

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

Vortioxetine in the treatment of major depression

ANDREA DE BARTOLOMEIS^{1*}, ANDREA FAGIOLINI², GIUSEPPE MAINA³

*E-mail: adebarto@unina.it

¹Sezione di Psichiatria, Laboratorio di Psichiatria Molecolare, Dipartimento di Neuroscienze Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche, Università di Napoli Federico II

²Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena

³AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO); Università di Torino

RIASSUNTO. Nonostante la depressione maggiore sia, per prevalenza, gravità delle conseguenze funzionali e delle complicanze, una patologia grave associata a rischio di cronicità, poche sono state le innovazioni farmacologiche disponibili negli ultimi anni per trattare questo disturbo eterogeneo. Vortioxetina è un antidepressivo con azione multimodale in quanto associa il blocco del reuptake del trasportatore della serotonina all'azione su multipli recettori serotoninergici (antagonista dei recettori 5-HT₃, 5-HT₇ e 5-HT_{1D}, agonista del recettore 5-HT_{1A} e agonista parziale del recettore 5-HT_{1B}). Una recente meta-analisi di 11 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, in acuto (6-8 settimane) ha dimostrato l'efficacia di vortioxetina 5-20 mg/die nel trattamento della depressione, con un effetto crescente all'aumentare della dose. Inoltre vortioxetina 5-20 mg/die si è dimostrata efficace sull'intero range di sintomi depressivi (come indica il miglioramento di tutti i punteggi MADRS relativi ai singoli item). Vortioxetina è risultata efficace anche nel trattamento della depressione grave e con risposta non soddisfacente ad altri SSRI/SNRI, nonché nella prevenzione delle recidive. In studi che avevano l'obiettivo di valutare l'effetto sui sintomi cognitivi associati a depressione, vortioxetina ha fornito evidenze di miglioramento delle funzioni cognitive in pazienti con episodi depressivi acuti. Vortioxetina ha un favorevole profilo di tollerabilità, con effetti molto limitati sul peso corporeo e sulla sfera sessuale. L'evento avverso più frequente risulta essere la nausea, peraltro transitoria.

PAROLE CHIAVE: vortioxetina, depressione maggiore, azione multimodale, sintomi cognitivi.

SUMMARY. Notwithstanding the high prevalence, functional burden, negative consequences and risk of chronicity of major depressive disorder, few innovative medications have been developed in recent years for the treatment of this heterogeneous disease. Vortioxetine is a multi-modal antidepressant that functions both as serotonin transporter (SERT) inhibitor and as 5-HT₃, 5-HT₇ and 5-HT_{1D} receptors antagonist, 5-HT_{1A} receptor agonist and 5-HT_{1B} receptor partial agonist. A recent meta-analysis of 11 randomized, double-blind, placebo controlled, acute (6-8 weeks) treatment studies has demonstrated the efficacy of vortioxetine 5-20 mg/day in the treatment of depression, with an increasing effect associated with increasing dose. Additionally, vortioxetine 5-20 mg/day has shown efficacy on the whole range of depression symptoms (as demonstrated by the improvement of all single-item MADRS scores). Vortioxetine has also been shown effective in the treatment of severe depression and depression with inadequate response to a previous SSRI or SNRI treatment, as well as in the prevention of relapse. In studies designed to assess cognition in depression, vortioxetine showed evidence of improving cognitive performance in patients with acute major depressive disorder. Vortioxetine appears well-tolerated, with very limited effects on weight gain and sexual functioning. The most commonly occurring adverse event (nausea) was generally transitory.

KEY WORDS: vortioxetine, major depression, multi-modal action, cognitive symptoms.

INTRODUZIONE

La depressione maggiore è il disturbo mentale più comune, che colpisce 350 milioni di persone nel mondo¹ con un'incidenza globalmente in aumento. I risultati dello studio epidemiologico World Mental Health Survey hanno dimostrato che in media circa una persona su 20 ha avuto un episodio depressivo nel corso dell'anno precedente¹.

Nonostante i notevoli progressi compiuti negli ultimi decenni nella terapia farmacologica della depressione e la disponibilità di numerosi farmaci antidepressivi, la risposta al trattamento e il tasso di remissione continuano a essere ina-

deguali. Un recente studio italiano cross sectional, il cui obiettivo era descrivere lo stato attuale del trattamento della depressione maggiore in Italia e che ha coinvolto 44 centri per un totale di 1.140 pazienti, ha rilevato che solo il 25,5% dei pazienti trattati con un farmaco antidepressivo in monoterapia nei sei mesi precedenti l'indagine aveva ottenuto una risposta completa e il 57,9% aveva risposto parzialmente al trattamento². Altri importanti problemi irrisolti nel trattamento della depressione maggiore sono il tempo di latenza alla risposta e gli eventi avversi associati al trattamento, in primo luogo quelli a carico della sfera sessuale e del peso corporeo. Altro aspetto importante da considerare è la pre-

senza di sintomi residui al raggiungimento della remissione o persino alla guarigione. Tra i sintomi residui maggiormente riportati vanno evidenziati i sintomi cognitivi (alterazione delle funzioni esecutive, della memoria, della rapidità di processamento e dell'attenzione)³. Multiple evidenze sostengono il ruolo potenzialmente rilevante della sintomatologia cognitiva nella depressione maggiore e la necessità di considerare trattamenti nuovi per questo dominio sintomatologico⁴. I pazienti con depressione maggiore possono presentare disfunzioni di tipo cognitivo per l'85-94% del tempo durante gli episodi depressivi e per il 39-44% del tempo al di fuori degli episodi depressivi acuti³. Pazienti con depressione maggiore possono avere una riduzione di 0,5-0,7 punti di deviazione standard in test di tipo cognitivo rispetto alla popolazione generale di riferimento⁵. La presenza dei sintomi cognitivi e la loro permanenza anche nei periodi di remissione dei sintomi depressivi ha un impatto rilevante sulla funzionalità e sulla qualità di vita del paziente oltre che sul rischio di ricadute e ricorrenze³. La ricerca di nuove molecole e di strategie terapeutiche innovative rimane quindi ancora un obiettivo prioritario del trattamento della depressione maggiore, nonostante la presenza di diverse e valide terapie antidepressive⁶. Tale strategia è stata recentemente espressa da una forum conference dell'Institute of Medicine e dei National Institutes of Health⁷.

Una possibile strategia per migliorare l'efficacia del trattamento antidepressivo consiste nel combinare farmaci con meccanismi d'azione diversi. Tale strategia, tuttavia, si associa spesso alla comparsa di eventi avversi (EA).

L'evoluzione delle terapie antidepressive si è spostata negli anni, dalla ricerca, prima, di una sempre maggiore selettività, specie verso il sistema serotoninergico o serotoninergico e noradrenergico insieme, verso la ricerca della multimodalità, intesa come combinazione di almeno due tipologie diverse di meccanismo d'azione in un'unica molecola in grado di superare efficientemente i limiti delle attuali terapie. Secondo il nuovo sistema di classificazione dei farmaci psicotropi proposto da una Task Force di quattro importanti società scientifiche (European College of Neuropsychopharmacology - ECNP; American College of Neuropsychopharmacology - ACNP; Asian College of Neuropsychopharmacology - AsianCNP; e International College of Neuropsychopharmacology - CINP), vortioxetina e vilazodone (quest'ultima non disponibile in Italia) sono definiti farmaci multimodali⁸ per il loro duplice meccanismo d'azione⁹⁻¹¹.

Vortioxetina (antidepressivo di sperimentazione farmacia Lundbeck) è stata approvata nel 2013 dalla European Medicines Agency (EMA)¹² per il trattamento degli episodi depressivi maggiori nell'adulto, a dosi comprese tra 5 e 20 mg/die (dose iniziale raccomandata, 10 mg/die sotto i 65 anni e 5 mg/die sopra i 65 anni). L'obiettivo di questo articolo è presentare in sintesi i dati di efficacia e sicurezza emersi dai più recenti studi clinici e analisi meta-analitiche disponibili¹³⁻¹⁵.

FARMACODINAMICA DI VORTIOXETINA

Vortioxetina presenta un profilo farmacologico unico con un meccanismo d'azione multimodale che agisce su diversi sistemi neurorecettoriali¹⁶.

Lundbeck ha istituito un programma di ricerca farmacologica con l'obiettivo di sviluppare un composto multimodale che modulasse l'attività di recettori serotoninergici 5-HT selezionati inibendo al contempo il reuptake di 5-HT mediato dal trasportatore della serotonina (SERT)¹⁷. Sebbene la famiglia dei recettori 5-HT comprenda 14 sottotipi distinti^{18,19}, gli studi clinici e preclinici avevano precedentemente dimostrato la solida efficacia antidepressiva degli agonisti del recettore 5-HT_{1A} e degli antagonisti del recettore 5-HT₃ in combinazione con il trattamento con SSRI^{17,20-22}. In breve, era stato dimostrato che il pindololo – un agonista parziale del recettore 5-HT_{1A} (e un antagonista del recettore 2-adrenergico) – accelera gli effetti antidepressivi degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)^{21,23}.

Antagonismo 5-HT₃

Studi preclinici indipendenti hanno determinato gli effetti del blocco di 5-HT₃ sulle alterazioni cognitive correlate alla depressione. Per esempio, gli antagonisti del recettore 5-HT₃, come ondansetron, riescono a contrastare le alterazioni della memoria spaziale (episodica) e della memoria paura-correlata in modelli animali di depressione e disfunzione cognitiva^{24,25}. La somministrazione cronica di ondansetron nei roditori incrementa, inoltre, gli effetti comportamentali simil-antidepressivi e simil-ansiolitici degli SSRI. Una singola somministrazione di ondansetron nel ratto può potenziare l'incremento SSRI-indotto di 5-HT sinaptica nelle aree cerebrali che mediano i processi emotivi e cognitivi superiori, mentre la somministrazione cronica potenzia gli effetti antidepressivi degli SSRI^{26,27}. A queste azioni farmacodinamiche ricercate, vortioxetina al contempo unisce un'attività come agonista parziale dei recettori 5-HT_{1B} e antagonista dei recettori 5-HT₇ e 5-HT_{1D} (Figura 1)¹⁷. Studi preclinici condotti sia su sistemi *in vivo* che *in vitro* hanno dimostrato che vortioxetina si lega ai suoi target con elevata affinità, occupandoli a dosi clinicamente rilevanti²⁸⁻³¹. Si ritiene che il mecca-

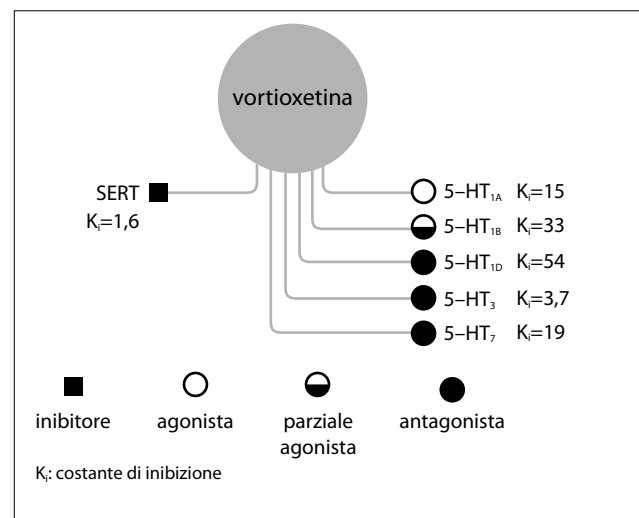


Figura 1. Meccanismo d'azione multimodale di vortioxetina (Bang-Andersen et al.²⁸).

