

Duloxetina: efficacia clinica, sicurezza e tollerabilità nel trattamento del disturbo depressivo maggiore

Duloxetine: clinical efficacy, safety and tolerability in treatment of major depressive disorder

E. TAROLLA*
 R. BRUGNOLI**
 P. PANCHERI***

* Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma; ** Fondazione Italiana per lo Studio della Schizofrenia

Key words

Duloxetine • Major depressive disorder
 • Efficacy • Safety • Tolerability

Correspondence: Dr. E. Tarolla, Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma, viale dell'Università 30, 00185 Roma, Italy
 Tel. +39 06 49914591
 emanuele.tarolla@uniroma1.it

Summary

Objective

Existing therapies for major depressive disorder (MDD) often fail to provide full remission. Scientific data suggest that drugs which combine both serotonin and norepinephrine reuptake blockade may be more effective in providing better remission rates. Duloxetine, recently approved for the treatment of MDD, is an inhibitor of serotonin and norepinephrine reuptake, with weak effects on dopamine reuptake. This article reviews the literature on duloxetine with regard to its pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy both at short- (8 to 9 weeks) and long-term (up to 52 weeks) in adults and elderly, as well as safety and tolerability, with particular regard to incidence of adverse effects, gastrointestinal, cardiovascular and sexual tolerability.

Methods

A search of Medline was performed using the terms "duloxetine" and "major depressive disorder", with no restriction on year.

Results

In vitro and *in vivo* studies show high affinity of duloxetine to human serotonin and norepinephrine transporters, with a weak affinity to dopamine transporter or serotoninergic, adrenergic, muscarinic, histaminergic receptors. Duloxetine is extensively metabolized by CYP450 2D6 and 1A2. The drug exhibits linear, dose-dependent pharmacokinetics. No dose adjustment appears to be needed, based on age.

Duloxetine has shown efficacy in acute treatment (8 to 9 weeks) in reducing depressive symptoms compared with placebo, and duloxetine recipients have shown significant improvements in global functioning compared with placebo. An adequate response was found even regarding somatic symptoms of depression, especially pain. Response and remission rates have been shown to be comparable to, or greater than, those seen with fluoxetine or paroxetine. Data following long-term treatment (ranging up to 52 weeks), although based primarily on open arm or placebo-controlled studies, suggest that efficacy and tolerability of duloxetine are maintained in chronic treatment. Duloxetine is generally safe and well tolerated, with nausea, dry mouth, and fatigue being the most common treatment-related adverse effects. Nausea occurred early in treatment, with mild to moderate severity, and tended to resolve without discontinuation of duloxetine. Adverse cardiovascular effects do not appear to result in sustained elevations in blood pressure, QTc-interval prolongation, or other electrocardiographic changes. The incidence of acute-phase treatment-related sexual dysfunction in patients receiving duloxetine, in one study, was significantly higher than that observed in patients receiving placebo. However, during long-term treatment, the incidence of dysfunction in patients receiving duloxetine did not differ significantly from that in placebo-treated patients.

Table I shows inhibition of norepinephrine transporter (NAT) and serotonin transporter (SERT) binding *in vitro* by duloxetine and venlafaxine. Table II shows affinity of duloxetine and venlafaxine for human serotonin receptor subtypes, other neuronal receptors and blockade of monoamine oxidase activity. Table III shows selected pharmacokinetic parameters of duloxetine. Table IV shows selected studies on the efficacy of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. Table V shows treatment-related adverse events with duloxetine.

Conclusions

Based on the available evidence, duloxetine is a well-tolerated and effective treatment for MDD in adults and elderly, although more data from long-term studies are needed.

Introduzione

Il disturbo depressivo maggiore è un disturbo fortemente invalidante, che colpisce 340 milioni di persone nel mondo, con importanti implicazioni sulla qualità della vita e un costo sociale significativo, se si considera la spesa sanitaria e la perdita di produttività lavorativa in individui affetti da depressione. È stimato che i disturbi depressivi unipolari, attualmente al quarto posto tra le malattie per quanto riguarda gli anni di vita aggiustati per la disabilità (DALY), entro il 2020 si situeranno al secondo posto¹. Considerato l'importante impatto della depressione nell'ambito della salute pubblica, la possibilità di trattare efficacemente tale disturbo rappresenta, ad oggi, un traguardo importante da raggiungere.

La remissione completa dei sintomi depressivi, piuttosto che la semplice risposta clinica (per definizione l'abbattimento del 50% del punteggio iniziale di scale di valutazione per la depressione, come ad esempio la *Hamilton Rating Scale for Depression* a 17 items [HAMD₁₇]) sembra associarsi a un minor rischio di ricadute², e a una migliore ripresa del funzionamento psicosociale della persona³.

I primi trattamenti per la depressione erano basati sull'uso degli inibitori delle monoaminoossidasi (IMAO) e degli antidepressivi triciclici (TCA), che gettarono le basi per la formulazione di ulteriori strategie terapeutiche basate sui farmaci. I TCA manifestano il loro effetto terapeutico attraverso l'inibizione della ricaptazione della serotonina (5-HT) e della noradrenalina (NA); la bassa selettività di tali farmaci spiega tuttavia il loro non favorevole profilo di tollerabilità, per cui l'affinità per vari tipi di recettori (muscarinici, α -adrenergici, istaminergici) è responsabile di vari effetti collaterali di varia gravità, particolarmente pericolosi nel caso del sovradosaggio.

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono dotati di un'attività neurotrasmettitoriale relativamente selettiva nei confronti della 5-HT, e dunque una bassa affinità nei confronti delle altre popolazioni recettoriali, tanto da manifestare un profilo di tollerabilità migliore di quello dei TCA.

I buoni risultati ottenuti con trattamento basato sull'utilizzo in simultanea dell'SSRI fluoxetina con la desipramina, antidepressivo particolarmente attivo sul blocco della ricaptazione della NA⁴, uniti all'osservazione di una maggiore efficacia clinica da parte del TCA clomipramina rispetto a SSRI quali citalopram e paroxetina^{5,6}, hanno portato a ritenere che farmaci che fossero attivi sulle neurotrasmissioni noradrenergica e serotoninergica, come gli inibitori della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI) e degli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (NaSSA), potessero essere più efficaci nel trattamento della depressione. Una successiva meta-analisi condotta su 102 studi ha dato risultati contra-

stanti, riportando differenze non significative rispetto all'efficacia dei TCA se confrontata con quella degli SSRI; dallo stesso lavoro, d'altra parte, emerge come gli antidepressivi di nuova generazione siano meglio tollerati dei TCA⁷.

Per quanto riguarda i nuovi antidepressivi, una serie di meta-analisi ha rilevato maggiori tassi di risposta e remissione nella terapia del disturbo depressivo maggiore con l'SNRI venlafaxina⁸⁻¹⁰. In particolare, dall'analisi di dati raggruppati da più studi clinici controllati, il tasso di remissione in terapia con la venlafaxina a dosaggi compresi tra 75 e 375 mg/die è risultato maggiore (45%) di quello ottenuto tramite terapia con SSRI (fluoxetina a dosaggi compresi tra 20 e 80 mg/die, paroxetina a dosaggi compresi tra 20 e 40 mg/die, fluvoxamina a dosaggi compresi tra 100 e 200 mg/die [35%]) o placebo (25%)¹¹. D'altra parte, i farmaci attivi sulla ricaptazione della 5-HT e della NA attualmente disponibili sembrano non condividere con gli SSRI lo stesso favorevole profilo di tollerabilità¹².

Ancora, un altro importante requisito per un farmaco antidepressivo "ideale" sarebbe l'azione sui sintomi somatici, notevolmente frequenti in corso di depressione. La 5-HT e la NA, oltre a svolgere un ruolo significativo nella neurobiologia della depressione, hanno un'importante attività, come dimostrato da un numero significativo di evidenze, nel mediare la trasmissione nocicettiva spinale all'interno delle vie discendenti del dolore^{13,14}. I sintomi dolorosi (in particolar modo cefalea, dolore al collo e alla schiena, dolori addominali, dolori diffusi muscoloscheletrici), spesso presenti nei pazienti depressi, sembrano rispondere meglio a farmaci ad attività serotoninergica e noradrenergica combinata (TCA, SNRI) piuttosto che agli SSRI¹⁵. Una revisione della letteratura da esperimenti su animali e dati clinici ha concluso che gli antidepressivi dotati di un'attività combinata su NA e 5-HT avrebbero una maggiore efficacia nel controllo dei sintomi dolorosi rispetto agli inibitori specifici della ricaptazione della NA che a loro volta sarebbero più efficaci degli SSRI¹⁶. Alcuni autori suggeriscono come proprio i migliori risultati degli antidepressivi a doppia azione sul controllo della sintomatologia dolorosa, in aggiunta all'efficacia sugli altri sintomi somatici e su quelli psichici della depressione, spiegherebbero la tendenza da parte di tali farmaci a produrre tassi di remissione più alti¹¹.

Allo stato attuale, un farmaco ideale per il trattamento della depressione dovrebbe quindi presentare un'attività su entrambi i sistemi, quelli cioè della 5-HT e della NA, e manifestare un profilo di tollerabilità quanto più simile a quello degli SSRI.

La duloxetina è un farmaco relativamente nuovo, entrato in commercio nel 2005, caratterizzato da un'attività bilanciata di blocco della ricaptazione della 5-HT e della NA. Scopo di questo articolo è passare in

rassegna le informazioni disponibili sulla duloxetina, comprese la sua farmacodinamica, farmacocinetica, efficacia clinica e profilo di tollerabilità nel trattamento della depressione. È stata in tal senso effettuata una ricerca su *Medline* utilizzando come parole chiave i termini “duloxetine” e “major depressive disorder”, senza alcuna restrizione relativa all’anno.

Caratteristiche farmacodinamiche della duloxetina

AFFINITÀ *IN VITRO*

L’efficacia della duloxetina nel trattamento della depressione sembra essere mediata dall’inibizione della ricaptazione della 5-HT e della NA a livello neuronale. Studi *in vitro*, utilizzando preparazioni di trasportatori di monoamine umane e animali, hanno messo in luce l’alta affinità della duloxetina per i trasportatori per la ricaptazione della serotonina (SERT) e della noradrenalina (NAT) ¹⁷.

Nel ratto, la duloxetina inibisce il legame del radioligando [³H]-paroxetina al SERT sulle membrane dei neuroni della corteccia cerebrale con valori di K_i di $0,5 \pm 0,1$ nM/L e quello della [³H]-nisoxetina al NAT con valori di K_i (costante di inibizione) di $3,6 \pm 0,3$ nM/L. La K_i dell’inibizione del legame della [³H]-paroxetina al trasportatore di cellule transfettate con il SERT umano è risultata essere di $0,8 \pm 0,04$ nM/L, mentre quella relativa al legame della [³H]-nisoxetina al NAT è stata di $7,5 \pm 0,3$ nM/L. D’altra parte, l’inibizione del legame da parte della duloxetina del radioligando [³H]-WIN35428 al trasportatore della dopamina (DAT) in cellule transfettate con il trasportatore umano sembra avvenire con un’affinità minore ($K_i = 240 \pm 23$ nM/L) ¹⁸. L’affinità della duloxetina rispetto al NAT è risultata dunque essere maggiore di quello della venlafaxina, un SNRI (K_i dell’inibizione del legame della [³H]-paroxetina al SERT sulle membrane dei neuroni della corteccia cerebrale di ratto con valori di 138 ± 21 nM/L; K_i dell’inibizione del legame in cellule transfettate con il SERT umano di

82 ± 3 nM/L; K_i dell’inibizione del legame della [³H]-nisoxetina al NAT sulle membrane dei neuroni della corteccia cerebrale di ratto di 3187 ± 186 nM/L; K_i dell’inibizione del legame in cellule transfettate con il NAT umano di 2480 ± 43 nM/L; K_i dell’inibizione del legame della [³H]-WIN35428 in cellule transfettate con il DAT umano di 7647 ± 793 nM/L) ¹⁵ (Tab. I). L’affinità della duloxetina per i sottotipi 5-HT₆ e 5-HT_{2A} del recettore della serotonina è risultata essere scarsa (K_i dell’inibizione del legame rispettivamente di 419 ± 89 nM/L e 504 ± 87 nM/L), con ancora minore affinità per i rimanenti sottotipi del recettore della serotonina ($K_i > 900$ nM/L). Trascurabile è infine l’affinità per i recettori muscarinici, D₂ della dopamina, α_1 - e α_2 -adrenergici e istaminici H₁, così come l’inibizione delle monoamino ossidasi A e B. La scarsa affinità della duloxetina nei confronti di tali recettori potrebbe spiegare la scarsa quantità di effetti collaterali mediati dal blocco colinergico, istaminergico, dopaminergico o noradrenergico (Tab. II).

AFFINITÀ *EX-VIVO* E *IN VIVO*

Ex-vivo, nel ratto, il valore di ED₅₀ (la dose necessaria del farmaco per produrre il 50% della risposta desiderata) per l’inibizione del legame, da parte della duloxetina, di radioligandi a SERT e DAT è stato rispettivamente di 0,03 e 0,7 mg/kg ¹⁷, mentre *in vivo* i valori di ED₅₀ del blocco della deplezione trasportatore-dipendente di 5-HT mediata dalla tossina p-CA e di NA mediata dalla tossina 6-OHDA sono stati rispettivamente di 2,3 mg/kg e di 12 mg/kg. In entrambi i casi, i valori rilevati sono stati maggiori rispetto a quelli della venlafaxina (ED₅₀ per l’inibizione del legame di radioligandi a SERT e DAT di 2,0 mg/kg e 54 mg/kg rispettivamente; ED₅₀ del blocco della deplezione trasportatore-dipendente di 5-HT e NA mediata da p-CA e 6-OHDA di 5,9 mg/kg e 94 mg/kg rispettivamente).

