



UNIVERSITÀ DI PARMA

UNIVERSITÀ DI PARMA

Dottorato di Ricerca in Scienze Mediche

Ciclo XXX

L'utilizzo del citalopram nel trattamento della depressione bipolare:

Risultati di efficacia in fase acuta e in fase di mantenimento.

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Riccardo Bonadonna

Tutor:

Chiar.mo Prof. Carlo Marchesi

Dottorando: Andrea Amerio

“Truths are solitary things, and they move away when approached; they are not passed around simply from teacher to student, or from America to the world, like a plate of cookies. Search for truths where no one else is; that’s probably where you’ll find them.”

S. Nassir Ghaemi

Sommario

RIASSUNTO	4
INTRODUZIONE.....	6
MATERIALI E METODI.....	8
<i>Disegno di studio e setting.....</i>	<i>8</i>
<i>Popolazione di studio</i>	<i>8</i>
<i>Intervento.....</i>	<i>9</i>
<i>Outcome.....</i>	<i>10</i>
<i>Valutazione clinica</i>	<i>11</i>
<i>Numerosità campionaria</i>	<i>12</i>
<i>Comitato etico.....</i>	<i>12</i>
<i>Analisi statistica</i>	<i>12</i>
RISULTATI	14
<i>Outcome primario: Efficacia in fase acuta</i>	<i>14</i>
<i>Outcome secondario: Efficacia in fase di mantenimento.....</i>	<i>15</i>
<i>Outcome secondario: Differenze tra disturbo bipolare tipo I e tipo II</i>	<i>16</i>
<i>Outcome secondario: Episodi maniacali</i>	<i>17</i>
<i>Trattamenti farmacologici concomitanti</i>	<i>17</i>
<i>Effetti collaterali.....</i>	<i>17</i>
<i>Motivi di conclusione precoce dello studio</i>	<i>18</i>
DISCUSSIONE	20
CONCLUSIONE.....	23
REFERENZE	24

RIASSUNTO

Introduzione: Questo studio clinico controllato, randomizzato si propone di valutare l'efficacia e la sicurezza del citalopram nel trattamento della depressione bipolare in fase acuta e in fase di mantenimento. Mai nessuno studio clinico controllato, randomizzato è stato condotto per valutare l'efficacia del citalopram nel trattamento della depressione bipolare in fase acuta né per valutare l'efficacia di un qualsiasi inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) in fase di mantenimento.

Materiali e metodi: 119 pazienti bipolari (tipo I o II) in corso di episodio depressivo maggiore sono stati reclutati per uno studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco: ad un gruppo di pazienti è stato somministrato il citalopram mentre all'altro gruppo il placebo. Tutti i pazienti reclutati, già in terapia con uno stabilizzatore del tono dell'umore, sono stati seguiti e valutati dopo 6 settimane (outcome di fase acuta) e dopo 12 mesi (outcome di fase di mantenimento) utilizzando la Montgomery Asberg Depression Scale (MADRS). L'insorgenza di episodi maniacali e la differenza di efficacia del trattamento tra i pazienti bipolari tipo I e tipo II sono stati valutati come outcome secondari.

Risultati: La risposta al trattamento in fase acuta (diminuzione del 50% del punteggio baseline MADRS) è di 48,3% (29/60) per il gruppo di pazienti trattati con il citalopram contro il 45,8% (27/59) per il gruppo di pazienti trattati con il placebo ($\chi^2 = 0,22$, $df = 1$, $p = 0,82$). Durante la fase di mantenimento l'assunzione di citalopram si correla ad una riduzione del punteggio MADRS di 0,4 punti rispetto all'assunzione di placebo ($p=0,43$). Differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti in oggetto non sono emerse né in termini di insorgenza di episodi maniacali né di efficacia, nemmeno dopo la stratificazione del campione di pazienti per disturbo bipolare tipo I e tipo II.

Conclusione: Questo studio clinico controllato, randomizzato non dimostra una maggiore efficacia da parte del citalopram rispetto al placebo nel trattamento della depressione bipolare né in fase acuta né in fase di mantenimento, né evidenzia una maggior incidenza di episodi maniacali nei pazienti trattati con il citalopram rispetto a coloro che hanno assunto il placebo.

Keywords: citalopram, depressione bipolare, fase acuta, fase di mantenimento

INTRODUZIONE

Gli episodi depressivi in corso di disturbo bipolare sono comuni, difficili da trattare farmacologicamente e correlati ad un elevato rischio di suicidio (1). Nonostante le scarse evidenze scientifiche a supporto dell'utilizzo degli antidepressivi – inclusi quelli di nuova generazione – nel trattamento della depressione bipolare, i medici di medicina generale e gli psichiatri spesso ne raccomandano l'utilizzo (2). Come riportato in letteratura, gli antidepressivi rappresentano infatti la classe di farmaci più largamente utilizzata nel trattamento del disturbo bipolare (3).

Accanto alla questione relativa all'efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare, il rischio che questi farmaci possano favorire l'insorgenza di episodi maniacali rimane di grande attualità (4; 5). Numerosi studi pubblicati negli ultimi anni in letteratura confermano tale rischio; trattasi tuttavia di studi principalmente condotti sugli antidepressivi di vecchia generazione (2; 6).

L'efficacia degli antidepressivi in fase di mantenimento nel prevenire nuovi episodi depressivi è stata poco studiata. Gli unici dati ad oggi disponibili e pubblicati in letteratura indicano un beneficio modesto, pur facendo riferimento perlopiù a studi condotti sugli antidepressivi di vecchia generazione (7).

Nonostante l'utilizzo diffuso nel trattamento della depressione bipolare, gli antidepressivi di nuova generazione rimangono ad oggi poco studiati. Con questo studio ci proponiamo pertanto di fornire nuove evidenze a supporto dell'utilizzo o meno di questa classe di farmaci con particolare attenzione agli outcome a lungo termine (12 mesi, fase di mantenimento).

Questo studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco rappresenta il primo studio che indaga l'efficacia del citalopram nel trattamento della depressione bipolare dopo sei

settimane dall'inizio del trattamento (fase acuta), e il primo studio clinico che indaga l'efficacia di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI) nel trattamento della depressione bipolare dopo un anno di follow-up (fase di mantenimento) in pazienti bipolari in corso di episodio depressivo maggiore già in terapia con stabilizzatori del tono dell'umore.

