

## EFFICACIA E TOLLERABILITA' A LUNGO TERMINE DELLA VORTIOXETINA

*A cura del dott. Raffaele Gaetano*

Il disturbo depressivo maggiore (DDM) colpisce circa 350 milioni di pazienti in tutto il mondo e rappresenta la seconda causa di disabilità, dopo la lombalgia (1). Nonostante esistano numerose strategie d'intervento, farmacologico, psicologico e combinato, il 15% delle depressioni maggiori non va incontro a remissione completa, circa il 35% presenta ricorrenza, mentre la metà degli episodi depressivi singoli esitano in restituito ad integrum (2). Sebbene esistano varie classi di molecole antidepressive che, nel tempo, hanno mostrato efficacia, il trattamento farmacologico di un episodio depressivo rimane un obiettivo impegnativo, non solo in termini di efficacia quanto per la tollerabilità. Molte di queste molecole inducono reazioni avverse quali disfunzione sessuale (3) ed aumento ponderale (4) che rappresentano la prima causa di mancata aderenza al trattamento farmacologico. Nella pratica clinica le strategie d'intervento prevedono, in caso di mancata risposta, l'ottimizzazione della dose dell'antidepressivo, l'augmentation con antidepressivo appartenente ad altra classe ed infine la combinazione con molecole appartenenti ad altre classi (stabilizzanti o antipsicotici di seconda generazione) (5). La monoterapia, tuttavia, resta sempre la scelta migliore per il minor rischio di eventi avversi e per i costi socio-economici inferiori (6). Questo concetto è tanto più vero se si pensa che l'uso di strategie combinate non ha mostrato maggiore significatività nei tassi di remissione (7). Tra i sintomi nucleari della depressione, quelli cognitivi restano i più complessi da affrontare anche durante le fasi di remissione, con un impatto rilevante sulla qualità di vita del paziente oltre che sul rischio di ricadute e ricorrenze (8). Negli ultimi anni la ricerca si è orientata sempre più verso una maggiore selettività d'azione sul sistema serotoninergico o serotoninergico/noradrenergico, e ancor di più verso lo sviluppo di molecole multimodali, che abbiano cioè una combinazione di almeno due tipologie diverse di meccanismo d'azione garantendo un miglioramento della terapia (9, 10). Vortioxetina è l'ultimo antidepressivo approvato per il trattamento della MDD ed è commercialmente disponibile dal 2013. Differisce da altri farmaci antidepressivi in quanto funge da antagonista del recettore della serotonina 5-HT<sub>3A</sub>, 5-HT<sub>1D</sub> e 5-HT<sub>7</sub>, agonista parziale del recettore 5-HT<sub>1B</sub>, agonista del recettore 5-HT<sub>1A</sub> e inibitore del trasportatore della serotonina, rendendo di fatto la molecola differente dalle altre approvate per il trattamento di MDD, proprio per la sua intrinseca multi modalit  (5).

## EFFICACIA A LUNGO TERMINE

Un recente studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, è stato condotto su 630 pazienti affetti da DDM in atto da almeno 4 settimane, con anamnesi positiva per DDM e un punteggio totale di MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (15))  $\geq 26$  (13). Lo scopo del lavoro era quello di valutare l'efficacia a lungo termine di vortioxetina oltre che la prevenzione dalle ricadute di malattia. I pazienti arruolati sono stati inizialmente trattati in open per 12 settimane con una dose variabile del farmaco (5-10 mg/die). Successivamente i pazienti in remissione (ovvero con MADRS  $\leq 10$ ) sono stati quindi randomizzati e trattati per ulteriori 24-64 settimane in doppio cieco con vortioxetina 5 o 10 mg/die (n=206) oppure placebo (n=194).

Alla fine delle prime 12 settimane di studio in aperto, circa il 75% dei pazienti presentava un miglioramento del punteggio basale della MADRS  $\geq 50\%$ , mentre il 68,7% presentava remissione completa di malattia (MADRS  $\leq 10$ ). Per quanto riguarda invece la fase dello studio in doppio cieco, si è registrato un 13% di ricaduta del DDM nel braccio di pazienti trattati con vortioxetina, contro il 26% dei pazienti trattati con placebo. Tale dato si è rafforzato alla fine delle 64 settimane di osservazione previste, con un 15% di ricaduta di malattia totale evidenziato dai pazienti trattati con vortioxetina rispetto al 30% osservato nel braccio placebo.

