

Screening e terapia per la depressione maggiore in bambini ed adolescenti: nuove raccomandazioni USA

Forman-Hoffman V, McClure E, McKeeman J, et al.

Screening for Major Depressive Disorder in Children and Adolescents: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force

Ann Intern Med. 2016;164(5):342-9

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Si tratta di una revisione sistematica (RS), aggiornamento di una precedente RS del 2009 della United States Preventive Services Task Force (USPSTF), sullo screening e il trattamento del disturbo depressivo maggiore nei bambini e negli adolescenti nel setting delle cure primarie, che intende verificare i seguenti punti:

- benefici e rischi dello screening;
- accuratezza dei test di screening;
- potenziali rischi e benefici dei trattamenti in uso.

Per ognuno dei tre punti viene inoltre cercata una differenza per età, sesso, razza e/o etnia.

Popolazione

Criteria di inclusione/esclusione:

- popolazione: 0-18 anni;
- diagnosi: depressione maggiore (gli studi di efficacia/rischio dovevano avere almeno un 50% di partecipanti con diagnosi di depressione maggiore);
- setting: cure primarie o assimilabili; studi svolti in USA o in paesi industrializzati;
- test di screening: di lunghezza e formulazione fattibili per un setting di cure primarie
- outcome: valutati a 6 o più settimane dallo screening o dal trattamento;
- tipo di studio: sono stati inclusi studi randomizzati e non randomizzati, RS, studi test/retest sullo screening e studi di coorte per lo screening e i rischi del trattamento con almeno 1000 soggetti.

Test/Intervento

Screening per disturbi depressivi maggiori in bambini e adolescenti nelle cure primarie utilizzati negli studi selezionati per la revisione:

- BDI = Beck Depression Inventory;
- CES-D = Center for Epidemiological Studies Depression Scale;
- CIS-R = Clinical Interview Schedule-Revised;
- PHQ-A = Patient Health Questionnaire for Adolescents.

Trattamenti: inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) da soli (fluoxetina 221 pazienti di 12-17 anni, citalopram 178 pazienti di 7-17 anni, escitalopram 316 pazienti di 6-17 anni e 268 pazienti di 12-17 anni); terapia cognitivo-comportamentale (223 pazienti di 12-17 anni e 123 pazienti di 14-18 anni); combinazione di fluoxetina e terapia cognitivo-comportamentale (219 pazienti di 12-17 anni); cure collaborative (101 pazienti

di 13-17 anni).

Gold standard/ Controllo

L'accuratezza dello screening viene verificata attraverso test considerati il gold standard eseguiti entro 2 mesi dalla diagnosi. I trattamenti vengono confrontati con placebo, nessun intervento, cure usuali, counseling supportivo o un finto trattamento.

Outcome/Esiti

Esiti del trattamento: remissione, miglioramento dei sintomi depressivi, miglioramento della qualità di vita, del rendimento scolastico, del funzionamento sociale e globale, miglioramento dello stato di salute, riduzione di sintomi psichici e fisici, riduzione di comportamenti a rischio, riduzione dei suicidi e dei decessi.

Tempo

RCT pubblicati tra maggio 2007 e 4 febbraio 2015, RS pubblicate tra gennaio 2011 e 4 febbraio 2015.

Risultati principali

La ricerca ha individuato 10.005 articoli, l'ulteriore analisi ha selezionato ed incluso nella RS solo 2 nuovi studi di qualità media riguardanti il trattamento. Gli studi della precedente RS sono stati rivalutati alla luce dei nuovi criteri di inclusione/esclusione e 11 (5 sullo screening e 6 sul trattamento) sono stati inclusi nella RS.

Screening. Rischi/benefici dello screening: non ci sono studi che evidenzino i rischi/benefici dello screening nelle cure primarie per bambini/adolescenti. Accuratezza dei test di screening: 5 studi su bambini di età > 11 anni. I test con migliore accuratezza sono risultati il BDI e il PHQ-A (range sensibilità 73%-90% e range specificità 81% - 94%). Per tutti i tipi di test il valore predittivo positivo è basso e variabile (da 8 a 56%), il valore predittivo negativo varia dal 91 al 99.6%. La differenza di genere è risultata non significativa. Nessuno dei lavori che utilizzavano questi test stratificava i dati per età e per etnicità.