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

nismo d'azione di vortioxetina correli con la sua attività diretta di modulazione dei recettori serotoninergici e di inibizione del trasportatore della serotonina e con una attività indiretta di modulazione della neurotrasmissione in diversi sistemi, incluso principalmente quello della serotonina ma anche quelli della noradrenalina, dopamina, istamina, acetilcolina, acido gamma-aminobutirrico (GABA) e glutammato. Questa attività multimodale è considerata responsabile degli effetti antidepressivo e ansiolitico-simile e del miglioramento della funzione cognitiva, di apprendimento e della memoria osservati con vortioxetina negli studi su animali³². Tuttavia il preciso contributo dei singoli target al profilo farmacodinamico osservato non è chiaro e deve essere esercitata cautela quando si estrapolano i dati sull'animale direttamente all'uomo³³.

Particolarmente interessante è il fatto che la somministrazione subcronica di vortioxetina genera un incremento dei livelli extracellulari di noradrenalina (NA) nella corteccia prefrontale mediale (CPFM) e nell'ippocampo.

Dosi acute facilitano il rilascio di dopamina (DA), istamina e acetilcolina in diverse aree cerebrali^{34,35}. Da notare che, pur stimolando incrementi di DA nelle aree cerebrali coinvolte con le funzioni cognitive superiori, vortioxetina non induce variazioni associate a potenziale di abuso, non incrementando né i livelli di DA né la frequenza di firing dei neuroni dopaminergici nel *nucleus accumbens*^{34,36}.

Le attuali evidenze dimostrano quindi che l'attività a livello dei recettori 5-HT selezionati complementa gli effetti di inibizione del SERT sulle funzioni neuronali, differenziando la vortioxetina dagli antidepressivi più comuni.

La mancata affinità della vortioxetina per i trasportatori di NA ($K_i = 113$ nM) e di DA ($K_i > 100$ nM) a concentrazioni clinicamente rilevanti²⁸ indica inoltre che l'aumento dei livelli di NA e di DA non è dovuto all'inibizione del reuptake di NA o DA, esponendo il farmaco a minori potenziali di effetti periferici dopaminergici o noradrenergici²⁸.

L'azione di release in corteccia e in ippocampo di istamina dopo somministrazione cronica di vortioxetina è di particolare interesse: esistono infatti multiple dimostrazioni precliniche che sostengono un effetto di tipo procognitivo conseguente all'attivazione dei recettori istaminergici H_1R in corteccia. Poiché uno dei meccanismi di regolazione del rilascio di istamina è quello mediato dal peptide orexina contenuto in neuroni che esprimono il recettore 5HT_{1a}, è stato ipotizzato che il rilascio di istamina possa essere mediato da orexina attraverso il blocco dei recettori 5HT_{1a} da parte di vortioxetina³⁷.

Nell'uomo sono stati condotti due studi di tomografia a emissione di positroni (PET) usando ligandi del trasportatore 5-HT (11C-MADAM o 11C-DASB)^{38,39} per quantificare l'occupazione del trasportatore 5-HT nel cervello a differenti livelli di dose. L'occupazione media del trasportatore 5-HT nei nuclei del rafe è stata approssimativamente del 50% a 5 mg/die, 65% a 10 mg/die e di oltre l'80% a 20 mg/die.

Interazione tra recettori serotoninergici e glutammato

Gli studi preclinici hanno dimostrato che l'effetto esercitato dalla vortioxetina sulla frequenza di firing dei neuroni 5-HT del nucleo dorsale del rafe (RD) è mediato dalla sua

azione su 2 distinte popolazioni di recettori⁴⁰. Nello specifico, vortioxetina agisce attraverso gli autorecettori 5-HT_{1A} sui neuroni 5-HT del RD e i recettori 5-HT₃ sugli interneuroni GABAergici per influenzare direttamente e indirettamente l'attività dei neuroni del RD⁴¹. Queste interazioni sono di rilevante significato per le interazioni di tipo intracellulare anche con altri tipi di farmaci psicotropi⁴².

La somministrazione cronica di vortioxetina nel ratto accelera il recupero della frequenza di firing dei neuroni serotoninergici e la desensibilizzazione dei recettori 5-HT_{1A} nel nucleo RD⁴⁰. Secondo Bety e collaboratori, la somministrazione di vortioxetina promuove il recupero del firing neuronale serotoninergico entro un giorno rispetto a 14 giorni dopo il trattamento con il comune SSRi fluoxetina⁴⁰. Ulteriori studi, che dimostrano come un agonista del recettore 5-HT₃ prevenga il rapido recupero della frequenza di firing del rafe dorsale, supportano anche un ruolo centrale dell'antagonismo 5-HT₃ di vortioxetina. Più specificamente, si ritiene che l'antagonismo di vortioxetina ai recettori 5-HT₃ inibisca l'attività degli interneuroni GABAergici (di per sé inibitori) sui neuroni piramidali e quindi attivando questi ultimi aumenti il rilascio di glutammato da parte degli stessi^{17,40}. Tale effetto sugli interneuroni GABAergici e di conseguenza sui neuroni glutammatergici è specifico: infatti si manifesta non in tutti gli strati corticali, ma solo in quelli più superficiali (strati 2 e 3 nell'animale da esperimento) e a livello sottocorticale^{43,44}. Al contrario, l'incubazione con un agonista del recettore 5-HT₃ stimola incrementi transitori della trasmissione GABAergica, un effetto che è bloccato dalla somministrazione concomitante di vortioxetina⁴⁴. Recenti studi di elettrofisiologia confermano ulteriormente il ruolo del blocco recettoriale 5-HT₃ per ottenere gli effetti di vortioxetina sugli interneuroni inibitori e l'attività a valle sui circuiti piramidali e indicano che tale effetto è svincolato dal reuptake della serotonina, dal momento che la somministrazione di escitalopram non evoca la medesima attivazione dei neuroni glutammatergici⁴⁵. In sintesi questi studi confermano la possibilità che una parte dell'effetto antidepressivo di vortioxetina possa potenzialmente ascrivere a un'azione glutammatergica; a questo proposito va sottolineato che, sebbene con meccanismi farmacodinamici e di signaling diversi, tale azione pone vortioxetina tra i farmaci potenzialmente modulatori, oltre che di sistemi monoaminergici, anche del sistema glutammatergico, la cui disregolazione a livello recettoriale e di trasduzione del segnale postsinaptico è considerata di significativa rilevanza nella fisiopatologia della depressione maggiore⁴⁶⁻⁴⁸. Anche in questo caso si dovrebbero tenere presenti tali interazioni, di rilevante significato, per le interazioni di tipo intracellulare con altri tipi di farmaci psicotropi⁴².

Da ultimo, si prevede che anche l'attività di vortioxetina sui recettori 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} e 5-HT₇ possa potenzialmente contribuire alla modulazione delle funzioni emotive e cognitive^{34,35}. Nel loro complesso, questi risultati differenziano in maniera sostanziale vortioxetina dagli attuali trattamenti farmacologici e dimostrano l'importanza di interagire con molteplici sistemi neurali – attraverso le azioni concertate del SERT e di sottotipi recettoriali distinti – nel trattamento della depressione (Figura 2).

In riferimento alle potenzialità di tipo metaplastico di vortioxetina, studi preclinici *in vivo* e *in vitro* dimostrano un effetto significativo di vortioxetina nella modulazione positiva della crescita dendritica anche solo dopo una settimana di

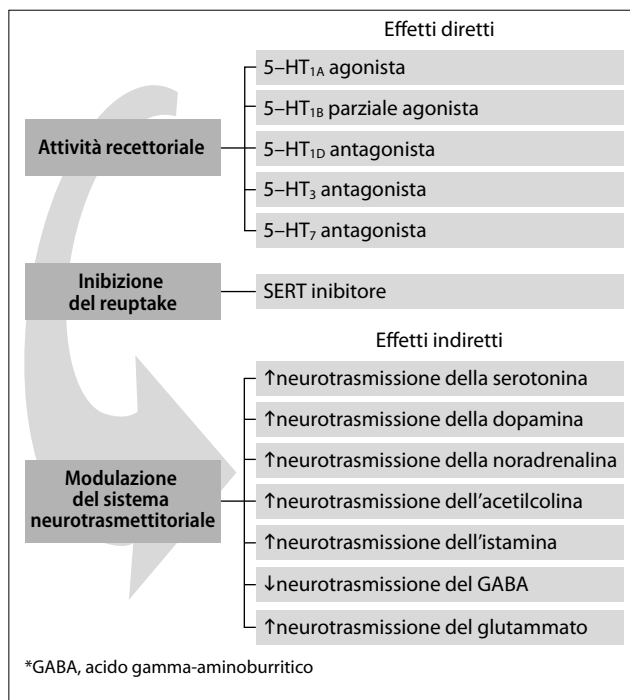


Figura 2. Meccanismo d'azione multimodale di vortioxetina: effetti diretti e indiretti.

trattamento; tali risultati, quantunque iniziali e da interpretarsi con cautela, indicano un'importante azione di tipo transinaptico e sull'architettura neuronale che dovrà essere specificata ulteriormente e sottolinea possibili implicazioni di modificazione della plasticità neuronale da parte di questo antidepressivo^{49,50}. Infine recenti studi di espressione genica hanno dimostrato che vortioxetina è in grado di regolare la neuroplasticità a livelli intracellulari multipli anche attraverso l'induzione di geni precoci quali *Arc* che, con funzioni di regolazione della trascrizione in regioni cerebrali specifiche, modula i programmi di plasticità anche dopo l'induzione per un effetto probabilmente perdurante oltre l'induzione acuta⁵¹.

FARMACOCINETICA DI VORTIOXETINA

Le caratteristiche farmacocinetiche di vortioxetina sono state determinate in un'ampia serie di studi^{52,53}. L'attività farmacologica di vortioxetina è dovuta alla molecola non modificata. La sua farmacocinetica è lineare e proporzionale alla dose quando vortioxetina è somministrata a dosi comprese tra 2,5 e 60 mg in monosomministrazione giornaliera^{12,54}.

Vortioxetina è assorbita lentamente ma in modo adeguato dopo somministrazione orale e il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) è raggiunto entro 7-11 ore. Dopo somministrazioni multiple di 5, 10 o 20 mg/die, sono stati osservati valori medi di C_{max} tra 9 e 33 ng/ml. La biodisponibilità assoluta è del 75%. L'assunzione di cibo non sembra influenzare la farmacocinetica di vortioxetina³³.

L'emivita media terminale è approssimativamente di 66 ore e le concentrazioni allo steady-state sono tipicamente raggiunte entro due settimane dalla somministrazione^{12,54}. Nella lunga emivita di vortioxetina potrebbe risiedere il razionale del basso o inesistente rischio di sindrome da sospensione in caso di brusca interruzione del farmaco¹².

Il volume apparente di distribuzione di vortioxetina è approssimativamente di 2.600 l, il che indica un'estesa distribuzione extravascolare³³. Vortioxetina si lega ampiamente alle proteine plasmatiche (98-99%) e il legame appare indipendente dalle concentrazioni plasmatiche del farmaco³³.

Vortioxetina è ampiamente metabolizzata nel fegato, principalmente attraverso l'ossidazione mediata dagli isoenzimi del citocromo P450, CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 e CYP2B6, e la successiva coniugazione con l'acido glucuronico. CYP2D6, tuttavia, è il principale enzima che catalizza il metabolismo di vortioxetina al suo metabolita primario, un acido carbossilico farmacologicamente inattivo. I metabolizzatori lenti del CYP2D6 presentano una concentrazione plasmatica di vortioxetina che è approssimativamente due volte più elevata di quella dei metabolizzatori rapidi. Vortioxetina non inibisce e non induce gli enzimi microsomiali epatici del citocromo P450. Vari studi sono stati condotti in volontari sani per valutare le potenziali interazioni farmacocinetiche tra vortioxetina e farmaci cosomministrati, prendendo in considerazione inibitori, induttori o substrati dei vari isoenzimi del citocromo P450⁵². Questi studi hanno identificato alcune interazioni potenzialmente rilevanti. In particolare, nei recenti studi di Chen et al.⁵² in volontari sani, sono stati osservati un aumento dei livelli di vortioxetina quando il farmaco è stato cosomministrato con bupropione (inibitore del CYP2D6 e substrato del CYP2B6), con fluconazolo (inibitore del CYP2C9, CYP2C19 e CYP3A) e con ketoconazolo (inibitore del CYP3A e della P-glicoproteina) e una diminuzione dei livelli di vortioxetina quando il farmaco è stato cosomministrato con rifampicina (un induttore ad ampio raggio degli isoenzimi CYP). Secondo gli autori, tuttavia solo le interazioni con bupropione e rifampicina potrebbero essere clinicamente rilevanti al punto da richiedere un aggiustamento della dose di vortioxetina.

