

SSRIs vs. SNRIs: trattamento personalizzato della depressione ed algoritmi decisionali per la scelta del farmaco antidepressivo

SSRIs vs. SNRIs: personalized treatment of depression and decision algorithms for choosing antidepressant medications

S. Calossi*, W. Mostacciuolo**, A. Fagiolini**

* Dipartimento di Salute Mentale, Unità Funzionale Salute Mentale Adulti, USL 7 Siena; ** Dipartimento di Neuroscienze-Sezione di Psichiatria, Università di Siena

Summary

Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is a major cause of morbidity worldwide. Lifetime prevalence varies widely by country, and is estimated around 17% in the United States. MDD is currently the leading cause of disease burden in North America and other high-income countries, and is the fourth-leading cause of disease burden worldwide. According to the World Health Organization, by the year 2030, MDD is predicted to become the second-leading cause of disease burden worldwide after HIV.

MDD is usually recurrent and national practice guidelines recommend maintenance pharmacotherapy for most patients with a history of major depressive episodes, owing to their favorable risk/benefit ratio.

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) are commonly endorsed as a first line treatment for MDD. Indeed, SSRI have enjoyed wide popularity as a result of their selective pharmacology and the consequently better tolerability and lesser toxicity than the first-generation

antidepressants. However, a high percentage of patients fail to achieve complete remission when treated with a SSRI.

Among the symptoms that fail to improve are often included fatigue, low energy and loss of interests, i.e. those symptoms that may be associated with dopaminergic and noradrenergic systems dysfunction. Such symptoms may respond to medications with a noradrenergic and/or dopaminergic component to their pharmacology, such as bupropion and duloxetine.

Conclusions

This paper briefly reviews and comments on the heterogeneity of depression, on the pharmacodynamics differences among the various available antidepressants and on the need to personalize the treatment of depression based on the symptom presentation.

Key words

Major Depressive Disorder • Antidepressant drug • Decision algorithm • Resistant depression

Riassunto

Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore (MDD) rappresenta la maggiore causa di morbidità nel mondo, con una prevalenza lifetime che varia da paese a paese e che, negli Stati Uniti, è stimata attorno al 17%. MDD è attualmente la principale causa di malattia nel Nord America ed in altri paesi ad alto reddito ed è la quarta in tutto il mondo.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, entro il 2030 MDD diventerà la seconda causa di malattia mondiale, dopo l'HIV.

Le linee guida internazionali solitamente raccomandano la farmacoterapia di mantenimento per la maggior parte dei pazienti con storia di episodi di depressione maggiore, visto il rapporto rischio/benefici positivo. Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs) sono comunemente approvati come prima linea di trattamento per MDD. Tali molecole hanno goduto di vasta popolarità grazie alla loro farmacologia selettiva e

la conseguente migliore tollerabilità e minore tossicità rispetto agli antidepressivi di prima generazione.

Nonostante tali caratteristiche, un'alta percentuale di pazienti trattati con SSRI non riesce a raggiungere la remissione completa, soprattutto per la permanenza di sintomi, presumibilmente associati ad una disfunzione dopaminergica, come fatica, scarsa energia e perdita degli interessi. Tali sintomi possono rispondere a farmaci noradrenergici e/o dopaminergici, come bupropione e duloxetina.

Conclusioni

Questo articolo brevemente revisiona e commenta l'eterogeneità della depressione, le differenze farmacodinamiche dei vari antidepressivi disponibili e la necessità di personalizzare, sulla base dei sintomi presenti, il trattamento del disturbo depressivo maggiore.

Parole chiave

Disturbo depressivo maggiore • Antidepressivi • Algoritmi decisionali • Depressione resistente

Corrispondenza

Sara Calossi, Unità Funzionale Salute Mentale Adulti zona senese, Servizio Psichiatrico Diagnosi e Cura, Policlinico "Le Scotte" v/le Bracci 1, 53100 Siena, Italia • Tel. +390577/586276 • E-mail: saracalossi@yahoo.it.

Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore (DDM), con una prevalenza lifetime nella popolazione generale del 17% ed un'incidenza in costante aumento ¹, è annoverato tra le prime cause di inabilità e di spesa sanitaria ². Tale patologia peggiora la qualità della vita sia del paziente che ne è affetto, che dei suoi familiari, ed è associato ad alti livelli di comorbidità e rischio suicidiario.

