

## Anziani, depressione e suicidio: qual è il punto? (Una lettura geriatrica dello studio PROSPECT)

### *Elderly, depression and suicide: focusing the problem (The way the geriatrician reads the PROSPECT study)*

A. Salsi \*

UO Geriatria, AO Universitaria "Sant'Orsola-Malpighi", Bologna

#### KEY WORDS

Elderly  
Depression  
Suicide  
Antidepressants  
Assessment

**Summary** **BACKGROUND** PROSPECT study involved people over 60 treated for depression state in a context of community primary care with collaborative care approach. Results confirmed effectiveness of treatment on suicidal ideation and on depressive symptoms so that also reduction in suicide risk is presumed. **DISCUSSION** The protocol of the study and results are intriguing for the geriatrician. Nevertheless some aspects must be watched at as not exactly old-oriented. Mainly the need to ameliorate operative multidimensional assessment, the missing of attention to fall-risk when prescribing psychotropic drugs and, consequently, the lack of gerontologically correct analysis of benefit/risk ratio.

#### Introduzione

L'elevato numero di suicidi nella popolazione in età avanzata è un dato che, seppur con variazioni da contesto a contesto, appare ormai consolidato. Secondo il National Center for Health Statistics, negli Stati Uniti gli anziani rappresentano il 13% della popolazione, ma contribuiscono per il 18% agli episodi di suicidio. Il fenomeno ha probabilmente origini multifattoriali, risentendo anche di determinanti a sfondo sociale non semplici da inquadrare ma fondamentalmente riconducibili a quei processi, di intensità differenziata a livello transculturale, in grado di produrre situazioni di marginalità nei vecchi, a volte addirittura feroci. Ne è prova il fatto che anziani che possano giovare di un supporto sociale che li assista, li aiuti e allevi la condizione di solitudine, anche in assenza di altri provvedimenti farmacologici o psicoterapeutici, rischiano meno il suicidio [1]. Nonostante ciò, i clinici, forse con un eccesso di semplificazione, tendono a pensare che esista un nesso causale fra depressione e suicidio. La relazione, pur concettualmente condivisibile, non esaurisce evidentemente l'analisi del complesso problema. In effetti, l'idea che un approccio efficace da parte dei clinici alla cura della de-

pressione nell'anziano possa produrre benefici sul tasso di prevalenza di suicidi è in linea teorica condivisibile.

#### Obiettivi e disegno dello studio

Lo studio PROSPECT (*Prevention of Suicide in Primary Care Elderly: Collaborative Trial*) [2] si poneva l'obiettivo di valutare l'efficacia di un intervento di contenimento dei sintomi associati alla depressione e delle idee di suicidio in soggetti anziani, in un contesto di cure primarie, basandosi sul presupposto che un esito positivo possa indurre effetti favorevoli anche sul rischio di suicidio.

Per la precisione, pur avendo come outcome primario la riduzione del numero di suicidi che si registrano fra gli anziani affetti da depressione, per ragioni di natura metodologica il disegno dello studio ha dovuto individuare – rispetto all'obiettivo di prevenire i suicidi – due end-point surrogati, costituiti dalla presenza di idee suicide e dall'intensità dei sintomi di depressione. Ciò in quanto la scarsa numerosità di suicidi nell'ambito di una popolazione comunque selezionata rischiava di vanificare, al momento della valutazione statistica, lo sforzo dello studio. Si può quindi affermare, innanzitutto, che l'azione messa in atto era quella di ridurre fattori che si suppone aumentino il rischio di suicidio fra gli anziani, e non direttamente l'evento in quanto tale.