MATERIALI E METODI

La sezione dei materiali e metodi é riportata secondo le linee guida del Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT). Ho partecipato attivamente alla fase di reclutamento e di valutazione clinica dei pazienti. Ho contribuito inoltre alla raccolta, al data management, all'analisi e all'interpretazione critica dei dati, e alla stesura di manoscritti.

Disegno di studio e setting

Questo studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco é stato finanziato dal National Institute of Mental Health (5R01MH078060-05) e condotto negli Stati Uniti (2007-2014). Hanno partecipato due gruppi di ricerca di cui uno inizialmente con sede presso la Emory University (Atlanta – GE) e successivamente presso il Tufts Medical Center (Boston – MA), mentre l'altro con sede presso la Duke University (Durham – NC).

Popolazione di studio

Per questo studio sono stati reclutati pazienti di entrambi i sessi, di età compresa tra i 18 e i 64 anni, affetti da disturbo bipolare (tipo I o II), in corso di episodio depressivo maggiore da almeno 8 settimane.

Tutti i pazienti erano già in terapia con uno stabilizzatore del tono dell'umore – litio, acido valproico, carbamazepina e lamotrigina – da almeno quattro settimane prima dell'arruolamento. Il dosaggio ematico degli stabilizzatori del tono dell'umore assunti dai pazienti é stato regolarmente controllato mentre la loro posologia é stata modificata sulla base delle variazioni del quadro clinico in corso di studio. Ogni cambiamento di posologia dei farmaci

psicotropi che esulavano dal disegno di studio – eccezion fatta per le benzodiazepine – non é stato consentito; se necessario, ha determinato l’uscita del paziente dallo studio.

I criteri di esclusione includevano la mancata risposta pregressa al citalopram ($\geq 60\text{mg/die}$ per ≥ 8 settimane), l’intolleranza al citalopram, la diagnosi di depressione unipolare e di disturbo schizoaffettivo, la presenza di sintomi psicotici, un deterioramento cognitivo tale da invalidare il consenso informato. Altri criteri di esclusione includevano: il ricovero ospedaliero nel mese che precedeva l’arruolamento allo studio, l’allungamento congenito del QT, l’insufficienza cardiaca congestizia, la bradiaritmia (QT = 500ms), l’assunzione di farmaci concomitanti che potevano favorire un allungamento del QT, le anomalie della funzionalità tiroidea, l’intolleranza al litio, al valproato o alla carbamazepina, le disfunzioni renali in corso o a seguito di trattamento con il litio, le disfunzioni epatiche in corso o a seguito di trattamento con il valproato, le patologieematologiche in corso o a seguito di trattamento con la carbamazepina.

In caso di episodio depressivo grave (punteggio Montgomery Åsberg Depression Rating Scale – MADRS ≥ 40), i pazienti venivano esclusi se l’item relativo alla suicidalità era ≥ 2 ; in caso di episodio depressivo moderato (punteggio MADRS < 40), i pazienti venivano esclusi se l’item relativo alla suicidalità era ≥ 4 .

Intervento

Centodiciannove pazienti sono stati randomizzati a blocchi per ricevere il citalopram o il placebo (Figura 1), stratificati sulla base del tipo di disturbo bipolare (tipo I o II) e della frequenza degli episodi (tipo a cicli rapidi). Le liste di randomizzazione a blocchi sono state create con un apposito software e lo studio é stato condotto in doppio cieco. La farmacia del

Tufts Medical Center ha avuto il compito di preparare le compresse di citalopram e di placebo e di distribuirle al personale coinvolto nello studio.

Il dosaggio del citalopram e del placebo era di 10 mg/die per la prima settimana, poi incrementabile di 10 mg/die per settimana fino ad un massimo di 40 mg/die, sulla base del quadro clinico del paziente.

Nei pazienti trattati con la carbamazepina il massimo dosaggio di citalopram era di 60 mg/die data la possibilità da parte della carbamazepina di ridurre i livelli plasmatici. Nei pazienti con età superiore o uguale a 60 anni, la dose massima di citalopram somministrata era di 20 mg/die (40 mg/die nei pazienti che assumevano carbamazepina).

Outcome

Gli outcome sono stati valutati a 6 settimane dalla randomizzazione iniziale (fase acuta) e a 12 mesi (fase di mantenimento).

L'outcome primario di fase acuta riguardava l'efficacia del trattamento con il citalopram misurata sulla base del punteggio MADRS somministrata dopo 6 settimane dal baseline. Gli outcome secondari di fase acuta erano rispettivamente: i) il numero di pazienti che presentavano una diminuzione del punteggio MADRS del 50% rispetto al baseline ("risposta clinica") e ii) il numero di pazienti con punteggio MADRS ≤ 7 ("remissione clinica").

Gli outcome di fase di mantenimento erano rispettivamente: i) il punteggio MADRS dopo 12 mesi e ii) il numero di pazienti che riportavano la comparsa di episodi maniacali e ipomaniacali.

Altri outcome secondari riguardavano: a) gli outcome di fase acuta sopra descritti stratificati per pazienti bipolari (tipo I e II), b) la comparsa di episodi maniacali o ipomaniacali in

linea con le definizioni del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV).

Valutazione clinica

I pazienti reclutati e randomizzati sono stati valutati settimanalmente in corso di fase acuta e mensilmente in corso di fase di mantenimento. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono state valutate utilizzando un questionario standardizzato. Dato il disegno di studio a doppio cieco, gli investigatori coinvolti erano all'oscuro dell'allocazione dei pazienti nei due rami di studio.

Ad ogni visita sono state somministrate le seguenti scale di valutazione: la Structured Clinical Interview (DSM-IV) – Axis I Disorders Patients Edition (SCID), la Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), la Mania Rating Scale SADS-C (MRS), la Clinical Global Impression for Bipolar Disorder (GGI-BP), la Global Assessment of Functioning (GAF), e la Koukopoulos Mixed Scale (KMS). La SF-36 Health Survey, la Sheehan Disability Scale e la Psychological Wellbeing Scale sono state somministrate al baseline, alla fine della fase acuta, e, durante la fase di mantenimento, in occasione delle visite di controllo al mese 3, 6, 9, e 12.

L'esame fisico, l'elettrocardiogramma (ECG), l'emocromo con formula leucocitaria, la valutazione del profilo metabolico, il dosaggio ematico di litio, sodio valproato, e carbamazepina, e il test di gravidanza, sono stati eseguiti al baseline, all'inizio e alla fine sia della fase acuta che della fase di mantenimento.

