

## Prefazione - La caratterizzazione clinica delle sindromi depressive: riferimenti storici e sviluppi futuri

M. Maj

Dipartimento di Psichiatria, Università di Napoli SUN, Napoli

L'attuale definizione della depressione maggiore costituisce il prodotto di due circostanze fondamentali, che entrarono in gioco negli anni '70 e '80.

La prima fu il prevalere di una concezione "unitaria" della sindrome depressiva (cioè, dell'idea che la depressione rappresenti il prodotto finale comune di una serie di fattori eziologici e fisiopatologici), influenzato in modo decisivo dalla pubblicazione sugli *Archives of General Psychiatry*, nel 1975, di una review di Akiskal e McKinney<sup>1</sup>. In conseguenza del prevalere di quella concezione, il DSM-III (e poi i suoi successori) adottarono una strategia di "lumping" nella classificazione delle sindromi depressive (individuazione di un'unica principale categoria diagnostica), mentre, ad esempio, per i disturbi d'ansia fu adottata una strategia di "splitting" (individuazione di una varietà di categorie diagnostiche). L'aspettativa era che la ricerca portasse alla scoperta dei correlati biologici di questa condizione unitaria e l'implicazione era che ci potesse essere un approccio terapeutico unitario alla sindrome. Questa aspettativa e questa implicazione (per quanto tuttora persistenti) non hanno trovato riscontro in circa mezzo secolo di ricerca biologica e clinica. È stato anzi affermato che la concezione unitaria della sindrome depressiva ha rappresentato in realtà un ostacolo al progresso della ricerca<sup>2</sup>. A questa situazione si è cercato di ovviare attraverso l'introduzione di una serie di "specifiers" per la diagnosi di depressione maggiore, ma nessuno di questi ha trovato in effetti un'ampia applicazione nella pratica clinica.

La seconda circostanza fu l'introduzione del primo inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, la fluoxetina, di cui apparve subito evidente l'efficacia e la tollerabilità anche in diverse depressioni "lievi" nelle quali il rapporto costi-benefici degli antidepressivi triciclici era decisamente sfavorevole. Dal momento che la predizione della risposta al trattamento rappresenta uno degli elementi principali dell'utilità clinica di una categoria diagnostica, ne risultò validata la bassa soglia per la diagnosi di depressione maggiore fissata dal DSM-III, rendendo non più rilevante l'evidenza, fornita dagli studi con gli antidepressivi triciclici<sup>3</sup>, dell'elevato tasso di falsi positivi determinato dalla soglia suddetta. Tutto ciò ha condotto all'inserimento nei trial dei farmaci antidepressivi di percentuali elevate di soggetti con depressioni lievi (e probabilmente di falsi positivi), che ha a sua volta contribuito a

determinare l'aumento dei tassi di risposta al placebo, la maggiore difficoltà di documentare la superiorità dei farmaci rispetto al placebo, e alla fine la comparsa di meta-analisi che hanno messo in discussione l'efficacia *tout court* degli antidepressivi, riprese ampiamente dai media ed anche da psichiatri con importanti conflitti di interessi di natura ideologica.

Tutta la situazione suddetta ha ancora un notevole impatto sull'approccio terapeutico alle sindromi depressive nelle condizioni cliniche ordinarie. L'eterogeneità della depressione maggiore come attualmente definita e la bassa soglia per la diagnosi contribuiscono a determinare tassi elevati di non risposta e di risposta incompleta. D'altro canto, la tendenza a presentare i farmaci antidepressivi come tutti "equivalenti" non aiuta il clinico a scegliere tra questi farmaci sulla base delle caratteristiche del quadro clinico nel singolo paziente.

Il principale rimedio a questa situazione è l'affinamento delle capacità di caratterizzazione dei quadri depressivi da parte degli psichiatri. Il concetto fondamentale è che non esiste "la depressione", ma esistono "le depressioni" (cioè, una gamma di condizioni cliniche che si presentano in modo diverso, nella cui genesi il ruolo dei fattori biologici, psicologici e sociali è probabilmente differenziale, e che vanno affrontate in modo diverso). La scelta del trattamento nel singolo paziente depresso deve avvenire sulla base di una caratterizzazione completa del quadro clinico, di cui la valutazione dei singoli aspetti emozionali, cognitivi, neurovegetativi, comportamentali e somatici della sindrome depressiva rappresenta un elemento essenziale. Compito della ricerca è quello di aiutare il clinico ad attuare questo "matching", attraverso una migliore definizione dell'impatto dei vari farmaci sulle diverse componenti della sindrome depressiva. Compito del clinico è di verificare e correggere nella sua esperienza quotidiana le indicazioni della ricerca. È possibile, ma non certo, che l'introduzione di nuovi "specifiers" e di alcune dimensioni nella diagnosi di depressione maggiore nel DSM-5 e nell'ICD-11 favorisca questo processo.

La sfera del funzionamento sociale è parte integrante della suddetta caratterizzazione ed è essenziale ai fini della valutazione della risposta al trattamento, per quanto sia attualmente presentata dai sistemi di classificazione in modo piuttosto generico e tautologico. La sensibilità dei pazienti (e del loro contesto familiare e sociale) a questa

dimensione sta rapidamente aumentando e si sta facendo più articolata, con l'emergenza di una serie di sub-dimensioni che interagiscono con gli aspetti propriamente psicopatologici e che non trovano espressione nei sistemi di classificazione e perfino nelle scale di valutazione. Alcune di queste sub-dimensioni sono strettamente soggettive e riguardano la presenza di aspetti "positivi" (ottimismo, fiducia in se stessi) piuttosto che l'assenza di deficit funzionali<sup>4</sup>. Tutto ciò modificherà con il tempo la soglia per la risposta ai trattamenti, che, così come la soglia per la diagnosi, risente evidentemente dei fattori sociali e culturali. Questo processo, influenzato dai progressi della terapia farmacologica, ne condizionerà a sua volta i futuri sviluppi.

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Akiskal HS, McKinney WT, Jr. *Overview of recent research in depression. Integration of ten conceptual models into a comprehensive clinical frame.* Arch Gen Psychiatry 1975;32:285-305.
- <sup>2</sup> Parker G. *Beyond major depression.* Psychol Med 2005;35:467-474.
- <sup>3</sup> Paykel ES, Hollyman JA, Freeling P, et al. *Predictors of therapeutic benefit from amitriptyline in mild depression: a general practice placebo-controlled trial.* J Affect Disord 1988;14:83-95.
- <sup>4</sup> Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. *How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective.* Am J Psychiatry 2006;163:148-50.

# La depressione unipolare e il suo trattamento. Alla ricerca di una remissione completa

*Treating major depressive disorder to remission. Looking for a complete remission*

A. Fagiolini, L. Bossini

Department of Mental Health, University of Siena, AOUS, USL7, Siena

## Summary

### Objectives

*This paper reports the epidemiological and clinical characteristics of depression and evaluates the differences among the various available treatments, pointing to the need to achieve a complete remission.*

### Methods

*We reviewed the literature about epidemiology, impact and treatment of depression, as well as about the prevention of residual symptoms.*

### Results

*Conventional meta-analyses have shown inconsistent results in terms of efficacy and tolerability differences among antidepressants and this makes it difficult to inform treatment choice. Nonetheless it seems clear that the likelihood to respond to a given medication is influenced by the specific symptoms that*

*each patient presents with. For instance, antidepressants that enhance noradrenergic and dopaminergic activity may afford a therapeutic advantage over serotonergic antidepressants in the treatment of symptoms associated with a reduction in positive affect, such as loss of pleasure, loss of interest, fatigue and loss of energy.*

### Conclusions

*There are not univocal criteria to inform the clinician on which specific treatment should be prescribed to a specific patient and clinical remission. There are, however, preliminary indications that may help with our treatment choice, based on the close observation of all the symptoms contributing to the heterogeneous depressive picture that each patient presents with, with the ultimate goal to achieve a complete remission*

### Key words

*Depression • Heterogeneity • Remission • Antidepressants*

## Introduzione, epidemiologia e decorso della depressione

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è molto diffuso, spesso cronico e associato a un elevato rischio di disabilità e mortalità<sup>1,2</sup>. Secondo l'Organizzazione Mondiale per la Sanità (OMS), il DDM sarà presto il secondo disturbo più invalidante al mondo, con costi esorbitanti per le persone che ne soffrono e per i servizi sanitari in termini di perdita di qualità di vita e di produttività, ospedalizzazioni e suicidi<sup>3</sup>. In aggiunta ai rischi intrinseci, la depressione influenza il decorso e la prognosi di numerose altre malattie mediche. Ad esempio, è stato dimostrato che aumenta la mortalità post infarto cardiaco<sup>4</sup>, la mortalità in degenti ricoverati nelle case di cura<sup>5</sup> il deficit funzionale dopo l'ictus<sup>5</sup> e le conseguenze negative del diabete<sup>6</sup>.

