

10 marzo 2016

Dott. Robert M. Califf
Membro della Commissione
Food and Drug Administration degli Stati Uniti
10903 New Hampshire Ave
Silver Spring, Maryland

Ogg: Dispositivi neurologici; riclassificazione dei dispositivi per terapia elettroconvulsivante per il trattamento di gravi episodi depressivi maggiori in pazienti sopra i 18 anni che non rispondono al trattamento o richiedono soluzioni rapide; data di entrata in vigore dei requisiti per l'approvazione pre-mercato della TEC per certi usi specifici

Caro Commissario Califf,

L'Associazione Psichiatrica Americana (APA), la società specialistica medica che rappresenta oltre 30.000 medici psichiatri e i loro pazienti, è lieta dell'opportunità di sottoporre il proprio parere alla FDA riguardo alla procedura in oggetto per i dispositivi TEC.

Data l'importanza della TEC come trattamento salvavita per i gravi malati mentali, e la lunga storia di sicurezza ed efficacia dei trattamenti TEC, la APA sostiene con forza la proposta della FDA di riclassificare i dispositivi TEC nella classe II (controlli speciali) per il trattamento di gravi episodi depressivi maggiori associati con il disturbo da depressione maggiore o disturbo bipolare in pazienti che sono resistenti al trattamento o che richiedono interventi rapidi a causa della gravità delle loro condizioni psichiatriche o mediche.

L'ampia base di prove a conferma della sicurezza ed efficacia dei trattamenti TEC per gli episodi depressivi maggiori è ben descritta nell'ordine proposto dalla FDA. I report pubblicati dopo le pubbliche udienze dell'FDA nel 2011 includono studi randomizzati in cui si confrontano diversi posizionamenti degli elettrodi o diversi parametri di stimolo. Questa ricerca mostra consistentemente dei sostanziali tassi di risposta o remissione per gli episodi depressivi maggiori resistenti al trattamento, particolarmente quando la si confronta con la risposta a ulteriori terapie farmacologiche. Inoltre, le analisi rivelano percentuali di remissione e risposta in individui con episodi depressivi bipolari confrontabili con quelle osservate sul disturbo depressivo maggiore. Questi dati forniscono ulteriore supporto alla proposta riclassificazione dei dispositivi per TEC alla classe II per episodi depressivi maggiori.

L'APA raccomanda anche la designazione a classe II per catatonìa, episodi maniacali (nel disturbo bipolare), schizofrenia e disturbi schizoaffettivo, e che la popolazione di pazienti per ciascuna di queste malattie sia limitata a individui con disturbi psichiatrici resistenti al trattamento e/o pazienti a rischio di vita a causa della loro sottostante condizione psichiatrica. Raccomandiamo anche la designazione in classe II per trattamenti TEC su bambini e adolescenti che soddisfino i criteri di resistenza al trattamento e bisogni di trattamento salvavita per le condizioni precedentemente indicate e per EDM associata a disturbo depressivo maggiore o disturbo bipolare.

Dal punto di vista della sicurezza, come riferito dalla stessa FDA, i rischi associati alla TEC sono confrontabili nel caso di episodi depressivi maggiori. Evidenza proveniente da studi sottoposti a revisione paritaria, che soddisfano la definizione di evidenza scientifica valida richiesta dalla FDA, sostiene i benefici della TEC per queste condizioni. Questa ricerca è riassunta poco oltre, e include rapporti pubblicati dopo l'udienza FDA del 2011, anche se questi commenti non dovrebbero essere interpretati come revisione completa di tutta

l'evidenza scientifica disponibile. Di conseguenza, in individui affetti da condizioni psichiatriche resistenti al trattamento, o i cui sintomi mettano a rischio la loro vita, i probabili benefici dell'uso di TEC superano i probabili rischi o danni. La riclassificazione non dovrebbe comportare l' indesiderata conseguenza di ridurre in maniera iniqua l'accesso a questi trattamenti salvavita.

Nel seguito una discussione più dettagliata delle nostre raccomandazioni, e i nostri specifici suggerimenti per la somministrazione sicura ed efficace di trattamenti TEC a pazienti gravemente malati.

Seguono i suggerimenti per le condizioni di catatonia, mania, schizofrenia e disturbo schizoaffettivo, uso su bambini e adolescenti, ecc. che traduciamo in forma riassunta.

