

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FARMACIA**

TESI DI LAUREA

**DIFFERENZE DI GENERE NELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA
FARMACOLOGICA ANTIDEPRESSIVA**

Relatrice/Relatore: CHIAR.MO Prof Genny Orso

Laureanda: Agache Marcela

Matricola:1197173

Anno accademico 2023/24

INDICE

CAPITOLO 1	4
INTRODUZIONE	4
1.1 Definizione di depressione	4
1.2 Eziologia	4
1.3 Epidemiologia	5
CAPITOLO 2	6
Meccanismi fisiopatologici della depressione	6
2.1 Ipotesi delle mono-ammine	6
2.2 Cambiamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene	6
2.3 Infiammazione	7
2.4 Neuroplasticità e neurogenesi	7
Capitolo 3 Depressione: differenze di genere e sesso	8
3.1 Estrogeni e neuroinfiammazione	12
3.2 Estrogeni e sistema neuroendocrino	13
3.3 Estrogeni e neuroplasticità	14
3.4 Estrogeni per la depressione	15
CAPITOLO 4	19
Gestione del DDM e direzioni future	19
4.1 Terapie non farmacologiche	19
4.1.1 Terapia elettroconvulsivante (ECT)	19
4.1.2 La psicoterapia	19
4.2 Terapie farmacologiche	20
4.1 Antidepressivi di prima generazione	20
4.1.1 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)	20
4.1.2 Antidepressivi triciclici (TCA)	23
4.3 Antidepressivi di seconda generazione	25
4.3.1 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina(SSRI)	25
4.3.2 Inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina(SNARI)	27
4.3.3 Inibitori del reuptake della noradrenalina(NARI)	32
4.3.4 Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici(NASSA)	33
4.3.5 Inibitori del reuptake e antagonisti della serotonina HT2 (SARI)	34

4.3.6 Inibitori del reuptake della dopamina e della noradrenalina.....	36
4.4 Meta-analisi	38
4.4.1 Effetti della dose dei TCA nel trattamento della depressione acuta	38
4.4.2 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina rispetto al placebo: una revisione sistematica con meta-analisi e analisi sequenziali degli studi	41
4.4.3 Confronto tra reboxetina e SSRI nel trattamento del disturbo depressivo maggiore: meta-analisi di studi clinici	45
4.4.4 Duloxetina e Venlafaxina XR nel trattamento del MDD: una meta-analisi di studi clinici randomizzati	47
4.4.5 Confronto tra mirtazapina e SSRI: una meta-analisi di studi clinici per il trattamento del MDD	50
4.4.6 Tassi di remissione dopo la terapia con bupropione o SSRI: una meta-analisi di sette studi randomizzati controllati	52
CAPITOLO 5	57
DIFFERENZE DI GENERE:	57
5.1 Differenze di sesso nella risposta agli antidepressivi	57
5.2 Differenze farmacocinetiche.....	60
5.3 Differenze di aderenza	61
5.4 Studi molecolari sull'uomo: differenze basate sul sesso correlate alla risposta antidepressiva.....	62
5.5 Firme trascrizionali dello stress nei primi anni di vita e dell'efficacia del trattamento antidepressivo.....	63
5.6 Il sesso è importante: la connettività funzionale acuta cambia poiché i marcatori di remissione nella depressione in tarda età differiscono in base al sesso	66
5.7 Differenze controllate dal sesso nell'efficacia di sertralina e citalopram nel disturbo depressivo maggiore: uno studio randomizzato in doppio cieco.....	69
5.8 Le differenze regionali legate al sesso e al cervello di URB597 influenzano la modulazione della segnalazione MPCK/PI3K nei ratti cronicamente stressati	72
5.9 Differenze sessuali nella risposta allo stress: meccanismi classici e oltre	75
BIBLIOGRAFIA	79

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Definizione di depressione

La depressione è un disturbo dell'umore che provoca sensazione di tristezza e perdita di interesse¹⁻³. Il Manuale statistico diagnostico dei disturbi mentali dell'American Psychiatric Association, Quinta Edizione (DSM-5), classifica i disturbi depressivi in: disturbo di disregolazione dell'umore dirompente, disturbo depressivo maggiore, disturbo depressivo persistente (distimia), disturbo disforico premestruale, disturbo depressivo dovuto ad un'altra condizione medica.

Le caratteristiche comuni riguardo i disturbi depressivi includono la tristezza, il vuoto o l'umore irritabile, accompagnati da cambiamenti somatici e cognitivi che influenzano in modo significativo la capacità dell'individuo di funzionare⁴. A causa delle false percezioni, quasi il 60% delle persone affette da depressione non cerca aiuto medico, infatti molti ritengono che essere affetti da un disturbo di salute mentale non sia accettabile nella società e che possa ostacolare la vita sia personale che professionale. Ci sono buone prove che indicano che la maggior parte degli antidepressivi funzionano, ma la risposta individuale al trattamento può variare.

Tra i disturbi depressivi, il disturbo depressivo maggiore (MDD), è stato classificato come la terza causa di malattia in tutto il mondo nel 2008 dall'OMS, quest'ultimo ha previsto che tale malattia si posizionerà al primo posto entro il 2030⁵. Viene diagnosticato quando un individuo ha un umore basso o depresso, ridotto interesse per attività piacevoli, sentimenti di colpa, mancanza di energia, scarsa concentrazione, cambiamenti di appetito, ritardo psicomotorio, disturbi del sonno o pensieri suicidi. Secondo il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, 5a Edizione (DSM-5), un individuo deve avere cinque dei sintomi sopra menzionati, di cui uno deve essere un umore depresso che causa una compromissione sociale o professionale.

1.2 Eziologia

L'eziologia del disturbo depressivo maggiore è multifattoriale, coinvolge sia fattori genetici che ambientali. I parenti di primo grado di individui depressi hanno circa 3 volte più probabilità di sviluppare depressione, tuttavia, può verificarsi anche in persone senza storie familiari di depressione^{6,7}. Alcune prove suggeriscono che i fattori genetici svolgono un ruolo minore nella depressione ad esordio tardivo rispetto alla depressione ad esordio precoce. Ci sono potenziali fattori di rischio biologici che sono stati identificati per la depressione negli anziani, infatti le malattie neurodegenerative come morbo di Alzheimer e morbo di Parkinson, l'ictus, la sclerosi multipla, i disturbi convulsivi, il cancro, la degenerazione maculare e il dolore cronico sono stati associati a tassi più elevati di depressione. Gli eventi e i problemi della vita operano come fattori scatenanti per lo sviluppo della depressione, tra questi eventi traumatici come la morte o la perdita di una persona cara,

mancanza o riduzione del supporto sociale, le difficoltà interpersonali e i conflitti sono esempi di fattori di stress che possono scatenare la malattia.

1.3 Epidemiologia

Il rischio di depressione⁸ durante la vita è tre volte superiore, del 15-18%⁹, ciò significa che almeno una persona su cinque sperimenta un episodio nel corso della vita. In particolare, la prevalenza a 12 mesi del MDD (disturbo depressivo maggiore) si è visto essere simile sia nei paesi ad alto reddito che a basso reddito pari rispettivamente allo 5,5 % e 5,9%, questo indica che la malattia non dipende né dallo stile di vita dei paesi moderni né dalla povertà^{10,11}.

Il periodo più probabile per l'insorgenza del primo episodio di depressione maggiore va dalla metà dell'adolescenza ai 45 anni, tuttavia quasi il 40% ha un primo episodio di depressione prima dei 20 anni^{12,13}.

Si è osservato inoltre che la depressione è quasi due volte più comune nelle donne che negli uomini, con un picco di prevalenza nella seconda e nella terza decade in entrambi i sessi^{8,14}. La differenza di depressione si pensa sia legata a fattori biologici, psicologici e ambientali¹⁵.

CAPITOLO 2

Meccanismi fisiopatologici della depressione

La comprensione della fisiopatologia del disturbo depressivo maggiore è notevolmente progredita, ma nessun modello o meccanismo può spiegare in modo soddisfacente tutti gli aspetti della malattia. Ci possono essere cause o meccanismi fisiopatologici diversi che possono essere alla base di episodi in pazienti diversi; i fattori di stress psicosociale o biologico possono determinare una patogenesi diversa e rispondere in maniera preferenziale a interventi diversi¹⁶.

La fisiopatologia riguardante il disturbo depressivo maggiore non è stata ancora definita in modo chiaro. Gli studi condotti fino a oggi hanno dimostrato che vi è una complessa interazione tra la disponibilità di neurotrasmettitori e la regolazione dei recettori¹⁷.

Gli studi clinici e preclinici suggeriscono un disturbo riguardante l'attività della serotonina nel sistema nervoso centrale (5-HT) come fattore importante, inoltre abbiamo altri neurotrasmettitori implicati che includono noradrenalina (NE), dopamina (DA), glutammato e fattore neurotrofico derivato da cervello (BDNF). Tra i trattamenti farmacologici del disturbo depressivo maggiore troviamo gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), i quali agiscono sull'attività della serotonina.

2.1 Ipotesi delle mono-ammine

A metà del XX secolo, si osservò che la reserpina, farmaco antipertensivo, potesse scatenare l'insorgenza della depressione maggiore e ridurre la quantità delle monoammine. Questo ha suscitato interesse per il potenziale ruolo che hanno i neurotrasmettitori monoamminici (serotonina, noradrenalina e dopamina) nella patogenesi del disturbo depressivo maggiore. Questa teoria è stata sostenuta dai risultati ottenuti a partire dai TCA e IMAO, si è visto infatti che sono in grado di potenziare la neurotrasmissione delle monoammine con meccanismi diversi¹⁸. Questo modello ha resistito in parte, grazie ai continui risultati degli studi che hanno esaminato i neurotrasmettitori e i loro metaboliti. Tuttavia, questo modello non spiega la notevole variabilità clinica degli episodi depressivi maggiori e perché determinati pazienti rispondono a un tipo di antidepressivo e non ad altri.

2.2 Cambiamenti dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) è stato al centro della ricerca sulla depressione per molti decenni¹⁹⁻²¹. L'insorgenza della depressione nella forma più grave con comparsa di malinconia sembra sia dovuto a cambiamenti dell'asse HPA con un aumento della quantità di cortisolo plasmatico. Questo effetto dovuto a un eccessivo rilascio di cortisolo è legato allo stress e ad un'alterata inibizione del feedback mediata dai recettori

dei glucocorticoidi. In particolare, le alterazioni dell'asse HPA sono dovute anche ad un'alterata funzione cognitiva²². Nonostante queste intuizioni, non si sono ottenuti risultati clinicamente efficaci con l'utilizzo di farmaci per modificare la funzione dell'asse HPA, come gli antagonisti dei recettori dei glucocorticoidi, che non hanno mostrato nessuna efficacia negli studi clinici²³.

2.3 Infiammazione

Le concentrazioni di citochine periferiche sono state messe in relazione con la funzione cerebrale, il benessere e la cognizione²⁴. Si è osservato che le citochine una volta attraversata la membrana emato-encefalica, possono agire direttamente sui neuroni e sulle cellule di supporto, come astrociti e microglia, oppure attraverso segnali mediati da altri percorsi.

Questi meccanismi²⁵ potrebbero quindi spiegare perché i soggetti affetti dalle malattie autoimmuni o da infezioni hanno una maggiore probabilità di sviluppare depressione. Il ruolo dell'infiammazione nel determinare la depressione è inoltre supportato dal fatto che la somministrazione di citochine a scopo terapeutico, come l'interferone gamma e l'interleuchina 2, sono fattori scatenanti la depressione. Inoltre si è anche scoperto che l'aumento della quantità di interleuchina 6 nell'infanzia aumenta il rischio di sviluppare depressione più tardi nella vita²⁶.

Queste scoperte hanno spinto a prendere in considerazione i farmaci antinfiammatori non steroidei nel trattamento della depressione²⁷.

2.4 Neuroplasticità e neurogenesi

Una delle scoperte più importanti è stata l'identificazione nel cervello adulto di cellule staminali pluripotenti da cui si possono generare nuovi neuroni mediante un processo definito neurogenesi. La neuroplasticità a livello neuronale sembra essere alterata dall'infiammazione e dalla disfunzione dell'asse HPA²⁸.

Il processo della neurogenesi è controllato da proteine regolatrici, come il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF), il quale risulta ridotto nei pazienti con disturbo depressivo maggiore. Ancora più importante, le basse quantità di fattore BDNF possono essere aumentate con terapie antidepressive, sia con la farmacoterapia che con interventi psicologici²⁹. Infatti è stato dimostrato che pazienti trattati e affetti da depressione, hanno mostrato un numero maggiore di cellule progenitrici neuronali in divisione rispetto a pazienti depressi non trattati e persino rispetto ad un gruppo non trattato³⁰. Questi risultati quindi dimostrano che gli antidepressivi possono aumentare la neurogenesi a livello cerebrale negli adulti.

Capitolo 3 Depressione: differenze di genere e sesso

La letteratura³¹ sul tema delle differenze di sesso³² nel trattamento antidepressivo è ampia³³. L'incidenza della depressione nelle donne è quasi doppia rispetto a quella degli uomini^{34,35}. Ciò è indipendente dalla diagnosi che può includere depressione atipica, la depressione unipolare, la distimia e il disturbo affettivo stagionale³⁶⁻³⁸.

La depressione è un disturbo neurologico con una patogenesi complessa, coinvolge fattori sia ambientali che genetici³⁹ e, sebbene il suo meccanismo sia poco chiaro, l'interazione tra più fattori come stress, eventi precoci della vita, salute e farmaci, sembrano essere alla base del suo sviluppo⁴⁰.

Come è stato già detto precedentemente, sono state proposte varie ipotesi essere alla base della depressione, tra cui l'ipotesi monoaminergica, l'ipotesi dell'asse HPA, l'infiammazione, la neuroplasticità³². Tra queste ipotesi la più utilizzata è l'ipotesi monoaminergica in cui la causa principale della depressione sia una diminuzione dei neurotrasmettitori sinaptici monoaminici come serotonina, dopamina e noreadrenalina. Tuttavia questo metodo ha dei limiti dovuti al fatto che la metà dei pazienti non risponde in modo soddisfacente e la risposta clinica si ha dopo un trattamento a lungo termine⁴¹.

L'ipotesi dell'asse HPA sostiene che lo stress sia la causa che determina l'attivazione dell'asse portando ad un aumento di corticosterone (CORT) nel cervello, mentre l'ipotesi dell'infiammazione indica che i disturbi dell'umore possano scatenare risposte infiammatorie⁴².

L'ipotesi della neuroplasticità sottolinea l'importanza della neurogenesi a livello celebrale, in particolare nell'ippocampo e nella patogenesi della depressione.

La ricerca attuale quindi mira ad esplorare i meccanismi alla base della depressione a sviluppare nuove terapie. Le donne depresse sperimentano una depressione più prolungata o ricorrente rispetto ai maschi depressi, l'esordio avviene in giovane età e la qualità di vita è inferiore⁴³. Inoltre la presenza di questa malattia nel genere femminile può portare all'aumento del peso corporeo, ansia e manifestazioni fisiche della patologia maggiore rispetto agli uomini depressi⁴⁴⁻⁴⁷.

Le cause di queste differenze e la risposta alla terapia sono ancora sconosciute ma esistono diverse teorie. In particolare, la sindrome depressiva si manifesta soprattutto durante l'adolescenza, questo ha portato a suggerire che le donne sono più suscettibili per via di un aumento di ormoni riproduttivi, estrogeni e progesterone durante la pubertà⁴⁸.

Dall'inizio della pubertà alla cessazione della menopausa, i sistemi neurotrasmettitoriali delle donne sono esposti a continui cambiamenti ormonali, infatti le ragazze mostrano un'incidenza significativamente maggiore di disturbi emotivi rispetto ai ragazzi.

Le variazioni dei livelli di estrogeni e progesterone durante la fase luteale del ciclo mestruale possono scatenare sintomi come ansia, depressione, insonnia⁴⁹.

Durante le diverse fasi riproduttive, le donne sono a rischio di sviluppare depressione femminile, tra cui la depressione perinatale e la depressione post-partum, a causa dei forti cambiamenti dei livelli di ormoni ovarici⁵⁰.

Nel periodo della perimenopausa, la funzione ovarica diminuisce, il ciclo mestruale subisce cambiamenti significativi e aumenta la suscettibilità alla depressione⁵¹.

I sintomi depressivi durante le fluttuazioni ormonali sono accompagnati anche da disturbi legati ai livelli di estrogeni (**Tabella 1**), questo indica ancora volta l'impatto che hanno gli estrogeni sullo sviluppo di depressione nelle donne.

Periodo	Condizione	Livello di estrogeni (rispetto alla norma)	Sintomo	Oggetto	Riferimenti
Periodo mestruale	Fase follicolare	In diminuzione	Depressione	Donne (20-49 anni)	[163]
	Luteale precoce	In diminuzione	Disturbo disforico premenstruale	Donne	[164]
	Luteale tardiva	In diminuzione	Premenstruale disturbo disforico	Donne	[164]
Gravidanza	Settimana 36 di gestazione	In diminuzione	Depressione post-partum	Donne	[165]
Lavoro	Giornata del parto	Immutabile	Depressione post-partum	Donne	[166, 167]
Postpartum	3° giorno post-partum	In aumento	Depressione post-partum	Donne	[168]
	3° giorno post-partum	Immutabile	Disturbo depressivo maggiore	Donne	[168]
	5° giorno post-partum	In aumento	Depressione post-partum	Donne	[167]
Perimenopausa	Postmenopausa precoce	In diminuzione	Depressione in perimenopausa	Donne (54,4 ± 4,9 anni)	[169]

Tabella 1. Cambiamenti dell'E2 nei differenti periodi della depressione Femminile³¹

Tra gli ormoni più importanti abbiamo l'estrogeno, un ormone steroideo secreto dalla ovaie nel corpo femminile. Esiste in tre forme: estrone (E1), estradiolo (E2) ed estriolo (E3)⁵². L'estradiolo viene metabolizzato nel fegato per produrre l'estrone e l'estriolo.

La comprensione del ruolo di queste diverse forme è essenziale per chiarire i meccanismi alla base dei loro effetti sui processi fisiologici e patologici.

L'estradiolo è l'ormone primario secreto dalle ovaie, è riconosciuto per la sua capacità di regolare l'umore e le funzioni cognitive, questo lo rende un bersaglio terapeutico per la depressione. Infatti, la ricerca ha rivelato che le donne depresse presentano dei livelli di estrogeni e quindi di estradiolo più bassi rispetto alle donne non depresse⁵³, così come esiste la correlazione statisticamente significativa tra i livelli bassi di estrogeni e la probabilità di sviluppare depressione nelle donne in postmenopausa⁵⁴.

È importante sottolineare che gli estrogeni sono in grado di modulare i sistemi neurotrasmettitoriali come il glutammato, l'acido gamma-aminobutirrico (GABA), la serotonina e la dopamina, evidenziando il ruolo importante che questo ormone ricopre nella patogenesi della depressione⁵⁵⁻⁵⁷.

La ricerca ha dimostrato che dosi terapeutiche di estrogeni attivano il recettore beta inibitorio degli estrogeni, detto anche $Er\beta$ ^{58,59}, determinando così un comportamento depressivo.

Pertanto questi risultati hanno portato ad un crescente interesse per il ruolo degli estrogeni nella patogenesi della depressione, così come la regolazione della curva dei livelli di estrogeni e l'attivazione dei recettori estrogenici possono diventare potenziali bersagli per il trattamento della depressione femminile.

Come già detto, l'estradiolo è l'estrogeno biologicamente attivo e abbondante nell'organismo e funge da marcatore primario della funzione gonadica. Questo ormone svolge un ruolo importante nello sviluppo dei

caratteri sessuali secondari femminili, oltre che regolare il ciclo mestruale e la gravidanza. Rapidi cambiamenti dei suoi livelli possono aumentare la suscettibilità alla depressione nelle donne^{60,61}; inoltre quando il cervello è esposto a bassi livelli di estradiolo, le donne devono cercare delle vie di adattamento per la mancanza di estrogeni circolanti e per mantenere l'omeostasi del sistema nervoso centrale⁶².

Questo ormone è presente in due forme, alfa e beta, con la 17β -E2, che è la forma attiva. Alcuni studi hanno dimostrato il potenziale di questa forma nel ridurre i comportamenti di tipo depressivo⁶³, nei ratti femmina si è dimostrato che la 17β -E2 è in grado di aumentare la neurogenesi⁶⁴.

Al contrario, il meccanismo d'azione e la funzione biologica della forma 17α -E2 sono ancora pochi chiari. Questa isoforma è espressa soprattutto nel cervello e nella ghiandola surrenale rispetto alla configurazione beta⁶⁵.

Gli estrogeni esercitano i loro effetti legandosi a recettori specifici e attivando delle specifiche vie di segnalazione. Come gli ormoni steroidei, gli estrogeni sono in grado di attraversare la membrana plasmatica e legarsi ai recettori degli estrogeni, tra cui il recettore degli estrogeni accoppiati alla proteina G (GPER) e il recettore legato alla membrana (ER), attivando in questo modo cascate di segnalazione intracellulare. La trasduzione del segnale indotto dal legame degli estrogeni con il recettore, può essere suddiviso in genomico e non genomico; il primo prevede il legame tra gli estrogeni e recettori per formare un complesso che migrerà nel nucleo e andrà ad agire sulla sequenza del DNA. La segnalazione non genomica si riferisce al legame tra estrogeni e recettori, che va indirettamente a regolare l'espressione genica attraverso varie cascate di segnalazione all'interno delle cellule⁶⁶.

L'estradiolo attiva la cascata di segnalazione MAPK attraverso c-SRC (Sarcoma cellulare) nella neocorteccia e regola l'espressione genica tramite la via di segnalazione della proteina chinasi attivata dal mitogeno MAPK, questa chinasi viene regolata dal segnale extracellulare indotto da ERK^{67,68}.

Ci sono altre due vie importanti nella regolazione della cascata di segnalazione intracellulare dell'estradolo, la prima si trova nei neuroni ipotalamici e riguarda la via di segnalazione mediata dagli estrogeni che coinvolge la fosfoinositide 3-chinasi, detta anche PI3K⁶⁹. La seconda via si trova nel SNC e riguarda l'interazione dei canali del calcio voltaggio dipendenti con i recettori degli estrogeni⁷⁰(Figura 1).

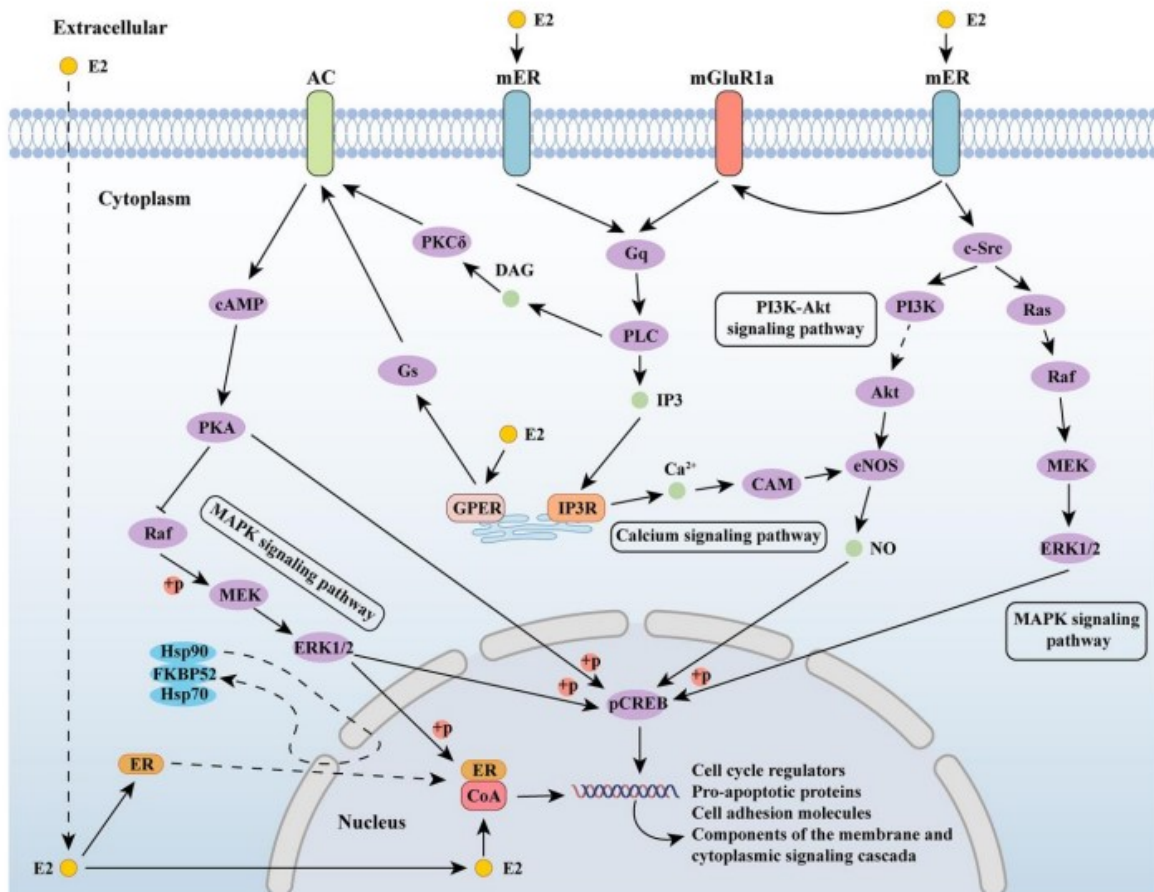


Figura 1. Vie di segnalazione su cui agiscono gli estrogeni³¹

I recettori nucleari degli estrogeni appartengono alla superfamiglia dei recettori nucleari, formano complessi con fattori di trascrizione che legano il DNA e si legano agli estrogeni, compresi i sottotipi alfa e beta.

Nel SNC, gli estrogeni regolano la funzione cognitiva mediante il legame con i recettori estrogenici alfa, mentre la risposta neuroendocrina viene mediata dall'interazione con il recettore estrogenico beta attraverso delle vie di segnalazione.

Sia $Er\alpha$ che $Er\beta$ sono ampiamente distribuiti nel cervello e nel midollo spinale⁷¹, ma vengono espressi maggiormente nelle regioni per l'apprendimento, la memoria e la cognizione come l'amigdala e l'ippocampo. In queste zone abbiamo una maggiore espressione della forma alfa, mentre la forma beta diminuisce in risposta alla stimolazione dello stress⁷².

Alcuni studi, hanno dimostrato che la forma beta, piuttosto che la alfa, svolge un ruolo fondamentale nel mediare gli effetti protettivi degli estrogeni per la depressione⁷³; quindi comprendere la distribuzione e la funzione dei recettori per gli estrogeni nel sistema nervoso centrale è fondamentale per capire i meccanismi neuroendocrini che stanno alla base dell'eziologia e del trattamento per la depressione.

3.1 Estrogeni e neuroinfiammazione

La neuroinfiammazione è un fattore chiave nella patogenesi della depressione, lo stress attiva la microglia a livello cerebrale, come ad esempio nell'ippocampo e amigdala, portando alla formazione di cellule del fenotipo detto M1. che esprime citochine proinfiammatorie ed è capace di uccidere cellule estranee al nostro organismo; al contrario il fenotipo M2 interviene nella fagocitosi dei detriti cellulari, la risoluzione dell'infiammazione e la riparazione tissutale. Questa attivazione stimola la produzione di chemochine e citochine come l'interleuchina-1-beta, l'interleuchina 6 e il fattore di necrosi tumorale-alfa (TNF-alfa). La polarizzazione della microglia M1 promuove la formazione degli astrociti A1 contribuendo ulteriormente alla neuroinfiammazione⁷⁴.

Si ritiene che gli estrogeni abbiano un effetto regolatore sull'infiammazione, migliorando il comportamento depressivo e attenuando la neuroinfiammazione. Infatti, recenti ricerche suggeriscono che la formononetina, un fitoestrogeno che presenta effetti simili a quelli degli estrogeni, può invertire la depolarizzazione delle microglia M1 in microglia M2⁷⁵; quest'ultima è in grado di prevenire il danno nervoso causato dalla microglia di tipo M1.

Questi risultati indicano che gli estrogeni e i suoi derivati possono avere un potenziale terapeutico nel trattamento della depressione modulando la neuroinfiammazione.

L'ovariectomia (OVX) è un modello animale ampiamente utilizzato che imita i comportamenti simili alla depressione indotta dalla sospensione degli estrogeni. È stato dimostrato che questo modello induce perdita neuronale, apoptosi e disfunzione sinaptica in alcune regioni cerebrali come la corteccia prefrontale, l'ippocampo, l'ipotalamo e l'amigdala nei ratti⁷⁶. Inoltre, si è osservato che l'OVX è stata associata a una diminuzione dei livelli sierici di CORT, nella up-regolazione di fattori pro-infiammatori come IL-1 β , IL-6 e TNF- α .

Questi risultati suggeriscono che la sospensione degli estrogeni indotta dall'OVX può contribuire allo sviluppo di comportamenti simili alla depressione attraverso processi neuroinfiammatori nel cervello. La diminuzione dei livelli di estrogeni è associata a comportamenti di tipo depressivo, come dimostra l'attivazione della microglia, l'aumento delle citochine pro-infiammatorie e la diminuzione dei fattori anti-infiammatori osservati nei comportamenti depressi indotti dall'OVX nei ratti⁷⁷. Inoltre, l'infiammazione dell'ippocampo è stata identificata come un fattore che contribuisce allo sviluppo di un comportamento simile alla depressione nei ratti trattati con questo modello⁷⁸.

Questi risultati, ancora una volta, indicano quanto gli estrogeni ricoprano un ruolo fondamentale nell'infiammazione e il loro potenziale valore terapeutico nei disturbi depressivi.

Il recettore per gli estrogeni, GPER (G protein-coupled estrogen receptor) è coinvolto nella neuroprotezione mediata da questi ormoni. Nelle femmine di ratto OVX, l'agonista G1 del recettore è in grado di inibire l'up-regolazione dei fattori pro-infiammatori e di promuovere l'espressione di fattori anti-infiammatori e di indurre

la formazione del sottotipo microgliale M2⁷⁹. Inoltre, l'agonista G1 è in grado di attenuare la risposta infiammatoria riducendo l'attivazione delle citochine, in particolare la IL-1 β e il segnale NF-K β a valle⁸⁰.

L'attivazione dei recettori Er α e Er β da parte degli estrogeni porta all'attivazione di vie di segnalazione, come PI3K/Akt, ERK, che possono portare a effetti neuroprotettivi e antinfiammatori. Infatti studi recenti hanno fatto luce sui meccanismi alla base degli effetti degli estrogeni sul comportamento depressivo, in particolare l'estradiolo può attivare la via di segnalazione Er α /sirtuina 1 (SIRT1)/ NF-K β , portando a un miglioramento del comportamento simile alla depressione⁸¹.

È stato anche dimostrato che il trattamento con estradiolo può alleviare il comportamento depressivo indotto dall'ovariectomia attraverso la regolazione dei recettori alfa e beta nell'ippocampo e l'attivazione della via di segnalazione della proteina chinasi attivata 5'-Adenosina monofosfato (AMPK)/NF-K β ⁸².

Questi risultati suggeriscono che gli effetti degli estrogeni sulla depressione sono mediati da specifiche vie di segnalazione presenti nella microglia e negli astrociti.

3.2 Estrogeni e sistema neuroendocrino

L'asse HPA è una complessa via neuroendocrina che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione di varie attività fisiologiche, come la risposta infiammatoria⁸³, il metabolismo energetico⁸⁴, il ritmo circadiano⁸⁵ e la programmazione ormonale⁸⁶ per mantenere l'omeostasi corporea.

In risposta a stimoli ambientali esterni, l'asse si attiva rilasciando glucocorticoidi e altri ormoni dello stress che modulano le risposte fisiologiche. La disfunzione di questo asse è stata associata a una serie di malattie, tra cui la depressione.

Quando l'organismo è esposto allo stress, l'asse HPA si attiva, portando alla secrezione di fattori regolatori dall'ipotalamo. Questi segnali vengono captati dall'ipofisi, che risponde rilasciando ormoni immagazzinati o sintetizzati⁸⁷ e di conseguenza la ghiandola surrenale cattura questi segnali provenienti dell'ipofisi, secerne glucocorticoidi causando un aumento del livello di glucocorticoidi circolanti. L'ormone di rilascio della corticotropina (CRH) e l'arginina vasopressina (AVP) secreti dai neuroni del nucleo paraventricolare ipotalamico (PVN) agiscono sull'ipofisi e il recettore ipofisario dell'ormone di rilascio della corticotropina 1 media l'inizio dello stress.

L'ipofisi produce l'ormone adrenocorticotropo (ACTH) che agisce sulle ghiandole surrenali, le quali secernono glucocorticoidi.

Il feedback negativo si verifica quando ci sono livelli elevati di glucocorticoidi, questi ritornano ai neuroni del PVN dell'ipotalamo, ripristinando l'equilibrio corporeo^{88,89}.

L'asse HPA presenta delle significative differenze sesso-specifiche in termini di composizione di neuroni a livello del PVN, funzione ipofisaria e surrenalica e rilascio di ormoni⁹⁰. Le femmine tendono ad avere neuroni del PVN ipotalamico più grandi rispetto ai maschi⁹¹, le femmine di ratto rilasciano una quantità maggiore di ormone adrenocorticotropo in seguito alla stimolazione dello stress rispetto ai maschi⁹²; così come il rilascio

di cortisolo dalle ghiandole surrenali è maggiore nelle femmine piuttosto che nei maschi, in risposta allo stress⁹³.

Gli studi hanno anche osservato delle differenze di sesso legate all'età nel cortisolo durante l'infanzia: i ragazzi prima degli 8 anni hanno dei livelli di cortisolo sierico e salivare maggiori rispetto alle ragazze, ma questa situazione si inverte dopo gli 8 anni.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che le differenze di sesso legate all'asse HPA hanno un ruolo critico nel modulare le risposte fisiologiche allo stress e possono avere importanti implicazioni per lo sviluppo di disturbi legati allo stress sia nei maschi che nelle femmine.

L'asse HPA è in grado a sua volta di regolare un altro componente importante per il rilascio di estrogeni, l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG). Quest'ultimo è un sistema ormonale che regola la secrezione di ormoni ovarici femminili, attraverso un meccanismo di regolazione a feedback⁹⁴. L'ipotalamo regola la produzione da parte dell'ipofisi dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo-stimolante rilasciando l'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) che servono per regolare il ciclo mestruale e a promuovere la secrezione di estrogeni.

Esistono prove sufficienti che dimostrano che appunto questo asse sia regolato dall'asse HPA⁹⁵. È stato dimostrato che i glucocorticoidi sono in grado di inibire il rilascio di GnRH dall'ipotalamo; allo stesso modo gli studi hanno dimostrato che l'ormone di rilascio della corticotropina e le sue diverse concentrazioni possono attivare o sopprimere i neuroni del GnRH⁹⁶. Le ricerche hanno dimostrato che lo stress influisce sull'aumento dei livelli di GnRH e LH attraverso l'asse HPA⁹⁷.

Queste evidenze dimostrano che l'interazione tra queste due assi avviene in seguito agli stimoli provenienti da fonti di stress.

3.3 Estrogeni e neuroplasticità

La depressione può portare a cambiamenti nel numero e nella funzione delle sinapsi. Nei roditori, questi cambiamenti sono dovuti a fluttuazioni fisiologiche dei livelli di estrogeni, con una correlazione positiva tra i livelli di estradiolo e densità sinaptica nell'ippocampo durante il ciclo estrale⁹⁸⁻¹⁰⁰. Questi risultati indicano l'importanza che hanno gli estrogeni nel modulare la plasticità sinaptica nell'ippocampo e possono avere implicazioni nello sviluppo di nuovi trattamenti per i disturbi legati allo stress.

La disfunzione sinaptica glutammatergica e GABAergica è un altro segno distintivo della depressione, in particolare nel disturbo depressivo maggiore. Il GABA fa parte del sistema inibitorio cerebrale ed è responsabile del controllo della neurotrasmissione eccitatoria¹⁰¹, regola le risposte dell'umore nei stati patologici e fisiologici¹⁰². Il sistema glutammatergico controlla i neuroni di proiezione eccitatoria coinvolti nelle risposte antidepressive^{103,104}.

Gli effetti dell'estradiolo sulla trasmissione glutammatergica si suddividono in rapidi e cronici. Alcuni studi hanno dimostrato che l'esposizione a lungo termine all'estradiolo aumenta il numero di spine a livello sinaptico. I rapidi effetti degli estrogeni sulla plasticità neuronale sono mediati dal recettore di membrana

GPER e dai recettori nucleari $Er\alpha$ e $Er\beta$. L'attivazione di GPER porta ad un aumento del numero di spine dendritiche nell'ippocampo¹⁰⁵.

Anche la modulazione delle sinapsi GABAergiche è un aspetto critico per regolare la plasticità neuronale. Gli estrogeni sembrano regolare la funzione GABAergica in modo specifico per ogni regione, per esempio l'estradiolo regola l'espressione dell'isoforma da 65 Kdalton della decarbossilasi dell'acido glutammico e down-regola l'espressione dell'isoforma da 67 Kdalton.

Inoltre, si è osservato che l'attivazione del recettore nucleare di tipo alfa, produce un effetto simile all'estradiolo inducendo un aumento della densità sinaptica nei neuroni dell'ippocampo¹⁰⁶.

Questi risultati suggeriscono che gli estrogeni possono modulare in maniera differenziata la trasmissione sinaptica GABAergica e glutammatergica in diverse regioni cerebrali.

Un altro mediatore cruciale nella sopravvivenza neuronale, nella differenziazione e nella plasticità sinaptica è il fattore neurotrofico di derivazione cerebrale (BDNF). È stato dimostrato che gli estrogeni e il BDNF svolgono effetti sovrapposti sulla protezione neuronale, sul rimodellamento delle spine dendritiche e sulla neurogenesi¹⁰⁷. L'estradiolo esercita il suo effetto antidepressivo attraverso l'attivazione di vie che coinvolgono l'AMP ciclico e la chinasi B correlata al fattore neurotrofico¹⁰⁸. Inoltre, è stato dimostrato che l'esposizione all'estradiolo aumenta l'espressione di BDNF nei topi sottoposti a OVX, portando a una riduzione della disperazione e dell'anedonia¹⁰⁹.

Questi risultati suggeriscono che gli estrogeni e questo mediatore possono contribuire assieme a promuovere la plasticità neuronale e alleviare la depressione, rendendoli bersagli promettenti per future terapie antidepressive.

3.4 Estrogeni per la depressione

Gli estrogeni sono ampiamente utilizzati nel trattamento della depressione perimenopausale nelle donne. I fitoestrogeni, come la genisteina, sono stati proposti come alternativi alla terapia estrogenica per i loro effetti antidepressivi e ansiolitici sia negli animali che nell'uomo¹¹⁰⁻¹¹². Tuttavia, recenti studi hanno dimostrato che il fitoestrogeno rimostil e il modulatore del recettore degli estrogeni raloxifene non sono trattamenti ideali per la depressione maggiore psicotica femminile, per la quale è preferibile la terapia transdermica con E2.

Sebbene, i composti estrogeno-simili abbiano mostrato un miglioramento nei punteggi della depressione, non è stata osservata alcuna differenza significativa¹¹³. Questi risultati suggeriscono che la terapia estrogenica può essere efficace nel trattamento della depressione nelle donne, ma la scelta del trattamento deve essere valutata sulla base delle condizioni specifiche e sull'anamnesi dell'individuo.

È stato dimostrato che gli estrogeni potenziano gli effetti di vari farmaci antidepressivi, come la fluoxetina (gli estrogeni interagiscono con il sistema serotoninergico, che è il bersaglio degli SSRI), la velanfaxina e la desipramina¹¹⁴.