Di un certo interesse appare il profilo operativo dell'intervento, che prevedeva una gestione imperniata sulla figura

\* Corrispondenza:

Afro Salsi, via De' Poeti 6, 40124 Bologna,  
e-mail: afro.salsi@aosp.bo.it

del medico di famiglia non specialista – nel contesto delle cosiddette cure primarie – il quale, però, poteva servirsi di un algoritmo terapeutico comune a tutti i centri, di cui lo stesso veniva messo a conoscenza e che quindi avrebbe fornito la traccia per il trattamento della depressione nel paziente anziano. Il medico si avvaleva della collaborazione di un *depression care manager* scelto fra un panel di professionisti specificamente formati per la cura della depressione, non necessariamente laureati in Medicina. Si tratta di una metodologia per la gestione della depressione che è andata consolidandosi sia nell'adulto [3] sia nell'anziano [4]. Questi ultimi, comunque, erano supervisionati da uno psichiatra e, di fatto, erano in condizione di attivare anche altri interventi, oltre alla terapia farmacologica, secondo il modello di cura dell'"assistenza collaborativa", per il quale esistono prove di efficacia [5].

Il trattamento farmacologico suggerito come prima linea prevedeva l'utilizzo di un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina (SSRI), con uno specifico orientamento preferenziale per il citalopram per via di una possibile migliore tolleranza nel soggetto anziano. Non viene riportato alcun aumento del rischio di suicidio nella prima fase di trattamento, un effetto che notoriamente può essere ascritto a questa classe di farmaci [6]. Era comunque consentito prescrivere anche altri agenti antidepressivi, così come era consentito, se giudicato conveniente per il paziente, ricorrere alla psicoterapia.

La popolazione afferente allo studio proveniva da 20 ambiti diversi di cure primarie nelle città di New York, Philadelphia e Pittsburgh; 10 centri sono stati assegnati in maniera randomizzata all'intervento, mentre gli altri centri hanno reclutato anziani che venivano curati secondo gli standard usuali.

I criteri di inclusione-esclusione, molto importanti quando ci si riferisce a una popolazione geriatrica poiché consentono di capire quanto vicina sia la popolazione dello studio al cosiddetto "mondo reale", erano: l'età superiore ai 60 anni, la capacità di fornire il consenso informato e di comunicare in inglese, un punteggio al *Mini-Mental State Examination* (MMSE) uguale o maggiore a 18. La diagnosi di depressione veniva acquisita grazie al punteggio della *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) [7]. Si tratta, quindi, di criteri di per sé coerenti con la prospettiva gerontologica.

## Discussione

Il primo dato che emerge dall'analisi dei risultati (occorre ricordare nuovamente che ci si riferisce a end-point surrogati rispetto all'evento suicidio) dimostra che le idee di suicidio diminuiscono significativamente nel gruppo trattato rispetto al controllo. Un'ulteriore interessante osservazione, non priva di ricadute concrete, si riferisce però al fatto che la differenza non è significativa se si analizza il sottogruppo con depressione minore. Analogamente, se si guarda al secondo end-point, vale a dire all'intensità dei sinto-

mi depressivi, il miglioramento del punteggio alla *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) è significativo se confrontato con il gruppo di controllo, ma anche in questo caso ciò non accade per i soggetti affetti da depressione minore.

La conclusione potrebbe essere che l'anziano con depressione minore non trae alcun beneficio da tale tipo di trattamento, e forse in generale da qualunque tipo di trattamento, e che quindi sarebbe preferibile astenersi da interventi che apportino quote di rischio, soprattutto se ci si richiama ad almeno due caratteristiche dell'età avanzata, quali la maggiore vulnerabilità alle reazioni avverse e agli effetti collaterali insieme alla comorbilità e quindi alle possibili interazioni con una polifarmacoterapia in essere. Si tratterebbe, in altri termini, di non trascurare a priori l'ipotesi che il decorso naturale di questa particolare condizione morbosa, la depressione minore, possa essere preferibile almeno a una parte dei trattamenti possibili, e a quello farmacologico probabilmente.

Anche se, come detto, per ragioni di ordine metodologico il numero di suicidi non ha potuto essere utilizzato per lo studio, in considerazione della sua esiguità, è lecito ipotizzare che l'efficacia della cura su elementi quali le idee suicide e lo stato depressivo possa indurre una riduzione del rischio. Oltretutto nel gruppo sottoposto al trattamento si osservava una certa stabilizzazione del beneficio, dato che a distanza di 4 mesi oltre due terzi dei pazienti aveva cessato di esprimere propositi suicidari, proporzione identica a quella che si riscontra in ambienti di cura specializzati [8] e al tasso di miglioramento indotto dagli SSRI [9]. Non va però dimenticata la già richiamata importante suggestione dello studio, che ha registrato un'inferiore se non assente efficacia fra coloro che sono risultati affetti da depressione minore: nonostante non sia agevole la demarcazione fra depressione maggiore e minore, un'indicazione che sembra emergere con una certa chiarezza è quella di attenersi al principio del *watchful waiting* di fronte a un anziano con depressione minore.