Gli studi *in vivo* su esseri umani sull’inibizione del SERT, effettuati attraverso la valutazione della deplezione dei livelli piastrinici di 5-HT, e del NAT, attra-

Tab. I. Inibizione del legame con il trasportatore della noradrenalina (NAT) e della serotonina (SERT) *in vitro* mediata da duloxetina e venlafaxina. *Inhibition of norepinephrine transporter (NAT) and serotonin transporter (SERT) binding in vitro by duloxetine and venlafaxine* ¹⁸.

	K_i , nM/L	
	Duloxetina	Venlafaxina
Radioligando marcato		
[³ H]-paroxetina (5-HT)	$0,8 \pm 0,04$	82 ± 3
[³ H]-nisoxetina (NA)	$7,5 \pm 0,3$	2480 ± 43
[³ H]-WIN35428 (DA)	240 ± 23	7647 ± 793
Rapporto affinità NAT:SERT	9,4	30,2

K_i = costante di inibizione; 5-HT = serotonina; NA = noradrenalina; DA = dopamina.

Tab. II. Affinità di duloxetina e venlafaxina per i sottotipi del recettore umano della serotonina, altri recettori neuronali e blocco dell'attività delle monoaminoossidasi. *Affinity of duloxetine and venlafaxine for human serotonin receptor subtypes, other neuronal receptors and blockade of monoamine oxidase activity*¹⁷.

	K _i , nM/L	
	Duloxetina	Venlafaxina
Sottotipo recettoriale		
5-HT _{1A}	> 5000	> 10.000
5-HT _{1B}	3959 ± 810	> 10.000
5-HT _{1D}	> 3000	> 10.000
5-HT _{1E}	3733 ± 618	> 10.000
5-HT _{1F}	4447 ± 30	>10.000
5-HT _{2A}	504 ± 87	2230 ± 723
5-HT _{2B}	2100 ± 206	> 10.000
5-HT _{2C}	916 ± 190	2004 ± 808
5-HT ₄	> 1000*	> 1000*
5-HT ₆	419 ± 89	2792 ± 431
5-HT ₇	2261 ± 115	> 10.000
Muscarinico	3000 [†]	> 10.000
Dopaminergico D ₂	14000	> 10.000
Adrenergico α ₁	8300 [†]	> 10.000
Adrenergico α ₂	8600	> 10.000
Istaminico H ₁	2300 [†]	> 10.000
Monoaminoossidasi A	87.000 [†]	> 100.000 [†]
Monoaminoossidasi B	18.000 [†]	> 100.000 [†]

* Da recettori di striato di cavia; [†] dati in IC₅₀, nM.

verso monitoraggio della risposta pressoria evocata dall'infusione intravenosa di tiramina (tale risposta è di diminuita intensità nel caso di un blocco nel NAT, che media l'ingresso nel neurone della tiramina, la quale è capace a sua volta di stimolare il rilascio di NA, con successivo aumento della pressione sistolica mediato dall'attività di recettori α- e β-adrenergici), hanno confermato, almeno in parte, le osservazioni effettuate *in vitro*. Uno studio¹⁹ valutante l'inibizione della ricaptazione di 5-HT e NA mediata dalla duloxetina in 27 uomini sani ha messo in luce una diminuzione significativa delle concentrazioni ematiche della 5-HT nei soggetti trattati con duloxetina ai dosaggi di 20 e 60 mg/die e clomipramina al dosaggio di 100 mg/die ($p < 0,001$). Nello stesso studio non è stato tuttavia riscontrato alcun abbattimento significativo del rialzo pressorio sistolico dopo somministrazione di 4 mg di tiramina in individui che assumevano duloxetina ai dosaggi di 20 o 60 mg/die, confrontati col gruppo di individui che assumevano clomipramina. Un altro studio²⁰ con soggetti trattati con desipramina 100 mg/die, duloxetina 80 o 120 mg/die e placebo in 3 periodi consecutivi di 7 giorni con un tempo di *wash-out* di 10 giorni tra le

somministrazioni, ha rilevato un abbassamento dei livelli ematici di 5-HT confrontato al placebo, risultato significativo negli individui trattati con 120 mg/die di duloxetina ($p = 0,02$) e non significativo in quelli trattati con 60 mg/die; nello studio i soggetti trattati con desipramina hanno avuto un abbassamento dei livelli ematici di 5-HT non significativo dal punto di vista statistico rispetto al placebo; nello stesso studio la somministrazione di duloxetina non si è accompagnata ad abbattimenti significativi del rialzo pressorio mediato dalla somministrazione di tiramina. Gli autori del suddetto studio esprimono tuttavia dubbi sul fatto che l'effetto di rialzo pressorio mediato dalla tiramina sia un valido indicatore del blocco del NAT, mentre segnalano come la duloxetina alteri il profilo di escrezione dei metaboliti della NA, diminuendo le concentrazioni dei metaboliti normetadrenalina, 4-idrossifenilglicolo e acido vanilmadelicico con concomitante diminuzione del *turnover whole-body* della NA; tale alterazione del metabolismo della NA sarebbe tipicamente associata al blocco della ricaptazione mediato da NAT.

I dati emersi da studi *in vitro* e *in vivo* suggeriscono, nel complesso, un'importante attività di blocco nei

confronti del SERT e del NAT, con scarsa attività, da parte della duloxetina, nei confronti di recettori di altro tipo, compresi il DAT, nonché recettori serotoninergici, noradrenergici, dopaminergici, istaminergici, muscarinici. La selettività del profilo farmacodinamico spiegherebbe la scarsità di effetti collaterali legati all'attività su tali recettori.

Caratteristiche farmacocinetiche della duloxetina

Le proprietà farmacocinetiche della duloxetina sono state valutate in uno studio controllato confrontato con placebo con dosaggio incrementale del farmaco, assunto in 2 somministrazioni giornaliere, da 40 a 80 mg/die²¹. In tale studio, la duloxetina ha presentato una cinetica lineare con un modello monocompartimentale e una costante di eliminazione di prim'ordine. L'emivita media di eliminazione è stata di 12,5 ore, con un *range* di 9,2-19,1 ore; le concentrazioni allo stato stazionario sono state raggiunte in 3 giorni dopo ogni incremento del dosaggio. Il volume di distribuzione apparente è stato di 1943 L, con un *range* di 803-3531 L; la *clearance* media apparente è stata di 114 L/ora, con un *range* di 44-218 L/ora). Le massime concentrazioni plasmatiche di duloxetina sono state raggiunte dopo 6 ore dalla somministrazione orale. Risultati simili sono stati rilevati in altro studio, compiuto su 4 soggetti sani utilizzando una dose di 20 mg di duloxetina radiomarcata²².

La duloxetina va incontro a un'ossidazione nel metabolismo di fase I e a un processo di glucuronidazione e sulfonazione nel metabolismo di fase II. L'ossidazione in fase I della duloxetina è mediata dal sistema del citocromo P450 (CYP); gli isoenzimi maggiormente coinvolti nel processo di ossidazione sono il CYP2D6 e il CYP1A2. Il metabolita plasmatico primario nel plasma è il coniugato glucuronide della 4-idrossiduloxetina. Altri metaboliti plasmatici sono le forme coniugate della 4,6-diidrossiduloxetina, 5-idrossi-6-metossiduloxetina e della 6-idrossi-5-metossiduloxetina. I metaboliti intermedi non coniugati non sono presenti a dosaggi apprezzabili, e ciò porta a ritenere che la coniugazione dei metaboliti originati dall'ossidazione della duloxetina avvenga rapidamente²³. I metaboliti coniugati della duloxetina sembrano essere inattivi, non manifestando affinità per i trasportatori della 5-HT, della NA o della DA²⁴.

L'escrezione della duloxetina avviene per massima parte per via renale, con il 72% del farmaco eliminato nelle urine e il 19% nelle feci, probabilmente attraverso escrezione biliare.

Le modifiche del metabolismo della duloxetina mediate da inibizione del CYP2D6 sono state oggetto di due studi su soggetti sani, metabolizzatori

estensivi, portatori del polimorfismo del CYP2D6: nel primo, in un campione di 16 soggetti sani l'assunzione di desipramina (substrato del CYP2D6) in presenza di concentrazioni allo stato stazionario di duloxetina, somministrata in 2 dosi giornaliere di 60 mg, ha portato ad aumenti significativi della concentrazione massima plasmatica (C_{max}), dell'area sotto la curva (AUC) e dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) della desipramina rispettivamente di 1,69, 2,92 e 1,86 volte ($p < 0,001$). Singole somministrazioni di desipramina non hanno tuttavia alterato la cinetica della duloxetina allo stato stazionario. Un paziente dello studio ha manifestato effetti avversi quali ipotensione ortostatica e tachicardia e un altro è uscito dallo studio dopo aver presentato malessere, nervosismo e difficoltà di concentrazione²⁵. Nel secondo studio, la valutazione di dosi plasmatiche di duloxetina a dosaggi di 40 mg/die per 5 giorni in 36 soggetti sani trattati nel contempo con paroxetina al dosaggio di 20 mg/die, ha messo in luce aumenti di AUC, C_{max} e $t_{1/2}$ rispettivamente di 1,59, 1,60 e 1,26 volte ($p < 0,01$), mentre la *clearance* apparente della duloxetina è diminuita di 0,63 volte ($p < 0,01$). Tra gli effetti avversi sono stati segnalati diminuzione dell'appetito (9 soggetti), nausea (89 soggetti), sonnolenza (8 soggetti) e debolezza (5 soggetti).

Da studi sulle modifiche della farmacocinetica della duloxetina legate al sesso e all'età, non sono emerse differenze significative rispetto a C_{max} , AUC, o *clearance* apparente in un gruppo di donne sane di età compresa tra 65 e 77 anni, rispetto a un gruppo di confronto composto da donne di età compresa tra 32 e 50 anni²⁶. Nello stesso studio, a fronte di una diminuzione statisticamente significativa nella costante di eliminazione, non si segnalano differenze significative nella *clearance* tra i due gruppi. Tali risultati sono simili a quelli emersi da uno studio su 821 campioni plasmatici da 198 donne di età compresa tra 24 e 77 anni, ove l'effetto dell'età, benché significativo ($p < 0,001$) contava solo per circa il 3% della variabilità interindividuale della *clearance* plasmatica apparente. D'altra parte, in un campione di 6 pazienti affetti da cirrosi epatica di classe B di Child-Pugh, confrontati con soggetti sani appaiati per sesso ed età, sono state rilevate una diminuzione significativa della *clearance* apparente (24 L/ora vs. a 160 L/h; $p < 0,005$) e un aumento dell'emivita di eliminazione (47,8 ore rispetto a 13,5 ore; $p < 0,05$)²⁷ (Tab. III).

La duloxetina è estensivamente metabolizzata dalle isoforme 2D6 e 1A2 del CYP450; il farmaco manifesta una cinetica lineare e una costante di eliminazione di prim'ordine. Da studi effettuati sul metabolismo in individui con età maggiore di 65 anni è emerso come nel paziente anziano non sia necessario diminuire il dosaggio del farmaco.

Tab. III. Parametri farmacocinetici selezionati della duloxetina. *Selected pharmacokinetic parameters of duloxetine*²⁵.

Parametro	Valore
Emivita di eliminazione (in ore)	
media	12,5
range	9,2-19,1
Volume di distribuzione apparente (in litri)	
media	1943
range	803-3531
Clearance apparente (litri/ora)	
media	114
range	44-218
T_{max} (in ore)	
media	6
range	4-16
Biodisponibilità orale (%)	
media	50
range	30-80
Legame proteico medio (%)	
	> 90

Efficacia clinica della duloxetina nel trattamento della depressione

Diversi studi controllati dimostrano l'efficacia della duloxetina nel trattamento a breve e lungo termine nel disturbo depressivo maggiore. Negli studi presi in esame, i pazienti trattati soddisfacevano i criteri per un episodio depressivo maggiore secondo il Manuale Diagnostico e Statistico delle Malattie Mentali, IV edizione (DSM-IV), presentando punteggi di almeno 15 nella HAMD₁₇ e 4 nella sottoscala "gravità della malattia" della scala *Clinical Global Impression* (CGI-S) (Tab. IV).

Efficacia da studi a breve termine (≤ 9 settimane)

Detke et al.²⁸ hanno valutato l'efficacia della duloxetina attraverso uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco condotto su 267 pazienti affetti da un episodio depressivo maggiore, trattati con duloxetina al dosaggio di 60 mg/die (n = 128) o placebo (n = 139), della durata di 9 settimane. La misura di efficacia primaria è stato il punteggio totale della HAMD₁₇, valutato settimanalmente fino alla terza settimana e poi ogni 2 settimane fino al termine dello studio. Misure secondarie di efficacia sono state la scala analogico-visuale per il dolore (VAS dolore), la CGI-S, la scala *Patient's Global Impression of Im-*

provement (PGI-I) (utilizzata a ogni valutazione dopo la prima settimana), e la *Quality of Life in Depression Scale* (QLDS) (al basale e alla fine dello studio). La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione ≥ 50% del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I punteggi medi al basale delle scale HAMD₁₇ e CGI-S sono stati di 20,3 e 4,20 per il gruppo della duloxetina e 20,46 e 4,25 nel gruppo del placebo.