Gli effetti della fluoxetina sull'azione degli estrogeni sono stati analizzati in diversi studi. Studi in vitro hanno dimostrato che è in grado di regolare l'espressione dell'estradiolo e dei recettori $Er\alpha$ e $Er\beta$ ^{115,116}. Una recente

ricerca ha dimostrato che basse concentrazioni di fluoxetina incrementano l'espressione della forma alfa, mostrando effetti estrogeno-simili¹¹⁷. L'interazione tra la fluoxetina e i recettori degli estrogeni sembra essere a doppia natura, con deboli effetti estrogenici a basse concentrazioni ed effetti antiestrogenici ad alte concentrazioni¹¹⁸. Nel complesso gli effetti della fluoxetina sull'azione degli estrogeni sono complessi e dipendono da vari fattori, come la concentrazione, la durata dell'esposizione e la specie studiata; sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere meglio i meccanismi alla base di questi effetti.

Uno studio clinico in cieco della durata di otto settimane condotto su 86 maschi depressi e donne in perimenopausa dai 18 ai 40 anni, hanno ricevuto come trattamento il citalopram e la reboxetina. È stato dimostrato che le donne in premenopausa rispondevano meglio dei maschi agli antidepressivi serotoninergici, il che implica che gli ormoni femminili possono migliorare l'efficacia degli antidepressivi¹¹⁹. Queste osservazioni sono state confermate da studi condotti su donne depresse in post-menopausa che hanno ricevuto la terapia estrogenica sostitutiva combinata con SSRI. Le donne depresse in postmenopausa hanno dimostrato una migliore risposta rispetto alle donne depresse in postmenopausa che ricevevano solo il farmaco senza la terapia combinata con gli estrogeni¹²⁰.

Un altro studio della durata di 6 settimane, ha esaminato donne in postmenopausa e premenopausa con depressione e la loro risposta a diversi antidepressivi come TCA, SNRI, SSRI. Questo studio ha dimostrato che le donne in post-menopausa hanno avuto una risposta più scarsa ai farmaci rispetto alle donne in premenopausa, questa differente risposta è associata a livelli elevati di ormone follicolostimolante¹²¹, mentre bassi livelli di ormone luteinizzante possono migliorare la risposta antidepressiva nelle femmine in postmenopausa¹²² poiché i livelli di serotonina sembrano variare inversamente con i livelli di LH¹²³, perciò più bassi sono i livelli di LH maggiori sono i livelli basali di serotonina sui quali gli antidepressivi andranno ad agire.

Oltre al ruolo degli estrogeni, le differenze legate al sesso nella prevalenza della depressione possono essere anche influenzate dal diverso funzionamento delle mono-ammine tra i due sessi.

Le deplezione di triptofano delle mono-ammine provoca una diminuzione temporanea della trasmissione della serotonina e questo aumenta i sintomi depressivi in misura significativa nelle femmine piuttosto che nei maschi¹²⁴. Allo stesso modo, la tomografia a emissione di positroni (PET) ha mostrato una riduzione della sintesi di serotonina nelle femmine rispetto ai maschi dopo deplezione di triptofano¹²⁵.

Nelle donne, sono stati riscontrati livelli più elevati di serotonina e del suo metabolita, l'acido 5-idrossiindolacetico, rispetto agli uomini¹²⁶. Questo effetto potrebbe essere dovuto a una maggiore quantità di trasportatore della serotonina nel genere femminile¹²⁷. Inoltre, il sottotipo recettoriale 5-HT_{1A} della serotonina dimostra un potenziale legame che diminuisce con l'età negli uomini e non nelle donne, e sembra che questo tipo di recettore sia coinvolto nella patogenesi della depressione¹²⁸.

I livelli cerebrali di serotonina e noradrenalina mostrano maggiori cambiamenti legati all'età nella donna rispetto all'uomo¹²⁹.

Attraverso studi di neuro-imaging è stato dimostrato che le donne possiedono una concentrazione di dopamina sinaptica nello striato maggiore a quella degli uomini e che i livelli di dopamina tendono a diminuire con l'età

negli uomini piuttosto che nelle donne¹³⁰. Inoltre, gli ormoni femminili sembrano aumentare il turnover di dopamina presinaptica in studi preclinici^{131,132}.

Quindi per quanto riguarda i sistemi monoaminergici esistono prove sia negli studi preclinici che clinici che spiegano come siano implicati nella patogenesi della depressione e il tipo di risposta in base al sesso.

Altro fattore implicato nella depressione è il sistema immunitario. Esso svolge un ruolo importante nei disturbi legati allo stress, con marcatori infiammatori che mediano la relazione tra stress e disturbo depressivo maggiore¹³³. Gli individui con malattie infiammatorie hanno una probabilità più elevata di sviluppare MDD¹³⁴. Le femmine presentano una quantità maggiore di cellule immunitarie innate e adattative e livelli di immunoglobuline più elevati¹³⁵, tuttavia mostrano una maggiore vulnerabilità alle malattie immunitarie, alle allergie e ai disturbi dell'umore^{135,136,137}. Le ragioni di questi dimorfismi coinvolgono l'espressione differenziale dei geni nei cromosomi X e Y e il metabolismo degli ormoni gonadici^{138,139}.

Esistono pochi studi che hanno riportato differenze basate sul sesso relative al sistema infiammatorio e immunitario nel contesto del disturbo depressivo maggiore.

Per quanto riguarda il sistema immunitario sono state studiate diverse citochine proinfiammatorie: si è visto che le donne depresse mostrano livelli sierici di interleuchina 6 più elevati rispetto agli uomini depressi^{140,141}, ma altri risultati mostrano l'effetto opposto¹⁴². Inoltre, le donne depresse hanno mostrato livelli sierici più elevati di IL-8 e di interferone gamma rispetto ai controlli, tutto ciò non si è osservato nei maschi¹⁴⁰.

A loro volta, i maschi presentavano alcuni marcatori proinfiammatori specifici nei disturbi dell'umore. Infatti negli uomini depressi i livelli ematici del recettore 2 del TNF erano più alti rispetto al controllo¹⁴³ e le donne depresse mostravano livelli sierici di IL-5 più bassi rispetto al controllo¹⁴⁰.

Altro fattore implicato nella risposta infiammatoria è la proteina C reattiva. È una proteina della fase acuta i cui livelli circolanti aumentano in risposta all'infiammazione. Anche qui si sono analizzate le differenze legate al sesso. Tra i pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, livelli sierici più elevati di proteina C reattiva sono associati a maggiori sintomi depressivi e tendenze al suicidio nella donna, ma non nell'uomo¹⁴⁴. Al contrario, altri studi hanno mostrato livelli più elevati negli uomini e non nelle donne, rispetto ai controlli^{142,143}. Oltre alle citochine e alla proteina della fase acuta, sono stati studiati altri fattori tra cui la leptina. Le donne depresse hanno mostrato livelli più alti di leptina e livelli più bassi di adiponectina antinfiammatoria rispetto ai controlli, mentre negli uomini depressi non si è osservata nessuna differenza di questi due marcatori¹⁴⁰.

Questi risultati evidenziano l'esistenza di specifici profili immunitari per il sesso, tuttavia sono necessarie ulteriori ricerche per capire i meccanismi immunitari legati al sesso nella fisiopatologia del MDD. Ad esempio, altri marcatori correlati all'infiammazione come citochine e chemochine periferiche tra cui IL-13, IL-18, l'antagonista del recettore IL-1, il recettore solubile dell'IL-2, il ligando 2 della chemochina CC, noti per presentare alterazioni nei pazienti con disturbo depressivo maggiore rispetto ai controlli¹⁴⁵ non sono stati ancora studiati nel contesto del disturbo depressivo maggiore. Considerare le differenze legate al sesso nel sistema immunitario e infiammatorio e ampliare la ricerca è importante per comprendere e trattare il modo efficace il disturbo depressivo maggiore.

Un altro sistema coinvolto nella regolazione dello stress, nelle risposte legate all'ansia è il sistema dell'ossitocina. Gli squilibri nella sua fisiologia si associano a disfunzioni sociali e disturbo depressivo maggiore¹⁴⁶.

L'espressione dell'ossitocina è maggiore nelle femmine, mentre l'espressione dei recettori dell'ossitocina è maggiore nei maschi¹⁴⁶. I maschi, rispetto alle donne, presentano un'affinità di legame maggiore verso i recettori nel nucleo accumbens, nella stria terminale, nell'area preottica mediale, nella corteccia insulare, nell'amigdala mediale e nell'ipotalamo ventromediale, implicando diversi comportamenti sociali^{146,147}.

Inoltre, l'ossitocina è implicata nel riconoscimento sociale di entrambi i sessi, le donne sono meno sensibili all'ossitocina esogena rispetto ai maschi¹⁴⁶. Si è visto, tramite analisi di neuroimaging che valutano la cognizione sociale, che la somministrazione di ossitocina produce una risposta maggiore nell'amigdala femminile ai volti arrabbiati e alle scene minacciose¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Questo effetto dimostra che l'ossitocina è in grado di modulare in maniera differente le attività neuronali maschili e femminili, in cui la donna ha una maggiore sensibilità alle minacce rispetto agli uomini.

Inoltre, le donne depresse hanno mostrato maggiori zone di metilazione nella regione del promotore dell'ossitocina, rispetto a uomini depressi, suggerendo che l'ossitocina è meno attiva nelle donne depresse¹⁵¹. Questi risultati indicano che il funzionamento e la regolazione del sistema dell'ossitocina è diverso per i due sessi, le donne con disturbo depressivo maggiore possono avere sistemi disregolati, con livelli di ossitocina che possono essere bassi o alti. Questa disregolazione può contribuire allo sviluppo e alla persistenza dei sintomi depressivi nelle donne.

CAPITOLO 4

Gestione del DDM e direzioni future

Nel trattamento della depressione, l'obiettivo principale è la completa remissione dei sintomi, questo obiettivo può essere raggiunto con la terapia psicologica, con la farmacoterapia o entrambe¹⁵²⁻¹⁵⁴.

Per i casi lievi di disturbo depressivo maggiore, il trattamento psicologico da solo può essere sufficiente e una psicoterapia basata sull'evidenza, come la terapia cognitivo-comportamentale.

Quest'ultima può essere utilizzata anche per trattare la depressione nella forma moderato-grave, ma nella maggior parte dei casi è preferibile l'intervento farmacologico. Nei casi più gravi la terapia farmacologica deve essere presa in considerazione come trattamento di prima scelta; mentre la terapia elettroconvulsivante si presta per pazienti che non rispondono ai farmaci.

In futuro quindi dovremmo cercare di ottenere il recupero e lo sviluppo della resilienza, identificare e diagnosticare più precocemente possibile la malattia e di trattarla alla prima comparsa.

4.1 Terapie non farmacologiche

4.1.1 Terapia elettroconvulsivante (ECT)

ECT è un trattamento che risulta efficace per la depressione. Si è osservato che tale terapia risulta più veloce rispetto al trattamento farmacologico, infatti i primi miglioramenti possono comparire entro una settimana dall'inizio del trattamento. La terapia ha una durata di 12 sessioni ed è il trattamento di prima scelta per i pazienti che non rispondono ai farmaci o che sono psicotici, suicidari o pericolosi per se stessi. Pertanto, le indicazioni per l'uso di ECT comprendono: la necessità che ci sia una risposta antidepressiva rapida, la preferenza del paziente, elevato rischio di suicidio. Sebbene questa terapia sia sicura e tollerata, pone dei problemi riguardanti i rischi associati all'anestesia generale, difficoltà di memoria a breve termine anche se rara.

4.1.2 La psicoterapia

La terapia cognitivo-comportamentale e la terapia interpersonale sono psicoterapie basate sull'evidenza risultate efficaci nel trattamento della depressione.

La terapia cognitivo-comportamentale (CBT) si concentra nell'aiutare gli individui a identificare e modificare i modelli di pensiero e comportamento disadattivo, prevede un periodo che va dalle 16 alle 20 sessioni. Si tratta di individuare la cosiddetta "triade cognitiva" della depressione, che include una visione negativa di se stessi, del mondo e del futuro. I pazienti con depressione mostrano inoltre distorsioni cognitive. La CBT per la depressione include strategie comportamentali come la ristrutturazione cognitiva per cambiare i pensieri negativi. È una terapia efficace per individui di tutte le età e per la prevenzione delle ricadute.

La terapia interpersonale (IPT) è un trattamento limitato nel tempo che include 16 sessioni per il disturbo depressivo maggiore. Svolge un ruolo nelle relazioni interpersonali, concentrandosi sulle difficoltà interpersonali.

4.2 Terapie farmacologiche

4.1 Antidepressivi di prima generazione

4.1.1 Inibitori delle monoamminossidasi (IMAO)

Gli inibitori delle monoamminossidasi sono stati i primi farmaci utilizzati per il trattamento della depressione. Sono stati introdotti a partire dagli anni '50 ed utilizzati ampiamente nei due secoli successivi¹⁵⁵.

Il primo antidepressivo introdotto fu l'iproniazide, inizialmente fu approvato come agente antitubercolare ma successivamente negli anni '50 si scoprì avere proprietà antidepressive, mentre dei suoi effetti collaterali si sapeva molto poco. In seguito ci furono casi di epatotossicità e quindi venne ritirata dal commercio.

Nel frattempo furono immessi in commercio altri farmaci come l'imipramina, fenelzina, isocarbossazide e la tranilcipromina.

Attualmente sono farmaci riservati ad un trattamento di terza o quarta linea.

Nella pratica clinica, vari studi hanno dimostrato che sono farmaci efficaci nel trattamento della depressione maggiore in particolare quella atipica¹⁵⁶⁻¹⁶¹ e nel trattamento del disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento^{162,163}.

In studi controllati condotti su pazienti ambulatoriali affetti da disturbo depressivo maggiore il tasso di risposta era compreso tra il 50 e il 70%¹⁶⁴. Si osservò che l'efficacia della tranilcipromina utilizzata in pazienti gravemente depressi era paragonabile a quella della terapia elettroconvulsivante, dell'imipramina e dell'amitriptilina^{165,166}. Hanno anche riscontrato che la tranilcipromina, fenelzina e isocarbossazide avevano la stessa efficacia nel trattamento della depressione¹⁶⁷.

Sono stati effettuati anche studi riguardo un sottotipo del disturbo depressivo maggiore, la depressione atipica. I sintomi tipici sono reattività dell'umore, aumento del peso, ipersonnolenza, sensibilità al rifiuto¹⁶⁸. Studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che gli inibitori delle MAO sono più efficaci nel trattamento di questo disturbo rispetto agli antidepressivi triciclici, infatti uno studio condotto su 400 pazienti ha stabilito che quest'ultimi rispondevano meglio al trattamento con fenelzina piuttosto che con imipramina¹⁵⁶.

Un altro studio in doppio cieco, randomizzato e controllato su 119 pazienti con depressione atipica trattati per 6 settimane, ha dimostrato un tasso di risposta del 78% con la fenelzina, 50% con imipramina e 28% del placebo.

La MAO è un enzima contenente flavina, fondamentale per regolare i livelli dei neurotransmettitori attraverso il catabolismo delle monoammine endogene come la norepinefrina, serotonina e dopamina e delle monoammine esogene come la tiramina alimentare. È presente in tutto l'organismo, una quantità maggiore però si trova nel fegato, reni, parete intestinale e nel cervello.

Esistono due isoforme, la MAO-A e la MAO-B. La prima si trova principalmente nel tratto intestinale, fegato, ghiandole surrenali, vasi arteriosi, nervi sinaptici. Metabolizza preferenzialmente la serotonina e norepinefrina. La MAO-B si trova nel cervello e fegato.

Gli inibitori delle MAO sono classificati in base alla selettività o non selettività verso l'enzima e sull'effetto reversibile. Gli inibitori non selettivi sono la fenelzina, l'isocarbossazide e la tranilcipromina, quelli selettivi sono la selegilina per la MAO-B e la clorrelina per la MAO-A, anche se non più disponibile negli Stati Uniti. Un inibitore reversibile per le MAO è la moclobemide, anche lei non più disponibile.

Gli inibitori classici delle MAO come fenelzina e tranilciprozina, non sono né reversibili né selettivi. Questi farmaci sono stati utilizzati per alcuni decenni per il trattamento della depressione atipica, dell'ansia e delle fobie. Attualmente l'unico inibitore selettivo per la MAO è come già accennato, la selegilina, inibisce la MAO-B a dosi basse ma perde di efficacia se il dosaggio è superiore a 20 mg/die. Infatti secondo studi sperimentali è necessario inibire l'attività delle MAO-A per osservare un effetto antidepressivo indotto dalla selegilina¹⁶⁹. A dosi orali più elevate, di 20-60 mg/die si osserva il suo effetto. Un dosaggio più elevato comporta però delle restrizioni dietetiche, infatti i pazienti che assumono la selegilina nella forma orale devono seguire una dieta per evitare l'insorgenza della cosiddetta " reazione del formaggio" indotta dall'assunzione di alimenti ricchi di tiramina come il formaggio stagionato in cui si verificano crisi ipertensive^{166,170}. Le restrizioni dietetiche riguardano anche carni stagionate, bucce di banana, baccelli di fava, avocado, brodo di manzo o di pollo, cioccolato, pesce marinato o affumicato¹⁷¹.

Per evitare la necessità di ricorrere alle restrizioni dietetiche, nel 2006 FDA ha approvato l'autorizzazione all'immissione in commercio della selegilina sottoforma di cerotto trasdermico^{172,173} per il trattamento della depressione maggiore.

In forma di cerotto, la selegilina viene assorbita attraverso la pelle, i livelli plasmatici si mantengono per un periodo di 24 ore consentendo l'applicazione una sola volta al giorno, sono disponibili cerotti da 6, 9 o 12 mg da applicare nelle 24 ore.

Mediante la somministrazione transdermica la biodisponibilità è del 75% rispetto alla forma orale che risulta del 4,4% dovuto all'effetto di primo passaggio molto ampio a livello epatico¹⁷². Questo farmaco infatti viene metabolizzato dalle isoforme del CYP450, tra cui il CYP2C9, CYP2B6 e CYP3A4. I metaboliti che si formano sono la l-metanfetamina e la n-desmetilselegilina.

Poiché la siligilina somministrata come cerotto non viene assorbita attraverso l'intestino, ha uno scarso effetto sulla MAO-A presente a livello intestinale e quindi non avremmo l'insorgenza delle crisi ipertensive indotte dalla tiramina, infatti durante la sperimentale clinica in fase 3 condotta su 2656 pazienti non sono state segnalate crisi ipertensive senza restrizioni dietetiche; tuttavia ai pazienti che assumono i cerotti da 9 e 12 mg si consiglia comunque di evitare l'assunzione di tiramina con la dieta¹⁷².

Il problema riguardo i cerotti a base di seligilina è il costo, rispetto agli inibitori orali che risultano meno costosi. Il prezzo varia a seconda della dose, 692,99 dollari al mese per una fornitura da 6 mg/24 ore e 638,99 dollari per un mese di fornitura da 9 o 12 mg/24 ore. Inoltre l'assicurazione per il cerotto varia e può essere richiesta una documentazione da parte del medico.

L'efficacia del cerotto per il trattamento della depressione è stata esaminata in quattro studi in doppio cieco controllati con placebo¹⁷⁴⁻¹⁷⁷. Si tratta di tre studi a breve termine, il primo è stato condotto su 177 pazienti¹⁷⁴ con una durata di 6 settimane, il secondo di 8 settimane su 265 pazienti¹⁷⁷, il terzo di 8 settimane su 289 pazienti¹⁷⁵. Il quarto fu condotto utilizzando dose fissa di farmaco per la prevenzione della ricadute della durata di un anno su 322 pazienti¹⁷⁶.

Il criterio di inclusione degli studi a breve termine era la diagnosi di un primo episodio di depressione o un episodi ricorrenti di depressione maggiore, per valutare la ricaduta del disturbo è stato utilizzato un punteggio definito Hamilton Depression Rating Scale superiore a 20. Si è riscontrato negli studi effettuati un miglioramento nei pazienti depressi trattati contro il placebo. Il cerotto è risultato ben tollerato e l'aderenza al trattamento fu elevata, con l'84,2% nel gruppo che ha preso il cerotto e l'89,6 % nel gruppo del placebo¹⁷⁶. Nonostante questa efficacia si sono riscontrati effetti collaterali tra cui reazioni allergiche nel sito di applicazione.

Gli eventi avversi con il cerotto includono anche cefalea, insonnia, diarrea, secchezza delle fauci e dispepsia^{178,179}, ipotensione ortostatica correlata alla dose con maggiore probabilità nei pazienti anziani¹⁷⁹.

Mentre per quanto riguarda gli inibitori della MAO orali, gli effetti collaterali più comuni includono ipotensione ortostatica, vertigini, sonnolenza e nausea^{180,181}. Si possono gestire rallentando la somministrazione, suddividendo le dosi, modificando l'orario di assunzione e nel caso dell'ipotensione ortostatica aumentando l'assunzione di liquidi¹⁸⁰. Possono insorgere anche aumento di peso, edema, dolori muscolari, parestesie, disfazioni sessuali ed epatotossicità in casi più rari¹⁸¹⁻¹⁸⁴. Altro sintomo segnalato riguarda la sindrome da serotonina in pazienti trattati in monoterapia con gli inibitori delle MAO¹⁸⁵. Questo disturbo è caratterizzato da alterazioni dello stato mentale, irrequietezza, mioclonie, iperattività del sistema autonomo¹⁸⁶. Essendo potenzialmente letale si deve interrompere la somministrazione del farmaco¹⁸⁶.

La sindrome da serotonina si verifica con l'uso concomitante di un inibitore delle MAO e altri farmaci serotoninergici. È necessario un periodo di washout di 14 giorni una volta interrotta la somministrazione dell'inibitore delle MAO prima di iniziare una terapia che prevede la somministrazione di un altro agente serotoninergico¹⁸⁷.

In considerazione al rischio di sviluppare la sindrome da serotonina dovuta alla co-somministrazioni di farmaci, è controindicata l'assunzione contemporanea di un inibitore delle MAO con i seguenti composti:

SSRI, SNRI, TCA, mirtazapina e erba di San Giovanni, bupropione, meperidina, tramadolo, metadone, pentazocina, destrometorfano e ciclobenzaprina. Si devono evitare le anfetamine, i preparati per la tosse e il raffreddore, le preparazioni per la riduzione del peso che contengono vasocostrittori come pseudoefedrina, fenilefrina, defrina e fenilpropanolamina poiché una loro assunzione può aumentare il rischio di crisi ipertensive.

L'obiettivo principale nel trattamento della depressione è il raggiungimento della remissione totale, ci sono vari studi che dimostrano l'efficacia degli inibitori delle MAO nei pazienti che presentano depressione resistente al trattamento in particolare nella depressione bipolare, infatti sono migliori rispetto ai TCA¹⁸⁸⁻¹⁹⁰. Tuttavia, saranno necessario ulteriori studi per determinare il reale ruolo degli inibitori delle MAO nella gestione della depressione bipolare.

Sicuramente questa classe di farmaci sono stati utilizzati per anni come primi antidepressivi. Sulla base delle linee guida attuali si utilizzano come trattamento di terza o quarta linea.

4.1.2 Antidepressivi triciclici (TCA)

I TCA sono una classe di farmaci introdotti sul mercato nel 1959 per il trattamento del disturbo depressivo maggiore^{191,192}. Sono farmaci di seconda linea assieme agli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI). Il loro meccanismo d'azione si basa sulla inibizione della ricaptazione della serotonina e della norepinefrina. Quest'ultime sono implicate nel modulare l'umore, l'attenzione. Il primo farmaco ad essere immesso in commercio fu l'imipramina, inizialmente fu creato come antipsicotico, ma in seguito si scoprì avere proprietà antidepressive. Successivamente furono scoperte altre molecole come amitriptilina, nortriptilina, desipramina e doxepina.

L'FDA ha approvato diversi TCA sulla base di studi clinici, sulla sicurezza ed efficacia¹⁹³, tra questi abbiamo farmaci approvati per il disturbo maggiore; amitriptilina, amoxapina, doxepina, desipramina, nortriptilina, protriptilina, imipramina e trimipramina^{194,195}. La clomipramina ha avuto l'approvazione per il trattamento del disturbo compulsivo in soggetti di età pari o superiori ai 10 anni¹⁹⁶.

Inibiscono la ricaptazione della serotonina e della norepinefrina a livello dei terminali sinaptici, contribuendo ad aumentare le concentrazioni di questi neurotrasmettitori all'interno della fessura sinaptica esercitando in tal modo l'effetto antidepressivo. Inoltre, i neurotrasmettitori agiscono come antagonisti dei recettori colinergici post-sinaptici (in particolare alfa1 e alfa2), muscarinici e il recettore H1 dell'istamina^{197,198}. Tale interazione è importante in quanto la struttura molecolare di ciascun recettore influisce sull'affinità del farmaco sul recettore.

I TCA presentano una struttura caratterizzata da tre anelli con un'ammina secondaria o terziaria; desipramina, nortriptilina e protriptilina sono classificate come ammine secondarie, mentre amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina e trimipramina appartengono al gruppo delle ammine terziarie. Le ammine terziarie hanno una capacità migliore nell'inibire la ricaptazione della serotonina, mentre le ammine secondarie inibiscono preferenzialmente la ricaptazione della norepinefrina¹⁹⁹. Queste diverse strutture contribuiscono a dare diversi effetti avversi che derivano dall'affinità di legame con il recettore²⁰⁰. Si ritiene infatti che la

ricaptazione della noradrenalina, serotonina sia alla base del meccanismo d'azione utile per il trattamento del mal di testa e del dolore neuropatico.

Le proprietà farmacocinetiche risultano fondamentali per determinare in modo accurato la dose, per comprendere le interazioni farmacologiche e per migliorare i risultati terapeutici. Tra queste proprietà abbiamo l'assorbimento, i TCA una volta assunti per via orali sono soggetti ad un ottimo assorbimento ed il picco di concentrazione plasmatica si raggiunge entro le 2-8 ore. La biodisponibilità varia a seconda del farmaco specifico che si considera e va dal 40 al 50%. Il cibo può influire l'assorbimento in particolare per i farmaci che presentano una maggiore lipofilia come l'amitriptilina. La seconda proprietà riguarda la distribuzione; si legano in maniera affine alle proteine plasmatiche principalmente con l'albumina e con i tessuti extravascolari con un volume di distribuzione apparente tra 5 e 30 l/kg, inoltre a seconda della loro lipofilia si distribuiscono ampiamente nell'organismo compreso il SNC. Terza proprietà è il metabolismo, la maggior parte dei TCA subisce un effetto di primo passaggio ampio a livello epatico tramite l'azione degli enzimi del CYP450, in particolare CYP2D6 e CYP2C19. Questo effetto porta a reazioni di demetilazione, idrossilazione e glucoronazione con la formazione di metaboliti attivi e inattivi. Infine abbiamo l'eliminazione che avviene per via renale, solo il 5% è escreto immodificato.

Questi farmaci si possono somministrare per via orale in forma di compresse, capsule e soluzioni. Inoltre si è osservato negli studi clinici la possibilità di poterli somministrare per via endovenosa, come nel caso della clomipramina; tuttavia non è la via di somministrazione da preferire per i TCA²⁰¹. In conclusione la somministrazione orale rimane il metodo standard per i TCA.

Altro aspetto riguarda il dosaggio, esso può differire a seconda del farmaco a causa dell'alto rischio di effetti collaterali. Inizialmente il trattamento prevede di somministrare una dose bassa, aumentando gradualmente a seconda poi della risposta da parte del paziente²⁰². Infatti, se il paziente non risponde a dosi basse è opportuno incrementarla poiché si è visto una maggiore efficacia a dosaggi più elevati²⁰². In linea generale, si somministrano una sola volta al giorno poiché hanno un tempo di emivita molto lungo e soprattutto per via degli effetti sedativi indotti da questi farmaci²⁰⁰.

Ci sono degli aspetti da considerare nella somministrazione di questa classe di farmaci che riguardano specifici pazienti che presentano patologie particolari; infatti nel caso di pazienti che soffrono di insufficienza epatica è consigliato ridurre le dosi e monitorare i livelli plasmatici poiché una funzionalità epatica compromessa comporta una riduzione della clearance e quindi maggior accumulo di farmaco. La nortriptilina e la desipramina per via del loro minor potenziale rischio di causare epatotossicità possano essere assunte da pazienti con insufficienza epatica. Nel caso invece di insufficienza renale è preferibile l'assunzione della nortriptilina, quest'ultima porta alla formazione di metaboliti meno attivi.

Altri studi hanno indicato la possibilità che i TCA possano indurre malformazioni fetali con difetti alla vista, alle orecchie, al viso e al collo; inoltre possono portare alla sindrome da astinenza neonatale, basso peso alla nascita e ipertensione polmonare nei neonati²⁰³; l'assunzione di clomipramina durante la gravidanza può provocare l'insorgenza di gravi sintomi nei neonati come difetti cardiaci²⁰⁴.

Non sono stati approvati per il trattamento pediatrico a causa di problemi di sicurezza, tuttavia la clomipramina risulta un farmaco efficace nel trattamento del disturbo ossessivo compulsivo nei bambini di età pari o superiore a 10 anni.

Poiché inibiscono i recettori colinergici, il loro utilizzo può determinare visione affusata, stitichezza, xerostomia, confusione, ritenzione urinaria, tachicardia²⁰⁵. Inoltre l'azione sui recettori alfa1 può portare a ipotensione ortostatica e vertigini^{205,206} e il blocco del recettore H1 dell'istamina può indurre sedazione, aumento dell'appetito con un aumento del peso e confusione^{206,207}. Il loro utilizzo può indurre anche complicazioni cardiovascolari con l'insorgenza di aritmie dovute al prolungamento del tratto QT, fibrillazione ventricolare, infarto cardiaco soprattutto per pazienti con ischemia cardiaca²⁰⁸. Possono provocare un leggero innalzamento dei livelli degli enzimi epatici, tuttavia l'insorgenza dell'epatite acuta è rara con l'uso dei TCA^{207,209}.

Come affermato precedentemente i TCA sono controindicati in pazienti che presentano problematiche cardiache, in casi di reazioni allergiche, non devono essere co-somministrati con gli inibitori delle monoamminossidasi come la fenelzina al fine di evitare l'insorgenza della sindrome serotoninergica²¹⁰. Inoltre si consiglia di evitare la somministrazione con i SSRI poiché si è visto che vi è un aumento dei livelli plasmatici di TCA e un aumento del rischio di sindrome serotoninergica^{211,212}. Devono essere utilizzati con la massima moderazione per pazienti affetti da glaucoma ad angolo chiuso poiché l'azione anticolinergica potrebbe portare all'insorgenza di una crisi oculare grave²¹³, nel caso anche di pazienti con precedenti convulsioni e ritenzione urinaria^{205,214}. Essendo substrati del CYP450 è necessaria la massima cautela nella prescrizione dei TCA a pazienti con insufficienza epatica, in particolare la clomipramina in quanto un suo utilizzo può indurre danni epatici anche gravi.

4.3 Antidepressivi di seconda generazione

4.3.1 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina(SSRI)

Negli anni '50 il neurotrasmettitore serotonina è stato riconosciuto come il punto centrale nello sviluppo e nel trattamento della depressione clinica, di conseguenza oltre ai farmaci già citati come i TCA, è stata sviluppata una classe di farmaci che prendono il nome di inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o SSRI²¹⁵, i quali sono in grado di regolare la quantità di serotonina presente nel SNC²¹⁶. Ad oggi, gli SSRI risultano i farmaci di prima scelta nel trattamento della depressione²¹⁷, sono utili anche per trattare i disturbi ossessivo-compulsivi, il disturbo di panico, l'alcolismo, l'ansia, i disturbi psicologici come l'emicrania e il dolore cronico²¹⁸. Risultano efficaci quanto i TCA nel trattamento della depressione maggiore e hanno effetti collaterali meno significativi^{219,220}, infatti per via della loro migliore sicurezza in caso di sovradosaggio sono considerati la terapia ottimale rispetto agli IMAO e TCA.

La classe di farmaci comprende la fluvoxamina, il citalopram e l'escitalopram (enantiomero attivo), la fluoxetina, la paroxetina e la sertralina.

Il loro meccanismo d'azione consiste nell'inibire l'assorbimento presinaptico della serotonina nel SNC. Come già affermato in precedenza la serotonina ha un ruolo centrale nel trattamento della depressione, infatti si ipotizza che la depressione sia causata da una diminuzione di accumulo di serotonina a livello sinaptico, da un aumento della sensibilità dei recettori della serotonina e da una iperattività della serotonina con conseguente depressione dopaminergica²²¹.

La serotonina è un'ammina biogena prodotta a partire da un amminoacido essenziale, il triptofano. Nel SNC viene immagazzinata nelle vescicole presinaptiche dei neuroni serotonergici, della ghiandola pineale e dei neuroni catecolaminergici. Successivamente la membrana presinaptica rilascia la serotonina sulla membrana post-sinaptica, verrà rimossa dalla fessura sinaptica legandosi ad un trasportatore nel citosol presinaptico²²² all'interno del quale l'ammina viene metabolizzata o riconfezionata in vescicole²²³.

La somministrazione è per via orale, hanno un buon assorbimento. Tra questi la fluoxetina, paroxetina e sertralina si legano maggiormente alle proteine plasmatiche. Vengono metabolizzati dal fegato²²⁴ con la formazione di numerosi metaboliti attivi, tra questi la norfluoxetina metabolita attivo della fluoxetina, ha effetti farmacologici simili a quest'ultima. Vengono eliminati principalmente tramite le urine²²⁴.

Nonostante siano considerati farmaci sicuri si possono verificare effetti indesiderati causati da un sovradosaggio di SSRI, i segni clinici comprendono nausea, vertigini, vomito, visione offuscata, depressione del SNC, tachicardia sinusale²²⁵, crisi epilettiche e prolungamento del tratto QT²²⁶. Riguardo quest'ultimo aspetto è dato soprattutto da citalopram e il suo enantiomero, infatti si ha una maggiore probabilità di causare danni cardiaci legati al tratto QT e lo sviluppo di convulsioni nei pazienti²²⁶, nonostante ciò un sovradosaggio nell'uomo non provoca effetti pericolosi per la vita.

In caso di intossicazione da SSRI è necessario monitorare la respirazione, frequenza cardiaca e il ritmo cardiaco, non esiste infatti un antidoto per intossicazione da SSRI. Tuttavia si può affermare che è possibile guarire da un avvelenamento da farmaco senza problemi, comunque la terapia di supporto appena citata è essenziale. L'obiettivo principale in caso di sovradosaggio di farmaco è prevenire il suo assorbimento, contrastare i disturbi gastrointestinali, sostenere il SNC.

Il carbone attivo (1mg/1kg) può essere utile per assorbire la quantità di farmaco presente a livello gastrointestinale^{224,227}. È necessario inoltre eseguire esami del sangue come emocromo e pannello biochimico ed elettrocardiogramma per identificare possibili aritmie cardiache²²⁶.

Uno degli obiettivi principali nello sviluppo degli antidepressivi è migliorare le classi di farmaci rispetto a quelli precedentemente messi in commercio per ottenere un'azione più rapida e specifica e con meno effetti collaterali. Tra questi farmaci sono stati introdotti in commercio quattro antidepressivi che presentano caratteristiche farmacologiche migliori: venlafaxina, mirtazapina e reboxetina.

4.3.2 Inibitori del reuptake della serotonina e noradrenalina(SNARI)

La venlafaxina fa parte della classe degli inibitori della ricaptazione della serotonina e noradrenalina (SNARI)²²⁸ e più debolmente della dopamina^{229,230}. Ha una scarsissima affinità per i recettori muscarinici, colinergici, H1 istaminergici, inoltre non ha attività inibitoria sulle isoforme della MAO²³⁰.

La venlafaxina è disponibile in formulazioni a rilascio immediato e a rilascio prolungato. La dose iniziale per la formulazione a rilascio immediato è di 75 mg al giorno, suddivisi in due o tre dosi, la dose massima raccomandata è di 375 mg al giorno in tre dosi divise. Per quanto riguarda la dose a rilascio prolungato è più efficace poiché semplice la somministrazione delle dosi, infatti una dose al giorno equivale a due dosi al giorno.

La venlafaxina e i suoi metaboliti mostrano una clearance minore in pazienti affetti da cirrosi epatica e grave malattia renale, è consigliabile ridurre la dose in questi pazienti.

La venlafaxina a rilascio immediato ha dimostrato in diversi studi controllati con placebo di avere un'ottima efficacia antidepressiva²³¹⁻²³⁴. Inoltre, uno studio con placebo sulla forma a rilascio prolungato ha dimostrato una significativa riduzione della depressione, in altri studi si osservato che una dose media di venlafaxina pari a 182 mg ha la stessa efficacia di una dose media di imipramina pari a 176 mg²³⁵ e in tre studi in doppio cieco la venlafaxina ha avuto la stessa efficacia della fluoxetina, un inibitore della ricaptazione della serotonina²³⁶⁻²³⁸ e inoltre uno di questi studi ha suggerito che la venlafaxina era più efficace rispetto alla fluoxetina nel trattamento a lungo termine della depressione maggiore con malinconia²³⁶.

Una meta-analisi condotta su tre studi in doppio cieco controllati con placebo ha rilevato un tasso di ricaduta a un anno nel gruppo trattato con il farmaco rispetto al placebo²³⁹.

Avendo una scarsa affinità per i recettori colinergici muscarinici, istaminici e alfa-adrenergici presenta effetti collaterali anticolinergici minimi, tra cui l'assenza di ipotensione ortostatica o sedazione. L'effetto avverso più frequentemente segnalato è la nausea in 31% dei pazienti depressi trattati rispetto al 12% di quelli che hanno assunto il placebo.

Tra gli effetti collaterali più comuni troviamo vertigini, sonnolenza, insonnia, sudorazione e secchezza delle fauci, ipertensione che sembra essere correlata alla dose. Infatti negli studi clinici con formulazione a rilascio immediato, la frequenza è aumentata dal 3 al 7% con dosi tra 100-300 mg fino al 13% con dosi superiori a 300 mg al giorno. Per questo motivo si raccomanda un monitoraggio regolare della pressione arteriosa in tutti i pazienti che ricevono la venlafaxina²⁴⁰.

È ampiamente metabolizzata dagli enzimi del citocromo P450, in particolare dall'isoforma CYP2D6; tuttavia questo citocromo è soggetto a numerosi polimorfismi genetici perciò il metabolismo varia da paziente a paziente.

Un altro farmaco appartenente a questa classe è la duloxetina. È un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina somministrato per via orale²⁴¹, approvato per il trattamento del disturbo depressivo maggiore, disturbo d'ansia generalizzato, dolore neuropatico diabetico negli adulti. Ha un'elevata affinità per i trasportatori della serotonina e della noradrenalina, ma non per la dopamina^{242,243}.

La capacità della duloxetina di inibire selettivamente i trasportatori di questi due neurotrasmettitori è stata dimostrata in numerosi studi preclinici, in vivo studi farmacodinamici sull'uomo supportano il ruolo della duloxetina come duplice inibitore della ricaptazione della serotonina e noradrenalina²⁴¹. Infatti, il trattamento in doppio cieco con duloxetina orale 20-120 mg al giorno ha ridotto in modo significativo le concentrazioni di serotonina nel sangue rispetto al basale con un valore $p < 0,0001$ ²⁴⁴ o in studi randomizzati e controllati con placebo condotti su volontari sani^{244,245}.

Allo stesso modo, la somministrazione di duloxetina 80-240 mg al giorno su volontari sani ha portato a dei cambiamenti significativi nei livelli plasmatici e/o urinari di noradrenalina^{245,246}. Su questi stessi volontari sani che hanno ricevuto duloxetina 60-240 mg al giorno, si sono osservate alterazioni dei parametri cardiovascolari, frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistolica, che riflettono un aumento del tono simpatico²⁴⁴⁻²⁴⁶. Questo stesso effetto si è riscontrato su pazienti affetti da MDD che hanno ricevuto un dosaggio compreso tra 40 e 120 mg al giorno²⁴⁷.