Gli elementi innovativi introdotti dal protocollo messo a punto sono essenzialmente due. Il primo è costituito da una maggiore contiguità al cosiddetto "mondo reale", in quanto i criteri di esclusione hanno consentito il reclutamento di un gruppo di soggetti che si presuppone non fortemente differenziato da quelli che impattano il "mondo reale". Il secondo è l'introduzione del *care manager* esperto in depressione, una sorta di professionista con competenze specialistiche cui riferirsi secondo una linea di tendenza metodologica che ha già coinvolto una certa gamma di condizioni di cronicità di malattia.

Tuttavia, se quelle appena richiamate si devono ragionevolmente considerare peculiarità positive dello studio PRO-SPECT, altri elementi meritano di essere presi in considerazione. Innanzitutto non è dato sapere quale sia la rilevanza – intesa nel senso del numero di pratiche attivate in ciascuno dei due gruppi – della psicoterapia e ciò impedisce di estrapolarne lo specifico valore terapeutico, che possiamo presumere non essere indifferente poiché agisce sulla dimensione relazionale del soggetto anziano, notoriamente un elemento

critico nella genesi dei disturbi distimici di questo come pure di altri soggetti. In effetti, molte più persone nel gruppo dell'intervento hanno ricevuto un'assistenza psicoterapica rispetto al gruppo di controllo (25,6% vs 3,6% al primo mese), un dato, quest'ultimo, che potrebbe assumere un valore significativo che va oltre il dato di fondo della migliore aderenza complessiva ai piani di cura ottenuta grazie all'applicazione del protocollo. Sappiamo, infatti, che la psicoterapia relazionale possiede una propria specifica efficacia nel caso dell'anziano depresso [10], così come altri e differenziati modelli di intervento individualizzato [11]. In altri termini, occorrerebbe verificare se non sia proprio questo, piuttosto che il protocollo nel suo complesso, l'elemento che ha consentito di acquisire un risultato positivo migliore.

L'eterogeneità della popolazione anziana è una sfida per tutti gli studi clinici. Efficacia e tollerabilità delle terapie, soprattutto se farmacologiche, cambiano sensibilmente a seconda che ci si riferisca a un anziano relativamente giovane, a un grande vecchio o a un anziano fragile. È evidente che la soglia di prescrivibilità o, se si preferisce, l'indicazione al trattamento farmacologico muta: infatti, occorre tenere conto, una volta definito il beneficio potenziale, anche del rischio, che nel caso del trattamento con farmaci antidepressivi è in ampia parte rappresentato dalle non infrequenti reazioni avverse. Se immaginiamo che il bilancio complessivo sia costituito da una frazione avente al numeratore il beneficio clinico e al denominatore i possibili eventi avversi, ne consegue che all'aumentare del denominatore il vantaggio per il paziente si riduce. Purtroppo, come frequentemente è dato osservare negli studi clinici, seppur mirati alla popolazione anziana, tali elementi vengono trascurati. Anche lo studio PROSPECT è incorso nel medesimo errore omettendo di registrare le reazioni indesiderate al trattamento farmacologico, primaria chiave di valutazione della convenienza prescrittiva (per il soggetto, si intende!). Si tratta di un fraintendimento grave, che tende a persistere negli studi sui farmaci psicotropi somministrati agli anziani: magari, nella migliore delle ipotesi, registrano i sintomi extrapiramidali ma non l'evento caduta, dal potenziale ben più drammatico se si ragiona in termini di rischio di disabilità o addirittura di morte, avendo la nozione di ciò che potrebbe implicare una frattura d'anca. Quando analizzato, tale rischio aumenta del 50% circa nel caso degli antidepressivi [12] ed è noto da tempo che non vi è differenza fra gli SSRI e gli altri antidepressivi [13].