Lo studio è stato completato dal 60,9% dei pazienti assegnati a duloxetina (n = 78), e dal 65% di quelli assegnati al placebo (n = 90). L'uscita dallo studio è stata per effetti avversi maggiore nel gruppo della duloxetina rispetto a quello del placebo (p = 0,0024), e maggiore nel gruppo assegnato al placebo rispetto a quello della duloxetina per quanto riguarda la percezione di assenza di efficacia nel trattamento (p = 0,034). Nell'analisi LOCF (*Last Observation Carried Forward*, ultima osservazione portata a termine) la duloxetina è stata superiore al placebo per quanto riguarda i punteggi delle scale HAMD₁₇ (p = 0,048), VAS dolore (p = 0,037), PGI-I (p = 0,014), QLDS (p = 0,032), mentre non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la CGI-S. Il tasso di risposta è stato maggiore nel gruppo della duloxetina rispetto a quello del placebo (50% vs. 35%, p = 0,017, LOCF); non sono state rilevate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda i tassi di remissione (32 e 24%, p = 0,212, LOCF).

L'efficacia della duloxetina è stata inoltre valutata da Detke et al.²⁹ in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di 9 settimane ove il farmaco, a dosaggi di 60 mg/die (n = 123) è stato comparato con placebo (n = 122) in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. La misura di efficacia primaria è stato il punteggio totale della HAMD₁₇, valutata a ogni visita, mentre le misure secondarie comprendevano i punteggi delle scale VAS dolore, CGI-S, PGI-I (valutate a ogni visita dopo la prima settimana), e QLDS (valutata al basale e alla nona settimana). La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione ≥ 50% del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I punteggi medi al basale delle scale HAMD₁₇ e CGI-S sono stati di 21,42 e 4,35 per il gruppo della duloxetina e 21,14 e 4,31 nel gruppo del placebo.

Nell'analisi LOCF la duloxetina è stata superiore al placebo per quanto riguarda i punteggi delle scale HAMD₁₇ (p < 0,001), CGI-S (p < 0,037), PGI-I (p < 0,001) e QLDS (p = 0,001), mentre non sono emerse differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda la CGI-S. Relativamente alla VAS dolore, rispetto al basale, è stato rilevato alla fine dello studio un miglioramento nel punteggio "gravità

Tab. IV. Studi selezionati sull'efficacia della duloxetina nel trattamento del disturbo depressivo maggiore. *Selected studies on the efficacy of duloxetine in the treatment of major depressive disorder.*

Efficacia a breve termine						
Autore	Design/durata	Numero pazienti	Regimi	Misure di esito primarie	Misure di esito secondarie	Risultati (differenze significative)
Detke et al. ²⁸ , MDD	MC, R, DB, PC, 9 settimane	267	D 60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	VAS dolore, CGI-S, PGI-Q, QLDS	D vs. PBO: HAMD ₁₇ (p = 0,048), VAS dolore (p = 0,037), CGI-S (p = 0,150), PGI-I (p = 0,014), QLDS (p = 0,032)
Detke et al. ²⁹ , MDD	MC, R, DB, PC, 9 settimane	245	D 60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	VAS dolore, CGI-S, PGI-I, QLDS	D vs. PBO: HAMD ₁₇ (p < 0,001), VAS gravità del dolore (p = 0,019) e dolore alla schiena (p < 0,001), CGI-S (p < 0,037), PGI-I (p < 0,001), QLDS (p = 0,001)
Goldstein et al. ³⁰ , MDD	MC, R, DB, PC, 8 settimane	173	D fino a 120 mg, F 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	MADRS, CGI-S, CGI-I, PGI-I, HAM-A	D vs. PBO: HAMD ₁₇ (p = 0,009), MADRS (p = 0,047), CGI-S (p = 0,007), PGI-I (p = 0,005), QLDS (p = 0,006), HAMD ₁₇ sottoscala ansia (p = 0,041)
Nemeroff et al. ¹² (studio 1), MDD	R, DB, PC, 9 settimane	245	D 60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, CGI-S, PGI-I, QLDS, SSI, VAS	D 60 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale ansia/somatizzazioni core, Maier, rallentamento psicomotorio, sonno, CGI-S (tutti p ≤ 0,05), VAS "gravità globale del dolore" (p ≤ 0,005), "dolore alla schiena" (p ≤ 0,005), "dolore alle spalle" (p ≤ 0,05), "durata del dolore mentre sveglio" (p ≤ 0,05) e "interferenza nelle attività della vita quotidiana" (p ≤ 0,05)
Nemeroff et al. ¹² (studio 2), MDD	R, DB, PC, 9 settimane	267	D 60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, CGI-S, PGI-I, QLDS, SSI, VAS	D 60 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale core, Maier, rallentamento psicomotorio, PGI-I (tutti p ≤ 0,05), VAS "gravità globale del dolore" (p ≤ 0,005) e "dolore alla schiena" (p ≤ 0,05)
Nemeroff et al. ¹² (studio 3), MDD	R, DB, PAC, 8 settimane	173	D 40-120 mg, F 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, CGI-S, CGI-I, PGI-I, SF-36	D 120 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale core, ansia/somatizzazione, Maier, rallentamento psicomotorio, CGI-S, CGI-I, PGI-I, SF-36 componente fisica, componente mentale e salute mentale (tutte p ≤ 0,05)

(continua)

Nemeroff et al. ¹² (studio 4), MDD	R, DB, PAC, 8 settimane	194	D 40-120 mg, F 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, CGI-S, CGI-I, PGI-I, SF-36	D 120 mg vs. PBO: PGI-I (p ≤ 0,05)
Nemeroff et al. ¹² (studio 5), MDD	R, DB, PAC, 8 settimane	354	D 40 mg, D 80 mg, P 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, CGI-S, PGI-I, QLDS, SSI, VAS	D 40 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ sottoscale core, Maier, rallentamento psicomoto- rio (tutte p ≤ 0,05); D 80 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ sottoscale core, Maier, ansia/ somatizzazione, CGI-S, PGI-I (tutte p ≤ 0,05), VAS "cefalea" (p non dichiarata); D 80 mg vs. P 20 mg: HAMD ₁₇ sottoscala ansia/somatizzazione (p ≤ 0,05)
Nemeroff et al. ¹² (studio 6), MDD	R, DB, PAC, 8 settimane	353	D 40 mg, D 80 mg, P 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, CGI-S, PGI-I, QLDS, SSI, VAS	D 40 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale (p ≤ 0,05), VAS "gravità globale del dolore" (p non dichiarato); D 80 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale core, Maier, ansia/somatizzazione, rallenta- mento psicomotorio, MADRS, HAM-A, QLDS (tutti p ≤ 0,05), effect size (p < 0,005), VAS "gravità globale del dolore" (p non dichiarato)
Detke et al. ³¹ (fase in acuto), MDD	MC, R, DB, PAC, 8 settimane	367	D 80 mg, D 120 mg, P 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, VAS dolore, CGI-S, PGI-I, SDS, SSI	D 80 mg, 120 mg e P 20 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale (D 80 mg p = 0,001; D 120 mg e P 20 mg p < 0,001), HAMD ₁₇ sottoscale ansia/somatizzazione, core, Maier, rallentamento psicomotorio (tutti p ≤ 0,001), MADRS (p < 0,001), HAM-A (D 80 mg p < 0,01, D 120 mg e P 20 mg p ≤ 0,001), CGI-S (p < 0,001), PGI-I (p ≤ 0,01); D 80 mg vs. PBO: SSI items gravità dolore spalle e durata del dolore (entrambi p < 0,05); D 120 mg vs. PBO: SSI items gravità dolore, gravità dolore spalle, gravità dolore schiena, inter- ferenza con la vita quotidiana, durata del dolore (tutte p < 0,005); P 20 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ sottoscala sonno, VAS tutte le sottoscale (tutti p ≤ 0,05), SSI media punteggi dolore (p = 0,013)

(continua)

(Tab. IV, segue)

Goldstein et al. ³² , MDD	MC, R, DB, PAC, 8 settimane	353	D 40 mg, D 80 mg, P 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, MADRS, HAM-A, VAS dolore, CGI-S, PGI-I, QLDS	D 40 mg e D 80 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale (D 40 mg p = 0,034; D 80 mg p = 0,002); D 80 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ sottoscale ansia/somatizzazione (p < 0,001), core (p < 0,013), Maier (p < 0,005), rallentamento psicomotorio (p < 0,046), MADRS (p = 0,042), HAM-A (p = 0,005), VAS gravità totale (p = 0,005), QLDS (p = 0,05); D 80 mg vs. P 20 mg: HAMD ₁₇ totale (p = 0,037)
Mallinckrodt et al. ³³ , MDD con caratteristiche melanconiche	8 studi MC, R, DB, PAC	2322	D 40-120 mg, P 20 mg, F 20 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, VAS dolore, CGI-S, PGI-I	D vs. PBO: HAMD ₁₇ totale CGI-S, PGI-I (p < 0,001), VAS tutte le sottoscale tranne "cefalea" (p < 0,05 pooled); D 60 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale Maier e rallentamento psicomotorio (entrambe p < 0,001). CGI-S e PGI-I (tutte p < 0,001), VAS dolore (p = 0,002)
Mallinckrodt et al. ³⁴ , MDD	4 studi MC, R, DB, PC 8-9 settimane	868	D 40-60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, VAS dolore, CGI-S, PGI-I	D 60 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale (p < 0,001, p = 0,024), HAMD ₁₇ sottoscale (p < 0,05 pooled), CGI-S (p < 0,05 pooled), PGI-I (p < 0,05 pooled), VAS tutte le sottoscale tranne "cefalea" (p < 0,05 pooled); D 40 mg vs. PBO: HAMD ₁₇ totale (p = 0,034 e NS), HAMD ₁₇ sottoscale tranne ansia e sonno (p < 0,005)
Raskin et al. ³⁵ , MDD	MC, OL, SA, 52 settimane	1279	D 80-120 mg	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, CGI-S, PGI-I, BDI-II, SDS	<i>end vs. baseline</i> : HAMD ₁₇ totale, CGI-S, BDI-II, PGI-I, SDS (tutti p < 0,001)
Detke et al. ³¹ (lungo termine), MDD	MC, R, DB, PAC, 6 mesi (pazienti con riduzione ≥ 30% HAMD ₁₇ tot)	273	D 80 mg, D 120 mg, P 20 mg, PBO	Perdita di risposta a riduzione HAMD ₁₇ totale	VAS dolore: SSI	D 80 mg/die vs. PBO: perdita di risposta a riduzione HAMD ₁₇ totale (Kaplan-Meier p = 0,002, Wilcoxon p = 0,003); D 120 mg/die vs. PBO: perdita di risposta a riduzione HAMD ₁₇ totale (Kaplan-Meier p = 0,018, Wilcoxon p = 0,023); D 120 mg/die vs. <i>baseline</i> : SSI dolore (p = 0,034); P 20 mg/die vs. PBO: perdita di risposta a riduzione HAMD ₁₇ totale (Kaplan-Meier p = 0,002, Wilcoxon p = 0,003)

(continua)

(Tab. IV, segue)

Perahia et al. ³⁶ , MDD	MC, R, DB, PC 12 + 26 settimane	278	D 60 mg, PBO	Tempo prima di una ricaduta	HAMD ₁₇ totale, HAMD ₁₇ sottoscale, VAS dolore, CGI-S, SQ-SS, QLDS, SDS, PGI-I	D vs. PBO: tempo prima di una ricaduta (p = 0,004), probabilità di ricaduta (p ≤ 0,05), HAMD ₁₇ totale (p < 0,001), HAMD ₁₇ sottoscale (p < 0,001), CGI-S (p < 0,001), SQ-SS (p < 0,001), QLDS (p < 0,01), SDS (p < 0,001), PGI-I (p < 0,001), VAS cefalea (p < 0,005), dolore alla schiena (p < 0,05), dolore alle spalle (p < 0,001), interferenza con vita quotidiana (p < 0,005), durata del dolore (p < 0,005)
Wohlrreich et al. ³⁷ , MDD	Pazienti ≥ 65 anni MC, OL, SA, 52 settimane	101	D 80-120 mg	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, BDI-II, CGI-S, PGI-I, SDS	end vs. baseline; HAMD ₁₇ (p < 0,001), CGI-S (p < 0,001), PGI-I (p < 0,001), HAMD ₁₇ sottoscale (p < 0,001), BDI-II (p < 0,001), SDS (p < 0,001)
Nelson et al. ³⁸ , MDD	2 studi pazienti ≥ 55 anni, MC, R, DB, PC, 9 settimane	90	D 60 mg, PBO	HAMD ₁₇ totale	HAMD ₁₇ sottoscale, VAS dolore, CGI-S, PGI-I	D vs. PBO: HAMD ₁₇ (p = 0,014), HAMD ₁₇ sottoscale core (p = 0,006), rallentamento psicomotorio (p = 0,027), Maier (p = 0,017), CGI-S (p = 0,016)
Raskin et al. ³⁹ , MDD ricorrente	Pazienti ≥ 65 anni, MC, DB, PC, 8 settimane	311	D 60 mg, PBO	Performance a test cognitivi	GDS, HAMD ₁₇ totale, VAS dolore	D 60 mg vs. PBO: performance a test cognitivi (p < 0,02), GDS, HAMD ₁₇ , CGI-S (tutti p < 0,001), VAS "dolore alla schiena" (p < 0,01) e "durata del dolore quando sveglio" (p < 0,05)

BDI-II = Beck Depression Inventory-II; CGI-I = Clinical Global Impression, miglioramento; CGI-S = Clinical Global Impression, gravità di malattia; SD = duloxetina; DB = doppio cieco; F = fluoxetina; GDS = Geriatric Depression Scale; HAMD₁₇ = Hamilton Rating Scale for Depression, 17 items; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MC = multicentrico; MDD = disturbo depressivo maggiore; SDS = Sheehan Disability Scale; SF-36 = Short Form-36 Health Survey; SSI = Somatic Symptom Inventory; VAS dolore = Scala analogico-visuale per il dolore.

globale del dolore” ($p = 0,019$, LOCF) e in quello della sottoscala “dolore alla schiena” ($p < 0,001$, LOCF). Il miglioramento del punteggio della HAMD₁₇ a 2 settimane è risultato essere significativamente maggiore nel gruppo trattato con duloxetina rispetto a quello con placebo ($p < 0,001$). Il tasso di remissione è stato maggiore nel gruppo della duloxetina rispetto a quello del placebo (31% vs. 15%, $p = 0,003$, LOCF).