Trattamento. Efficacia/rischi dei trattamenti: 8 RCT (6 della precedente RS + 2 nuovi). La fluoxetina da sola o in combinazione con la terapia cognitivo-comportamentale, l'escitalopram e le cure collaborative sono risultate efficaci nel trattamento della depressione maggiore negli adolescenti, senza rischi associati. Più nel dettaglio si evidenzia una risposta positiva al trattamento con fluoxetina del 60.6% verso il 34.8 del placebo (differenza di rischio assoluto 25.7 %, IC 95% 13.0 - 38.5), e nel 71% dei trattati con fluoxetina e terapia cognitivo-comportamentale verso il 34.8% del

placebo (differenza di rischio assoluto 36.2, IC 95% 23.9 - 48.5). L'escitalopram è risultato efficace solo negli adolescenti e non nei bambini, con un effetto minore rispetto alla fluoxetina (risposta al trattamento nel 64.3% dei trattati verso il 52.9% del placebo, riduzione assoluta del rischio 11.4%, IC 95% 0.5 - 22.3). Il citalopram non è risultato efficace: riduzione rischio assoluto 2.4 (IC 95% -12.8 - 16.8). La psicoterapia cognitivo-comportamentale da sola non è risultata efficace, mentre come visto sopra, potenzia l'effetto della fluoxetina: nei due studi riduzione del rischio assoluto 8.4 (IC 95% -4.4 - 21.2% fascia 14-18 anni) e 18.5 (IC 95% -3.4 - 40.4 fascia 12-17 anni). Le cure collaborative sono risultate efficaci sia a 6 che a 12 mesi (differenza di rischio assoluto 26.4, IC 95% 9.1 - 43.7 e 29.7, IC 95% 9.6 - 49.8 rispettivamente). I revisori non hanno rilevato effetti avversi significativi relativamente ai vari trattamenti proposti.

Conclusioni

Gli autori concludono che tale RS non apporta nuovi elementi alla precedente. Non vi è evidenza di un legame tra screening della MDD ed esiti correlati a tale condizione, cioè del miglioramento della salute. Tuttavia si evidenzia che ci sono dei test accurati ed alcuni trattamenti efficaci. Ciò varrebbe per gli adolescenti, ma non per i bambini. L'ampia eterogeneità degli studi e la mancanza di una loro replicazione richiede comunque prudenza nel generalizzare i risultati.

Altri studi sull'argomento

Una metanalisi successiva alla RS oggetto di questa scheda ha raccolto 54 studi (34.542 partecipanti) valutando la validità, l'affidabilità e l'utilità diagnostica di 4 screening (BDI, CES-D, Children's Depression Inventory, Reynolds Adolescent Depression Scale). La validità interna è risultata buona (stima dei dati aggregati 0.89, IC 95% 0.86 - 0.92) e sensibilità e specificità sono risultate rispettivamente 0.80, IC 95% 0.76 - 0.84; 0.78, IC 95% 0.74 - 0.83. Negli studi che valutavano la diagnosi di depressione per mezzo del colloquio clinico il valore predittivo positivo dei test di screening era basso [1]. Una revisione Cochrane del 2013 ha valutato 9 RCT (882 partecipanti) sull'efficacia di interventi farmacologici o psicoterapeutici precoci per la prevenzione di ricadute o ricomparsa di depressione maggiore in età pediatrica. Tre trial hanno evidenziato come una terapia farmacologica abbia ridotto il rischio di ricaduta o ricorrenza (OR 0.34, IC 95% 0.18, 0.64, $p=0.02$). La maggioranza dei trial ha riportato eventi avversi e comportamenti suicidari. Gli autori concludono per scarse prove di efficacia a causa di ampie diversità nei disegni dei trial che limitano la comparabilità dei risultati [2]. 34 RCT in doppio cieco su trattamenti farmacologici per la depressione maggiore nei bambini e adolescenti (5260 partecipanti e 14 diversi tipi di trattamento) sono stati raccolti in una metanalisi aggiornata a maggio 2015. L'esito primario, l'efficacia nel cambiamento dei sintomi della depressione, ha evidenziato come solo la fluoxetina abbia presentato una efficacia più elevata del placebo in maniera statisticamente significativa (differenza media standardizzata (dms) -0.51, IC 95% -0.99, -0.03). Gli autori segnalano che il profilo rischio/beneficio per imipramina, venlafaxina e duloxetina