L'etiopatologia della depressione, per quanto non ancora del tutto conosciuta, è sicuramente di origine multifattoriale e chiama in causa vulnerabilità genetica, traumi, *life events*, ed alterazioni biologiche, con cambiamenti funzionali e strutturali del cervello, mediati da meccanismi neurotrasmettitoriali, neuroendocrini e subcellulari ³⁻⁷. La complessità clinica di tale patologia, caratterizzata dalla presenza di sintomi emotivi, cognitivi, psico-motori e fisici, si riflette sempre di più nella necessità di terapie specifiche ed articolate. Inoltre, una delle principali caratteristiche del DDM, è l'elevata tendenza alle recidive degli episodi di malattia, soprattutto in presenza di fattori di rischio quali familiarità per depressione, età di esordio giovanile ⁸, gravità del quadro clinico, sesso femminile ⁹, numero di episodi pregressi ¹⁰, precoce sospensione della terapia, fattori psicosociali ¹¹ e persistenza di sintomi residui ¹². Questi ultimi determinano un tasso da 3 a 6 volte superiore di ricadute rispetto ai soggetti che esperiscono una completa remissione sintomatica e sono associati ad un aumentato rischio di suicidio e maggiore utilizzo dei servizi ¹³. Il decorso, quindi, tendenzialmente cronico, e l'alta ricorrenza degli episodi depressivi impongono, dopo la fase acuta, l'impostazione della terapia di mantenimento e la scelta di farmaci efficaci a lungo termine, ben tollerati dal paziente, con scarsi effetti collaterali ed un buon rapporto costo/benefici ¹⁴. Oltre a queste caratteristiche, i fattori da considerare nella scelta dell'antidepressivo "ideale" sono il tipo di sintomi presenti, la risposta e tollerabilità di una molecola precedentemente somministrata, la storia familiare, le comorbidità psichiatrica ed organica, vari fattori socio-familiari e la contemporanea assunzione di altre terapie.

Farmaci antidepressivi e correlati biologici della depressione

Di fronte ad un'ampia disponibilità di farmaci antidepressivi (AD) efficaci nel trattamento del DDM,

sempre più frequentemente i ricercatori si sono posti il problema delle possibili differenze, sia all'interno della stessa classe di AD, che tra classi diverse ^{15 16}. Dati *evidenced-based* per rispondere alla domanda e guidare la scelta del trattamento migliore per il singolo paziente sono ancora limitati, ma un recente editoriale afferma che *"gli antidepressivi non sono tutti uguali"* ¹⁷.

Nonostante la maggior parte degli AD esistenti presenti, infatti, una efficacia simile nel trattamento globale della depressione, recenti review ^{15 16} ne hanno evidenziato specificità e profili di azione diversi che potrebbero essere più efficaci su particolari sintomi depressivi e, conseguentemente, migliorare i tassi di risposta e remissione.

Anche se l'esatta patofisiologia della depressione non è ancora del tutto conosciuta, i recenti progressi nella neurofarmacologia e nelle tecniche di neuroimaging funzionale stanno chiarendo il ruolo dei circuiti cerebrali nella regolazione dell'umore, con l'evidenza di una stretta relazione tra alterazioni nella trasmissione monoaminergica, correlati neuroanatomici e specifici domini clinici ¹⁸.

Mentre la flessione timica e la tristezza sembrano essere legati ad un'anomala attività neuronale nella corteccia prefrontale mediale, tra cui cingolato anteriore e corteccia orbitofrontale ¹⁹, la riduzione dell'attività dopaminergica, soprattutto nel sistema meso-cortico- limbico, potrebbe sottendere la perdita di motivazione, di interesse e l'anedonia osservati nei pazienti affetti da DDM ^{19 20}. Le basi neurobiologiche dei sintomi di affaticamento e di perdita di energia sono ancora poco chiare, ma chiamano in causa, per la stanchezza fisica, le aree del cervello che controllano la funzione motoria (striato, cervelletto) ²¹ e per quella mentale la corteccia dorsolaterale prefrontale ²². Infine, i sintomi d'ansia sono strettamente correlate ad alterazioni dell'amigdala e del Locus Coeruleus (LC) ²³.

Nella pratica clinica tali osservazioni si traducono nella scelta di attività neurotrasmettitoriali specifiche per trattare particolari sintomi della depressione, selezionando farmaci mirati al singolo paziente e personalizzando, in tal modo, la cura.

Sebbene, infatti, le complesse interazioni tra i sistemi neurotrasmettitoriali possano limitare la predittività dell'efficacia di un antidepressivo, è sempre più evidente come AD basati su meccanismi di azione diversi abbiano una specifica efficacia in pazienti con una particolare combinazione di sintomi o sottotipi di depressione ²⁴.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs)

Gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs), introdotti alla fine del 1980, hanno facilitato, grazie al loro profilo di sicurezza generale e la facilità di somministrazione, la gestione della depressione unipolare e sono diventati la terapia di prima scelta per il trattamento di tale patologia nella maggior parte delle esistenti linee guida²⁵. Questa categoria di farmaci ha eliminato quasi completamente l'utilizzo degli antidepressivi di prima generazione (IMAO e TCA), rispetto ai quali ha mostrato pari efficacia, minor effetti collaterali e maggiore sicurezza in caso di sovradosaggio²⁶. Gli SSRIs non costituiscono una classe omogenea²⁵, differendo tra loro per emivita, attività antidepressiva dei metaboliti attivi, effetti sul citocromo P450 e su altri recettori di monoamine²⁷. In un complesso studio, da altri Autori criticato²⁸, di confronti multipli, diretti ed indiretti, tra i principali AD di seconda generazione, Cipriani et al.¹⁵ hanno evidenziato differenze statisticamente significative nell'efficacia e tollerabilità/sicurezza di escitalopram e sertralina, con quest'ultima giudicata complessivamente preferibile per il minor costo ed indicata come prima scelta nella fase acuta di trattamento della depressione moderata-severa¹⁶.