La farmacocinetica della duloxetina è stata valutata somministrando per via orale dosi singole o multiple a volontari sani di sesso maschile e femminile e a soggetti con compromissione epatica o insufficienza renale. Il farmaco ha mostrato una cinetica lineare quando somministrato ad un dosaggio iniziale di 20 mg due volte la giorno, seguito da un aumento della dose a intervalli settimanali fino a 30 mg due volte al giorno e poi 40 mg due volte al giorno, le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte entro tre giorni per ciascuna dose²⁴⁸.

Può essere somministrata indipendentemente dai pasti, ha un ampio volume di distribuzione apparente, si lega per il 90% alle proteine plasmatiche, in particolare all'albumina e alfa-1 glicoproteina acida²⁴⁹. Una volta assorbita, subisce un effetto di primo passaggio marcato a livello epatico da parte dei CYP2D6 e CYP1A2, questo determina la formazione di metaboliti ossidativi e coniugati che risultano inattivi e vengono eliminati tramite le urine^{249,250}. Il tempo di emivita sia per la somministrazione a singola dose che multipla è pari a circa 12 ore^{248,250}.

Essendo sia un substrato che un potente inibitore del CYP2D6²⁵¹ è necessario prestare attenzione alla co-somministrazione della duloxetina con altri farmaci che vengono metabolizzati da questa isoforma, soprattutto quelli che hanno un indice terapeutico ristretto, per esempio TCA, fenotiazine e antiaritmici di tipo IC^{249,252}.

Si è osservato infatti che la somministrazione di desipramina e duloxetina determina un aumento della C_{max} e dell'AUC della desipramina. Questo effetto si è riscontrato su 13 volontari sani che hanno ricevuto un dosaggio di desipramina pari a 50 mg e duloxetina 60 mg due volte al giorno²⁵¹. L'effetto inibitorio della duloxetina sull'attività del CYP2D6 sembra essere inferiore a quello della paroxetina e della fluoxetina ai dosaggi più bassi raccomandati, mentre è più alto a quello della sertralina 50-100 mg al giorno^{251,253}.

L'uso concomitante di duloxetina e potenti inibitori dell'attività del CYP2D6 e CYP1A2 determina un aumento delle concentrazioni dell'antidepressivo²⁴⁹. Per esempio, la co-somministrazione con paroxetina e fluvoxamina comporta un aumento dell'AUC della duloxetina rispettivamente di 1,6 e 6 volte, perciò le co-somministrazioni di duloxetina con questi farmaci è controndata nell'EU²⁵⁴ ma non negli Stati Uniti²⁴⁹.

Inoltre, la somministrazione di duloxetina ad un dosaggio pari a 60 mg al giorno e alcol non aggrava le capacità motorie e mentali prodotto dall'alcol, tuttavia non deve essere prescritta a pazienti che fanno un consumo sostanziale di alcol²⁵⁴.

Poiché ha un elevato legame con le proteine plasmatiche, potrebbe sostituire altri farmaci come il warfarin, con il potenziale rischio di eventi avversi²⁴⁹.

Per quanto riguarda il dosaggio, le raccomandazioni sono simili negli Stati Uniti e nell'EU^{249,252}. Negli Stati Uniti viene somministrata a un dosaggio compreso tra 40 mg al giorno (20 mg due volte al giorno) e 60 mg al giorno (30 mg due volte al giorno) mentre nell'EU si raccomandano 60 mg una volta al giorno.

A causa del rischio di sindrome serotoninergica, è controindicata la co-somministrazione di duloxetina con gli inibitori delle monoamminossidasi non selettivi e irreversibili, non deve essere utilizzata per almeno 5 giorni prima, o entro 14 giorni dopo, il trattamento con IMAO non selettivi e irreversibili.

L'efficacia terapeutica della duloxetina è stata ampiamente studiata nel trattamento del disturbo depressivo maggiore. L'efficacia a breve termine è stata confrontata con quella del placebo in un totale di 12 studi di fase acuta, ciascuno con disegno multicentrico randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli²⁵⁵⁻²⁶⁶ con una durata di sette²⁶¹, otto^{257-260,263-266} o nove settimane^{255,256}.

La maggior parte di questi studi in fase acuta^{255-258,261-266} hanno valutato i dosaggi raccomandati di duloxetina, vale a dire 40 mg al giorno^{258,265} e 60 mg al giorno^{255,256,261-264}, mentre in sei studi sono stati valutati dosaggi superiori a quelli raccomandati di 80 e 120 mg al giorno, somministrati come 40 e 60 mg due volte al giorno^{257-260,265,266}. Inoltre, è stato fatto un confronto con paroxetina 20 mg una volta al giorno^{258-260,265}, fluoxetina 20 mg una volta al giorno^{257,266} e escitalopram 10 mg una volta al giorno²⁶².

L'efficacia della duloxetina è stata valutata anche in quattro studi randomizzati, in doppio cieco con escitalopram^{267,268} e venlafaxina a rilascio prolungato²⁶⁹. Gli studi con escitalopram hanno avuto una durata di 8 e 24 settimane, nel primo studio hanno confrontato una dose fissa di duloxetina di 60 mg al giorno^{267,268} con una dose flessibile di escitalopram che comprendeva 10 mg una volta al giorno e 20 mg una volta al giorno dalla quinta settimana²⁶⁷; mentre nel secondo studio hanno somministrato una dose fissa di escitalopram di 20 mg una volta al giorno suddivisi in 10 mg per le prime due settimane²⁶⁸.

Gli studi multicentrici controllati con venlafaxina a rilascio prolungato²⁶⁹ hanno avuto una durata di 15 settimane, in entrambi la duloxetina è stata somministrata ad una dose di 60 mg al giorno con un incremento della dose a un massimo di 120 mg/giorno durante le 7-12 settimane, mentre la venlafaxina alla dose di 150 mg al giorno di cui 75 mg le prime due settimane, con un incremento della dose a 225 mg al giorno nelle medesime settimane.

È stato inoltre condotto uno studio sulla prevenzione delle recidive²⁷⁰, randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli e multicentrico. I pazienti idonei allo studio dovevano completare il periodo iniziale di 12 settimane con duloxetina 60 mg una volta al giorno, successivamente sono stati randomizzati in un trattamento in doppio cieco di 26 settimane con duloxetina 60 mg una volta al giorno a placebo. In caso di recidiva con placebo, il trattamento prevedeva di riprendere la somministrazione di 60 mg al giorno di duloxetina, mentre in caso di recidiva con il farmaco si aumentava il dosaggio fino a 120 mg al giorno per 12 settimane^{270,271}.

L'outcome primario nel confronto tra duloxetina e venlafaxina a rilascio prolungato²⁶⁹ era la valutazione del rischio-beneficio, l'obiettivo era di verificare l'ipotesi che la duloxetina 60 mg al giorno fosse superiore alla venlafaxina a rilascio prolungato 150 mg al giorno. Il beneficio è stato definito dallo stato di remissione con un punteggio della scala HAMD17 inferiore o uguale a 7 e dallo stato di non remissione con un punteggio maggiore o uguale a 8. Il rischio è stato definito dagli eventi avversi, comprendeva quattro categorie di eventi: nessun evento, eventi avversi da lievi a moderati, eventi avversi gravi o eventi avversi che causano l'interruzione.

Il trattamento a breve termine con duloxetina 60 mg al giorno ha avuto un profilo rischio-beneficio simile a quello della venlafaxina a rilascio prolungato 150 mg al giorno alla sesta settimana, lo stesso effetto si è visto con duloxetina 120 mg al giorno e venlafaxina 225 mg al giorno²⁶⁹.

Sulla base di queste informazioni, non sono state quindi riscontrate differenze significative tra i gruppi trattati, l'efficacia si è dimostrata simile per entrambi i farmaci rispetto al punteggio della scala HAMD17 e alla probabilità di remissione. Questi dati indicano quindi che non si è riusciti a dimostrare e soddisfare il criterio di partenza, cioè che la duloxetina abbia un'efficacia migliore della venlafaxina.

Sono stati condotti altri studi mettendo la duloxetina a confronto con paroxetina e fluoxetina. Lo scopo principale degli studi in fase acuta^{255-260,265,266} era confrontare l'efficacia tra questi farmaci. Non sono state riportate differenze significative tra i gruppi che hanno ricevuto la duloxetina ad un dosaggio tra 40 e 120 mg al giorno e paroxetina 20 mg al giorno sulla misura di efficacia primaria negli studi effettuati^{258-260,265}. Solo in uno studio, la paroxetina, a differenza della duloxetina, è stata efficace solo transitoriamente, ma non differiva in modo significativo dopo otto settimane rispetto al placebo; inoltre il punteggio della scala HAMD17 era significativamente inferiore a quello osservato con duloxetina alla dose di 80 mg al giorno.

Allo stesso modo, non sono state riscontrate differenze tra i gruppi trattati con duloxetina 40-120 mg al giorno e fluoxetina 20 mg una volta al giorno sul punteggio totale della scala HAMD17^{257,266}.

In altri due studi^{258-260,265} invece hanno raggruppato i risultati per fornire una potenza statisticamente sufficiente per testare la non inferiorità della duloxetina a dosaggi più alti, 80^{258,265} e 120 mg al giorno^{259,260}, rispetto alla paroxetina 20 mg al giorno. Si è osservato che per entrambi i dosaggi la duloxetina mostrava un'efficacia migliore della paroxetina^{260,265}.

Sono stati condotti altri tre studi^{262,267,268} per confrontare la duloxetina somministrata a dosaggi fissi o variabili tra 60 e 120 mg al giorno con escitalopram somministrato a dosaggi tra 10 e 20 mg una volta al giorno. Sulla base delle analisi degli end-point primari, nel primo studio la duloxetina a 60 mg si è dimostrata più efficace del escitalopram a 10 mg, dando una risposta antidepressiva migliore²⁶², in un secondo studio a breve termine si è osservato l'effetto opposto con escitalopram alla dose di 10-20 mg al giorno²⁶⁷. Infine in uno studio a lungo termine l'efficacia antidepressiva era uguale con escitalopram alla dose di 20 mg al giorno²⁶⁸.

Per quanto riguarda la prevenzione delle recidive, dei 533 pazienti entrati nella fase acuta dello studio²⁷⁰, 278 hanno soddisfatto i criteri per continuare il trattamento, tra questi criteri uno riguardava il punteggio totale della scala HAMD17 che doveva essere inferiore o uguale a nove. Questi pazienti sono stati randomizzati e trattati con duloxetina 60 mg una volta al giorno.

Le probabilità stimate di recidiva erano del 19,7% per i soggetti trattati e del 38,3% per il placebo²⁷⁰, quindi il tasso di recidiva era significativamente più basso per i pazienti che hanno ricevuto la duloxetina rispetto a quelli trattati con placebo²⁷⁰.

La duloxetina ai dosaggi raccomandati e anche superiori è sicura e tollerata nel trattamento a breve termine del disturbo depressivo maggiore, sulla base dei dati raccolti da otto studi di fase acuta²⁷². Gli eventi avversi che si sono riscontrati maggiormente sono nausea, secchezza delle fauci, costipazione, insonnia, vertigini, affaticamento, diarrea, sonnolenza, aumento della sudorazione e riduzione dell'appetito. Tra questi, solo la diarrea non si è verificata con frequenza maggiore a quella dei pazienti trattati con placebo, così come le vertigini e l'insonnia non si sono verificate con una frequenza doppia a quella del placebo (**Figura 2**).

Gli effetti collaterali si manifestavano soprattutto durante il trattamento, si risolvevano spontaneamente ed erano di gravità da lieve a moderata.

Il tasso complessivo di interruzione dovuti agli eventi avversi era maggiore nei pazienti trattati con duloxetina rispetto al placebo, rispettivamente 9,7% e 4,2%²⁷². Tra questi eventi si sono riscontrati vertigini, nausea, mal di testa, parestesia, vomito, irritabilità e incubi²⁷³.

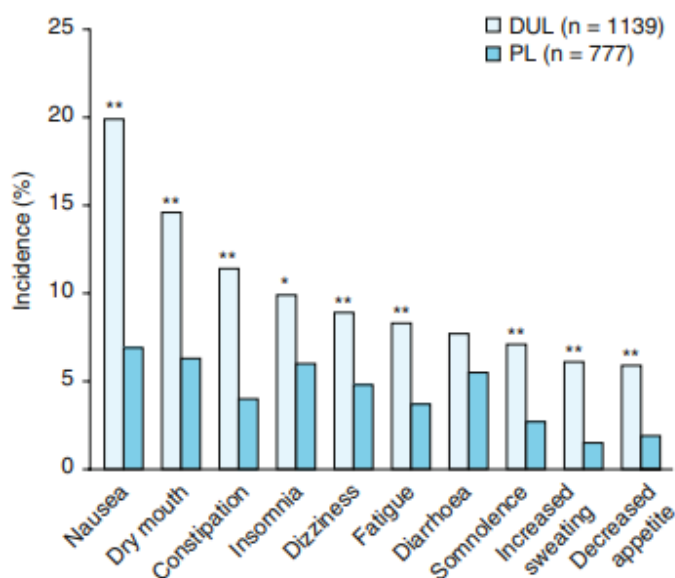


Figura 2. Effetti collaterali della duloxetina nel disturbo depressivo maggiore²⁷⁴

In conclusione, dagli studi che sono stati effettuati la duloxetina si è dimostrata efficace nel trattamento a breve e a lungo termine del disturbo depressivo maggiore. Inoltre, è un farmaco ben tollerato, sebbene sia opportuno iniziare la terapia con la dose raccomandata di 60 mg al giorno, poiché il trattamento con una dose più alta è stato associato a un tasso più elevato di interruzioni a causa degli effetti collaterali.

Infine sembra essere un'utile alternativa ad altri SNRI per il trattamento del disturbo depressivo maggiore.

4.3.3 Inibitori del reuptake della noradrenalina(NARI)

La reboxetina strutturalmente è un inibitore dell'alfa- arilossibenilico della morfolina, agisce come inibitore selettivo della ricaptazione della noadrenalina(NARI) , non ha effetti inibitori sulla ricaptazione della serotonina e dopamina. Non ha proprietà inibitorie sulla isoforma di tipo A delle monoamminossidasi e un'affinità molto ridotta per i recettori colinergici alfa-adrenergici e muscarinici²⁷⁵.

La dose terapeutica raccomandata è di 8 mg al giorno suddiviso in due dosi, tuttavia se la risposta risulta incompleta è possibile aumentare la dose fino ad un massimo di 12 mg al giorno. La clearance è ridotta in pazienti con insufficienza renale o epatica, in questi casi è necessario ridurre la dose del 50%. Negli anziani si raccomanda una dose iniziale di 4 mg al giorno in due dosi divise.

In quattro studi di fase acuta si è dimostrato che la reboxetina ha un'efficacia superiore per i pazienti trattati con un miglioramento del 56-74% rispetto al placebo con il 20-36% di miglioramento. Inoltre, negli studi a breve termine si è osservato un'efficacia simile a quella dell'imipramina e della fluoxetina con una dose rispettivamente di 20-40 mg al giorno e 150-200 mg al giorno²⁷⁶.

È efficace anche nel trattamento di pazienti con depressione da marcata a grave. Al tal fine è stato condotto uno studio su 1144 pazienti depressi in quattro studi ambulatoriali in doppio cieco. Di questi pazienti 633 sono stati classificati come gravemente depressi, sono stati trattati con reboxetina con una dose di 8-10 mg al giorno, con fluoxetina 20-40 mg al giorno e imipramina 150-200 mg a giorno o placebo. Si è osservato che l'efficacia della reboxetina era uguale a quella dell'imipramina ma superiore alla fluoxetina o al placebo²⁷⁷.

In uno studio a lungo termine in doppio cieco controllato con placebo della durata di un anno condotto su 358 pazienti depressi, la reboxetina ha mantenuto la remissione, infatti il 78% dei pazienti depressi trattati con il farmaco è rimasto in remissione rispetto al 45% del gruppo trattato con il placebo²⁷⁸.

Il profilo degli effetti collaterali è dovuto alla bassa affinità verso i recettori colinergici muscarinici, istaminici e alfa-adrenergici, infatti negli studi a breve termine è stata molto tollerata con effetti collaterali minimi, Gli effetti avversi che si sono verificati con maggior frequenza nei pazienti trattati rispetto al placebo sono secchezza delle fauci, costipazione, insonnia, tachicardia, aumento della sudorazione, vertigini, ritenzione idrica e impotenza. Gli uomini hanno riportato tassi di impotenza pari al 5% trattati con reboxetina rispetto al 0% per il placebo con anche una maggiore ritenzione urinaria rispetto alle donne²⁷⁹.

Si è osservato anche un aumento della frequenza cardiaca associata all'uso del farmaco sia in studi a breve termine che a lungo termine²⁷⁹. Il significato clinico di questo risultato non è noto, infatti la reboxetina non è associata a nessuna anomalia dell'elettrocardiogramma.

Studi in vitro indicano che la reboxetina viene metabolizzata principalmente dell'isoenzima CYP3A4 e non dal CYP2D6. I farmaci che diminuiscono l'attività del CYP3A4, come antimicotici azolici, sembrerebbero aumentare i livelli di reboxetina tra cui il ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4²⁸⁰.

4.3.4 Antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici(NASSA)

Della classe degli antidepressivi adrenergici e serotoninergici specifici abbiamo la mirtazapina, in particolare agisce come potente antagonista degli autorecettori ed eterorecettori alfa2-adrenergici centrali, antagonista dei recettori 5HT2 e 5HT3. Ha una bassa affinità per i recettori muscarinici, colinergici e dopaminergici con elevata affinità per i recettori H1 dell'istamina. L'azione a livello dei recettori alfa2-adrenergici porta al blocco degli autorecettori sinaptici e maggior rilascio di noradrenalina²⁸¹, mentre il blocco sui recettori serotoninergici comporta maggior rilascio di serotonina.

La dose iniziale è di 15 mg al giorno in un'unica dose da assumere prima di coricarsi. L'intervallo di dosi efficaci è compreso tra i 15 e i 45 mg al giorno. A causa della sua farmacologia, gli effetti antistaminergici come sonnolenza e sedazione che si verificano alle dosi più basse, mentre la neurotrasmissione noradrenergica aumenta con dosi più alte, contrastando gli effetti antistaminergici. Pertanto, per evitare un'eccessiva sedazione, non sono raccomandate dosi inferiori a 15 mg.

È stato dimostrato che la mirtazapina è superiore al placebo nel trattamento della depressione mediante una meta-analisi condotta su quasi 500 pazienti in cinque studi con placebo. Questi studi suggeriscono che è efficace nel migliorare i sintomi dell'ansia, della somatizzazione, dei disturbi del sonno, oltre ad alleviare l'umore depresso^{282,283}.

In studi controllati comparativi con placebo, la mirtazapina ha avuto un'efficacia simile a quella dell'amitriptilina, clomipramina e superiore a quella del trazodone²⁸⁴, inoltre alcuni di questi studi hanno dimostrato un miglioramento a partire dalla prima settimana di trattamento e una rapida risposta²⁸⁵⁻²⁸⁷.

In uno studio acuto in doppio cieco, condotto su pazienti ricoverati e ambulatoriali gravemente depressi, ha dimostrato che l'efficacia indotta dall'uso di mirtazapina è risultata simile a quella della fluoxetina²⁸⁸; mentre in una meta-analisi di studi randomizzati in doppio cieco condotta solamente su pazienti depressi, si è osservato che la mirtazapina ha avuto un'efficacia equivalente alla amitriptilina²⁸³.

Gli effetti avversi più comuni negli studi clinici controllati sono stati sonnolenza, aumento dell'appetito e aumento di peso; quelli più comuni rimangono secchezza delle fauci, costipazione e vertigini²⁸⁹. Non sembra avere invece effetti significativi sul sistema cardiovascolare²⁹⁰. Si è visto in pochi pazienti che induce un aumento dell'alanina aminotransferasi del 2% e del colesterolo totale in 3-4% di pazienti²⁹¹. In rari casi è stata associata a neutropenia grave con lo sviluppo di agranulocitosi²⁸⁹. Si raccomanda la sospensione del farmaco in presenza di anomalie legate alla conta dei globuli bianchi. In caso di sovradosaggio da mirtazapina i sintomi più ricorrenti sono disorientamento, sonnolenza, alterazione della memoria e tachicardia.

È metabolizzata da diverse isoforme del CY450, si è osservato avere effetti sulle prestazioni cognitive e motorie in caso di assunzione di alcol e diazepam^{292,293}; pertanto i pazienti in trattamento con mirtazapina devono evitare l'assunzione di quest'ultimi. È controindicato l'assunzione con inibitori delle monoamminossidasi.

4.3.5 Inibitori del reuptake e antagonisti della serotonina HT2 (SARI)

I farmaci appartenenti a questa categoria sono il trazodone²⁹⁴ e il nefazodone. Il trazodone è un derivato della triazolipiridina²⁹⁵, agisce da antagonista dei recettori della serotonina di tipo 2 (5HT₂) inibendo la ricaptazione²⁹⁶. Il farmaco è stato commercializzato a partire dai primi anni '70 e approvato per il trattamento del disturbo depressivo maggiore in pazienti adulti con o senza ansia²⁹⁷.

È disponibile in diverse formulazioni, tra cui compresse a rilascio immediato, compresse a rilascio prolungato, gocce orali e soluzione iniettabile.

Recentemente è stata approvata una nuova formulazione a base di trazodone a rilascio prolungato, si tratta di compresse bisecabili da 150 e 300 mg. Questa formulazione è in grado di controllare il rilascio del principio attivo nell'arco delle 24 ore, è stata sviluppata per aumentare la compliance del paziente alla terapia senza una perdita di efficacia e di migliorare la tollerabilità evitando il picco iniziale di concentrazione plasmatica che si osserva con le formulazioni a rilascio immediato²⁹⁸.

Il picco di concentrazione plasmatica si pensa sia associato ad effetti avversi come sonnolenza o ipotensione, soprattutto durante la prima settimana di trattamento.

Grazie al suo specifico meccanismo d'azione ha dimostrato di avere un'ottima efficacia terapeutica, non solo per il MDD ma anche per comorbidità associate a quest'ultima tra cui l'insonnia, l'ansia, la demenza da Alzheimer, l'abuso di sostanze, la schizofrenia, la bulimia, e la fibromialgia^{296,299}.

Inoltre, il trazodone ha proprietà antagoniste sui recettori alfa-adrenergici e sui recettori H₁ dell'istamina, con effetti anticolinergici minimi. È noto anche che a dosi basse, 25-100 mg, ha un'attività terapeutica come ipnotico^{296,300}.

La terapia prevede una dose iniziale di 75-150 mg da assumere alla sera, successivamente può essere aumentata fino a 300 mg al giorno ogni 3 giorni da somministrare dopo i pasti due volte a giorno.

Dopo la sua approvazione, ha dimostrato un'attività antidepressiva paragonabile a quella dei TCA, SSRI, SNRI in diversi studi clinici³⁰¹. Pertanto, il farmaco può essere somministrato insieme ad altri antidepressivi utili per il trattamento del MDD³⁰².

Nonostante la sua efficacia, le attuali linee guida affermano che il trazodone se usato a dosi basse ha più un effetto ipnotico-sedativo piuttosto che antidepressivo³⁰². Tuttavia i dati clinici inerenti a ciò sono limitati e quindi il farmaco viene utilizzato solo per il trattamento della depressione.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia del trazodone comparabile con altre classi farmaci.

Negli anni '80, un primo studio di terapia a breve termine della durata di 4-6 settimane ha rivelato che il trazodone aveva un'efficacia paragonabile a quella dei TCA come amitriptilina e imipramina^{303,304,305}. Un altro studio randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo si è osservato che l'efficacia terapeutica del trazodone era paragonabile a quella dell'imipramina dopo 4 settimane di trattamento³⁰⁵.

Inoltre sono stati condotti altri studi per verificare la risposta indotta da SSRI, SNRI, bupropione e trazodone³⁰⁶. Infatti in un piccolo studio su 27 pazienti geriatriche con depressione, hanno confrontato l'efficacia antidepressiva e la sicurezza tra trazodone e fluoxetina; si è visto un miglioramento dei sintomi dopo 6 settimane di trattamento³⁰⁷.

Anche per quanto riguarda le formulazioni a rilascio prolungato a base di trazodone sono stati condotti degli studi per verificarne l'efficacia rispetto alla formulazione a rilascio immediato. In un studio in doppio cieco su 347 pazienti di medicina generale con MDD³⁰⁸, si sono osservati dei miglioramenti significativi rispetto allo standard dopo 6 settimane di trattamento somministrando una dose pari a 150 mg alla sera per entrambi i gruppi. La differenza di miglioramento non era statisticamente significativa tra la formulazione a rilascio prolungato e quella a rilascio immediato, ma le piccole differenze in termini di efficacia si sono osservate nei pazienti che hanno ricevuto come trattamento la formulazione a rilascio prolungato.

Il trazodone risulta ben tollerato per il trattamento del MDD, gli effetti collaterali sono sonnolenza, vertigini, cefalea e secchezza delle fauci³⁰². La sonnolenza è l'effetto più comune con un'incidenza nei pazienti depressi che va dal 5,6% al 22,5%^{309,310}.

Un uso improprio è associato all'insorgenza di ipotensione ortostatica, in particolare nei pazienti anziani o con malattie coronariche persistenti³⁰². Questo effetto è dovuto al blocco dei recettori alfa1-adrenergici ed è legato alla concentrazione plasmatica di farmaco³¹¹.

A dosi tossiche provoca un allungamento del tratto QT³¹², si devono evitare co-somministrazioni tra il trazodone e farmaci che inducono tossicità cardiaca per evitare la comparsa di aritmie ventricolari,

È un substrato dell'enzima CYP450, in particolare l'isoforma CYP3A4, da interazioni farmacologiche con ketoconazolo, ritonavir con conseguente aumento della concentrazione plasmatica di trazodone, mentre la carbamazepina induce l'effetto opposto sulla concentrazione plasmatica.

La somministrazione con altri farmaci come TCA, IMAO è da evitare a causa del rischio di sviluppare la sindrome della serotonina e gli effetti cardiovascolari³¹³.

Attualmente il trazodone è approvato per il trattamento del MDD negli adulti, sebbene sia in commercio da oltre 40 anni, la formulazione a rilascio prolungato può incrementare il suo utilizzo clinico nel MDD.

Le proprietà farmacologiche e il suo meccanismo d'azione fanno sì che il farmaco sia in grado di controllare i sintomi correlati alla depressione evitando gli effetti collaterali indotti dal trattamento con SSRI.

Nel complesso è un farmaco efficace, tollerato e questo è dovuto all'assenza di effetti negativi sul sonno sia in monoterapia che in combinazione. Inoltre la formulazione a rilascio prolungato può fornire un'ulteriore efficacia e sicurezza antidepressiva e migliorare la compliance del paziente al trattamento. Il processo di autorizzazione alla commercializzazione è in corso di diversi paesi dell'UE.

Accanto al trazodone in questa classe di farmaci abbiamo il nefazodone, è un antagonista dei recettori 5HT2 della serotonina, ha una limitata capacità di inibire la ricaptazione della serotonina e della noradrenalina^{314,315} con un netto aumento della neurotrasmissione della serotonina. Questo farmaco è stato sviluppato per migliorare le caratteristiche farmacologiche del precedente antidepressivo, il trazodone il quale è un sedativo e causa ipotensione posturale. Per evitare l'insorgenza di questo effetto avverso è stata modificata la struttura portando ad un composto che ha un'affinità minore per i recettori alfa1-adrenergici inducendo meno ipotensione posturale e sedazione.

La dose iniziale raccomandata è di 200 mg al giorno divisi in due dosi da 100 mg, nel caso di pazienti affetti da cirrosi è preferibile ridurre il dosaggio.

Si è dimostrato un antidepressivo efficace in diversi studi ambulatoriali a breve termine controllati con placebo³¹⁶⁻³¹⁹. In studi comparativi si è visto avere un'efficacia simile a quella dei TCA^{316,320} e SSRI³²¹⁻³²³.

Uno studio invece condotto su pazienti depressi da moderatamente a gravemente, ha dimostrato che l'efficacia dell'amitriptilina da una dose di 50-200 mg al giorno era maggiore di quella del nefazodone³²⁴.

Oltre agli studi ambulatoriali in fase acuta, il nefazodone si è dimostrato efficace anche su pazienti depressi ospedalizzati, infatti in uno studio della durata di 6 settimane condotto su 126 pazienti depressi, il farmaco ha dimostrato un'efficacia significativa rispetto al placebo³²⁵. Tuttavia il tasso risposta per entrambi i gruppi è stato basso, con solo il 38% dei pazienti trattati ha ottenuto una risposta antidepressiva sostanziale.

Inoltre, uno studio in doppio cieco ha valutato l'efficacia del nefazodone nella prevenzione delle ricadute su 131 pazienti depressi ambulatoriali. I tassi di ricaduta sono stati dell'1-8 % per il gruppo trattato con il farmaco rispetto al 18,3% per il placebo³²⁶.

Rispetto alla fluoxetina, induce meno risvegli notturni anche se il significato clinico non è chiaro³²³.

In uno studio in doppio cieco su gruppi paralleli condotto su pazienti ambulatoriali con depressione maggiore, l'utilizzo di nefazodone è stato associato a disfunzioni sessuali significativamente inferiori rispetto alla sertralina, inibitore della ricaptazione della serotonina³²².

Avendo una minore affinità per i recettori colinergici muscarinici induce effetti anticolinergici minimi, come secchezza delle fauci, costipazione, visione offuscata rispetto ai TCA.

Gli effetti avversi più comuni sono nausea, sonnolenza, secchezza delle fauci, vertigini, costipazione, astenia, visione offuscata³²⁷. Gli effetti collaterali dipendono dalla dose e si verificano a dosi superiori a 300 mg al giorno³²⁸.

Non sembra avere nessun effetto sulla soglia delle crisi, gli effetti che si sono osservati con maggior frequenza sul sistema cardiovascolare comprendono riduzione della pressione sistolica e bradicardia asintomatica. Tuttavia non è stata osservata alcuna differenza nell'insorgenza di sincope tra il nefazodone e il placebo.

È un substrato e potente inibitore dell'isoforma CYP3A4 sia in vitro che in vivo³²⁹. La co-somministrazione con un farmaco metabolizzato da questa isoforma può portare a un rischio di cardiotoxicità, per questo motivo è controindicata l'assunzione di nefazodone con cisapride, terfenadina, astemizolo e pimozide³³⁰.

Aumenta i livelli di benzodiazepine che sono substrati del CYP3A4, in particolare il triazolam e l'alprazolam. È necessario quindi ridurre le dosi di quest'ultime quando si è in trattamento con nefazodone con un 75% di riduzione della dose di triazolam e 50% per l'alprazolam³³¹; mentre il lorazepam non risulta substrato del CYP e quindi è possibile co-somministrarlo con l'antidepressivo³³².

4.3.6 Inibitori del reuptake della dopamina e della noradrenalina

Il bupropione è stato sviluppato alla fine degli anni '60 e '70³³³. È stato approvato dall'FDA nel 1985 per il trattamento del disturbo depressivo maggiore. I ricercatori hanno infatti cercato di creare un farmaco che fosse più sicuro e tollerabile rispetto ai TCA e IMAO. Il bupropione è considerato infatti avere una sicurezza migliore, esiste in formulazioni a rilascio prolungato da somministrare due volte al giorno e in pillole a rilascio prolungato da somministrare una volta al giorno³³⁴.

Le prime ricerche hanno dimostrato che non aveva un'attività antistaminica, anticolinergica e di inibizione della ricaptazione della serotonina, infatti al momento dell'approvazione in commercio il suo meccanismo d'azione non era ancora chiaro anche se si riteneva avesse effetti sui livelli di noradrenalina e possedesse un'attività dopaminergica. Ad oggi invece quello che sappiamo essere un inibitore della ricaptazione della noradrenalina e della dopamina, rispettivamente NET e DAT e una totale assenza di attività serotoninergica^{335,336}. Questo implica minore ricaptazione di dopamina e noradrenalina a livello sinaptico. Subito dopo all'approvazione dell'FDA, gli studi clinici hanno esaminato gli effetti del bupropione sul disturbo da deficit di attenzione e iperattività³³⁷⁻³³⁹. Nonostante l'evidenza di questi benefici, inizialmente è stato utilizzato solo per il trattamento della depressione.

La maggior parte degli studi randomizzati e controllati hanno dimostrato che il bupropione è più efficace rispetto al placebo nel trattamento della depressione. Tuttavia, diverse revisioni sistematiche e meta-analisi hanno messo in guardia sull'interpretazione dei risultati a causa della qualità degli studi e problemi di bias.

Nel 2022 è stata condotta una meta-analisi di 39 studi clinici randomizzati, di questi 7 erano incentrati sulla terapia combinata del bupropione. Hanno confrontato il trattamento acuto della depressione con la terapia combinata rispetto alla monoterapia. Ciò che è emerso da questi studi è che la terapia combinata non è migliore rispetto alla monoterapia e quindi non dà risultati significativamente migliori³⁴⁰.

Nonostante ciò, sempre nel 2022 è stata approvata dall'FDA per il trattamento del MDD negli adulti una combinazione tra bupropione destrometorfano, nota come AXS-05, sviluppata da Axsome Therapeutics. È stato condotto uno studio randomizzato in doppio cieco della durata di 6 settimane su un totale di 97 pazienti su AXS-05 rispetto alla monoterapia di controllo con bupropione. I risultati, rispetto a quello che è stato detto precedentemente, hanno dimostrato che in realtà la combinazione tra i due farmaci ha migliorato in modo significativo i sintomi della depressione rispetto alla monoterapia con solo bupropione³⁴¹.

Un'altra meta-analisi condotta nel 2023 di 34 studi in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo, si è concentrata sui parametri della depressione. Questi ultimi riguardavano il tasso di ricaduta a 6 mesi, l'interruzione del trattamento per eventi avversi. Il bupropione ha dato la stessa efficacia e tollerabilità del placebo, si è concluso sulla base di questo risultato che fu uno studio incentrato esclusivamente sul bupropione^{342,343}.

Il bupropione viene somministrato per via orale come già affermato precedentemente e successivamente assorbito a livello del tratto gastrointestinale. Nonostante sia stato dimostrato avere un assorbimento quasi del 100%, il metabolismo di primo passaggio né diminuisce la biodisponibilità³⁴⁴.

Gli studi hanno dimostrato che l'enzima principale attraverso il quale il bupropione viene trasformato in idrossibupropione è il CYP2B6, mentre CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 e CYP3A4 hanno un ruolo minore³⁴⁵⁻³⁴⁹. Oltre all'idrossibupropione altri metaboliti sono il treidrobupropione e l'eritroidrobupropione. L'idrossibupropione e il tetraidrobupropione hanno valori di concentrazione massima più elevati rispetto al bupropione, mentre l'eritroidrobupropione ha valori simili o inferiori^{350,351}. L'enzima CYP2B6 è in grado anche di metabolizzare altri farmaci che possono inibire in modo competitivo il metabolismo del bupropione. Tra questi farmaci troviamo il metadone e la ciclofosfamide^{345-348,352}.

Le interazioni farmacologiche si verificano nei pazienti che assumono più farmaci che utilizzano il CYP2D6. Infatti, uno studio ha rilevato un aumento degli effetti avversi in pazienti che assumono antidepressivi che inibiscono questa isoforma come SSRI e il bupropione quando vengono co-somministrati con beta-bloccanti³⁵³. È stato dimostrato un rischio di ricadute in pazienti che assumono più farmaci che inibiscono o agiscono come substrati del CYP2D6³⁵⁴.

È un farmaco tollerato dalla maggior parte dei pazienti³⁵⁵, si possono presentare degli effetti collaterali come insonnia, cefalea, nausea, secchezza delle fauci, ansia e rinite e convulsioni che risultano uno degli effetti avversi più gravi^{351,356}, oltre a reazioni di ipersensibilità cutanea, ischemia cardiovascolare, ipertensione, allucinazioni, agitazione e tachicardia^{355,357,358}.

Sebbene non influenzi a dosaggi normali la serotonina, sono stati inoltre riscontrati casi di sindrome da serotonina in pazienti che assumevano l'antidepressivo con altri farmaci implicati nell'aumentare i livelli di serotonina^{359,360}. La tossicità si è osservata anche in caso di sovradosaggio da bupropione³⁶¹.

È stato dimostrato che gravi deficit cardiaci come il prolungamento del tratto QT e l'allungamento del tratto QRS, si verificano in pazienti che assumono un dosaggio eccessivo di bupropione³⁶².

4.4 Meta-analisi

4.4.1 Effetti della dose dei TCA nel trattamento della depressione acuta

Gli antidepressivi triciclici, rispetto agli SSRI e SNRI, possono essere definiti vecchi farmaci. Tuttavia, in una minoranza di pazienti i medici continuano a raccomandare i triciclici nonostante le prescrizioni a base di SSRI e SNRI siano aumentate nel corso degli anni per via di una migliore tollerabilità³⁶³.

In alcune meta-analisi condotte da autori come Cipriani e collaboratori, è emerso che l'amitriptilina è risultata l'antidepressivo più efficace su 21 antidepressivi comuni³⁶⁴. Quindi, alcune linee guida sulla depressione raccomandano i TCA come valida alternativa ad altri antidepressivi³⁶⁵. Nonostante ciò esiste una percentuale di pazienti che non rispondono al trattamento farmacologico antidepressivo³⁶⁶.

Analogamente, in varie revisioni sistematiche, non è stata trovata nessuna correlazione tra l'effetto e la dose nei TCA.

Per via di questa lacuna, gli autori hanno condotto una revisione sistematica e meta-analisi per capire gli effetti degli antidepressivi triciclici sulla base della dose.

I criteri di inclusione sono stati: studi che randomizzavano i pazienti ad almeno due dosi di un antidepressivo triciclico, pazienti con diagnosi di disturbi depressivi, documentazione del fallimento o del successo del trattamento.

I criteri di esclusione sono stati: dosi diverse dello stesso antidepressivo triciclico in fasi diverse del trattamento, dosi diverse di antidepressivi diversi, aumento della dose dopo la mancata risposta rispetto alla

continuazione a causa dei tempi diversi di esposizione alla dose; trattamento concomitante con altri antidepressivi o terapie di potenziamento come il litio e infine studi sul trattamento delle sindromi depressive secondarie, ad esempio dopo un ictus o altre condizioni mediche,

Non essendoci molte ricerche cliniche sulla diversa potenza antidepressiva dei triciclici, le dosi di TCA sono state trattate in modo intercambiabile nella pratica clinica.

L'esito secondario è la tollerabilità confrontata tra due dosi dello stesso antidepressivo triciclico. La tollerabilità è determinata dal numero di abbandoni dovuti a effetti avversi.

Poiché gli studi differivano per alcuni aspetti come l'impostazione dello studio, criteri di inclusione, fascia di età dei partecipanti, distribuzione del genere, criterio di esito, gli autori hanno effettuato una meta-analisi a effetti casuali.

Come indicato in tabella, cinque studi hanno esaminato l'amitriptilina, quattro la clomipramina, tre l'imipramina e uno ciascuno la nortriptilina, la desipramina e la trimipramina. Le dosi erano comprese tra 10 mg di nortriptilina e 300 mg di imipramina; in tutti gli studi i partecipanti hanno ricevuto dosi fisse di antidepressivo per via orale tranne uno studio³⁶⁷. Tredici studi sono stati randomizzati, mentre due hanno utilizzato la pseudo randomizzazione³⁶⁸, undici erano in doppio cieco e quattro erano studi in aperto. In nessuno di questi studi sono stati inclusi pazienti resistenti al trattamento, la maggior parte includevano pazienti ambulatoriali e quattro studi includevano pazienti ricoverati.

Per quanto riguarda l'esito primario³⁶⁹, in 12 studi su quindici, i risultati migliori si sono osservati a dosi più elevate di antidepressivo triciclico, sebbene solo in due studi la differenza è risultata statisticamente significativa.