Di particolare interesse clinico sono inoltre le associazioni di vortioxetina con antiaggreganti o anticoagulanti. Non sono stati osservati, rispetto al placebo, effetti significativi sui valori di INR (International Normalized Ratio), di protrombina o R-/S-warfarin a seguito della co-somministrazione di dosi multiple di vortioxetina con dosi stabili di warfarin in volontari sani. Inoltre, non sono stati osservati effetti inibitori significativi, rispetto al placebo, sull'aggregazione piastrinica o sulla farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico o dell'acido salicilico, in seguito alla co-somministrazione di 150 mg/die di acido acetilsalicilico dopo dosi multiple di vortioxetina in volontari sani⁵⁵.

Valutazioni farmacocinetiche condotte su specifiche popolazioni di soggetti (anziani, soggetti con insufficienza renale o epatica) hanno evidenziato una generale buona sicurezza d'uso di vortioxetina. Dopo una singola dose di 10 mg di vortioxetina, l'esposizione al farmaco è risultata aumentata solo in misura modesta (fino al 30%) in pazienti con insufficienza renale (valutata come lieve, moderata o grave con la formula di Cockcroft-Gault) rispetto ai controlli sani. In pazienti con malattia renale terminale, dopo una singola dose di vortioxetina solo una ridotta frazione di vortioxetina è

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

stata perduta in corso di dialisi (AUC e C_{max} sono stati, rispettivamente, inferiori del 13% e 27% rispetto ai controlli). In entrambe le popolazioni non sono quindi necessari aggiustamenti della dose di vortioxetina³³.

Anche in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B), dopo assunzione di una singola dose di 10 mg di vortioxetina, non sono state osservate alterazioni dei parametri farmacocinetici del farmaco (variazioni dell'AUC inferiori al 10%). Non sono quindi richiesti aggiustamenti specifici della dose in questi pazienti; vortioxetina non è stata invece studiata in pazienti con insufficienza epatica grave, nei quali la cautela d'uso è certamente auspicabile³³. In soggetti sani anziani (età ≥ 65 anni) l'esposizione a vortioxetina (C_{max} e AUC) dopo l'assunzione di dosi multiple di 10 mg/die è risultata aumentata fino al 27% rispetto a controlli di età inferiore a 45 anni. Pertanto la dose minima efficace di vortioxetina (5 mg una volta al giorno) deve essere sempre utilizzata come dose iniziale nei pazienti di età ≥ 65 anni³³.

EFFICACIA ANTIDEPRESSIVA DI VORTIOXETINA IN ACUTO (6-8 SETTIMANE)

L'efficacia antidepressiva di vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore è stata dimostrata per la prima volta nello studio di Alvarez et al.⁵⁶. Questo studio multicentrico, randomizzato, controllato con placebo, è stato condotto in 426 pazienti con diagnosi di depressione maggiore [punteggio totale Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) ≥ 30 al basale], randomizzati al trattamento per 6 settimane con vortioxetina 5 mg/die, 10 mg/die, placebo o venlafaxina XR (225 mg/die). I risultati di questo studio hanno fornito la "proof of concept" dell'efficacia di vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore avendo riportato, per entrambi i dosaggi utilizzati, una riduzione del punteggio totale MADRS (endpoint primario dello studio) dopo 6 settimane significativamente maggiore rispetto al placebo (-5,9 e -5,7 rispettivamente per i dosaggi 5 e 10 mg/die; $p < 0,0001$).

È stato quindi intrapreso un esteso programma di studi clinici internazionali della durata di 6-8 settimane (più di 6.700 pazienti in totale), controllati generalmente con placebo, ma che in alcuni casi prevedevano anche la presenza di un gruppo attivo di controllo (venlafaxina XR 225 mg/die o duloxetina 60 mg/die). Dopo alcune meta-analisi pubblicate in anni precedenti⁵⁷⁻⁵⁹, una meta-analisi di 11 studi clinici a breve termine, per una durata massima fino a 8 settimane^{56,60-70}, nella popolazione di pazienti adulti depressi è stata effettuata di recente dal gruppo di Thase¹⁵ per valutare l'entità e il rapporto dose-efficacia delle dosi registrate di vortioxetina (5-20 mg/die). Le caratteristiche al basale dei pazienti inclusi nella meta-analisi sono riassunte nella Tabella 1.

Degli 11 studi clinici, alcuni includevano anche un braccio di trattamento con un farmaco attivo, in particolare venlafaxina XR 225 mg/die in uno studio e duloxetina 60 mg/die. L'outcome primario era la variazione rispetto al basale del punteggio della scala MADRS. Le differenze dal placebo sono state analizzate utilizzando il metodo MMRM (Mixed Model for Repeated Measurements). Gli endpoint secondari hanno incluso i punteggi dei singoli item della scala

MADRS, i tassi di risposta (definita come una riduzione di almeno 50% del punteggio della scala MADRS), i tassi di remissione (definita come MADRS ≤ 10) e i punteggi della scala Clinical Global Impression (CGI).

La meta-analisi mostra che le dosi di vortioxetina 5, 10 e 20 mg/die sono associate a una significativa riduzione del punteggio totale della scala MADRS ($\Delta -2,27$, $p=0,007$; $\Delta -3,57$, $p < 0,001$; e $\Delta -4,57$, $p < 0,001$, rispettivamente) rispetto al placebo, con un evidente effetto dose-risposta. Gli effetti di 15 mg/die ($\Delta -2,60$; $p=0,105$) non erano invece significativamente differenti dal placebo (Figura 3). L'assenza di significatività per la dose 15 mg/die è da attribuire con buona probabilità al limitato campione statistico: questa dose fu somministrata infatti a un ridotto numero di pazienti e in soli tre studi clinici (di cui due condotti negli Stati Uniti).

Vortioxetina 10 e 20 mg/die sono state inoltre associate, nella popolazione di pazienti adulti, a significative riduzioni del punteggio di 9 su 10 item della scala MADRS (Figura 4).

Negli studi clinici considerati nella meta-analisi di Thase et al.¹⁵ vortioxetina è stata associata a tassi sia di risposta che di remissione significativamente più alti vs placebo. Nello specifico, i gruppi trattati con vortioxetina 5 mg, 10 mg e 20 mg hanno mostrato tassi di risposta significativamente maggiori in confronto al gruppo placebo (placebo, $n=655/1783$ [36,7%]; vortioxetina 5 mg, $n=496/989$ [50,2%], $p=0,002$; 10 mg, $n=501/1026$ [48,8%], $p < 0,001$; 15 mg, $n=202/436$ [46,3%], $p=0,080$; 20 mg, $n=412/799$ [51,6%], $p < 0,001$). Per quanto riguarda i tassi di remissione, la differenza rispetto al gruppo placebo è risultata significativa per i gruppi trattati con vortioxetina 10 mg e 20 mg (placebo, $n=425/1783$ [23,8%]; vortioxetina 5 mg, $n=304/989$ [30,7%], $p=0,188$; 10 mg, $n=310/1026$ [30,2%], $p < 0,001$; 15 mg, $n=125/436$ [28,7%], $p=0,189$; 20 mg, $n=258/799$ [32,3%], $p=0,002$).

Efficacia di vortioxetina nella depressione grave

È noto che circa il 50% dei pazienti con diagnosi di depressione è affetto da malattia grave⁷⁰, definita in genere da valori di MADRS ≥ 30 e Hamilton Depression Rating Scale a 24 item (HAMD₂₄) ≥ 24 . Episodi di depressione grave o molto grave sono predittivi di un decorso cronico di malattia, tempi di remissione lunghi, maggiore rischio di ricaduta, minor numero di giorni/anno senza sintomatologia depressiva e un maggiore livello di disabilità⁷¹⁻⁸³. Nonostante questa sottopopolazione di pazienti necessiti tipicamente di un trattamento di maggiore intensità e durata, gli studi clinici disegnati specificamente per questi pazienti sono pressoché assenti.

Il programma di studi a breve termine effettuati con vortioxetina e controllati con placebo prevedeva la valutazione dell'efficacia del farmaco anche nei pazienti con depressione maggiore di grado grave. Nello studio di Alvarez et al.⁵⁶ uno dei criteri di inclusione era un punteggio MADRS ≥ 30 al basale. Oltre a risultare, come detto, significativamente più efficace del placebo in termini di variazione del punteggio totale MADRS dal basale a 6 settimane (endpoint primario), vortioxetina alla dose di 5 mg e di 10 mg ha determinato benefici statisticamente significativi rispetto al placebo già presenti dalla prima settimana di trattamento per le variazioni del punteggio HAMD₂₄ e dalla seconda settimana per le variazioni del punteggio MADRS⁵⁶. Inoltre, nei gruppi di pa-

De Bartolomeis A, Fagiolini A, Maina G

Tabella 1. Caratteristiche al basale dei pazienti inclusi nella meta-analisi di 11 studi clinici a breve termine, controllati con placebo, di vortioxetina nella depressione maggiore (Thase et al.¹⁵).

	Placebo (N=1784)	Vortioxetina 5 mg (N=989)	Vortioxetina 10 mg (N=1028)	Vortioxetina 15 mg (N=436)	Vortioxetina 20 mg (N=800)
Età, anni, media (DS)	44,0 (12,46)	44,1 (12,79)	44,9 (12,24)	44,9 (13,61)	44,7 (12,49)
Sesso, femminile, n (%)	1146 (64,2)	644 (65,1)	696 (67,7)	300 (68,8)	528 (66,0)
Etnia, n (%)					
Caucasica ^a	1454 (81,5)	752 (76,0)	812 (79,0)	360 (82,6)	648 (81,0)
Nera	216 (12,1)	122 (12,3)	90 (8,8)	68 (15,6)	89 (11,1)
Asiatica	107 (6,0)	110 (11,1)	112 (10,9)	6 (1,4)	53 (6,6)
Altra ^b	7 (0,4)	5 (0,5)	14 (1,4)	2 (0,5)	10 (1,3)
BMI, kg/m²					
Media (DS)	28,5 (6,99)	27,9 (7,34)	27,5 (6,75)	29,2 (7,18)	28,0 (6,63)
Durata media dell'attuale MDE, n (%)					
<24 settimane	855 (47,9)	494 (49,9)	565 (55,0)	194 (44,5)	377 (47,1)
≥24 settimane	929 (52,1)	495 (50,1)	459 (44,6)	242 (55,5)	423 (52,9)
Numero di precedenti MDE					
N	1613	802	914	436	753
Media (DS)	2,7 (2,24)	2,8 (3,05)	2,6 (2,12)	2,7 (1,90)	2,7 (2,30)
Provenienza, n (%)					
Stati Uniti	925 (51,8)	445 (45,0)	332 (32,3)	287 (65,8)	333 (41,6)
Non Stati Uniti	859 (48,2)	544 (55,0)	696 (67,7)	149 (34,2)	467 (58,4)
Punteggio totale MADRS					
Media (DS)	32,1 (4,00)	32,4 (4,04)	32,3 (4,03)	32,5 (4,09)	31,8 (3,88)
Punteggio totale CGI-S					
Media (DS)	4,7 (0,68)	4,8 (0,70)	4,7 (0,67)	4,7 (0,61)	4,6 (0,62)
Punteggio totale HAM-A^c					
Media (DS)	19,7 (6,32)	20,1 (6,23)	20,6 (6,46)	19,4 (6,11)	18,9 (6,12)

BMI: indice di massa corporea; CGI-S: Clinical Global Impressions-Severity of Illness; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MDE: episodio depressivo maggiore.