Al contrario Kennedy et al.²⁹, tramite una meta-analisi di studi di comparazione con altri SSRIs e venlafaxina, hanno individuato nell'escitalopram il più efficace tra i moderni AD nel trattamento del DDM ed altri Autori³⁰ hanno evidenziato nelle due molecole un'efficacia comparabile.

Tuttavia una percentuale sostanziale di pazienti non risponde agli SSRIs (28-55%), con comparsa di efficacia spesso ritardata, persistenza di sintomi residui ed una risposta incompleta alla terapia^{31 32}. Si stima che solo il 25-50% dei pazienti, negli studi clinici, raggiunga la remissione completa³³, anche dopo 6 mesi di trattamento³¹.

Diversi dati, inoltre, dimostrano che la persistenza di sintomi quali fatica, perdita di energia, piacere ed interessi predica lo scarso esito clinico ad 1 anno di terapia ed evidenziano come tali sintomi non siano adeguatamente trattati con SSRIs ma siano, piuttosto, associati ad una disregolazione della neurotrasmissione dopaminergica e noradrenergica³⁴.

Inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e dopamina (NDRIs)

Già a partire dagli anni '80 diversi ricercatori hanno proposto l'esistenza di due ampie dimensioni, "l'affettività positiva" e quella "negativa", tra loro distinte e correlate all'umore^{35 36}. La prima includerebbe sentimenti di gioia, interessi, energia, entusiasmo, capacità attentiva e fiducia in se stessi, la seconda una vasta gamma di stati d'animo quali paura, ansia, irritabilità, ed ostilità.

I pazienti affetti da DDM spesso manifestano sia sintomi associati ad una riduzione della "affettività positiva", con perdita di interessi, energia, motivazione e piacere, sia aspetti della dimensione negativa.

Mentre su questi ultimi sintomi trova un razionale terapeutico l'impiego di SSRIs e SNRIs^{34 37}, gli studi che hanno comparato l'efficacia delle differenti classi di antidepressivi nel trattamento dell'anedonia, apatia, perdita di motivazione ed anergia, seppur inficiati dalla mancanza di discriminazione, da parte della maggior parte delle scale psicometriche, nelle varie dimensioni dell'umore, dimostrano un vantaggio terapeutico delle molecole ad attività noradrenergica e dopaminergica, come bupropione, rispetto agli SSRIs³⁸. Quest'ultima classe di farmaci, non solo si è dimostrata inefficace sui sintomi suddetti, ma, riducendo la trasmissione noradrenergica e dopaminergica, attraverso la stimolazione dei recettori 5-HT_{2A} E 5-HT_{2C}, spesso ne provoca l'insorgenza od un peggioramento³⁹. La somministrazione prolungata di SSRIs, infatti, diminuisce del 50% o più l'attività di scarica dei neuroni noradrenergici del LC che, secondo studi di microdialisi, tende a diminuire il livelli di noradrenalina extracellulare anche nell'amigdala⁴⁰.

Il bupropione, inibitore selettivo del reuptake della noradrenalina e dopamina, è l'unico moderno antidepressivo che non ha effetti diretti sulla trasmissione serotoninergica⁴¹. Tale molecola, oltre ad essere raccomandata per il trattamento dei sintomi derivanti dalla riduzione dell'affettività positiva, costituisce una valida opzione terapeutica per i pazienti che non hanno tollerato gli SNRIs o SSRIs, rispetto ai quali, in numerose meta-analisi, ha dimostrato simile efficacia nel trattamento del DDM⁴². Herrera-Guzman et al.⁴³ hanno evidenziato, inoltre, come il bupropione risulti altamente efficace anche nella disfunzione cognitiva, spesso presente nei soggetti depressi, e causa di grave impairment funzionale.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e noradrenalina (SNRIs)

L'evidenza che il blocco contemporaneo del reuptake di serotonina e noradrenalina si traduce in un'efficace azione terapeutica, ha suggerito lo sviluppo di molecole più selettive dei TCA, capaci di indurre un effetto antidepressivo associato a minori effetti collaterali. La possibilità di modulare in modo differenziale, ma sinergico, i sistemi di trasmissione serotoninergico e noradrenergico conferisce, infatti, agli inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina e serotonina (SNRIs) una maneggevolezza utile e unica per poter garantire un'efficacia elevata ed effetti avversi ridotti. L'importanza del doppio meccanismo d'azione è, d'altra parte, ormai ampiamente documentata da studi che evidenziano come, l'aggiunta degli SSRIs alla iniziale (inefficace) terapia (generalmente TCA), si traduca in un miglioramento di risposta dell'80%, mentre l'associazione di SSRIs e SNRIs determina un più rapido miglioramento clinico e la combinazione di SSRIs e triciclici NRI risulta efficace in pazienti resistenti⁴⁴⁻⁴⁷.