Ci sono stati quattro confronti in almeno due studi, sei studi hanno analizzato 150 mg contro 75 mg di amitriptilina, imipramina e trimipramina, tre studi hanno testato 75 mg contro 30 mg e un studio ha testato 75 mg contro 25 mg di clomipramina, in due studi gli autori hanno esaminato 50 mg di amitriptilina rispetto a 25 mg di clomipramina e infine due studi hanno messo a confronto 300 mg di imipramina e 150 mg di desipramina

(Tabella 2)

Dose comparison (mg)	TCA	Studies (summary n) ^a	SMD	95%-CI	p-value	I ²	References
50 vs 25 approx. 65 vs approx. 11	amitriptyline, clomipramine	2 (38 vs 36)	0.299	-0.200-0.799	0.240	0%	Schnyder, DUAG
	nortriptyline	1 (47 v 22)	0.046	-0.533-0.624	0.880	n.	Streim
70 vs 30 (25)	clomipramine	4 (124 vs 136)	0.100	-0.211-0.411	0.529	15%	Gringras, Frank, Gostick, DUAG
75 vs 50	clomipramine	1 (29 vs 32)	0.133	-0.432-0.698	0.645	n.a.	DUAG
125 vs 25	clomipramine	1 (30 vs 30)	0.447	-0.122-1.017	0.124	n.a.	DUAG
125 vs 50	clomipramine	1 (30 vs 32)	0.085	-0.472-0.642	0.765	n.a.	DUAG
125 vs 75	clomipramine	1 (30 vs 29)	-0.048	-0.625-0.529	0.871	n.a.	DUAG
150 vs 75	amitriptyline, imipramine, trimipramine	6 (100 vs 112)	0.100	-0.173-0.372	0.473	0%	Blashki, WHO-Cali, WHO-Nagasaki, WHO-Lucknow, WHO Nashville, Simpson
150 vs 100	amitriptyline	1 (28 vs 26)	0.581	0.036-1.126	0.037	n.a.	Deisenhammer
200 vs 25	clomipramine	1 (30 vs 30)	0.447	-0.122-1.017	0.124	n.a.	DUAG
200 vs 50	clomipramine	1 (30 vs 32)	0.085	-0.472-0.642	0.765	n.a.	DUAG
200 vs 75	clomipramine	1 (30 vs 29)	-0.048	-0.625-0.529	0.871	n.a.	DUAG
200 vs 125	clomipramine	1 (30 vs 30)	0.000	-0.570-0.570	1.000	n.a.	DUAG
300 vs 150	imipramine, desipramine	2 (50 vs 58)	0.799	0.275-1.323	0.003	0%	Simpson, Watt

Effect sizes of some DUAG comparisons are identical since they are calculated from odds ratios based on responses, and response rates were the same in some groups.

^a n of higher dose arm first.

^b n.a., not applicable: only one study and thus no meta-analysis and heterogeneity calculated.

Tabella 2. Confronto tra dosi negli studi sui TCA³⁶³

Per quanto riguarda l'esito secondario, la tollerabilità, tutti gli studi (tranne uno)³⁶⁹ hanno fornito i risultati sugli eventi avversi, quasi sempre su abbandoni attribuiti ad effetti collaterali. Dosi più elevate di antidepressivo sono state associate a un maggior numero di abbandoni rispetto a dosi inferiori; tuttavia la meta-analisi non ha rilevato una relazione dose-effetto statisticamente significativa.

Da questa revisione sistematica sono emersi tre risultati importanti: l'aumento della dose di antidepressivo triciclico è stato studiato su un numero limitato di studi, quasi tutti con un alto rischio di bias, i risultati ottenuti sono incerti anche se esistono alcune evidenze di una relazione dose-risposta e infine la percentuale di partecipanti che abbandonava lo studio era attribuibile agli effetti collaterali e aumentava con la dose di antidepressivo, ma nonostante ciò non è stato riscontrato un OR (odds ratio) statisticamente significativo.

Solo uno studio³⁷⁰ presentava un basso rischio di bias e molti studi, in particolare quelli dei primi anni Settanta, sono stati condotti quando non erano ancora stati accettati i criteri diagnostici della depressione e inoltre non si basavano su strumenti per la misurazione della gravità della depressione, una procedura standard consolidata nella ricerca ormai da decenni. Tuttavia, sono stati comunque inclusi nella meta-analisi.

Nonostante questa limitazione, in questo studio sono state trovate delle prove che indicano una possibile relazione dose-risposta tra i triciclici.

Si è infatti osservato che l'effetto era statisticamente significativo quando sono state confrontate le dosi di antidepressivo pari a 300 mg e 150 mg, anche se solo su 100 pazienti in entrambi gli studi combinati. Inoltre, la differenza statistica è stata anche osservata mettendo a confronto 150 mg rispetto a 100 mg di amitriptilina³⁶⁷.

Non è chiaro se l'aumento della dose sia un approccio promettente per i pazienti che non hanno ottenuto una risposta o hanno ottenuto una risposta parziale a una prima somministrazione di antidepressivo triciclico. Infatti, lo studio non ha reclutato un numero sufficiente di pazienti e la meta-analisi non ha adattato la dose in base ai livelli sierici di TCA, è probabile che i pazienti che accumulano bassi livelli sierici traggano beneficio da dosaggi più elevati. Nonostante ciò, si è osservato che dosi di TCA tra 75 e 100 mg erano superiori al placebo³⁷¹, mentre altri studi hanno messo a confronto dosi troppo basse (30 mg rispetto a 70mg) per poter osservare un effetto antidepressivo sostanziale. Di conseguenza, non è emersa nessuna relazione dose-risposta evidente.

Sulla tollerabilità non è stato ottenuto nessun risultato statisticamente significativo, ma dagli studi è emerso un valore OR pari a 1,45. Questo valore indica che è necessario prestare attenzione quando si vuole aumentare la dose di TCA.

I limiti dello studio in parte sono stati già definiti come l'esiguo numero di studi e il rischio di bias nella maggior parte degli studi. È possibile che alcuni dati siano sfuggiti nonostante la ricerca da parte degli autori fosse ampia.

Sebbene i TCA siano in uso da più tempo rispetto ai SSRI e SNRI, non ci sono sufficienti prove sulla relazione dose-risposta rispetto a queste ultime classi di antidepressivi³⁷².

I risultati di questa meta-analisi si possono definire non conclusivi, con l'eccezione dell'effetto statistico nel confronto tra 300 mg e 150 mg di antidepressivo. E infine per quanto riguarda la tollerabilità, si sono riscontrati degli effetti in relazione alla dose e quindi non è da escludere che dosi più elevate possano causare eventi avversi³⁷³.

4.4.2 Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina rispetto al placebo: una revisione sistematica con meta-analisi e analisi sequenziali degli studi

Molte revisioni con meta-analisi hanno valutato gli effetti di questi farmaci negli adulti con disturbo depressivo maggiore, concludendo che gli SSRI hanno un effetto statisticamente significativo sui sintomi depressivi³⁷⁴. Tuttavia, i risultati ottenuti da queste revisioni sono limitati per una serie di motivi poiché includevano solo sottogruppi di pazienti depressi, non sono state svolte ricerche utilizzando database rilevanti, non hanno utilizzato la metodologia Cochrane predefinita, non hanno valutato i danni e i rischi di bias³⁷⁵. Di conseguenza, le prove sugli effetti degli SSRI non sono chiare.

A tal fine, per valutare gli effetti benefici e avversi degli SSRI è stata condotta una revisione sistematica completa rispetto al placebo, placebo "attivo" o rispetto a nessun intervento in partecipanti adulti con disturbo depressivo maggiore utilizzando una procedura che prevedeva otto fasi per valutare i risultati nelle revisioni sistematiche³⁷⁶.

In questa revisione hanno incluso tutti gli studi clinici randomizzati che confrontavano gli effetti degli SSRI, tra cui citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, paroxetina e fluvoxamina, rispetto al placebo, al placebo "attivo"³⁷⁷. Inoltre, sono state eseguite analisi di sottogruppo confrontando gli effetti degli SSRI a diverse dosi con il placebo.

Per quanto riguarda le analisi dei sottogruppi, hanno confrontato partecipanti che mostravano un punteggio sulla scala di Halminton minore o uguale a 23 rispetto a coloro che avevano un punteggio maggiore di 23, studi che utilizzavano un periodo di washout con placebo prima della randomizzazione rispetto agli studi che non utilizzavano il periodo di washout, partecipanti con dipendenza da alcol e droghe rispetto a nessun dipendenza, partecipanti anziani rispetto ai giovani, durata del trattamento inferiore a 8 settimane rispetto a una durata uguale o maggiore alle 8 settimane e infine studi in cui hanno confrontato le dosi di SSRI inferiori a uguali alla dose richiesta per ottenere la dose mediana rispetto alla dose mediana superiore.

Hanno valutato gli effetti degli SSRI in base alle comorbilità psichiatriche³⁷⁸, quattro studi includevano partecipanti depressi con ansia in comorbilità. Tuttavia nessun studio ha riportato i punteggi della scala di Hamilton, quindi non stati presi in considerazione nello studio.

Negli studi non sono state incluse altre comorbilità come disturbi borderline di personalità, depressione cronica e depressione resistente al trattamento.

Hanno pianificato di valutare se gli effetti degli SSRI differivano quando il farmaco veniva somministrato come terapia aggiuntiva ad un altro SSRI, con l'uso di interventi di controllo come il placebo e nessun intervento se la terapia elettroconvulsivante è stata utilizzata come co-intervento. Nonostante ciò, questi analisi non sono state approfondite.

Sono stati utilizzati test per le differenze di sottogruppo per valutare se gli effetti degli SSRI differivano tra i diversi partecipanti di uno specifico studio randomizzato da un altro che riportava separatamente i risultati per ogni specifico tipo di partecipante.

I ricercatori hanno cercato studi idonei pubblicati prima di gennaio 2016 su CENTRAL, Pumbed, EMBASE, PsychLIT, PsycINFO, clinictrials.gov. e Science Citation Index Extended della Cochrane Library. Gli studi sono stati inclusi indipendentemente dalla lingua, dallo stato di pubblicazione e dal tipo di pubblicazione. Per quanto riguarda gli studi non pubblicati, i ricercatori hanno svolto ulteriori ricerche nei registri degli studi clinici in Europa e negli Stati Uniti, nei siti web delle aziende farmaceutiche, nei siti web dell'FDA ed Agenzia europea dei medicinali. All'FDA inoltre è stato chiesto di fornire tutte le informazioni riguardo gli studi clinici degli SSRI presentati per l'approvazione all'immissione in commercio.

Per lo studio i partecipanti dovevano avere almeno 18 anni e avere una diagnosi primaria di disturbo depressivo maggiore³⁷⁸, mentre sono stati esclusi studi randomizzati che includevano partecipanti depressi con una specifica malattia somatica, schizofrenia o depressione durante o dopo la gravidanza.

La maggior parte degli studi ha utilizzato criteri di inclusione ampi e randomizzato donne e uomini adulti depressi di età superiore a 65 anni che hanno utilizzato il farmaco per un periodo compreso tra le 6 e le 12 settimane. Dodici studi hanno randomizzato partecipanti anziani depressi³⁷⁹, cinque studi hanno randomizzato partecipanti depressi e dipendenti dall'alcol³⁸⁰ e infine tre studi hanno randomizzato partecipanti depressi e dipendenti da oppioidi e cocaina³⁸¹.

Le meta-analisi a effetti casuali dei risultati di questi 92 studi hanno mostrato che gli SSRI hanno ridotto significativamente il punteggio della scala di Hamilton rispetto al placebo, con un valore p minore di 0,00001. Per quanto riguarda l'eterogeneità, la meta-analisi primaria ha mostrato che è staticamente significativa con un valore pari al 75% e un p minore di 0,00001.

Altri test per le differenze di sottogruppo comprendevano 40 studi con un periodo di washout rispetto a nove studi senza periodo di washout; tre studi che hanno randomizzato partecipanti dipendenti da droghe o alcol rispetto ai 46 restanti studi; 19 studi con un periodo di trattamento inferiore alle otto settimane rispetto ai 30 restanti studi e infine sei studi in cui hanno confrontato le dosi SSRI inferiori alla mediana rispetto a nove studi con dosi uguali o maggiori alla dose mediana. In questi test i valori p riscontrati sono stati rispettivamente di 0.10, 0.58, 0.21 e 0.65 e quindi non statisticamente significativi.

La valutazione della depressione sulla scala di Hamilton, Montgomery-Asberg e Beck's Depression Inventory è stata condotta su sessantuno studi che hanno riportato le medie delle deviazioni standard su ciascuna scala³⁸². Utilizzando la differenza media standardizzata, la meta-analisi a effetti casuali ha mostrato che gli SSRI hanno

ridotto in modo significativo il punteggio della differenza di media standardizzata con un valore p inferiore a 0,00001. La differenza di media standardizzata era al di sotto della soglia stabilita per la significatività clinica. I test riguardanti “nessuna remissione” sono stati condotti su trentaquattro studi che hanno riportato la percentuale di partecipanti senza remissione alla fine dell’intervento²⁶⁰. La meta-analisi ha mostrato che il 67,7% dei partecipanti che hanno preso il farmaco non hanno avuto nessuna remissione rispetto al 74,5% del placebo; gli SSRI hanno ridotto il rischio di non remissione rispetto al placebo con rischio relativo di 0.88 e un valore p inferiore a 0,00001. Inoltre, attraverso lo studio dei diagrammi forest plot non si è osservata nessuna eterogeneità³⁷⁶. La dimensione delle informazioni è stata calcolata in base alla percentuale di partecipanti che non hanno avuto la remissione, una riduzione del rischio relativo del 30%³⁷⁶. Il fattore di Bayes era 1426,8 in base al risultato della meta-analisi e superiore alla soglia di significatività di 0,1³⁷⁸. Questo fattore così alto indica che l’ipotesi nulla è vera quindi è più probabile che l’effetto nullo rispetto all’effetto dell’intervento previsto abbia prodotto questi risultati della meta-analisi³⁷⁶.

Tra gli esiti primari della meta-analisi gli autori hanno analizzato gli avversi avversi, tra questi rientravano anche quelli gravi. In questa analisi, quarantaquattro studi hanno riportato la percentuale di partecipanti con eventi avversi gravi³⁸³. Il 2,7 % di partecipanti che hanno assunto un SSRI hanno manifestato un effetto collaterale grave rispetto al 2,1% dei partecipanti che hanno preso il placebo. La meta-analisi quindi ha mostrato che gli SSRI rispetto al controllo aumentavano significativamente il rischio di evento avverso grave con un valore di OR pari a 1,37 e p uguale a 0,009. Il forest plot non ha indicato nessun segno di eterogeneità³⁷⁶.

Inoltre, la meta-analisi ha mostrato che i partecipanti randomizzati agli SSRI avevano un rischio significativamente maggiore di numerosi eventi avversi rispetto al placebo. Sono stati segnalati un totale di 84 eventi avversi gravi.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i partecipanti randomizzati agli SSRI rispetto al placebo sul numero di suicidi (p =0.59) e il tentativo di suicidio (p=0.31) o ideazione suicidaria (p=0.58).

Sei studi hanno valutato la qualità della vita³⁸⁴, e tra questi quattro hanno riportato risultati sul questionario della qualità della vita, sul godimento e sulla soddisfazione (Q-LES-Q) e due studi hanno riportato i punteggi medi e le deviazioni standard³⁸⁵. La meta-analisi a effetti casuali ha mostrato un effetto statisticamente significativo degli SSRI sui punteggi Q-LES-Q, il rischio relativo era pari a 2,98 e p uguale a 0,0004.

Due studi hanno riportato risultati sulla forma breve del questionario sulla qualità della vita, sul godimento e sulla soddisfazione, ma solo uno studio ha riportato i punteggi medi e la DS³⁸⁶. Quest’ultimo studio ha mostrato

che gli SSRI, in particolare la paroxetina, rispetto al placebo hanno aumentato significativamente il punteggio medio del questionario³⁸⁶.

Inoltre, sono stati identificati 70 studi che hanno valutato gli effetti degli SSRI su partecipanti che non mostravano nessuna risposta definita come una riduzione inferiore del 50% della scala HDRS o MADRS, rispetto al basale. Le meta-analisi hanno mostrato che gli SSRI rispetto al placebo hanno ridotto il rischio di assenza di risposta, con p pari a 0,00001.

Per quanto riguarda la eterogeneità statistica, i diagrammi a foresta, hanno mostrato un limite molto basso, ad esempio si è osservato che nel caso in cui hanno valutato il rischio di eventi avversi gravi era pari allo 0%. Questi risultati, indicano che gli effetti mostrati sono coerenti tra i diversi studi.

Precedenti revisioni e meta-analisi hanno valutato gli effetti degli SSRI e hanno concluso che miglioravano in modo significativo i sintomi della depressione³⁸⁷; tuttavia secondo questa meta-analisi e i risultati stimati, sembra che gli SSRI non apportino nessun beneficio ai pazienti per quanto riguarda il punteggio sulla scala HDRS. Inoltre, gli autori hanno valutato i rischi di eventi avversi gravi e non gravi, entrambi aumentavano in modo significativo con gli SSRI e non con placebo. Per quanto riguarda le limitazioni, punteggi della scala HDRS erano dati dalla media; pertanto non si può concludere che gli SSRI non avessero effetti clinicamente significativi su tutti i partecipanti depressi.

Tutti gli studi erano ad alto rischio di bias e a causa di elevati rischi di distorsione, la qualità delle prove deve essere considerata molto bassa. Gli alti rischi bias tendono a mettere in discussione la validità dei risultati della meta-analisi poiché vanno a sovrastimare i benefici e sottostimare i danni³⁸⁸. Perciò il reale effetto degli SSRI potrebbe non essere statisticamente significativo.

Nell'analisi primaria è stata inclusa tutta la classe degli SSRI per aumentare la potenza, la precisione statistica e confrontare gli effetti dei diversi SSRI nell'analisi di sottogruppi. Il confronto degli SSRI nei test per le differenze dei sottogruppi non ha mostrato differenze statistiche, indicando che i diversi farmaci possono avere effetti simili. Nonostante ciò, non si può escludere la possibilità che alcuni SSRI possano avere effetti benefici o dannosi per la mancanza di dati rilevanti.

Gli autori hanno identificato dati limitati per quanto riguarda il comportamento suicidario e la qualità di vita, quindi gli effetti degli SSRI su questi esiti non sono chiari. Inoltre, i partecipanti non hanno utilizzato lo stesso questionario. La qualità della vita, secondo gli autori, è un risultato di rilevante importanza ed è necessario valutare questo aspetto anche nelle future sperimentazioni.

In base ai risultati ottenuti, gli autori ritengono che esistano prove valide per destare una preoccupazione pubblica riguardo agli effetti degli SSRI. Degli studi è stato dimostrato che aumentano il rischio di eventi avversi gravi e non gravi e che tali effetti dannosi sono maggiori rispetto agli effetti clinici, mettendo in discussione gli effetti reali di questi farmaci³⁸⁹. Tuttavia, altre revisioni hanno affermato il contrario, sostenendo che gli SSRI siano interventi efficaci per la depressione³⁹⁰,

In conclusione, gli SSRI rispetto al placebo sembrano avere effetti statisticamente significativi sulla depressione, ma l'alto rischio di bias mette in discussione questi risultati. I risultati della meta-analisi hanno mostrato che gli effetti dannosi degli SSRI rispetto al placebo per il disturbo depressivo maggiore sembrano superare qualsiasi effetto benefico anche potenzialmente piccolo.

4.4.3 Confronto tra reboxetina e SSRI nel trattamento del disturbo depressivo maggiore: meta-analisi di studi clinici

L'efficacia antidepressiva della reboxetina è stata testata in vari studi tra cui studi in doppio cieco e controllati con placebo³⁹¹. Studi randomizzati in doppio cieco con placebo hanno evidenziato che non c'è nessuna differenza in termini di efficacia tra la reboxetina e gli SSRI nel trattamento del disturbo depressivo maggiore³⁹²; tuttavia questi studi non avevano riscontrato nessuna differenza significativa dal punto di vista statistico nell'efficacia e nella tollerabilità tra i gruppi di trattamento.

.Le ricerche sono state eseguite su Pubmed/Mendline e limitate a studi controllati.

Gli studi dovevano rispondere ai seguenti criteri di inclusione: uso della scala di valutazione di Hamilton come esito primario; tassi di risposta intesi come una riduzione pari o superiore al 50% sulla gravità della depressione rispetto al basale; pazienti con depressione maggiore unipolare non psicotica o condizione medica specifica mentre sono stati esclusi pazienti che abusavano di alcol o sostanze.

Gli avversi comprendevano nausea, costipazione, difficoltà a urinare, ansia, insonnia, iperinsonnia e affaticamento. Infine, da uno studio clinico randomizzato in doppio cieco sono stati estratti i punteggi SASS (scala di adattamento sociale o di autovalutazione per valutare il funzionamento psicosociale) per i pazienti trattati con reboxetina e SSRI³⁹³.

In totale sono stati analizzati 9 studi (**Tabella 3**) che comprendevano un totale di 2641 pazienti ambulatoriali affetti da disturbo depressivo maggiore randomizzati con reboxetina (N=1309) o un SSRI(N=1332).

Study	Duration (weeks)	SSRI	SSRI dose (mg)	Reboxetine dose (mg)	N randomized
Massana et al. (1999)	8	Fluoxetine	20–40	8–10	168
Andreoli et al. (2002)	8	Fluoxetine	20–40	8–10	253
Clayton et al. (2003)	8	Fluoxetine	20–40	8–10	300
Langworth et al. (2006)	24	Citalopram	20–40	8–10	359
Bertanga and Flores-Ramos (2006)	8	Citalopram	20–40	4–8	101
97-CRBX-052	8	Paroxetine	20–40	8–10	325
M-2020-0032	8	Fluoxetine	20–40	8–10	85
M-2020-0046	8	Paroxetine	20–40	8–10	530
M-2020-0047	8	Paroxetine	20–40	8–10	520

Abbreviations: MDD: major depressive disorder; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitor; N: sample size.

Tabella 3. Studi analizzati nella meta-analisi³⁹¹

Tutti gli studi hanno utilizzato la scala di valutazione della depressione di Hamilton, quattro studi hanno utilizzato il placebo³⁹⁴.

In questa meta-analisi non sono state trovate prove che suggeriscano una differenza nei tassi di risposta per la reboxetina e gli SSRI per il trattamento del disturbo depressivo maggiore. Infatti, nel modello a effetti casuali il rapporto di rischio (RR) per i tassi di risposta basati sulla scala di valutazione di Hamilton era di 1,08 con un valore p non statisticamente significativo tra i due gruppi trattati con reboxetina e SSRI. I tassi di risposta erano rispettivamente di 59,2% e 63,9%. Da ciò si può affermare che la probabilità che i pazienti avessero un miglioramento clinico, definito come una riduzione pari o superiore al 50% della gravità dei sintomi depressivi era paragonabile per entrambi i due gruppi.

Non è stata riscontrata nessuna differenza nel miglioramento dei punteggi SASS tra i due gruppi trattati con una percentuale del 20,9% per la reboxetina e 21,9% per gli SSRI. Anche il tasso di interruzione del trattamento per la mancanza di efficacia era simile tra i due gruppi.

Gli SSRI si sono dimostrati più efficaci della reboxetina nel caso dei tassi di interruzione dovuti ad eventi avversi in quanto più bassi. I pazienti trattati con reboxetina avevano un maggiore probabilità di soffrire di stitichezza, difficoltà ad urinare, insonnia; mentre quelli trattati con SSRI avevano maggiori probabilità di manifestare nausea, ipersonnia e affaticamento. Infatti, la percentuale di pazienti trattati con reboxetina che hanno abbandonato il trattamento per effetti collaterali era maggiore rispetto a coloro che sono stati trattati con SSRI. Da questi risultati si può dedurre che fosse più vantaggioso il trattamento con gli SSRI piuttosto che con reboxetina.

Questo lavoro per via dei risultati ottenuti presenta una serie di limiti. Innanzitutto, l'analisi non ha coinvolto escitalopram e fluvoxamina poiché non stati identificati studi che confrontassero la reboxetina con questi due farmaci. Un altro limite è che negli studi mancava un gruppo di confronto con placebo e quindi non è stato possibile individuare quella porzione di risposta derivante dal farmaco attivo.

Un altro limite della meta-analisi è la possibilità di errori di pubblicazione. Sebbene sia stati inclusi tutti gli studi pubblicati e quattro studi non pubblicati identificati da Pfizer, è possibile che altri studi clinici non siano stati inclusi all'interno della meta-analisi. Nonostante ciò, per le dimensioni del campione e i risultati ottenuti, è improbabile che piccoli studi non pubblicati possano alterare i risultati attuali a favore della reboxetina o degli SSRI. Inoltre, la maggior parte degli studi sulla reboxetina sono stati condotti per dimostrare la comparabilità e quindi gli studi coinvolti in questa meta-analisi hanno permesso di riscontrare o meno una efficacia superiore da parte della reboxetina. Infine, tutti gli studi tranne uno avevano una durata di otto settimane e non è noto se i risultati ottenuti possano estendersi oltre la fase acuta del trattamento.

In conclusione questo studio suggerisce che la reboxetina e gli SSRI differiscono per quanto riguarda il profilo degli effetti collaterali e la tollerabilità, ma non per l'efficacia complessiva nel trattamento del disturbo depressivo maggiore,

4.4.4 Duloxetina e Venlafaxina XR nel trattamento del MDD: una meta-analisi di studi clinici randomizzati

Studi condotti sulla duloxetina hanno suggerito che possa fornire maggiori benefici nell'alleviare i disturbi della depressione; pertanto questo farmaco potrebbe potenzialmente essere più efficace e più sicuro della venlafaxina a rilascio prolungato. Perciò, in questa meta-analisi si è cercato di confrontare questi due farmaci per cercare di capire quale profilo clinico è da preferire per il trattamento del disturbo depressivo maggiore³⁹⁵. Lo studio si è incentrato solo su documenti pubblicati, originali e sottoposti a revisione su studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo. I pazienti dovevano aver ricevuto una dose di duloxetina compresa tra 40 e 120 mg al giorno o una dose di venlafaxina XR tra 75 e 225 mg al giorno somministrati per via orale per un minimo di otto settimane. Prima della fase di trattamento attivo, era necessaria una settimana iniziale con placebo.

L'analisi è limitata solo a pazienti ambulatoriali, di età superiore a 18 anni, affetti da disturbo depressivo maggiore diagnosticato mediante il manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali della quarta edizione, il punteggio richiesto per l'inclusione doveva essere di 15 sulla scala di valutazione della depressione di Hamilton o di 18 sulla scala di valutazione della depressione di Montgomery-Asberg. Sono stati esclusi pazienti affetti da disturbo bipolare, un altro disturbo primario diverso e non correlato al disturbo depressivo maggiore, con una storia di abuso o dipendenza da alcol o tendenze suicidarie e non potevano essere resistenti alla terapia. Sono stati esclusi dallo studio pazienti in terapia con altri farmaci come antidepressivi diversi da quelli in fase di studio ad eccezione di ipnotici o tranquillanti come cloralio idrato o zolpidem a dosi basse e stabili. Non erano ammesse comorbilità tranne in studi che includevano comorbilità correlate al MDD come ansia e dolore.

Sono stati calcolati i tassi clinici cioè remissione, risposta, effetti avversi e abbandoni dovuti a reazioni avverse da farmaco o mancanza di efficacia rispetto ai tassi del placebo. Inoltre, sono stati esaminati in modo separato gli eventi avversi più gravi che hanno causato morte o lesioni o che hanno richiesto terapie aggiuntive o ospedalizzazione.

Questa tabella indica le caratteristiche basali del paziente e del trattamento (**Tabella 4**)

Drug ^a	Sample Size	Age ± SD (Range)	Female (%)	Daily Dose	Mean Score ± SD (range)			
					HAM-D	HAM-D version	MADRS	CGI-S
Detke ²⁹								
Duloxetine	123	42 ± 14	65	60 mg/day (could be reduced to 40 mg/day for up to week 3) for 9 wk	21.4 ± 4.1	17	NA	4.4 ± 0.5
Placebo	122	42 ± 13	68		21.1 ± 3.7	17	NA	4.3 ± 0.5
Brannan ⁵⁷								
Duloxetine	141	41 ± 14	68	60 mg/day (could be reduced to 40 mg/day for up to week 3) for 9 wk	23.4 ± 3.5	17	NA	4.4 ± 0.5
Placebo	141	40 ± 14	62		22.4 ± 3.4	17	NA	4.3 ± 0.5
Detke ⁵⁸								
Duloxetine	128	41 ± 13	66	60 mg/day (could be reduced to 40 mg/day for up to 3 wk during the 9 wk period)	20.3 ± 3.4	17	NA	4.2 ± 0.4
Placebo	139	41 ± 15	71		20.5 ± 3.4	17	NA	4.3 ± 0.5
Detke ⁵⁹								
Duloxetine (A)	95	43 ± 11	74	80 mg/day for 8 wk	19.9 ± 3.6	17	21.8 ± 5.8	4.3 ± 0.6
Duloxetine (B)	93	45 ± 11	75	120 mg/day for 8 wk	20.2 ± 3.4	17	22.1 ± 6.1	4.3 ± 0.7
Placebo	93	44 ± 12	74		19.9 ± 3.6	17	21.5 ± 5.6	4.4 ± 0.6
Goldstein ⁶⁰								
Duloxetine	70	42 ± 11	63	40–120 mg/day titrated for 8 wk	18.4 ± 4.0	17	22.9 ± 6.1	4.2 ± 0.6
Placebo	70	41 ± 13	69		19.2 ± 5.0	17	24.9 ± 6.7	4.3 ± 0.6
Goldstein ⁶¹								
Duloxetine (A)	86	41 ± 10	56	40 mg/day for 8 wk	18.7 ± 6.0	17	24.5 ± 8.2	4.2 ± 0.8
Duloxetine (B)	91	41 ± 12	62	80 mg/day for 8 wk	17.9 ± 4.7	17	22.2 ± 6.5	4.1 ± 0.5
Placebo	89	40 ± 13	64		17.2 ± 5.1	17	22.7 ± 8.0	4.1 ± 0.7
Cunningham ²¹								
Venlafaxine-XR	92	40 ± 11	63	75–150 mg/day titrated for 12 wk	24.5	21	26.7	4.2 ± 0.6
Placebo	99	40 ± 10	59		24.9	21	26.6	4.3 ± 0.6
Rudolph ⁶²								
Venlafaxine-XR	95	40 (18–67)	73	75–225 mg/day titrated for 8 wk	25 (20–38)	21	28 (10–43)	NA
Placebo	97	40 (18–80)	64		25 (20–34)	21	29 (15–45)	NA
Silverstone ⁶³								
Venlafaxine-XR	122	41 ± 12	64	75–225 mg/day titrated for 12 wk	27.6 ± 5.1	21	NA	4.3 ± 0.6
Placebo	118	42 ± 11	58		27.1 ± 4.5	21	NA	4.3 ± 0.7
Thase ⁶⁴								
Venlafaxine-XR	95	40 ± 11	63	75–225 mg/day titrated for 8 wk	25	21	28	4.4 ± 0.7
Placebo	102	42 ± 12	60		24	21	28	4.3 ± 0.6

CGI-S = Clinical Global Impression of Severity; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; NA = not available; XR = extended release.
^aA and B indicate different arms in the study.

Tabella 4. Caratteristiche dei pazienti inclusi nello studio e il relativo trattamento³⁹⁵

I tassi individuali di remissione, risposta, abbandono dovuto a eventi avversi o a mancanza di efficacia da tutti gli studi accettati sono mostrati in **tabella 5**.

Dagli studi condotti è emerso che entrambi i farmaci hanno mostrato una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo sia per la remissione che per la risposta. Tuttavia quando le differenze sono state confrontate tra i farmaci, i loro intervalli di confidenza si sono sovrapposti non indicando alcuna differenza statisticamente significativa per le remissione e la risposta; pertanto i tassi di remissione e risposta complessivi, se confrontati, non erano significativi dal punto di vista statistico.

Nell'analisi principale nessuno dei tassi di abbandono dovuti a eventi avversi o mancanza di effetto ha mostrato eterogeneità. Dall'analisi è emerso che un numero maggiore di pazienti trattati con placebo ha abbandonato a causa della mancanza di efficacia rispetto a quelli trattati con il farmaco; mentre il tasso di abbandono dovuti a reazioni avverse si è riscontrato più alto nel gruppo di pazienti trattati con il farmaco rispetto al placebo, dimostrando una differenza statisticamente significativa e un numero maggiore di abbandoni. Quando i due farmaci sono stati confrontati, anche in questo caso non è stata riscontrata nessuna differenza statistica per quanto riguarda i tassi di abbandono dovuti alla mancanza di efficacia e reazioni avverse al farmaco.

Nell'analisi di sensibilità, sono stati inclusi uno studio per la venlafaxina XR che trattava pazienti con ansia in comorbidità³⁹⁶ e uno studio per la duloxetina che trattava pazienti con dolore in comorbidità²⁶¹. Anche in questo

caso entrambi i farmaci hanno mostrato una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo in termini di remissione e risposta nonostante i tassi di efficacia rispetto al placebo fossero leggermente inferiori. Tuttavia gli intervalli di confidenza tra i due gruppi di trattamento di sovrapponevano, non indicando alcuna differenza statisticamente significativa. Le reazioni avverse non sono state analizzate a causa di metodi che sono stati utilizzati per segnalare queste reazioni.

In conclusione i tassi di remissione e di risposta, sia per la duloxetina che per la venlafaxina XR, presentavano differenze clinicamente importanti e statisticamente significative rispetto al placebo. Nella analisi principali e di sensibilità, le differenze rispetto al placebo erano a favore della venlafaxina XR, tuttavia queste differenze non hanno raggiunto la significatività statistica. Inoltre, entrambe le analisi non hanno mostrato una differenza nei tassi di abbandono o negli eventi avversi tra i due farmaci,

Questo studio sicuramente ha dimostrato che lvenlafaxina XR e duloxetina rispetto al placebo sono entrambi efficaci nel trattamento del disturbo depressivo maggiore, ma non se uno sia clinicamente migliore dell'altro. Pertanto, sono necessarie ricerche future, preferibilmente un disegno testa a testa per confrontare direttamente i due farmaci e capire se ci sia una reale differenza clinica in termini di efficacia.

Clinical Rate	Drug ^a	Success Rate, n (%)	Clinical Rate	Drug ^a	Dropout Rate, n (%)
Remission			Dropout due to ADR		
Detke ²⁹	duloxetine	38/121 (31.4)	Detke ²⁹	duloxetine	17/123 (13.8)
	placebo	17/115 (14.8)		placebo	3/122 (2.5)
Brannan ⁵⁷	duloxetine	30/132 (22.7)	Brannan ⁵⁷	duloxetine	20/141 (14.2)
	placebo	33/136 (24.3)		placebo	3/141 (2.1)
Detke ⁵⁸	duloxetine	41/128 (32.0)	Detke ⁵⁸	duloxetine	16/128 (12.5)
	placebo	33/139 (23.7)		placebo	6/139 (4.3)
Detke ⁵⁹	duloxetine (A, B)	91/186 (48.9)	Detke ⁵⁹	duloxetine (A, B)	7/188 (3.7)
	placebo	33/136 (30.1)		placebo	3/93 (3.2)
Goldstein ⁶⁰	duloxetine	30/70 (42.9)	Goldstein ⁶⁰	duloxetine	7/70 (10.0)
	placebo	19/70 (27.1)		placebo	3/70 (4.3)
Goldstein ⁶¹	duloxetine (A, B)	72/170 (42.4)	Goldstein ⁶¹	duloxetine (A, B)	24/177 (13.6)
	placebo	26/88 (29.5)		placebo	8/89 (9.0)
Rudolph ⁶²	venlafaxine-XR	35/95 (36.8)	Cunningham ²¹	venlafaxine-XR	11/97 (11.3)
	placebo	17/97 (17.5)		placebo	2/100 (2.0)
Silverstone ⁶³	venlafaxine-XR	38/122 (31.1)	Rudolph ⁶²	venlafaxine-XR	6/100 (6.0)
	placebo	21/118 (17.8)		placebo	1/98 (1.0)
Thase ⁶⁴	venlafaxine-XR	32/91 (35.2)	Silverstone ⁶³	venlafaxine-XR	13/128 (10.2)
	placebo	19/100 (19.0)		placebo	6/119 (5.0)
Response			Thase ⁶⁴	venlafaxine-XR	10/95 (10.5)
				placebo	6/102 (5.9)
			Dropout due to LOE		
Detke ²⁹	duloxetine	54/121 (44.6)	Detke ⁵⁸	duloxetine	7/128 (5.5)
	placebo	26/115 (22.6)		placebo	19/139 (13.7)
Brannan ⁵⁷	duloxetine	55/132 (41.7)	Goldstein ⁶⁰	duloxetine	2/70 (2.9)
	placebo	53/136 (39.7)		placebo	10/70 (14.3)
Detke ⁵⁸	duloxetine	64/128 (50.0)	Goldstein ⁶¹	duloxetine (A, B)	16/177 (9.0)
	placebo	49/139 (35.3)		placebo	23/89 (25.8)
Detke ⁵⁹	duloxetine (A, B)	126/186 (67.7)	Cunningham ²¹	venlafaxine-XR	2/97 (2.1)
	placebo	41/93 (44.1)		placebo	12/100 (12.0)
Goldstein ⁶⁰	duloxetine	34/70 (48.6)	Rudolph ⁶²	venlafaxine-XR	3/100 (3.0)
	placebo	25/70 (35.7)		placebo	11/98 (11.2)
Goldstein ⁶¹	duloxetine (A, B)	81/170 (47.6)	Silverstone ⁶³	venlafaxine-XR	6/128 (4.7)
	placebo	27/88 (30.7)		placebo	29/119 (24.4)
Cunningham ²¹	venlafaxine-XR	59/92 (64.1)	Thase ⁶⁴	venlafaxine-XR	5/95 (5.3)
	placebo	35/99 (35.4)		placebo	22/102 (21.6)
Rudolph ⁶²	venlafaxine-XR	54/95 (56.8)			
	placebo	41/97 (42.3)			
Silverstone ⁶³	venlafaxine-XR	75/122 (61.5)			
	placebo	49/118 (41.5)			
Thase ⁶⁴	venlafaxine-XR	53/91 (58.2)			
	placebo	29/100 (29.0)			

ADR = adverse drug reaction; LOE = lack of efficacy; XR = extended release.
^aA and B indicate different arms in the study; findings combined here.

Tabella 5. Tassi clinici dei pazienti inclusi nella meta-analisi³⁹⁵

4.4.5 Confronto tra mirtazapina e SSRI: una meta-analisi di studi clinici per il trattamento del MDD

Dalle ricerche effettuate sono stati identificati 18 articoli che descrivono studi clinici randomizzati in doppio cieco che confrontano la mirtazapina con un SSRI per il disturbo depressivo maggiore³⁹⁷. Da questi 18 articoli nella meta-analisi sono stati inclusi dieci studi che soddisfacevano i criteri di inclusione (Tabella 6). I dieci studi raggruppati hanno coinvolto un totale di 1904 pazienti ambulatoriali con MDD randomizzati nel trattamento con mirtazapina e fluoxetina, sertralina, paroxetina o citalopram e nessuno prevedeva l'uso del placebo³⁹⁸.