L'età avanzata accentua i tratti di variabilità intraindividuale diacronica e interindividuale all'interno del gruppo. Il dato, di per sé apparentemente speculativo, assume invece una grande importanza nella ricerca clinica gerontologica, poiché da un lato è estremamente difficile comporre gruppi di individui fra loro omogenei e dall'altro, se e quando ciò diventa possibile, inevitabilmente si finisce con il costruire cluster di persone assai lontane dal "mondo reale", molto utili al complesso mondo della ricerca, meno al medico che deve stabilire se vi sia convenienza per il paziente nel somministrargli una determinata cura. Fra 20.388 assistiti da Medicare, solo il 18% possedeva i requisiti per es-

sere reclutato negli *Studies of Left Ventricular Dysfunction* (SOLVD) [14]; analoga la percentuale per il *Randomized Aldactone Evaluation Study* (RALES). I danni causati dalla trasposizione acritica all'anziano dei risultati che la medicina basata sull'evidenza ha prodotto per il giovane adulto rischiano di essere gravi [15]. Lo studio PROSPECT, pur avendo criteri inclusivi alquanto larghi, ci dice poco delle tipologie di anziano di cui stiamo ragionando e, soprattutto, se i risultati emersi valgano per ognuno degli ipotetici sottogruppi principali: autonomi in discrete condizioni di salute e attivi, con forte grado di dipendenza funzionale, a elevato indice di comorbidità, per citare solo le distinzioni principali. È evidente che il prescrittore non potrà seguire criteri indifferenziati davanti a persone tanto diverse.

La questione dei rischi delle prescrizioni psicotrope nell'anziano è stata sollevata da tempo dalle correnti di pensiero geriatrico più sensibili e attente. Basti ricordare a titolo di esempio l'editoriale firmato da Grimley Evans [16] nel 2003, ove si richiamava in specifico la necessità che i medici prescrittori valutassero scrupolosamente il rapporto tra farmaco psicotropo e rischio di caduta nel vecchio e che i disegni degli studi cominciassero a tenere conto in modo sistematico del numero di cadute registrate nei soggetti arruolati. Purtroppo ciò non è ancora avvenuto e, di conseguenza, occorre domandarsi se studi condotti in maniera più conveniente e appropriata sarebbero in grado di promuovere un'attenzione più *old-oriented* quantomeno sollevando il problema, un fatto che, da solo, forse potrebbe contribuire all'alleggerimento dell'impatto epidemiologico delle cadute. Nel frattempo, la logica vorrebbe che ci si attenesse al massimo della prudenza e davanti a un vecchio con precedenti di caduta, o comunque in condizioni di instabilità motoria tali da lasciare intravedere un aumento del rischio, calibrare con cautela le opzioni farmacologiche: valutare quali siano i reali benefici per il paziente, ma anche ricercare il bilancio globale di scelte alternative come il controllo evolutivo, la psicoterapia, l'azione sui punti deboli e depressogeni della rete sociale, la cura del sintomo dolore, il miglioramento delle quote di autonomia funzionale.

L'invecchiamento aumenta la probabilità di malattia così come di morte, in quanto entrambi sono fattori fortemente età-correlati. La frequente sussistenza di condizioni morbose multiple (la comorbidità è un tratto di grande specificità ed elevata prevalenza nella popolazione geriatrica) provoca alla persona anziana sintomi organici in grado di indurre dolore e sofferenza. Dolore e sofferenza di fatto convivono con la depressione. Com'è stato dimostrato da uno studio recente e ancora poco noto che ha il merito di affrontare una questione di rilievo qual è la complessa interazione fra sintomo di malattia, e in particolare il dolore di qualsivoglia origine, e la depressione [17], l'efficacia della terapia farmacologica con antidepressivi è inficiata dalla coesistenza di tali sintomi somatici e dalle ricadute che compromettono l'autonomia funzionale della persona. Se ne deve concludere che dinanzi alla diagnosi di depressione occorre procedere altresì a una valutazione degli altri domini con l'intendimento di curare ogni sintomo o condi-

zione dell'individuo anche solo parzialmente emendabile, poiché, altrimenti, come dimostra lo studio, le probabilità di successo della terapia farmacologica sono ridotte.