Alcuni studi hanno evidenziato come soggetti con rallentamento psicomotorio associato a flessione timica, così come quelli con forme gravi di melancolia tendano a rispondere più favorevolmente agli antidepressivi noradrenergici che non agli SSRIs³⁷.

Gli SNRIs hanno mostrato inoltre, rispetto agli SSRIs, tassi simili di risposta⁴⁸, comparabile profilo di tollerabilità⁴⁹ e di costi⁵⁰, ma una maggiore efficacia nel raggiungimento della remissione clinica⁵¹.

In una metanalisi di 8 studi comparativi i pazienti trattati con venlafaxina raggiungevano più facilmente la remissione rispetto a quelli che avevano assunto SSRIs (45 vs. 35%)⁵². Tali risultati sono stati successivamente confermati, soprattutto nei casi di depressione resistente²⁷. È opportuno, però, precisare che a basse dosi la venlafaxina si comporta essenzialmente come un SSRIs, verso i quali mostra, infatti una sovrapponibile efficacia³⁰ e che è necessario l'aumento del dosaggio per determinare una valida inibizione del reuptake della norepinefrina ed i conseguenti effetti terapeutici³⁰. Tale molecola, seppur tollerata meglio dei TCA, tende a presentare uno spettro più ampio di effetti collaterali⁵³ e risulta tra i più difficili antidepressivi da interrompere bruscamente dopo una lunga terapia, a causa dell'emergere di sintomi da sospensione come nausea, insonnia, irritabilità e parestesie⁵⁴.

Considerando, quindi, il rapporto efficacia/tollerabilità, tale molecola è supportata come utilizzo di seconda scelta nel DDM⁵⁵ e considerata una valida alternativa nei pazienti che non hanno tollerato o risposto agli SSRIs⁵⁶.

La duloxetina differisce dalla venlafaxina in diversi aspetti tra cui un maggior effetto, in vitro, sull'inibizione del reuptake della norepinefrina⁵⁷, più basso rischio di aumento dei valori pressori e scarsi sintomi da sospensione⁵⁸.

Una metanalisi di sei recenti studi ha dimostrato una maggiore efficacia della duloxetina (40-120 mg/die), rispetto a fluoxetina e paroxetina, nella depressione grave⁴⁷, mentre non sono state riscontrate differenze nei confronti di escitalopram⁵⁹. Inoltre, in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, tale molecola ha ridotto sensibilmente il rischio di ricorrenze in pazienti affetti da DDM⁶⁰.

La duloxetina si propone anche come trattamento elettivo delle manifestazioni dolorose, spesso presenti nel DDM e predittori di una sua forma più grave^{61 62}, mostrando una risposta confrontabile a quella dei TCA, ma con minori effetti avversi⁶³.

La depressione, causa e conseguenza dei sintomi dolorosi⁶⁴, sembra, infatti, condividere con essi gli stessi meccanismi patogenetici che coinvolgono i sistemi serotoninergico e noradrenergico⁶⁵. Tali sintomi, presenti nell'80% dei pazienti reclutati nella prima fase del *Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression* (STAR*D), hanno mostrato resistenza al trattamento con citalopram⁶⁶, mentre, in altri studi, hanno manifestato una migliore risposta agli AD con doppio meccanismo d'azione⁶⁷.

Il DDM è un disturbo sempre più frequente anche nell'anziano, con una prevalenza di circa il 3%⁶⁸ nella popolazione generale e 15-25% tra gli utenti delle residenze⁶⁹, e spesso si manifesta con disabilità fisica e deficit cognitivi⁷⁰, alla cui base sembrano esserci alterazioni nei sistemi serotoninergico e noradrenergico⁷¹.

In uno studio di 8 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, gli Autori concludono che la duloxetina risulta sicura e ben tollerata, migliora le capacità cognitive, il tono dell'umore ed alcune variabili di misurazione del dolore in pazienti anziani con recidiva di DDM⁷².

Una review sul suo profilo cardiovascolare riporta, inoltre, una bassa frequenza di eventi avversi e suggerisce che questa molecola possa essere

un'appropriate scelta per il trattamento del DDM negli anziani ⁷³.

Algoritmi decisionali e conclusioni

In letteratura esistono diversi algoritmi decisionali progettati per ottimizzare le strategie di trattamento del DDM. Mentre alcuni organizzano la sequenza delle varie opzioni terapeutiche secondo un criterio di crescenti livelli di efficacia (prima, seconda, terza scelta) ⁷⁴, altri suggeriscono che la scelta debba basarsi, preferenzialmente, sul tipo di sintomi ed i circuiti monoaminergici ad essi legati, sui costi, sulla presenza di comorbidità e speciali popolazioni di pazienti e sulla tollerabilità individuale ^{75 76}.

Considerando che la presenza di effetti collaterali costituisce la più importante causa di interruzione precoce del trattamento, alcune linee guida raccomandano di basare la scelta dell'antidepressivo anche sul profilo di collateralità ⁷⁷.