Goldstein et al.³⁰ hanno valutato l'efficacia della duloxetina in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di 8 settimane ove è stata comparata l'efficacia della duloxetina rispetto a fluoxetina e placebo in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. Per poter essere arruolati nello studio i pazienti dovevano avere punteggi di almeno 15 nella HAMD₁₇ alle prime due valutazioni e 4 nell'item “gravità di malattia” della scala *Clinical Global Impression* alla prima valutazione. I pazienti sono stati assegnati a tre gruppi per la somministrazione di duloxetina con una titolazione in cieco da 40 mg/die fino a 120 mg/die per arrivare al massimo dosaggio tollerato ($n = 70$), fluoxetina 20 mg/die ($n = 33$) o placebo ($n = 70$).

La misura di efficacia primaria è stato il punteggio totale della HAMD₁₇, mentre le misure secondarie comprendevano i punteggi delle scale *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), CGI-S, la sottoscala “miglioramento globale” della scala *Clinical Global Impression* (CGI-I) e PGI-I e *Hamilton Rating Scale for Anxiety* (HAM-A) (CIT). La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I punteggi medi al basale delle scale HAMD₁₇ e MADRS sono stati di 18,4 e 22,9 per il gruppo della duloxetina, 17,9 e 22,6 per quello della fluoxetina e 19,2 e 24,9 per quello trattato con placebo. Lo studio è stato completato dal 65,7% dei pazienti assegnati a duloxetina, dal 63,6% di quelli assegnati a fluoxetina e dal 65,7% dei pazienti assegnati a placebo. Le più frequenti cause di uscita dallo studio sono state eventi avversi nel gruppo della duloxetina (10%) e mancanza di efficacia nel gruppo trattato con placebo (14,3%). Utilizzando il metodo del cambiamento medio dei minimi quadrati (*Least Squares Mean Change* [LSMC]), sono emersi miglioramenti significativi nel gruppo trattato con duloxetina, rispetto al placebo, relativamente ai punteggi delle scale HAMD₁₇ ($p = 0,009$), MADRS ($p = 0,047$), CGI-S ($p = 0,007$), CGI-I ($p = 0,005$), PGI-I (0,006). Non sono emerse differenze significative relativamente ai tassi di risposta e remissione, valutati con la HAMD₁₇, tra duloxetina e placebo (49% vs. 36%, $p = 0,167$; 43% vs. 27%, $p = 0,072$), né tra fluoxetina e placebo (46% vs. 36%, $p = 0,393$; 30% vs. 27%, $p = 0,815$). Sono emerse infine differenze significative tra duloxetina e fluoxetina re-

lativamente al miglioramento nella sottoscala “ansia” dell'HAMD₁₇ ($p = 0,041$).

Nemeroff et al.¹² hanno pubblicato un lavoro con dati da 6 studi multicentrici randomizzati in doppio cieco per valutare l'efficacia della duloxetina comparata a placebo e a SSRI. I primi 2 studi hanno confrontato la duloxetina a 60 mg/die (123 + 128 pazienti) rispetto a placebo (122 + 139 pazienti) per la durata di 9 settimane. Il terzo e quarto studio hanno confrontato la duloxetina a dosaggi compresi tra 40 e 120 mg/die (70 + 80 pazienti) con placebo (70 + 75 pazienti) e fluoxetina a 20 mg/die (33 + 37 pazienti) per 8 settimane. Gli ultimi 2 hanno confrontato la duloxetina a dosaggi di 40 mg/die (91 + 86 pazienti) e 80 mg/die (84 + 91 pazienti) con placebo (90 + 89 pazienti) e paroxetina a 20 mg/die (89 + 87 pazienti) per 9 settimane. La misura primaria di efficacia dello studio è stata HAMD₁₇, mentre per misure secondarie di efficacia sono stati utilizzati i valori delle sottoscale della HAMD₁₇ (tutti gli studi), le scale MADRS (studi 3, 4, 5, 6), HAM-A (studi 3, 4, 5, 6), VAS dolore (studi 1, 2, 5, 6), SSI (studi 1, 2, 5, 6), *Short Form-36 Health Survey* (SF-36) (studi 3 e 4), QLDS (studi 1, 2, 5, 6), CGI-S (tutti gli studi), CGI-I, (studi 3 e 4) e PGI-I (tutti gli studi). La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. Sono emerse delle differenze significative relativamente al punteggio totale della HAMD₁₇ dal *baseline* alla fine dello studio nei vari gruppi rispetto a placebo nei pazienti assegnati a duloxetina negli studi 1, 2, 3 e 6 ($p \leq 0,05$). Rispetto al punteggio delle sottoscale della HAMD₁₇ dal *baseline* alla fine dello studio, dal confronto dei pazienti trattati con duloxetina rispetto a placebo sono emersi risultati significativi per le sottoscale “fattore centrale” (studi 1, 2, 5; studio 6 al dosaggio di 80 mg/die; $p \leq 0,05$), “Maier” (studi 1, 2, 3, 5; studio 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), “ansia/somatizzazione” (studi 1, 3, studi 5 e 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), “rallentamento psicomotorio” (studi 1, 2, 3; studio 5 a 40 mg/die; studio 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), “sonno” (studio 1; $p \leq 0,05$), per le scale MADRS (studio 3; studio 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), HAM-A (studio 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), CGI-S (studi 1 e 3; studio 5 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), CGI-I (studio 3; $p \leq 0,05$), PGI-I (studi 1, 2, 3, 4; studio 5 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), QLDS (studio 6 a 80 mg/die; $p \leq 0,05$), SF-36 “componente fisica” (studio 3; $p \leq 0,05$), SF-36 “componente mentale” (studio 3; $p \leq 0,05$), SF-36 “salute mentale” (studio 3; $p \leq 0,05$).

L'analisi MMRM (*Mixed-effects Model Repeated Measures*, modello degli effetti misti per misure ripetute) delle probabilità di risposta e remissione rispetto a placebo ha evidenziato una maggiore probabilità di risposta negli studi 1, 2, e nello studio 6 a 80 mg/die

($p \leq 0,05$) e una maggiore probabilità di remissione negli studi 1 ($p \leq 0,005$), 3 ($p \leq 0,05$), e nello studio 6 a 80 mg/die ($p \leq 0,005$). Nello studio 6 i pazienti trattati con duloxetina a 80 mg/die hanno manifestato una maggiore probabilità di remissione rispetto a quelli trattati con paroxetina ($p \leq 0,05$). I pazienti trattati con duloxetina hanno anche manifestato un miglioramento significativo per quanto riguarda la VAS rispetto a placebo: nello studio 1 per i punteggi VAS “gravità globale del dolore” ($p \leq 0,005$), “dolore alla schiena” ($p \leq 0,005$), “dolore alle spalle” ($p \leq 0,05$), “durata del dolore mentre sveglio” ($p \leq 0,05$) e “interferenza nelle attività della vita quotidiana” ($p \leq 0,05$), nello studio 2 per i punteggi VAS “gravità globale del dolore” ($p \leq 0,005$) e “dolore alla schiena” ($p \leq 0,05$), nello studio 5 al dosaggio di 80 mg/die per il punteggio VAS “cefalea” (p non dichiarata), e nello studio 6 per il punteggio VAS “gravità globale del dolore” (p non dichiarata).

Detke et al.³¹ hanno condotto uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di 8 settimane, volto a valutare l'efficacia della duloxetina ai dosaggi di 80 ($n = 95$) e 120 mg ($n = 93$), rispetto a placebo ($n = 93$) e paroxetina ($n = 86$) in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. La misura primaria di efficacia dello studio è stato il punteggio totale della scala HAMD₁₇, mentre per misure secondarie di efficacia sono stati utilizzati i valori delle sottoscale della HAMD₁₇, e quelli delle scale MADRS, HAM-A, VAS dolore, CGI-S, PGI-I, *Sheehan Disability Scale* (SDS) e *Somatic Symptom Inventory* (SSI). La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I punteggi al basale delle scale HAMD₁₇, CGI-S e MADRS sono risultati simili nei vari gruppi (19,9, 4,32 e 21,8 nel gruppo assegnato a duloxetina 80 mg/die; 20,2, 4,33 e 22,1 nel gruppo assegnato a duloxetina 120 mg/die; 20,3, 4,28 e 22,3 nel gruppo assegnato a paroxetina 20 mg/die; 19,9, 4,35 e 21,5 nel gruppo assegnato al placebo). Sono emerse delle differenze significative relativamente al punteggio totale della HAMD₁₇ dal *baseline* alla fine dello studio nei vari gruppi rispetto a placebo nei pazienti assegnati a duloxetina 80 mg/die ($p = 0,001$), a duloxetina 120 mg/die ($p < 0,001$), e a paroxetina 20 mg/die ($p < 0,001$). L'analisi LOCF del tasso di risposta alla fine dello studio ha messo in luce delle differenze significative in tutti e tre i gruppi (65% per duloxetina 80 mg/die, $p = 0,008$; 71% per duloxetina 120 mg/die, $p < 0,001$; 74% per paroxetina 20 mg/die, $p < 0,001$) a rispetto a quello del gruppo assegnato al placebo (44%); nello stesso modo, dall'analisi LOCF del tasso di remissione alla fine dello studio sono emerse differenze significative tra gruppi di pazienti trattati con duloxetina 80 mg/die (46%, $p = 0,034$),

duloxetina 120 mg/die (52%, $p = 0,004$) rispetto al gruppo assegnato al placebo (30%). Ancora, l'analisi MMRM ha messo in luce una maggiore probabilità di risposta nei gruppi trattati con duloxetina a dosaggi di 80 mg/die ($p = 0,005$), 120 mg/die ($p \leq 0,001$), e paroxetina 20 mg/die ($p \leq 0,001$), e una probabilità di remissione significativamente maggiore nei gruppi trattati con duloxetina 80 mg/die ($p \leq 0,01$) e duloxetina 120 mg/die ($p \leq 0,001$) rispetto a quello trattato con il placebo. Rispetto al gruppo trattato con paroxetina 20 mg/die confrontato con placebo, se l'analisi MMRM ha rilevato una probabilità di remissione maggiore ($p \leq 0,005$), la differenza nel tasso di remissione osservato dall'analisi LOCF non è risultata significativa ($p = 0,086$).

Nei gruppi trattati con duloxetina ai dosaggi di 80 mg/die, 120 mg/die e quelli trattati con paroxetina al dosaggio di 20 mg/die sono emersi dei miglioramenti significativi rispetto al gruppo trattato con placebo (analisi MMRM) nei punteggi delle scale MADRS ($p < 0,001$ in tutti e tre i gruppi), HAM-A ($p < 0,01$ per duloxetina 80 mg/die e $p < 0,001$ per duloxetina 120 mg/die e paroxetina 20 mg/die), PGI-I ($p < 0,01$ per duloxetina 80 mg/die e $p < 0,001$ per duloxetina 120 mg/die e paroxetina 20 mg/die). I pazienti trattati con paroxetina 20 mg/die hanno manifestato un miglioramento significativamente maggiore nel punteggio della scala PGI-I rispetto a quelli trattati con duloxetina 80 mg/die ($p \leq 0,05$), tali differenze non sono emerse dal confronto con quelli trattati con duloxetina 120 mg/die.