I pazienti potevano uscire dallo studio in qualsiasi momento: se ricevevano un punteggio totale MADRS ≥ 40 durante due visite di controllo consecutive o se l'item MADRS relativo alla suicidalità era ≥ 2 .

Numerosità campionaria

La numerosità campionaria è stata calcolata sulla base delle differenze di punteggi MADRS attese tra i pazienti trattati con il citalopram e quelli trattati con il placebo al baseline e alla sesta settimana (Student's t-test, $P < 0,05$). È stato stimato che 63 componenti per ciascun gruppo di trattamento avrebbero garantito una potenza di studio pari ad almeno l'80% con differenze di punteggio MADRS di almeno 4 punti e una derivazione standard di 6 punti. L'effect size è in linea con quanto riportato dagli studi che hanno indagato l'efficacia sia in fase acuta (8) che in fase di mantenimento (9; 10) degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare. La fase di reclutamento è durata cinque anni e ha visto il coinvolgimento di tre centri di ricerca al fine di facilitare l'arruolamento dei pazienti necessari per raggiungere la numerosità campionaria calcolata.

Comitato etico

Lo studio è stato approvato dal comitato etico locale di ciascun gruppo di ricerca partecipante.

Analisi statistica

Gli outcome primari e secondari di interesse sono stati misurati al baseline. È stato applicato un modello *intention to treat* a tutte le analisi. Per ogni outcome sono state calcolate le misure di effetto e i relativi intervalli di confidenza al 95%. La proporzione di pazienti che migliorava raggiungendo risposta/remissione è stata confrontata tra i diversi bracci dello studio utilizzando il test del Chi-quadro e il test esatto di Fisher per i diversi follow-up. La principale analisi statistica ha previsto l'utilizzo di un modello lineare ad effetti misti ripetuto.

Tenendo in considerazione la correlazione tra le diverse variabili i dati sono stati analizzati come misure ripetute e il centro di ricerca è stato incluso nel modello come effetto random. Sono stati costruiti due diversi modelli, uno per la fase acuta (6 settimane) e uno per la fase di mantenimento (fino a 12 mesi di follow-up), ed è stata utilizzata una procedura a ritroso per selezionare le covariate di interesse. Il modello principale ad ogni passaggio è stato costruito considerando il punteggio MADRS nel tempo come la variabile dipendente di interesse. Il tempo è stato incluso nel modello come interazione con il braccio di intervento. L'etnia, la diagnosi (disturbo bipolare tipo I e tipo II), il genere, il sottotipo di disturbo bipolare a cicli rapidi, sono stati inclusi nel modello come covariate di interesse.

Analisi di sensibilità sono state condotte per entrambe le fasi di trattamento (acuta e di mantenimento) con il punteggio baseline MADRS, la razza, la diagnosi, l'interazione tra diagnosi, la terapia e il sottotipo di disturbo bipolare a cicli rapidi, senza trovare sostanziali differenze rispetto al modello principale. Sono state condotte ulteriori analisi di sensibilità per valutare la solidità del modello. La Figura 1 riporta i dati CONSORT e le perdite al follow-up per braccio di intervento. L'insorgenza di nuovi episodi maniacali in ogni momento nei diversi bracci di intervento è stata segnalata e considerato un indice di sicurezza.

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando i programmi Stata 12 (StataCorp LP, College Station, TX) e SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

RISULTATI

Le caratteristiche cliniche e demografiche del campione di studio sono riportate nella Tabella 1 e indicano che i pazienti avevano un'età media di circa 40 anni, erano prevalentemente di sesso femminile e di razza caucasica, con un livello di educazione medio-alta. Circa due terzi dei pazienti reclutati presentavano la diagnosi di disturbo bipolare I e lo stabilizzatore del tono dell'umore più utilizzato risultava essere il litio. Il 20% dei pazienti presentava una storia clinica di cicli rapidi mentre il 50% dei pazienti aveva un'anamnesi positiva per abuso di sostanze. Come confermato dai dati riportati nella Tabella 1, non si evidenziano differenze significative tra il gruppo di pazienti trattati con il citalopram e il gruppo di pazienti trattato con il placebo.

Outcome primario: Efficacia in fase acuta

La Figura 2 e la Tabella 2 riportano i punteggi MADRS a sei settimane dall'inizio del trattamento (fase acuta) del gruppo di pazienti bipolari trattati con il citalopram e del gruppo di pazienti bipolari trattati con il placebo. Dall'analisi dei dati non emergono differenze significative di efficacia in fase acuta tra i due gruppi oggetto di studio ($p=0,17$). I punteggi MADRS al t_0 e a 6 settimane dall'inizio del trattamento hanno presentato differenze statisticamente significative all'interno di entrambi i gruppi di pazienti ($p<0,001$). Tuttavia, i dati in oggetto dimostrano come il tempo non modifichi l'effetto dell'intervento (citalopram o placebo) sull'outcome (punteggi MADRS) (time*drug interaction, $p=0,12$). Al termine della fase acuta la media grezza del punteggio MADRS era di $13,14 \pm 8,4$ nei pazienti trattati con il citalopram contro il $15,2 \pm 9,9$ in quelli trattati con il placebo.

La risposta al trattamento in fase acuta (diminuzione del 50% del punteggio baseline MADRS) era di 48,3% (29/60) nel gruppo di pazienti trattati con il citalopram contro il 45,8% (27/59) nel gruppo di pazienti trattati con il placebo ($\chi^2 = 0,22$, $df = 1$, $p = 0,82$). La remissione al trattamento in fase acuta (punteggio totale MADRS <7) era di 31,6% (19/60) nel gruppo di pazienti trattati con il citalopram contro il 27,1% (16/59) nel gruppo di pazienti trattati con il placebo ($\chi^2 = 0,59$, $df = 1$, $p = 0,54$).