Il DDM è caratterizzato da un ampio ed eterogeneo spettro di sintomi che vanno ben oltre i sintomi cardinali della depressione, includendo spesso anche ansia, sintomi cognitivi, comportamentali e somatici.

La mancata risposta al trattamento e, ancora di più, le risposte parziali sono infatti molto frequenti<sup>7</sup> e si associano a una persistente disabilità e a una prognosi sfavorevole<sup>8</sup>. La depressione ha un impatto sul funzionamento e sulle relazioni interpersonali, affettive, sociali e lavorative; è una condizione altamente invalidante<sup>9</sup> e associata con perdita di giorni lavoro e ridotta capacità lavorativa e relazionale<sup>10</sup> che spesso permangono anche quando i sintomi principali siano risolti.

La prevalenza lifetime del DDM si aggira fra il 4,9 e il 17,9%, con una frequenza circa doppia nelle donne rispetto agli uomini e con una predilezione per l'età giovanile o per soggetti affetti da patologie organiche<sup>11</sup>.

La durata media di un episodio depressivo maggiore è di 7-9 mesi e circa il 90% degli episodi presenta una remissione 1-2 anni dopo l'esordio ma il 6-10% si protrae per tempi molto più lunghi<sup>12</sup>. Il 40-60% dei pazienti presenta una riacutizzazione o una recidiva che può dipendere da diversi fattori<sup>12,13</sup>.

Molti pazienti non rispondono o rispondono parzialmen-

### Correspondence

Letizia Bossini, Department of Mental Health, University of Siena, AOUS, USL7, viale Bracci 1, 53100 Siena, Italia • Tel. +39-0577-586275 • Fax +39-0577-233451 • E-mail: bossini2@unisi.it

te alla terapia con antidepressivi<sup>14</sup>, solo una percentuale tra il 30 e il 65% va incontro a una remissione completa dei sintomi<sup>15 16</sup>.

In pratica, considerando l'intera popolazione trattata per DDM<sup>17</sup>:

- un 20-30% dei casi raggiunge la remissione;
- un 20-30% risponde con una riduzione del 50% dei sintomi depressivi senza arrivare alla remissione completa (HAM-D > 7);
- un 10-15% presenta una risposta parziale con una riduzione della sintomatologia compresa fra il 25 e il 50%;
- un 20-30% non risponde affatto alla terapia, con una riduzione della sintomatologia depressiva inferiore al 25%.

Inoltre, un 10-30% dell'intera casistica non risponde nemmeno a molteplici trattamenti con farmaci e psicoterapie e questi soggetti sono ad alto rischio di morbilità e mortalità<sup>18</sup>.

Una crescente evidenza scientifica suggerisce infatti che la depressione è tanto più invalidante e difficile da trattare quanto più a lungo si protrae nel tempo<sup>7 19-21</sup> e che il decorso cronico e/o altamente recidivante del disturbo si associa a fattori come a un aumentato rischio di abuso di sostanze, malattie fisiche, rischio suicidario e difficoltà sociali.

L'associazione tra durata della depressione e grado di invalidità è significativa non solo quando la depressione sia resistente, ovvero quando persistano i criteri diagnostici nonostante la terapia, ma anche quando permanga un quadro sottosoglia perché – come già accennato sopra – i sintomi residui sono in grado di inficiare grandemente il funzionamento socio-lavorativo familiare<sup>7 8</sup> e quindi peggiorare la qualità di vita del soggetto. Le stime relative alle percentuali di pazienti depressi con riduzione del funzionamento che permane dopo 12 o più mesi dall'inizio dell'episodio depressivo maggiore oscillano fra 15 e il 40%<sup>22 23</sup>.

I sintomi residui sono maggiormente frequenti nelle depressioni più gravi, ma non hanno molti altri predittori e dal punto di vista clinico devono essere adeguatamente inquadrati perché sono associati anche a una ricaduta precoce<sup>24</sup>.

L'obiettivo della terapia del DDM deve essere, pertanto, la remissione totale del disturbo e non soltanto la risoluzione della diagnosi in termini di numero dei criteri diagnostici<sup>25</sup>.

Una risposta sintomatologica senza remissione è infatti quasi sempre associata alla persistenza di una condizione di invalidità<sup>26</sup> e a una prognosi sfavorevole<sup>27 28</sup>.

## Eterogeneità della depressione e aspetti clinici

Nonostante la gravità e l'impatto del DDM, la ricerca non ha ancora identificato criteri chiari e univoci per scegliere il miglior trattamento con cui cominciare una cura,

o con cui sostituire o potenziare una precedente terapia inefficace o parzialmente efficace. L'attuale farmacopea e le psicoterapie offrono oggi un panorama ricco di possibilità ma, ancora, rimane la sfida di identificare in modo più chiaro quali specifici trattamenti dovrebbero essere utilizzati per pazienti con specifici o prevalenti sintomi, così da ottimizzare le risorse e raggiungere più rapidamente possibile una remissione, anche in quelle forme depressive che non rispondono a tentativi terapeutici iniziali o tendono a ricadere dopo un'iniziale risposta<sup>29</sup>.

Il problema della remissione, affrontato con un approccio dimensionale, è dunque l'obiettivo primario della terapia della depressione: una completa scomparsa dei sintomi è associata a una migliore prognosi, a un minor rischio di ricaduta, a un totale recupero del funzionamento del soggetto e a una conseguente buona qualità di vita.

La depressione si caratterizza per un'estrema eterogeneità di presentazione psicopatologica<sup>30</sup> e ciò, almeno in parte, sembra essere responsabile anche del non corretto riconoscimento della malattia<sup>31</sup>.

Sintomi fisici, affettivi, cognitivi e neurovegetativi possono combinarsi diversamente in pazienti diversi o anche nello stesso paziente durante episodi diversi o addirittura durante lo stesso episodio. Anche dopo la risoluzione dell'episodio depressivo, possono permanere sintomi unitari o gruppi di sintomi prevalenti, sintomi che – come sopra accennato – contribuiscono a mantenere bassi i livelli di funzionamento e di qualità di vita del soggetto.

È mutato radicalmente lo scenario sociale e culturale in cui si muove il soggetto: l'evoluzione dei modelli culturali di riferimento e le trasformazioni del mercato del lavoro chiedono oggi livelli di responsabilità individuali, di iniziativa personale, di rapidità d'azione, di energia, duttilità, flessibilità, adattabilità, resistenza nelle performance che facilmente vanno oltre le capacità medie degli individui sani e praticamente sempre sono difficilmente affrontabili da un paziente depresso. Sintomi come la fatica, il rallentamento psicomotorio, l'inibizione dell'azione, il difetto di concentrazione, l'incapacità di progettare, difficilmente si conciliano con le domande della vita moderna<sup>30</sup>. Questi tratti disegnano il nuovo volto della depressione nella cultura popolare e nella pratica clinica. La tristezza e il dolore morale diventano sempre meno importanti nella percezione del disagio e dell'impotenza funzionale che la depressione può dare, al centro del multiforme paesaggio dei disturbi depressivi viene sempre più spesso posta la difficoltà nell'azione, che in alcuni casi può raggiungere la quasi totale incapacità di agire, il rallentamento psicomotorio e le difficoltà mnestiche e fisiche<sup>30</sup>. Tali difficoltà vengono maggiormente percepite proprio quando il paziente inizia a "stare meglio" ma ancora "non sta bene" ovvero quando, passata la fase acuta, i sintomi che permangono riescono ancora a interferire con ogni aspetto della vita dell'indivi-

duo, cogliendo perfettamente l'esigenza della remissione totale e del totale recupero funzionale.

## Terapia della depressione

Dopo aver diagnosticato un disturbo depressivo, gli obiettivi della terapia includono <sup>32</sup>:

- ridurre e infine rimuovere tutti i segni e i sintomi del disturbo;
- ripristinare il ruolo e il funzionamento socio-lavorativo dello stato asintomatico;
- minimizzare il rischio di ricaduta e ricorrenza.