I pazienti trattati con duloxetina ai dosaggi di 80 e 120 mg/die e quelli trattati con paroxetina hanno manifestato dei miglioramenti significativi rispetto al placebo per quanto riguarda il punteggio delle sottoscale “ansia/somatizzazione”, “Maier”, “fattore centrale” e “rallentamento psicomotorio” della HAMD₁₇ ($p \leq 0,001$). I pazienti trattati con paroxetina hanno manifestato differenze significative rispetto al placebo nelle sottoscale “sonno” della HAMD₁₇ ($p \leq 0,05$) e in tutte le misure del dolore nella VAS ($p \leq 0,05$). I pazienti che assumevano paroxetina hanno manifestato dei miglioramenti significativi per quanto riguarda il punteggio medio degli *items* della scala SSI ($p = 0,013$), mentre quelli assegnati a duloxetina 80 mg/die hanno manifestato miglioramenti significativi negli *items* “gravità del dolore alle spalle”, e “durata del dolore quando sveglio” della SSI ($p < 0,05$). I pazienti assegnati a duloxetina 120 mg/die hanno manifestato miglioramenti significativi negli *items* “gravità globale del dolore”, “gravità del dolore alle spalle”, “gravità del dolore alla schiena”, “interferenza con le attività quotidiane” e “durata del dolore quando sveglio” della scala SSI ($p < 0,05$). I pazienti che al termine dello studio avevano manifestato una riduzione $\geq 30\%$ nel punteggio totale della HAMD₁₇ alla fine del periodo di 8 settimane sono

poi stati arruolati in una fase di prosecuzione della durata di 6 mesi (vedi oltre).

Goldstein et al.³² hanno effettuato uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco della durata di 8 settimane ove è stata valutata l'efficacia della duloxetina ai dosaggi di 40 mg/die (n = 86) e 80 mg/die (n = 91) in confronto con paroxetina al dosaggio di 20 mg/die (n = 87) e placebo (n = 89). La misura primaria di efficacia dello studio è stato il punteggio totale della scala HAMD₁₇, mentre misure secondarie di efficacia sono stati i punteggi delle sottoscale "ansia/somatizzazione", "fattore centrale", "Maier", "rallentamento psicomotorio" e "sonno" della HAMD₁₇, i punteggi delle scale MADRS, HAM-A, VAS dolore, CGI-S, PGI-I e QLDS, numero di visite effettuate dal medico e numero di medici visitati. I punteggi al basale della scala HAMD₁₇ sono risultati simili nei vari gruppi (18,47 nel gruppo assegnato a duloxetina 40 mg/die, 17,86 nel gruppo assegnato a duloxetina 80 mg/die, 17,83 nel gruppo assegnato a paroxetina 20 mg/die e 17,20 nel gruppo assegnato al placebo).

La media dei cambiamenti nel punteggio totale della HAMD₁₇ dal basale al termine dello studio, valutata con il metodo LSMC, è risultata essere significativamente maggiore nel gruppo della duloxetina a 40 mg/die (p = 0,034) e 80 mg/die (p = 0,002) rispetto al placebo. Tale modifica del punteggio è risultata essere significativamente maggiore nel gruppo trattato con duloxetina a 80 mg/die rispetto a quello trattato con paroxetina a 20 mg/die (p = 0,037). Gli autori hanno rilevato una tendenza lineare relativa al dosaggio nella riduzione dei sintomi nel gruppo trattato con 80 mg/die di duloxetina rispetto a quello trattato con 40 mg/die dello stesso farmaco (p = 0,003). Alla fine dello studio, i tassi di risposta e di remissione (analisi LOCF) sono risultati significativamente maggiori nel gruppo trattato con duloxetina al dosaggio di 80 mg/die rispetto a quello trattato con placebo (risposta: 51% rispetto a 31%, p = 0,009; remissione: 50% rispetto a 30%, p = 0,008), così come il tasso di risposta è risultato essere maggiore nel gruppo trattato con duloxetina 80 mg/die rispetto a quello trattato con lo stesso farmaco a 40 mg/die (p = 0,045, LOCF), mentre non sono emerse differenze significative tra il tasso di risposta nel gruppo trattato con duloxetina a 40 mg/die e paroxetina a 20 mg/die rispetto a placebo (44 e 40% rispetto a 31%), né tra duloxetina a 40 mg/die e paroxetina a 20 mg/die rispetto a placebo per quanto riguarda il tasso di remissione (35 e 37% rispetto a 30%).

L'analisi MMRM ha evidenziato una maggiore probabilità di risposta nei gruppi trattati con duloxetina a dosaggi di 40 mg/die (p ≤ 0,05), 80 mg/die (p ≤ 0,01), e paroxetina 20 mg/die (p ≤ 0,05), e una probabilità di remissione significativamente maggiore unicamente nel gruppo trattato con duloxetina a 80 mg/die (p ≤ 0,01). Ancora, la probabilità di risposta nel gruppo

trattato con duloxetina a 80 mg/die è risultata essere maggiore rispetto a quella dei gruppi trattati con duloxetina a 40 mg/die (p < 0,05) e paroxetina 20 mg/die (p < 0,05).

Il gruppo di pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 80 mg/die ha inoltre riportato una riduzione media maggiore rispetto a quello trattato con placebo per quanto riguarda i punteggi delle sottoscale "ansia/somatizzazione" (p < 0,001), "fattore centrale" (p < 0,013), "Maier" (p < 0,005) e "rallentamento psicomotorio" (p < 0,046) della HAMD₁₇, mentre non sono state rilevate differenze significative nei punteggi di tali sottoscale nel gruppo assegnato a paroxetina 20 mg/die rispetto al placebo. I pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 80 mg/die hanno inoltre manifestato un abbattimento significativo dei punteggi delle scale MADRS (p = 0,042), HAM-A (p = 0,020), VAS "gravità totale del dolore" (p = 0,005) e QLSD (p = 0,05) rispetto al placebo, mentre nei gruppi assegnati a duloxetina 40 mg/die e paroxetina 20 mg/die non sono emerse differenze significative se confrontate con il placebo.

Nei gruppi di pazienti assegnati a duloxetina ai dosaggi di 40 mg/die e 80 mg/die e assegnati a paroxetina al dosaggio di 20 mg/die sono stati rilevati tassi di interruzione della terapia a causa di mancanza di efficacia del trattamento significativamente minori (rispettivamente 12%, p = 0,02; 7%, p = 0,001; 13%, p = 0,035) rispetto a placebo (26%). Il gruppo assegnato a duloxetina a 80 mg/die, in comparazione con quello assegnato a placebo, ha manifestato cambiamenti significativi rispetto a numero di visite effettuate dal medico (p = 0,032) e numero di medici visitati (p = 0,050).

Mallinckrodt et al.³³ hanno valutato dati di efficacia raggruppati da 8 studi multicentrici controllati di confronto con placebo (8 studi) o con fluoxetina 20 mg/die (2 studi) o paroxetina 20 mg/die (4 studi) randomizzati in doppio cieco in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, con o senza sintomi melanconici durante la fase di trattamento. Nello studio, 1138 pazienti (759 con sintomi melanconici, 379 senza sintomi melanconici) hanno ricevuto duloxetina a un dosaggio compreso tra 40 e 120 mg/die, 755 (519 con sintomi melanconici, 256 senza sintomi melanconici) sono stati assegnati a placebo, e 429 a SSRI (fluoxetina o paroxetina). La valutazione dei sintomi melanconici è stata effettuata utilizzando la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). I dati di efficacia e tollerabilità degli studi 1³⁰, 4³², 5²⁹ e 6²⁸ sono stati già precedentemente pubblicati.

La misura primaria di efficacia è stato il punteggio totale della HAMD₁₇, mentre misure secondarie di efficacia comprendevano le sottoscale "ansia/somatizzazione", "Maier", "rallentamento psicomotorio" e "sonno" della HAMD₁₇, le scale CGI-S, PGI-I e VAS dolore.

L'analisi dell'efficacia è stata effettuata con tre modalità diverse: su tutti gli studi raggruppati, sugli studi nei quali il trattamento con duloxetina si è associato a un andamento positivo della misura primaria di efficacia (6 studi), e sugli studi che hanno valutato l'efficacia della duloxetina al dosaggio di 60 mg/die, approvato dalla *Food and Drug Administration* (FDA), vs. placebo (2 studi).

La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I sintomi melanconici erano presenti nel 67,1% dei pazienti totali (n = 1571), dei quali il 69,5% erano donne.

In tutti gli studi non sono emerse interazioni significative tra tipo di trattamento e presenza/assenza di sintomi melanconici. In tutti gli studi la duloxetina si è dimostrata superiore al placebo per quanto riguarda l'abbattimento dei punteggi delle scale HAMD₁₇, CGI-S e PGI-I (p $\leq 0,001$, analisi LOCF). Nei 6 studi in cui la duloxetina è stata comparata con paroxetina o fluoxetina non sono emerse differenze significative nei punteggi delle scale HAMD₁₇, CGI-S e PGI-I rispetto alla modalità di trattamento o interazione tra tipo di trattamento e presenza/assenza di sintomi melanconici. Nei 2 studi che hanno valutato l'efficacia della duloxetina al dosaggio di 60 mg/die sono emerse differenze significative rispetto al placebo per quanto riguarda i punteggi delle scale HAMD₁₇, CGI-S e PGI-I (tutte p < 0,001), della scala VAS per il dolore (p = 0,002) e delle sottoscale "Maier" e "rallentamento psicomotorio" (entrambe p < 0,001). L'analisi MMRM ha evidenziato una maggiore probabilità di risposta nei pazienti con sintomi melanconici trattati con duloxetina al dosaggio di 60 mg/die rispetto al placebo (74,7% vs. 42,2%; p < 0,001) e di remissione (44,4% vs. 24,7%; p = 0,02). L'analisi LOCF relativa ai tassi di risposta (p = 0,032) e remissione (p = 0,002) ha ugualmente messo in luce la maggiore efficacia della duloxetina a 60 mg/die rispetto a placebo.

Mallinckrodt et al.³⁴ hanno valutato l'efficacia della duloxetina a dosaggi di 40-60 mg/die rispetto a placebo in 2 coppie di 2 studi (di questi i dati relativi agli studi 1, 2 e 4 sono già stati pubblicati^{28 29 32}, utilizzando come misura di efficacia primaria il punteggio totale della scala HAMD₁₇, e come misure secondarie i punteggi delle sottoscale della HAMD₁₇, quelli delle scale CGI-S, PGI-I e VAS dolore. In particolare, negli studi 1 e 2 sono stati somministrati duloxetina al dosaggio di 60 mg/die (n = 123 + 128) e placebo (n = 122 + 139) per 9 settimane, mentre negli studi 3 e 4 sono stati somministrati duloxetina al dosaggio di 40 mg/die (n = 91 + 86) e placebo (n = 90 + 89) per 8 settimane.

Negli studi 1 e 2 l'abbattimento medio del punteggio totale della HAMD₁₇ è stato significativamente mag-

giore nei gruppi trattati con duloxetina a 60 mg/die (p < 0,001 e p = 0,024) rispetto a quelli trattati con placebo. Nei gruppi trattati con duloxetina a 40 mg/die l'abbattimento medio del punteggio totale della HAMD₁₇ è stato significativamente maggiore rispetto a placebo solo in uno studio (studio 4: p = 0,034). Le probabilità di remissione nei pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 60 mg/die sono state di 44,2% nello studio 1 (p < 0,001 vs. placebo), di 43% nello studio 2 (non significativo vs. placebo), di 27,2% nello studio 3 (non significativo vs. placebo), e di 36,1% nello studio 4 (non significativo vs. placebo).

Gli studi passati in rassegna mettono in evidenza l'efficacia della duloxetina nel trattamento del disturbo depressivo maggiore in pazienti adulti durante la fase acuta di malattia. In tali studi, della durata di 8-9 settimane, è stato possibile rilevare, nel complesso, dei miglioramenti significativi in pazienti trattati con duloxetina rispetto a placebo per quanto riguarda una serie di indicatori specifici per la depressione, come il punteggio totale e quelli delle sottoscale della scala HAMD₁₇, quelli delle scale MADRS e CGI-S, nonché in scale di valutazione dei sintomi dolorosi come la VAS dolore. Negli stessi studi, in molti casi, i miglioramenti osservati nella terapia con duloxetina sono stati comparabili a quelli osservati con SSRI quali fluoxetina o paroxetina.

Efficacia a lungo termine da studi controllati e in aperto (> 9 settimane)

Raskin et al.³⁵ hanno valutato l'efficacia della duloxetina a dosaggio variabile tra 80 e 120 mg/die in uno studio multicentrico in aperto singolo braccio della durata di 52 settimane in una casistica di 1279 pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore. Criterio di inclusione era un punteggio ≥ 3 alle prime 2 visite. Misure di efficacia dello studio sono stati i punteggi delle scale CGI-S e PGI. Al *baseline* e alle settimane 6, 28 e 52 sono state somministrate le seguenti scale: HAMD₁₇, *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) e SDS. La risposta alla terapia è stata definita come una riduzione $\geq 50\%$ del punteggio totale della HAMD₁₇ dal basale al termine dello studio, mentre la remissione come un punteggio totale ≤ 7 alla fine dello studio. Il punteggio medio al basale della HAMD₁₇ è stato di 22,46, quello della BDI-II di 33,67, e quello della CGI-S di 4,57. Di questi pazienti, 553 (43,2%) hanno completato lo studio, mentre 217 (17%) lo hanno interrotto a causa di effetti collaterali. Le modifiche dei punteggi di tutte le scale di valutazione rispetto al basale sono risultate significative a ognuna delle 3 misurazioni (p < 0,001). All'analisi MMRM, le probabilità di risposta sono state di 62,9% (6 settimane), 84,3% (28 settimane) e 89,1% (52 settimane), mentre le rispettive probabilità di remissione sono state di

50,8, 75,6 e 81,8%. All'analisi LOCF i tassi di risposta e remissione alla fine dello studio sono stati del 71 e del 60%.