^aIncludi etnia latino-americana.

^bIncludi etnie indiano-americana/nativo-alaskana, nativo-hawaiana (o altre isole del Pacifico) e non indicata.

^cLo studio NCT01422213 non ha valutato HAM-A come outcome; pertanto i valori di n per l'analisi di HAM-A sono: 1586 (placebo), 983 (vortioxetina 5 mg), 830 (10 mg), 436 (15 mg) e 596 (20 mg).

zienti trattati con vortioxetina sono state ottenute percentuali di risposta (diminuzione ≥50% dal basale del punteggio totale MADRS) e di remissione (punteggio MADRS ≤10 a 6 settimane) significativamente superiori rispetto a placebo: per la risposta, 72% e 77% rispettivamente con vortioxetina 5 e 10 mg/die vs 52% con placebo (p<0,01); per la remissione, 54% e 57% rispettivamente con vortioxetina 5 e 10 mg/die vs 32% con placebo (p<0,01)⁵⁶.

Efficacia nei pazienti con depressione e ansia

Livelli elevati di ansia nei pazienti con depressione maggiore sono fattori prognostici negativi^{71,84} e indicatori di ricaduta precoce di malattia⁸⁵. Spesso, anche quando i pazienti rispondono positivamente al trattamento antidepressivo, la sintomatologia ansiosa permane^{86,87}. Numerosi trial clinici controllati con placebo, condotti nell'ambito del programma

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

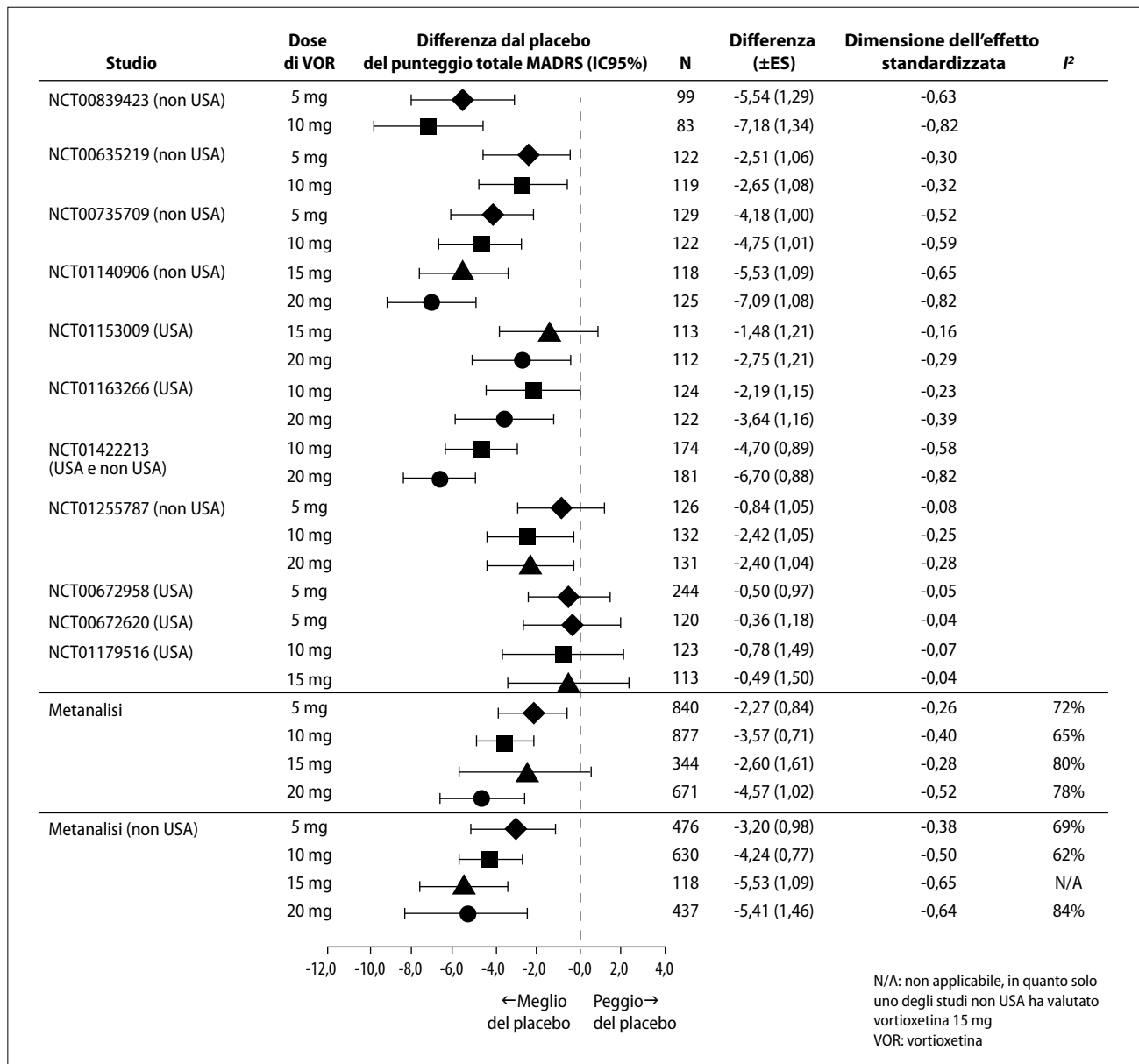


Figura 3. Variazione dal basale rispetto al placebo del punteggio totale della scala MADRS (FAS, MMRM) nei pazienti inclusi nella meta-analisi di 11 studi clinici a breve termine trattati con diverse dosi di vortioxetina (Thase et al.¹⁵).

di studi clinici volto a valutare l'efficacia di vortioxetina, hanno incluso anche pazienti con elevata sintomatologia ansiosa alla valutazione iniziale [punteggio totale dell'Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) ≥ 20]^{56,60-62,65,66,88}. Una recente meta-analisi di questi studi ha confermato l'efficacia di vortioxetina 5, 10 e 20 mg/die sui sintomi ansiosi associati a depressione, con una variazione statisticamente significativa del punteggio HAM-A rispetto al basale: -1,64 punti (p=0,022), -2,04 (p=0,003) e -2,19 punti (p=0,027), rispettivamente per le dosi di 5, 10 e 20 mg/die⁸⁹.

Pazienti anziani

I dati a disposizione sul trattamento antidepressivo nel paziente anziano sono piuttosto scarsi. Proprio per questa scarsità di dati, lo studio randomizzato in doppio cieco, condotto dal gruppo di Katona⁸⁸, che ha valutato l'efficacia di vortioxetina rispetto a placebo in pazienti anziani con depressione maggiore, è di particolare interesse. Sono stati arruolati pazienti di età ≥ 65 anni, con un episodio di depressione maggiore in atto della durata di almeno 4 settimane, che

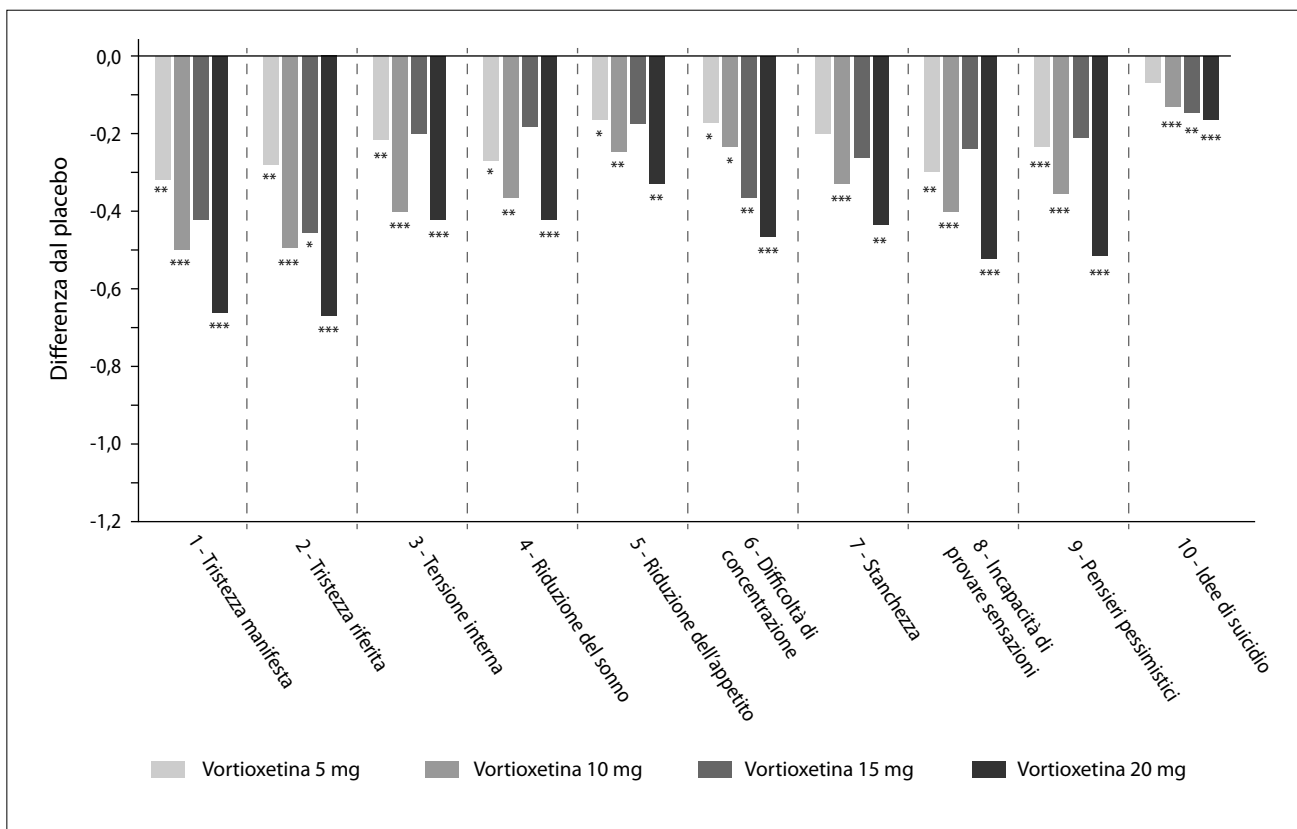


Figura 4. Variazione dal basale del punteggio dei singoli item della scala MADRS (FAS, MMRM) alla settimana 6/8 nei pazienti inclusi nella meta-analisi di 11 studi clinici a breve termine trattati con diverse dosi di vortioxetina (dati elaborati da European Medicines Agency¹²). *p <0,05; **p <0,01; ***p <0,001.

avevano manifestato almeno un precedente episodio di depressione maggiore prima dei 60 anni e con un punteggio totale MADRS ≥ 26 . I pazienti dovevano inoltre avere al basale un punteggio MMSE (Mini-Mental State Examination) ≥ 24 (compatibile con assenza di forme di demenza). Questi pazienti (n=453) sono stati randomizzati a un trattamento in doppio cieco di 8 settimane con vortioxetina 5 mg/die, duloxetine 60 mg/die (inserito come gruppo di controllo attivo interno) o placebo. La variazione dal basale a 8 settimane del punteggio HAMD₂₄ rappresentava l'endpoint primario di efficacia.