Trial	Severity for inclusion	MDD (criteria)	SSRI Used	N	Duration (weeks)	10 Outcome Measure	Dose range mirtazapine	Dose range SSRI
Wheatley <i>et al.</i> (1998)	HDRS21 > 16	DSM-IIIIR	Fluoxetine	123	6	HDRS	10-60	20-40
Leinonen <i>et al.</i> (1999)	MADRS > 21	DSM-IV	Citalopram	269	8	MADRS	10-60	20-60
Benkert <i>et al.</i> (2000)	HDRS17 > 17	DSM-IV	Paroxetine	269	6	HDRS	15-45	20-40
Schatzberg <i>et al.</i> (2002)	HDRS17 > 17	DSM-IV	Paroxetine	246	8	HDRS	15-45	20-40
Behnke <i>et al.</i> (2003)	HDRS17 > 17	DSM-IV	Sertraline	345	8	HDRS	30-45	50-150
Hong <i>et al.</i> (2003)	HDRS17 > 14	DSM-IV	Fluoxetine	132	6	HDRS	30-45	20-40
Wade <i>et al.</i> (2003)	HDRS17 > 17	DSM-IV	Paroxetine	177	24	HDRS	30-45	20-30
Winokur <i>et al.</i> (2003)	HDRS21 > 17	DSM-IV	Fluoxetine	20	8	HDRS	15-45	20-40
Amini <i>et al.</i> (2005)	HDRS21 > 17	DSM-IV	Fluoxetine	31	6	HDRS	30	20
Versiani <i>et al.</i> (2005)	HDRS17 > 24	DSM-IV	Fluoxetine	292	8	HDRS	15-60	20-40

Abbreviations: MDD, major depressive disorder; HDRS, Hamilton depression rating scale (Hamilton, 1960); MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (Montgomery and Asberg, 1979); DSM, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.

Tabella 6. Studi inclusi nella meta-analisi³⁹⁷

Nove studi su dieci hanno riportato la percentuale di pazienti che lamentavano sonnolenza eccessiva, nausea o aumento di peso durante il trattamento, i tassi di interruzione complessivi nonché i tassi di interruzione dovuti a eventi avversi. Inoltre, otto studi hanno riportato i tassi di interruzione dovuti a mancanza di efficacia e la percentuale di pazienti che hanno manifestato secchezza delle fauci, sei studi hanno riportato la percentuale di pazienti che hanno manifestato affaticamento e quattro hanno riportato la percentuale di pazienti che hanno manifestato insonnia durante il corso del trattamento.

Nella presente meta-analisi non sono state riscontrate prove sufficienti che suggeriscano una differenza nei tassi di risposta tra la mirtazapina e gli SSRI, indicando quindi una differenza non statisticamente significativa tra i due gruppi. Nello specifico, la probabilità che i pazienti sperimentassero una riduzione del 50% dei sintomi depressivi, era paragonabile per entrambi i farmaci. I tassi di risposta tra il gruppo trattato con mirtazapina e quello con SSRI erano rispettivamente del 67,1% e 62,1%.

Nonostante ciò, questi risultati non sono coerenti con altri studi che suggeriscono che il trattamento con antidepressivi che agiscono con meccanismo combinato sia associato a tassi di risposta maggiori rispetto al trattamento con solo SSRI³⁹⁹.

Tuttavia, sono emerse differenze nel profilo degli effetti collaterali, i pazienti trattati con mirtazapina avevano maggiori probabilità di lamentare sonnolenza, affaticamento, secchezza delle fauci e aumento del peso; mentre quelli trattati con SSRI avevano maggiori probabilità di lamentare insonnia e nausea.

I risultati ottenuti sono dovuti a diversi importanti limiti della meta-analisi. In primo luogo, l'analisi ha coinvolto studi di confronto tra mirtazapina e fluoxetina, paroxetina e, in misura minore, sertralina e citalopram. Poiché non sono stati inclusi studi che coinvolgevano fluvoxamina e escitalopram, le conclusioni tratte non possono essere estese a tutti gli SSRI. Un altro limite significativo è legato al fatto che nessun studio ha incluso un gruppo di confronto con placebo.

Un'ulteriore limitazione è che il presente lavoro ha coinvolto solo studi clinici che implicano una serie di criteri di inclusione ed esclusione. Pertanto, non è possibile estendere questi risultati a pazienti esclusi dalla

partecipazione allo studio clinico randomizzato. Inoltre, poiché gli studi includevano popolazioni abbastanza eterogenee, non si può escludere la possibilità che ci siano differenze significative nei tassi di risposta in sottogruppi specifici, come nel caso di pazienti con disturbo depressivo maggiore e caratteristiche malinconiche,

Nonostante questi limiti, una precedente meta-analisi⁴⁰⁰ ha suggerito un'insorgenza più rapida dell'azione antidepressiva con mirtazapina piuttosto che con gli SSRI nel disturbo depressivo maggiore. Tuttavia, in questo caso non è stato possibile tramite gli studi effettuati confermare questo risultato.

Un altro limite è la presenza di bias di pubblicazione suggerendo che piccoli studi che confrontano la mirtazapina con SSRI per il disturbo depressivo maggiore potrebbero essere stati condotti ma non pubblicati. Tuttavia, per la mancanza di differenze nei tassi di risposta è molto improbabile che piccoli studi non pubblicati alterino i risultati attuali a favore della mirtazapina o degli SSRI. Infine, tutti gli studi tranne uno avevano una durata di 6-8 settimane.

Resta da determinare se i risultati attuali si estenderebbero oltre la fase acuta del trattamento.

4.4.6 Tassi di remissione dopo la terapia con bupropione o SSRI: una meta-analisi di sette studi randomizzati controllati

L'efficacia del bupropione è stata inizialmente stabilita in studi randomizzati e controllati contro il placebo e antidepressivi triciclici e successivamente in ulteriori studi randomizzati con gli SSRI⁴⁰¹.

Nessuno di questi ha rilevato un'efficacia significativa dal punto di vista statistico.

In assenza di studi ampi, è stata condotta una meta-analisi dei dati originali di pazienti provenienti da sette studi randomizzati che hanno confrontato il bupropione con gli SSRI, in particolare con sertralina, fluoxetina e paroxetina. Questi erano gli unici studi completi che confrontavano questi farmaci per il trattamento del disturbo depressivo maggiore⁴⁰² (**Tabella 7**).

Tutti gli studi includevano una fase di screening di una settimana, seguita poi da sei settimane, otto o sedici settimane della terapia in doppio cieco. Quattro studi includevano anche il placebo, tutti gli studi tranne uno ha valutato la formulazione a rilascio prolungato di bupropione.

Study Treatment	Daily Dose, mg/d		Safety/ITT, N/N	Patients Discontinued, N (%)	Protocol Duration, wk
	Mean	Range			
Feighner et al ⁷					6
Bupropion IR	338	103–415	60/60	15 (25)	
Fluoxetine	26	10–41	60/60	16 (27)	
Kavoussi et al ⁸					16
Bupropion SR	224	50–285	119/118	32 (27)	
Sertraline	104	36–175	125/118	42 (34)	
Coleman et al ¹⁰					8
Bupropion SR	290	100–365	119/118	24 (20)	
Sertraline	107	42–167	115/109	40 (35)	
Placebo	121/117	37 (31)	
Croft et al ⁹					8
Bupropion SR	293	127–361	118/116	34 (29)	
Sertraline	121	6–166	118/116	38 (32)	
Placebo	119/116	39 (33)	
Coleman et al ¹²					8
Bupropion SR	289	100–351	143/135	49 (34)	
Fluoxetine	30	17–40	151/146	55 (36)	
Placebo	148/145	46 (31)	
Weihls et al ¹¹					6
Bupropion SR	199	100–254	48/47	8 (17)	
Paroxetine	22	10–31	52/49	8 (15)	
Unpublished ^a					8
Bupropion SR	282	90–352	141/138	56 (40)	
Fluoxetine	28	16–39	137/133	52 (38)	
Placebo	136/134	43 (32)	

^aData on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.
Abbreviations: IR = immediate release, ITT = intent to treat, SR = sustained release.

Tabella 7. Disegno di studio della meta-analisi⁴⁰²

I pazienti inclusi nello studio avevano almeno 18 anni di età, solamente uno studio ha arruolato pazienti di età pari o superiore a 60 anni⁴⁰³. Tutti i pazienti dovevano aver avuto un episodio in corso di disturbo depressivo maggiore da moderato a grave della durata di almeno un mese, il punteggio minimo sulla scala di valutazione della depressione di Hamilton con 21 domande per ricevere il farmaco doveva essere di 18 o 20⁴⁰⁴. Sono stati esclusi pazienti con depressione cronica cioè che hanno avuto un episodio in corso di durata superiore a due anni, pazienti predisposti alle convulsioni o che assumevano farmaci per il trattamento delle convulsioni. Inoltre, sono stati esclusi pazienti che hanno avuto una precedente esposizione al bupropione o SSRI e pazienti che sono stati esposti a uno dei due farmaci l'anno precedente o che non hanno risposto a nessuna forma di trattamento antidepressivo. Infine, per l'inclusione dello studio i partecipanti dovevano avere un normale funzionamento sessuale.

Nello studio sono stati assegnati in modo casuale a ricevere bupropione, un SSRI o placebo 2030 pazienti. Tutti gli studi le dosi venivano assegnate per ciascun paziente per ottimizzare la risposta terapeutica. Le dosi dei farmaci erano bupropione a rilascio ritardato da 150 a 400 mg/giorno, bupropione a rilascio ritardato da 100 a 300 mg/giorno, bupropione a rilascio immediato da 225 a 450 mg/giorno, sertralina da 50 a 200 mg/giorno, fluoxetina da 20 a 60 mg/giorno o da 20 a 80 mg/giorno e paroxetina da da 10 a 40mg/giorno.

Le caratteristiche dei pazienti prima del trattamento sono mostrate in **Tabella 8**.

Characteristic	Bupropion (N = 748)	SSRI (N = 758)	Placebo (N = 524)
Age, y			
Mean (SD)	40 (13.0)	41 (13.6)	38 (10.9)
Range	18–85	18–88	18–65
Sex, %			
Female	56	56	58
Male	44	44	42
Race, %			
White	86	88	84
Black	8	6	10
Other	6	6	6
Modal dose, mean, mg/day	313	NA ^b	NA
Daily dose, mean, mg/day	276.1	NA ^c	NA
HAM-D-17 total score, mean (SE) ^d	22.5 (0.1)	22.4 (0.1)	22.0 (0.2)

^aData from Feighner et al.⁷; Kavoussi et al.⁸; Croft et al.⁹; Coleman et al.^{10,12}; Weihs et al.¹¹; and data on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.

^bMean modal doses: sertraline (N = 358) = 128 mg/day, fluoxetine (N = 348) = 25 mg/day, and paroxetine (N = 52) = 25 mg/day.

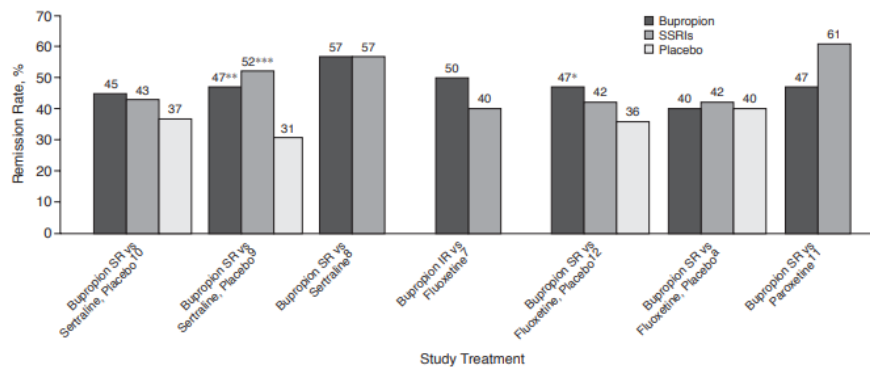
^cMean daily doses: sertraline = 110.5 mg/day, fluoxetine = 28.4 mg/day, and paroxetine = 221 mg/day.

^dMean HAM-D-17 scores are based on the ITT population (N = 1975).

Abbreviations: HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression, ITT = intent to treat, NA = not applicable, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Tabella 8. Caratteristiche dei pazienti in pre-trattamento⁴⁰²

I tassi di remissione nei sette studi individuali sono riassunti in **Figura 3**. In nessun caso la differenza tra le terapie si è avvicinata alla significatività statistica. Il bupropione è risultato significativamente più efficace del placebo in due confronti, mentre il SSRI è stato significativamente più efficace del placebo in un solo confronto.



^aData on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.

*p < .05, bupropion versus placebo.

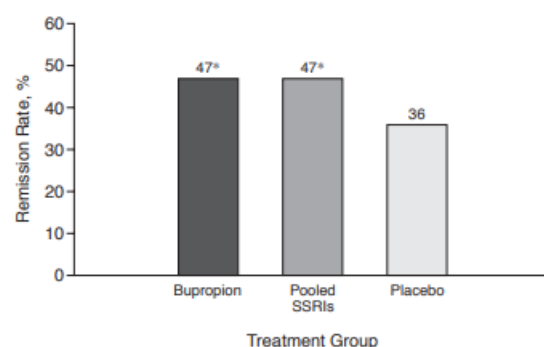
**p < .01, bupropion versus placebo.

***p < .001, SSRI versus placebo.

Abbreviations: IR = immediate release, ITT = intent to treat, LOCF = last observation carried forward, SR = sustained release, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Figura 3. Tassi di remissione degli studi inclusi nella meta-analisi⁴⁰²

Per quanto riguarda l'analisi primaria dell'efficacia, sono stati confrontati i tassi di remissione del bupropione con placebo e SSRI (**Figura 4**). Le due classi di farmaci erano significativamente più efficaci del placebo (36%). Allo stesso modo, quando l'analisi era limitata ai quattro studi con placebo, i tassi di remissione per entrambe le terapie con il farmaco erano del 45% e significativamente più efficaci del placebo.



^aData from Feighner et al.⁷; Kavoussi et al.⁸; Croft et al.⁹; Coleman et al.^{10,12}; Weihs et al.¹¹; and data on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.

^bRemission was defined as HAM-D-17 total score of ≤ 7 at week 8 or endpoint (ITT/LOCF). Bupropion (N = 732), pooled SSRIs (N = 731), and placebo (N = 512).

*p < .01, bupropion and pooled SSRIs versus placebo.

Abbreviations: HAM-D-17 = 17-item Hamilton Rating Scale for Depression, ITT = intent to treat, LOCF = last observation carried forward, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Figura 4. Confronto dei tassi di remissione tra bupropione, placebo e SSRI⁴⁰²

Per l'analisi secondaria sono stati condotti ulteriori studi sui tassi di remissione per il campione di casi osservati alla sesta o alla ottava settimana e sui tassi di risposta, intesa come riduzione del 50% del punteggio sulla scala di valutazione della depressione di Hamiltona con la versione di 21 domande, sia per i campioni ITT che per quelli dei casi osservati (**Tabella 9**). Anche in questo caso si è osservato che entrambi i farmaci erano significativamente più efficaci del placebo.

Study Group	Outcome ^b	Rate of Response/Remission, % (N/N)			Overall	Significance (χ^2) ^d		
		Bupropion	SSRIs ^c	Placebo		Bupropion vs Placebo	SSRI vs Placebo	Bupropion vs SSRI
ITT (LOCF)	Response	62 (456/732)	63 (463/731)	51 (260/512)	23.0	16.3	19.5	0.17
Observed cases (completers)	Response	77 (341/441)	77 (316/410)	64 (219/341)	21.1	16.2	15.0	0.01
Observed cases (completers)	Remission	60 (265/441)	62 (253/410)	47 (160/341)	19.5	13.4	16.4	0.23

^aData from Feighner et al.⁷; Kavoussi et al.⁸; Croft et al.⁹; Coleman et al.^{10,12}; Weihs et al.¹¹; and data on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.

^bResponse defined as $\geq 50\%$ reduction in HAM-D-21 scores; remission defined as a final HAM-D-17 score of ≥ 7 .

^cSertraline, fluoxetine, and paroxetine.

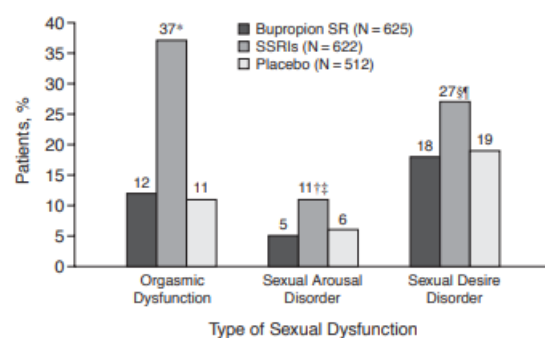
^d χ^2 tests have either 2 (overall) or 1 (pairwise) degree(s) of freedom. Reported χ^2 values are statistically significant (all values, p < .001).

Abbreviations: ITT = intent to treat, LOCF = last observation carried forward, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Tabella 9. Tassi di remissione per i campioni ITT e i casi osservati alla sesta e ottava settimana di trattamento⁴⁰²

Nel complesso, il 59% dei pazienti ha completato il trattamento in doppio cieco, con percentuali comparabili di pazienti in ciascun gruppo (bupropione 59%, SSRI 55% e placebo 65%). Il 7% di pazienti sia per il gruppo trattato con bupropione e con SSRI si è ritirato per eventi avversi.

Per quanto riguarda la disfunzione sessuale (**Figura 5**), è stata valutata in 1759 pazienti che hanno partecipato ai cinque studi randomizzati controllati⁴⁰⁵. Il trattamento con SSRI ha prodotto tassi significativamente più elevati di disfunzione sessuale rispetto al bupropione a rilasciungato e placebo.



^aData from Kavoussi et al.⁸; Croft et al.⁹; Coleman et al.^{10,12}; and data on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.
^{*}p < .001, SSRI vs. bupropion and placebo (orgasmic dysfunction).
[†]p < .01, SSRI vs. placebo (sexual arousal disorder).
[‡]p < .001, SSRI vs. bupropion (sexual arousal disorder).
[§]p < .05, SSRI vs. placebo (sexual desire disorder).
[¶]p < .001, SSRI vs. bupropion (sexual desire disorder).
 Abbreviations: SR = sustained release, SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Figura 5. Valutazione della disfunzione sessuale nei pazienti inclusi nello studio⁴⁰²

L'incidenza del disturbo del desiderio sessuale alla ottava settimana è stata significativamente più alta nel gruppo SSRI (27%) rispetto al gruppo che ha ricevuto il bupropione nella forma a rilascio prolungato (18%) e al gruppo placebo (19%).

Altri eventi avversi comuni nel trattamento sono stati confrontati su un totale di 2030 pazienti che hanno assunto almeno una dose del farmaco in studio (Tabella 10). Le proporzioni di pazienti che hanno segnalato questi eventi avversi erano simili tra i gruppi di trattamento con bupropione e SSRI. Solo un gruppo trattato con bupropione ha manifestato una maggiore secchezza delle fauci e il gruppo SSRI ha manifestato più diarrea e sonnolenza. Nel caso di eventi avversi gravi i tassi riportati erano molto bassi (minori dell'1% per tutti i pazienti) e tassi simili sono stati riportati nei gruppi di trattamento con i due farmaci attivi e placebo.

Adverse Event	Incidence of Adverse Events, %			Pair-Wise Comparisons (p values)		
	Bupropion (N = 748)	Pooled SSRIs (N = 758)	Placebo (N = 524)	Bupropion vs Placebo	SSRI vs Placebo	SSRI vs Bupropion
Any event	81	83	77	.066	.018	.592
Headache	31	29	27	.169	.488	.464
Dry mouth	21	16	15	.002	.529	.007
Nausea	17	21	14	.161	.002	.057
Insomnia	17	16	7	< .001	< .001	.623
Agitation	10	7	9	.497	.291	.053
Diarrhea	8	18	12	.018	.004	< .001
Somnolence	3	12	5	.232	< .001	< .001

^aData from Feighner et al.⁷; Kavoussi et al.⁸; Croft et al.⁹; Coleman et al.^{10,12}; Weihs et al.¹¹; and data on file, GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, N.C.
^bSafety population, N = 2030.
 Abbreviation: SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Tabella 10. Eventi avversi comuni riportati durante il trattamento⁴⁰²

Questa meta-analisi presenta due punti di forza. Il primo è che in questo studio c'era una potenza statistica sufficiente per concludere che "non statisticamente diverso" significava in realtà altrettanto efficace. Da ciò è stato possibile concludere che i tassi di remissione del bupropione e degli SSRI non potevano differire del 5% o più. Occorre anche garantire dal punto di vista dell'equivalenza terapeutica che il farmaco di confronto (in questo caso gli SSRI) sia effettivamente efficace, altrimenti non è possibile stabilire se il farmaco confrontato ha funzionato nella terapia.

Il secondo punto di forza è che il grande gruppo di studio ha consentito di confrontare gli indici di tollerabilità. Ad eccezione degli effetti collaterali sessuali, il bupropione e gli SSRI sono stati ben tollerati e i tassi di abbandono a causa degli eventi avversi erano simili tra i due antidepressivi.

Questa meta-analisi presenta anche dei limiti. Il primo è che solo una frazione di pazienti in cerca di trattamento per la depressione sono idonei e disposti a partecipare a studi controllati. Sono necessari studi ampi e semplici, che utilizzino criteri di inclusione più ampi e minori criteri di esclusione, per accertare se l'efficacia è comparabile nei gruppi di trattamento. Un'altra limitazione è che i confronti sull'efficacia avevano una durata di 6-8 settimane di terapia, perciò non si può escludere che differenze significative possano emergere nel corso di 3 o 4 mesi di terapia aggiuntiva.

Una terza limitazione è che i pazienti erano reattivi al placebo, con tassi complessivi di risposta al placebo e di remissione del 51% e del 36% nel campione ITT. Questi risultati sono dovuti al fatto che negli studi condotti non si è potuto rilevare un effetto significativo con il farmaco SSRI comparato. Una quarta limitazione è che non sono stati condotti studi con citalopram, escitalopram o fluvoxamina. Inoltre, solo uno studio ha utilizzato la paroxetina come comparatore. Va notato quindi che gli studi sono stati condotti utilizzando come comparatori fluoxetina e sertralina.

In conclusione, l'attuale meta-analisi conferma che il bupropione è efficace quanto gli SSRI⁴⁰⁶, con tollerabilità comparabile e un'incidenza significativamente inferiore di disfunzioni sessuali.

CAPITOLO 5

DIFFERENZE DI GENERE:

5.1 Differenze di sesso nella risposta agli antidepressivi

Nonostante decenni di ricerca sull'argomento, non è ancora chiara la differenza di efficacia legata al sesso nel trattamento antidepressivo. Parte di questa mancanza è legata ai diversi metodi diagnostici e sperimentali impiegati nei vari studi. Gli studi hanno cercato di evidenziare le differenze di sesso nell'efficacia degli antidepressivi tenendo conto delle differenze di farmaco, dose, regime e compliance.

Diversi studi hanno riscontrato una maggiore efficacia antidepressiva (**Tabella 11**) nelle donne rispetto agli uomini^{119,407-414}. Altri suggeriscono che le donne rispondono meglio degli uomini agli SSRI, anche se i risultati

di uno di questi studi sono stati contestati in quanto i risultati di maggiore efficacia per le donne rispetto agli uomini rimangono variabili^{119,407,408,411,413-415}. Per esempio, diversi studi più recenti hanno utilizzato come valutazione primaria dell'efficacia del trattamento con SSRI la scala HAMD della depressione e hanno osservato che le donne hanno avuto un miglioramento del 15%, 23% e 40% superiore rispetto ai maschi^{119,408,411}; inoltre donne più giovani hanno mostrato una risposta maggiore verso la fluvoxamina rispetto a uomini e donne più anziane con età maggiore di 44 anni⁴¹².

È stata anche dimostrata una risposta antidepressiva maggiore negli uomini rispetto alle donne per quanto riguarda i TCA (**Tabella 12**), in particolare l'imipramina^{44,408,416,417}. Questa differenza è stata dimostrata in uno studio condotto su 138 pazienti depressi, si è osservato che i maschi hanno risposto significativamente meglio all'imipramina rispetto alle donne in premenopausa, mentre le donne rispondono maggiormente alla fluvoxamina rispetto ai maschi⁴¹⁸.

Reference	Drug type	Study type	Subjects	Results
Haykal and Akiskal, ³⁰ 1999	SSRIs, TCAs	TCA-type antidepressants or fluoxetine	25 Male and 17 female primary dysthymic patients	Females responded better than males to SSRIs
Kornstein et al, ³¹ 2000	SSRIs, TCAs	12-Wk double-blind trial with sertraline or imipramine	235 Male and 400 female outpatients with chronic major depression or double depression	Females responded better to SSRI sertraline; differences observed primarily in premenopausal females
Martenyi et al, ³² 2001	SSRIs, TCAs	6-Wk, double-blind trial of SSRI (fluoxetine) and a norepinephrinergic TCA (maprotiline)	105 Male and female depressed patients	Females in their reproductive period were more responsive to SSRIs than norepinephrinergic TCAs
Quitkin et al, ³³ 2002	TCAs, MAOIs, SSRIs	20-Y review of 8 placebo-controlled antidepressant trials and 1 open-label study	1746 Depressed patients aged between 18 and 65 y	Older females had superior response to TCAs than younger females; females had statistically superior response to MAOIs than males
Khan et al, ³⁴ 2005	SSRIs, SNRIs	Review of 15 randomized, placebo-controlled trials for sex differences in antidepressant efficacy	323 Depressed patients	Females had a significantly greater response than males to SSRI and (to a lesser extent) SNRI treatment
Berlanga and Flores-Ramos, ³⁵ 2006	SSRIs, SNRIs	8-Wk, double-blind clinical trial for sex differences with SSRI citalopram and SNRI reboxetine	86 Depressed patients (48 females, 38 males) aged 18 to 40 y	Premenopausal females responded better than males to serotonergic antidepressants
Naito et al, ³⁶ 2007	SSRIs, SNRIs	6-Wk study of the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients	103 Patients with MDD (66 females, 37 males)	Fluvoxamine was more effective in younger female patients than older female patients and male patients
Young et al, ³⁷ 2009	SSRI	12- to 14-Wk study of citalopram	1043 Male and 1833 female patients with single or recurrent non-psychotic MDD	Females had a better response to the SSRI citalopram than males
Yang et al, ³⁸ 2011	Variety of antidepressants	12-Wk naturalistic study	723 Depressive patients (535 females, 188 males)	Females had a better response to antidepressant treatment than males

Tabella 11. Studi in cui le donne hanno mostrato un'efficacia antidepressiva maggiore dei maschi³²

Reference	Drug type	Study type	Subjects	Results
Kornstein et al, ³¹ 2000	SSRIs, TCAs	12-Wk double-blind trial with sertraline or imipramine	235 Male and 400 female outpatients with chronic major depression or double depression	Males responded better to TCA imipramine than females
Hamilton et al, ³⁹ 1996	TCAs	Meta-analysis of 35 studies that reported imipramine response rates	342 Males and 711 females with depression	Imipramine response rates were significantly better for males than females

Frank et al, ¹⁰ 1988	TCA	16-Wk trial with imipramine and interpersonal psychotherapy	50 Males and 180 females with recurrent major depression	Males showed a more rapid and sustained clinical response to imipramine than females
---------------------------------	-----	---	--	--

Tabella 12. Studi che hanno mostrato una maggiore efficacia antidepressiva nei maschi rispetto alle donne³²

Nonostante queste evidenze, altri studi non hanno rilevato nessuna differenza di sesso nell'efficacia degli antidepressivi^{190,410,415,419-427} (Tabella 13). Infatti, sia gli SNRI come la venlafaxina e gli SSRI hanno dato una risposta comparabile in entrambi i sessi.

Allo stesso modo, in uno studio retrospettivo i TCA, IMAO e fluoxetina non hanno mostrato differenze di sesso nell'efficacia dei farmaci⁴¹⁰; così come altri due studi non hanno dimostrato che le femmine rispondono in modo preferenziale agli SSRI e che i maschi rispondono meglio ai TCA^{421,423}. Inoltre, lo studio condotto da Heldebrandt et al, non ha evidenziato nessuna differenza di sesso sull'efficacia della clomipramina, un TCA, degli SSRI citalopram e paroxetina e dell'IMAO moclobamide⁴²⁰.

Reference	Drug type	Study type	Subjects	Results
Himmelhoch et al, ⁴⁶ 1991	MAOIs, TCAs	Controlled, double-blind comparison: tranylcypromine vs imipramine	56 Outpatients who met operationalized criteria for anergic bipolar depression	Males and females responded comparably to both drugs
Entsua et al, ⁴⁷ 2001	SSRIs, SNRIs	Meta-analysis of 8 comparable double-blind, active-controlled, randomized SSRI or venlafaxine clinical trials	2045 Patients with major depression or MDD, aged 18-83 y	Males and females have comparable responses to SSRIs and SNRIs across various age groups
Quitkin et al, ³³ 2002	SSRIs, TCAs, MAOIs	Retrospective analysis of patients treated with TCAs, MAOIs, fluoxetine, or placebo	1746 Depressed patients aged 18-65 y	No sex- or menopausal status-based difference in drug efficacy
Hildebrandt et al, ⁴⁸ 2003	SSRIs, TCAs, MAOIs	Review of 3 Danish double-blind randomized, controlled trials	292 Inpatients (96 males, 196 females) with major and predominantly melancholic depression	No relationship between plasma concentrations, sex, and therapeutic outcome
Parker et al, ⁴⁹ 2003	SSRIs, TCAs	Review of retrospective and prospective naturalistic uncontrolled studies	Patients with melancholic and nonmelancholic depression	No sex difference in response to either drug class
Baca et al, ⁴² 2004	SSRIs, TCAs	8-Wk, multicenter, randomized, open-label, parallel group comparative trial of sertraline vs imipramine	234 Patients with major depression or dysthymia (50 males, 184 females)	Overall, statistically significant differences in effectiveness between men and women were not found
Wohlfarth et al, ⁵⁰ 2004	TCAs	Review of 30 randomized, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy	3886 Patients (1555 males, 2331 females) with depression	TCA response is independent of sex
Thiels et al, ⁵¹ 2005	SSRIs	Review of data from a 6-mo prospective sertraline utilization observation study	1594 Male and 3858 female depressed patients	No sex difference in side-effects, treatment termination, or treatment response to SSRI
Pinto-Meza et al, ⁵² 2006	SSRIs	6-Mo follow-up study of antidepressant treatment with a SSRI (citalopram, fluoxetine, paroxetine, or sertraline)	242 Females (95 in menopause) and 59 males with major depression	No sex differences were observed in treatment response, depression severity, and symptomatology
Kornstein et al, ⁵³ 2010	SNRIs	Review of 9 studies comparing desvenlafaxine or placebo for 8 weeks	2913 Outpatients (1108 males, 1805 females) with MDD	Desvenlafaxine generally improved depressive symptoms across sex subgroups
Kornstein et al, ⁵⁴ 2014	SSRIs, SNRIs	Follow-up review of a 2-y study of acute-phase venlafaxine extended release or fluoxetine	670 Female (168 in menopause) and 377 male outpatients with recurrent MDD	No sex differences were observed in treatment response
Cuijpers et al, ⁵⁵ 2014	SSRIs, TCAs, other antidepressants	Meta-analysis of 14 eligible randomized trials comparing CBT with pharm, and comparing CBT or pharm with pill placebo	1202 females and 564 males with depression, subjects from 14 eligible randomized trials	No sex differences were observed in treatment response

Tabella 13. Studi che non hanno rilevato differenze di sesso nella risposta antidepressiva³²

Per cercare di capire se le informazioni dai diversi studi fossero concrete o meno, si sono condotte delle meta-analisi aggregando i dati clinici provenienti da più studi. Una meta-analisi di 30 studi randomizzati controllati con placebo su imipramina e amitriptilina, non ha rilevato nessun effetto sulle differenze di sesso.

Un altro studio clinico, ha creato una meta-analisi con i dati di 1766 pazienti provenienti da 14 studi clinici per confrontare la terapia cognitivo-comportamentale (CBT) con il farmaco o con il placebo. Non si sono rilevati effetti sulle differenze di sesso sul trattamento indipendentemente dell'intervento terapeutico⁴²⁷.

Nel 2010 è stata effettuata un'altra analisi su nove studi clinici su pazienti ambulatoriali con età pari o superiore a 18 anni con disturbo depressivo maggiore che ha coinvolto 1108 maschi e 1805 femmine. Questi pazienti hanno ricevuto la desvenlafaxina o placebo per 8 settimane e si è osservato che il farmaco desvenlafaxina migliorava i sintomi depressivi indipendentemente del sesso⁴²⁵.

Nel 2014 è stata effettuata un'analisi secondaria di uno studio multifase, multicentrico, in doppio cieco su pazienti ambulatoriali, 670 femmine e 377 maschi, con disturbo depressivo maggiore in corso. Hanno assegnato in modo casuale venlafaxina a rilascio prolungato in fase acuta o fluoxetina per un totale di 10 settimane. Ancora una volta non è stata osservata nessuna differenza di sesso nella risposta al trattamento⁴²⁶.

Sebbene non esista una spiegazione certa per le numerose contraddizioni di questi dati, le differenze metodologiche potrebbero essere un punto su cui lavorare. Le differenze possono verificarsi tra i dati demografici o a causa della natura della diagnosi, della classe dell'agente terapeutico o altri parametri relativi al tipo di trattamento o alla durata di esposizione. Inoltre, ci possono essere altre variabili, come la variazione di età tra le pazienti di sesso femminile, i livelli degli ormoni sessuali femminili, possono influenzare l'efficacia e il metabolismo degli antidepressivi, così come il precedente trattamento antidepressivo, i diversi farmaci e dosaggi, l'aderenza dei pazienti e il tipo di studio condotto, sono altre potenziali variabili che potrebbero cambiare l'efficacia dell'antidepressivo studiato.

Anche gli effetti collaterali possono ridurre l'efficacia complessiva, in particolare se portano a un'interruzione precoce. La maggior parte di questi dati appena esaminati non tiene conto degli effetti avversi delle differenze di sesso. Si è visto che le donne depresse presentavano maggiori disfunzioni sessuali rispetto ai maschi depressi, tuttavia si è osservato che le disfunzioni sessuali femminili miglioravano in seguito al trattamento con SSRI, mentre quelle maschili sono peggiorate con lo stesso trattamento⁴²⁸. Il miglioramento della disfunzione sessuale femminile può essere dovuto al fatto che gli effetti collaterali sessuali degli SSRI erano oscurati per la loro capacità di migliorare positivamente i sintomi della depressione.

5.2 Differenze farmacocinetiche

Esistono diversi profili farmacocinetici tra uomini e donne per gli antidepressivi. Le possibili fonti di queste differenze includono differenze di peso corporeo, del volume plasmatico, svuotamento gastrico e nella produzione di acidi, livelli di proteine plasmatiche, attività enzimatica, differenze nel trasporto del farmaco e la clearance tra i sessi. Le femmine presentano livelli plasmatici più alti e una minore clearance ai TCA⁴²⁹⁻⁴³¹, questo effetto probabilmente è dovuto a una percentuale più alta di tessuto adiposo e grasso corporeo rispetto ai maschi. Infatti, per via della loro natura lipofila, gli antidepressivi hanno un'affinità per il tessuto adiposo, producendo una maggiore distribuzione nelle donne^{432,433}. Inoltre, le donne hanno una secrezione acida gastrica più bassa e uno svuotamento dello stomaco più lento degli uomini; il rallentamento della mobilità gastrica è

dovuto alla presenza degli ormoni sessuali femminili determinando una diminuzione della clearance agli antidepressivi^{413,434}.

Come è stato appena affermato, la variazione dell'aumento di peso e la distribuzione di grasso corporeo può incidere sulla farmacocinetica degli antidepressivi. In uno studio infatti è stata esaminata l'associazione tra l'uso degli antidepressivi e la variazione dell'indice di massa corporea che è stata ricavata dalla cartella clinica di 7269 partecipanti. Hanno scoperto che l'aumento di peso si verificava solo nelle donne, e non negli uomini, se trattate per 90 giorni con SSRI⁴³⁵.

La superfamiglia enzimatica del citocromo P450 è una delle principali vie di metabolizzazione dei farmaci, ci sono diverse varianti del CYP450 che incidono sull'esposizione e sui profili farmacocinetici degli antidepressivi e le relative differenze sul sesso. Tra questi il CYP3A4 è un enzima epatico altamente espresso che contribuisce a metabolizzare molti farmaci, tra cui gli SSRI come sertralina, citalopram, fluoxetina, escitalopram e TCA come amitriptilina, amipramina e clomipramina. I farmaci substrati del CYP3A4 vengono eliminati più rapidamente nelle donne che negli uomini, dovuto a una maggiore attività enzimatica nel sesso femminile piuttosto che maschile⁴³⁶⁻⁴³⁸. Al contrario, i farmaci substrati del CYP2D6, tra cui la desipramina e la mirtazapina, si eliminano più rapidamente nei maschi che nelle femmine⁴³⁹⁻⁴⁴¹.

Allo stesso modo, farmaci substrati del CYP1A2, vengono eliminati velocemente nei maschi che nelle femmine, anche se questo è stato contestato⁴⁴²⁻⁴⁴⁵.

In conclusione è necessario comprendere meglio le differenze di sesso nei riguardi degli enzimi metabolici, sarebbe utile avere un quadro più completo per conoscere la classe e la struttura di ciascun antidepressivo, nonché la durata, l'esposizione e persino i farmaci concomitanti.

5.3 Differenze di aderenza

Alcuni studi hanno rilevato delle differenze significative tra i sessi nell'aderenza al trattamento antidepressivo. L'aderenza viene definita dal dosaggio e dal regime di prescrizione per ottenere una risposta sufficientemente adeguata alla durata della terapia.

In uno studio di coorte condotto su 310.994 pazienti e della durata di 4 anni, ha rilevato che l'aderenza era maggiore nei maschi di età compresa tra 20 e 40 anni rispetto alle femmine della stessa età, questa relazione però si è invertita più tardi nella vita per coloro che avevano un'età compresa tra 50 e 70 anni⁴⁴⁶.

Un altro studio di coorte invece ha dichiarato l'effetto opposto, le femmine mostravano un'aderenza migliore alle terapie rispetto agli uomini⁴⁴⁷. D'altra parte, un campione di 3684 pazienti con prescrizione a lungo termine di antidepressivi, ha rilevato che i tassi di aderenza erano simili, con il 21,4% per i maschi e il 22,4% per le femmine⁴⁴⁸.

In conclusione si può affermare che gli estrogeni e i loro recettori sono implicati in varie ipotesi sulla patogenesi della depressione femminile, rendendoli un punto centrale nel trattamento clinico. Lo stress adolescenziale può indurre un'attivazione e a uno sviluppo anomalo degli assi HPA e HPG, oltre ad attivare segnali infiammatori per indurre la depressione⁴⁴⁹.

L'estradiolo nelle donne adolescenti può prevenire la neuroinfiammazione indotta dallo stress.

Gli estrogeni migliorano il comportamento depressivo attraverso una regolazione sinergica dell'asse HPA, della neuroinfiammazione e della plasticità neuronale, piuttosto che attraverso una singola regolazione.

Il dimorfismo di genere della depressione evidenzia l'importanza di indagare gli effetti diretti e indiretti degli estrogeni sui meccanismi della depressione.

Le alterazioni dei livelli di estrogeni sono accompagnati da cambiamenti nell'espressione dei recettori per gli estrogeni in diverse regioni cerebrali, inoltre il legame tra questi ormoni e i loro recettori media la funzione biologica che ricoprono a livello cerebrale, modulano la cognizione e l'umore attraverso i meccanismi già citati precedentemente (neuroinfiammazione, funzione neuroendrica e la plasticità neuronale).

Tuttavia, i meccanismi cellulari e molecolari sottostanti devono essere ancora esplorati e una migliore comprensione del ruolo degli estrogeni nella depressione può portare allo sviluppo di trattamenti più efficaci e personalizzati per la depressione nelle donne.

Diversi studi suggeriscono che le donne rispondono meglio agli antidepressivi serotoninergici rispetto agli uomini. Le donne in post-menopausa sembrano avere una risposta ridotta agli antidepressivi rispetto alle donne più giovani. Nonostante queste differenze legate al sesso, gli studi condotti hanno prodotto dei risultati contrastanti per quanto riguarda gli effetti. Questi risultati contrastanti possono derivare da varie fonti, tra cui i diversi metodi legati agli studi e le variazioni di risposta al trattamento.

Esistono invece dei dati più chiari sulle differenze di sesso nel metabolismo e alla farmacocinetica degli antidepressivi in relazione all'assorbimento, alla distribuzione, alla produzione di acido gastrico, i tempi di svuotamento gastrico, attività enzimatica e la clearance del farmaco.