In caso di insuccesso della terapia iniziale, che può essere legato anche a individuali differenze biologiche e farmacocinetiche, a vari sottotipi di depressione e a variabili psicosociali ed ambientali, è necessario, innanzitutto, monitorizzare la compliance, la posologia ed il tempo di assunzione del farmaco prescritto, nonché considerare elementi di psicoeducazione.

Successivamente le strategie prevedono lo switch ad un altro antidepressivo della stessa o di diversa classe, nel caso di mancata risposta e/o effetti

collaterali intollerabili e la combinazione con un secondo AD o l'augmentation con farmaci di altre categorie nei casi di risposta parziale e/o consistenti sintomi residui ^{75 76}.

Diverse ricerche hanno dimostrato che il DDM spesso richiede più di uno step di trattamento per ottenere una remissione dei sintomi ⁷⁸. Frequentemente un secondo farmaco viene aggiunto al primo, risultato inefficace, ma, se si eccettua il litio, comparato con gli ormoni tiroidei nell'augmentation dei TCA ⁷⁹, non ci sono stati studi randomizzati, controllati, prospettici di confronto tra due o più farmaci nel secondo step di augmentation, fino allo STAR*D.

Nella seconda fase di questo studio, pazienti ambulatoriali, affetti da depressione maggiore senza sintomi psicotici, che non avevano ottenuto la remissione clinica nonostante una media di 11,9 settimane di terapia con citalopram (dose media finale di 55 mg/die), sono stati randomizzati a ricevere, in augmentation, bupropione a rilascio prolungato (fino a dosi di 400 mg/die) o buspirone (fino a dosi di 60 mg/die).

L'endpoint primario di remissione dei sintomi è stato definito come un punteggio di 7 o meno alla *17-item Hamilton Rating Scale for Depression* (HAM-D-17), mentre la riduzione, nei punteggi, rispetto al baseline del 50% o più, del *Quick Inventory of Depression Symptomatology-Self Report* (QUID-SR-16) è stata utilizzata per determinare il secondo outcome di risposta.

Gli autori hanno comparato, per circa tre anni,

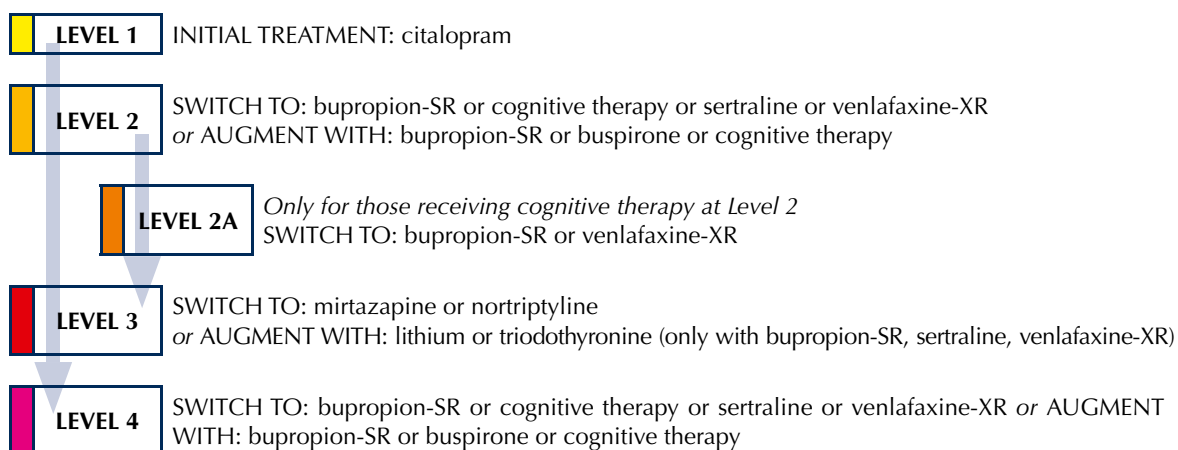


FIGURA 1. STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression).

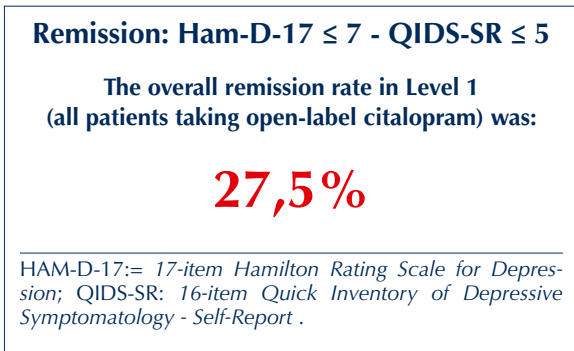


FIGURA 2. STAR*D: risultati del livello chiave 1. STAR*D: key Level 1 results^{80 82}.

l'efficacia, il profilo di sicurezza e la tollerabilità dell'augmentation al citalopram, di bupropione e buspirone.

