



## Trattamento della fibromialgia con antidepressivi: una metanalisi

**Data** 29 ottobre 2009  
**Categoria** reumatologia

Nella sindrome fibromialgica, l'uso a breve termine di amitriptilina e di duloxetina può essere considerato nel trattamento del dolore e dei disturbi del sonno.

La sindrome fibromialgica (FMS), caratterizzata da dolore cronico diffuso e fragilità in almeno 11 di 18 specifiche aree algogene definite come tender points, associati ad altri sintomi come affaticamento e disturbi del sonno, oltre a quelli somatici e psicologici, ha una prevalenza stimata tra 0,5-5,8% nel Nord America e in Europa (Gran JT. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2003; 17: 547-61). I pazienti con FMS vanno incontro a disabilità e ad una ridotta qualità della vita (HRQOL), oltre a spese elevate.

Le teorie controverse sull'origine di tale sindrome, disturbo distinto o manifestazione di una sottostante patologia, dall'artrite infiammatoria alla depressione, hanno posto l'attenzione su una particolare classe di farmaci, gli antidepressivi, che, a tal fine, sono stati spesso, negli ultimi anni, oggetto di studi.

Recentemente, un gruppo di ricerca della clinica Saarbrücken (Germania) ha condotto questa metanalisi con l'obiettivo di valutare gli effetti del trattamento con antidepressivi sui sintomi correlati alla FMS, esaminare le possibili differenze di efficacia terapeutica tra i vari agenti antidepressivi e analizzare l'attendibilità (validità interna) e la rilevanza clinica (validità esterna o generalizzabilità) dei precedenti studi controllati e randomizzati sulla terapia antidepressiva nella FMS.

Tramite una ricerca sulle banche dati MEDLINE, PsycINFO, Scopus e Cochrane Library, fino ad agosto 2008, sono stati inclusi nella metanalisi solo gli studi che presentavano i seguenti criteri di eleggibilità: uso di criteri validati per definire la FMS, trial clinici randomizzati il cui gruppo di controllo era il placebo e studi sulla terapia antidepressiva (antidepressivi triciclici e tetraciclici, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina o inibitori delle mono ammino-ossidasi).

Sono stati esclusi studi sull'uso di ciclobenzaprina, S-adenosilmetionina o combinazioni di antidepressivi e studi incompleti per i quali non è stato possibile ottenere i dati, nemmeno contattando gli autori.

Dolore, affaticamento, sonno e depressione, quali espressioni della fibromialgia, sono stati misurati come outcome della metanalisi. La qualità della vita rispetto allo stato di salute è stata valutata come outcome aggiuntivo.

Su 337 studi inizialmente identificati, soltanto 18 hanno presentato i criteri di selezione stabiliti. La durata media di questi studi era di 8 settimane (range 4-28); gli outcome sono stati valutati alla fine del trattamento e in nessuno studio era previsto un periodo di monitoraggio. Su un totale di 1427 partecipanti inclusi nella metanalisi, 916 hanno ricevuto il trattamento con antidepressivi (il 71% di questi pazienti ha portato a termine gli studi). L'età media dei partecipanti era di 47 anni, con una netta prevalenza del sesso femminile (98%; ben 7 studi avevano arruolato solo donne).

Complessivamente, l'uso di antidepressivi in pazienti affetti da FMS ha mostrato una forte riduzione del dolore (SMD -0,43; 95% CI da -0,55 a -0,30), dell'affaticamento (SMD -0,13; da -0,26 a -0,01), della depressione (SMD -0,26; da -0,39 a -0,12), un miglioramento del sonno (SMD -0,32; da -0,46 a -0,18) e dell'HRQOL (SMD -0,31; da -0,42 a -0,20).

È stata, quindi, confrontata l'efficacia terapeutica tra le varie classi di antidepressivi.

- TCA: per amitriptilina è emersa una marcata evidenza della sua efficacia nel ridurre il dolore (SMD -1,64; da -2,57 a -0,71;  $p < 0,001$ ), l'affaticamento (SMD -1,12; da -1,87 a -0,38;  $p = 0,003$ ) e i disturbi del sonno (WMD -1,84; da -2,62 a -1,06;  $p < 0,001$ ).

L'entità di questi effetti terapeutici è stata ampia, mentre è risultata piccola relativamente alla qualità della vita (HRQOL: WMD -0,31; 95% CI da -0,60 a -0,01;  $p = 0,04$ ) e non significativa sull'umore (WMD -0,60; 95% CI da -4,53 a 3,33;  $p = 0,76$ ).