Evidenza per l'uso di TEC nella catatonia

Nei pazienti con catatonia, la TEC consente un sollievo in molti casi per i quali non ci sia stata risposta significativa alle benzodiazepine, che rappresentano la prima opzione di trattamento. In uno studio randomizzato controllato in cui si confrontavano TEC e risperidone in pazienti che non rispondevano al trattamento con lorazepam, la risposta alla TEC è stata trovata superiore. Risposta a TEC tra 80 e 100% di pazienti catatonici, e del 75% per catatonici al di sotto dei 18 anni. Se non adeguatamente trattata, la catatonia comporta rischi di disidratazione, rhabdmiolisi e danni associati a reni, trombosi venosa profonda e conseguente embolia polmonare, ulcere da decubito con rischio d'infezione e sepsi o polmonite. Per queste ragioni, la TEC è già lo "standard aureo" per il trattamento di catatonia nei casi in cui non funziona il trattamento con benzodiazepine.

Evidenza per l'uso di TEC nella catatonia

Efficacia dimostrata in individui con episodi maniacali acuti con una serie costituita da tanti casi, studi retrospettivi e studi comparativi prospettici. In uno studio si confrontava TEC con litio, in un altro la TEC con la combinazione litio + haloperidol, in un terzo si confrontava TEC con la simulazione di TEC in pazienti trattati con neurolettici. In tutti questi studi la TEC risulta migliore. Studi della letteratura in lingua inglese rivela che TEC per la mania è migliore di carbonato di litio o clorpromazina. TEC associata con remissione o miglioramento clinico significativo per l'80% di 589 pazienti con mania acuta che non rispondevano ad altri trattamenti.

Evidenza per l'uso di TEC nella schizofrenia o disturbo schizoaffettivo

In questi casi TEC viene tipicamente somministrata assieme a antipsicotici. Una meta-analisi eseguita da Cochrane su vari studi dal 1980, conclude che TEC + antipsicotici, confrontata con solo antipsicotici o con TEC simulata, può essere considerata un'opzione. Simili risultati da altri studi.

Evidenza per l'uso di TEC per bambini e adolescenti con sintomi gravi e potenzialmente a rischio di vita

Bambini e adolescenti sono raramente trattati con TEC. La decisione di usare TEC è spesso collegata a una significativa disfunzionalità con assenza di risposta ad altri trattamenti e/o esistenza di sintomi gravi e potenzialmente a rischio di vita come ad esempio insufficiente assunzione orale dovuta a catatonia, rischio significativo di suicidio (la terza causa di morte nei bambini sotto i 10 anni), atti autolesivi ripetuti. Nessun rapporto di morte a causa di TEC. Per questo gruppo di pazienti, l'info sull'efficacia di TEC viene soprattutto da studi retrospettivi, serie di casi e reviews di gran numero di casi. Letteratura non mostra disfunzioni cognitive in seguito a TEC maggiori rispetto ad altri trattamenti. TEC è rapida, riduce il rischio di suicidio e minimizza l'interruzione scolastica.

Uso di TEC in individui resistenti ad altre terapie

FDA ha richiesto un commento sulla chiarezza del termine “resistente al trattamento” e della frase “richiede intervento rapido” nella definizione della popolazione per cui i benefici della TEC superano i rischi. L’APA ritiene che la formulazione adeguata sia idonea in quanto non esiste consenso su come classificare la resistenza al trattamento secondo uno “standard aureo”. L’unico criterio è il contesto clinico specifico.

Quanto alla necessità d’intervento rapido, sono molti i fattori che contribuiscono a questo. Una definizione operativa è che la salute e il benessere dell’individuo siano in grave pericolo di essere compromessi senza un intervento immediato per trattare il disturbo psichiatrico. La decisione clinica di usare TEC dovrebbe prendere in considerazione la presenza, rilevanza e importanza dei fattori pertinenti per quel paziente.