In base ai punteggi sia della HRSD-17 che della QUIDS-SR-16, i tassi di remissione non differivano significativamente tra i due gruppi di pazienti. Tuttavia, quando i risultati sono stati valutati come variabili continue (come è consuetudine nella maggior parte dei processi che coinvolgono l'efficacia di un farmaco antidepressivo), il beneficio maggiore è stato trovato con citalopram e bupropione. Gli Autori, infine, sottolineano l'importanza di considerare, quando si seleziona un trattamento di augmentation, la tollerabilità, gli

TABELLA I. STAR*D: risultati del livello chiave 2. STAR*D: key Level 2 results^{80 82}.

			Switch ⁸⁰			Augment ⁸²	
			Sertraline	Bupropion-SR	Venlafaxine-XR	Bupropion-SR	Buspirone
			N = 238	N = 239	N = 250	N = 279	N = 286
Remission	HAM-D-17 \leq 7	%	18	21	25	30	30
	QIDS \leq 5	%	27	26	25	39	33
Response	\geq 50% decrease QIDS score	%	27	26	28	32	27
Mean time to response		wks	6,2	5,4	5,5	6,3	5,4
		wks	6,6	5,5	7,0	6,3	6,8

HAM-D-17: 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; QIDS-SR: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report.

TABELLA II. STAR*D: risultati del livello chiave 3. STAR*D: key Level 3 results^{80 82}.

			Switch ⁸⁰			Augment ⁸²
			Mirtazapine	Nortriptyline	Lithium	Triiodothyronine
			N = 114	N = 121	N = 69	N = 73
Remission	HAM-D-17 \leq 7	%	12	20	16	25
	QIDS \leq 5	%	8	12	13	25
Response	\geq 50% decrease QIDS score	%	13	17	16	23
Mean time to response		wks	5,7	6,3	7,4	6,6
		wks	6,9	6,3	5,7	6,0

HAM-D-17: 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; QIDS-SR: 16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report.

effetti collaterali, l'aderenza ed i costi del secondo farmaco, nonché le possibili interazioni con altre terapie ⁸⁰.

Tramite il grande trial clinico dello STAR-D è stato possibile determinare quali sono, nei pazienti con DDM che non rispondevano ad un'iniziale terapia con citalopram, i diversi farmaci più efficaci, nelle varie fasi di trattamento. Al termine di ogni step, infatti, i soggetti che non presentavano remissione dei sintomi erano eleggibili per i successivi studi randomizzati, in una sequenza di massimo di tre studi clinici. Gli Autori hanno evidenziato tassi di remissione inferiori al previsto ed hanno suggerito la necessità di diverse fasi di trattamento per poter raggiungere la remissione clinica. Dallo STAR-D non emerge un farmaco "vincitore" e sia lo switch che l'augmentation, sebbene non comparate direttamente, sono risultate strategie valide nei pazienti resistenti. Inoltre il numero dei trial necessari a raggiungere la remissione è correlato positivamente con l'incremento delle ricadute ⁸¹.

Appare evidente come, aumentando la sensibilità dei trial clinici randomizzati nel determinare le differenze di efficacia tra gli antidepressivi e proseguendo negli studi di farmacogenetica, potremo avere, in un prossimo futuro, la personalizzazione della cura e l'individuazione del trattamento più idoneo ad ogni singolo paziente.

Conflitti di interesse

Andrea Fagiolini ha ricevuto grant di ricerca e/o è stato consulente e/o relatore in simposi sponsorizzati da Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lundbeck, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Sigma Tau, e Takeda.

Bibliografia

- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. *Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication*. Arch Gen Psychiatry 2005;62:593-602.
- Casciano R, Arikian SR, Tarride JE, et al. *Antidepressant selection for major depressive disorder: the budgetary impact on managed care*. Drug Benefit Trends 2000;12:6-16.
- Gatt JM, Clark CR, Kemp AH, et al. *A genotype-endophenotype-phenotype path model of depressed mood: integrating cognitive and emotional markers*. J Integr Neurosci 2007;6:75-104.
- Balckburn-Munro G, Blackburn-Munro RE. *Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence?* J Neuroendocrinol 2001;13:1009-23.
- Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, et al. *Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study*. Biol Psychiatry 2001;50:651-8.
- Raison CL, Capuron L, Miller AH. *Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression*. Trend Immunol 2006;27:24-31.
- Carlson PJ, Singh JB, Zarate CA Jr, et al. *Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: insight for novel therapeutic targets*. NeuroRx 2006;3:22-41.
- Hollon DS, Shelton RC, Wisniewski S, et al. *Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary finding from the STAR*D clinical trial*. J Psychiatr Res 2006;40:59-69.
- Barkow K, Maier W, Ustün TB, et al. *Risk factors for depression at 12-month follow up in adult primary health care patients with major depression: an international prospective study*. J Affect Disord 2003;76:157-69.
- Conradi HJ, de Jonge P. *Recurrent depression and the role of adult attachment: a prospective and a retrospective study*. J Affect Disord 2009;116:93-9.
- Lewinshon PM, Allen NB, Seeley JR, et al. *First onset versus recurrence of depression: differential processes of psychosocial risk*. J Abnorm Psychol 1999;108:483-9.
- Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, et al. *Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression*. J Affect Disord 2007;103:77-82.
- Lecubrier Y. *Depressive illness and disability*. Eur Neuropsychopharmacol 2000;10:S439-43.
- Kupfer DJ. *Long-term treatment of depression*. J Clin Psychiatry 1991;52(Suppl):28-34.
- 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.
- Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, et al. *Sertaline versus other antidepressants agents for depression*. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD006117.
- Parikh SV. *Antidepressants are not created equal*. Lancet 2009;373:700-1.
- Hirschfeld RM. *History and evolution of the monoamine hypothesis of depression*. J Clin Psychiatry 2000;61:4-6.
- Drevets WC, Borger W, Raichle ME. *Functional anatomical correlates of antidepressant drug treat-*