Outcome secondario: Efficacia in fase di mantenimento

Completata la fase acuta (6 settimane), 44 pazienti trattati con il citalopram e 41 pazienti trattati con il placebo hanno continuato le visite di controllo previste dalla fase di mantenimento dello studio (12 mesi) (Figura 3). Dall'analisi dei dati non emergono differenze significative di efficacia in fase di mantenimento tra i due gruppi oggetto di studio ($p=0,43$). I punteggi MADRS nel corso dei 12 mesi di trattamento della fase di mantenimento non hanno presentato differenze statisticamente significative all'interno di entrambi i gruppi di pazienti ($p=0,08$). Inoltre, i dati in oggetto dimostrano come il tempo non modifichi l'effetto dell'intervento (citalopram o placebo) sull'outcome (punteggi MADRS) (time*drug interaction, $p=0,58$). Al termine della fase di mantenimento la media grezza del punteggio MADRS era di $9,8 \pm 4,9$ nei pazienti trattati con il citalopram contro il $9,6 \pm 5,2$ in quelli trattati con il placebo.

La risposta al trattamento in fase di mantenimento (diminuzione del 50% del punteggio baseline MADRS) era di 31,8% (29/60) nel gruppo di pazienti trattati con il citalopram contro il 41,4% (27/59) nel gruppo di pazienti trattati con il placebo ($\chi^2 = 0,85$, $df = 1$, $p = 0,35$). La remissione al trattamento in fase di mantenimento (punteggio totale MADRS <7) era di 34,1%

(15/44, gruppo pazienti trattati con il citalopram; 14/41, gruppo pazienti trattati con il placebo) per entrambi i gruppi ($\chi^2 = 0,01$, $df = 1$, $p = 0,9$).

Outcome secondario: Differenze tra disturbo bipolare tipo I e tipo II

L'efficacia del trattamento in fase acuta é stata anche valutata stratificando i pazienti sulla base del disturbo bipolare, rispettivamente di tipo I o di tipo II. La risposta al trattamento in fase acuta (diminuzione del 50% del punteggio baseline MADRS) era di 53,8% (14/26) nei pazienti bipolari tipo II trattati con il citalopram contro il 50% (9/18) in quelli trattati con il placebo. Nei pazienti affetti bipolari tipo I, la risposta al trattamento in fase acuta era di 44,1% (15/34) – gruppo citalopram – e di 43,9% (18/41) – gruppo placebo. Dall'analisi comparativa dei dati di risposta in fase acuta dei pazienti bipolari tipo I e tipo II non emergono differenze statisticamente significative (53,8% pazienti bipolari tipo II vs. 44,1% pazienti bipolari tipo I; $RR=1,22$, 95% CIs 0,73, 2,05).

La remissione al trattamento in fase acuta (punteggio totale MADRS <7) era di 26,9% (7/26) nei pazienti bipolari tipo II trattati con il citalopram contro il 27,8% (5/18) in quelli trattati con il placebo. La remissione al trattamento in fase acuta era di 35,3% (12/34) nei pazienti bipolari tipo I trattati con il citalopram contro il 26,8% (11/41) in quelli trattati con il placebo. Dall'analisi comparativa dei dati di remissione in fase acuta dei pazienti bipolari tipo I e tipo II non emergono differenze statisticamente significative (35,3% pazienti bipolari tipo I vs. 26,9% pazienti bipolari II; $RR=1,31$, 95% CIs 0,60, 2,86).

Outcome secondario: Episodi maniacali

Settantasei episodi maniacali, definiti sulla base dei criteri proposti dal Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV), sono stati registrati nel campione di studio durante la fase acuta e la fase di mantenimento (44,7% nei pazienti trattati con il citalopram e 55,2% in quelli trattati con il placebo; RR=0,81; 95% CI 0,63; 1,03; p=0,08).

Trattamenti farmacologici concomitanti

Come riportato nella Tabella 1, i pazienti bipolari trattati con il citalopram assumevano più frequentemente la carbamazepina e la lamotrigina come stabilizzatore del tono dell'umore, e le benzodiazepine come ansiolitici, mentre quelli trattati con il placebo assumevano prevalentemente il litio. Alcuni pazienti bipolari reclutati erano trattati con due stabilizzatori del tono dell'umore. Nello specifico, sette pazienti trattati con il citalopram e quattro trattati con il placebo erano in trattamento con il litio e il valproato (11,6% vs. 6,8%; RR = 1,72, 95% CI 0,53, 5,57).

Effetti collaterali

Nel 36,1% dei pazienti bipolari reclutati per lo studio sono stati osservati degli effetti collaterali (35% nei pazienti trattati con il citalopram contro il 37,3% nei pazienti trattati con il placebo). Nei pazienti trattati con il citalopram gli effetti collaterali più comuni sono stati la sedazione (n=8, 13,3%), la secchezza delle fauci (n=6, 10%), i disturbi sessuali (n=5, 8,3%), e la cefalea (n=4, 6,7%). Altri effetti collaterali osservati riguardano l'insonnia, la nausea, il prurito, la compromissione cognitiva (n=3 ciascuno); l'aumento di peso/appetito, la perdita di equilibrio, il nervosismo (n=2 ciascuno); la diarrea, i crampi allo stomaco, la mialgia, la

poliuria, l'acatisia (n=1 ciascuno). Nei pazienti trattati con il placebo gli effetti collaterali più comuni sono stati la nausea e la cefalea (n=6 ciascuno, 10,2%), la diarrea (n=5, 8,5%), il tremore (n=4, 6,8%). Altri effetti collaterali osservati riguardano la sedazione, l'atassia, la poliuria (n=3 ciascuno); la compromissione cognitiva, le vertigini, l'aumento di peso (n=2 ciascuno); gli acufeni, la perdita di equilibrio, la sudorazione profusa, i dolori addominali, l'acne, la mialgia, l'acatisia (n=1 ciascuno).

Dall'analisi comparativa dei dati dei due gruppi di trattamento, le principali differenze in termini di effetti collaterali riguardano maggiori disturbi sessuali, insonnia, e sedazione nei pazienti trattati con il citalopram e maggior nausea, tremore, atassia e poliuria in quelli trattati con il placebo. Tali differenze di effetti collaterali potrebbero in parte essere correlate ai farmaci concomitanti assunti dai pazienti (maggior utilizzo di litio da parte dei pazienti trattati con il placebo e di benzodiazepine da parte dei pazienti trattati con il citalopram).