Sebbene lo scopo della terapia del DDM sia una remissione completa della sintomatologia con assenza di sintomi depressivi e un completo recupero funzionale <sup>33</sup>, nessuna strategia terapeutica può essere considerata a priori una panacea per tutti i pazienti.

Numerose strategie terapeutiche, sia farmacologiche sia psicosociali, si sono comunque dimostrate efficaci e ben tollerate nel trattamento della depressione in trial clinici randomizzati <sup>11 34</sup>.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia di interventi psicoterapeutici a diverso orientamento (ad esempio, cognitivo-comportamentale, interpersonale, psicodinamico, familiare) sia nella fase acuta che nella fase di mantenimento, in particolare nelle forme meno gravi, senza sintomi psicotici e bipolari <sup>35 36</sup>.

Sulla base dei dati pubblicati, circa il 40-65% dei soggetti trattati ha una risposta favorevole al trattamento psicoterapico, soprattutto di tipo individuale <sup>36-38</sup>. L'intervento psicoterapico appare anche utile nei disturbi depressivi al di fuori della fase acuta, in quanto esso sembra ridurre il rischio di ricadute.

Per quanto riguarda, invece, l'approccio psicofarmacologico, gli SSRI (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) sono tra i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione (Tab. I). L'effetto acuto degli SSRI è quello di inibire la ricaptazione della serotonina e, conseguentemente, di provocare un aumento nello spazio sinaptico, potenziando la trasmissione in tutte le vie serotoninergiche, sia all'interno del SNC che nel resto dell'organismo. Esiste, però una discrepanza nel tempo tra l'effetto farmacologico e l'azione terapeutica antidepressiva, dato che l'aumento di serotonina nello spazio sinaptico è relativamente rapido, mentre l'effetto clinico antidepressivo richiede alcune settimane.

La ritardata comparsa dell'effetto terapeutico degli SSRI potrebbe derivare dal tempo necessario all'instaurarsi della desensibilizzazione dei recettori somato-dendritici. Infatti, gli SSRI potenziano la neurotrasmissione serotoninergica non solo bloccando la ricaptazione della serotonina, ma anche attraverso una progressiva desensibilizzazione di recettori presinaptici somato-dendritici che, alla fine, determina anche un'aumentata sintesi di serotonina oltre che una facilitazione del rilascio. D'altro canto il legame neurotrasmettitore-recettore è solo l'inizio di una serie di fenomeni a cascata che si verificano nel neurone post-sinaptico e il cui fine ultimo è la regolazione della espressività genica <sup>39</sup>.

Bersagli di questi processi di regolazione genica potrebbero essere geni coinvolti nella sintesi di modulatori della trasmissione, recettori, trasportatori e sostanze ad azione neurotrofica.

Tra i diversi fattori trofici, il *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) sembra potenzialmente implicato in molti processi patologici, inclusi i disturbi dell'umore, la schi-

**TABELLA I.**

Profili recettoriali dei farmaci antidepressivi. *Receptor profiles of antidepressant drugs.*

	SRI	NRI	DRI	H1	M1	Alfa1	Alfa2	5HT2A	5HT2C
TCA	xxx	xxx		xxx	xxx	xxx			
Fluoxetina (SSRI)	xxx	x						x	
Sertralina (SSRI)	xxx		x						
Paroxetina (SSRI)	xxx	x			x				
Fluvoxamina (SSRI)	xxx								
Citalopram (SSRI)	xxx								
Reboxetina (NRI)		xxx							
Bupropione (NDRI)		xxx	xxx						
Venlafaxina (SNRI)	xxx	xxx	xx						
Duloxetina (SNRI)	xxx	xxx							
Mirtazapina (NaSSA)				xx			xxx	xx	xx
Trazodone (SARI)	xx			xxx		xx		xxx	

zofrenia e alcune malattie neurodegenerative: ogni condizione che determina una riduzione della disponibilità di BDNF può favorire una apoptosi di neuroni e circuiti cerebrali implicati nella regolazione affettiva, quali ad esempio quelli dell'ippocampo. Studi preliminari suggeriscono che un trattamento cronico con SSRI produce un diretto effetto neuroprotettivo o neurotrofico sui neuroni dell'ippocampo e stimolano la sintesi di fattori trofici <sup>40</sup>. Questo meccanismo potrebbe essere alla base sia dell'effetto antidepressivo che della riduzione della sensibilità allo stress.

L'emivita degli SSRI è intorno alle 12-24 ore, fatta eccezione per la fluoxetina, il cui principale metabolita (norfluoxetina) ha un'emivita di 7-9 giorni; questa lenta eliminazione riduce i rischi di sindrome da sospensione, presente con gli altri SSRI. Gli effetti collaterali più frequenti – nausea, vomito, cefalea – sono in genere precoci e transitori. La stimolazione dei recettori a livello del rafe è responsabile dello stato di “attivazione comportamentale”, caratterizzato da eccitazione, ansia, irritabilità, impulsività, che spesso compare transitoriamente nelle prime fasi del trattamento e che solo raramente pone la necessità di un'interruzione del farmaco, ma che va distinta da una (ipo)mania indotta da farmaci. La stimolazione dei recettori nei gangli della base è responsabile dell'acatisia (agitazione periferica con difficoltà a stare fermi), che può presentarsi nel corso del trattamento, soprattutto ad alte dosi. Una stimolazione dei recettori nei centri del sonno del tronco encefalico può determinare alterazioni del ritmo sonno-veglia. La stimolazione delle vie spinali discendenti può spiegare gli effetti negativi sulla funzione sessuale, quali l'anorgasmia o i disturbi dell'eiaculazione. La stimolazione dei recettori ipotalamici e nel tronco encefalico può determinare variazioni dell'appetito. Sintomi gastrointestinali (crampi, diarrea) possono essere legati all'azione sui recettori situati nel tratto gastrointestinale.

Uno dei rischi più gravi è rappresentato dalla sindrome serotoninergica, legata a un sovraccarico di trasmissione serotoninergica (spesso favorita da politerapie), caratterizzata da ipertermia, alterazioni del tono muscolare e modificazioni autonome, che può evolvere in un quadro più grave con crisi comiziali, coma, acidosi metabolica, rabdomiolisi, CID e insufficienza renale.

Altri farmaci antidepressivi sono rappresentati da molecole, anche di non recente scoperta, la cui efficacia sembra parziale sulla sintomatologia depressiva:

- bupropione: inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina, ha una debole azione serotoninergica; è approvato anche per la cessazione del fumo, presenta scarsi effetti collaterali sessuali, ma richiede cautela nei pazienti con rischio convulsivo;
- mirtazapina: agisce come antagonista centrale dei recettori alfa-2 presinaptici, probabilmente provocando

un aumento delle attività noradrenergica e serotoninergica centrali. È un potente antagonista dei recettori serotoninergici 5HT<sub>2</sub> e 5-HT<sub>3</sub>, nonché dei recettori H<sub>1</sub> responsabili degli effetti sedativi. Agisce come antagonista moderato dei recettori alfa-1 periferici e dei recettori muscarinici, provocando rispettivamente un'occasionale ipotensione ortostatica ed effetti anticolinergici;

- trazodone: antagonista del recettore serotoninergico 5HT<sub>2A</sub> e inibitore della ricaptazione della serotonina, ha dimostrato una buona efficacia sedativa nelle forme depressive caratterizzate da insonnia marcata. La stimolazione serotoninergica a carico dei recettori 5HT<sub>2A</sub> inibisce il rilascio di noradrenalina a livello della corteccia prefrontale attraverso un meccanismo GABAergico: il trazodone, bloccando il recettore 5HT<sub>2A</sub> sarebbe in grado di disinibire tale rilascio, con possibilità di potenziamento dell'effetto antidepressivo dei serotoninergici <sup>41</sup>.

