

Grazie al supporto dell'Accademia Svizzera delle Scienze Mediche, dell'Ufficio federale della sanità pubblica e delle biblioteche universitarie, tutte le Revisioni Cochrane Svizzera sono liberamente disponibili e possono essere scaricate dal sito internet www.cochranelibrary.com.

REVISIONE COCHRANE PER IL MEDICO DI FAMIGLIA



Antidepressivi per la gestione del dolore negli adulti con dolore cronico: una meta-analisi a rete (Revisione)

Questa rubrica presenta i risultati di una revisione sistematica pubblicata dalla Cochrane Collaboration nella Cochrane Library (www.cochrane.org).

Fonte: Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD014682.

Contesto	Il dolore cronico è comune negli adulti e spesso ha un impatto negativo sulla capacità fisica, sul benessere e sulla qualità della vita. Revisioni precedenti hanno dimostrato che alcuni antidepressivi possono essere efficaci nel ridurre il dolore con qualche beneficio nel migliorare l'impressione globale, da parte dei pazienti, di cambiamento per alcune condizioni di dolore cronico. Tuttavia, non c'è stata una meta-analisi a rete (Network Meta-Analysis, NMA) che esamini tutti gli antidepressivi in tutte le condizioni di dolore cronico.
Obiettivi	Obiettivi della revisione erano valutare l'efficacia comparativa e la sicurezza degli antidepressivi per gli adulti con dolore cronico (eccetto il mal di testa)..
Metodi di ricerca	Le ricerche di letteratura sono state effettuate a Gennaio 2022 nei database CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL, LILACS, AMED e PsycINFO e nei registri degli studi clinici, alla ricerca di studi randomizzati controllati (RCT) su antidepressivi per condizioni di dolore cronico.
Criteri di selezione	Sono stati inclusi studi randomizzati controllati che hanno esaminato gli antidepressivi per il dolore cronico contro qualsiasi comparatore. Nel caso in cui il comparatore era placebo, un altro farmaco, un altro antidepressivo o lo stesso antidepressivo a dosaggi diversi, allora è stato richiesto che lo studio fosse in doppio cieco. Sono stati inclusi studi randomizzati controllati con comparatori attivi che non erano in grado di essere in doppio cieco (ad esempio la psicoterapia) ma sono stati valutati come ad alto rischio di bias. Sono stati esclusi gli studi randomizzati controllati in cui il follow-up era inferiore a due settimane e quelli con meno di 10 partecipanti in ciascun braccio..
Raccolta e analisi dei dati	Due autori della revisione hanno effettuato separatamente lo screening degli studi, l'estrazione dei dati e la valutazione del rischio di bias. Sono stati sintetizzati i dati

utilizzando la metodica della meta-analisi a rete per ciascun risultato e sono stati classificati gli antidepressivi in termini di efficacia utilizzando come parametro la superficie sotto la curva di classificazione cumulativa (SUCRA). Per valutare la certezza delle evidenze scientifiche sono stati utilizzati principalmente gli strumenti CINeMA e ROB-MEN specifici per le meta-analisi a rete. Laddove non è stato possibile utilizzare CINeMA e ROB-MEN, a causa della complessità delle reti, è stato utilizzato GRADE per valutare la certezza delle evidenze scientifiche.

Gli esiti primari sono stati: significativo sollievo dal dolore (50%), intensità del dolore, umore ed eventi avversi. Gli esiti secondari sono stati: moderata riduzione del dolore (30%), funzione fisica, sonno, qualità della vita, impressione globale del cambiamento del paziente (PGIC), eventi avversi gravi e sospensione del trattamento.

Risultati principali

Questa revisione e meta-analisi a rete ha incluso 176 studi con un totale di 28'664 partecipanti. La maggior parte degli studi sono stati controllati con placebo (83) e a bracci paralleli (141). Le condizioni di dolore più comuni esaminate sono state la fibromialgia (59 studi); il dolore neuropatico (49 studi) e il dolore muscoloscheletrico (40 studi). La durata media degli studi randomizzati controllati è stata di 10 settimane. Sette studi non hanno fornito dati utilizzabili e sono stati omessi dalla meta-analisi. La maggior parte degli studi ha misurato solo i risultati a breve termine ed ha escluso le persone con umore basso e altri disturbi della salute mentale.