Motivi di conclusione precoce dello studio

Il 24,5% dei pazienti bipolari trattati con il citalopram e il 14,2% di quelli trattati con il placebo hanno terminato lo studio in corrispondenza o prima delle sei settimane di follow-up (fase acuta). Il motivo più frequente di conclusione precoce dello studio è rappresentato dal perdurare della sintomatologia depressiva (n=5 in ciascuno dei due gruppi di studio). Altri ragioni riguardano la mancata compliance alle visite di controllo (n=2, gruppo citalopram; n=1, gruppo placebo), il trasferimento di residenza (n=1, in ciascun gruppo di studio), la violazione delle regole del protocollo di studio (n=1, gruppo citalopram), la mancata compliance alla terapia farmacologica (n=1, gruppo citalopram), gli effetti collaterali (n=1, in ciascun gruppo di studio), e l'insorgenza di episodi maniacali (n=1, gruppo citalopram).

Un paziente bipolare, già in trattamento con la lamotrigina come stabilizzatore del tono dell'umore e trattato in corso di studio con il citalopram, ha commesso suicidio. Al baseline gli era stato diagnosticato un episodio depressivo con caratteristiche melanconiche che non era migliorato dopo quattro settimane di trattamento farmacologico intensivo. Il paziente in oggetto non aveva mai verbalizzato intenzioni suicidarie né ai medici né ai familiari. Per le ragioni sopra riportate il suo suicidio non è stato considerato correlato con l'intervento dello studio.

Il 61,6% dei pazienti bipolari trattati con il citalopram e il 71,4% di quelli trattati con il placebo hanno terminato lo studio in corrispondenza o prima dei 12 months di follow-up (fase di mantenimento). Il motivo più frequente di conclusione precoce dello studio è rappresentato dalla mancata compliance alle visite di controllo (n=5, gruppo citalopram; n=8, gruppo placebo). Altre ragioni riguardano il perdurare della sintomatologia depressiva (n=6, gruppo citalopram; n=4, gruppo placebo), l'insorgenza di episodi maniacali o l'aumentata frequenza dei cicli rapidi (n=3, gruppo citalopram; n=6, gruppo placebo), la mancata compliance alla terapia farmacologica (n=0, gruppo citalopram; n=4, gruppo placebo), il trasferimento di residenza (n=3, gruppo citalopram; n=1, gruppo placebo), il trasferimento dello studio dalla Emory University (Atlanta – GE) al Tufts Medical Center (Boston – MA) (n=3, in ciascun gruppo di studio), l'insorgenza di ideazioni suicidarie (n=1, in ciascun gruppo di studio), gli effetti collaterali (n=2, gruppo citalopram; n=1, gruppo placebo), e l'insorgenza di problematiche familiari (n=1, gruppo placebo).

Il 24,8% dei pazienti totali hanno portato a termine lo studio (12 mesi complessivi di follow-up; il 28,3% dei pazienti trattati con il citalopram e il 21,4% dei pazienti trattati con il placebo).

DISCUSSIONE

Questo studio clinico controllato, randomizzato, in doppio cieco non dimostra una maggiore efficacia da parte del citalopram, in aggiunta agli stabilizzatori del tono dell'umore, nel trattamento della depressione bipolare né in fase acuta né in fase di mantenimento rispetto al placebo, né evidenzia una maggior incidenza di episodi maniacali nei pazienti trattati con il citalopram rispetto a coloro che hanno assunto il placebo.

Nella fase acuta il miglioramento complessivo associato al citalopram è stato di 1,7 punti in più rispetto al placebo, un incremento relativamente modesto che non è risultato essere clinicamente significativo. Di conseguenza, le problematiche legate alla mancanza di potere statistico non hanno inficiato l'interpretazione di questi risultati ritenuti in partenza clinicamente non rilevanti.

Un numero ridotto di studi clinici, controllati, randomizzati è stato condotto su pazienti bipolari in corso di episodio depressivo indagando outcome di fase acuta. Un numero ancor minore di studi clinici ha indagato l'efficacia degli antidepressivi nel prevenire gli episodi depressivi in fase di mantenimento. Lo STEP-BD (Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder) costituisce ad oggi lo studio con la maggior numerosità campionaria (n=366) condotto per valutare l'efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare in fase acuta in pazienti affetti da disturbo bipolare in terapia con stabilizzatori del tono dell'umore (litio, acido valproico e carbamazepina) (11). In accordo con il nostro studio, i risultati dello STEP-BD non evidenziano una maggior efficacia da parte degli antidepressivi (principalmente inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) rispetto al placebo nel trattamento della depressione bipolare in fase acuta (risposta al trattamento pari a circa il 25% in entrambi i gruppi di pazienti). Settanta pazienti bipolari reclutati nell'ambito dello STEP-BD che

avevano inizialmente risposto all'associazione di uno stabilizzatore del tono dell'umore (principalmente litio, acido valproico e carbamazepina) e di un antidepressivo (principalmente inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o bupropione) sono stati randomizzati per continuare o meno l'antidepressivo e valutati a 12 mesi (12). In accordo con il nostro studio l'associazione degli stabilizzatori del tono dell'umore con gli antidepressivi non si è rivelata essere più efficace dei singoli stabilizzatori del tono dell'umore né nel ridurre il numero e l'intensità delle ricadute depressive né nell'aumentare l'intervallo libero da sintomi depressivi.

I risultati del nostro studio sia in fase acuta che in fase di mantenimento sono inoltre in linea con quanto riportato da una recente revisione sistematica e meta-analisi circa la mancanza di efficacia da parte degli antidepressivi (13). In accordo con quanto ad oggi pubblicato in letteratura, il nostro studio clinico, controllato, randomizzato non evidenzia una maggior incidenza di episodi maniacali nei pazienti trattati con il citalopram rispetto a coloro che hanno assunto il placebo. L'efficacia riportata in fase depressiva acuta da alcuni studi condotti su pazienti bipolari tipo II (privi tuttavia di un vero e proprio confronto con i pazienti bipolari tipo I) non sembra trovare conferme nel nostro studio.

I risultati del nostro studio suggeriscono pertanto una certa prudenza nell'utilizzo degli antidepressivi nel trattamento dei pazienti bipolari depressi, non tanto per il rischio di induzione di episodi maniacali quanto per l'inefficacia sia a sei settimane (fase acuta) che a un anno (fase di mantenimento) dall'inizio del trattamento.