Per capire le differenze di sesso nella prevalenza della depressione e nella risposta al trattamento è necessaria una migliore comprensione delle interazioni tra questi sistemi.

5.4 Studi molecolari sull'uomo: differenze basate sul sesso correlate alla risposta antidepressiva

Pochi studi hanno valutato i meccanismi molecolari alla base delle differenze sessuali nella risposta al trattamento farmacologico con disturbo depressivo maggiore. La maggior parte degli studi sono stati condotti su pazienti con depressione resistente al trattamento (TRD) e si sono concentrati su marcatori molecolari coinvolti nella risposta infiammatoria.

Tra questi possibili marcatori, sono disponibili degli studi promettenti per IL-8. Livelli periferici basali più bassi di questa citochina proinfiammatoria sembrano essere associati alla risposta antidepressiva⁴⁵⁰. Sulla base di queste prove, è stata esaminata la relazione tra i livelli plasmatici di citochina e la risposta alla ketamina, un farmaco per il quale si sono riscontrate differenze legate al sesso negli effetti terapeutici o avversi^{451,452}.

Lo studio ha coinvolto 46 pazienti con TRD, in particolare 29 uomini e 17 donne. La risposta clinica è stata definita come una riduzione maggiore o uguale del 50% nella scala di valutazione della depressione di Hamilton a 17 domande, 24 ore dopo infusione di ketamina rispetto al basale⁴⁵¹. Gli autori hanno osservato che l'associazione tra livelli basali più bassi di ketamina e risposta clinica non è statisticamente significativa.

Lo studio ha riportato anche che esiste una differenza significativa tra sesso e livelli di IL-8, infatti stratificando le analisi in base al sesso, negli uomini si è osservato che livelli inferiori di citochina erano associati a punteggi più bassi nella scala della depressione mentre per le donne si osservava l'effetto contrario.

Sebbene il numero di studi non consenta di trarre delle conclusioni definitive, questo fattore molecolare del sistema infiammatorio sembra rappresentare un ottimo bersaglio per ulteriori ricerche future.

Come è stato detto precedentemente anche il sistema monoaminergico svolge un suo ruolo nelle differenze di sesso legate al disturbo depressivo maggiore. Una meta-analisi dello studio Do Antidepressants induce metabolic syndromes (METADAP) ha esaminato l'associazione tra due SNP localizzati nei geni codificanti MAO, MAOA e MAOB con risposta clinica fino a sei mesi dopo l'inizio del trattamento con antidepressivi in pazienti con disturbo depressivo maggiore⁴⁵³.

L'indagine originale era uno studio di coorte prospettico, multicentrico e osservazionale. Sono stati arruolati pazienti con un episodio depressivo maggiore in corso, il 41% sono stati trattati con monoterapia con SSRI, il 40% con SNRI, il 7% con TCA, il 9% con altri antidepressivi e il 3% con terapia elettroconvulsivante. Gli autori hanno testato l'associazione MAOA rs979605 e MAOB rs1799836 SNP e la variazione di punteggio nella versione breve della scala di valutazione di Hamilton per 378 partecipanti per i quali erano disponibili dati clinici e genetici. È stata identificata un'associazione significativa tra sesso e genotipo per MAOA rs979605, gli uomini portatori dell'allele A hanno mostrato un punteggio della scala più basso a sei mesi rispetto alle donne con il genotipo AA, mentre non è stata identificata nessuna interazione sessuale significativa per la risposta o la remissione⁴⁵³.

Nonostante questo risultato rappresenti una prova che il MAOA rs979605 potrebbe essere associato a un punteggio più basso nella scala HMAD-17, il basso numero di partecipanti portatori dell'allele testato e la mancanza di una coorte di replicazione, limita la generalizzazione di questo risultato.

Tuttavia, questo studio indica l'importanza di includere nelle analisi varianti localizzate nei geni all'interno del cromosoma X, poiché questi geni vengono omessi dagli studi a causa della complessità delle analisi.

5.5 Firme trascrizionali dello stress nei primi anni di vita e dell'efficacia del trattamento antidepressivo

Gli individui affetti da stress nella prima infanzia (ELS) hanno una maggiore probabilità di sviluppare depressione maggiore e disturbi dell'umore⁴⁵⁴. I soggetti depressi con una storia di ELS hanno forme peggiori di depressione, decorso alterato della depressione e una risposta inferiore al trattamento con i farmaci antidepressivi tradizionali⁴⁵⁵.

Alcune ricerche suggeriscono che i soggetti affetti da ELS possono ottenere una risposta più efficace al trattamento con ketamina, utilizzato come antidepressivo ad azione rapida, rispetto agli antidepressivi che agiscono a livello delle monoamine⁴⁵⁶.

L'ELS altera l'espressione genica e la regolazione epigenetica all'interno del nucleo accumbens (Nac) di topi sia maschi che femmine^{457,458}. Il Nac è implicato nella risposta allo stress negli adulti, nei primi anni di vita e nella risposta al trattamento antidepressivo^{457,459-463}. Inoltre, integra i segnali glutamatergici che provengono

dell'amigdala, dall'ippocampo e dalla corteccia prefrontale con i segnali neuromodulatori della dopamina per regolare i comportamenti che provengono da stimoli positivi o negativi^{461,464}. Lo squilibrio di questi sistemi è associato al disturbo dell'umore e dell'ansia^{459,465}. Infatti, i profili trascrizionali di Nac e queste regioni appena citate sono coinvolte nella risposta o nel fallimento del trattamento con antidepressivi come l'imipramina o la ketamina⁴⁶⁰. Tuttavia, non è chiaro se i cambiamenti molecolari nel Nac indotti da ELS siano correlati ad un'alterata efficacia al trattamento antidepressivo e come questi variano in base al sesso e genere⁴⁶⁶.

Comprendere pertanto i profili molecolari legati al sesso all'interno del NAc può essere fondamentale per collegare una storia di stress con la risposta al trattamento antidepressivo.

In questo studio, sono stati utilizzati i set di dati di sequenziamento dell'RNA presi da campioni di sangue di pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore (sia maschi che femmine) trattati con escitalopram o desvenlafaxina per otto settimane, si è valutato la risposta o il fallimento al trattamento⁴⁶⁷ (Figura 6) Il secondo set riguardava il nucleo accumbes di topi maschi e femmine esposti al ELS o stress adulto (AS) e infine il terzo set dal Nac dei topi dopo stress da adulto, trattati con imipramina o ketamina in cui si è valutato la risposta o il fallimento al trattamento.

Nonostante le differenze tra le specie e il tipo di tessuto, sono state trovate corrispondenze tra le firme trascrizionali della risposta al trattamento che variavano in base al sesso e alla storia di stress nel corso della vita. Infatti, si è scoperto che le firme trascrittomiche dello stress nell'adulto dopo una storia di LES corrispondevano alle firme trascrittomiche derivate dalla mancata risposta al trattamento tra specie e classi di antidepressivi. Nel caso delle femmine, i modelli di espressione genica in Nac con solo ELS (Figura 1C) e con solo AS (Figura 1D) erano simili ai modelli di espressione genica dei soggetti che hanno risposto al trattamento con antidepressivi, mentre i modelli di espressione genica associata a ELS + AS erano simili a coloro che non hanno risposto al trattamento.

Per i maschi, il modello di espressione genica in Nac con ELS e AS, era simile a quello dei soggetti che non hanno risposto al trattamento (Figura 1H e 1J), mentre i modelli di espressione genica dati dall'associazione tra ELS e AS erano diversi da quelli dei soggetti che hanno risposto al trattamento.

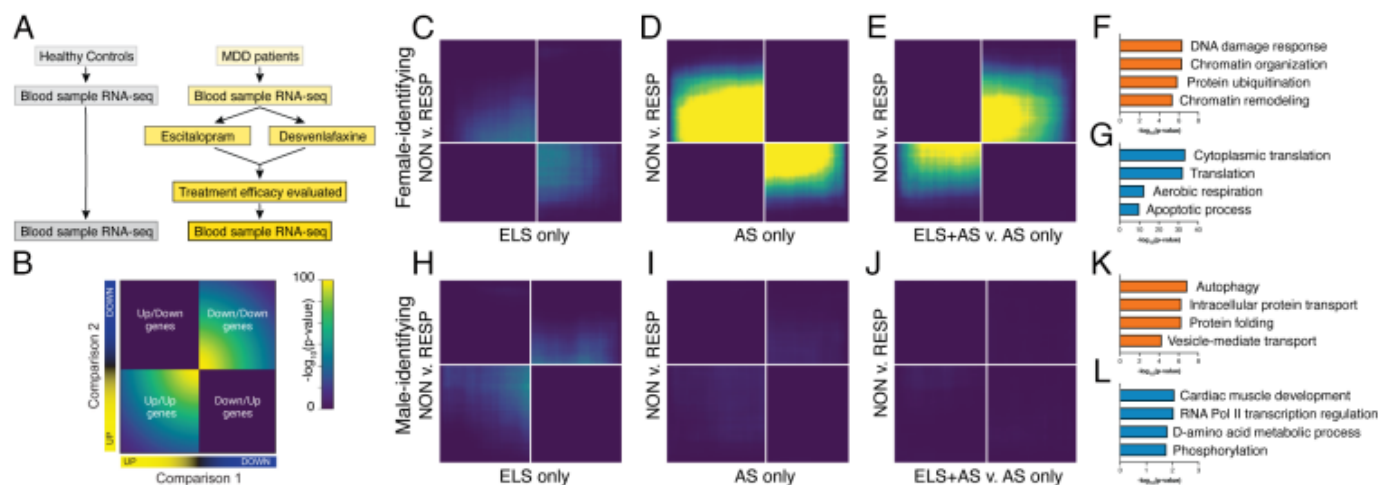


Figura 6. Confronto tra le firme trascrizionali dello stress nei topi e l'efficacia antidepressiva nell'uomo⁴⁵⁴

Sulla base di questi dati, queste previsioni sono state testate per determinare se le firme trascrizionali corrispondessero alla risposta o mancata risposta al trattamento antidepressivo all'interno del Nac del topo (Figura 7). I topi sono stati trattati in cronico con imipramina o ketamina.

In questi confronti, le somiglianze si sono riscontrate maggiormente tra Nac femminile e risposta all'imipramina. Infatti i modelli trascrittomici di ELS e AS erano simili a quelli dei pazienti che hanno risposto al farmaco, mentre la combinazione di ELS e AS nei topi femmina era più simile ai pazienti che non hanno risposto all'antidepressivo (Figura 2H). Allo stesso modo, questa stessa combinazione tra i topi femmine era simile al modello trascrittomico dovuto alla mancata risposta alla ketamina (figura 2C), mentre il solo AS corrispondeva alla risposta positiva al trattamento con ketamina (figura 2B). In altre parole, sia per la ketamina che per l'imipramina, le firme trascrizionali date dalla combinazione di ELS e AS sono associate alla mancanza di risposta al trattamento, mentre la firma trascrizionale con AS senza ELS è associata alla risposta al trattamento.

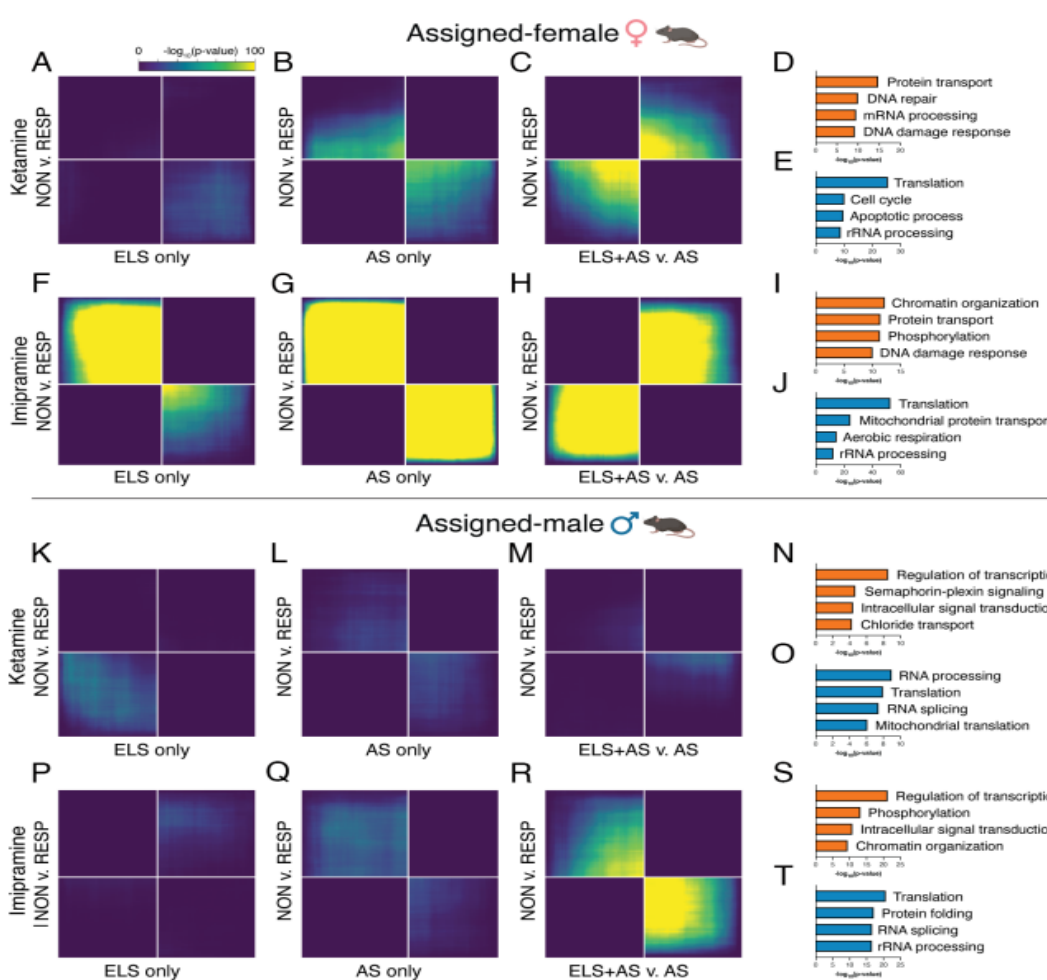


Figura 7. Studi sui topi per testare le firme trascrizionali con la risposta antidepressiva all'interno del Nac⁴⁵⁴

Queste ipotesi sono state poi testate per verificare se lo stress della prima infanzia avrebbe ridotto l'efficacia del trattamento antidepressivo con escitalopram o ketamina, in particolare nelle femmine. Tra i topi femmina, è emerso che l'interazione tra ELS e trattamento con ketamina è risultato il predittore più forte. Pertanto, questo

modello indica che la ketamina può essere un trattamento efficace per le donne che hanno sperimentato precedentemente questo disturbo.

In conclusione, l'obiettivo principale sarebbe quello di identificare trattamenti più efficaci per individui affetti da ELS. La ricerca futura potrebbe essere in grado di esaminare questi set di dati in silico per facilitare la scoperta di nuovi antidepressivi per questi pazienti che presentano firme trascrittomiche uniche nel cervello e che necessitano di piani terapeutici unici.

5.6 Il sesso è importante: la connettività funzionale acuta cambia poiché i marcatori di remissione nella depressione in tarda età differiscono in base al sesso

I predittori⁴⁶⁸ o i biomarcatori della risposta al trattamento antidepressivo sono un potenziale utile per ridurre in modo significativo i sintomi della depressione⁴⁶⁹. La risonanza magnetica funzionale a riposo (Fmri) è uno strumento utilizzato per ricercare i correlati neurobiologici della risposta al trattamento⁴⁷⁰. Le misure di connettività funzionale in stato di riposo (FC) sono utili per esaminare determinate reti implicate nella fisiopatologia della depressione, tra cui la rete in modalità predefinita (DMN), la rete di controllo esecutivo (ECN) e la rete di salienza (SN)⁴⁷¹⁻⁴⁷³.

Infatti, ci sono differenze significative tra i sessi nel cervello nella depressione e pertanto è necessario capire come il sesso influenzi queste misure derivanti dalla risonanza magnetica della risposta al trattamento della depressione.

In questo studio, sono stati inclusi due coorti, definite Circuitis2 e NEMO. I partecipanti della prima coorte dopo aver concluso una fase iniziale di trattamento con placebo, sono stati trattati per 12 settimane con venlafaxina; mentre i partecipanti della seconda coorte sono stati randomizzati con escitalopram o levomilnacipran per un trattamento delle medesime settimane (**Figura 8**).

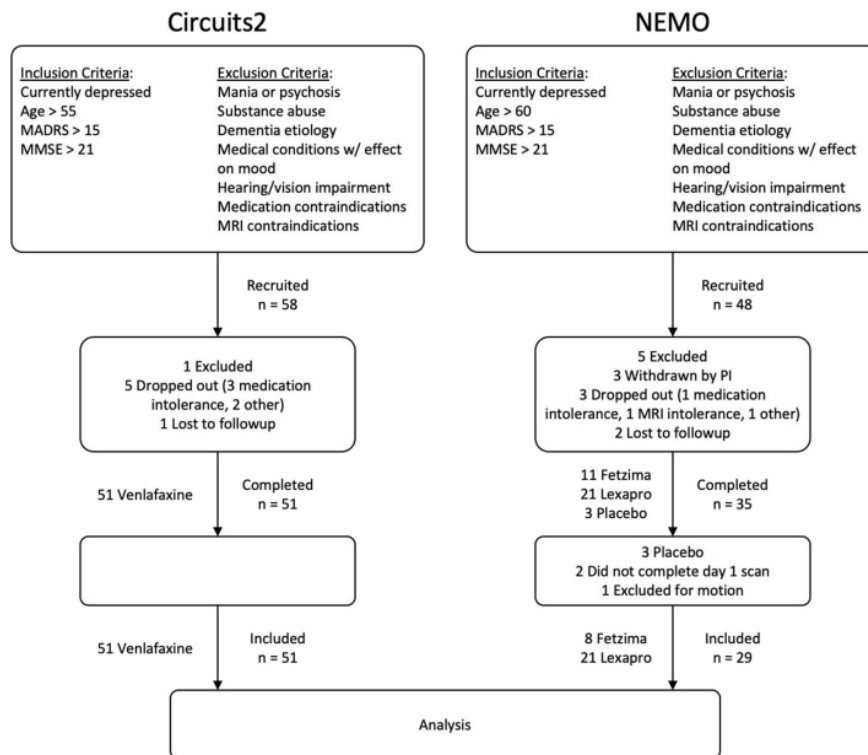


Fig. 1 Diagrammi CONSORT per gli studi Circuits2 e NEMO. Scala di valutazione della depressione MADRS Montgomery Asberg, mini esame dello stato mentale MMSE.

Figura 8. Disegno delle due coorti incluse nello studio⁴⁶⁸

Le scansioni fMRI dello stato di riposo sono state raccolte al basale e al primo giorno di trattamento farmacologico per 80 partecipanti affetti da depressione in tarda età (LLD). I dati demografici e clinici dei partecipanti sono riassunti in **tabella 14**.

Characteristic	Males	Females	Test Statistic
Total Participants, n (%)	31 (38.7)	49 (61.3)	$\chi^2_1 = 7.23$, $p = 0.007$
Age, Mean (SD)	66.06 (8.5)	66.27 (5.5)	$t_{58} = -0.12$, $p = 0.905$
Black/African American, n (%)	4 (12.9)	11 (22.4)	$\chi^2_1 = 0.60$, $p = 0.480$
Education Years, Mean (SD)	15.77 (2.7)	15.04(2.5)	$t_{58} = 1.17$, $p = 0.248$
Treatment, n (%)	Escitalopram 9 (29.0) Levomilnacipran 4 (12.9) Venlafaxine 18 (58.1)	Escitalopram 14 (28.6) Levomilnacipran 2 (4.1) Venlafaxine 33 (67.3)	$\chi^2_1 = 0$, $p = 1.000$
Baseline MADRS, Mean (SD)	25.81 (7.0)	23.19 (6.3)	$t_{58} = 1.68$, $p = 0.099$
CIRS-G, Mean (SD)	9.80 (3.6)	9.30 (4.6)	$t_{58} = 0.54$, $p = 0.592$
Remitters, n (%)	12 (38.7)	30 (61.2)	$\chi^2_1 = 3.01$, $p = 0.083$

Bolded test statistics signify statistical differences between male and female groups at a 0.05 level of significance.

Tabella 14. Informazioni cliniche e demografiche dei partecipanti divisi per sesso⁴⁶⁸

Le variabili in ciascun modello predittivo per la risposta al trattamento sono riportate in **tabella 15**.

Variables	Model						
	A	B	C	D	E	F	G
Demographic (age, sex, race, education level)	x	x	x	x	x	x	x
Clinical (CIRS-G, scanner)	x	x	x	x	x	x	x
Depression symptomatology (MADRS, HARS)	x			x		x	x
Baseline connectivity (3486 edge variables)		x		x	x		x
Differential connectivity (3486 edge variables)			x		x	x	x

Tabella 15. Variabili utilizzate in ciascun modello predittivo per la risposta al trattamento⁴⁶⁸

Tra le variabili demografiche e cliniche, solo il numero di partecipanti differiva in modo significativo in base al sesso (il livello di significativo era pari a 0.005). Le caratteristiche dei due studi erano simili, infatti non si sono riscontrate differenze significative se non per il tipo di farmaco somministrato ai partecipanti delle due coorti e il rapporto tra maschi e femmine arruolati nella coorte Circuits2.

Per prima cosa come già affermato è stata confrontata la connettività differenziale di un giorno tra il gruppo mittente e non mittente per valutare la misura in cui le connessioni differiscono tra i due gruppi. Per i maschi, i cambiamenti nella connettività per il caudato sinistro, il polo temporale medio sinistro e il giro frontale orbitale sinistro sono stati importanti nel predire la remissione; mentre per le femmine i cambiamenti di connettività per il caudato sinistro, il lobulo paracentrale sinistro e il giro linguale sinistro sono stati più importanti nel predire la remissione. Gli indici di connettività per predire la remissione sono indicati in **tabella 16**.

	Regione dello Shen	Regione anatomica	Importanza variabile
Femmine	L_BA48_1	L Caudato	0,0125
	L_BA7_2	L lobulo paracentrale	0,0106
	L_BA19_2	L Giro linguale	0,0094
	R_BA7_3	R Lobo parietale superiore/inferiore	0,0092
	L_BA7_1	L lobo parietale superiore	0,0091
Maschi	L_BA48_1	L Caudato	0,0069
	L_BA38_1	L Polo temporale inferiore/medio	0,0068
	L_BA47_1	L Giro frontale inferiore	0,0067
	R_BA9_1	R Corteccia prefrontale mediale/dorsolaterale superiore	0,0066
	R_BA48_1	R Caudato	0,0066

Tabella 16. Regioni implicate nel predire la remissione⁴⁶⁸

Da questo studio è emerso che i cambiamenti nella connettività funzionale tra i mittenti e non mittenti (per mittenti si intende coloro che hanno una remissione farmacologica) differivano in modo significativo tra maschi e femmine. Le AUC predittive per solo uomini e solo donne erano significativamente migliori dell'AUC del modello aggregato, infatti si è ottenuto un aumento medio del 7-40%. Inoltre, su 80 partecipanti provenienti da due coorti separate, si è scoperto che i modelli maschili erano migliori nella previsione rispetto al modello combinato con maschi e femmine.

In conclusione sulla base dello studio, si ipotizza che dividere le previsioni in base al sesso sia necessario per la modellazione predittiva nel singolo soggetto. Per entrambi i sessi, il predittore più forte per la remissione è il caudato sinistro, una regione implicata nella depressione⁴⁷⁴⁻⁴⁷⁶.

Questi dati quindi indicano il ruolo essenziale che ricoprono le differenze sessuali nel prevedere la risposta al trattamento nella depressione in età avanzata.

5.7 Differenze controllate dal sesso nell'efficacia di sertralina e citalopram nel disturbo depressivo maggiore: uno studio randomizzato in doppio cieco

Come già sappiamo l'efficacia di un antidepressivo è dovuta a diversi fattori tra cui differenze fisiologiche legate al sesso, composizione corporea, ormoni, menopausa e caratteristiche comportamentali³³. Studi precedenti hanno cercato di valutare le differenze sessuali nella farmacodinamica e farmacocinetica degli antidepressivi. Nonostante ciò, sono necessari ulteriori studi per capire le effettive differenze nella risposta ad un trattamento farmacologico antidepressivo⁴⁷⁷.

In particolare, gli effetti terapeutici della sertralina e citalopram nel trattamento della depressione non sono stati ancora definiti⁴⁷⁸.

Considerando la mancanza di dati, è stato condotto uno studio che mira a valutare l'efficacia che hanno questi due farmaci nel trattamento del MDD, per capire le differenze di sesso in risposta ai trattamenti con citalopram e sertralina e i livelli di BDNF, IL-6 e cortisolo in pazienti affetti da MDD.

Lo studio della durata di otto settimane è stato condotto mediante uno schema randomizzato, in doppio cieco a gruppi paralleli; 92 pazienti sono stati assegnati in modo casuale ai farmaci e stratificati in base al sesso. Hanno ricevuto 100 mg al giorno di sertralina o 40 mg al giorno di citalopram per otto settimane. Alla fine, 80 pazienti (20 in ciascun gruppo) hanno completato lo studio e sono stati inclusi nell'analisi (**Figura 9**).

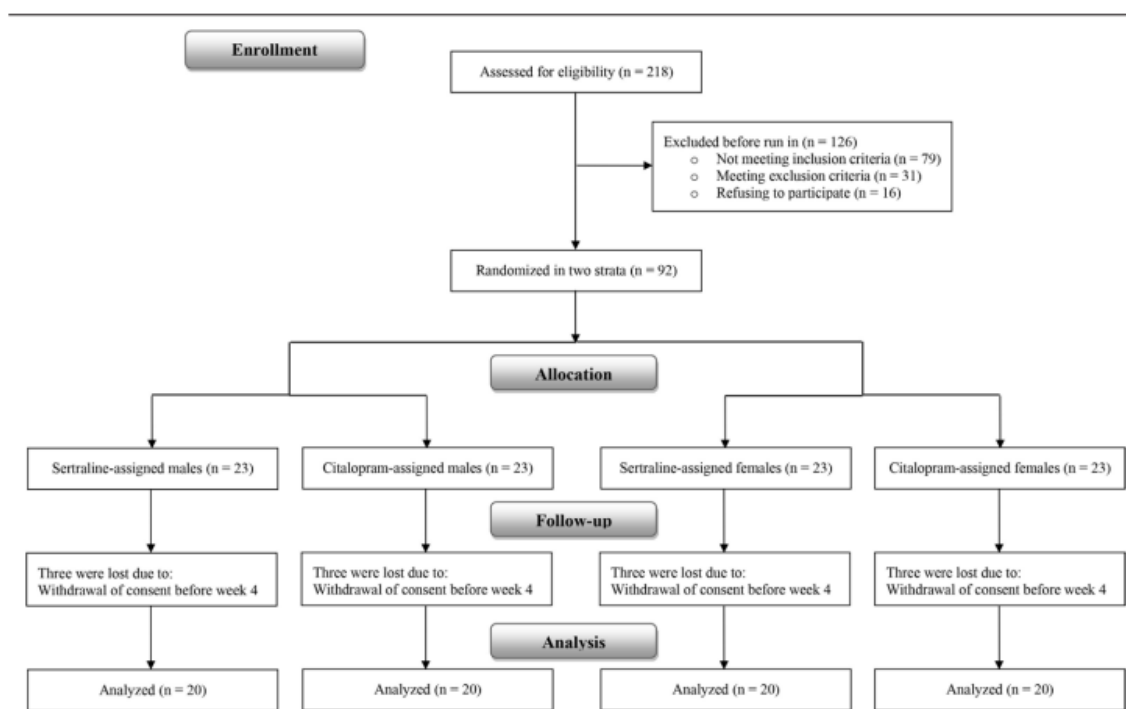


Diagramma di flusso che rappresenta la selezione dei pazienti per il programma di sperimentazione.

Figura 9. Disegno dello studio e i partecipanti inclusi nella sperimentazione⁴⁷⁸

Nella **tabella 17** sono indicate le caratteristiche demografiche e cliniche basali dei pazienti e il confronto a coppie, cioè i soggetti maschili trattati con sertralina rispetto a quelli trattati con citalopram e i soggetti femminili che hanno ricevuto sertralina rispetto a quelle che hanno ricevuto citalopram.

Variable	Males			Females			Total		
	Receiving sertraline (n = 20)	Receiving citalopram (n = 20)	P value ^a	Receiving sertraline (n = 20)	Receiving citalopram (n = 20)	P value ^a	Receiving sertraline (n = 40)	Receiving citalopram (n = 40)	P value ^a
Sex, n (%)	Male 20 (100.0%)	20 (100.0%)	^b	Female 0	0	^b	20 (50%)	20 (50%)	1.000 ^c
Age, mean years ± SD	34.15 ± 5.77	32.0 ± 5.48	0.235 ^d	20 (100.0%)	20 (100.0%)	0.338 ^d	33.22 ± 5.74	31.15 ± 6.39	0.131 ^d
Smoking, n (%)	Yes 10 (50%)	11 (55%)	1.000 ^e	3 (15.0%)	5 (25.0%)	0.695 ^e	13 (32.5%)	16 (40%)	0.642 ^e
Duration of disorder, mean years ± SD	2.82 ± 0.94	2.97 ± 1.17	0.660 ^d	17 (85.0%)	15 (75.0%)	0.292 ^d	2.81 ± 0.86	3.05 ± 1.12	0.294 ^d
Marital status, n (%)	Single 7 (35.0%)	9 (45%)	0.748 ^e	2 (10.0%)	4 (20.0%)	0.661 ^e	9 (22.5%)	13 (32.5%)	0.453 ^e
Level of literacy, n (%)	Married 13 (65.0%)	11 (55%)	0.795 ^e	18 (90.0%)	16 (80.0%)	0.153 ^e	31 (77.5%)	27 (67.5%)	0.221 ^e
HDRS, mean scores ± SD	0 27.15 ± 2.03	0 26.55 ± 2.62	0.424 ^f	1 (5.0%)	3 (15.0%)	0.891 ^f	1 (2.5%)	3 (7.5%)	0.637 ^f
BDNF, mean ng/ml ± SD	21.25 ± 2.91	20.0 ± 1.62	0.102 ^g	6 (30.0%)	6 (30.0%)	0.620 ^g	16 (40.0%)	8 (20.0%)	0.332 ^g
IL-6, mean pg/ml ± SD	2.56 ± 0.51	2.47 ± 0.54	0.576 ^g	5 (25.0%)	8 (40.0%)	0.355 ^g	16 (40.0%)	21 (52.5%)	0.952 ^g
Cortisol, mean mcg/dl ± SD	369.92 ± 33.71	386.22 ± 28.91	0.109 ^g	3 (15.0%)	3 (15.0%)	0.969 ^g	7 (17.5%)	8 (20.0%)	0.232 ^g

BDNF, brain derived neurotrophic factor; HDRS, Hamilton depression rating scale; IL-6, interleukin-6.

^aNo P value was significant, as P < 0.05 was considered significant.

^bNo statistics were computed because gender was a constant.

^cFisher's exact test.

^dTwo-tailed independent-samples t-test.

^ePearson Chi-square.

Tabella 17. Dati clinici e demografici basali dei pazienti⁴⁷⁸

I soggetti trattati con sertralina e citalopram non differivano in termine di risposta al trattamento entro la quarta o l'ottava settimana (**Tabella 18**). Secondo le stime Kaplan-Meier, non ci sono state differenze tra i partecipanti trattati con sertralina e citalopram nei tempi di risposta al trattamento e alla remissione.

Settimana	Gruppi	<25% HDR riduzione, N(%)	25-49,9% HDRS riduzione, N(%)	50-74,9% HDRS riduzione, N(%)	≥75% HDR riduzione, N(%)	Rimettitori, N (%)	P valore ^{a, b}
4	Ricevere sertralina (N=40)	0	23 (57,5%)	15 (37,5%)	2 (5,0%)	3 (7,5%)	0,241
	Ricevere citalopram (N=40)	3 (7,5%)	22 (55,0%)	15 (37,5%)	0	0	
8	Ricevere sertralina (N=40)	0	3 (7,5%)	25 (62,5%)	12 (30,0%)	15 (37,5%)	0,815
	Ricevere citalopram (N=40)	0	5 (12,5%)	24 (60,0%)	11 (27,5%)	13 (32,5%)	

HDRS, scala di valutazione della depressione di Hamilton.

^aIl test esatto di Fisher è stato utilizzato per il confronto dei soggetti mittenti tra il gruppo in ciascun momento.

^bNO Al valore era significativo, come P=0,05 è stato considerato significativo.

Tabella 18. Numero di pazienti che hanno risposto e rimesso alla quarta e ottava settimana di trattamento⁴⁷⁸

I valori basali dei livelli di BDNF erano paragonabili tra i maschi trattati con sertralina rispetto a quelli trattati con citalopram e le femmine che hanno ricevuto sertralina rispetto a quelle che hanno ricevuto citalopram (**tabella 19**). Tuttavia, è stato riscontrato un effetto di interazione tempo-trattamento statisticamente significativo nei livelli di BDNF, con un aumento dei suoi livelli nei maschi trattati con sertralina; questo effetto invece si è riscontrato non statisticamente significativo nel caso dei soggetti femminili.

Variabile		Ricevere la sertralina, media ± SD	Ricevere citalopram, media ± SD	MD (IC al 95%)	T	P valore ^u	Quota di Cohen D
Maschi	Settimana 8	22,95±2,70	20,85 ± 1,42	2,10 (0,71–3,48)	3,07	0,004 ^a	0,97
	Variazioni dal basale alla settimana 8	1,70 ± 1,17	0,85 ± 1,03	0,85 (0,13–1,56)	2,42	0,020 ^a	0,76
Femmine	Settimana 8	20,75 ± 1,97	21,40±1,87	-0,65 (da -1,88 a 0,58)	- 1,06	0,292	0,33
	Cambiamenti dal basale alla settimana 8	- 0,90 ± 1,20	- 1,25 ± 1,51	- 0,35 (da -1,22 a 0,52)	0,80	0,425	0,25

CI, intervallo di confidenza; MD, differenza media.

^uCampioni indipendenti a due code T-test.

^aStatisticamente significativo, come P<0,05 sono stati considerati significativi.

Tabella 19. livelli basali di BDNF di ciascun gruppo trattato con sertralina e citalopram⁴⁷⁸

L'effetto di interazione tempo-trattamento non è risultato statisticamente significativo sui livelli di IL-6 e cortisolo, nonostante l'effetto su IL-6 tendesse ad essere significativo.

Questo studio ha rilevato che il sesso potrebbe essere considerato un potenziale modificatore dell'effetto della sertralina e del citalopram.

Come già affermato, si è osservato che i livelli di BDNF erano più alti nei maschi trattati con sertralina. Inoltre, è stato dimostrato che i livelli di BDNF erano più bassi nei pazienti depressi rispetto a quelli sani e che l'utilizzo di SSRI e della terapia elettroconvulsivante può aumentare i livelli di questo parametro nei pazienti depressi^{479,480}.

Precedenti studi hanno rilevato che gli antidepressivi possono aumentare i livelli di BDNF, ma l'effetto dipende dal farmaco; questa stessa considerazione è stata riscontrata in questo studio⁴⁸¹. Infatti, si è osservato che la sertralina è in grado di aumentare i livelli di BDNF in un tempo più breve rispetto ad citalopram e che questo suo effetto sia dovuto all'affinità verso il recettore $\sigma 1$ ^{482,483}.

Inoltre, ci sono altri potenziali cause implicate nell'aumentare i livelli di BDNF. Una di queste sono gli ormoni sessuali, in particolare l'estradiolo benzoato. Quest'ultimo ha dimostrato di essere un potenziale promotore della sintesi di BDNF in diverse aree del cervello, regolando i livelli di BDNF^{484,485}.

Oltre a ciò, come sappiamo esiste una relazione anche tra depressione e infiammazione. In questo studio come già detto non sono stati riscontrati cambiamenti significativi nei livelli di IL-6 con la terapia antidepressiva; tuttavia in una meta-analisi si è osservato che questa citochina causa sintomi depressivi e che il trattamento con SSRI potrebbe portare a una sua riduzione⁴⁸⁶.

Anche l'iperattività dell'asse HPA ed elevati livelli di cortisolo nel sangue si ipotizza siano presenti nei pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore e che l'utilizzo degli SSRI modifichi la disregolazione dell'asse e diminuisca i livelli di cortisolo⁴⁸⁷. Questa ipotesi è stata replicata in questo studio, ma non sono state riscontrate differenze tra i sessi.

In conclusione, sebbene non ci fosse nessuna evidenza in termini di efficacia tra i due farmaci dopo otto settimane di trattamento, si è osservato un maggiore aumento dei livelli di BDNF nei maschi trattati con sertralina. Questa prova indica che il sesso è un importante modificatore di questi parametri in seguito al trattamento antidepressivo.

Nonostante le scoperte di questo studio, la dimensione del campione e la breve durata sono tra i fattori più importanti che potrebbero aver limitato i risultati.

Saranno necessari in futuro ulteriori studi su larga scala, di alta qualità e a lungo termine per correggere i limiti di questo studio.

5.8 Le differenze regionali legate al sesso e al cervello di URB597 influenzano la modulazione della segnalazione MPCK/PI3K nei ratti cronicamente stressati

L'inflammasoma NLRP3 (famiglia di recettori simili a domini di legame e oligomerizzazione dei nucleotidi contenente tre domini purinici)⁴⁸⁸ è una proteina associata all'apoptosi e biomarcatore utilizzato per valutare l'efficacia degli antidepressivi⁴⁸⁹. Una volta attivo forma degli oligomeri nella microglia e recluta la procaspasi-1 che si attiva in caspasi-1. Successivamente produce l'interleuchina IL-1 β , la quale attiva le vie a valle promuovendo l'attivazione di citochine pro-infiammatorie che come già affermato in precedenza sappiamo essere coinvolte nella fisiopatologia della depressione⁴⁹⁰. Gli elevati livelli di citochine proinfiammatorie attivano la via della chinasi attivata dal mitogeno (MAPK), una delle vie di segnalazione coinvolte nella depressione. I membri principali della famiglia MAPK sono la chinasi extracellulare regolata dal segnale, detta anche ERK e p38 MPAK. Le vie di ERK nella cascata di segnalazione intracellulare sono correlate a diverse forme di apprendimento, memoria e neuroplasticità; mentre p38 modula meccanismi coinvolti nello stress cellulare, come infiammazione e apoptosi^{491,492}.

Un'altra via importante è quella della fosfatidilinositolo 3-idrossi chinasi/proteina chinasi B (PI3K/Akt); è una via che può bloccare le vie apoptotiche per garantire la sopravvivenza delle cellule neuronali⁴⁹³. PI3K una volta fosforilato attiva Akt e lo localizza sulla membrana plasmatica⁴⁹⁴. Questa via di segnalazione è coinvolta nell'attivazione dell'inflammasoma NLRP3 e delle citochine proinfiammatorie e pertanto può avere un effetto terapeutico specifico per la depressione^{495,496}. Inoltre, è stato osservato che il polimorfismo del gene Akt rs1130214 è associato alla risposta al trattamento antidepressivo nei pazienti con depressione⁴⁹⁷.

Si sta considerando il sistema endocannabinoide come un nuovo approccio terapeutico per vari disturbi infiammatori e neurodegenerativi^{498,499}. Sono stati individuati due recettori dei cannabinoidi, CB1 e CB2. Il primo è il principale recettore nel cervello, è implicato nella depressione a lungo termine, nella modulazione della trasmissione sinaptica, nella mediazione dell'apprendimento e nella formazione della memoria⁵⁰⁰; infatti si ipotizza che questo sistema a livello della corteccia prefrontale ventromediale (vmPFC) e nell'ippocampo sia in grado di modulare le risposte neurocomportamentali ed endocrine dello stress^{501,502}.