Questo studio ha dimostrato che vortioxetina è significativamente più efficace del placebo in termini di miglioramento dei sintomi depressivi sia a 6 che a 8 settimane come evidenziato dalla differenza del punteggio HAMD₂₄ tra i due bracci rispettivamente di -2,1 (p=0,024) e -3,3 punti (p=0,0011). Anche duloxetine è risultata significativamente superiore al placebo, dato questo che convalida lo studio.

Dopo 8 settimane di trattamento, ha raggiunto una risposta (definita come diminuzione $\geq 50\%$ dal basale del punteggio HAMD₂₄) il 53,2% dei pazienti trattati con vortioxetina 5 mg/die contro il 35,2% (p<0,01) di quelli trattati con placebo e ha ottenuto la remissione (definita da un punteggio HAMD₁₇ ≤ 7) il 29,2% dei pazienti del gruppo vortioxetina contro il 19,3%, dei pazienti del gruppo placebo (p <0,05).

Pazienti con risposta non soddisfacente ad altri SSRI/SNRI

Tutte le principali linee guida^{80,90,91} raccomandano, nei pazienti che non rispondono a un trattamento con SSRI o con inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI), il passaggio a un antidepressivo che agisce con un differente meccanismo d'azione⁹².

Ciò nonostante, sono pochi gli studi che abbiano confrontato l'efficacia di trattamenti antidepressivi in pazienti con risposta insoddisfacente alla terapia di prima linea. Ciò rende particolarmente rilevanti i dati ottenuti dallo studio di confronto diretto (condotto all'interno del programma di trial clinici volto a valutare l'efficacia di vortioxetina) tra vortioxetina e agomelatina, un antidepressivo approvato in Europa il cui meccanismo d'azione è distinto da quello degli SSRI/SNRI (agisce come agonista dei recettori MT1 e MT2 della melatonina e come antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT_{2C})⁹².

Cinquecentouno pazienti con depressione maggiore [MADRS ≥ 22 e punteggio dell'item 1 (tristezza manifesta) ≥ 3] e risposta insufficiente a una monoterapia della durata di almeno 6 settimane con dosi adeguate di SSRI (citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina) o SNRI (duloxetine o venlafaxina) sono stati randomizzati a un trattamento di 12

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

settimane con vortioxetina (10-20 mg/die) o agomelatina (25-50 mg/die). Il passaggio dagli SSRI/SNRI ai trattamenti dello studio è stato diretto. Nel corso dell'ultima settimana prima dell'inizio dello studio le dosi di SSRI/SNRI sono state, tuttavia, ridotte gradualmente fino a raggiungere la dose terapeutica minima.

L'endpoint primario era rappresentato dalla variazione del punteggio MADRS dal basale a 8 settimane. Fra gli endpoint secondari di efficacia vi erano i tassi di risposta e remissione, il punteggio HAM-A, la valutazione della gravità della malattia, del miglioramento globale, della disabilità, della qualità della vita e della produttività. È stata effettuata prima un'analisi di non-inferiorità (margine di non inferiorità predefinito, +2 punti del punteggio MADRS) e successivamente di superiorità per confermare la robustezza dei risultati.

Il trattamento con vortioxetina è risultato non inferiore ad agomelatina, determinando una riduzione del punteggio MADRS di -16,5 vs -14,4 punti (p=0,0018). Inoltre vortioxetina è risultata significativamente superiore di -3,1 punti (IC95% da -4,6 a -1,7; p<0,0001) ad agomelatina. La superiorità di vortioxetina rispetto ad agomelatina è stata confermata anche dall'analisi degli endpoint secondari di efficacia.

I tassi di risposta e di remissione, in particolare, sono risultati significativamente superiori con vortioxetina rispetto ad agomelatina già a 8 settimane e si sono confermati tali anche a 12 settimane: a questo timepoint, il 69,8% dei pazienti trattati con vortioxetina mostrava una risposta MADRS e il 55,2% era in remissione, contro rispettivamente il 56,0% e il 39,4% dei pazienti trattati con agomelatina (Figura 5).

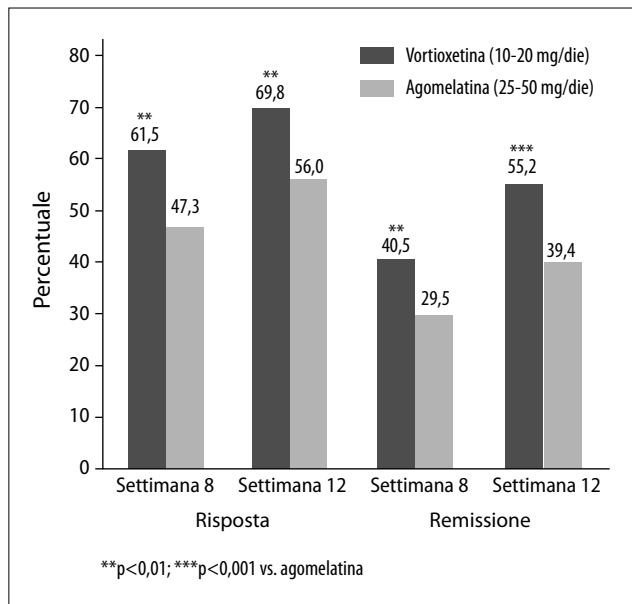


Figura 5. Tassi di risposta e di remissione a 8 e 12 settimane con vortioxetina e agomelatina in pazienti non responsivi al trattamento con SSRI/SNRI. **p<0,01; ***p<0,001 vs agomelatina (Montgomery et al.⁹²).

Nel gruppo di pazienti con sintomi ansiosi al basale, entrambi i trattamenti hanno migliorato il punteggio HAMA nel corso dello studio, ma vortioxetina è risultata significativamente più efficace di agomelatina a partire dalla quarta settimana di somministrazione (p<0,05). Vortioxetina infine ha migliorato significativamente la funzionalità, la qualità della vita correlata alla malattia e la produttività in maniera più marcata rispetto ad agomelatina⁹².

Infine, con riferimento a pazienti non responder a precedenti trattamenti con antidepressivi, è da sottolineare che nel 2016 uno studio anche di farmacoeconomia su richiesta del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) britannico ha indicato vortioxetina come possibile farmaco di scelta nelle forme che non hanno risposto a due precedenti trattamenti farmacologici con antidepressivi⁹³.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI VORTIOXETINA

L'efficacia e la sicurezza di vortioxetina a lungo termine sono state valutate sia in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di prevenzione delle ricadute, sia nell'estensione in aperto di alcuni studi clinici randomizzati e controllati con placebo⁹⁴⁻⁹⁸.

Nello studio di prevenzione delle ricadute, 630 pazienti con un episodio in atto di depressione maggiore di durata ≥4 settimane, almeno un precedente episodio depressivo e un punteggio totale MADRS ≥26, sono stati arruolati e trattati per 12 settimane in aperto con una dose flessibile di vortioxetina (5-10 mg/die). I pazienti in remissione (MADRS ≤10) sia a 10 sia a 12 settimane sono stati quindi randomizzati e trattati per 24-64 settimane in doppio cieco con vortioxetina 5 o 10 mg/die (n=206) oppure placebo (n=194)⁹⁴. La variabile principale di efficacia era il tempo alla ricaduta (punteggio totale MADRS ≥22) durante le prime 24 settimane del trattamento in doppio cieco.

Alla settimana 12 del periodo in aperto, aveva risposto al trattamento (miglioramento del punteggio MADRS dal basale ≥50%) il 75,7% dei pazienti e il 68,7% aveva raggiunto la remissione (MADRS ≤10). Dopo 24 settimane di trattamento in doppio cieco, la percentuale di pazienti che avevano avuto una ricaduta è risultata significativamente minore nel gruppo trattato con vortioxetina (13%) rispetto al placebo (26%, p=0,0013) evidenziando un dimezzamento del rischio di ricaduta con vortioxetina rispetto al placebo (Hazard Ratio - HR 2,01; IC95% da 1,26 a 3,21, p=0,0035) (Figura 6). Questo risultato è stato confermato dall'analisi secondaria di efficacia che nell'intero periodo di trattamento in doppio cieco (64 settimane) ha dimostrato percentuali di ricaduta significativamente inferiori con vortioxetina rispetto al placebo: 15% con vortioxetina vs. 30% con placebo (HR 2,09; IC95% da 1,35 a 3,23, p=0,001).

Nonostante l'obiettivo primario delle estensioni in aperto degli studi randomizzati e controllati con placebo fosse la valutazione della sicurezza e della tollerabilità a lungo termine di vortioxetina, anche questi studi hanno confermato il mantenimento nel tempo o addirittura una tendenza all'ulteriore miglioramento dei risultati di efficacia ottenuti a 6-8 settimane, come pure un aumento progressivo dei tassi di risposta e di remissione^{95,96,98-100}.

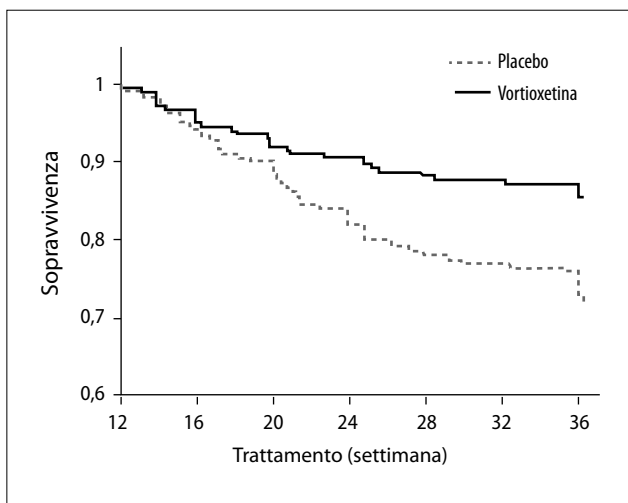


Figura 6. Analisi della sopravvivenza di Kaplan-Meier: rischio di ricaduta nelle 24 settimane di trattamento in doppio cieco dopo 12 settimane di trattamento in aperto con vortioxetina (Boulenger et al.⁹⁴).

EFFICACIA SUI SINTOMI COGNITIVI

L'efficacia di vortioxetina sui sintomi cognitivi della depressione – già dimostrata in studi preclinici – è stata confermata da una serie di studi clinici randomizzati. Lo studio di Katona et al.⁸⁸, oltre a valutare l'efficacia e la sicurezza di vortioxetina nei pazienti anziani, comprendeva anche un'analisi esplorativa predefinita degli effetti del trattamento antidepressivo sulle funzioni cognitive, spesso compromesse nel paziente anziano depresso. A tale scopo sono stati somministrati al basale e dopo 8 settimane di terapia i test RAVLT (Rey Auditory Verbal Learning Test) e DSST (Digit Symbol Substitution Test) che, oltre a consentire una valutazione rapida e obiettiva, sono in grado di indagare le aree più sospette di compromissione cognitiva nel paziente depresso (RAVLT valuta la memoria e l'apprendimento verbale, DSST indaga le funzioni esecutive, la memoria di lavoro, la velocità psicomotoria e l'attenzione).

Vortioxetina 5 mg/die è risultata significativamente superiore al placebo nel migliorare il punteggio RAVLT e DSST ($p < 0,05$), a differenza di duloxetine che ha prodotto solo un miglioramento del punteggio RAVLT¹⁷.