Il disegno di studio e l'analisi statistica sono gravati da alcuni limiti comuni ad analoghi studi clinici, controllati, randomizzati. Il calcolo del potere statistico dello studio era stato calibrato per valutare l'efficacia del trattamento in fase acuta; quantitativamente, dalla somministrazione del citalopram in fase acuta, non è emerso alcun beneficio. Nella fase di

mantenimento dello studio é stata rispettata l'allocazione dei pazienti nei diversi bracci stabilita dalla randomizzazione iniziale e sono state condotte analisi *intention to treat*. Il disegno dello studio rispecchia i modelli sperimentali di analisi dell'efficacia dei farmaci durante la fase di mantenimento principalmente pubblicati in letteratura. Tuttavia, a causa della mancata efficacia osservata in fase acuta (6 settimane) e di altri fattori intervenuti in corso di studio, un sottogruppo di pazienti non ha proseguito lo studio nella fase di mantenimento (12 mesi). Dal momento che il citalopram non é risultato piú efficace del placebo neppure nella fase di mantenimento, il rischio di errore di tipo II rimane basso anche se la numerosità campionaria era inferiore a quella indicata dal calcolo del potere dello studio.

Circa il 61-72% dei pazienti ha concluso precocemente lo studio limitando l'interpretazione dei dati relativi alla fase di mantenimento. La possibilità di terminare le visite di controllo prima della fine dell'anno di follow-up per chi non necessitava di altri interventi terapeutici era definita e consentita dallo stesso protocollo di studio. Il termination rate di 61-72% non riflette appieno il tasso di dropout ed é sostanzialmente sovrapponibile a quanto riportato dagli altri studi clinici che hanno valutato i pazienti bipolari durante la fase di mantenimento (14), mentre risulta decisamente piú basso se confrontato con gli studi clinici controllati randomizzati utilizzati dalla U.S. Food and Drugs Administration (FDA) per disporre la commercializzazione e l'utilizzo di farmaci quali la lamotrigina (15; 16) e la quetiapina (17) (tasso di dropout pari a 94-100%).

CONCLUSIONE

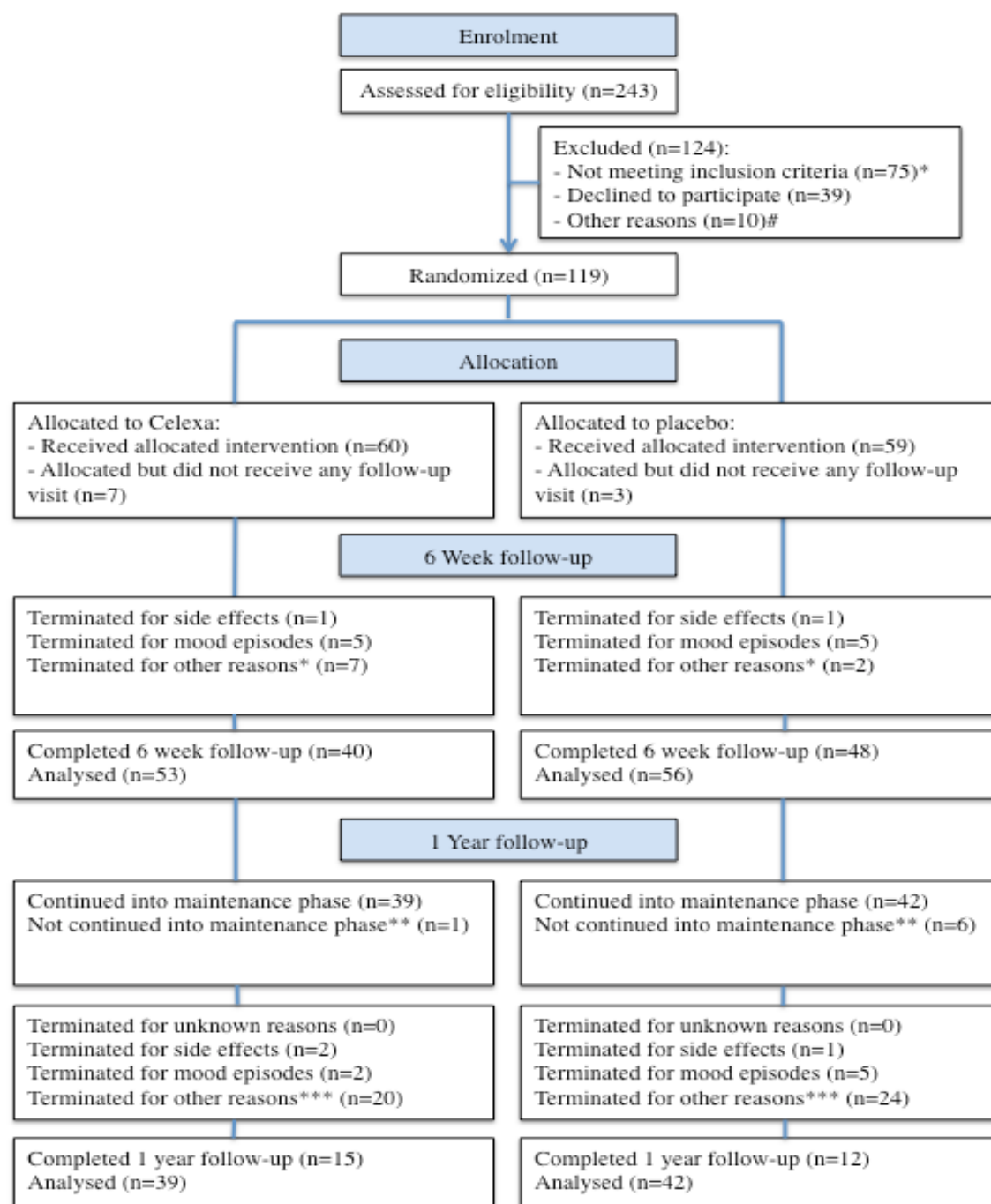
Questo studio clinico controllato, randomizzato, non dimostra una maggiore efficacia del citalopram rispetto al placebo nel trattamento della depressione bipolare né in fase acuta né in fase di mantenimento, né evidenzia una maggior incidenza di episodi maniacali nei pazienti trattati con il citalopram rispetto a coloro che hanno assunto il placebo.