Controlli speciali per assicurare sicurezza ed efficacia della TEC

APA è d’accordo con FDA per riguardo i controlli speciali: test di sicurezza, validazione software, istruzioni specifiche per ogni apparecchio, verifiche prima di ogni trattamento, monitoraggio durante il trattamento, training degli operatori, informazioni sulla popolazione eligibile per TEC e tipico percorso terapeutico, rivelazione delle controindicazioni, precauzioni, avvisi e potenziali effetti collaterali

Controlli speciali relativi ai potenziali effetti cognitivi della TEC

FDA propone un numero di test per questi effetti. Per alcuni pazienti le funzioni cognitive potrebbero non peggiorare, o addirittura migliorare, se valutate almeno dopo due settimane dal termine del trattamento, ma in alcuni individui questo rischio c’è. Quindi APA concorda con FDA di includere informazioni a riguardo come parte del consenso informato. APA concorda anche sulla necessità di implementare opportuni test cognitivi da usare prima e dopo TEC, in particolare riguardo la memoria in quanto è la forma di disfunzione cognitiva più frequentemente riportata con TEC. Allo stesso tempo, per alcuni pazienti non è nemmeno possibile eseguire test cognitivi prima della TEC e, sebbene si debba fare ogni sforzo per valutare le capacità cognitive prima della TEC, non bisognerebbe negare a nessun paziente il trattamento TEC solamente a causa dell’inabilità a condurre un test cognitivo.

APA suggerisce di modificare alcune indicazioni. Un test neurologico dettagliato e formale non è necessario, e non sarebbe nemmeno possibile in vari centri TEC, diventando così una barriera al trattamento TEC quando si riveli necessario. Al suo posto raccomandiamo un approccio graduale al test cognitivo simile a quanto si fa per altri disturbi: i consueti test di orientamento, attenzione e memoria sono sufficienti a evidenziare quali siano i pazienti che richiedono un test più approfondito, e anche il chiedere a familiari riguardo le capacità cognitive.

APA propone anche di modificare l’etichetta per i pazienti in questo modo: “L’uso di stimoli elettrici controllati nella TEC moderna e la regolazione della modalità di erogazione della TEC (come gli elettrodi alternati e i parametri degli impulsi) possono minimizzare, ma non eliminare del tutto questi rischi”. Raccomandiamo inoltre di non includere nelle informazioni la tabella (come quella mostrata nella bozza di linee guida) che mostri la relazione tra i parametri di stimolo e gli effetti sulla memoria. La regolazione dei parametri di trattamento deve tener conto non solo degli effetti sulla memoria ma anche dell’efficacia del trattamento. E’ anche possibile che le raccomandazioni sul come regolare gli impulsi cambino man mano che la ricerca avanza.

Controlli speciali relativi a controindicazioni della TEC

Nella bozza FDA sono riportate un numero di controindicazioni alla TEC. APA suggerisce che queste condizioni vengano descritte piuttosto come “associate a un rischio sostanzialmente maggiore” che non come “controindicazioni”. Come per qualsiasi altra decisione medica, la decisione clinica riguardo l’uso della TEC richiede che si pesino i pro e i contro del trattamento, delle alternative e del non trattamento. In alcune circostanze, quando una malattia psichiatrica minacci la vita, i potenziali benefici della TEC

potrebbero superare i rischi anche in presenza di queste condizioni. Descrivere queste condizioni come “controindicazioni” potrebbe restringere l’accesso a una TEC di cui ci sia bisogno in circostanze rarissime, ma che comportano rischio per la vita.

Controlli speciali

Da un punto di vista di sicurezza, i controlli indicati per i rischi da TEC quando impiegata per catatonia e altre condizioni, sono identici a quelli relativi al disturbo depressivo maggiore

Per pazienti sotto i 18 anni raccomandiamo controlli aggiuntivi prima di accedere alla classe II. Valutazione da parte di due psichiatri indipendenti, successiva valutazione da parte di psichiatra che farà TEC. Questo per assicurare che la TEC sia indicata. Per i test cognitivi, fare uguale agli adulti. L’anestesista dovrebbe avere esperienza di anestesia in pazienti di età simile.

Controlli speciali relativi all’uso prolungato di TEC

La FDA propone il seguente avviso: “Quando usato per gli scopi previsti, questo dispositivo procura un sollievo dei sintomi di breve durata. Sicurezza ed efficacia a lungo termine del trattamento TEC non sono state dimostrate.” L’APA suggerisce di non includere questo avviso nell’etichetta dei dispositivi per TEC. La TEC non è unica nel manifestare un sostanziale tasso di ritorno dei sintomi quando s’interrompe il trattamento. Tuttavia simili avvisi non sono richiesti per altri dispositivi o farmaci. In aggiunta, studi randomizzati controllati dimostrano che la remissione dei sintomi può essere prolungata dopo una serie acuta di TEC se il paziente riceve trattamenti continuati o di mantenimento con farmacoterapia e/o TEC.

C’è evidenza di efficacia e sicurezza anche a lungo termine (v. riferimenti bibliografici nell’originale).