Un componente della famiglia degli endocannabinoidi è URB597. Quest'ultimo inibisce un inibitore dell'idrolasi dell'ammide degli acidi grassi detta FAAH (estere 3' carbamoil-bifenil-3-il dell'acido cicloesilcarbammico). FAAH catalizza l'idrolisi intracellulare degli endocannabinoidi; pertanto URB597 è in grado di bloccare questo meccanismo riducendo la degradazione degli endocannabinoidi⁵⁰³.

È stato dimostrato che URB597 può alleviare i sintomi depressivi e preservare la memoria⁵⁰⁴; infatti in studi sperimentali condotti su ratti maschi e femmine si è osservato che se somministrato durante la tarda

adolescenza previene gli effetti dello stress precoce sulla depressione, comportamenti simili all'ansia e compromissione della plasticità neuronale nel percorso ippocampo-accumbes. Inoltre, URB597 si è dimostrato avere effetti antidepressivi nei ratti sottoposti al test di nuoto forzato (FST) e un effetto positivo sulla memoria a breve termine dei ratti stressati^{505,506}.

La mancanza di studi sulle vie di segnalazione implicate nell'effetto antidepressivo di URB597 ha portato a prendere in considerazione il ruolo che hanno tali vie nella sopravvivenza cellulare, come partecipano agli effetti antidepressivi di URB597, in un modello di ratto cronico imprevedibile (CUS), analizzando anche l'effetto di URB597 su queste vie sopra citate, nei diversi sessi.

Per la procedura sperimentale agli animali è stato iniettato per via intraperitoneale URB597 due volte al giorno poiché il farmaco ha un tempo di emivita breve⁵⁰³.

Due settimane prima dell'inizio dell'esperimento, è stato effettuato il test di assunzione di saccarosio e gli animali che mostravano un'assunzione di saccarosio alta o bassa sono stati esclusi dall'esperimento e sottoposti a stress cronico prevedibile (CUS) per sei settimane.

Successivamente l'ippocampo e la corteccia prefrontale sono stati sezionati e congelati. Per i campioni femminili sono stati scelti quelli in fase di estro per escludere l'impatto degli ormoni sessuali.

L'assunzione di una diluzione di saccarosio all'1% è stata utilizzata per valutare l'anedonia nei ratti cronicamente stressati e per valutare gli effetti antidepressivi di URB597.

Le femmine non stressate avevano un tasso di consumo di saccarosio di base più alto del 37% rispetto ai maschi non stressati. L'esposizione cronica allo stress ha indotto comportamenti anedonici negli animali di entrambi i sessi con una diminuzione dell'assunzione di saccarosio del 16% e del 22%, rispettivamente per i maschi e le femmine; mentre il trattamento con URB597 ha aumentato l'assunzione di saccarosio negli animali stressati a livelli paragonabili a quelli degli animali di controllo.

I risultati del test di assunzione di saccarosio sono indicati in Figura 10.

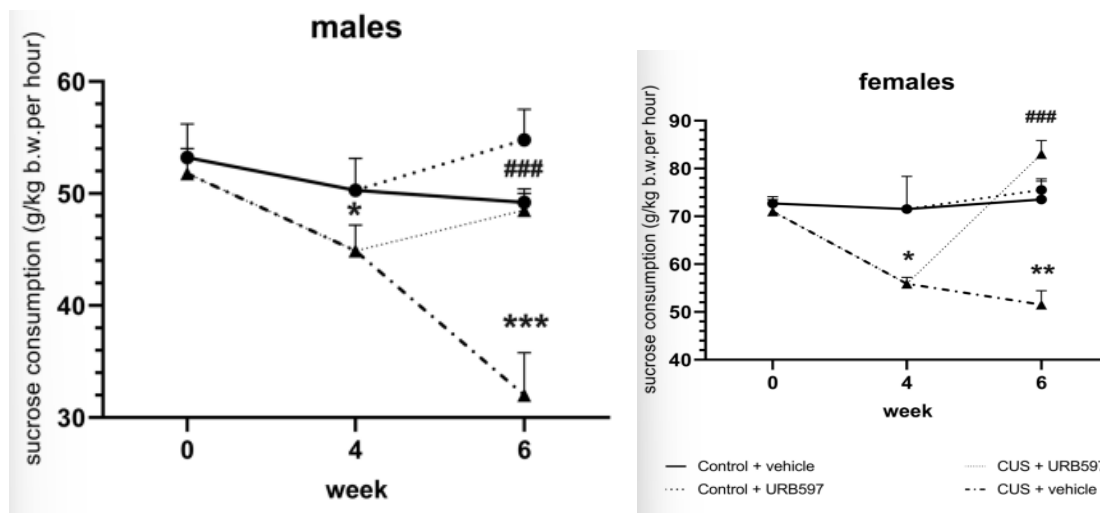


Figura 10. Effetto del trattamento con URB597 sui ratti maschi e femmine che hanno assunto saccarosio⁴⁸⁸

Per quanto riguarda gli effetti del trattamento CUS e URB597 sull'inflammasoma NLR3 e IL-1 β , i risultati hanno mostrato che il CUS ha mostrato un aumento di questi due parametri nella corteccia prefrontale e nell'ippocampo di ratti maschi e femmine; questo stesso effetto si è osservato anche nell'ippocampo dei ratti stressati. La somministrazione di IL-1 β nel cervello di animali sani ha portato a comportamenti simili alla depressione e attivazione dell'asse HPA⁵⁰⁷. Inoltre, studi recenti hanno riportato un'elevata espressione di IL-6 nella mPFC e nell'ippocampo degli animali di entrambi i sessi sottoposti a CUS⁵⁰⁶. Questi risultati ancora una volta indicano l'ipotesi che le citochine infiammatorie siano coinvolte nei comportamenti legati alla depressione.

Tuttavia, si è osservato che questi aumenti indotti da CUS vengono inibiti da URB597.

In altri studi si è osservato che l'inflammasoma NLRP3 sia coinvolto nella via di segnalazione delle chinasi appartenenti alla famiglia MAPK e che quest'ultimo possa mediare gli effetti infiammatori a valle dell'inflammasoma in comportamenti simili alla depressione⁵⁰⁸.

Come già detto in precedenza p38 è coinvolto nei meccanismi legati allo stress cellulare, come l'infiammazione e l'apoptosi. Infatti a causa delle sue proprietà pro-infiammatorie e della sua attività sul trasportatore della serotonina, è correlato alla depressione⁵⁰⁹. L'esposizione allo stress cronico ha ridotto la fosforilazione di p38 nell'ippocampo dei ratti maschi, mentre nelle femmine si è osservato l'effetto opposto. Pertanto la fosforilazione di p38 nell'ippocampo degli animali di sesso femminile stressati era più alta rispetto agli animali di controllo. Tuttavia, le donne stressate sottoposte a trattamento con URB597 hanno mostrato una diminuzione della fosforilazione di p38 rispetto alle femmine stressate a cui è stato iniettato il placebo. Da ciò infatti, si è osservato che il trattamento con URB597 ha ridotto la fosforilazione di p38 negli animali stressati, con valori paragonabili a quelli degli animali di controllo sia maschi che femmine.

Un'altra via importante è la via PI3K. Questa regola il metabolismo cellulare, l'angiogenesi, la crescita e la sopravvivenza cellulare⁵¹⁰. La via PI3K/Akt può attivare le cellule immunitarie regolando le principali citochine infiammatorie con effetti terapeutici sulla depressione. Infatti, studi preclinici hanno riportato il contributo di tale via negli effetti antidepressivi⁴⁹⁶.

In questo studio, il CUS ha soppresso la fosforilazione di Akt a valle nella corteccia prefrontale mediale (m-PFC) e nell'ippocampo di entrambi i sessi⁵¹¹; tuttavia il trattamento con URB597 ha causato l'attivazione di Akt nell'ippocampo sia degli animali maschi che nelle femmine mentre non ha mostrato effetti significativi sull'attivazione di Akt nella corteccia prefrontale in entrambi i sessi.

In conclusione, l'efficacia dei farmaci antidepressivi dipende in parte dalla loro capacità di stimolare ERK nel cervello⁵¹². Di conseguenza, in questo studio è stato dimostrato che il trattamento con URB597 ha aumentato i livelli di ERK nella corteccia prefrontale dei ratti maschi e femmine e nell'ippocampo dei ratti maschi. Inoltre, URB597 ha impedito l'aumento della fosforilazione di p38 nella corteccia prefrontale in entrambi i sessi quando sottoposti a stress cronico.

Pertanto, considerando l'associazione tra queste vie e l'infiammazione, è possibile affermare che URB597 possa ricoprire un ruolo nella gestione degli stati depressivi associati alle all'infiammazione.

Sulla base di queste evidenze, sarebbe opportuno ricercare ulteriori interazioni tra URB597 ed altri potenziali segnali intracellulari e le diverse interazioni nelle regioni del cervello.

5.9 Differenze sessuali nella risposta allo stress: meccanismi classici e oltre

Secondo dati epidemiologici, i disturbi legati alla disregolazione dell'ormone dello stress si verificano con ritmi diversi negli uomini e nelle donne⁵¹³. Ciò si è osservato nel disturbo d'ansia generalizzato, disturbo di panico e disturbo d'ansia sociale, fobie specifiche e disturbo da stress post-traumatico^{514,515}.

Tuttavia, se ci si basa solo sui dati epidemiologici è difficile comprendere le differenze biologiche legate al sesso, l'eziologia dei disturbi associati allo stress e lo sviluppo del trattamento. Pertanto, per comprendere queste differenze, in questo studio si sono utilizzati dei modelli animali esposti a fattori di stress⁵¹⁶. Questi modelli potrebbero essere fondamentali per lo sviluppo di farmaci⁵¹⁷.

Come già sappiamo, l'asse HPA è implicato nei disturbi legati allo stress, in particolare un suo non corretto funzionamento. Ciò che si è scoperto, utilizzando questi modelli animali, è che l'attivazione dell'asse indotta dallo stress è meno suscettibile nei ratti femmine che nei maschi. Pertanto, questo suggerisce che il comportamento femminile allo stress è meno influenzato dall'asse, mentre nei maschi la risposta allo stress è in grado di tracciare in modo più accurato la disregolazione dell'asse⁵¹⁸⁻⁵²⁰.

Anche i livelli di neurotrasmettitori in risposta allo stress sono diversi tra maschi e femmine⁵²¹⁻⁵²³. Si è osservato, che nei ratti femmine sottoposte a stress cronico lieve per sei settimane, c'è stata una diminuzione dell'attività serotonergica nell'ippocampo e nell'ipotalamo. Questo effetto molto probabilmente è dovuto al fatto che la depressione colpisce soprattutto il genere femminile e ad una risposta migliore agli SSRI⁵²¹.

Un altro fattore implicato nel disturbo depressivo maggiore è il CRF (fattore di rilascio della corticotropina). Nonostante la scarsità di studi riguardo alle differenze sessuali legate a questo fattore, studi sui roditori hanno dimostrato che nelle regioni per l'affetto e la cognizione, ci sono differenze di sesso nella CRF che riguardano gli input che regolano i neuroni di questo fattore e la sua efficacia postsinaptica⁵²⁴. Per esempio, si è osservato che nell'ipofisi e nel setto mediale, la proteina legante il CRF, (chiamata CRF-BC) che lega il CRF libero per ridurne la biodisponibilità, è più elevata nei ratti femmine rispetto ai maschi^{525,526}. Questo aumento può aiutare a compensare i livelli più alti di CRF che vengono rilasciati in queste regioni.

Esistono due recettori del CRF, CRF1 e CRF2. Il primo è coinvolto nell'avvio dell'asse HPA e aumenta l'ansia; mentre il secondo modula la durata della risposta dell'asse inducendo il recupero dallo stress e riducendo l'ansia⁵²⁷⁻⁵²⁹.

Le differenze di sesso per il recettore CRF1 si trovano anche nella corteccia, dove questi recettori nelle femmine sono accoppiati a proteine G mentre nei maschi alla beta-arrestina⁵³⁰. Si è scoperto, che utilizzando un modello fosfoproteomico in topi che sovraesprimono CRF, una ipersecrezione di CRF aumenta l'attivazione dei fosfopeptidi nelle vie di segnalazione controllate dalle proteine G a livello corticale nelle femmine e le vie di segnalazione della β -arrestina nei maschi⁵³¹.

Inoltre, si è osservato che i topi femmine trattate con questo modello avevano una quantità maggiore di fosfopeptidi nell'AD (morbo di Alzheimer) e un aumento della fosforilazione della proteina tau nella corteccia. Secondo questi studi, una sovraespressione di CRF nel prosencefalo, porta alla formazione di placche di beta-amilodie e disturbi cognitivi nei topi femmine rispetto ai maschi⁵³¹. Ciò suggerisce che le donne possono avere una tendenza maggiore a sviluppare AD se presentano un'ipersecrezione di CRF (**figura 11**).

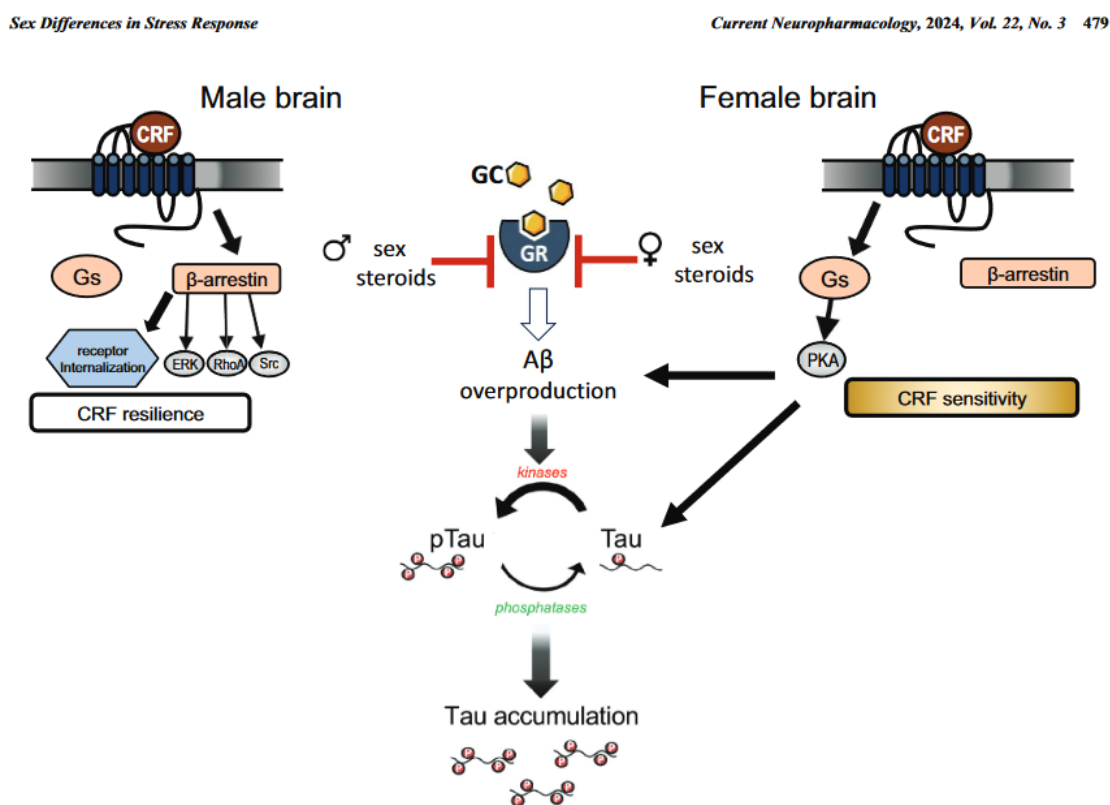


Figura 11. L'interazione tra CRF e la trasduzione del segnale dei glucorticoidi nel cervello AD maschile e femminile⁵¹⁶

Sulla base di queste evidenze, si è cercato di sviluppare come farmaci degli antagonisti del recettore CR1 per il trattamento di disturbi psichiatrici⁵³². Tuttavia, l'unico studio che ha dimostrato la loro efficacia comprendeva solo uomini⁵³³. Questi stessi antagonisti del recettore CRF1 sono stati anche testati in gruppi di sesso misto o solo nelle donne⁵¹⁸. Anche in questo caso non si sono ottenuti risultati importanti.

Questi risultati indicano i problemi legati al fatto che le donne non vengono incluse negli studi clinici e quindi è necessario valutare le differenze sessuali nella farmacodinamica dei recettori e prendere in considerazione anche il sesso femminile nello sviluppo delle terapie.

Ritornando sulla beta-amiloide, studi clinici sugli animali hanno dimostrato che livelli elevati di glucocorticosteroidi o esposizione a stress cronico, portano ad un aumento dei livelli di beta-amiloide e ad un suo accumulo nel cervello con compromissione della funzione cognitiva^{534,535}. Nonostante questa evidenza, il ruolo che hanno i glucocorticosteroidi nell'interazione tra sesso e stress nell'AD non è ancora chiaro.

Un altro fattore implicato nell'AD è la proteina tau. Si è osservato, che negli animali esposti a stress cronico ha provocato l'iperfosforilazione di questa proteina e un suo accumulo nei dendriti neuronali e nelle sinapsi provocando malfunzionamento neuronale e disturbi della segnalazione sinaptica⁵³⁶⁻⁵³⁸. L'accumulo di questa proteina e il malfunzionamento neuronale inoltre possono essere innescati da altri processi come l'autofagia e la via di degradazione endolisosomiale che in condizioni di stress vengono inibiti^{539,540}. Questo effetto si è osservato nei modelli di roditori affetti da AD. Inoltre, si è riscontrato in studi animali che i recettori CRF sono coinvolti nella iperfosforilazione della proteina tau con un effetto maggiore nelle femmine rispetto ai maschi^{541,542}.

Un'altra importante interazione è quella che coinvolge gli ormoni sessuali implicati nello stress. Si suggerisce che la perdita dell'effetto neuroprotettivo da parte degli estrogeni potrebbe contribuire all'insorgenza di AD nelle donne⁵⁴³.

Oltre a queste evidenze classiche, diversi studi hanno identificato che i meccanismi genetici, epigenetici e immunitari sono coinvolti nello stress e nei disturbi dell'umore nell'uomo. Infatti, nell'essere umano sono state identificate delle firme trascrizionali in diverse regioni del cervello, quest'ultime riguardano il Nac e la corteccia prefrontale⁵⁴⁴.

Ci sono molti meccanismi epigenetici coinvolti nelle differenze sessuali trascrizionali negli esseri umani con depressione e nei roditori esposti allo stress^{545,546}. I meccanismi sono i seguenti: regolazione specifica del sesso da parte della DNA metiltransferasi (DNMT), le modifiche degli istoni, i microRNA e l'RNA lungo non codificante.

Per quanto riguarda i DNMT, sono degli enzimi che legano in modo covalente un gruppo metilico in posizione 5' dei nucleotidi della citosina del DNA con conseguente soppressione dell'espressione genica⁵⁴⁷. Esistono diverse classi tra cui DNMT1. Quest'ultimo è responsabile di mantenere la metilazione tra le cellule progenitrici e le cellule figlie⁵⁴⁸. Gli studi sui roditori hanno riportato che femmine e maschi hanno modelli di metilazione diversi^{462,549}; nei maschi lo stress può essere bloccato diminuendo l'espressione di DNMT1 e aumentando il numero di modifiche a livello degli istoni⁵⁵⁰. Queste modifiche avvengono a livello delle code N-terminali del nucleo istonico dei nucleosomi e possono aprire o chiudere la struttura della cromatina con soppressione o meno della trascrizione genica⁵⁵¹⁻⁵⁵⁶. Pertanto le modifiche degli istoni durante lo sviluppo hanno effetti sulle regioni del cervello per il sesso e la loro risposta allo stress.

Anche gli RNA non codificanti sono coinvolti nelle differenze sessuali nella risposta allo stress. In particolare nei globuli rossi è stato identificato un biomarcatore responsabile della depressione negli uomini e nella suscettibilità allo stress nei topi, il MiR-144-3p. Questo microRNA ha anche il potenziale di identificare coloro che rispondono al trattamento con la ketamina da coloro che non rispondono⁵⁵⁷.

Inoltre, sia l'RNA lungo non codificante che i microRNA sono responsabili degli effetti trascrizionali dello stress. Questi possono essere trasmessi da padre a figlio, generando all'interno della prole un fenotipo sensibile allo stress⁵⁵⁸⁻⁵⁶⁰. Infatti questo tipo di RNA è implicato nella depressione femminile e nello stress. Si è visto che le donne con depressione hanno tale RNA alterato in determinati primati denominati LINC00476 e Rp11-298d21(FEDORA) nella corteccia prefrontale e che in particolare FEDORA, è stato identificato come un possibile biomarcatore di depressione per le donne^{561,562}.

Recenti studi hanno identificato altre cause coinvolte nella depressione negli esseri umani e alla risposta allo stress nei roditori. Una di questa riguarda l'ipotesi dell'intestino permeabile⁵⁶³. Lo stress altera la barriera intestinale con l'uscita delle endotossine; questo aumenta l'infiammazione nel corpo e nel cervello. In uno studio si è visto che il microbioma intestinale contribuisce alla depressione. In questo stesso studio hanno trapiantato il microbioma intestinale da un donatore affetto da depressione in ratti maschi adulti⁵⁶⁴. Quest'ultimi ricolonizzati con questo tipo di microbioma hanno espresso anedonia e comportamenti legati all'ansia esplorativa. Nonostante questa evidenza, sono necessari ulteriori studi per comprendere come il sesso interagisce con il microbioma intestinale per migliorare quelle che sono le risposte allo stress e per l'importanza che ha nella depressione.

Esistono delle prove sulle differenze sessuali anche per farmaci che non agiscono sulla neurotrasmissione monoaminergica, come l'esketamina. Questo è lo stereoisomero della ketamina approvato per il trattamento della depressione grave e del suicidio^{565,566}. Nonostante la sua approvazione, gli studi devono ancora mostrare importanti differenze farmacodinamiche tra i due sessi poiché ci sono pochi studi che suggeriscono differenze. Questo è dovuto al fatto che le donne sono più sensibili all'azione della ketamina rispetto agli uomini⁵⁶⁷. Inoltre, si è osservato che nei modelli di stress da isolamento sociale, le femmine con depressione hanno risposto meglio con dosaggi più bassi di ketamina⁵⁶⁸.

La ricerca si è incentrata anche su altri obiettivi riguardanti la terapia per i disturbi legati allo stress. Uno di questi riguarda i neurosteroidi. Esistono infatti delle prove evidenti del ruolo che hanno nei disturbi neuropsichiatrici. Ad esempio, l'allopregnanolone è coinvolto nel disturbo da stress post-traumatico e nella depressione⁵⁶⁹. In particolare, una preparazione farmaceutica contenente allopregnanolone chiamata brexanolone è stata approvata per il trattamento della depressione post-partum⁵⁷⁰.

Anche gli estrogeni possono agire da neurosteroidi, vengono sintetizzati nel cervello da precursori steroidei, come il testosterone. Questa conversione avviene da parte dell'enzima limitante l'aromatasi nel cervello di maschi e femmine⁵⁷¹.

Esistono inoltre delle prove che indicano che lo stress modula questo enzima nell'ipotalamo delle quaglie adulte maschili e femminili, nell'ipotalamo dei ratti maschi ma non in quelle delle femmine^{572,573}. Nei modelli preclinici, si è osservato che la somministrazione subacuta a breve termine di letrozolo, ha prodotto un effetto

antidepressivo paragonabile a quello della fluoxetina. Tuttavia in altri studi non si è riscontrato questo effetto^{574,575}.

Questi studi indicano che i neuroestrogeni potrebbero diventare possibili farmaci per il trattamento dei disturbi legati allo stress.

In conclusione, diversi studi sugli animali e sull'uomo hanno confermato che ci sono differenze sessuali nei meccanismi coinvolti nello stress e che sono legati alla fisiopatologia della depressione, dell'ansia e dell'AD⁵⁷⁶. Solo recentemente gli studi preclinici hanno iniziato a considerare di includere entrambi i sessi nei modelli animali. Sulla base di ciò, è necessario che la ricerca preclinica tenga conto di entrambi i sessi per trovare delle cure più personalizzate, in particolare per i disturbi legati allo stress.

BIBLIOGRAFIA

1. SP, C. & H., A. Depression. in *Depression - StatPearls - NCBI Bookshel* (2022).
2. Salinas, F. V. Contemporary Anesthetic Evaluation and Management for Electroconvulsive Therapy. *Advances in Anesthesia* vol. 40 201–221 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.aan.2022.07.005> (2022).
3. Singh, R., Keith, V. & Marlowe, D. Provider Burnout. *Stat pearls* (2023).
4. Ormel, J., Kessler, R. C. & Schoevers, R. Depression: More treatment but no drop in prevalence: How effective is treatment? and can we do better? *Current Opinion in Psychiatry* vol. 32 348–354 Preprint at <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000505> (2019).
5. World Health Organization. *THE GLOBAL BURDEN OF DISEASE*. (2004).
6. Pham, T. H. & Gardier, A. M. Fast-acting antidepressant activity of ketamine: highlights on brain serotonin, glutamate, and GABA neurotransmission in preclinical studies. *Pharmacology and Therapeutics* vol. 199 58–90 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.017> (2019).
7. Namkung, H. O., Lee, B. J. & Sawa, A. Causal Inference on Pathophysiological Mediators in Psychiatry. (2018) doi:10.1101/sqb.2018.83.037655.
8. Kessler, R. C. & Bromet, E. J. The epidemiology of depression across cultures. *Annual Review of Public Health* vol. 34 119–138 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409> (2013).
9. Bromet, E. *et al.* Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med* **9**, (2011).

10. Research Baxter MPH, H. A. *et al.* *Years Lived with Disability (YLDs) for 1160 Sequelae of 289 Diseases and Injuries 1990–2010: A Systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* www.thelancet.com (2012).
11. Vos, T. *et al.* 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. *The Lancet* **386**, 743–800 (2015).
12. Kessler, R. C. *et al.* *Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication.* (2005).
13. Holmes, E. A., Blackwell, S. E., Burnett Heyes, S., Renner, F. & Raes, F. Mental Imagery in Depression: Phenomenology, Potential Mechanisms, and Treatment Implications. *Annu Rev Clin Psychol* **12**, 249–280 (2016).
14. Hirschfeld, R. M. A. The Epidemiology of Depression and the Evolution of Treatment. *J Clin Psychiatry* **73**, (2012).
15. Kuehner, C. Why is depression more common among women than among men? *Lancet Psychiatry* **4**, 146–158 (2017).
16. Carvalho Silva, R. *et al.* Biological markers of sex-based differences in major depressive disorder and in antidepressant response. *European Neuropsychopharmacology* vol. 76 89–107 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.07.012> (2023).
17. Malhi, G. S. & Mann, J. J. Depression. *The Lancet* vol. 392 2299–2312 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2) (2018).
18. Baumeister, A. A., Hawkins, M. F. & Uzelac, S. M. The myth of reserpine-induced depression: Role in the historical development of the monoamine hypothesis. *Journal of the History of the Neurosciences* vol. 12 207–220 Preprint at <https://doi.org/10.1076/jhin.12.2.207.15535> (2003).
19. Goodyer, I. M., Herbert, J., Tamplin, A. & Altham, P. M. E. Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. *British Journal of Psychiatry* **177**, 499–504 (2000).
20. Harris, T. O. *et al.* Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. *British Journal of Psychiatry* **177**, 505–510 (2000).
21. Knorr, U., Vinberg, M., Kessing, L. V. & Wetterslev, J. Salivary cortisol in depressed patients versus control persons: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* vol. 35 1275–1286 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2010.04.001> (2010).
22. Keller, J. *et al.* HPA axis in major depression: Cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. *Mol Psychiatry* **22**, 527–536 (2017).

23. Aubry, J. M. CRF system and mood disorders. *J Chem Neuroanat* **54**, 20–24 (2013).
24. Bollen, J., Trick, L., Llewellyn, D. & Dickens, C. The effects of acute inflammation on cognitive functioning and emotional processing in humans: A systematic review of experimental studies. *Journal of Psychosomatic Research* vol. 94 47–55 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.01.002> (2017).
25. Miller, A. H. & Raison, C. L. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nature Reviews Immunology* vol. 16 22–34 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5> (2016).
26. Setiawan, E. *et al.* Role of translocator protein density, a marker of neuroinflammation, in the brain during major depressive episodes. *JAMA Psychiatry* **72**, 268–275 (2015).
27. Leonard, B. E. Inflammation and depression: A causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatrica* vol. 30 1–16 Preprint at <https://doi.org/10.1017/neu.2016.69> (2018).
28. Egeland, M., Zunszain, P. A. & Pariante, C. M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 16 189–200 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrn3855> (2015).
29. Molendijk, M. L. *et al.* Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: Evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry* **19**, 791–800 (2014).
30. Gururajan, A., Clarke, G., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. Molecular biomarkers of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol. 64 101–133 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.011> (2016).
31. Qihan Sun¹, G. L. F. Z. M. D. W. X. Q. L. W. Y. R. C. *Role of Estrogen in Treatment of Female Depression*. www.aging-us.com (2024).
32. Sramek, J. J., Murphy, M. F. & Cutler, N. R. Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression. *Dialogues Clin Neurosci* **18**, 447–457 (2016).
33. Sramek, J. J. & Cutler, N. R. The Impact of gender on antidepressants. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* vol. 8 231–249 Preprint at https://doi.org/10.1007/7854_2010_118 (2011).
34. Weissman, M. M. & Klerman, G. L. *Sex Differences and the Epidemiology of Depression*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/> (1977).
35. Weissman, M. M. *et al.* *Sex Differences in Rates of Depression: Cross-National Perspectives*. *Journal of Affective Disorders* vol. 29 (1993).

36. McElroy, S. L. *et al.* Article Axis I Psychiatric Comorbidity and Its Relationship to Historical Illness Variables in 288 Patients With Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry* **158**, 3 (2001).
37. Lucht, M. *et al.* Gender differences in unipolar depression: A general population survey of adults between age 18 to 64 of German nationality. *J Affect Disord* **77**, 203–211 (2003).
38. Leibenluft, E., Hardin, T. A. & Rosenthal, N. E. *GENDER DIFFERENCES IN SEASONAL AFFECTIVE DISORDER. DEPRESSION* vol. 3 (1995).
39. Penner-Goeke, S. & Binder, E. B. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin Neurosci* **21**, 397–405 (2019).
40. Lima, S., Sousa, N., Patrício, P. & Pinto, L. The underestimated sex: A review on female animal models of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* vol. 133 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.021> (2022).
41. Masi, G. & Brovedani, P. *The Hippocampus, Neurotrophic Factors and Depression Possible Implications for the Pharmacotherapy of Depression. CNS Drugs* vol. 25 (2011).
42. Beurel, E., Toups, M. & Nemeroff, C. B. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* vol. 107 234–256 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002> (2020).
43. Kornstein, S. G. *et al.* *Gender Differences in Chronic Major and Double Depression f g f e h i. Journal of Affective Disorders* vol. 60 www.elsevier.com/locate/jad (2000).
44. Psychiatry, A. J., Frank, E., Carpenter, L. L. & Kupfer, D. J. *Sex Differences in Recurrent Depression: Any That Are Significant?* (1988).
45. Angst, J. & Dobler-Mikola, A. *Do the Diagnostic Criteria Determine the Sex Ratio in Depression? Journal of Affective Disorders* vol. 7 (1984).
46. Williams, J. B. W. *et al.* Gender differences in depression in primary care. *Am J Obstet Gynecol* **173**, 654–659 (1995).
47. Young, M. A., Scheftner, W. A., Fawcett, J. & Klerman, G. L. Gender differences in the clinical features of unipolar major depressive disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* **178**, (1990).
48. Nolen-Hoeksema, S. Gender differences in depression. *Current Directions in Psychological Science* vol. 10 173–176 Preprint at <https://doi.org/10.1111/1467-8721.00142> (2001).
49. McEvoy, K., Osborne, L. M., Nanavati, J. & Payne, J. L. Reproductive Affective Disorders: A Review of the Genetic Evidence for Premenstrual Dysphoric Disorder and Postpartum

- Depression. *Current Psychiatry Reports* vol. 19 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s11920-017-0852-0> (2017).
50. Pereira, D., Pessoa, A. R., Madeira, N., Macedo, A. & Pereira, A. T. Association between premenstrual dysphoric disorder and perinatal depression: a systematic review. *Archives of Women's Mental Health* vol. 25 61–70 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s00737-021-01177-6> (2022).
 51. Willi, J. & Ehlert, U. Assessment of perimenopausal depression: A review. *Journal of Affective Disorders* vol. 249 216–222 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.029> (2019).
 52. Wu, Y. C., Hill, R. A., Gogos, A. & Van Den Buuse, M. Sex differences and the role of estrogen in animal models of schizophrenia: Interaction with BDNF. *Neuroscience* vol. 239 67–83 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.10.024> (2013).
 53. An, X. *et al.* Role of BDNF-mTORC1 Signaling Pathway in Female Depression. *Neural Plasticity* vol. 2021 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2021/6619515> (2021).
 54. Islam, R. M. *et al.* Associations between low sex hormone concentrations and depression in older women: An observational study. *Maturitas* **176**, (2023).
 55. Zsido, R. G., Villringer, A. & Sacher, J. Using position emission tomography to investigate hormone-mediated neurochemical changes across the female lifespan: implications for depression. *International Review of Psychiatry* vol. 29 580–596 Preprint at <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1397607> (2017).
 56. Gazzaley, A. H., Weiland, N. G., McEwen, B. S. & Morrison, J. H. *Differential Regulation of NMDAR1 MRNA and Protein by Estradiol in the Rat Hippocampus.* (1996).
 57. Smith, S. S. & Woolley, C. S. Cellular and molecular effects of steroid hormones on CNS excitability. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* vol. 71 Preprint at https://doi.org/10.3949/ccjm.71.suppl_2.s4 (2004).
 58. Li, M. *et al.* Supraphysiologic doses of 17 β -estradiol aggravate depression-like behaviors in ovariectomized mice possibly via regulating microglial responses and brain glycerophospholipid metabolism. *J Neuroinflammation* **20**, (2023).
 59. Mccombe, P. A., Greer, J. M. & Mackay, I. R. *Sexual Dimorphism in Autoimmune Disease.* *Current Molecular Medicine* vol. 9 (2009).
 60. Sassarini, D. J. Depression in midlife women. *Maturitas* vol. 94 149–154 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.004> (2016).
 61. Engler-Chiurazzi, E. B. *et al.* Estrogen, the Peripheral Immune System and Major Depression – A Reproductive Lifespan Perspective. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* vol. 16 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2022.850623> (2022).

62. Soares, C. N. Menopause and Mood: The Role of Estrogen in Midlife Depression and Beyond. *Psychiatric Clinics of North America* **46**, 463–473 (2023).
63. Seiffe, A., Ramirez, M. F., Barrios, C. D., Albarrán, M. M. & Depino, A. M. Early estradiol exposure masculinizes disease-relevant behaviors in female mice. *European Journal of Neuroscience* **53**, 2483–2499 (2021).
64. Cheng, Y. *et al.* 17 β -estradiol attenuates poststroke depression and increases neurogenesis in female ovariectomized rats. *Biomed Res Int* **2013**, (2013).
65. Toran-Allerand, C. D. Estrogen and the brain: Beyond ER- α , ER- β , and 17 β -estradiol. in *Annals of the New York Academy of Sciences* vol. 1052 136–144 (New York Academy of Sciences, 2005).
66. Fuentes, N. & Silveyra, P. Estrogen receptor signaling mechanisms. *Adv Protein Chem Struct Biol* **116**, 135–170 (2019).
67. Nethrapalli, I. S. *et al.* Estradiol (E2) Elicits Src Phosphorylation in the Mouse Neocortex: The Initial Event in E2 Activation of the MAPK Cascade? <https://academic.oup.com/endo/article/142/12/5145/2988694> (2001).
68. Toran-Allerand, D., Chadwick, D. J. & Goode, J. A. Novel sites and mechanisms of oestrogen action in the brain. *Novartis Foundation Symposium* **230**, 56–73 (2000).
69. Malyala, A., Zhang, C., Bryant, D. N., Kelly, M. J. & Rønnekleiv, O. K. PI3K Signaling Effects in Hypothalamic Neurons Mediated by Estrogen THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY 506:895-911 (2008). *J. Comp. Neurol* **506**, 895–911 (2008).
70. Dinesh Subbamanda, Y. & Bhargava, A. Intercommunication between Voltage-Gated Calcium Channels and Estrogen Receptor/Estrogen Signaling: Insights into Physiological and Pathological Conditions. (2022) doi:10.3390/cells11233850.
71. Shughrue, P. J., Lane, M. V & Merchenthaler, I. Comparative Distribution of Estrogen Receptor-and-mRNA in the Rat Central Nervous System. *J Comp Neurol* **388**, 507–525 (1997).
72. Sharma, H. R. & Thakur, M. K. Correlation of ER α /ER β expression with dendritic and behavioural changes in CUMS mice. *Physiol Behav* **145**, 71–83 (2015).
73. Soares, C. N. & Zitek, ; Brook. *Reproductive Hormone Sensitivity and Risk for Depression across the Female Life Cycle: A Continuum of Vulnerability? J Psychiatry Neurosci* vol. 33 (2008).
74. Xia, C. Y. *et al.* The NLRP3 inflammasome in depression: Potential mechanisms and therapies. *Pharmacological Research* vol. 187 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106625> (2023).

75. Yang, Y. *et al.* Formononetin improves cardiac function and depressive behaviours in myocardial infarction with depression by targeting GSK-3 β to regulate macrophage/microglial polarization. *Phytomedicine* **109**, (2023).
76. Fang, Y. Y. *et al.* Evidence of altered depression and dementia-related proteins in the brains of young rats after ovariectomy. *J Neurochem* **146**, 703–721 (2018).
77. Wu, B. *et al.* Antidepressant activity of ω -3 polyunsaturated fatty acids in ovariectomized rats: Role of neuroinflammation and microglial polarization. *Lipids Health Dis* **19**, (2020).
78. Xu, Y. *et al.* NLRP3 inflammasome activation mediates estrogen deficiency-induced depression- and anxiety-like behavior and hippocampal inflammation in mice. *Brain Behav Immun* **56**, 175–186 (2016).
79. Pan, M. X. *et al.* Sex-dependent effects of GPER activation on neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury. *Brain Behav Immun* **88**, 421–431 (2020).
80. Bai, N. *et al.* G-protein-coupled estrogen receptor activation upregulates interleukin-1 receptor antagonist in the hippocampus after global cerebral ischemia: Implications for neuronal self-defense. *J Neuroinflammation* **17**, (2020).
81. Jiang, X. *et al.* Lipopolysaccharide-induced depression is associated with estrogen receptor- α /SIRT1/NF- κ B signaling pathway in old female mice. *Neurochem Int* **148**, (2021).
82. Zhang, W. yuan, Guo, Y. jin, Wang, K. yi, Chen, L. mu & Jiang, P. Neuroprotective effects of vitamin D and 17 β -estradiol against ovariectomy-induced neuroinflammation and depressive-like state: Role of the AMPK/NF- κ B pathway. *Int Immunopharmacol* **86**, (2020).
83. Jauregui-Huerta, F. *et al.* Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. doi:10.2174/157339510791823790.
84. de Kloet, A. D. & Herman, J. P. Fat-brain connections: Adipocyte glucocorticoid control of stress and metabolism. *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 48 50–57 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2017.10.005> (2018).
85. Sapolsky, R. M., Romero, L. M. & Munck, A. U. *How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? Integrating Permissive, Suppressive, Stimulatory, and Preparative Actions**. <https://academic.oup.com/edrv/article-abstract/21/1/55/2423840> (2000).
86. Dominguez, J. M. *et al.* The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. (2021) doi:10.3389/fnbeh.2020.601939.
87. Aguilera, G. Regulation of pituitary ACTH secretion during chronic stress. *Front Neuroendocrinol* **15**, (1994).