REFERENZE

1. Frye MA, Ha K, Kanba S, Kato T, McElroy SL, Özerdem A, Vázquez G, Vieta E: International consensus group on depression prevention in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:1295–1310
2. Pacchiarotti I et al: The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force Report on Antidepressant Use in Bipolar Disorders. *Am J Psychiatry* 2013; 170:1249–1262
3. Baldessarini R, Henk H, Sklar A, Chang J, Leahy L: Psychotropic medications for patients with bipolar disorder in the United States: polytherapy and adherence. *Psychiatr Serv* 2008; 59:1175–1183
4. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN: Are antidepressants mood stabilizers? *Psychiatry Res.* 2015; 227(2-3):374–375
5. Amerio A, Odone A, Marchesi C, Ghaemi SN. Long-term treatment of bipolar disorder: the controversial role of antidepressants. *Aust N Z J Psychiatry* 2014; 48(11):1062
6. Tondo L, Vazquez G, Baldessarini RJ: Mania associated with antidepressant treatment: comprehensive meta-analytic review. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:404–414
7. Ghaemi SN, Wingo AP, Filkowski MA, Baldessarini RJ: Long-term antidepressant treatment in bipolar disorder: meta-analyses of benefits and risks [Internet]. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118:347–356
8. The National Institute for Health and Care Excellence: The NICE Guideline on the Treatment and Depression the Treatment and Management of Depression. London UK: National Institute for Health Care and Excellence; 2009.
9. Calabrese JR, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, Cutler AJ, McCoy R, Wilson E, Mullen J: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1351–60
10. Loebel A, Cucchiaro J, Silva R, Kroger H, Hsu J, Sarma K, Sachs G: Lurasidone monotherapy in the treatment of bipolar I depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2014; 171:160–168

11. Sachs GS, Nierenberg AA, Calabrese JR et al. Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Engl J Med* 2007; 356:1711-1722
12. Ghaemi SN, El-Mallakh RS, Baldassano CF et al. A randomized clinical trial of efficacy and safety of long-term antidepressant use in bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2005; 7(Suppl. 2): 59
13. Sidor MM, Macqueen GM: Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2011; 72:156–167
14. Geddes JR, Goodwin GM, Rendell J, Azorin JM, Cipriani A, Ostacher MJ, Morriss R, Alder N, Juszczak E: Lithium plus valproate combination therapy versus monotherapy for relapse prevention in bipolar I disorder (BALANCE): a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 375:385–395
15. Calabrese JR, Suppes T, Bowden CL, Sachs GS, Swann AC, McElroy SL, Kusumakar V, Ascher JA, Earl NL, Greene PL, Monaghan ET: A double-blind, placebo-controlled, prophylaxis study of lamotrigine in rapid-cycling bipolar disorder. Lamictal 614 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:841–50.
16. Bowden CL, Calabrese JR, Sachs GS, Yatham L, Asghar SA, Hompland M, Montgomery P, Earl N, Smoot TM, J DV-G, Group L 606 S: A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently manic or hypomanic patients with bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60:392–400
17. Suppes T, Vieta E, Liu S, Brecher M, Paulsson B: Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127) [Internet]. *Am J Psychiatry* 2009; 166:476–488

Figura 1. Algoritmo CONSORT



Enrolment

* = Not meeting inclusion criteria (Not in current depressive episode or euthymic=22; current mixed episode=10; current manic/hypomanic episode=6; non bipolar diagnosis=8; age>70=2; failed citalopram in past or already taking citalopram=12; pregnant=1; current substance abuse=2; unable to give consent due to cognitive impairment=1; other=11)

= Other reasons (Noncompliant with medications or appointments=2; unwilling to take citalopram=1; unwilling to complete evaluation=7)

6 Week follow-up

* = Terminated for other reasons (Study relocation-Celexa 1/Placebo 1; Protocol violation-Celexa 1; Non compliance with appointments-Celexa 1/Placebo 1; Lack of improvement-Celexa 1; Suicide-Celexa 1; Non compliance with drugs-Celexa 1)

1 Year follow-up

** = Not continued into maintenance phase (Patient completed acute phase-Chose not to do maintenance phase due to inefficacy of the intervention-Celexa 1/Placebo 4; Patient completed acute phase-Chose not to do maintenance phase because he/she was doing well/remission-Placebo 1; Patient completed acute phase-Chose not to do maintenance phase due to mixed mania-Placebo 1)

*** = Terminated for other reasons (Study relocation-Celexa 3/Placebo 3; Non compliance with appointments-Celexa 5/Placebo 8; Lack of improvement-Celexa 6/Placebo 4; Suicidal ideation-Celexa 2/Placebo 2; Rapid cycling-Celexa 1/Placebo 1; Non compliance with drugs-Placebo 4; Family emergency-Placebo 1; Patient moved away-Celexa 3/Placebo 1)

Tabella 1. Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione di studio al baseline