Sono pochi gli studi di efficacia a lungo termine con vortioxetina. I pochi dati presenti in letteratura suggeriscono tuttavia una buona efficacia sui sintomi affettivi e cognitivi della depressione fino a 52 settimane anche se oltre questo dato emerge un tasso di discontinuazione del trattamento che impedisce una valutazione a più lungo termine.

STUDIO	DOSAGGIO E N° DI PARTECIPANTI	RISPOSTA	REMISSIONE	RICADUTA
Baldwin et al. (11)	Vortioxetina 2.5–10 mg (N=535)	84%	71%	N.D.
Alam et al. (12)	Vortioxetina 2.5–10 mg (N=836)	60%	62%	N.D.
Boulenger et al. (13)	Vortioxetina 5 or 10 mg (N=204) Placebo (N=192)	N.D.	N.D.	15% a 64 settimane
Vieta et al. (14)	Vortioxetina 5-20 mg/die (N=1231)	75,4%	60,7%	8% a 52 settimane
N.D.= non disponibile				

**Tab.1 Percentuale di risposta e remissione nell'utilizzo a lungo termine di Vortioxetina**

## **TOLLERABILITA' A LUNGO TERMINE**

Nonostante siano disponibili diversi tipi di farmaci per il trattamento della depressione, la loro efficacia risulta fortemente condizionata e scarsamente prevedibile nei diversi pazienti. Questo è vero sia in termini di risposta clinica al trattamento, ma anche di comparsa rapida o ritardata di reazioni avverse che possono portare alla discontinuazione della cura.

Vortioxetina è comunemente ben tollerata. L'evento avverso più comune è di natura gastroenterica ed è rappresentato dalla nausea (16). In letteratura sono state descritte (Tabella 2) altre reazioni avverse riguardanti vari organi e apparati. Le più frequenti sono: vertigini, cefalea, faringiti, insonnia, diarrea, sintomi influenzali, sinusiti, infezioni delle vie respiratorie superiori, aumento ponderale. I dati inoltre dimostrano una relazione dose-dipendente tra vortioxetina e la comparsa di reazioni avverse (17).

<b>Eventi Avversi</b>	<b>% di pazienti con eventi avversi</b>
Stipsi	NR
Diarrea	4,9-7,2
Vertigini	2,5-19,7
Xerostomia	NR
Astenia	NR
Gastroenteriti	5,4
Cefalea	12,3-19,7
Iperidrosi	NR
Influenza	5-6,9
Insonnia	1,5-9,9
Faringiti	9,8-12,7
Nausea	8,8-31
Disfunzioni sessuali	<2
Sinusiti	7
Sonnolenza	NR
Infezioni del tratto respiratorio	6.4
Vomito	NR
Aumento ponderale	5.8

*Tabella. 2 Percentuale di pazienti con eventi avversi in seguito all'utilizzo a lungo termine di Vortioxetina 2,5-20mg*

*NR: Non Rilevabili*

## **Bibliografia**

1. Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators, 2015. Global, regional, and National incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 386, 743–800.
2. Gelenberg, A.J., Freeman, M.P., Markowitz, J.C., Rosenbaum, J.F., Thase, M.E., Trivedi, H.H., Van Rhoads, R.S., 2010. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition Arlington, VA: American Psychiatric Association.
3. Serretti, A., Chiesa, A., 2009. Treatment-emergent sexual dysfunction related to antidepressants: a meta-analysis. *J. Clin. Psychopharmacol.* 29, 259-266.
4. Serretti, A., Mandelli, L., 2010. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry* 71, 1259-1272.
5. Mørk, A., Pehrson, A., Brennum, L.T., Nielsen, S.M., Zhong, H., Lassen, A.B., Miller, S., Westrich, L., Boyle, N.J., Sánchez, C., Fischer, C.W., Liebenberg, N., Wegener, G., Bundgaard, C., Hogg, S., Bang-Andersen, B., Stensbøl, T.B., 2012. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 340, 666-675.
6. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6, 369-388.
7. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1231-1242.
8. 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.
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. 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.
12. Alam MY, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Mahableshwarkar AR. Safety, tolerability, and efficacy of vortioxetine (LuAA21004) in major depressive disorder: results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 36-44.
13. 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.
14. Vieta E, Loft H, Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017 Jul 7.
15. Svanborg P, Asberg MA comparison between the Beck Depression Inventory (BDI) and the self-rating version of the Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *J Affect Disord.* 2001;64:203-16.
16. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract* 2014; 68:60—82.
17. 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.