I più efficaci farmaci antidepressivi ampiamente usati prima dell'avvento degli SSRI sono i triciclici (Tab. I). Il meccanismo d'azione dei TCA consiste essenzialmente nella inibizione della ricaptazione della serotonina (5HT) e della noradrenalina (NA), in minor misura della dopamina (DA). I TCA si dispongono su uno spettro, a un estremo del quale ci sono quelli a maggiore azione serotoninergica (in particolare la clomipramina), all'altro quelli ad azione maggiormente noradrenergica (come la desimipramina); nel mezzo c'è la maggior parte dei TCA, ad azione mista sia sulla 5HT sia sulla NA. Ma, in realtà, tutti i TCA hanno anche un'azione anticolinergica, anti-alfa1-adrenergica e anti-istaminica. L'azione anticolinergica è responsabile di sintomi particolarmente fastidiosi, quali la riduzione della salivazione, la stipsi, la ritenzione urinaria, la visione indistinta e un certo grado di sedazione e di disturbi della memoria. L'azione anti-adrenergica è responsabile dell'ipotensione ortostatica e di un lieve senso di sordimento. L'azione anti-istaminica è responsabile dell'aumento dell'appetito e del peso corporeo, oltre che della sedazione. Oltre a questi effetti collaterali, un ulteriore importante limite dei TCA è che essi, in overdose, bloccano i canali del sodio, determinando aritmie cardiache potenzialmente letali e convulsioni. L'eliminazione del farmaco avviene principalmente per via epatica.

Appena usciti gli SSRI, studi di confronto fra clomipramina vs. paroxetina e vs. citalopram evidenziarono che i TCA erano in grado di fornire un più rapido miglioramento e una più probabile remissione completa in virtù del loro duplice attacco serotoninergico e noradrenergico <sup>42 43</sup>. Altri studi hanno sottolineato la maggior potenza in termini di remissione quando entrambi i sistemi neurotrasmettitori (serotoninergico e noradrenergico) maggiormente coinvolti nella depressione sono potenziati: in uno studio controllato randomizzato in doppio cieco

su pazienti depressi l'utilizzo simultaneo di fluoxetina e desipramina era in grado di determinare remissione completa in una percentuale di pazienti maggiore e statisticamente significativa rispetto all'attacco su un solo sistema neurotrasmettitoriale<sup>44</sup>.

Dal punto di vista neurobiologico tale aspetto può trovare spiegazione nel ruolo che la noradrenalina riveste nel controllo delle funzioni esecutive regolando: cognizione, motivazione e capacità intellettiva.

Le funzioni esecutive sono fondamentali nel determinare delle relazioni sociali: una loro disfunzione è probabilmente uno dei fattori più impattanti la qualità della vita durante un episodio depressivo<sup>45</sup>.

Proprio in virtù di queste osservazioni la ricerca sulle terapie antidepressive ha portato negli ultimi anni alla sintesi di nuove molecole (Tab. I) in grado di potenziare sia la trasmissione serotoninergica che quella noradrenergica (inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina, SNRI), in modo più selettivo rispetto ai triciclici superando il limite dei numerosi effetti indesiderati che questi ultimi determinano. L'azione combinata su serotonina e noradrenalina potrebbe consentire di ridurre la frequenza di guarigioni parziali, con sintomi residui invalidanti di tipo ansioso e/o apatico-anedonico. Tra i farmaci SNRI sono compresi:

- venlafaxina: è un potente inibitore della ricaptazione della serotonina, con un effetto decisamente meno potente su noradrenalina e dopamina;
- duloxetina: blocca i trasportatori di serotonina e noradrenalina, desensibilizza i recettori 5HT1A della serotonina e recettori beta-adrenergici; blocca debolmente il trasportatore della dopamina.

## Terapia personalizzata della depressione resistente

Un'apparente resistenza può essere causata da un trattamento inadeguato in termini di dosi insufficienti o di durata troppo breve del periodo di terapia; non è corretto, pertanto, considerare "resistente" un DDM finché non sia stato trattato con un trattamento antidepressivo a dosi e per tempi adeguati<sup>33</sup>. Anche una mancata aderenza alla terapia, ad esempio a causa di effetti collaterali intollerabili, può far sospettare erroneamente un disturbo resistente. A tal proposito, un'adeguata psicoeducazione<sup>34</sup> rivolta al paziente e ai caregivers, finalizzata a fornire informazioni sul disturbo e sulle terapie disponibili può aumentare l'aderenza alla terapia.

Ciononostante, una condizione di reale resistenza al trattamento rimane di frequente riscontro nella pratica clinica. In letteratura la definizione "*depressione resistente al trattamento*" indica, genericamente, tutti i casi in cui i pazienti non rispondono in modo adeguato ai trattamenti antidepressivi<sup>46-49</sup>.

Il sistema di stadiazione proposto da Thase & Rush<sup>51</sup> prevede sei differenti stadi (da stadio 0 a stadio V) in relazione alla risposta a differenti *trial* di trattamento, comprendenti l'utilizzo di antidepressivi e di cicli di terapia elettroconvulsivante (ECT) (Stadio 0 Pseudoresistenza: non risposta a un primo *trial* con AD di provata efficacia inadeguato per dosi e tempi; Stadio I: non risposta a un *trial* con AD a dosi e con modalità adeguate; Stadio II: non risposta a due *trial* con AD di classe diversa; Stadio III: non risposta a due o più *trial* di cui almeno uno con TCA; Stadio IV: non risposta a due o più *trial* di cui almeno uno con IMAO; Stadio V: non risposta a due o più *trial* di cui almeno uno associato a un ciclo di ECT bilaterale). Souery et al. hanno elaborato un altro sistema di stadiazione<sup>59</sup> che identifica tre gradi di resistenza al trattamento nel disturbo depressivo maggiore: non-reattivo (non risposta a un *trial* adeguato con AD e ECT – durata del *trial*: 6-8 settimane); depressione resistente al trattamento (DRT) (non risposta a due o più *trial* adeguati con AD – DRT1: 12-16 settimane, DRT2: 18-24 settimane, DRT3: 24-32 settimane, DRT4: 30-40 settimane, DRT5: 36 settimane-1 anno) e depressione cronica resistente (resistenza a diversi *trial* con AD, comprese le strategie di potenziamento; durata del *trial*: almeno 12 mesi).

Tali definizioni nella pratica clinica vengono però percepite come poco soddisfacenti pertanto in base all'intensità, alla durata e al numero di trattamenti effettuati, alcuni Autori hanno proposto i concetti di *resistenza relativa* e *assoluta*<sup>16 47 51</sup>. Per *resistenza relativa* si intende una situazione in cui non si è verificata la perdita della diagnosi a un primo trattamento con un antidepressivo di provata efficacia, a dosi e per tempi adeguati (almeno 6 settimane). Il termine di *resistenza assoluta*<sup>51 52</sup>, altrimenti definita refrattaria al trattamento<sup>49</sup>, viene utilizzato per i casi in cui il quadro clinico non si è minimamente modificato o è addirittura peggiorato. Ovviamente tali situazioni devono essere ben distinte dalla pseudoresistenza, condizione di apparente resistenza che maschera aspetti di inadeguatezza della terapia a causa del paziente o del terapeuta<sup>50 53</sup>. Oltre tali definizioni appare però fondamentale, come più volte sottolineato, considerare anche tutte quelle forme che in termini clinico-sintomatologici migliorano molto ma che non raggiungono la guarigione completa. Tutte queste classificazioni nascono dalle risposte del quadro depressivo alla terapia antidepressiva indipendentemente dal principio attivo. Nel panorama della letteratura degli ultimi anni non sembrano emergere differenze significative, in termini di efficacia sulla fase acuta depressiva fra diverse categorie di antidepressivi di seconda generazione (in particolare fra SSRI e SNRI), riportando eventualmente diversi eventi avversi fra i vari principi attivi; tale dato, però, necessita di ulteriori studi, come sottolineato da un update di dicembre 2011 sul

confronto di efficacia sulla fase acuta degli antidepressivi di seconda generazione<sup>54</sup>.

Solo una metanalisi<sup>55</sup> suggerisce nelle conclusioni la sertralina come prima scelta in base ai risultati di maggior efficacia (in termini di riduzione del 50% dei sintomi in 8 settimane) e accettabilità (in termini di minori dropout, sempre durante le 8 settimane). In verità tra i 12 antidepressivi considerati, escitalopram, mirtazapina, sertralina e venlafaxina sono risultati particolarmente efficaci e bupropione, citalopram, escitalopram e sertralina sono risultati particolarmente accettabili. Tali dati sono stati tuttavia criticati soprattutto per la non considerazione del mantenimento del miglioramento e degli studi di comparazione diretta verso placebo<sup>26 57</sup>.

Come già sottolineato il panorama della letteratura attualmente tende comunque a suggerire livelli di efficacia globalmente simili fra SSRI e SNRI<sup>15 58-61</sup>. È tuttavia osservazione comune della pratica clinica che alcuni pazienti rispondano meglio a una classe o all'altra di farmaci.