- ment assessed using PET measures of regional glucose metabolism. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002;12:527-44.
- ²⁰ Chau DT, Roth RM, Green AI. *The neural circuitry of reward and its relevance to psychiatric disorders*. *Curr Psychol* 2004;6:391-9.
- ²¹ Sthal M, Zhang L, Damatarca C, et al. *Brain circuits determine destiny in depression: a novel approach to psychopharmacology of wakefulness, fatigue and executive dysfunction in major depressive disorders*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:6-17.
- ²² MacHale SM, Lawrie SM, Cavanagh JT, et al. *Cerebral perfusion in chronic fatigue syndrome and depression*. *Br J Psychiatry* 2000;176:550-6.
- ²³ Davidson JR, Meoni P, Haudiquet V, et al. *Achieving remission with venlafaxine and fluoxetine in major depression: its relationship to anxiety symptoms*. *Depress Anxiety* 2002;16:4-13.
- ²⁴ Nutt DJ. *The neuropharmacology of serotonin and noradrenaline in depression*. In *Clin Psychopharmacol* 2002;17:S1-12.
- ²⁵ National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression: the treatment and management of depression in adults. (update). Final draft, October 2009*. <http://guidance.nice.org.uk/CG90/pdf/English>.
- ²⁶ Mulrow CD, Williams JW Jr, Trivedi M, et al. *Treatment of depression-newer pharmacotherapies*. *Psychopharmacol Bull* 1998;34:409-795.
- ²⁷ Thase ME. *Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options*. *CNS Spectr* 2006;11:12-21.
- ²⁸ Gartlehner G, Hansen RA. *Are some antidepressants better than others?* *Nat Rev Neurol* 2009;5:239-40.
- ²⁹ Kennedy SH, Handersen HF, Lam RW. *Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta analysis*. *J Psychiatry Neurosci* 2006;31:122-31.
- ³⁰ Thase ME. *Are SNRIs more effective than SSRIs? A review of the current state of the controversy*. *Psychopharmacol Bull* 2008;41:58-85.
- ³¹ Nierenberg AA, DeCocco LM. *Definitions of antidepressant treatment response, remission, non-response, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:5-9.
- ³² Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. *Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice*. *Am J Psychiatry* 2006;163:28-40.
- ³³ Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. *Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta analysis*. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.
- ³⁴ 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.
- ³⁵ Watson D, Clark LA, Tellegen A. *Cross cultural convergence in structure of mood: a Japanese replication and a comparison with US findings*. *J Personal Soc Psychobiol* 1984;47:127-44.
- ³⁶ Shelton RC, Tomarken AJ. *Can recovery from depression be achieved?* *Psych Serv* 2001;52:1469-78.
- ³⁷ Humble M. *Noradrenaline and serotonin reuptake inhibition as clinical principles: a review of antidepressant efficacy*. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2000;402:28-36.
- ³⁸ Papakostas GI. *Dopaminergic-based pharmacotherapies for depression*. *Eur Neuropharmacol* 2006;16:391-402.
- ³⁹ Di Matteo V, Di Blasi A, Di Giulio C, et al. *Role of 5-HT(2C) receptors in the control of central dopamine function*. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22:229-32.
- ⁴⁰ Kawahara H, Kawahara H, Kaneko F, et al. *Long-term administration of citalopram reduces basal and stress-induced extracellular noradrenaline levels in rat brain*. *Psychopharmacology* 2007;194:73-81.
- ⁴¹ Foley KF, DeSanty KP, Kast RE. *Bupropion: pharmacology and therapeutic applications*. *Expert Rev Neurother* 2006;6:1249-65.
- ⁴² Thase ME, Clayton AH, Haight BR, et al. *A double-blind comparison between bupropion XL and venlafaxine XR: sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:482-8.
- ⁴³ Herrera-Guzman I, Gudayol-Ferre' E, Lira-Mandujano J, et al. *Cognitive predictors of treatment response to bupropion and cognitive affects of bupropion in patients with major depressive disorder*. *Psychiatry Res* 2008;160:72-82.
- ⁴⁴ Weilburg JB, Rosenbaum JF, Biederman J, et al. *Fluoxetine added to non-MAOI antidepressants convert non responders to responders: a preliminary report*. *J Clin Psychiatry* 1989;50:447-9.
- ⁴⁵ Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, et al. *A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:303-7.
- ⁴⁶ Seth R, Jennings AL, Bindman J, et al. *Combination treatment with noradrenalin and serotonin reuptake inhibitors in resistant depression*. *Br J Psychiatry* 1992;161:562-5.

