 2019.
2. Gaboda D, Lucas J, Siegel M, Kalay E, Crystal S. No longer undertreated? Depression diagnosis and antidepressant therapy in elderly long-stay nursing home residents, 1999 to 2007. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(4):673-680.
3. Kok RM, Reynolds CF III. Management of depression in older adults: a review. *JAMA.* 2017;317(20):2114-2122.
4. The 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-694.
5. Steinman MA, Beizer JL, DuBeau CE, Laird RD, Lundebjerg NE, Mulhausen P. How to use the AGS 2015 Beers Criteria—a guide for patients, clinicians, health systems, and payors. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(12):e1-e7.
6. Hanlon JT, Semla TP, Schmadler KE. Alternative medications for high-risk medications in the elderly and potentially harmful drug-disease interactions in the elderly quality measures. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(12):e8-e18.
7. Agency for Healthcare Research and Quality. Adverse effects of first-line pharmacologic treatments of major depression in older adults: research protocol. <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/topics/depression-harms/research-protocol>. Accessed July 23, 2018.
8. Alexopolous GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP, Ross RW. Pharmacotherapy of depression in older patients: a summary of the expert consensus guideline. *J Psychiatr Pract.* 2001;7:361-376.
9. Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighing factors. *J Res Natl Bur Stand.* 1982;87:377-385.
10. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med.* 2007;26(1):53-77.
11. Li L, Wang X. Meta-analysis of rare binary events in treatment groups with unequal variability. *Stat Methods Med Res.* 2019;28(1):263-274.
12. Cheng J, Pullenayegum E, Marshall JK, Iorio A, Thabane L. Impact of including or excluding both-armed zero-event studies on using standard meta-analysis methods for rare event outcome: a simulation study. *BMJ Open.* 2016;6(8):e010983.
13. Higgins JP, Thomas SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327:557-560.
14. Berkman ND, Lohr KN, Ansari M, et al. Grading the strength of a body of evidence when assessing health care interventions for the effective health care program of the agency for healthcare research and quality: an update, 2013. In: *Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews.* AHRQ Publication No. 10(14)-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014. www.effectivehealthcare.ahrq.gov. Accessed April 4, 2019.
15. Schone W, Ludwig M. A double-blind study of paroxetine compared with fluoxetine in geriatric patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13(6, Suppl 2):34S-39S.
16. Kasper S, de Swart H, Andersen HF. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005;13(10):884-891.
17. Cassano GB, Puca FM, Scapicchio PL, et al. Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *J Clin Psychiatry.* 2002;63(5):396-402.
18. Schatzberg A, Roose S. A double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine and fluoxetine in geriatric outpatients with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006;14(4):361-370.
19. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1130-1138.

Eventi avversi da antidepressivi nell'anziano

20. Gorwood P, Weiller E, Lemming O, et al. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007;15(7): 581-593.
21. Klynsner R, Bent-Hansen J, Hansen HL, et al. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. *Br J Psychiatry*. 2002;181:29-35.
22. Roose SP, Sackeim HA, KRR K, et al. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2004;161(11):2050-2059.
23. Fraguas R, da Silva Telles RM, Ferraz Alves TCT, et al. A double-blind, placebo-controlled treatment trial of citalopram for major depressive disorder in older patients with heart failure: the relevance of the placebo effect and psychological symptoms. *Contemp Clin Trials*. 2009;30(3):205-211.
24. Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr*. 1999;11(1):85-99.
25. Kyle CJ, Petersen HE, Overo KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety*. 1998;8(4):147-153.
26. Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, et al. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992;6(Suppl 4):43-51.
27. Raskin J, Wiltse CG, Dinkel JJ, et al. Safety and tolerability of duloxetine at 60 mg once daily in elderly patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(1):32-38.
28. Allard P, Gram L, Timdahl K, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine in geriatric outpatients with major depression: a double-blind, randomised 6-month comparative trial with citalopram. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004;19(12):1123-1130.
29. Finkel SI, Richter EM, Clary CM, et al. Comparative efficacy of sertraline vs. fluoxetine in patients age 70 or over with major depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1999;7(3):221-227.
30. Schatzberg AF, Kremer C, Rodrigues HE, et al. Double-blind, randomized comparison of mirtazapine and paroxetine in elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2002;10(5):541-550.
31. Hewett K, Chrzanowski W, Jokinen R, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of extended-release bupropion in elderly patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2010;24(4):521-529.
32. Robinson M, Oakes TM, Raskin J, et al. Acute and long-term treatment of late-life major depressive disorder: duloxetine versus placebo. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014;22(1):34-45.
33. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27(4):215-223.
34. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *Br Med J*. 2011;343(7819):1-15.
35. Wu E, Greenberg P, Yang E, et al. Comparison of treatment persistence, hospital utilization and costs among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(10):2805-2813.
36. Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2010.