Sia dal punto di vista farmacocinetico sia farmacodinamico gli SSRI sono infatti diversi dagli SNRI e sia gli SSRI che gli SNRI sono diversi fra loro, così come sono diversi – in pazienti diversi – anche in termini di efficacia e di effetti collaterali.

Alcuni autori hanno proposto l'esistenza di sintomi "positivi e negativi" appartenenti a due dimensioni nettamente distinte e non correlate anche dal punto di vista neurobiologico: i sintomi positivi comprendono un ampio range di stati positivi dell'umore (sentirsi felici, avere interessi, energie, entusiasmo) mentre i sintomi negativi comprendono un ampio range di sintomi correlati alla tonalità negativa dell'umore (paura, ansia, irritabilità, ostilità, appiattimento e perdita di interessi)<sup>62 63</sup>. Le diverse classi di antidepressivi potrebbero agire diversamente sui sintomi positivi e negativi sulla base dei diversi meccanismi d'azione e della diversa affinità per i tre sistemi neurotrasmettitoriali che sottendono tali sintomi.

Sulla base di questo razionale la letteratura suggerisce che quando prevalga nel quadro clinico una riduzione dei sintomi "positivi"<sup>64 65</sup> in particolare anedonia, perdita di interessi, scarse energie e motivazione sarebbe più indicato un intervento sui sistemi noradrenergico e dopaminergico ovvero sui neurotrasmettitori più in grado di agire sulla "diminuzione dei sintomi positivi"<sup>66</sup>.

È interessante notare come i bassi livelli di sintomi positivi siano spesso alla base dei sintomi residui che più spesso permangono e condizionano il funzionamento del soggetto, suggerendo quindi la possibilità che i farmaci più noradrenergici e dopaminergici abbiano una potenziale maggiore utilità nel trattamento che segue la fase iper-acuta.

Questo è particolarmente importante in considerazione di quanto discusso precedentemente, ovvero in considerazione di quanto sia comune una remissione incompleta del DDM dopo terapia e di quanto la persistenza di una

sintomatologia depressiva residua rappresenti un rischio importante di recidiva<sup>24</sup>. La sintomatologia residua può essere scarsamente individuabile attraverso l'esame obiettivo del soggetto, per cui, se non spontaneamente riferita o miratamente indagata, rischia di passare inosservata<sup>67</sup>. Non è tuttavia ancora completamente chiaro come si possa gestire una forma depressiva che risponda solo inizialmente o parzialmente a un trattamento antidepressivo. Un passo successivo a quello che ha portato alla remissione parziale potrebbe essere la scelta di un trattamento che intervenga su più neurotrasmettitori oppure un potenziamento del trattamento iniziale mediante trattamento combinato con diversi antidepressivi (ad esempio SSRI + TCA) o con altre molecole<sup>68</sup>.

Le strategie raccomandate in letteratura per superare la resistenza sono rappresentate dall'augmentation con varie molecole<sup>39 70</sup> e da uno switch ad altro antidepressivo. Lo switch da un agente farmacologico che influenzi un sistema neurotrasmettitoriale (ad esempio SSRI) a un farmaco che ne influenzi un altro (ad esempio NRI) è più utilizzato di uno switch fra molecole dotate di medesimo meccanismo d'azione<sup>71</sup> o della stessa classe<sup>11</sup>.

Le attuali linee guida raccomandano strategie di augmentation in termini di aggiunta di un secondo agente nei casi in cui si è ottenuto soltanto un'iniziale parziale risposta<sup>72</sup>. Entrambe le strategie sono supportate da numerose evidenze di efficacia<sup>73</sup> per quanto siano ancora necessari ulteriori conferme.

Tra gli agenti più studiati in tal senso emergono il litio, gli ormoni tiroidei, e gli antipsicotici atipici e alcuni anticonvulsivanti.

Le strategie di augmentation con il litio si basano sulla sua capacità di potenziare non solo la trasmissione serotoninergica ma anche degli altri neuromodulatori determinando delle percentuali di risposta che vanno dal 30 al 65% in pazienti resistenti a varie classi di antidepressivi. Il dosaggio medio dimostrato efficace è in media 900 mg/die con un dosaggio plasmatico entro il range di 0,5-0,8 mEq/L. Ovviamente ciò comporta continui monitoraggi del livello plasmatico e può aumentare, soprattutto nel paziente anziano, il rischio di tossicità e di effetti collaterali; a tal proposito un recente studio ha rilevato un efficace potenziamento di basse dosi di litio in pazienti resistenti alla terapia con venlafaxina<sup>74</sup>.

Indubbiamente ulteriori studi sono necessari visto che la maggior parte delle recenti metanalisi riportano una limitata efficacia della strategia di augmentation con litio per le depressioni resistenti agli SSRI<sup>73 75</sup> mentre risulta più efficace in caso di resistenza ai triciclici<sup>76</sup>.

Stessi risultati sembrano emergere per gli ormoni tiroidei: l'effetto augmentation sembra limitato quando combinati agli SSRI<sup>73 77</sup>, maggiore quando combinati ai triciclici<sup>76 78</sup>. Le dosi quotidiane efficaci sono 25-50 µg/



die di T3 per 2-3 settimane più che l'utilizzo di T4 per l'augmentation in pazienti resistenti alla terapia con TCA, IMAO, SSRI.

L'antagonismo dei recettori 5HT<sub>2A</sub>, il potenziamento della trasmissione dopaminergica e noradrenergica frontale è il principale meccanismo d'azione del potere di potenziamento degli antipsicotici atipici ma anche della mirtazapina e del nefazodone.

La quetiapina e l'aripirazolo sono già gli antipsicotici più supportati da evidenze di efficacia anche se non ci sono ancora studi sul mantenimento dei benefici né sul rapporto costi/benefici in termini di interazioni e di effetti collaterali<sup>79 80</sup>.

Altre strategie per affrontare il problema della depressione resistente sono rappresentate dalle terapie non farmacologiche, capitolo in rapida evoluzione in letteratura soprattutto per quanto concerne le terapie fisiche. In particolare la terapia elettroconvulsivante (ECT), la stimolazione magnetica transcranica (TMS), la stimolazione del nervo vago (VNS) e la stimolazione profonda (DBS).

L'efficacia clinica dell'ECT nella depressione resistente varia tra il 60 e il 90%<sup>81</sup> ed è particolarmente indicata nella depressione psicotica e catatonica. La TMS è una tecnica in generale non invasiva e ben tollerata. Diverse metanalisi sono state pubblicate negli ultimi 10 anni riportando risultati non uniformi anche se una delle più recenti<sup>82</sup> ha riportato un'efficacia significativa della TMS rispetto ai controlli nei pazienti depressi.

Nel 2008, the U.S. FDA ha approvato la RTMS come trattamento per gli adulti con DDMs che "non ha risposto nel corrente episodio a un antidepressivo". E dagli studi multicentrici, randomizzati, *sham-controlled* condotti da allora<sup>83</sup> sembra emergere una buona risposta ma spesso non la remissione. I dati di efficacia sulla depressione resistente in combinazione con un antidepressivo<sup>84-86</sup> sembrano incoraggianti ma sono necessari ulteriori studi. La stimolazione del vago ha trovato applicazione in psichiatria come strategia di augmentation in pazienti con depressione resistente che non hanno risposto alla terapia elettroconvulsivante. Nel primo studio in aperto si è dimostrata efficace in 10 settimane determinando una percentuale di risposta del 40% e di remissione del 17%<sup>87</sup>. Altri studi si sono succeduti con risultati anche contrastanti<sup>88 89</sup>, comunque nel 2005 la FDA ha approvato la VNS come terapia aggiuntiva nel trattamento della depressione resistente in adulti che non hanno risposto ad almeno 4 antidepressivi.

La tecnica neurochirurgica di stimolazione profonda (*Deep Brain Stimulation*, DBS) è ancora da considerarsi a livello solo sperimentale visti gli elevati rischi che comporta. Relativamente a questi presidi forse la maggior difficoltà percepita è riuscire a conciliare i dati di efficacia con la pratica clinica, come riportato anche in letteratura<sup>90</sup>.