- 47 Thase ME, Pritchett YL, Ossanna MJ, et al. *Efficacy of duloxetine and selective serotonin reuptake inhibitors: comparison as assessed by remission rates in patients with major depressive disorder*. J Clin Psychopharm 2007;27:672-6.
- 48 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.
- 49 Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial*. J Clin Psychiatry 2002;63:225-31.
- 50 Wan GJ, Crown WH, Berndt ER, et al. *Healthcare expenditure in patients treated with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors for depression and anxiety*. In J Clin Pract 2002;56:434-9.
- 51 Thase ME, Sloan DM, Kornstein SG. *Remission as the critical outcome of depression treatment*. Psychopharmacol Bull 2002;36:12-25.
- 52 Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psychiatry 2001;178:234-41.
- 53 Thase ME, Sloan DM. *Venlafaxine*. In: Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors. *Essential of clinical psychopharmacology*. American Psychiatric Association 2006, pp. 159-70.
- 54 Haddad PM. *Antidepressant discontinuation syndromes*. Drug Saf 2001;24:183-97.
- 55 Aaron HJ. *Why paying for health care reform is difficult and essential-numbers and rules*. N Engl J Med 2009;361:937-9.
- 56 Schueler YB, Koesters M, Wieseler B, et al. *A systematic review of duloxetine and venlafaxine in major depression, including unpublished data*. Acta Psychiatr Scand 2010; Sep 10. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01599.x.
- 57 Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, et al. *Comparative affinity of duloxetine and venlafaxine for serotonin and norepinephrine transporters in vitro and in vivo, human serotonin receptor subtypes and other neuronal receptors*. Neuropsychopharmacol 2001;25:871-80.
- 58 Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, et al. *A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder*. J Psychiatr Res 2008;42:22-34.
- 59 Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, et al. *Double-blind comparison of escitalopram and duloxetine in the acute treatment of major depressive disorder*. Clin Drug Investig 2007;27:481-92.
- 60 Perahia DG, Maina G, Thase ME, et al. *Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J Clin Psychiatry 2009;70:707-16.
- 61 Sthal SM. *Does depression hurt?* J Clin Psychiatry 2002;62:273-4.
- 62 La Pia S. *Ruolo delle monoamine nella depressione e possibili implicazioni nella gestione clinica delle dimensioni "core" dell'episodio depressivo maggiore*. Rivista Psichiatrica 2009;44:1-14.
- 63 Brannan SK, Mallinckrodt CH, Detke MJ, et al. *Onset of action for duloxetine 60 mg once daily: double-blind, placebo-controlled studies*. J Psychiatr Res 2005;39:161-72.
- 64 Kroenke K, Shen J, Oxman TE, et al. *Impact of pain on the outcomes of depression treatment: results from the RESPECT trial*. Pain 2008;134:209-15.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 Fishbain D. *Evidence-based data on pain relief with antidepressants*. Ann Med 2000;32:305-16.
- 68 NIH Consensus Conference. *Diagnosis and treatment of depression in late life*. JAMA 1992;268:1028-24.
- 69 Rothschild AJ. *The diagnosis and treatment of late-life depression*. J Clin Psychiatry 1996;57(Suppl 5):5-11.
- 70 Mecocci P, Cherubini A, Mariani E, et al. *Depression in the elderly: new concepts and therapeutics approaches*. Aging Clin Exp Res 2004;16:176-89.
- 71 Ressler KJ, Nemeroff CB. *Role of norepinephrine in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders*. CNS Spectr 2001;6:663-6.
- 72 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.
- 73 Thase ME, Tran PV, Wiltse C, et al. *Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine*. J Clin Psychopharmacol 2005;25:132-40.
- 74 Adil M. *Algorithms for optimizing in the treatment depression: making the right decision at the right time*. Pharmacopsychiatry 2003;36(Suppl 3):S222-9.
- 75 Sthal SM. *Essential psychopharmacology*. Neurosci

entific basis and practical application. 3rd edn. Cambridge University Press 2008.

- ⁷⁶ Sthal SM. *Combining antidepressant therapies from the initiation of treatment: a paradigm shift for major depression*. J Clin Psychiatry 2009;70:1493-4.
- ⁷⁷ Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA, et al. *Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians*. Ann Intern Med 2008;149:734-50.
- ⁷⁸ Rush AJ, Fava M, Wisniewski SR, et al. *Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): rationale and design*. Control Clin Trials 2004;25:119-42.
- ⁷⁹ Thase ME, Rush AJ. *Treatment-resistant depression*. In: Bloom FE, Kupfer DJ, editors. *Psychopharmacology: fourth generation of progress*. New York: Raven Press 1995, pp. 1081-97.
- ⁸⁰ Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al; STAR*D Study Team. *Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression*. N Engl J Med 2006;354:1243-52.
- ⁸¹ Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, et al. *What did STAR-D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patient with depression*. Psychiatr Serv 2009;60:1439-45.
- ⁸² Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. *Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression*. N Engl J Med 2006;354:1231-42.