Gli effetti osservati nell'analisi esplorativa di Katona et al.⁸⁸ sono stati studiati in maniera più dettagliata da McIntyre et al.⁶⁸ in uno studio randomizzato e controllato con placebo, che ha valutato gli effetti di vortioxetina 10 e 20 mg/die sulla funzione cognitiva in pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, affetti da depressione maggiore ricorrente e con in atto un episodio di depressione maggiore di durata ≥ 3 mesi; al basale i pazienti dovevano inoltre avere un punteggio MADRS ≥ 26 . L'endpoint primario di efficacia era costituito da un punteggio composito comprendente il DSST e il RAVLT. La funzione cognitiva è inoltre stata valutata, al basale e alle settimane 1 e 8, mediante i seguenti test: Trail Making Test A/B (TMT-A, velocità di processamento; TMT-B, funzione esecutiva); Stroop test (congruente e incongruente;

funzione esecutiva); Simple reaction time task (SRT, velocità di processamento); e Choice reaction time task (CRT, attenzione). Entrambe le dosi di vortioxetina si sono dimostrate significativamente superiori al placebo nel migliorare il punteggio composito dei test DSST e RAVLT dal basale a 8 settimane ($p < 0,0001$). Vortioxetina 10 e 20 mg/die è risultata significativamente superiore al placebo nel migliorare anche le misure secondarie di efficacia.

Anche in questo studio, come in quello di Katona et al., è stata condotta una path analysis per escludere che gli effetti sulla funzione cognitiva fossero una conseguenza degli effetti antidepressivi del trattamento (in questo studio la path analysis era prespecificata). Dopo correzione per l'effetto sul punteggio MADRS, entrambe le dosi di vortioxetina sono risultate associate a un miglioramento della performance nei test cognitivi, dimostrando che l'effetto sulla funzione cognitiva è indipendente da quello sulla depressione. A conferma di ciò, un'analisi *post hoc* ha mostrato a 8 settimane con entrambe le dosi di vortioxetina un miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti che non avevano risposto al trattamento antidepressivo o che avevano raggiunto la remissione¹⁰¹.

L'efficacia di vortioxetina alla dose flessibile di 10-20 mg/die sulla funzione cognitiva è stata infine valutata in uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo, condotto in Europa e negli Stati Uniti su 602 pazienti di età compresa tra 18 e 65 anni, affetti da depressione maggiore e da disfunzione cognitiva auto-riferita¹⁰². Lo studio comprendeva anche un braccio trattato con duloxetine 60 mg/die, come farmaco di riferimento. Anche in questo studio vortioxetina, a differenza di duloxetine, si è dimostrata significativamente superiore al placebo sulla variazione del punteggio DSST ($p = 0,019$), che rappresentava l'endpoint primario. Riguardo agli endpoint secondari chiave, sia vortioxetina che duloxetine si sono associate a miglioramenti statisticamente significativi tanto della misura soggettiva della funzione cognitiva riferita dal paziente (valutata mediante Perceived Deficit Questionnaire o PDQ attenzione/concentrazione e pianificazione/organizzazione) ($p < 0,001$) quanto della gravità della malattia (Global Clinical Impression o CGI) rispetto al placebo. Infine, vortioxetina è risultata significativamente superiore al placebo, a differenza di duloxetine, nel migliorare il punteggio UPSA (University of San Diego Performance-based Skills Assessment, una misura oggettiva di funzionalità del paziente). Una recente meta-analisi su tutti e tre gli studi precedenti dell'utilizzo di vortioxetina verso placebo e, separatamente, su due studi aventi come farmaco di riferimento duloxetine ha riassunto l'efficacia di vortioxetina per i sintomi cognitivi della depressione sottolineando l'effetto "indipendente", quello propriamente antidepressivo¹⁰³.

SICUREZZA E TOLLERABILITÀ

Complessivamente dagli studi clinici su vortioxetina è emerso un profilo di sicurezza e tollerabilità favorevole^{11,16,104}.

L'aggiornamento più recente è fornito da Baldwin et al.¹⁰⁵, che hanno analizzato i dati di sicurezza e tollerabilità di tutti gli studi pubblicati, sia randomizzati, in doppio cieco,

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

controllati con placebo sia in aperto, relativi al trattamento con vortioxetina (5-20 mg/die) di pazienti con depressione maggiore. Nell'analisi sono stati considerati 11 studi a breve termine controllati con placebo del programma di trial clinici volto a valutare l'efficacia di vortioxetina (alcuni dei quali includevano un gruppo attivo di controllo trattato con venlafaxina XR 225 mg/die o duloxetine 60 mg/die) e cinque studi di estensione in aperto di trial randomizzati controllati con placebo.

Gli eventi avversi (EA) segnalati in corso di trattamento negli 11 studi a breve termine sono riassunti nella Tabella 2.

L'EA più frequente nei pazienti trattati con vortioxetina, a tutte le dosi, è risultata la nausea, tendenzialmente di intensità lieve o moderata e che tendeva a regredire dopo le prime due settimane di trattamento. L'incidenza di nausea, a differenza di quella di vomito, stipsi, diarrea e inappetenza, è risultata dose-correlata (Figura 7).

Negli studi a breve termine controllati con placebo l'incidenza di acatisia, irrequietezza e iperattività psicomotoria è risultata di 0,6% nel gruppo placebo, 0,7% in tutti i gruppi di trattamento con vortioxetina (5-20 mg), 1,8% nel gruppo venlafaxina XR e 1,9% nel gruppo duloxetine. L'incidenza di discinesia (inclusi spasmi muscolari e tic) è stata di 0,3% nel gruppo placebo, 0,3% nei gruppi vortioxetina 5-20 mg, 0% nel gruppo venlafaxina XR e 0,3% nel gruppo duloxetine, mentre quella di eventi associabili a ostilità/aggressività è stata pari a 2,5% (placebo), 1,6% (vortioxetina 5-20 mg), 0% (venlafaxina XR) e 2,1% (duloxetine). Nei pazienti trattati con vortioxetina nessuno degli eventi associabili a ostilità/aggressività ha avuto un'incidenza superiore a quella rilevata nei pazienti che hanno ricevuto placebo. Un solo paziente trattato con vortioxetina, su un totale di 3018, ha presentato ipomania e nessuno ha manifestato mania¹⁰⁵.

Anche riguardo all'insonnia il profilo di tollerabilità di

Tabella 2. Eventi avversi (EA) segnalati con un'incidenza $\geq 5\%$ in tutti i gruppi di trattamento in 11 studi a breve termine controllati con placebo (Baldwin et al.¹⁰⁵).

Termine preferito	Placebo (n=1817)	VOR 5 mg (n=1013)	VOR 10 mg (n=894)	VOR 15 mg (n=449)	VOR 20 mg (n=662)	VLF 225 mg (n=113)	DUL 60 mg (n=753)
Pazienti-anno di esposizione	241,1	128,7	122,3	60,7	91,1	11,8	101,4
Pazienti con TEAE	1052 (57,9%)	657 (64,9%)	546 (61,1%)	309 (68,8%)	433 (65,4%)	85 (75,2%)	571 (75,8%)
Nausea	148 (8,1%)	212 (20,9%)	208 (23,3%)	140 (31,2%)	184 (27,8%)	38 (33,6%)	257 (34,1%)
Cefalea	238 (13,1%)	144 (14,2%)	114 (12,8%)	66 (14,7%)	83 (12,5%)	32 (28,3%)	97 (12,9%)
Bocca secca	108 (5,9%)	71 (7,0%)	51 (5,7%)	27 (6,0%)	44 (6,6%)	19 (16,8%)	125 (16,6%)
Vertigini	101 (5,6%)	58 (5,7%)	48 (5,4%)	32 (7,1%)	42 (6,3%)	11 (9,7%)	92 (12,2%)
Diarrea	96 (5,3%)	71 (7,0%)	50 (5,6%)	42 (9,4%)	40 (6,0%)	5 (4,4%)	66 (8,8%)
Vomito	20 (1,1%)	29 (2,9%)	37 (4,1%)	29 (6,5%)	30 (4,5%)	4 (3,5%)	31 (4,1%)
Stitichezza	54 (3,0%)	33 (3,3%)	34 (3,8%)	25 (5,6%)	28 (4,2%)	11 (9,7%)	73 (9,7%)
Insonnia ^a	73 (4,0%)	52 (5,1%)	33 (3,7%)	9 (2,0%)	22 (3,3%)	18 (15,9%)	61 (8,1%)
Sonnolenza	43 (2,4%)	31 (3,1%)	23 (2,6%)	12 (2,7%)	21 (3,2%)	1 (0,9%)	64 (8,5%)
Fatica	51 (2,8%)	31 (3,1%)	25 (2,8%)	16 (3,6%)	16 (2,4%)	11 (9,7%)	60 (8,0%)
Inappetenza	18 (1,0%)	20 (2,0%)	7 (0,8%)	3 (0,7%)	12 (1,8%)	1 (0,9%)	52 (6,9%)
Disfunzione sessuale ^b	18 (1,0%)	16 (1,6%)	16 (1,8%)	7 (1,6%)	12 (1,8%)	14 (12,4%)	34 (4,5%)
Tremore	7 (0,4%)	12 (1,2%)	3 (0,3%)	6 (1,3%)	6 (0,9%)	6 (5,3%)	14 (1,9%)
Visione offuscata	19 (1,0%)	7 (0,7%)	6 (0,7%)	9 (2,0%)	4 (0,6%)	6 (5,3%)	19 (2,5%)
Iperidrosi	32 (1,8%)	24 (2,4%)	21 (2,3%)	8 (1,8%)	3 (0,5%)	17 (15,0%)	55 (7,3%)

I valori in **neretto** sono $\geq 5\%$ e $>2 \times$ placebo.

^aInclude i termini: dissonnia, disturbo del sonno, insonnia, insonnia iniziale, insonnia mediana, insonnia terminale, ipossonnia, sonno di scarsa qualità.

^bInclude i termini: anorgasmia, assenza di libido, disfunzione erettile, disfunzione sessuale, disturbo del desiderio sessuale, disturbo dell'eiaculazione, eiaculazione ritardata, mancata eiaculazione, orgasmo anormale, riduzione della libido, riduzione della sensazione di orgasmo, secchezza vulvovaginale.

DUL: duloxetine; TEAE: evento avverso in corso di trattamento; VLF: venlafaxina XR; VOR: vortioxetina.

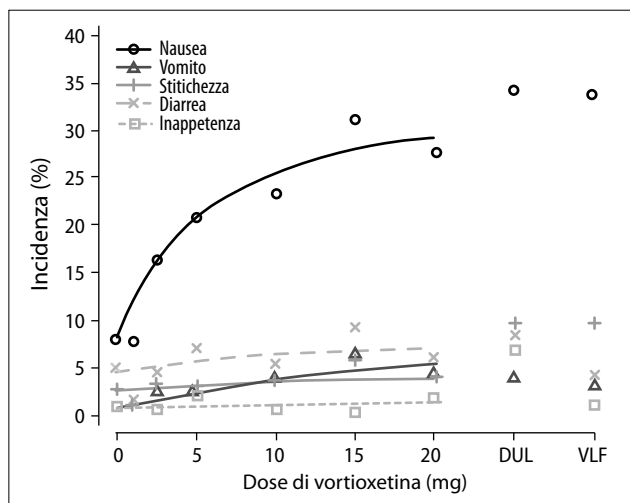


Figura 7. Incidenza di alcuni eventi avversi in funzione della dose di vortioxetina in 11 studi a breve termine controllati con placebo; per confronto sono riportati anche i valori relativi a venlafaxina XR 225 mg (VLF) e duloxetine 60 mg (DUL) (Baldwin et al.¹⁰⁵).

vortioxetina è risultato favorevole, con un'incidenza di 4,0% (placebo), 2,0-5,1% (vortioxetina 5-20 mg), 15,9% (venlafaxina XR) e 8,1% (duloxetine)¹⁰⁵.