Variable	Citalopram (n=60)		Placebo (n=59)		Effect size	
	N	%	N	%	Relative risk	95% Confidence Intervals
Sex						
Male (N=49)	22	36.7	27	45.8	-	
Female (N=70)	38	63.3	32	54.2	1.21	0.83 – 1.76
Race						
White (N=67)	34	56.7	33	55.9	-	
Black (N=41)	21	35.0	20	33.9	1.01	0.69 – 1.48
Other (N=11)	5	8.3	6	10.2	0.90	0.45 – 1.78
Education						
High school or below (N=19)	12	20.0	7	11.9	0.88	0.49 – 1.58
College (N=55)	25	41.7	30	50.9	0.64	0.37 – 1.10
Graduate school (N=7)	5	8.3	2	3.4	-	
Missing (N=38)	18	30.0	20	33.9	0.66	0.37 – 1.18
Site of enrollment						
Emory (N=10)	5	8.3	5	8.5	0.97	0.50 – 1.88
Tufts (N=74)	38	63.3	36	61.0	-	
Duke (N=35)	17	28.3	18	30.5	0.95	0.63 – 1.42
BD Diagnosis						
Type I (N=75)	34	56.7	41	69.5	-	
Type II (N=44)	26	43.3	18	30.5	1.30	0.92 – 1.85
Prior Rapid cycling						
Present (N=33)	14	23.3	19	32.2	0.79	0.51 – 1.24
Absent (N=86)	46	76.7	40	67.8	-	
Past substance abuse						
Present (N=63)	29	48.3	34	57.6	0.83	0.58 – 1.19
Absent (N=56)	31	51.7	25	42.4	-	
Mood stabilizers						
Lithium (N=61)	24	40.0	37	62.7	-	
Divalproex (N=17)	9	15.0	8	13.6	1.35	0.78 – 2.32
Carbamazepine (N=21)	14	23.3	7	11.9	1.69	0.10 – 2.62*
Lamotrigine (N=20)	13	21.7	7	11.9	1.65	1.06 – 2.59*
Other psychiatric medications						
Antipsychotics (N=23)	10	16.7	13	22.0	-	
Benzodiazepines (N=18)	12	20.0	6	10.2	1.53	0.87 – 2.71
Other baseline antidepressants (N=11)	6	10.0	5	8.5	1.25	0.62 – 2.56
Anti-anxiety (non BDZ) (N=1)	0	0	1	1.7	0	
Anticonvulsants (not included above) (N=6)	4	6.7	2	3.4	1.53	0.74 – 3.19
None (N=60)	28	46.7	32	54.2	1.07	0.63 – 1.84
Other medications (N=27)						
Present (N=27)	14	23.3	13	22.0	-	
Absent (N=92)	46	23.3	46	22.0	0.96	0.64 – 1.46
	Mean	SD	Mean	SD	Mean differences	95%CI
Age (years)	40.9	12.6	42.1	11.3	-1.2	-5.55 – 3.15
Mood Stabilizer Dose (mg)						
Lithium	828	347	698	387	130.0	-65.05 – 325.05
Divalproex	1028	507	1036	509	-8.0	-534.07 – 518.07
Carbamazepine	410	341	320	228	90.0	-210.16 – 390.16
Lamotrigine	79.6	85	92	72	-12.4	-92.08 – 67.28
Scores on clinical measures at assessment						
Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale	27.4	9.1	27.4	7.3	0.0	-3.00 – 3.00
Mania Rating Scale SADS-C	7.2	5.3	8.2	6.5	1.0	-1.16 – 3.15
Global Assessment of Functioning	52.7	7.4	53.3	5.9	0.6	-1.83 – 3.03
CGI-Mania	2.2	0.9	2.3	1.0	0.1	-0.25 – 0.46
CGI-Depression	3.5	0.7	3.5	0.8	0.0	-0.27 – 0.27
CGI-Overall	4.5	0.8	4.5	0.7	0.0	-0.27 – 0.27
SF-36 Health Survey	38.9	22.1	38.3	21.9	-0.6	-8.59 – 7.39
Sheehan Disability Scale	14.5	6.4	14.6	6.5	0.1	-2.24 – 2.44
Psychological Wellbeing Scale	305.6	25.4	316.2	33.7	10.6	-0.22 – 1.98

Other: Hispanic, Asian, Mixed race

Figura 2. Outcome primario: Efficacia in fase acuta

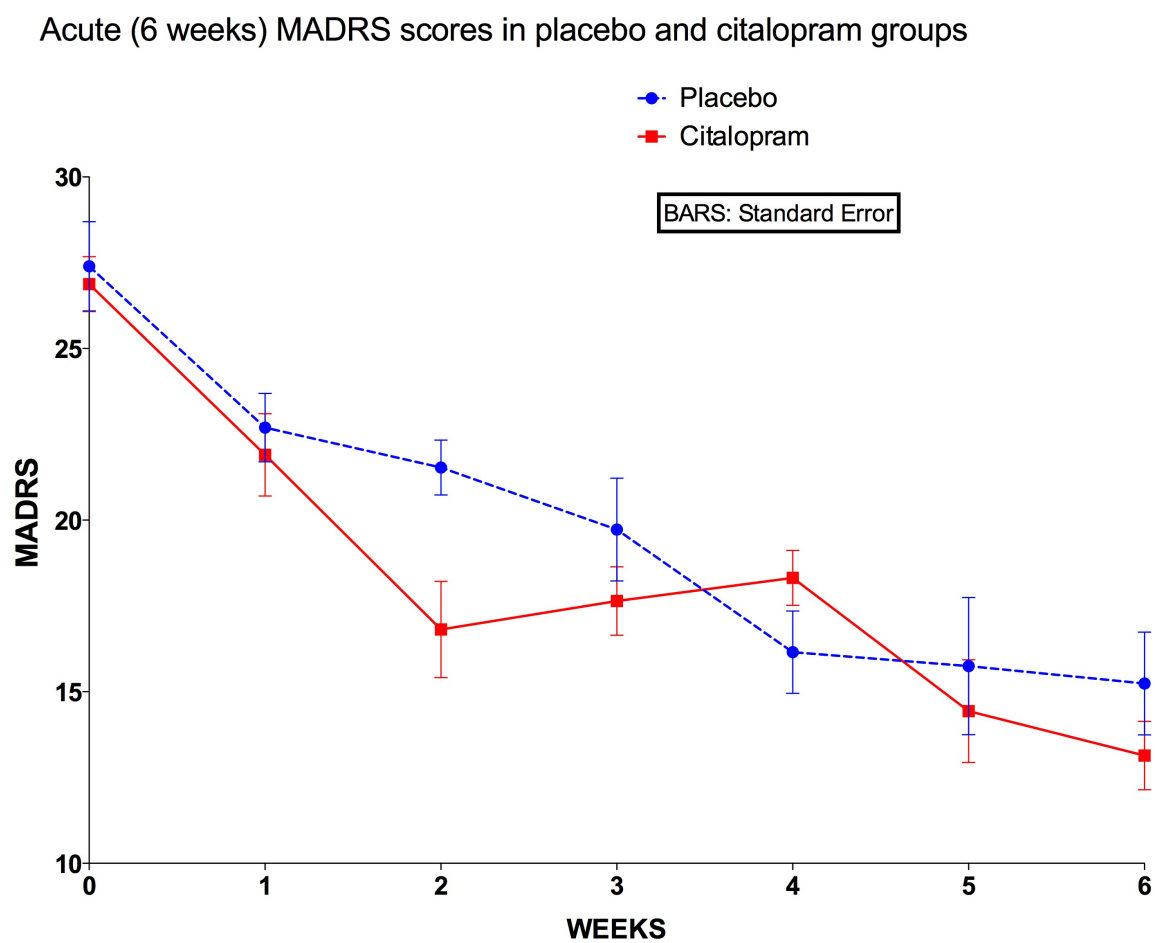


Tabella 2. Analisi statistiche ANOVA, Mixed model fase acuta (6settimane)

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
drug	1	542	1.88	0.1714
week	6	542	24.54	<.0001
<i>week*drug</i>	6	542	1.66	0.1295
rapidcycling	1	542	3.96	0.0472
diagnosis	1	542	2.91	0.0884
race	5	542	2.17	0.0556
gender	1	542	1.65	0.1991

Figura 3. Outcome secondario: Efficacia in fase di mantenimento