Detke et al., a partenza da uno studio in acuto³¹, hanno valutato in una fase di prosecuzione l'efficacia a lungo termine del trattamento con duloxetine. I pazienti che durante la fase in acuto della durata di 8 settimane erano andati incontro a un abbattimento del punteggio iniziale della HAMD₁₇ $\geq 30\%$ sono stati arruolati per una valutazione della durata di 6 mesi, per un totale di 273 pazienti (dai 318 di partenza). Le misure di efficacia sono state le stesse dello studio in acuto, e i pazienti hanno continuato ad assumere gli stessi farmaci assunti nella prima fase in un regime di doppio cieco. Al termine dello studio, i pazienti trattati con duloxetine ai dosaggi di 80 mg/die (n = 70) e 120 mg/die (n = 75) e quelli trattati con paroxetina al dosaggio di 20 mg/die (n = 70) hanno riportato dei miglioramenti significativi nei punteggi delle scale HAMD₁₇, MADRS, HAM-A, CGI-S e PGI-I (p non dichiarata), mentre i pazienti assegnati a placebo hanno manifestato un miglioramento significativo nelle scale HAM-A e PGI-I (p non dichiarata). Il gruppo trattato con duloxetine a 120 mg/die ha riportato inoltre un miglioramento significativo nel punteggio dell'item "dolore" della scala SSI dal *baseline* al termine dello studio (p = 0,034).

Attraverso l'analisi della sopravvivenza secondo il modello di Kaplan-Meier è stato valutato il tempo di "perdita della risposta", ossia il numero di giorni dalla settimana 8 della fase acuta alla valutazione in cui il punteggio totale della HAMD₁₇ non avesse più mostrato un abbattimento $\geq 30\%$ del punteggio al basale. I pazienti assegnati a duloxetine ai dosaggi di 80 mg/die (p = 0,002) e 120 mg/die (p = 0,018), e quelli assegnati a paroxetina a 20 mg/die (p = 0,002) sono andati incontro a un tempo significativamente maggiore in confronto a placebo prima di manifestare una perdita di risposta. Nei pazienti in cui era stata rilevata una perdita di risposta la mediana del tempo prima della perdita di risposta è risultata essere di 63 giorni nel gruppo trattato con duloxetine a 80 mg/die, di 77 giorni nei gruppi trattati con paroxetina a 80 mg/die, di 83,5 giorni nel gruppo di pazienti trattati con placebo, e infine di 84 giorni nel gruppo trattato con duloxetine a 120 mg/die.

Perahia et al.³⁶ hanno valutato il tempo prima di una ricaduta in pazienti trattati con duloxetine confrontati con placebo. Lo studio, randomizzato in doppio cieco, ha previsto l'arruolamento di pazienti che avevano risposto a un trattamento in acuto di 12 settimane con duloxetine a 60 mg/die, con assegnazione a un gruppo trattato con duloxetine a 60 mg/die (n = 136) o placebo (n = 142) per 26 settimane. La definizione di risposta, prerequisito necessario per l'arruolamento, è stata formulata in base a un punteggio della HAMD₁₇ ≤ 9 , un punteggio della CGI-S ≤ 2 , e al non soddisfacimento dei criteri per un disturbo depressivo maggiore

nelle settimane 10 e 12 della fase acuta. La valutazione dell'efficacia è stata formulata in base al tempo dall'inizio dell'assegnazione ai due gruppi prima di una ricaduta. La valutazione delle ricadute è stata formulata in base a un aumento del punteggio della CGI-S ≥ 2 rispetto alla fine del periodo in acuto e al soddisfacimento dei criteri del modulo "depressione" della MINI in 2 visite consecutive. Misure secondarie di efficacia sono state il punteggio totale e quelli delle sottoscale della HAMD₁₇, i punteggi delle scale CGI-S, PGI-I, quello dei sintomi dolorosi della sottoscala somatica del *Symptom Questionnaire* (SQ-SS), VAS dolore, QLDS, e SDS.

I pazienti trattati con duloxetine hanno impiegato un tempo maggiore prima di andare incontro a ricaduta rispetto a quelli assegnati a placebo (curva di sopravvivenza di Kaplan-Meier, *log-rank test*; p = 0,004). Alla fine dello studio la probabilità di ricaduta è stata del 38,3% nel gruppo trattato con placebo, e del 19,7% in quello trattato con duloxetine. La differenza nel numero di pazienti ricaduti nei due gruppi (39 [28,5%] per il gruppo del placebo, 23 [17,4%] per il gruppo della duloxetine) è risultata significativa (p $\leq 0,05$). Durante il periodo di trattamento di 26 settimane i pazienti assegnati a duloxetine sono andati incontro a un minore peggioramento dei sintomi depressivi, valutati con la HAMD₁₇, rispetto a quelli assegnati a placebo (p < 0,01). Ugualmente, sono emerse differenze significative in favore del gruppo della duloxetine dall'inizio del periodo di 26 settimane anche per quanto riguarda il peggioramento dei punteggi delle sottoscale della HAMD₁₇ (tutte, p < 0,001), delle scale CGI-S (p < 0,001), SQ-SS (p < 0,001), QLDS (p < 0,01), SDS (p < 0,001), PGI-I (p < 0,001), e infine delle sottoscale VAS "cefalea" (p < 0,005), "dolore alla schiena" (p < 0,05), "dolore alle spalle" (p < 0,001), "interferenza con vita quotidiana" (p < 0,005), "durata del dolore quando sveglia" (p < 0,005).

I dati presenti in letteratura sul trattamento a lungo termine della duloxetine permettono di osservarne l'efficacia comparata a placebo per periodi di tempo di poco superiori ai 6 mesi.

L'unico studio che ha valutato l'efficacia della duloxetine in periodi di tempo più lunghi (fino a 52 settimane) è uno studio in aperto. L'assenza di studi con comparatori attivi offre prove di evidenza meno robuste sull'efficacia della duloxetine nel lungo termine rispetto a quella di altri farmaci utilizzati nella terapia della depressione.

Efficacia nell'anziano

Wohlsch et al.³⁷ hanno condotto un'analisi dei dati da uno studio in aperto di Raskin et al.³⁵ per valutare l'efficacia della duloxetine in 101 pazienti di età ≥ 65 anni con una diagnosi di disturbo depressivo mag-

giore. Tra questi pazienti, i punteggi medi al basale delle scale sono stati di 21,8 per la HAMD₁₇, 29,5 per la BDI-II e 4,51 per la CGI-S. Il dosaggio iniziale di duloxetina è stato di 40 mg/die, diminuito fino a 20 mg/die o aumentato a 60 mg/die dopo la prima settimana in base a efficacia e tollerabilità. I cambiamenti medi dal basale nei punteggi totali delle scale CGI-S e PGI-I sono risultati significativi dalla prima settimana in poi ($p < 0,001$), mentre i cambiamenti medi dal basale del punteggio totale della HAMD₁₇, dei punteggi delle sottoscale della HAMD₁₇, quelli delle scale BDI-II e SDS sono risultati significativi alle settimane 6, 28 e 52 ($p < 0,001$). Ventisette pazienti (26,7%) hanno manifestato effetti collaterali tali da portarli alla sospensione della terapia.

Nelson et al.³⁸ hanno valutato l'efficacia della duloxetina conducendo un'analisi dei dati da due studi randomizzati in doppio cieco vs. placebo di Detke et al.^{23,24}, e la tollerabilità dai suddetti e da altri quattro studi randomizzati in doppio cieco vs. placebo di Goldstein²⁵ e Nemeroff¹² con dosaggi compresi tra 40 e 120 mg/die su pazienti di età ≥ 55 anni. Per quanto riguarda l'efficacia, i pazienti sono stati trattati con duloxetina al dosaggio di 60 mg/die ($n = 47$) e placebo ($n = 43$) per 9 settimane. La misura primaria di efficacia è stata il punteggio totale della scala HAMD₁₇, mentre i punteggi delle sottoscale "ansia", "Maier", "fattore centrale", "rallentamento psicomotorio", "sonno" della HAMD₁₇ e i punteggi delle scale CGI-S, VAS dolore, PGI-I, sono stati utilizzati come misure secondarie di efficacia. La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. I pazienti trattati con duloxetina hanno manifestato un miglioramento dal basale al termine dello studio del punteggio totale della HAMD₁₇ significativamente maggiore rispetto a quello del gruppo assegnato a placebo ($p = 0,014$). I pazienti trattati con duloxetina hanno manifestato inoltre una maggiore probabilità di remissione rispetto a quelli assegnati a placebo (44,1% vs. 16,1%; $p = 0,033$, analisi MMRM). La probabilità di remissione è risultata maggiore nel gruppo trattato con duloxetina rispetto al placebo (52,8% vs. 28%; $p = 0,052$, analisi MMRM). Ancora, i pazienti trattati con duloxetina hanno manifestato un miglioramento dal basale al termine dello studio dei punteggi delle sottoscale della HAMD₁₇ "fattore centrale" ($p = 0,006$), "Maier" ($p = 0,017$), "rallentamento psicomotorio" ($p = 0,027$), del punteggio della scala PGI-I ($p = 0,016$), del punteggio totale ($p = 0,039$) e delle sottoscale "dolore alla schiena" (0,004) e "durata del dolore quando sveglia" ($p = 0,015$) della VAS dolore significativamente maggiori rispetto a quello del gruppo assegnato a placebo.

I dati sulla tollerabilità sono stati valutati su un campione assegnato a duloxetina a dosaggi compresi tra

40 e 120 mg/die ($n = 119$) rispetto a placebo ($n = 90$) per 8-9 settimane. I tassi di sospensione dell'assunzione della terapia a causa di eventi avversi sono stati significativamente maggiori nel gruppo trattato con duloxetina rispetto al placebo (21% vs. 6,7%; $p = 0,005$). I punteggi medi di modifiche della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca dal basale alla fine dello studio non sono risultati significativamente differenti nei due studi, come per quanto riguarda modifiche dei valori di laboratorio; un peggioramento significativo della capacità di raggiungere l'orgasmo (item 4 della scala ASEX [Arizona Sexual Experiences Scale]) è stato riscontrato nel gruppo trattato con duloxetina rispetto a quello assegnato a placebo ($p = 0,039$), mentre una modifica significativa del peso corporeo (perdita media di 0,46 kg; $p = 0,004$) è stata riscontrata in pazienti trattati con duloxetina rispetto a quelli assegnati a placebo (aumento medio di 0,18 kg).

Raskin et al.³⁹ hanno valutato l'efficacia della duloxetina su sintomi depressivi e cognitivi e sul dolore al dosaggio di 60 mg/die ($n = 207$) in uno studio randomizzato in doppio cieco di confronto con placebo ($n = 104$) della durata di 8 settimane su pazienti di età ≥ 65 anni. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri per un episodio depressivo maggiore secondo il DSM-IV-TR. La misura primaria di efficacia è stato il punteggio ottenuto da 4 test cognitivi (*Verbal Learning and Recall Test, Symbol Digit Substitution Test, Two-Digit Cancellation Test e Letter-Number Sequencing Test*), valutati al basale e alla fine dello studio. Misure secondarie di efficacia sono state i punteggi totali delle scale *Geriatric Depression Scale (GDS)*, *HAM-D₁₇*, *VAS dolore e CGI-S*, somministrate a ogni visita. La definizione della risposta clinica è stata basata su una diminuzione $\geq 50\%$ del punteggio della HAMD₁₇ dal basale, mentre quella della remissione è stata basata su un punteggio totale ≤ 7 alla HAMD₁₇ al termine dello studio. La valutazione della tollerabilità è stata effettuata attraverso la segnalazione di eventi avversi, il monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca in piedi, e la misurazione del peso corporeo.

I pazienti trattati con duloxetina hanno mostrato dal basale alla fine dello studio un miglioramento significativo della *performance* ai test cognitivi rispetto a quelli assegnati a placebo ($p < 0,02$ [LSMC]), e un miglioramento significativo nei punteggi delle scale *GDS* ($p \leq 0,001$ [LSMC]), *HAM-D₁₇* ($p < 0,001$ [LSMC]), *CGI-S* ($p < 0,001$ [LSMC]), e in quelli delle sottoscale della VAS "dolore alla schiena" ($p < 0,01$ [LSMC]) e "durata del dolore quando sveglia" ($p < 0,05$ [LSMC]). Il tasso di interruzione del trattamento per mancanza di efficacia è stato significativamente maggiore nel gruppo trattato con placebo rispetto a quello trattato con duloxetina (9,6% vs. 2,9%; $p < 0,03$). Non sono emerse differenze significative nel

tasso di interruzione del trattamento a causa di eventi avversi nei due gruppi (9,7% nel gruppo assegnato a duloxetina vs. 8,7% nel gruppo assegnato a placebo), né per quanto riguarda le modifiche dal basale nella pressione arteriosa o nella frequenza cardiaca. I pazienti trattati con duloxetina hanno manifestato una perdita di peso (-0,73 kg vs. -0,13 kg; $p = 0,009$) incidenza di secchezza delle fauci (14,5% vs. 1,9%; $p < 0,001$), nausea (12,6% vs. 3,8%; $p < 0,02$) e diarrea (8,2% vs. 1,9%; $p < 0,05$) significativamente maggiori riscontrati nel gruppo assegnato a placebo.

Gli studi passati in rassegna segnalano una maggiore efficacia della duloxetina rispetto al placebo anche nella popolazione anziana, sia per quanto riguarda l'abbattimento dei punteggi di scale di valutazione come HAMD₁₇, CGI-S, PGI-I, sia per quanto riguarda la *performance* cognitiva dei soggetti. In tali studi, d'altra parte, il profilo di tollerabilità del farmaco si è mantenuto accettabile, in particolare per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari.