## Conclusioni

Le puntualizzazioni e le sollecitazioni di natura metodologica che lo studio PROSPECT, insieme ad altri, è stato in grado di suscitare in chi scrive non hanno come obiettivo quello della paralisi terapeutica; al contrario, richiamano a un'azione senz'altro più incisiva nei confronti della depressione, visto che si tratta di una condizione non infrequentemente curabile [18]. Pur tuttavia, si impone la necessità di ulteriori sforzi per migliorare l'aderenza sia della ricerca clinica sia dei comportamenti assistenziali alla realtà dell'anziano. Da questo punto di vista i punti forti dello studio PROSPECT sono: la selettività contenuta dei criteri di inclusione-esclusione, il concetto di cura collaborativa e la figura del manager per la cura della depressione. Mancano invece una più netta visione multidimensionale nell'approccio al problema e un'analisi *old-oriented* del complesso rapporto fra rischio e beneficio. Quest'ultimo elemento, in particolare, non può essere passato sotto silenzio.

## Bibliografia

- [1] Rowe JL, Conwell Y, Schulberg HC, Bruce ML. Social support and suicidal ideation in older adults using home health-care services. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(9):758-66.
- [2] Bruce ML, Ten Have TR, Reynolds CF, et al. Reducing suicidal ideation and depressive symptoms in depressed older primary care patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1081-91.
- [3] Quijano LM, Stanley MA, Petersen NJ, et al. Healthy IDEAS: a depression intervention delivered by community-based care managers serving older adults. *J Appl Gerontology* 2007;26(4):139-56.
- [4] Hunkeler EM, Katon W, Tang L, et al. Long term outcomes from the IMPACT randomised trial for depressed elderly patients in primary care. *BMJ* 2006;332(7536):259-63.
- [5] Gilbody S, Bower P, Fletcher J, Richards D, Sutton AJ. Collaborative care for depression: a cumulative meta-analysis and review of longer-term outcomes. *Arch Intern Med* 2006;166(21):2314-21.
- [6] Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Redelmeier DA. The risk of suicide with selective serotonin reuptake inhibitors in the elderly. *Am J Psychiatry* 2006;163(5):813-21.
- [7] Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression rating scale for research in general population. *Appl Psychol Measure* 1977;1(3):385-401.
- [8] Szanto K, Mulsant BH, Houck P, Dew MA, Reynolds CF. Occurrence and course of suicidality during short-term treatment of late-life depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60(6):610-7.
- [9] Thomas L, Mulsant BH, Solano FX, et al. Response speed and rate of remission in primary and specialty care of elderly patients with depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002;10(5):583-91.
- [10] Van Schaik A, van Marwijk H, Ader H, et al. Interpersonal psychotherapy for elderly patients in primary care. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14(9):777-86.
- [11] Sirey JA, Bruce ML, Alexopoulos GS. The treatment initiation program: an intervention to improve depression outcomes in older adults. *Am J Psychiatry* 2005;162(1):184-6.
- [12] Kelly KD, Pickett W, Yiannakoulis N, et al. Medication use and falls in community-dwelling older persons. *Age Ageing* 2003;32(5):503-9.
- [13] Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. *N Engl J Med* 1998;339(13):875-82.
- [14] McMurdo ME, Witham MD, Gillespie ND. Including older people in clinical research. *BMJ* 2005;331(7524):1036-7.
- [15] Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA* 2005;294(6):716-24.
- [16] Evans JG. Drugs and falls in later life. *Lancet* 2003;361(9356):448.
- [17] Mavandadi S, Ten Have TR, Katz IR, et al. Effect of depression treatment on depressive symptoms in older adulthood: the moderating role of pain. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(2):202-11.
- [18] Anderson DN. Treating depression in old age: the reasons to be positive. *Age Ageing* 2001;30(1):13-7.