Le disfunzioni della sfera sessuale sono manifestazioni comuni nei pazienti con disturbi psichiatrici, inclusa la depressione, ma possono anche essere un effetto collaterale della terapia farmacologica, che ha come conseguenza una ridotta aderenza al trattamento¹⁰⁶. I risultati degli studi clinici analizzati da Baldwin et al. indicano che la percentuale di pazienti con disfunzioni sessuali associate al trattamento con vortioxetina è confrontabile con quella dei gruppi placebo e inferiore a quella riportata con altri farmaci antidepressivi (nelle donne, 0,6-1,1% con vortioxetina 5-20 mg rispetto a 0,7% con placebo, 4,8% con venlafaxina XR e 1,2% con duloxetine; negli uomini, 2,8-3,6% con vortioxetina 5-20 mg rispetto a 1,6% con placebo, 21,6% con venlafaxina XR e 11,7% con duloxetine)¹⁰⁵. Anche in uno studio recente che ha confrontato specificamente gli effetti di vortioxetina e di escitalopram sulla funzione sessuale in adulti con depressione maggiore già in trattamento con SSRI e che manifestavano disfunzione sessuale farmaco-correlata¹⁰⁷, lo switch a vortioxetina si è associato a un miglioramento significativamente maggiore rispetto a quello a escitalopram del punteggio CSFQ-14 (Changes in Sexual Functioning Questionnaire Short Form): $8,8 \pm 0,64$ vs $6,6 \pm 0,64$; $p=0,013$.

In tre degli studi a breve termine considerati^{61,63,67} è stata utilizzata la scala Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) per valutare gli eventuali sintomi da sospensione del farmaco nei pazienti che avevano completato la terapia. Vortioxetina è stata sospesa repentinamente alla settimana 8, mentre i pazienti trattati con duloxetine nei primi due degli studi citati hanno ridotto la dose del farmaco da 60 mg alla settimana 8 a 30 mg alla settimana 9, passando al placebo alla settimana 10. Alla settimana 9 il punteggio DESS totale per vortioxetina era pari a 1,41 (10 mg), 1,58 (15 mg) e 1,58 (20 mg), rispetto a 0,96 (placebo) e 1,33 (duloxetine); al-

la settimana 10 il punteggio DESS totale era rispettivamente di 1,60, 1,60 e 1,56 per le tre posologie di vortioxetina, rispetto a 1,19 (placebo) e 2,85 (duloxetine). Questi risultati sono in accordo con l'incidenza di EA riportata nei tre studi durante il periodo di sospensione del trattamento¹⁰⁵.

Il trattamento con vortioxetina, al contrario di quello con altri farmaci utilizzati nel trattamento della depressione maggiore, non incide sul peso corporeo dei pazienti. Durante il trattamento a breve termine, la variazione ponderale media dal basale alla settimana 6/8 è risultata simile per i pazienti trattati con placebo (+0,1 kg) e con vortioxetina a tutte le dosi (da -0,1 a +0,1 kg). Un aumento clinicamente significativo del peso (definito come aumento $\geq 7\%$ rispetto al basale) è stato riportato da una percentuale di pazienti trattati con vortioxetina compresa tra 0% (15 mg) e 1,2% (10 mg) rispetto a 0,6% del gruppo placebo. Viceversa, una riduzione clinicamente significativa del peso ($\geq 7\%$ rispetto al basale) è stata osservata nello 0,2% (5 mg)-1,3% (20 mg) dei pazienti trattati con vortioxetina rispetto a 0,6% del gruppo placebo¹⁰⁵.

In termini di rischio cardiovascolare, negli studi clinici a breve termine non sono state evidenziate alterazioni clinicamente rilevanti della pressione arteriosa nei pazienti trattati con vortioxetina 5-20 mg, con un'incidenza di ipertensione pari a 0,7%, rispetto a 0,6% del placebo, e un'incidenza di innalzamento della pressione arteriosa pari a 0,4%, rispetto a 0,6% del placebo¹⁰⁵. In un ampio studio che ha valutato l'effetto di vortioxetina sull'intervallo QT in 340 uomini sani¹⁰⁸, non è stato rilevato alcun impatto negativo sulla ripolarizzazione cardiaca dopo somministrazioni multiple di vortioxetina a dose sia terapeutica (10 mg) sia sovratrascuriva (40 mg). Questo dato è confermato dall'analisi degli studi a breve termine che riporta un valore medio dell'intervallo QTcF alla settimana 8 pari a 408 ms sia nel gruppo placebo sia nei gruppi vortioxetina 5-20 mg; ciò corrisponde a una variazione media dal basale alla settimana 6/8 di -0,65 ms (placebo) rispetto a -0,1 ms (vortioxetina 5-20 mg). Questi dati indicano che con ogni probabilità vortioxetina non ha alcun effetto sulla ripolarizzazione cardiaca¹⁰⁵.

Il profilo di sicurezza di vortioxetina è stato confermato a lungo termine dagli studi di estensione in aperto. In particolare, la variazione ponderale media dall'inizio degli studi a breve termine fino all'ultima valutazione degli studi di estensione è stata di +0,8 kg nei 1297 pazienti che hanno ricevuto vortioxetina 5 e 10 mg e di +0,7 kg nei 1105 pazienti trattati con vortioxetina 15 mg e 20 mg. Considerando solo il periodo degli studi di estensione, la variazione ponderale è stata di +0,8 kg (5-10 mg) e +0,5 kg (15-20 mg). Anche l'incidenza di EA cardiovascolari è risultata limitata negli studi di estensione (1,8% ipertensione e 0,9% innalzamento della pressione arteriosa)¹⁰⁵.

Vortioxetina è risultata ben tollerata anche negli anziani. Nello studio di Katona et al.⁸⁸ in pazienti di età ≥ 65 anni, i tassi di interruzione dello studio per EA sono risultati pari al 5,8% con vortioxetina 5 mg/die, 9,9% con duloxetine 60 mg/die e 2,8% con placebo. La nausea è stata l'unico EA riportato con un'incidenza significativamente superiore (21,8%) a quella riscontrata nel gruppo placebo (8,3%). Gli EA gravi sono risultati rari (1/156 nel gruppo vortioxetina, 1/151 nel gruppo duloxetine, e 4/145 nel gruppo placebo).

Il profilo di tollerabilità favorevole, in particolare per quanto riguarda la bassa incidenza di disfunzione sessuale e

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

l'effetto non significativo sul peso corporeo, come emerge dai primi studi a lungo termine, può favorire l'aderenza al trattamento con vortioxetina, fattore importante per il successo terapeutico¹¹. Infatti, negli studi clinici il tasso di interruzione del trattamento per EA è risultato complessivamente basso nei pazienti trattati con vortioxetina (max 11%) e paragonabile a quello dei pazienti del gruppo placebo. Nello studio proof-of-concept di Alvarez et al.⁵⁶, per esempio, il tasso di interruzione del trattamento per EA è stato del 2,7% e 6,9%, rispettivamente con vortioxetina 5 e 10 mg/die, del 3,8% con placebo e del 14% con venlafaxina.

CONCLUSIONI

Vortioxetina è un nuovo farmaco antidepressivo caratterizzato da un meccanismo d'azione multimodale, diverso da quello degli altri antidepressivi, che combina un effetto di inibizione del SERT e un'azione diretta su diversi recettori 5-HT. Attraverso questo meccanismo multimodale, si ritiene che vortioxetina, oltre a potenziare l'attività serotoninergica, moduli altri sistemi neurotrasmettitoriali coinvolti nella regolazione del tono dell'umore e in altre funzioni che possono essere alterate nel corso della depressione maggiore, tra cui la funzione cognitiva^{11,104}.

Vortioxetina è stata approvata nel 2013 dall'EMA per il trattamento degli episodi depressivi maggiori grazie a un ampio programma di sviluppo clinico comprendente 13 studi di breve durata, 5 estensioni a lungo termine di un anno e uno studio di prevenzione delle ricadute. L'efficacia e la sicurezza di vortioxetina sono state globalmente studiate in un programma clinico che ha incluso più di 6.700 pazienti con depressione maggiore, dei quali più di 3.700 trattati con vortioxetina in studi a breve termine (≤ 12 settimane). A gennaio 2015, il programma di sviluppo clinico di vortioxetina, ulteriormente esteso, comprendeva in totale oltre 9.700 arruolati e un'esposizione totale di oltre 3.450 pazienti-anno¹⁰⁹. L'efficacia dose-dipendente, alle dosi di 5-20 mg/die, è stata dimostrata attraverso una meta-analisi¹⁵ che ha evidenziato un effetto completo su tutti i sintomi della depressione, inclusi i sintomi cognitivi sui quali, specificamente, vortioxetina ha dimostrato un effetto esteso ai domini delle funzioni esecutive, della concentrazione, dell'attenzione, della memoria e della velocità psicomotoria⁶⁸.

In base ai risultati degli studi clinici randomizzati sia a breve che a lungo termine (fino a 52 settimane), si può indubbiamente affermare che vortioxetina sia efficace nei pazienti con depressione maggiore anche severa, nella depressione associata ad ansia, nei pazienti non responder ad altre terapie antidepressive.

Vortioxetina si è dimostrata efficace anche nel trattamento della depressione maggiore nei pazienti anziani, in base ai risultati di uno studio randomizzato che ha reclutato specificamente questo tipo di popolazione⁸⁸.

Vortioxetina presenta un profilo farmacocinetico favorevole caratterizzato da: esposizione lineare e dose-dipendente, moderata biodisponibilità orale (75%) non influenzata dall'assunzione di cibo, prolungata emivita di eliminazione (66 ore), ridotto potenziale di interazioni farmacologiche rispetto ad altri antidepressivi¹².

Dagli studi clinici è emerso un profilo di sicurezza e tolle-

rabilità favorevole, con un ridotto impatto negativo sulla sfera sessuale e sul peso corporeo, oltre che a livello cardiovascolare, confermato anche nei pazienti anziani^{88,105}.

In conclusione, vortioxetina rappresenta una nuova opzione terapeutica per la depressione maggiore, per molti versi innovativa nel meccanismo d'azione, con efficacia dimostrata in studi a breve e lungo termine anche in popolazioni di pazienti diverse per età e caratteristiche sintomatologiche, con potenziale efficacia sui sintomi cognitivi della patologia e adeguato profilo di tollerabilità.

Conflitto di interessi: la presente rassegna è stata supportata da Lundbeck Italia relativamente alle attività di medical writing. L'assistenza editoriale e di medical writing, comprendente la formattazione e l'editing per la presentazione alla rivista, nonché la ricerca bibliografica, è stata fornita da Springer Healthcare Communications, che ne ha incaricato la dott.ssa Rossana D'Alessandro, medical writer indipendente.

Lundbeck ha concepito l'idea iniziale della rassegna insieme agli autori. Questi hanno realizzato il testo col supporto del medical writer e revisionato tutte le bozze del manoscritto avendo pieno controllo sui contenuti.

BIBLIOGRAFIA

1. Marcus M, Yasamy MT, van Ommeren M, Chisholm D. (2012). Depression. A global public health concern. World Health Organization 2012. http://www.who.int/mental_health/management/depression/who_paper_depression_wfmh_2012.pdf.
2. Aguglia E, Biggio G, Signorelli MS, Mencacci C. Italian Study on Depressive Disorders (STudio Italiano Malattia Depressiva, or STIMA-D): a nationwide snapshot of the status of treatment for major depression. *Pharmacopsychiatry* 2014; 47: 105-10.
3. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011; 41: 1165-74.
4. Bortolato B, Miskowiak KW, Köhler CA, et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? *BMC Med* 2016; 14: 9.
5. Keefe RS. Treating cognitive impairment in depression: an unmet need. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 392-3.
6. Bredt DS, Furey ML, Chen G, Lovenberg T, Drevets WC, Manji HK. Translating depression biomarkers for improved targeted therapies. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 59: 1-15.
7. Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders; Board on Health Sciences Policy; Institute of Medicine; The National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine (eds.). Enabling Discovery, Development, and Translation of Treatments for Cognitive Dysfunction in Depression: Workshop Summary. Washington, DC: National Academies Press (US), 2015 Oct.
8. Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, et al. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1005-14.
9. Pehrson AL, Sanchez C. Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectr* 2014; 19: 121-33.
10. Schatzberg AF, Blier P, Culpepper L, Jain R, Papakostas GI, Thase ME. An overview of vortioxetine. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1411-8.
11. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 1297-307.