Per i risultati di efficacia, la duloxetina è risultata spesso l'antidepressivo con il miglior punteggio con evidenza di certezza da moderata ad alta. Negli studi sulla duloxetina, la dose standard è risultata altrettanto efficace rispetto alla dose elevata per la maggior parte dei risultati. Milnacipran è stato spesso classificato come il successivo antidepressivo più efficace, sebbene la certezza delle evidenze scientifiche fosse inferiore a quella della duloxetina. Non ci sono state prove sufficienti per trarre conclusioni solide su efficacia e sicurezza di qualsiasi altro antidepressivo per il dolore cronico.

Esiti (outcomes) primari di efficacia

La dose standard di duloxetina (60 mg) ha mostrato un effetto da piccolo a moderato riguardo sostanziale sollievo dal dolore (odds ratio (OR) 1,91, intervallo di confidenza al 95% (IC 95%) da 1,69 a 2,17; 16 studi, 4'490 partecipanti; evidenze scientifiche di moderata certezza) ed intensità del dolore (differenza media standardizzata (SMD) -0,31, IC 95% da -0,39 a -0,24; 18 studi, 4959 partecipanti; evidenze scientifiche di moderata certezza). Per l'intensità del dolore, anche la dose standard di milnacipran (100 mg) ha mostrato un leggero effetto (SMD -0,22, IC 95% da -0,39 a 0,06; 4 studi, 1'866 partecipanti; evidenze scientifiche di moderata certezza). Mirtazapina (30 mg) ha avuto un effetto moderato sull'umore (SMD -0,5, IC 95% da -0,78 a -0,22; 1 studio, 406 partecipanti; evidenze scientifiche di bassa certezza), mentre duloxetina ha mostrato un leggero effetto (SMD -0,16, IC 95% da -0,22 a -0,1; 26 studi, 7'952 partecipanti; evidenze scientifiche di moderata certezza); Tuttavia, è importante notare che la maggior parte degli studi ha escluso i partecipanti con disturbi di salute mentale, e quindi i punteggi medi di ansia e depressione tendevano di base ad essere già negli intervalli "normali" o "subclinici".

Esiti (outcomes) secondari di efficacia

Per tutti gli esiti secondari di efficacia (moderato sollievo dal dolore, funzione fisica,

sonno, qualità della vita e PGIC), duloxetina e milnacipran hanno rappresentato gli antidepressivi con il punteggio più alto con evidenze scientifiche di moderata certezza, sebbene gli effetti fossero esigui. Sia per duloxetina che per milnacipran, le dosi standard sono state efficaci quanto le dosi elevate.

Sicurezza

Per tutti gli esiti di sicurezza (eventi avversi, eventi avversi gravi e astinenza) con tutti gli antidepressivi le evidenze scientifiche sono state di certezza molto bassa. Per questi risultati non si possono trarre conclusioni affidabili dagli NMA.

Conclusioni degli autori

Questa revisione con meta-analisi di rete dimostra che, nonostante che gli studi indagano 25 diversi antidepressivi, l'unico antidepressivo di cui vi è stata certezza sull'efficacia per il trattamento del dolore cronico è la duloxetina. La duloxetina è risultata moderatamente efficace per tutti gli esiti alla dose standard. Ci sono anche prove promettenti per milnacipran, anche se sono necessarie ulteriori ricerche di alta qualità per essere sicuri di queste conclusioni. Le evidenze scientifiche per tutti gli altri antidepressivi sono state di bassa certezza. Poiché gli studi randomizzati controllati escludevano le persone con umore basso, non si è stati in grado di stabilire gli effetti degli antidepressivi per le persone affette da dolore cronico e depressione. Attualmente non ci sono evidenze scientifiche affidabili sull'efficacia a lungo termine di qualsiasi antidepressivo e nessuna evidenza scientifica affidabile sulla sicurezza degli antidepressivi per il dolore cronico per qualsiasi intervallo temporale.

Bibliografia

Birkinshaw H, Friedrich CM, Cole P, Eccleston C, Serfaty M, Stewart G, White S, Moore RA, Phillippo D, Pincus T. Antidepressants for pain management in adults with chronic pain: a network meta-analysis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 5. Art. No.: CD014682.2023, Issue 5. Art. No.: CD014682.

Traduzione in italiano

Prof. Dr. med. Giorgio Treglia,
Responsabile Servizio Ricerca
Area Formazione medica e Ricerca
Direzione generale EOC
giorgio.treglia@eoc.ch