- SSRI: per fluoxetina e paroxetina, i risultati hanno mostrato una spiccata efficacia nel ridurre il dolore (SMD -0,39; da -0,77 a -0,01;  $p = 0,04$ ). Tuttavia, è emersa una modesta efficacia sull'umore (WMD -0,37; da -0,66 a -0,07;  $p = 0,02$ ) e sull'HRQOL (WMD -0,41; da -0,78 a -0,05;  $p = 0,03$ ) e nessun effetto sull'affaticamento (WMD -0,17; da -0,47 a 0,12;  $p = 0,25$ ) e sul sonno (SMD -0,23; da -0,56 a 0,10;  $p = 0,18$ ).

- SNRI: duloxetina (l'unico farmaco approvato per la FMS) e milnacipran hanno ampiamente mostrato l'efficacia nel ridurre il dolore (SMD -0,36; da -0,46 a -0,25;  $p < 0,001$ ) e sui disturbi del sonno (SMD -0,31; da -0,47 a -0,14;  $p < 0,001$ ). Duloxetina ha mostrato, inoltre, un miglioramento dell'umore (SMD -0,26; da -0,42 a -0,10;  $p = 0,001$ ) e della qualità della vita (HRQOL: SMD -0,31; da -0,44 a -0,17;  $p < 0,001$ ), ma nessun effetto sull'affaticamento (WMD -0,08; da -0,20 a 0,05;  $p = 0,23$ ).

- I-MAO: è emersa una marcata evidenza dell'efficacia di moclobemide e pirlindolo nel ridurre il dolore (SMD -0,54; da -1,02 a -0,07;  $p = 0,03$ ). Non sono state rilevate prove di efficacia di moclobemide sull'affaticamento (WMD 0,30; da -1,04 a 1,64;  $p = 0,66$ ) né sui disturbi del sonno (WMD 1,00; da -0,49 a 2,49;  $p = 0,19$ ); nessun efficacia del pirlindolo sulla depressione (WMD 0,18; da -2,16 a 2,52;  $p = 0,88$ ).

Infine, tra il gruppo trattato e il placebo, non sono emerse differenze sulla percentuale di comparsa di eventi avversi e della sospensione della terapia per queste cause.

Considerando l'obiettivo principale della metanalisi, gli autori hanno individuato una marcata evidenza della terapia



antidepressiva nel ridurre sintomi come dolore, disturbi del sonno, depressione e nel migliorare la qualità della vita, anche se l'entità tali effetti era piccola. Per contro, sono emerse forti evidenze che non supportano l'efficacia della terapia sull'affaticamento. Per quanto riguarda l'analisi della validità degli studi selezionati, sono risultate limitate sia l'attendibilità che la rilevanza clinica.

In conclusione, nella sindrome fibromialgica, l'uso a breve termine di amitriptilina e di duloxetina può essere considerato nel trattamento del dolore e dei disturbi del sonno. Comunque, prima di iniziare una terapia è necessario valutare i potenziali eventi avversi e definire gli obiettivi della terapia stessa, tenendo in considerazione la possibilità di ridurre la sintomatologia, ma non di ottenere una guarigione completa.

I maggiori limiti della metanalisi sono legati principalmente alla mancanza delle caratteristiche demografiche e di comorbidità della popolazione arruolata negli studi selezionati, oltre all'assenza di dati sulle terapie concomitanti.

La mancanza di dati sull'uso a lungo termine di questi farmaci nella FMS rende necessario realizzare ulteriori studi ad hoc per valutarne il loro profilo rischio/beneficio ad intervalli regolari di tempo. Inoltre, una migliore caratterizzazione dei pazienti, dei relativi disturbi somatici e stati di comorbidità mentale, potrebbe essere importante per migliorare il target della terapia antidepressiva nella FMS.

### **Conflitto di interesse**

Gli autori hanno dichiarato di avere ricevuto onorari per comunicazioni orali e consulenze da diverse ditte farmaceutiche. Lo studio è stato sponsorizzato da: German Rheumatology League e German Fibromyalgia Association, German Ministry of Education and Research, German Research Network on Neuropathic Pain e dall'University of Würzburg (Germania).

**Dottoressa Carmen Ferrajolo**

### **Riferimento bibliografico**

Häuser W et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants. A meta-analysis. JAMA 2009; 301: 198-209.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url][http://www.sifweb.org/farmaci/info\\_farmaci.php](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]