12. European Medicines Agency. Brintellix. Vortioxetine. Assessment report for an initial marketing authorisation application. Procedure No. EMEA/H/C/002717. 2013. Disponibile al sito: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002717/WC500159447.pdf.
13. Li G, Wang X, Ma D. The efficacy and safety of 10 mg vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 523-31.
14. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, et al. Current and future perspectives on the Major Depressive Disorder: focus on the new multimodal antidepressant Vortioxetine. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2016 Oct 25 [Epub ahead of print].
15. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 979-93.
16. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 1291-304.
17. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 2015; 145: 43-57.
18. Celada P, Puig MV, Artigas F. Serotonin modulation of cortical neurons and networks. *Front Integr Neurosci* 2013; 7: 25.
19. Ogren SO, Eriksson TM, Elvander-Tottie E, et al. The role of 5-HT(1A) receptors in learning and memory. *Behav Brain Res* 2008; 195: 54-77.
20. Piche T, Vanbiervliet G, Cherikh F, et al. Effect of ondansetron, a 5-HT3 receptor antagonist, on fatigue in chronic hepatitis C: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 1169-73.
21. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004; 79: 137-47.
22. Blier P, Bergeron R. The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 Suppl 5: 16-23.
23. Artigas F, Adell A, Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. *Curr Drug Targets* 2006; 7: 139-47.
24. Roychoudhury M, Kulkarni SK. Effects of ondansetron on short-term memory retrieval in mice. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997; 19: 43-6.
25. Fontana DJ, Daniels SE, Henderson C, Eglen RM, Wong EH. Ondansetron improves cognitive performance in the Morris water maze spatial navigation task. *Psychopharmacology (Berl.)* 1995; 120: 409-17.
26. Mørk AA, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther* 2012 ; 340: 666-75.
27. Ramamoorthy R, Radhakrishnan M, Borah M. Antidepressant-like effects of serotonin type-3 antagonist, ondansetron: an investigation in behaviour-based rodent models. *Behav Pharmacol* 2008; 19: 29-40.
28. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jørgensen M, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* 2011; 54: 3206-21.
29. Areberg J, Luntang-Jensen M, Sogaard B, Nilausen DO. Occupancy of the serotonin transporter after administration of Lu AA21004 and its relation to plasma concentration in healthy subjects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110: 401-4.
30. Westrich L, Pehrson A, Zhong H, et al. In vitro and in vivo effects of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) at human and rat targets. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012 ; 5 Suppl. 1: 47.
31. Sanchez C. Vortioxetine (Lu AA21004), an investigational multimodal antidepressant: differentiation from currently used antidepressants in rodent models. Paper presented at: 166th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 18-22, 2013; San Francisco, CA.
32. Riga MS, Sánchez C, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuropharmacology* 2016; 108: 73-81.
33. Brintellix (vortioxetina). Riassunto della caratteristiche del prodotto.
34. Pehrson AL, Cremers T, Bétry C, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters: a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 133-45.
35. Mørk A, Montezinho LP, Miller S, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 105: 41-50.
36. Willuhn I, Wanat MJ, Clark JJ, Phillips PE. Dopamine signaling in the nucleus accumbens of animals self-administering drugs of abuse. *Curr Top Behav Neurosci* 2010; 3: 29-71.
37. Smagin GN, Song D, Budac DP, et al. Histamine may contribute to vortioxetine's procognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 68: 25-30.
38. Stenkrona P, Halldin C, Lundberg J. 5-HTT and 5-HT(1A) receptor occupancy of the novel substance vortioxetine (Lu AA21004). A PET study in control subjects. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23: 1190-8.
39. Houle S, Ginovart N, Hussey D, Meyer JH, Wilson AA. Imaging the serotonin transporter with positron emission tomography: initial human studies with [11C]DAPP and [11C]DASB. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1719-22.
40. Betry C, Pehrson AL, Etiévant A, Ebert B, Sanchez C, Haddjeri N. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT3 receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1115-27.
41. Bétry C, Etiévant A, Oosterhof C, Ebert B, Sanchez C, Haddjeri N. Role of 5-HT3 receptors in the antidepressant response. *Pharmaceuticals* 2011; 4: 603-29.
42. de Bartolomeis A, Avvisati L, Iasevoli F, Tomasetti C. Intracellular pathways of antipsychotic combined therapies: implication for psychiatric disorders treatment. *Eur J Pharmacol* 2013; 718: 502-23.
43. Dale E, Zhang H, Leiser SC, et al. Vortioxetine (Lu AA21004) disinhibits pyramidal cell output and enhances theta rhythms and long-term plasticity in the hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23 Suppl. 2: 394.
44. Dale E, Zhang H, Leiser SC, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol* 2014; 28: 891-902.
45. Riga MS, Teruel-Martí V, Sánchez C, Celada P, Artigas F. Subchronic vortioxetine treatment – but not escitalopram – enhances pyramidal neuron activity in the rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology* 2016; 113: 148-55.
46. Gerhard DM, Wohleb ES, Duman RS. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug Discov Today* 2016; 21: 454-64.
47. Chaki S, Fukumoto K. Potential of glutamate-based drug discovery for next generation antidepressants. *Pharmaceuticals (Basel)* 2015; 8: 590-606.

Vortioxetina nel trattamento della depressione maggiore

48. Serchov T, Clement HW, Schwarz MK, et al. Increased signaling via adenosine A1 receptors, sleep deprivation, imipramine, and ketamine inhibit depressive-like behavior via induction of Homer1a. *Neuron* 2015; 87: 549-62.
49. Chen F, du Jardin KG, Waller JA, Sanchez C, Nyengaard JR, Wegener G. Vortioxetine promotes early changes in dendritic morphology compared to fluoxetine in rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26: 234-45.
50. Waller JA, Chen F, Sánchez C. Vortioxetine promotes maturation of dendritic spines in vitro: a comparative study in hippocampal cultures. *Neuropharmacology* 2016; 103: 143-54.
51. Kugathasan P, Waller J, Westrich L, et al. In vivo and in vitro effects of vortioxetine on molecules associated with neuroplasticity. *J Psychopharmacol* 2016 Sep 26 [Epub ahead of print].
52. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 727-36.
53. Areberg J, Petersen KB, Chen G, Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2014; 115: 552-9.
54. US food and Drug Administration Full prescribing information. Brintellix (vortioxetine). 2013. Disponibile al sito: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf
55. Chen G, Zhang W, Serenko M. Lack of effect of multiple doses of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin and warfarin. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 671-79.
56. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15: 589-600.
57. Berhan A, Barker A. Vortioxetine in the treatment of adult patients with major depressive disorder: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 276.
58. Meeker AS, Herink MC, Haxby DG, Hartung DM. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2015; 4: 21.
59. Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015; 40: 174-86.
60. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22: 482-91.
61. Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 138-49.
62. Henigsberg N, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 953-9.
63. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 583-91.
64. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 575-82.
65. Jain R, Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 313-21.
66. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2013; 29: 217-26.
67. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adult with MDD. *Psychopharmacology* 2015; 232: 2061-70.
68. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1557-67.
69. Takeda. A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of LuAA21004 in patients with major depressive disorder. U.S. National Institutes of Health, 2013. In: ClinicalTrials.gov [Internet], p. NCT01255787.
70. Kessler RC, Akiskal HS, Ames M, et al. Prevalence and effects of mood disorders on work performance in a nationally representative sample of U.S. workers. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1561-8.
71. Tollefson GD, Souetre E, Thomander L, Potvin JH. Comorbid anxious signs and symptoms in major depression: impact on functional work capacity and comparative treatment outcomes. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 281-93.
72. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Keer J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med* 1995; 25: 1171-80.
73. Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. Remission and relapse in major depression: a two-year prospective follow-up study. *Psychol Med* 1995; 25: 1161-70.
74. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 326-35.
75. Fava M, Rankin MA, Wright EC, et al. Anxiety disorders in major depression. *Compr Psychiatry* 2000; 41: 97-102.
76. Melander H, Salmonson T, Abadie E, van Zwieten-Boot B. A regulatory Apologia: a review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008; 18: 623-27.
77. Israel J. The impact of residual symptoms in major depression. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2426-40.
78. Katon W, Unützer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depress Anxiety* 2010; 27: 19-26.
79. Stegenga BT, Kamphuis MH, King M, Nazareth I, Geerlings M. The natural course and outcome of major depressive disorder in primary care: the PREDICT-NL study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; 47: 87-95.
80. Bauer M, Pfennig A, Severus E, Whybrow PC, Angst J, Möller HJ. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry* 2013; 14: 334-85.
81. Baldwin DS, Loft H, Jacobsen PL, Florea I. The efficacy of vortioxetine in treating patients with severe depression or with depression and high level of anxiety symptoms. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24 Suppl. 2: 463-64.

82. Baldwin DS, Ménard F, Loft H, Chen Y, Mahableshwarkar AR. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. 167th Annual Meeting of the American Psychiatric Association; May 3-7, 2014. New York, NY. Abstract 109.
83. Seo HJ, Song HR, Jeong S, et al. Does comorbid subthreshold anxiety predict treatment response in depression? Results from a naturalistic cohort study (the CRESCEND study). *J Affect Disord* 2014; 152-154: 352-9.
84. Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. Difference in treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 342-51.
85. Dombrowski AY, Mulsant BH, Houck PR, et al. Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression. *J Affect Disord* 2007; 103: 77-82.
86. Blier P, Keller MB, Pollack MH, Thase ME, Zajecka JM, Dunner DL. Preventing recurrent depression: long-term treatment for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: e06.
87. Paykel ES. Partial remission, residual symptoms, and relapse in depression. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 431-7.
88. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2012; 27: 215-23.
89. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, Zhong W, Nomikos GG. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord* 2016; 206: 140-50.
90. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical Guideline 90 (CG90) - The treatment and management of depression in adults. 2009. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG90>
91. American Psychiatric Association (APA). Practice guidelines for the treatment of patients with MDD. 2010, 3rd edn.
92. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol* 2014; 29: 470-82.
93. Lomas J, Llewellyn A, Soares M, et al. The clinical and cost effectiveness of vortioxetine for the treatment of a major depressive episode in patients with failed prior antidepressant therapy: a critique of the evidence. *Pharmacoeconomics* 2016; 34: 901-12.
94. Boulenger JP, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 1408-16.
95. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 2012; 28: 1717-24.
96. Filippov G, Christens P. Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013; 23 Suppl. 2: 325.
97. Florea I, Danchenko N, Loft H, Rive B, Pendlebury S, Abetz L. The effect of vortioxetine (Lu AA21004) on health-related quality of life (HRQOL) in patients with major depressive disorder (MDD). *Value Health* 2013; 16: A65.
98. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 36-44.
99. Florea I, Dragheim M, Loft H. The multimodal antidepressant Lu AA21004: open-label long-term safety and tolerability study in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012; 22 Suppl. 2: 255-6.
100. Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, Chan S, Mahableshwarkar AR. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2015; 30: 255-64.
101. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016 Oct 25 [Epub ahead of print].
102. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: 2025-37.
103. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016 Aug 24 [Epub ahead of print].
104. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: an overview of the primary and secondary literature. *Therapeutics and Clinical Management* 2015; 11: 1193-212.
105. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 242-52.
106. Serretti A, Chiesa A. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29: 259-66.
107. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med* 2015; 12: 2036-48.
108. Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2013; 2: 298-309.
109. Florea I, Danchenko N, Brignone M, Loft H, Rive B, Abetz-Webb L. The effect of vortioxetine on health-related quality of life in patients with major depressive disorder. *Clin Ther* 2015; 37: 2309-23..