Tollerabilità clinica della duloxetina

Due studi hanno posto particolare attenzione alla tollerabilità clinica della paroxetina nel trattamento del disturbo depressivo maggiore. I dati relativi all'incidenza degli effetti collaterali più comuni in due studi di confronto di duloxetina a dosaggi compresi tra 40 e 120 mg/die con placebo^{12,40} sono riportati in Tabella V. Nel lavoro di Nemeroff¹² sono stati valutati i dati di tollerabilità raggruppati da 7 studi della durata di 8-

14 settimane, dove 1755 pazienti sono stati assegnati con procedura di randomizzazione e doppio cieco a duloxetina a dosaggi compresi tra 40 e 120 mg/die, fluoxetina a 20 mg/die, paroxetina a 20 mg/die e placebo. Nello studio il tasso di uscita dallo studio a causa di eventi avversi è stato, nei pazienti trattati con duloxetina significativamente maggiore rispetto a quello dei pazienti trattati con placebo (14,6% vs. 5%; $p < 0,001$); non sono emerse differenze significative rispetto al tasso di uscita dallo studio in pazienti trattati con duloxetina vs. fluoxetina o paroxetina. Gli unici eventi avversi responsabili dell'interruzione del trattamento nel caso della duloxetina confrontata con placebo sono stati la nausea (2,4% vs. 0,3%; $p < 0,001$) e le vertigini (1,1% vs. 0,1%; $p = 0,019$). Ancora, nello studio non sono emerse differenze significative rispetto alla gravità degli effetti collaterali dal confronto tra duloxetina e placebo ($p = 0,793$).

Nello studio di Hudson⁴⁰ sono stati raggruppati dati di tollerabilità da 8 studi precedentemente pubblicati^{23-25,27} e non pubblicati, della durata di 8-9 settimane (tutti gli studi) con successiva valutazione al *follow-up* per altre 26 settimane (2 studi), per un totale 1139 pazienti trattati con duloxetina ai dosaggi di 40-120 mg/die vs. 777 pazienti trattati con placebo il tasso di uscita dallo studio nei pazienti trattati con duloxetina è risultato significativamente maggiore rispetto a quelli trattati con placebo (9,7% vs. 4,2%; $p < 0,001$). Nello studio, il tasso di abbandono dei pazienti per mancanza di efficacia della terapia è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con duloxetina rispetto a quello assegnato a placebo (4% vs. 11,8%; $p < 0,001$). Similmente, la percen-

Tab. V. Eventi avversi durante trattamento con duloxetina (%). *Adverse events during treatment with duloxetine (%)*.

	Studio					
	Nemeroff et al. ¹² (n = 1755)			Hudson et al. ⁴⁰ (n = 1916)		
	Duloxetina (40-120 mg/ die)	Placebo	p vs. placebo	Duloxetina (40-120 mg/ die)	Placebo	p vs. placebo
Nausea	21,8	6,9	< 0,001	19,9	6,9	< 0,001
Secchezza delle fauci	16,1	6,5	< 0,001	14,6	6,3	< 0,001
Affaticamento	11,0	4,6	< 0,001	8,3	3,7	< 0,001
Insonnia	10,9	5,7	< 0,001	9,9	6,0	0,002
Vertigini	10,7	5,3	< 0,001	8,9	4,8	< 0,001
Costipazione	10,6	3,7	< 0,001	11,4	4,0	< 0,001
Diarrea	8,9	6,2	< 0,001	7,7	5,5	0,065
Sonnolenza	7,8	2,9	< 0,001	7,1	2,7	< 0,001
Diminuzione dell'appetito	6,5	2,1	< 0,001	5,9	1,9	< 0,001
Aumento della sudorazione	5,4	1,5	< 0,001	6,1	1,5	< 0,001

tuale di pazienti persi al *follow-up* è stata inferiore con duloxetina rispetto a placebo (3% vs. 5,4%; $p = 0,009$). L'incidenza di eventi avversi riscontrati nel trattamento con duloxetina non è più alta di quella rilevata con gli SSRI. Il tasso di interruzione della terapia a causa di eventi avversi da parte di pazienti trattati con duloxetina, come emerso da entrambi gli studi, è sovrapponibile a quello riscontrato con fluoxetina e paroxetina. Dal confronto con la letteratura, il tasso di interruzione non è maggiore di quello degli SSRI (14,9%), e minore di quello dei TCA (19,0%)⁴¹. Degno di nota è d'altra parte il differente (più favorevole nella duloxetina, rispetto al placebo) tasso di interruzione legato alla non percezione di effetti benefici indotti dalla terapia.

EFFETTI GASTROENTERICI

Greist et al.⁴² in un lavoro di analisi di dati raggruppati da 8 studi clinici sulla duloxetina in pazienti depressi hanno valutato la tollerabilità del trattamento con duloxetina ai dosaggi di 40 mg/die ($n = 177$), 60 mg/die ($n = 251$), 80 mg/die ($n = 363$), 120 mg/die ($n = 348$), confrontato con placebo ($n = 777$), paroxetina al dosaggio di 20 mg/die ($n = 359$) e fluoxetina al dosaggio di 20 mg/die ($n = 70$). Nel lavoro la nausea è risultata essere l'effetto collaterale più frequentemente riportato (19,9% dei pazienti trattati con duloxetina vs. il 6,9% dei pazienti trattati con placebo; $p < 0,001$). La maggior parte degli episodi di nausea associati con il trattamento con duloxetina è stata di entità lieve o moderata. La mediana del tempo dall'inizio dello sviluppo della nausea è stata di 1 giorno (11 giorni per il placebo), mentre la mediana della durata della nausea è stata di 7 giorni (6 giorni per il placebo). La sospensione del trattamento a causa dell'insorgenza della nausea è stata più frequente in pazienti trattati con duloxetina rispetto a quelli trattati con placebo (1,4% vs. 0,1%; $p = 0,002$). Ancora, l'analisi dei dati emersi dagli studi di confronto con paroxetina ha messo in luce l'assenza di differenze significative tra pazienti trattati con duloxetina a dosaggi compresi tra 40 e 120 mg/die rispetto a quelli trattati con paroxetina 20 mg/die relativamente allo sviluppo della nausea come evento avverso (14,4% vs. 12%). Ugualmente, non sono emerse differenze significative rispetto alla frequenza dello sviluppo di nausea in pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 120 mg/die e fluoxetina al dosaggio di 20 mg/die (17,1% vs. 15,7%; p non dichiarata). I tassi di interruzione del trattamento a causa dello sviluppo della nausea come evento avverso sono stati simili in pazienti trattati con duloxetina a dosaggio compreso tra i 40 e i 120 mg/die e paroxetina al dosaggio di 20 mg/die (1,5% vs. 0,8%; p non dichiarata) e duloxetina al dosaggio di 120 mg rispetto a pazienti trattati con fluoxetina al dosaggio di 20 mg/die (2% vs. 0%; p non dichiarata).

Nello studio, la sospensione brusca del trattamento si è associata allo sviluppo di nausea nel 5,9% dei pazienti trattati con duloxetina e nello 0,3% dei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$).

Lo studio ha valutato anche lo sviluppo di nausea nel trattamento a lungo termine ove il confronto rispetto alla frequenza della nausea in pazienti trattati con duloxetina ai dosaggi di 80 e 120 mg/die è risultata essere simile a quella di quelli trattati con placebo (2,1 e 1,3% vs. 1,6%); ancora, il tasso di sospensione della terapia a causa della nausea nei tre gruppi è stato simile (0 e 1,6% vs. 0%; p non dichiarata).

Nello studio preso in esame è possibile notare come l'effetto collaterale più frequentemente riportato, la nausea, sia raramente di grave intensità e tenda a manifestarsi e a risolversi spontaneamente nei primi giorni di trattamento, per poi, nel trattamento a lungo termine, manifestarsi con frequenza simile a quella rilevata nel placebo. La frequenza e l'intensità della nausea sono risultati simili nella duloxetina, anche a dosaggi sostenuti (fino a 120 mg/die) rispetto a quelle riscontrate in dosi medio-basse di fluoxetina e paroxetina, e la frequenza della nausea è comunque non maggiore di quella rilevata in corso di trattamento con altri SSRI come sertralina (21-30% dei casi), o SNRI come venlafaxina (31-43%)⁴³.

EFFETTI CARDIOVASCOLARI

Nello studio di Nemeroff¹², il trattamento a breve termine (8-9 settimane) con duloxetina si è associato a un aumento significativo, confrontato con placebo, dell'incidenza di rialzi pressori sistolici (6,9% vs. 3,3%; $p = 0,03$) e diastolici (4,4% vs. 2,3%; $p = 0,027$). L'aumento medio di pressione sistolica e diastolica, misurate in posizione supina, è stato di 1,5 mmHg per entrambi i valori. L'incidenza di aumenti pressori sostenuti (in almeno 3 valutazioni consecutive) nei pazienti trattati con duloxetina non è risultata statisticamente significativa rispetto a quella rilevata in pazienti trattati con placebo (pressione sistolica: $p = 0,395$; pressione diastolica: $p = 1,00$). Nello studio, il gruppo trattato con duloxetina ha manifestato un aumento medio trascurabile della frequenza cardiaca, pari a 1,5 battiti/minuto, mentre il gruppo assegnato a placebo ha presentato una diminuzione media di 0,5 battiti/minuto. La frequenza di aumenti del QTc (≥ 30 msec) sono state, nei due gruppi, del 4,2% (duloxetina) e 5,3% (placebo).

Nello studio di Hudson et al.⁴⁰, a breve termine (8-9 settimane) il trattamento con duloxetina si è associato a un aumento medio significativo, confrontato con placebo, della pressione arteriosa sistolica (+0,8 mmHg vs. -1,4 mmHg; $p < 0,001$), mentre le differenze di pressione diastolica sono risultate non significative (+0,9 mmHg vs. +0,4 mmHg; $p = 0,099$). Anche in questo caso, la differenza riscontrata nei pazienti trattati con duloxetina rispetto a placebo relativamen-

te all'aumento della frequenza cardiaca, seppur significativa (+1,4 battiti/minuto vs. -0,6 battiti/minuto; $p < 0,001$), è risultato clinicamente trascurabile.

Per quanto riguarda il lungo termine, nello studio di Hudson, in un periodo di tempo di 26 settimane, nei pazienti trattati con duloxetina l'aumento pressorio arterioso sistolico e diastolico è stato in entrambi i casi $\leq 1,5$ mmHg e non significativo se confrontato con placebo. Nello studio, l'aumento della frequenza cardiaca media in pazienti trattati con duloxetina è risultato non significativamente maggiore rispetto a placebo.

Detke et al.³¹, nella fase di prosecuzione del loro studio fino a 6 mesi, non hanno rilevato differenze significative dal termine della fase acuta alla fine della fase di prosecuzione in pazienti trattati con duloxetina per quanto riguarda pressione sistolica o diastolica, o frequenza cardiaca. Gli autori non segnalano alcun caso di aumenti sostenuti della pressione arteriosa in pazienti trattati a duloxetina ai dosaggi di 80 o 120 mg/die. Nello studio in questione non sono stati inoltre rilevati cambiamenti significativi nell'intervallo QTc o in altre misure elettrocardiografiche.

Ugualmente, nella fase a lungo termine dello studio di Raskin et al.³⁵, fino a 52 settimane, non sono emersi cambiamenti significativi nell'intervallo QTc o in altre misure elettrocardiografiche.

Il profilo di tollerabilità cardiovascolare della duloxetina a breve termine, dagli studi analizzati, sembra essere accettabile: l'aumento pressorio riscontrato rispetto al placebo è in alcuni casi non significativo e, quando significativo, spesso occasionale e non sostenuto. Ugualmente, le modifiche della frequenza cardiaca sono di rilevanza clinica modesta, attestandosi a meno di 2 battiti/minuto. Nel lungo termine, i pazienti trattati con duloxetina non sembrano sviluppare aumenti pressori differenti da quelli trattati con placebo, e non sono rilevabili alterazioni del QTc degne di nota.

EFFETTI SUL PESO CORPOREO

Dallo studio di Nemeroff¹² emerge uno scarso effetto della duloxetina sul peso corporeo, con un aumento medio di 0,54 kg in un periodo compreso tra 8 e 12 settimane, tuttavia significativo se confrontato con quello riscontrato con placebo (0,25 kg, $p < 0,001$).

Nella fase in acuto (8-9 settimane) dello studio di Hudson⁴⁰, il cambiamento medio del peso corporeo nei pazienti trattati con duloxetina è stato di -0,546 kg, rispetto a un aumento medio di 0,23 kg nei pazienti trattati con placebo ($p < 0,001$). Alla fine del periodo di trattamento a lungo termine rispetto al basale (34 settimane), è stato possibile rilevare un aumento medio di 0,8 kg in pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 80 mg/die e di 1,0 kg in pazienti trattati con duloxetina al dosaggio di 120 mg/die (entrambi non significativi rispetto a placebo).