non offre vantaggio rispetto al placebo; la qualità delle prove è risultata essere, in generale, molto bassa [3]. Nell'ottobre 2016 è stata pubblicata una RS che ha analizzato l'efficacia di trattamenti psicologici nella cura della depressione maggiore in bambini di età inferiore a 12 anni. Sono stati selezionati 7 studi di cui 5 sulla terapia cognitivo-comportamentale con prove di mancanza di efficacia rispetto al non trattamento (DMS -0.342, IC 95% -0.961, 0.278). La terapia familiare e la terapia psicodinamica hanno prove ancora più limitate [4]. L'efficacia della velocità nella risposta alla terapia con SSRI, il rapporto dose/effetto, i possibili differenti livelli di efficacia tra le varie molecole sono stati oggetto di una metanalisi del luglio 2015 che ha raccolto 13 trial sulla depressione maggiore in pediatria. I SSRI hanno presentato una buona efficacia a breve termine (due settimane) senza particolari differenze se utilizzati ad alte dosi [5].

Che cosa aggiunge questo studio

La RS conferma l'affidabilità di due test di screening (PHQ-9 e BDI) nell'identificazione della depressione maggiore in età pediatrica all'interno delle cure primarie. Alcune terapie farmacologiche presentano prove di efficacia e l'approccio psicoterapeutico è efficace solo associato al trattamento farmacologico.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la qualità metodologica della RS è buona, la ricerca in più banche dati esaustiva, presenta però il limite, indicato dagli stessi autori, della ampia eterogeneità degli studi.

Esiti: rilevanti.

Conflitto di interesse: non presente.

Trasferibilità

Il setting è quello delle cure primarie, sovrapponibile al nostro campo d'intervento; i risultati della revisione non sono però conclusivi e lo screening presenta inoltre un VPP molto basso, valore che forse sarebbe ancora inferiore nella nostra realtà dove risulta che il 2% dei bambini e il 4% degli adolescenti ha in un anno un episodio di depressione che dura almeno 2 settimane (**Box**). L'intervento di screening richiede inoltre necessariamente la presenza di una rete che comprenda una successiva fase di diagnosi psichiatrica e una presa in carico terapeutica di ogni caso individuato.

Box

Prevalenza della depressione nella popolazione pediatrica

Secondo lo studio ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) in Italia, la prevalenza della depressione maggiore e della distimia nell'arco della vita è dell'11.2% (14.9% nelle donne e 7.2% negli uomini). Nelle persone ultra 65enni la depressione maggiore e la distimia hanno una prevalenza nell'ultimo anno pari al 4.5% (ma tra le persone istituzionalizzate di questa età la prevalenza è molto più elevata, in alcune casistiche arriva fino al 40%). Da numerose indagini epidemiologiche risulta che il 2% dei bambini e il 4% degli adolescenti ha in un anno un episodio di depressione che dura almeno 2 settimane [1].

La prevalenza dei disturbi mentali nell'età pediatrica secondo le definizioni del DSM e ICD è stato oggetto di una metanalisi che ha raccolto 41 studi epidemiologici in 27 paesi di tutto il mondo. La prevalenza dei disturbi mentali è del 13.4%; in particolare, la prevalenza del disturbo depressivo è il 2.6% e del disturbo depressivo maggiore il 1.3%, con sensibili variazioni a causa del campione di popolazione selezionato, del modello di diagnosi e della definizione utilizzata di danno funzionale; differenze geografiche o anno della raccolta dei dati non hanno influito sulla variabilità dei risultati [2].

1. http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?lingua=italiano&id=164&area=Disturbi_psichici
2. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2015;56(3):345-65

1. Stockings E, Degenhardt L, Lee YY, et al. Symptom screening scales for detecting major depressive disorder in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of reliability, validity and diagnostic utility. *J Affect Disord*. 2015;174:447-63
2. Cox GR, Fisher CA, De Silva S, et al. Interventions for preventing relapse and recurrence of a depressive disorder in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD007504
3. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Lancet*. 2016;388(10047):881-90
4. Hetrick SE, Cox GR, Witt KG, et al. Cognitive behavioural therapy (CBT), third-wave CBT and interpersonal therapy (IPT) based interventions for preventing depression in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Aug 9;(8):CD003380
5. Varigonda AL, Jakubovski E, Taylor MJ, et al. Systematic Review and Meta-Analysis: Early Treatment Responses of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pediatric Major Depressive Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(7):557-64

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Paolo Brutti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Franco Raimo, Mara Tommasi.