Ognuna di queste strategie necessita comunque di ulteriori approfondimenti e sono raccomandate soprattutto quando si identifichi una resistenza assoluta o parziale in termini di riduzione del "numero" di sintomi depressivi ancora presenti che, ovviamente inficiano la qualità di vita. Non deve però essere sottovalutata dal clinico, anche nei casi di perdita della diagnosi categoriale, la persistenza in corso di monoterapia con antidepressivi, di alcuni più sfumati sintomi che non possono far parlare di "depressione resistente" come da definizione ma che sono comunque in grado di inficiare la qualità di vita.

Indubbiamente gli antidepressivi di nuova generazione mostrano una generica sovrapponibilità di efficacia sulla depressione unipolare; appare però sempre più evidente che i pazienti affetti da depressione unipolare possono manifestare diverse sfumature cliniche che rendono necessaria una personalizzazione delle terapie.

È interessante notare che la somministrazione prolungata dei farmaci SSRI porta a una diminuzione nell'attività dei neuroni noradrenergici a livello del locus coeruleus, con una conseguente diminuzione dei livelli extracellulari di noradrenalina a livello dell'amigdala, regione postsinaptica che influenza l'umore e l'ansia<sup>91</sup>. Questa osservazione indica che gli SSRI possono attenuare l'attività noradrenergica e tale influenza negativa su un sistema neurotrasmettitoriale importante nella risposta antidepressiva può limitare il numero di pazienti depressi che raggiungono la remissione con gli SSRI in monoterapia. Un approccio volto a potenziare la risposta antidepressiva potrebbe essere l'eliminazione di questa influenza negativa degli SSRI sul sistema noradrenergico, utilizzando una molecola antagonista sul sottotipo di recettore serotoninergico che media l'azione inibitoria della serotonina sull'attività noradrenergica.

Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco ha dimostrato che un'inibizione combinata della ricaptazione della serotonina (fluoxetina) e della noradrenalina (desipramina) garantisce una maggiore efficacia e un ridotto tempo di risposta terapeutica rispetto all'inibizione della ricaptazione di un solo neurotrasmettitore, suggerendo che un potenziamento simultaneo della neurotrasmissione serotoninergica e noradrenergica potrebbe garantire con maggiore frequenza la remissione sintomatologica nei pazienti che rispondono alla terapia<sup>44</sup>. Analogamente, in uno studio clinico randomizzato in doppio cieco su pazienti ospedalizzati con disturbo depressivo maggiore, è stato dimostrato un effetto terapeutico significativamente migliore nei pazienti trattati con clomipramina (TCA) dalla seconda settimana di trattamento rispetto ai pazienti trattati con paroxetina (SSRI)<sup>42</sup>.

In una recente meta-analisi è stato dimostrato che l'amitriptilina (TCA) è più efficace nel trattamento di pazienti depressi ricoverati rispetto agli SSRI<sup>92</sup>. In una recente review, partendo dal confronto fra la molecola NRI reboxe-

tina e la fluoxetina, si è osservato un miglioramento del funzionamento sociale nei soggetti depressi sottoposti a potenziamento della trasmissione noradrenergica; da qui è scaturita l'ipotesi che gli SNRI possano essere più efficaci su questo aspetto rispetto agli SSRI. Il funzionamento di una persona si esprime nella vita di tutti i giorni in molteplici situazioni: sul lavoro, nella vita sociale, nelle attività del tempo libero, nelle relazioni familiari. È ben noto che la depressione influenza negativamente il funzionamento individuale in tutte queste aree, incidendo sulla qualità della vita in maniera sostanziale e persistente. Gli SNRI, come la duloxetina, sembrerebbero migliorare il funzionamento sociale, probabilmente con un'azione più lenta rispetto all'effetto sul complesso dei sintomi depressivi, con un effetto positivo sulla qualità della vita<sup>93</sup>.

Visto che il dolore rappresenta uno dei sintomi più presenti nella depressione acuta e nella fase di mantenimento, e vista l'efficacia di alcuni SNRI sul dolore, è interessante notare la potenziale utilità di questi farmaci anche nella terapia del dolore cronico associato al DDM.

Il dolore è infatti presente nei due terzi dei pazienti depressi e la gravità di tale manifestazione influenza la prognosi del disturbo e la qualità di vita del soggetto<sup>94-95</sup>.

Dal momento che il dolore è sempre più considerato parte integrante della depressione, la disponibilità di farmaci capaci di agire su tutti i sintomi depressivi, inclusi quelli fisici e il dolore stesso, rappresenta un importante traguardo, considerando anche che nella maggior parte dei casi di remissione parziale il sintomo "dolore" è molto specifico e quasi sempre presente<sup>96-98</sup>.

Trattare contemporaneamente le componenti umorali e somatiche dolorose associate alla depressione è strategia efficace per aumentare le chance di remissione e il recupero funzionale dei pazienti<sup>99</sup>. Nel corso degli anni, numerosi studi clinici randomizzati hanno ad esempio dimostrato l'efficacia della duloxetina, rispetto al placebo, nel trattamento dei sintomi affettivi e fisici della depressione<sup>99-106</sup> in misura paragonabile, quando non superiore, alla paroxetina<sup>61 107-109</sup>.

Nonostante che la letteratura pulluli di studi sull'argomento ancora i dati relativi alla risposta del sintomo dolore ai diversi antidepressivi di seconda generazione non possono ritenersi definitivi e sono quindi necessari ulteriori studi. Da una recente metanalisi infatti emerge che sono solo 4 gli studi di confronto fra duloxetina e paroxetina mirati al sintomo dolore. Pertanto i risultati che riportano una sovrapposibilità di efficacia delle due molecole sul sintomo dolore dopo 8 settimane di terapia<sup>110</sup> non possono ritenersi definitivi<sup>11</sup>.

Anche i dati relativi all'effetto sul sintomo dolore dell'escitalopram necessitano di ulteriori approfondimenti: da un lato non sembra efficace sul dolore neuropatico<sup>112</sup> mentre in un recente studio ha ridotto la gravità del dolore in pazienti depressi nei primi tre mesi di terapia<sup>113</sup>.

L'effetto analgesico della duloxetina sembrerebbe indipendente dall'efficacia antidepressiva<sup>104 114</sup>.

Il miglioramento clinico della depressione, grazie al trattamento sia dei sintomi emozionali che di quelli somatici, si traduce in importanti risultati anche da un punto di vista funzionale e di qualità della vita. In uno studio clinico randomizzato è stata dimostrata la notevole efficacia della duloxetina, rispetto al placebo, sulle funzioni cognitive, sulla sintomatologia depressiva e su quella dolorosa in una popolazione di pazienti anziani affetti da DDM<sup>115</sup>. Rimane comunque primaria l'evidenza che, ad oggi, non esistono dati sufficienti per poter parlare di superiorità in termini di efficacia e accettabilità fra gli antidepressivi di seconda generazione. Per quanto riguarda la duloxetina, appare però interessante la sua azione nel lungo termine sul recupero del funzionamento globale dell'individuo.

Recentemente, l'ipotesi che un potenziamento combinato delle trasmissioni serotoninergica e noradrenergica possa trattare bene sia i sintomi affettivi sia quelli somatici e consentire di raggiungere un livello funzionale ottimale, è stata confermata da ulteriori studi clinici<sup>116 117</sup>. Questa osservazione è anche alla base di alcune delle ipotesi che spiegano l'efficacia di alcuni antipsicotici in casi di depressione parzialmente resistente al trattamento<sup>118-121</sup>.

Parlare oggi genericamente di sovrapposibilità di efficacia o di generale superiorità o inferiorità di un farmaco rispetto a un altro, può comunque risultare fuorviante nella pratica clinica e nell'ottica della personalizzazione della cura dove, per personalizzare, si intenda soprattutto prestare la massima attenzione al completo recupero funzionale del singolo individuo.

## Conclusioni

La depressione è una delle principali cause di disabilità nel mondo. Nonostante i progressi nella diagnosi e nel trattamento, essa rimane ancora una condizione problematica e il suo peso sociale è in continuo aumento.

Un possibile miglioramento nella diagnosi e nella terapia di tale disturbo dovrebbe essere volto a garantire un rapido sollievo dai sintomi e una remissione clinica, mantenendo un buon profilo di tollerabilità farmacologica.

Diversi farmaci sono disponibili per il trattamento farmacologico della depressione; generalmente, nessuna molecola può essere definita a priori migliore rispetto alle altre, ma per ogni singolo paziente vanno individuati farmaci specifici e/o dosi mirate sulla propria risposta individuale.