Detke et al.³¹, nella fase di trattamento acuta di 8 settimane del loro studio, non hanno rilevato cambiamenti significativi relativamente al peso corporeo in pazienti trattati con duloxetina a dosaggi di 80 e 120 mg/die. Nello stesso studio, nella fase di prosecuzione della durata di 6 mesi, sono stati rilevati cambiamenti significativi rispetto al basale per quanto riguarda l'aumento di peso (1,4 kg al dosaggio di 80 mg/die, $p < 0,001$; 1,9 kg al dosaggio di 120 mg, $p < 0,001$).

Nel complesso, gli effetti della duloxetina sul peso corporeo, sia nel breve (cambiamento medio compreso tra -0,546 e +0,54 kg) sia nel lungo termine (fino a 1,9 kg), sono risultati discordanti, di significatività dubbia rispetto a placebo, e in ogni caso di entità modesta.

EFFETTI SESSUALI

Negli studi presi in esame, gli effetti sessuali nella maggior parte dei casi sono stati valutati utilizzando l'*Arizona Sexual Experiences Scale* (ASEX), una scala di valutazione autosomministrata che analizza l'intensità del desiderio sessuale, il grado di lubrificazione vaginale nelle donne, la capacità di avere e mantenere un'erezione negli uomini, la facilità nel raggiungere l'orgasmo e il grado di soddisfazione relativo a quest'ultimo.

Nello studio di Nemeroff¹², non sono emerse differenze significative rispetto al cambiamento medio del punteggio totale della ASEX in pazienti trattati con duloxetina rispetto a placebo. Il tasso di incidenza di effetti collaterali di tipo sessuale è risultato basso, con diminuzione della libido nel 3,1% dei pazienti trattati con duloxetina (0,7% placebo, $p < 0,001$), differenze non significative per quanto riguarda perdita della libido (0,2% vs. 0,1%, $p = 1,00$), e un'incidenza del 3,7% nei maschi e del 2,3% nelle femmine relativamente all'anorgasmia ($p < 0,01$ vs. placebo).

Nello studio di Hudson⁴⁰, all'incirca il 60% dei pazienti soddisfacevano i criteri secondo la ASEX⁴⁴ per disfunzioni sessuali al basale. In pazienti senza disfunzioni sessuali al basale, l'incidenza di tali eventi nella fase acuta del trattamento è risultata significativamente maggiore nei pazienti trattati con duloxetina rispetto al placebo (46,4% vs. 28,8%, $p = 0,007$). Non sono emerse d'altra parte differenze significative relative all'incidenza di disfunzioni sessuali nella fase a lungo termine (fino a 34 settimane) nei due gruppi (39,4% vs. 35,3%, $p = 0,677$). Nei pazienti con disfunzioni sessuali al basale, il tasso di risoluzione di tali problematiche è risultato simile, nella fase acuta, tra i due gruppi (34,9% vs. 29,9%, $p = 0,253$). Il tasso di incidenza di effetti collaterali di tipo sessuale in pazienti trattati con duloxetina è stato il seguente: disfunzione erettile 4,2% (0,8% placebo, $p = 0,013$), eiaculazione ritardata 2,6% (placebo 0,8%, $p = 0,138$), diminuzione della libido 2,5% (placebo 0,5%, $p < 0,001$), anorgasmia 2,2% (placebo 0,0%,

$p < 0,001$), disturbi nell'eiaculazione 2,1% (placebo 0,4%, $p = 0,096$), fallimento nell'eiaculazione 1,3% (placebo 0,4%, $p = 0,411$), anomalie nell'orgasmo 0,6% (placebo 0,5%, $p = 1,00$), aumento della libido 0,2% (placebo 0,0%, $p = 0,518$).

L'incidenza di disfunzioni sessuali durante il trattamento in acuto con duloxetina sembra essere in alcuni casi maggiore rispetto a quello con placebo. D'altra parte, negli studi che hanno valutato il trattamento a lungo termine fino a 34 settimane, l'incidenza di disfunzioni sessuali associata a terapia con duloxetina non sembra differente rispetto a quella riscontrata con placebo.

Conclusioni

Secondo dati emersi dall'evidenza oggetto di questo studio, la duloxetina sembra essere un farmaco ben tollerato ed efficace nel trattamento del disturbo depressivo maggiore.

In tutti gli studi a breve termine esaminati è stato possibile osservare delle differenze significative negli indici di risposta principali o secondari rispetto al trattamento con placebo. In molti studi sono stati inoltre osservati tassi di risposta e remissione significativamente maggiori rispetto a quelli associati al placebo. Dai vari studi è emersa infine un'efficacia maggiore di quella del placebo nel controllo dei sintomi dolorosi. Tale dato conferma l'ipotesi che farmaci attivi su entrambe le vie, noradrenergica e serotoninergica, possano manifestare un buon controllo sui sintomi

dolorosi presenti in individui affetti da disturbo depressivo maggiore.

Molti degli studi esaminati hanno confrontato l'efficacia della duloxetina, oltre che con placebo, anche con quella di comparatori attivi come gli SSRI fluoxetina e paroxetina. In tali casi, l'efficacia della duloxetina è risultata paragonabile a questi ultimi.

Il disturbo depressivo maggiore è una condizione cronica che necessita di un trattamento adeguato a lungo termine per prevenire, in molti casi, rischi di remissione e ricorrenza⁴⁵⁻⁴⁶. Le evidenze di efficacia emerse dal trattamento a lungo termine con duloxetina (fino a 52 settimane), rilevabili soltanto tramite studi di confronto con placebo o in aperto sono, sebbene positive, meno robuste di quelle in acuto, e sarebbe utile un confronto diretto con farmaci di comprovata efficacia nel controllo a lungo termine della sintomatologia depressiva.

Il profilo di sicurezza e tollerabilità della duloxetina, in base agli studi presi in oggetto, è buono, e sostanzialmente sovrapponibile agli SSRI, attualmente farmaci di prima scelta nella terapia della depressione.

I dati emersi dalla letteratura, relativamente all'efficacia e alla tollerabilità della duloxetina, uniti all'evidenza che la duplice azione, noradrenergica e serotoninergica, da parte di farmaci antidepressivi, sia un fattore associato a maggiori tassi di risposta e remissione, portano a ritenere, in conclusione, che il farmaco in questione possa essere una valida terapia di prima scelta nel disturbo depressivo maggiore, sebbene siano auspicabili, nel lungo termine, ulteriori prove di efficacia.

Bibliografia

- Tran PV, Bymaster FP, McNamara RK, Potter WZ. *Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder*. J Clin Psychopharmacol 2003;23:78-86.
- Fava GA, Grandi S, Zielezny M, Rafanelli C, Canestrari R. *Four-year outcome for behavioral treatment of residual symptoms in major depression*. Am J Psychiatry 1996;153:945-7.
- Miller IW, Keitner GI, Schatzberg AF, Klein DN, Thase ME, Rush 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.
- Nelson JC, Mazure CM, Bowers MB, Jatlow PI. *A preliminary, open study of the combination of fluoxetine and desipramine for rapid treatment of major depression*. Arch Gen Psychiatry 1991;48:303-8.
- Danish University Antidepressant Group. *Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine. A controlled multicenter study*. Psychopharmacology 1986;90:131-8.
- 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.
- Anderson IM. *Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability*. J Affect Disord 2000;58:19-36.
- Rudolph RL. *Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine extended release: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors*. Acta Psychiatr Scand Suppl 2002;(415):24-30.
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. *Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis*. Br J Psychiatry 2002;180:396-40.
- 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.
- Thase EA, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. Br J Psychiatry 1991;178:234-41.
- Nemeroff CB, Schatzberg AF, Goldstein DJ, Detke MJ, Mallinckrodt C, Lu Y, et al. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder*. Psychopharmacol Bull 2002;36:106-32.
- Jones SL. *Descending noradrenergic influences on pain*. Prog Brain Res 1991;88:381-94.
- Fields HL, Heinricher MM, Mason P. *Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits*. Annu Rev Neurosci 1991;14:219-45.
- Stahl S, Briley M. *Understanding pain in depression*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2004;19:S9-13.

- ¹⁶ Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. *Evidence-based data from animal and human experimental studies on pain relief with antidepressants: a structured review*. *Pain Med* 2000;1:310-6.
- ¹⁷ Bymaster FP, Dreshfield-Ahmad LJ, Threlkeld PG, Shaw JL, Thompson L, Nelson LD, 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*. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:871-80.
- ¹⁸ Wong DT, Bymaster FP, Mayle DA, Reid LR, Krushinski JH, Robertson DW. *LY248686, a new inhibitor of serotonin and norepinephrine uptake*. *Neuropsychopharmacology* 1993;8:23-33.
- ¹⁹ Turcotte JE, Debonnel G, de Montigny C, Hébert C, Blier P. *Assessment of the serotonin and norepinephrine reuptake blocking properties of duloxetine in healthy subjects*. *Neuropsychopharmacology* 2001;24:511-21.
- ²⁰ Chalon SA, Granier LA, Vandenhende FR, Bieck PR, Bymaster FP, Joliat MJ, et al. *Duloxetine increases serotonin and norepinephrine availability in healthy subjects: a double-blind, controlled study*. *Neuropsychopharmacology* 2003;28:1685-93.
- ²¹ Sharma A, Goldberg MJ, Cerimele BJ. *Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor*. *J Clin Pharmacol* 2000;40:161-7.
- ²² Lantz RJ, Gillespie TA, Rash TJ, Kuo F, Skinner M, Kuan HY, et al. *Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of duloxetine in healthy human subjects*. *Drug Metab Dispos* 2003;31:1142-50.
- ²³ Hunziker ME, Suehs BT, Bettinger TL, Crismon ML. *Duloxetine hydrochloride: a new dual-acting medication for the treatment of major depressive disorder*. *Clin Ther* 2005;27:1126-43.
- ²⁴ Kuo F, Gillespie TA, Kulanthaivel P, Lantz RJ, Ma TW, Nelson DL, et al. *Synthesis and biological activity of some known and putative duloxetine metabolites*. *Bioorg Med Chem Lett* 2004;14:3481-6.
- ²⁵ Skinner MH, Kuan HY, Pan A, Sathirakul K, Knadler MP, Gonzales CR, et al. *Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers*. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:170-7.
- ²⁶ Skinner MH, Kuan HY, Skerjanec A, Seger ME, Heathman M, O'Brien L, et al. *Effect of age on the pharmacokinetics of duloxetine in women*. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:54-61.
- ²⁷ Suri A, Reddy S, Gonzales C, Knadler MP, Branch RA, Skinner MH. *Duloxetine pharmacokinetics in cirrhotics compared with healthy subjects*. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2005;43:78-84.
- ²⁸ Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, McNamara RK, Demitrack MA. *Duloxetine 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression*. *J Psychiatr Res* 2002;36:383-90.
- ²⁹ Detke MJ, Lu Y, Goldstein DJ, Hayes JR, Demitrack MA. *Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double-blind placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:308-15.
- ³⁰ Goldstein DJ, Mallinckrodt C, Lu Y, Demitrack MA. *Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial*. *J Clin Psychiatry* 2002;63:225-31.
- ³¹ Detke MJ, Wiltse CG, Mallinckrodt CH, McNamara RK, Demitrack MA, Bitter I. *Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo and paroxetine-controlled trial*. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:457-70.
- ³² Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. *Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine*. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:389-99.
- ³³ Mallinckrodt CH, Watkin JG, Liu C, Wohlreich MM, Raskin J. *Duloxetine in the treatment of Major Depressive Disorder: a comparison of efficacy in patients with and without melancholic features*. *BMC Psychiatry* 2005;5:1.
- ³⁴ Mallinckrodt CH, Prakash A, Andorn AC, Watkin JG, Wohlreich MM. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder: a closer look at efficacy and safety data across the approved dose range*. *J Psychiatr Res* 2006;40:337-48.
- ³⁵ Raskin J, Goldstein DJ, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. *Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder*. *J Clin Psychiatry* 2003;64:1237-44.
- ³⁶ Perahia DG, Gilaberte I, Wang F, Wiltse CG, Huckins SA, Clemens JW, et al. *Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: double-blind placebo-controlled study*. *Br J Psychiatry* 2006;188:346-53.
- ³⁷ Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Hay DP. *Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study*. *BMC Geriatr* 2004;4:11.
- ³⁸ Nelson JC, Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Detke MJ, Watkin JG, Kennedy JS. *Duloxetine for the treatment of major depressive disorder in older patients*. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:227-35.
- ³⁹ Raskin J, Wiltse CG, Siegal A, Sheikh J, Xu J, Dinkel JJ, 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.
- ⁴⁰ Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. *Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials*. *Hum Psychopharmacol* 2005;20:327-41.
- ⁴¹ Montgomery SA, Henry J, McDonald G, Dinan T, Lader M, Hindmarch I, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of discontinuation rates*. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:47-53.
- ⁴² Greist J, McNamara RK, Mallinckrodt CH, Rayamajhi JN, Raskin J. *Incidence and duration of antidepressant-induced nausea: duloxetine compared with paroxetine and fluoxetine*. *Clin Ther* 2004;26:1446-55.
- ⁴³ *Physician's Desk Reference*. 56th edition. Montvale: Medical Economics Company 2002.
- ⁴⁴ McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, et al. *The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity*. *J Sex Marital Ther* 2000;26:25-45.
- ⁴⁵ Hirschfeld RM. *Clinical importance of long-term antidepressant treatment*. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;42:S4-8.
- ⁴⁶ Reimherr FW, Amsterdam JD, Quitkin FM, Rosenbaum JF, Fava M, Zajecka J, et al. *Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment*. *Am J Psychiatry* 1998;155:1247-53.