La moderna gestione farmacologica della depressione dovrebbe quindi prendere in considerazione un trattamento personalizzato centrato sull'individuo e soprattutto mirato al completo recupero del funzionamento sociale.

*Conflitto di interessi*

Il prof. Fagiolini è stato un consulente e/o un relatore e/o ha partecipato a simposi sponsorizzati e/o ha ricevuto finanziamenti da: Angelini, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Otsuka e Sigma Tau.

La dott.ssa Letizia Bossini non ho ricevuto alcun grant.

**Bibliografia**

- 1 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC: APA 2000.
- 2 Hays RD, Wells KB, Sherbourne CD, et al. *Functioning and well-being outcomes of patients with depression compared with chronic general medical illnesses*. Arch Gen Psychiatry 1995;52:11-9
- 3 Greenberg PE, Stiglin LE, Finkelstein SN, et al. *The economic burden of depression in 1990*. J Clin Psychiatry 1993;54:405-18.
- 4 Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M. *Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival*. JAMA 1993;270:1819-25.
- 5 Rovner BW, German PS, Brant LJ, et al. *Depression and mortality in nursing homes*. JAMA 1991;27:265:993-6.
- 6 Petitto JM, Evans DL. *Depression in cancer and HIV infection: research findings and implications of effective antidepressant treatment*. Depress Anxiety 1998;8:80-4.
- 7 Fava M, Davidson KG. *Definition and epidemiology of treatment-resistant depression*. Psychiatr Clin North Am 1996;19:179-200.
- 8 Agosti V. *Predictors of persistent social impairment among recovered depressed outpatients*. J Affect Disord 1999;55:215-9.
- 9 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, et al. *A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:694-700.
- 10 Judd LL, Paulus MP, Wells KB, et al. *Socioeconomic burden of subsyndromal depressive symptoms and major depression in a sample of the general population*. Am J Psychiatry 1996;153:1411-7.
- 11 Fava M, Rush J, Trivedi MH, et al. *Background and rationale for the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR-D) study*. Psychiatr Clin N Am 2003;26:457-94.
- 12 Kovacs M, Obrosky DS, Gatsonis C, et al. *First episode of major depressive and dysthymic disorder in childhood: Clinical and sociodemographic factors in recovery*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997;36:777-84.
- 13 Birmaher B, Arbelaez C, Brent D. *Course et outcome of child and adolescent major depressive disorder*. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2002;11:619-37.
- 14 Fawcett J, Barkin RL. *Efficacy issues with antidepressants*. J Clin Psychiatry 1997;58(Suppl 6):32-9.
- 15 Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psych 2001;178:234-41.
- 16 Frank E, Prien R, Jarrett RB, et al. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of response, remission, recovery, relapse and recurrence in major depressive disorder*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:851-5.
- 17 Rush AJ, Thase ME. *Psychotherapies for depressive disorders*. In: Maj M, Sartorius N, editors. *WPA Series. Evidence and experience in psychiatry, vol. 1. Depressive disorders*. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons 1999, p. 161.
- 18 Howland RH. *General health, health care utilization, and medical comorbidity in dysthymia*. Int J Psychiatr Med 1993;23:211-38.
- 19 Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, et al. *Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder*. JAMA 1996;276:293-9.
- 20 Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. JAMA 2003;289:3095-105.
- 21 Pincus HA, Pettit AR. *The societal costs of chronic major depression*. J Clin Psychiatry 2001;62(Suppl 6):5-9.
- 22 Ormel J, Oldehinkel AJ, Vollebergh W. *Vulnerability before, during, and after a major depressive episode: a 3-wave population-based study*. Arch Gen Psychiatry 2004;61:990-6.
- 23 Buist-Bouwman MA, Ormel J, de Graaf R et al. *Functioning after a major depressive episode: complete or incomplete recovery?* J Affect Disord 2004;82:363-71.
- 24 Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. *Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study*. Psychol Med 2010;8:1-10.
- 25 Zimmerman M, McGlinchey JB, Posternak MA, et al. *How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective*. Am J Psychiatry 2006;163:148-50.
- 26 Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AJ, et al. *The treatment of chronic depression, Part 3: Psychosocial functioning before and after treatment with sertraline or imipramine*. J Clin Psychiatry 1998;59:608-19.
- 27 Rush AJ, Trivedi MH. *Treating depression to remission*. Psychiatr Ann 1995;25:704-5.
- 28 Wise TN, Meyers AL, Desai D, et al. *The significance of treating somatic symptoms on functional outcome improvement in patients with major depressive disorder: a post hoc analysis of 2 trials*. Primary Care Companion J Clin Psychiatry 2008;10:270-5.
- 29 Keller MB, Gelenberg AJ, Hirschfeld RMA, et al. *The treatment of chronic depression, Part 2: A double-blind, randomized trial of sertraline and imipramine*. J Clin Psychiatry 1998;59:598-607.
- 30 Rozzini R. *Depression in elderly patients: evidence and complexity*. G Gerontol 2006;54(Suppl 2):25-30.
- 31 Ohayon MM, Schatzberg AF. *Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:39-47.
- 32 U.S. Agency for Health Care Policy and Research. *Depression in Primary Care: Vol. 2. Treatment of Major Depression*. Rockville, MD, 1993
- 33 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the*

- treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
- 34 Basco MR, Rush AJ. *Compliance with pharmacotherapy in mood disorders*. *Psychiatr Ann* 1995;25:269-79.
- 35 Mufson L, Dorta KP, Wickramaratne P, et al. *A randomized effectiveness trial of interpersonal psychotherapy for depressed adolescents*. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:577-84.
- 36 Ryan ND. *Treatment of depression in children and adolescents*. *Lancet* 2005;366:933-40.
- 37 Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS) Team. *The Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS): demographic and clinical characteristics*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44:28-40.
- 38 National Institute for Clinical Excellence - 2005. *Depression in children and young people: identification and management in primary, community and secondary care*. <http://pdf.giofil.it/circopdf/nr500.pdf>
- 39 Ivy AS, Rodriguez FG, Garcia C, et al. *Noradrenergic and serotonergic blockade inhibits BDNF mRNA activation following exercise and antidepressant*. *Pharmacol Biochem Behav* 2003;75:81-8.
- 40 Malberg JE, Schechter LE. *Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs*. *Curr Pharm Des* 2005;11:145-55.
- 41 Bossini L, Casolaro I, Koukouna D, et al. *Off-label uses of trazodone: a review*. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1707-17.
- 42 Danish University Antidepressant Group. *Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study*. *J Affect Disord* 1990;18:289-99.
- 43 Danish University Antidepressant Group. *Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study*. *Psychopharm* 1986;90:131-8.
- 44 Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, et al. *Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study*. *Biol Psychiatry* 2004;55:296-300.
- 45 Moret C, Briley M. *The importance of norepinephrine in depression*. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2011;7:9-13.
- 46 Amsterdam JD, Hornig M, Nierenberg AA. *Treatment-resistant mood disorders*. Cambridge University Press 2001.
- 47 Nierenberg AA, DeCecco L. *Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on Treatment-Resistant Depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;(Suppl 16):5-9.
- 48 Nierenberg AA, Amsterdam JD. *Treatment resistant depression: definition and treatment approaches*. *J Clin Psychiatry* 1990;51:39-47.
- 49 Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, et al. *Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria*. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999;9:83-91.
- 50 Guscott R, Grof P. *The clinical meaning of refractory depression: a review for the clinician*. *Am J Psychiatry* 1991;148:695-704.
- 51 Thase ME, Rush AJ. *When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders*. *J Clin Psychiatry* 1997;58:23-9.
- 52 Thase ME, Rush AJ, Kasper S, et al. *Tricyclics and newer antidepressant medications: treatment options for treatment-resistant depression*. *Depression* 1995;2:152-68.
- 53 Kornstein SG, Schneider RK. *Clinical features of Treatment-Resistant Depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;16:18-25.
- 54 Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, et al. *Second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression: an update of the 2007 comparative effectiveness review*. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2011, Dec. Report No.: 12-EHC012-EF.
- 55 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. *Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis*. *Lancet* 2009;373:746-58.
- 56 Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. *Ranking antidepressants*. *Lancet* 2009;373:1761.
- 57 Parikh SV. *Antidepressants are not all created equal*. *Lancet* 2009; 373:700-1.
- 58 Lopez-lbor J, Guelfi JD, Pletan Y, et al. *Milnacipran and selective serotonin reuptake inhibitors in major depression*. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:41-6.
- 59 Puech A, Montgomery SA, Prost JF, et al. *Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability*. *Int Clin Psychopharmacol* 1997;12:99-108.
- 60 Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. *Comparative efficacy between venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression*. *Biol Psychiatry* 2002;52:1166-74.
- 61 Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, et al. *Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine*. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24:389-99.
- 62 Watson D, Clark LA, Tellegen A. *Development and validation of brief measures of positive and negative affect: the PANAS scales*. *J Personal Soc Psychol* 1988;54:1063-70.
- 63 Shelton RC, Tomarken AJ. *Can recovery from depression be achieved?* *Psych Serv* 2001;52:1469-78.
- 64 Watson D, Weber K, Assenheimer JS, et al. *Testing a tripartite model: I. Evaluating the convergent and discriminant validity of anxiety and depression symptoms scales*. *J Abnorm Psychol* 1995;104:3-14.
- 65 Watson D, Clark LA. *Positive and negative affectivity and their relation to anxiety and depressive disorders*. *J Abnormal Psychol* 1988;97:346-53.
- 66 Nutt D, Demyttenaere K, Janka Z, et al. *The other face of depression, reduced positive affect: the role of catecholamines in causation and cure*. *J Psychopharmacol* 2007;21:461-71.
- 67 Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, et al. *Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression*. *Psychol Med* 1995;25:1171-80.
- 68 Fava M, Rosenbaum JF, McGrath PJ, et al. *Lithium and tricyclic augmentation of fluoxetine treatment for resistant major depression: a double-blind, controlled study*. *Am J Psychiatry* 1994;151:1372-4.
- 69 Baumann P, Souche A, Montaldi S, et al. *A double-blind,*

- placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16:307-14.
- 70 Aronson R, Offman HJ, Joffe T, et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:842-8.
- 71 Charney DS. Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1998;59:11-4.
- 72 Vieta E, Colom F. Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Ann Med* 2011;43:512-30.
- 73 Triezenberg D, Vachon D, Helmen J, et al. Clinical inquiries: how should you manage a depressed patient unresponsive to an SSRI? *J Fam Pract* 2006;55:1081-7.
- 74 Alevizos B, Alevizos E, Leonardou A, et al. Low dosage lithium augmentation in venlafaxine resistant depression: an open-label study. *Psychiatrike* 2012;23:143-8.
- 75 de Montigny C. Lithium addition in treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:31-5.
- 76 Joffe RT, Singer W, Levitt AJ, et al. A placebo-controlled comparison of lithium and triiodothyronine augmentation of tricyclic antidepressants in unipolar refractory depression. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:387-93.
- 77 Fang Y, Yuan C, Xu Y, et al. OPERATION Study Team. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult Chinese patients with treatment-resistant major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31:638-42.
- 78 Joffe RT, Singer W. A comparison of triiodothyronine and thyroxine in the potentiation of tricyclic antidepressants. *Psychiatry Res* 1990;32:241-5.
- 79 Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 2011;71:43-64.
- 80 Erbe S, Gutwinski S, Bschor T. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics in non-delusional unipolar depressed patients with non-response to antidepressant monotherapy. *Psychiatr Prax* 2012;39:57-63.
- 81 UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003;361:799-808.
- 82 McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychol Med* 2001;31:1141-6.
- 83 George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507-16.
- 84 Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Singh L, et al. Utility of repetitive transcranial magnetic stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian J Psychiatry* 2011;53:145-8.
- 85 Hadley D, Anderson BS, Borckardt JJ, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *J ECT* 2011;27:18-25.
- 86 Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008;41:41-7.
- 87 Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study. *Biol Psychiatry* 2000;47:276-86.
- 88 Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation for treatment-resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005;58:347-54.
- 89 Rush AJ, Sackeim HA, Marangell LB, et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *Biol Psychiatry* 2005;58:355-63.
- 90 Cusin C, Dougherty DD. Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord* 2012;2:14
- 91 Kawahara Y, Kawahara H, Kaneko F, et al. Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;194:73-81.
- 92 Barbui C, Guaiana G, Hotopf M. Amitriptyline for inpatients and SSRIs for outpatients with depression? Systematic review and meta-regression analysis. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:93-7.
- 93 Briley M, Moret C. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:647-55.
- 94 Bair MJ, Robinsons RL, Eckert GC, et al. Impact of pain on depression treatment response in primary care. *Psychosom Med* 2004;66:17-22.
- 95 Greco T, Eckert GC, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med* 2004;19:813-18.
- 96 Stahl SM. Does depression hurt? *J Clin Psychiatry* 2002;63:273-4.
- 97 Bair MJ, Robinsons RL, Katon W, et al. Depression and pain comorbidity. *Arch Intern Med* 2003;163:2433-45.
- 98 Leuchter AF, Husain MM, Cook IA, et al. Painful physical symptoms and treatment outcome in major depressive disorder: a STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) report. *Psychol Med* 2010;40:239-51.
- 99 Sagman D, McIntosh D, Lee MS, et al. Attributes of response in depressed patients switched to treatment with duloxetine. *Int J Clin Pract*. 2011;65:73-81.
- 100 Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, et al. Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression. *J Psychiatr Res* 2002;36:383-90.
- 101 Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, et al. Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2002;36:106-32.
- 102 Mallinckrodt CH, Goldstein DJ, Detke MJ, et al. Duloxet-

- ine: a new treatment for the emotional and physical symptoms of depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:19-28.
- <sup>103</sup> Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, et al. *Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression.* *Psychosomatics* 2004;45:17-28.
- <sup>104</sup> Fava M, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. *The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates?* *J Clin Psychiatry* 2004;65:521-30.
- <sup>105</sup> Brannan SK, Mallinckrodt CH, Brown EB, et al. *Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder.* *J Psychiatr Res* 2005;39:43-53.
- <sup>106</sup> Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, et al. *Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2007;68:1707-16.
- <sup>107</sup> Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, et al. *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial.* *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:457-70.
- <sup>108</sup> Perahia DG, Wang F, Mallinckrodt CH, et al. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial.* *Eur Psychiatry* 2006;21:367-78.
- <sup>109</sup> Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, et al. *Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial.* *J Clin Psychiatry* 2002;63:308-15.
- <sup>110</sup> Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, et al. *Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain depressed patients: a systematic review.* *Depress anxiety* 2012;29:495-505.
- <sup>111</sup> Gartlehner G, Thaler KJ, Hansen RA, et al. *The general and comparative efficacy and safety of duloxetine in major depressive disorder.* *Drug Saf* 2009;32:1159-73.
- <sup>112</sup> Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. *Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, crossover trial.* *Pain* 2008;139:275-83.
- <sup>113</sup> Tsui JI, Herman DS, Kettavong M, et al. *Escitalopram is associated with reductions in pain severity and pain interference in opioid dependent patients with depressive symptoms.* *Pain* 2011;152:2640-4.
- <sup>114</sup> Fishbain DA, Detke MJ, Wernicke J, et al. *The relationship between antidepressant and analgesic responses: findings from six placebo-controlled trials assessing the efficacy of duloxetine in patients with major depressive disorder.* *Curr Med Res Opin* 2008;24:3105-15.
- <sup>115</sup> Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, et al. *Efficacy of duloxetine on cognition, depression, and pain in elderly patients with major depressive disorder: an 8-week, double-blind, placebo-controlled trial.* *Am J Psychiatry* 2007;164:900-9.
- <sup>116</sup> Wise TN, Perahia DG, Pangallo BA, et al. *Effects of the antidepressant duloxetine on body weight: analyses of 10 clinical studies.* *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:269-78.
- <sup>117</sup> Sheehan DV, Chokka PR, Granger RE, et al. *Clinical and functional outcomes in patients with major depressive disorder and painful physical symptoms switched to treatment with duloxetine.* *Hum Psychopharmacol* 2011;26:242-51.
- <sup>118</sup> Bauer M, El-Khalili N, Datto C, et al. *A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder.* *J Affect Disord* 2010;127:19-30.
- <sup>119</sup> Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, et al. *Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study.* *J Clin Psychiatry* 2009;70:540-9.
- <sup>120</sup> Nelson JC, Thase ME, Bellocchio EE, et al. *Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who showed minimal response to initial antidepressant therapy.* *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27:125-33.
- <sup>121</sup> Pae CU, Forbes A, Patkar AA. *Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data.* *CNS Drugs* 2011;25:109-27.