88. Dominguez, J. M. *et al.* The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Development, Programming Actions of Hormones, and Maternal-Fetal Interactions. (2021) doi:10.3389/fnbeh.2020.601939.
89. Herman, J. P., Cullinan, W. E., Herman, J. P. & Cullinan, W. E. *Neurocircuitry of Stress: Central Control of the Hypothalamo-Pituitary-Adrenocortical Axis. Trends Neurosci* vol. 20 (1997).
90. Oyola, M. G. & Handa, R. J. Stress The International Journal on the Biology of Stress Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. (2017) doi:10.1080/10253890.2017.1369523.
91. Ishunina, T. A. & Swaab, D. F. *Vasopressin and Oxytocin Neurons of the Human Supraoptic and Paraventricular Nucleus; Size Changes in Relation to Age and Sex.* <https://academic.oup.com/jcem/article/84/12/4637/2864777> (1999).
92. Le Mevel, J. C., Abitbol, S., Beraud, G. & Maniey, J. *Temporal Changes in Plasma Adrenocorticotropin Concentration after Repeated Neurotropic Stress in Male and Female Rats.* (1979).
93. Figueiredo, H. F., Dolgas, C. M. & Herman, J. P. *Stress Activation of Cortex and Hippocampus Is Modulated by Sex and Stage of Estrus.* <https://academic.oup.com/endo/article/143/7/2534/2989414> (2002).
94. Buttner, M. M. *et al.* Examination of premenstrual symptoms as a risk factor for depression in postpartum women. *Arch Womens Ment Health* **16**, 219–225 (2013).
95. Gołyszny, M., Obuchowicz, E. & Zieliński, M. Neuropeptides as regulators of the hypothalamus-pituitary-gonadal (HPG) axis activity and their putative roles in stress-induced fertility disorders. *Neuropeptides* vol. 91 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.npep.2021.102216> (2022).
96. Calogero, A. E. *et al.* *Glucocorticoids Inhibit Gonadotropin-Releasing Hormone by Acting Directly at the Hypothalamic Level. J. Endocrinol. Invest* vol. 22 (1999).
97. Breen, K. M., Billings, H. J., Wagenmaker, E. R., Wessinger, E. W. & Karsch, F. J. Endocrine Basis for Disruptive Effects of Cortisol on Preovulatory Events. (2005) doi:10.1210/en.2004-1457.
98. Woolley, C. S. & McEwen, B. S. *Roles of Estradiol and Progesterone in Regulation of Hippocampal Dendritic Spine Density During the Estrous Cycle in the Rat. THE JOURNAL OF COMPARATIVE NEUROLOGY* vol. 336 (1993).
99. Cooke, B. M. & Woolley, C. S. Gonadal Hormone Modulation of Dendrites in the Mammalian CNS. (2004) doi:10.1002/neu.20143.

100. Brusco, J. *et al.* Plasma hormonal profiles and dendritic spine density and morphology in the hippocampal CA1 stratum radiatum, evidenced by light microscopy, of virgin and postpartum female rats. *Neurosci Lett* **438**, 346–350 (2008).
101. Duman, R. S., Sanacora, G. & Krystal, J. H. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron* vol. 102 75–90 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013> (2019).
102. Nuss, P. Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation. (2015) doi:10.2147/NDT.S58841.
103. Cui, W. *et al.* Crosstalk Between Inflammation and Glutamate System in Depression: Signaling Pathway and Molecular Biomarkers for Ketamine's Antidepressant Effect. (2035) doi:10.1007/s12035-018-1306-3.
104. Lener, M. S. *et al.* Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. *Biological Psychiatry* vol. 81 886–897 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.005> (2017).
105. Li, X., Johann, S., Rune, G. M. & Bender, R. A. Sex-specific Regulation of Spine Density and Synaptic Proteins by G-protein-coupled Estrogen Receptor (GPER)1 in Developing Hippocampus. *Neuroscience* **472**, 35–50 (2021).
106. Jelks, K. B., Wylie, R., Floyd, C. L., Mcallister, A. K. & Wise, P. Development/Plasticity/Repair Estradiol Targets Synaptic Proteins to Induce Glutamatergic Synapse Formation in Cultured Hippocampal Neurons: Critical Role of Estrogen Receptor. (2007) doi:10.1523/JNEUROSCI.0909-07.2007.
107. Scharfman, H. E. & MacLusky, N. J. Estrogen and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in hippocampus: Complexity of steroid hormone-growth factor interactions in the adult CNS. *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 27 415–435 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2006.09.004> (2006).
108. Jiang, H., Xiao, L., Jin, K. & Shao, B. Estrogen administration attenuates post-stroke depression by enhancing CREB/BDNF/TrkB signaling in the rat hippocampus. *Exp Ther Med* **21**, (2021).
109. Karisetty, B. C., Joshi, P. C., Kumar, A. & Chakravarty, S. Sex differences in the effect of chronic mild stress on mouse prefrontal cortical BDNF levels: A role of major ovarian hormones. *Neuroscience* **356**, 89–101 (2017).
110. Lund, T. D. & Lephart, E. D. *Dietary Soy Phytoestrogens Produce Anxiolytic Effects in the Elevated Plus-Maze*. *Brain Research* vol. 913 www.elsevier.com/locate/bres (2001).

111. Francisco Rodríguez-Landa, J. *et al.* The Phytoestrogen Genistein Produces Similar Effects as 17 β -Estradiol on Anxiety-Like Behavior in Rats at 12 Weeks after Ovariectomy. (2017) doi:10.1155/2017/9073816.
112. Thangavel, P., Puga-Olguín, A., Rodríguez-Landa, J. F., Zepeda, R. C. & Castelazo Ayala, L. molecules Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. (2019) doi:10.3390/molecules24213892.
113. Schmidt, P. J. *et al.* The short-term effects of estradiol, raloxifene, and a phytoestrogen in women with perimenopausal depression HHS Public Access. *Menopause* **28**, 369–383 (2022).
114. Estrada-Camarena, E., López-Rubalcava, C., Vega-Rivera, N., Récamier-Carballo, S. & Fernández-Guasti, A. Antidepressant effects of estrogens: A basic approximation. *Behavioural Pharmacology* vol. 21 451–464 Preprint at <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32833db7e9> (2010).
115. Lupu, D. *et al.* Fluoxetine modulates sex steroid levels in vitro. *Clujul Medical* **90**, 420–424 (2017).
116. Lupu, D. *et al.* Fluoxetine Affects Differentiation of Midbrain Dopaminergic Neurons In Vitro. *MOLECULAR PHARMACOLOGY Mol Pharmacol* **94**, 1220–1231 (2018).
117. Lei, B. *et al.* The proliferation effects of fluoxetine and amitriptyline on human breast cancer cells and the underlying molecular mechanisms. *Environ Toxicol Pharmacol* **83**, (2021).
118. Pop, A., Lupu, D. I., Cherfan, J., Kiss, B. & Loghin, F. Estrogenic/antiestrogenic activity of selected selective serotonin reuptake inhibitors. *Med Pharm Rep* **88**, 381–385 (2015).
119. Berlanga, C. & Flores-Ramos, M. Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *J Affect Disord* **95**, 119–123 (2006).
120. Schneider, L. S. *et al.* Estrogen Replacement and Response to Fluoxetine in a Multicenter Geriatric Depression Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* **5**, 97–106 (1997).
121. Pae, C. U. *et al.* Effectiveness of antidepressant treatments in pre-menopausal versus post-menopausal women: A pilot study on differential effects of sex hormones on antidepressant effects. *Biomedicine and Pharmacotherapy* **63**, 228–235 (2009).
122. Zanardi, R. *et al.* Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in post-menopausal depression. *European Neuropsychopharmacology* **17**, 400–405 (2007).
123. Carretti, N. *et al.* Serum fluctuations of total and free tryptophan levels during the menstrual cycle are related to gonadotrophins and reflect brain serotonin utilization. *20*, 1548–1553 (2005).

124. Moreno, F. A., McGahuey, C. A., Freeman, M. P. & Delgado, P. L. Sex differences in depressive response during monoamine depletions in remitted depressive subjects. *Journal of Clinical Psychiatry* **67**, (2006).
125. Nishizawa, S. et al. Differences between Males and Females in Rates of Serotonin Synthesis in Human Brain (Tryptophan Depletionmajor Depression-Methyl-L-Tryptophanpositron Emission Tomography Imaging). *Medical Sciences* vol. 94 www.pnas.org. (1997).
126. Young, S. N., Gauthier, S., Anderson, G. M. & Purdy, W. C. Tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human cerebrospinal fluid: interrelationships and the influence of age, sex, epilepsy and anticonvulsant drugs. *Neurosurgery, and Psychiatry* **43**, 438–445 (1980).
127. Staley, J. K. et al. Sex Differences in [123 I]-CIT SPECT Measures of Dopamine and Serotonin Transporter Availability in Healthy Smokers and Nonsmokers. (2001) doi:10.1002/syn.1084.
128. Meltzer, C. C. et al. Gender-Specific Aging Effects on the Serotonin 1A Receptor. *Brain Research* vol. 895 www.elsevier.com/locate/bres (2001).
129. Legato, M. J. Gender specific physiology: How real is it? How important is it? in *International Journal of Fertility and Women's Medicine* vol. 42 (1997).
130. Laakso, A. et al. Sex Differences in Striatal Presynaptic Dopamine Synthesis Capacity in Healthy Subjects. (2002).
131. Shimizu, H. & Bray, G. A. Effects of Castration, Estrogen Replacement and Estrus Cycle on Monoamine Metabolism in the Nucleus Accumbens, Measured by Microdialysis. *Brain Research* vol. 621 (1993).
132. Xiao, L. & Becker A-~', J. B. Quantitative Microdialysis Determination of Extracellular Striatal Dopamine Concentration in Male and Female Rats: Effects of Estrous Cycle and Gonadectomy. (1994).
133. Silva, R. C., Maffioletti, E., Gennarelli, M., Baune, B. T. & Minelli, A. Biological correlates of early life stressful events in major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology* vol. 125 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.105103> (2021).
134. Ménard, C., Pfau, M. L., Hodes, G. E. & Russo, S. J. Immune and Neuroendocrine Mechanisms of Stress Vulnerability and Resilience. *Neuropsychopharmacology Reviews* **42**, 62–80 (2017).
135. Rainville, J. R. & Hodes, G. E. Inflaming sex differences in mood disorders. *NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY REVIEWS* (2019) doi:10.1038/s41386-018-0124-7.
136. Klein, S. L. & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. (2016) doi:10.1038/nri.2016.90.

137. Rider, V., Martocchia, A., Cava, A. La & Moulton, V. R. Sex Hormones in Acquired Immunity and Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology* | www.frontiersin.org **9**, 2279 (2018).
138. Dudek, K. A. *et al.* Neurobiology of resilience in depression: immune and vascular insights from human and animal studies. *Eur J Neurosci* **53**, 183–221 (2021).
139. Di Padova, U. & Di Matematica, B. Unusual maintenance of X chromosome inactivation predisposes female lymphocytes for increased expression from the inactive X. 2029–2038 (2016) doi:10.1073/pnas.1520113113.
140. Serafini, G. *et al.* sex Differences in the Peripheral immune system in Patients with Depression. **8**, 16 (2017).
141. Pallavi, P. *et al.* Serum cytokines and anxiety in adolescent depression patients: Gender effect. *Psychiatry Res* **229**, 374–380 (2015).
142. Vogelzangs, N. *et al.* Association of depressive disorders, depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry* **2**, 79 (2012).
143. Ramsey, J. M. *et al.* Sex differences in serum markers of major depressive disorder in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *PLoS One* **11**, (2016).
144. Köhler-Forsberg, O. *et al.* Association between C-reactive protein (CRP) with depression symptom severity and specific depressive symptoms in major depression. *Brain Behav Immun* **62**, 344–350 (2017).
145. Köhler, C. A. *et al.* Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* **135**, 373–387 (2017).
146. Dumais, K. M. & Veenema, A. H. Vasopressin and oxytocin receptor systems in the brain: Sex differences and sex-specific regulation of social behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 40 1–23 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2015.04.003> (2016).
147. Dumais, K. M., Bredewold, R., Mayer, T. E. & Veenema, A. H. Sex differences in oxytocin receptor binding in forebrain regions: Correlations with social interest in brain region- and sex- specific ways. *Horm Behav* **64**, 693–701 (2013).
148. Domes, G. *et al.* Effects of intranasal oxytocin on emotional face processing in women. *Psychoneuroendocrinology* **35**, 83–93 (2010).
149. Lischke, A. *et al.* Oxytocin increases amygdala reactivity to threatening scenes in females. *Psychoneuroendocrinology* **37**, 1431–1438 (2012).
150. Rupp, H. A. *et al.* Amygdala response to negative images in postpartum vs nulliparous women and intranasal oxytocin. *Soc Cogn Affect Neurosci* **9**, 48–54 (2014).

151. Sanwald, S. *et al.* Relation of Promoter Methylation of the Oxytocin Gene to Stressful Life Events and Depression Severity. *Journal of Molecular Neuroscience* **70**, 201–211 (2020).
152. Gerald Gartlehner, 1,2 Gernot Wagner,1 Nina Matyas,1 Viktoria Titscher,1 Judith Greimel,3 Linda Lux,2 Bradley N Gaynes,4 Meera Viswanathan,2 Sheila Patel,2 Kathleen N Lohr2. Pharmacological and non- pharmacological treatments for major depressive disorder: review of systematic reviews. (2017) doi:10.1136/bmjopen-2016-014912.
153. Karasu, B., Üniversitesi, Y., Wang, P., Altshuler, K. Z. & Tasman, A. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision)*. <http://www.appi.org/CustomerService/Pages/Permissions.aspx>. (2000).
154. *Depression in Adults: Treatment and Management NICE Guideline*. www.nice.org.uk/guidance/ng222 (2022).
155. Wimbiscus, M., Kostenko, O. & Malone, D. MAO inhibitors: Risks, benefits, and lore. *Cleve Clin J Med* **77**, 859–882 (2010).
156. Quitkin, F. M. *et al.* *Columbia Atypical Depression A Subgroup of Depressives with Better Response to MAOI than to Tricyclic Antidepressants or Placebo*. *British Journal of Psychiatry* (1993).
157. Davidson, J. & Pelton, S. *Forms of Atypical Depression and Their Response to Antidepressant Drugs*. *Psychiatry Research* vol. 17 (1985).
158. Liebowitz, M. R. *et al.* *Antidepressant Specificity in Atypical Depression*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/> (1988).
159. Krishnan, K. R. *MAOIs Revisited: Their Role in Depressive Disorders*. *J Clin Psychiatry* vol. 68 (2007).
160. Mark Hyman Rapaport, M. D. *Translating the Evidence Into Clinical Practice*. (2007).
161. Pae, C.-U., Tharwani, H., Marks, D. M., Masand, P. S. & Patkar, A. A. *Atypical Depression A Comprehensive Review*. (2009).
162. Stewart, J. W. *et al.* *Social Functioning in Chronic Depression: Effect of 6 Weeks of Antidepressant Treatment*. *Psychiatry Research* vol. 25 (1988).
163. Mcgrath, P. J. *et al.* *A Double-Blind Crossover Trial of Imipramine and Phenelzine for Outpatients With Treatment-Refractory Depression*. *Am J Psychiatry* I vol. 50 (1993).
164. Jonathan R. T. Davidson, M. E. L. G. M. P. S. Z. M. J. E. O. P. An Efficacy Study of Isocarboxazid and Placebo in Depression, and Its Relationship to Depressive Nosology. 120–127 (1988).

165. Razani, J. et al. *The Safety and Efficacy of Combined Amitriptyline and Tranylcypromine Antidepressant Treatment A Controlled Trial*. <http://archpsyc.jamanetwork.com/> (1983).
166. Blackwell, B. et al. *High Blood Pressure*. London, 1955. 15. Schrire, I. *Brit. Med. J.* 1963, *li*, 748. Arenillas, L. *ibid.* Sept vol. 14 (1963).
167. Thase, M. E., Trivedi, M. H. & Rush, A. J. *MAOis in the Contemporary Treatment of Depression*. (1995).
168. Higa-Mcmillan, C. K. et al. Common and Unique Factors Associated with DSM-IV-TR Internalizing Disorders in Children. *J Abnorm Child Psychol* **36**, 1279–1288 (2008).
169. Gordon, M. N. et al. *Oral Versus Transdermal Selegiline: Antidepressant-Like Activity in Rats*. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* vol. 63 (1999).
170. Horwitz, D., Lovenberg, W., Engelman, K. & Sjoerdsma, A. *Monoamine Oxidase Inhibitors, Tyramine, and Cheese*. <http://jama.jamanetwork.com/> (1964).
171. Sullivan, E. A. & Shulman, K. I. *Diet and Monoamine Oxidase Inhibitors: A Re-Examination**. (1984).
172. Lois Jessen, M. P. L. J. K. P. and A. J. A. P. *The Selegiline Transdermal System (Emsam) A Therapeutic Option for the Treatment Of Major Depressive Disorder*. (2008).
173. Patkar, A. A., Pae, C. U. & Masand, P. S. Transdermal selegiline: The new generation of monoamine oxidase inhibitors. *CNS Spectrums* vol. 11 363–375 Preprint at <https://doi.org/10.1017/S1092852900014498> (2006).
174. Alexander Bodkin, J. & Amsterdam, J. D. *Transdermal Selegiline in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study in Outpatients*. *Am J Psychiatry* vol. 159 (2002).
175. Amsterdam, J. D. *A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of the Safety and Efficacy of Selegiline Transdermal System Without Dietary Restrictions in Patients With Major Depressive Disorder*. *J Clin Psychiatry* vol. 64 (2003).
176. Amsterdam, J. D. & Bodkin, J. A. Selegiline transdermal system in the prevention of relapse of major depressive disorder: A 52-week, double-blind, placebo-substitution, parallel-group clinical trial. *J Clin Psychopharmacol* **26**, 579–586 (2006).
177. Alan D. Feiger, M. D. ; K. R. M. D. ; M. A. R. M. D. ; D. L. Z. M. D. ; and D. S. R. M. D. 17601_selegiline-transdermal-system-treatment-major-depressive. (2006).
178. Thase, M. E. *AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL PSYCHOPHARMACOLOGY CORNER Novel Transdermal Delivery Formulation of the Monoamine Oxidase Inhibitor Selegiline Nearing Release for Treatment of Depression*. *J Clin Psychiatry* vol. 67 www.ascpp.org (2006).

179. Lee, K. C. & Chen, J. J. 527 *EXPERT OPINION Transdermal Selegiline for the Treatment of Major Depressive Disorder. Neuropsychiatric Disease and Treatment* vol. 3 (2007).
180. Fiedorowicz, J. G. & Swartz, K. L. *The Role of Monoamine Oxidase Inhibitors in Current Psychiatric Practice.* (2004).
181. DWIGHT L. EVANS, M. M. J. D. M. 3,4 A. D. R. M. 1,2. evans1982.
182. Maurizio Fava, M. D. 18681_weight-gain-antidepressants. (2000).
183. Judith Rabkin, P. M. 1,2 F. Q. M. 1,2 W. H. M. 1,2 E. T. R. 1 A. P. M. M. 1,2. Adverse Reaction to Monoamine Oxidase Inhibitors. (1984).
184. *The Editors Welcome Submissions for Possible Publication in The.* <https://annals.org>.
185. Mikkelsen, N., Damkier, | Per, Sidsel, | & Pedersen, A. Serotonin syndrome-A focused review. (2023) doi:10.1111/bcpt.13912.
186. Harvey Sternbach, M. D. *The Serotonin Syndrome.* (1991).
187. Lauren B. Marangell, M. D. Switching Antidepressants for Treatment-Resistant Major Depression. **62**, 12–17 (2001).
188. Bowden, C. L. & Singh, V. The use of antidepressants in bipolar disorder patients with depression. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* vol. 17 17–25 Preprint at <https://doi.org/10.1517/14656566.2016.1104299> (2016).
189. Mallinger, A. G. *et al. Revisiting the Effectiveness of Standard Antidepressants in Bipolar Disorder: Are Monoamine Oxidase Inhibitors Superior?* (2009).
190. Himmeihoch, J. M., Thase, M. E., Mallinger, A. G. & Houck, P. H. *Tranlycypromine Versus Imipramine in Anergic Bipolar Depression.* (1991).
191. Dopheide, J. A. Recognizing and treating depression in children and adolescents. *Am J Health-Syst Pharm* doi:10.2146/ajhp050264.
192. Tricyclic Antidepressants - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/#article-30600.s2>.
193. Stokes, P. R. A. *et al. Pharmacological Treatment of Mood Disorders and Comorbid Addictions: A Systematic Review and Meta-Analysis Traitement Pharmacologique des Troubles de L'humeur et des D ´ ependances Comorbides: Une Revue Systématique Syst ´ e Systématique et une M ´ eta-Analyse. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* **65**, 749–769 (2020).
194. LiverTox. *Antidepressant Agents.* <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/> (2018).

195. Boaf, A. *et al.* Medications for sleep disturbance in children and adolescents with depression: a survey of Canadian child and adolescent psychiatrists. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* **14**, 10 (2020).
196. Thorneloe, W. F. Psychopharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Journal of the Medical Association of Georgia* vol. 77 825–826 Preprint at <https://doi.org/10.2174/1570159x16666180813155017> (1988).
197. Hillhouse, T. M. & Porter, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* **23**, 1–21 (2015).
198. Richelson, E. Antimuscarinic and other receptor-blocking properties of antidepressants. *Mayo Clin Proc* **58**, (1983).
199. Gillman, P. K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol* **151**, 737–748 (2007).
200. Hiemke. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. (2001) doi:10.1055/s-0031-1286287.
201. Pallanti, S. *et al.* Treatment non-response in OCD : methodological issues and operational definitions. *TRENDS AND PERSPECTIVES International Journal of Neuropsychopharmacology* **5**, 181–191 (2002).
202. Mazda Adli · Christopher Baethge · Andreas Heinz · Nicolas Langlitz · Michael Bauer. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. (2005) doi:10.1007/s00406-005-0579-5.
203. Bérard, A., Zhao, J.-P. & Sheehy, O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. (2016) doi:10.1136/bmjopen-2016.
204. Gentile, S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opinion on Drug Safety* vol. 13 207–225 Preprint at <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.869582> (2014).
205. Gülo, C., Orak, M. & Altuncı, Y. A. Analysis of amitriptyline overdose in emergency medicine. *Emerg Med J* **28**, 296–299 (2011).
206. Trindade, E., Menon, D., Topfer, L.-A. & Coloma, C. *Adverse Effects Associated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants: A Meta-Analysis.* (1998).
207. David, D. J. & Gourion, D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *Encephale* **42**, 553–561 (2016).
208. Fanoë, S. *et al.* Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. **35**, 1306–1315 (2014).

209. Drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitors. Especially with other psychotropics. *Prescrire International* vol. 10 Preprint at (2001).
210. Schipper, P., Vanmolkot, L. & Peeters, F. P. M. L. Combining a classic monoamine oxidase inhibitor with a tricyclic antidepressant in therapy-resistant depression: A case report and literature review. *Tijdschr Psychiatr* **58**, (2016).
211. Dunner, D. L. Combining antidepressants. *Shanghai Arch Psychiatry* **26**, 363–364 (2014).
212. Taylor, D. Selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in combination. Interactions and therapeutic uses. *British Journal of Psychiatry* vol. 167 575–580 Preprint at <https://doi.org/10.1192/bjp.167.5.575> (1995).
213. Lieberman, E. & Stoudemire, A. M. D. *Use of Tricyclic Antidepressants in Patients with Glaucoma Assessment and Appropriate Precautions A II Tricyclic Antidepressants*. (1983).
214. Johannessen Landmark, C., Henning, O. & Johannessen, S. I. Proconvulsant effects of antidepressants — What is the current evidence? *Epilepsy and Behavior* vol. 61 287–291 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.029> (2016).
215. Fitzgerald, K. T. & Bronstein, A. C. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure. *Topics in Companion Animal Medicine* vol. 28 13–17 Preprint at <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2013.03.003> (2013).
216. Thomas, D. E., Lee, J. A. & Hovda, L. R. Retrospective Study Retrospective evaluation of toxicosis from selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: 313 dogs (2005–2010) CNS central nervous system GI gastrointestinal MAO monoamine oxidase MAOI monoamine oxidase inhibitors. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care* **22**, 674–681 (2012).
217. Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L. & Khan, A. Seizure Incidence in Psychopharmacological Clinical Trials: An Analysis of Food and Drug Administration (FDA) Summary Basis of Approval Reports. *Biol Psychiatry* **62**, 345–354 (2007).
218. Hoffman, J. R., McElroy, C. R. & Angeles, L. *Therapy for Dysrhythmia and Hypotension in Tricyclic Antidepressant Overdose*. vol. 134 (1981).
219. Stoner, S. C. *et al.* Antidepressant overdoses and resultant emergency department services: the impact of SSRIs. *Psychopharmacol Bull* **33**, 667–670 (1997).
220. Jean T. Barbey, M. D. , and S. P. R. M. D. SSRI Safety in Overdose. *J Clin Psychiatry* **59**, 42–48 (1998).
221. Richelson, E. Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings* vol. 76 511–527 Preprint at <https://doi.org/10.4065/76.5.511> (2001).

222. Cerrito, F. & Raiteri, M. *SEROTONIN RELEASE IS MODULATED BY PRESYNAPTIC AUTORECEPTORS*. *European Journal of Pharmacology* vol. 57 (1979).
223. Mcisaac, W. M. & Page, I. H. *The Metabolism of Serotonin (5-Hydroxytryptamine) **. (1958).
224. Gary D. Osweiler, D. M. P. D. L. R. H. R. D. M. D. A. G. B. D. J. A. L. D. D. *Blackwell's Five-Minute Consult Companion Animal*. (2011).
225. Rivas-Vazquez, R. A. & Blais, M. A. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Atypical Antidepressants: A Review and Update for Psychologists*. *Professional Psychology: Research and Practice* vol. 28 (1997).
226. Yilmaz, Z. *et al*. Clinical Toxicology Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram Escitalopram causes fewer seizures in human overdose than citalopram Escitalopram causes fewer seizures in overdose. *Clin Toxicol* **48**, 207–212 (2010).
227. Nelson, L. S. *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitor poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology* vol. 45 315–332 Preprint at <https://doi.org/10.1080/15563650701285289> (2007).
228. Snari, V., Xr, E. & -Ayerst, W. *Panel 1: SNaRI, NaSSA, and NaRJ Drug Class Trade Name Manufacturer Approved Uses*. *THE LANCET* • vol. 355 (2000).
229. Bolden-Watson, C. & Rachelson, E. *BLOCKADE BY NEWLY-DEVELOPED ANTIDEPRESSANTS OF BIOGENIC AMINE UPTAKE INTO RAT BRAIN SYNAPTOSOMES*. *L~fe Sciences* vol. 52 (1993).
230. Muth, E. A. *et al*. *ANTIDEPRESSANT BIOCHEMICAL PROFILE OF THE NOVEL BICYCLIC COMPOUND Wy-45,030, AN ETHYL CYCLOHEXANOL DERIVATIVE*. *Biochemical Pharmacology* vol. 35 (1986).
231. Borgherini, G. *et al*. *Efficacy and Tolerability of Venlafaxine in Patients Hospitalized with Moderate to Severe Depression: An Open-Label Pilot Study*. vol. 60 (1999).
232. Arifulla Khan, M. D. 2, L. F. F. MD. 3, and R. R. MD. 4. 38Venlafaxineindepresedoutpatients. (1991).
233. Mbaya, P. Safety and Efficacy of high dose of venlafaxine XL in treatment resistant major depression. *human psychopharmacology Hum Psychopharmacol Clin Exp* **17**, 335–339 (2002).
234. Richard L. Rudolph, M. D. , L. F. F. M. D. , Ph. D. , J. P. F. M. D. , K. R. M. D. , R. E. Ph. D. , and A. T. D. M. D. A Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of Venlafaxine Hydrochloride in the Treatment of Major Depression. **59**, 116–122 (1998).

235. Bm, N., Behnke K, Arup P, Pe, C. & Geisler A. *A Comparison of Fluoxetine and Imipramine in the Treatment of Outpatients with Major-Depressive Disorder. Acta Psychiatr Scand* vol. 87 (1993).
236. G.E. Clerc. A double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in patients hospitalized for major depression and melancholia. **9**, 139–143 (1994).
237. Diericki, M., Ravizza, L., Realin, R. & Martin, A. *ADO-BLIND COMPARISON OF VENLAFAXINE AND FLUOXETINE FOR TREATMENT OF MAJOR DEPRESSION IN OUTPATIENTS*. vol. 20 (1998).
238. Jorge Costa e Silva, M. D. Randomized, Double-Blind Comparison of Venlafaxine and Fluoxetine in Outpatients With Major Depression. (1998).
239. J. Mendelwicz. Pharmacologic profile and efficacy of venlafaxine. (1995).
240. Fda. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. www.fda.gov/medwatch.
241. Bymaster, F. P., Lee, T. C., Knadler, M. P., Detke, M. J. & Iyengar, S. *The Dual Transporter Inhibitor Duloxetine: A Review of Its Preclinical Pharmacology, Pharmacokinetic Profile, and Clinical Results in Depression. Current Pharmaceutical Design* vol. 11 (2005).
242. Wong, D. T. et al. *LY248686, A New Inhibitor of Serotonin and Norepinephrine Uptake. NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY* vol. 8 (1993).
243. Bymaster, F. P. et al. *Comparative Affinity of Duloxetine and Venlafaxine for Serotonin and Norepinephrine Transporters in Vitro and in Vivo, Human Serotonin Receptor Subtypes, and Other Neuronal Receptors. Neuropsychopharmacology* vol. 25 www.acnp.org/citations/ (2001).
244. Turcotte, J. E., Debonnel, G., De Montigny, C., Hébert, C. & Blier, P. *Assessment of the Serotonin and Norepinephrine Reuptake Blocking Properties of Duloxetine in Healthy Subjects. Neuropsychopharmacology* vol. 24 (2001).
245. Chalon, S. A. et al. Duloxetine Increases Serotonin and Norepinephrine Availability in Healthy Subjects: A Double-Blind, Controlled Study. *Neuropsychopharmacology* **28**, 1685–1693 (2003).
246. Vincent, S. et al. Clinical Assessment of Norepinephrine Transporter Blockade Through Biochemical and Pharmacological Profiles. *Circulation* **109**, 3202–3207 (2004).
247. Thase, M. E. et al. Cardiovascular profile of duloxetine, a dual reuptake inhibitor of serotonin and norepinephrine. *J Clin Psychopharmacol* **25**, 132–140 (2005).
248. Sharma, A., Goldberg, M. J. & Cerimele, B. J. Pharmacokinetics and safety of duloxetine, a dual-serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor. *J Clin Pharmacol* **40**, 161–167 (2000).
249. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. www.fda.gov/medwatch.

250. Lantz, R. J. *et al.* *METABOLISM, EXCRETION, AND PHARMACOKINETICS OF DULOXETINE IN HEALTHY HUMAN SUBJECTS.* (2003).
251. Skinner, M. H. *et al.* Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P4502D6 in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **73**, 170–177 (2003).
252. CHMP. *ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS.*
253. Preskorn, S. H. *et al.* Comparison of Duloxetine, Escitalopram, and Sertraline Effects on Cytochrome P450 2D6 Function in Healthy Volunteers. *J Clin Psychopharmacol* **27**, (2007).
254. *YENTREVE® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Duloxetine (as Hydrochloride).*
255. Detke, M. J., Lu, Y., Goldstein, D. J., Hayes, J. R. & Demitrack, M. A. Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* **63**, (2002).
256. Detke, M. J., Lu, Y., Goldstein, D. J., Mcnamara, R. K. & Demitrack, M. A. *Duloxetine 60 Mg Once Daily Dosing versus Placebo in the Acute Treatment of Major Depression.* www.elsevier.com/locate/jpsychires.
257. Goldstein, D. J., Mallinckrodt, C., Lu, Y. & Demitrack, M. A. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: A double-blind clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry* **63**, (2002).
258. Goldstein, D. J. *et al.* Duloxetine in the treatment of depression: A double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol* **24**, 389–399 (2004).
259. Detke, M. J. *et al.* Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: A placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Neuropsychopharmacology* **14**, 457–470 (2004).
260. Perahia, D. G. S., Wang, F., Mallinckrodt, C. H., Walker, D. J. & Detke, M. J. Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a placebo- and paroxetine-controlled trial. *European Psychiatry* **21**, 367–378 (2006).
261. Brannan, S. K. *et al.* Duloxetine 60 mg once-daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* **39**, 43–53 (2005).
262. Nierenberg, A. A. *et al.* Duloxetine versus escitalopram and placebo in the treatment of patients with major depressive disorder: Onset of antidepressant action, a non-inferiority study. in *Current Medical Research and Opinion* vol. 23 401–416 (2007).

263. Raskin, J. *et al.* Article Efficacy of Duloxetine on Cognition, Depression, and Pain in Elderly Patients With Major Depressive Disorder: An 8-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry* vol. 164 (2007).
264. Brecht, S. *et al.* Efficacy of duloxetine in the treatment of unspecific pain associated with depression. *European Psychiatry* **22**, S225 (2007).
265. Clinical Study Summary: Study F1J-MC-HMAT Study Group A. *Eli Lilly and Company* (2004).
266. Eli Lilly and Company. *Clinical Study Summary: Study F1J-MC-HMAT Study B.* (2004).
267. Khan, A. *et al.* Double-Blind Comparison of Escitalopram and Duloxetine in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Drug Invest* vol. 27 (2007).
268. Wade, A. G., Gembert, K. & Florea, I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* **23**, 1605–1614 (2007).
269. Perahia, D. G. S. *et al.* A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res* **42**, 22–34 (2008).
270. Perahia, D. G. *et al.* Duloxetine in the prevention of relapse of major depressive disorder: Double-blind placebo-controlled study. *British Journal of Psychiatry* **188**, 346–353 (2006).
271. Fava, M. *et al.* Management of depression relapse: Re-initiation of duloxetine treatment or dose increase. *J Psychiatr Res* **40**, 328–336 (2006).
272. Hudson, J. I. *et al.* Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: Analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Human Psychopharmacology* vol. 20 327–341 Preprint at <https://doi.org/10.1002/hup.696> (2005).
273. Perahia, D. G., Kajdasz, D. K., Desai, D. & Haddad, P. M. Symptoms following abrupt discontinuation of duloxetine treatment in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* **89**, 207–212 (2005).
274. Frampton, J. E. & Plosker, G. L. *ADIS DRUG EVALUATION Duloxetine A Review of Its Use in the Treatment of Major Depressive Disorder.* *CNS Drugs* vol. 21 (2007).
275. Riva, M. *et al.* Effect of reboxetine, a new antidepressant drug, on the central noradrenergic system: Behavioural and biochemical studies. *Journal of Drug Development* **1**, (1989).
276. Montgomery, S. A. Reboxetine: Additional benefits to the depressed patient. in *Journal of Psychopharmacology* vol. 11 (1997).

277. Massana, J. Reboxetine versus fluoxetine: An overview of efficacy and tolerability. *Journal of Clinical Psychiatry* vol. 59 Preprint at (1998).
278. Versiani, M., Gaszner, P. & Arnaud-Castiglioni, R. *Reboxetine, a Unique Selective NRI, Prevents Relapse and Recurrence in Long-Term Treatment of Major Depressive Disorder. J Clin Psychiatry* vol. 60 (1999).
279. Mucci, M. Reboxetine: A review of antidepressant tolerability. in *Journal of Psychopharmacology* vol. 11 (1997).
280. Herman, B. D., Fleishaker, J. C. & Brown, M. T. Ketoconazole inhibits the clearance of the enantiomers of the antidepressant reboxetine in humans. *Clin Pharmacol Ther* **66**, 374–379 (1999).
281. De Boer, T. H. et al. *NEUROCHEMICAL AND AUTONOMIC PHARMACOLOGICAL PROFILES OF THE 6-AZA-ANALOGUE OF MIANSERIN, ORG 3770 AND ITS ENANTIOMERS. Neuropharmacology* vol. 27 (1988).
282. Kasper, S. Clinical efficacy of mirtazapine: A review of meta-analyses of pooled data. *Int Clin Psychopharmacol* **10**, (1995).
283. Kasper, S., Praschak-Rieder, N., Tauscher, J. & Wolf, R. *RISK-BENEFIT ASSESSMENT A Risk-Benefit Assessment of Mirtazapine in the Treatment of Depression. Drug Safety* vol. 17 (1997).
284. Fawcett, J. & Barkin, R. L. *Review of the Results from Clinical Studies on the Efficacy, Safety and Tolerability of Mirtazapine for the Treatment of Patients with Major Depression. Journal of Affective Disorders* vol. 51 (1998).
285. Claghorn, J. L. & Lesem, M. D. *AFFECTIVE DISORDERS A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Org 3770 in Depressed Outpatients. Journal of Affective Disorders* vol. 34 (1995).
286. Bremner, J. D. A double-blind comparison of Org 3770, amitriptyline, and placebo in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **56**, (1995).
287. Smith, W. T., Glaudin, V., Panagides, J. & Gilvary, E. Mirtazapine vs. amitriptyline vs. placebo in the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* **26**, (1990).
288. Wheatley, D. P. et al. Mirtazapine: Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* **59**, (1998).
289. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. www.fda.gov/medwatch.
290. Montgomery, S. A. Safety of mirtazapine: A review. *Int Clin Psychopharmacol* **10**, (1995).

291. Davis, R. & Wilde, M. I. Mirtazapine : A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in the Management of Major Depression. *CNS Drugs* **5**, 389–402 (1996).
292. Kuitunen, T. Drug and Ethanol Effects on the Clinical Test for Drunkenness: Single Doses of Ethanol, Hypnotic Drugs and Antidepressant Drugs. *Pharmacol Toxicol* **75**, 91–98 (1994).
293. Sitsen, J. M. A. & Zivkov, M. *Mirtazapine Clinical Profile*. *eNS Drugs* vol. 4 (1995).
294. Fagiolini, A., Comandini, A., Mario, •, Dell’osso, C. & Kasper, S. Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. (2012) doi:10.1007/s40263-012-0010-5.
295. Brogden, R. N., Heel, R. C., Speight, T. M. & Avery, G. S. *Evaluations on New Drugs Trazodone: A Review of Its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Depression and Anxiety*. *Drugs* vol. 21 (1981).
296. Stahl, S. M. Mechanism of action of trazodone: A multifunctional drug. *CNS Spectrums* vol. 14 536–546 Preprint at <https://doi.org/10.1017/S1092852900024020> (2009).
297. Feighner, J. P. & Boyer, W. F. *Overview of USA Controlled Trials of Trazodone in Clinical Depression*.
298. Extended-release trazodone (Oleptro) for depression. *The Medical letter on drugs and therapeutics* vol. 52 Preprint at (2010).
299. Bossini, L., Casolaro, I., Koukouna, D., Cecchini, F. & Fagiolini, A. Off-label uses of trazodone: A review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* vol. 13 Preprint at <https://doi.org/10.1517/14656566.2012.699523> (2012).
300. Thase, M. E. *Evaluating Antidepressant Therapies: Remission as the Optimal Outcome*. *J Clin Psychiatry* vol. 64 (2003).
301. Papakostas, G. I. & Fava, M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5HT)-2 receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *European Psychiatry* **22**, 444–447 (2007).
302. Gelenberg, A. J. *et al. PRACTICE GUIDELINE FOR THE Treatment of Patients With Major Depressive Disorder Third Edition WORK GROUP ON MAJOR DEPRESSIVE DISORDER*. http://www.psychiatryonline.com/pracGuide/pracGuideTopic_7.aspx. (2010).
303. Altamura AC, Mauri MC, Rudas N, et al. Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin, and amitriptyline in elderly subjects with major depression: a controlled multicenter trial. *Clin Neuropharmacol*. 1989;12(Suppl 1):S25–33 (S4–7).
304. Ather, S. A., Ankier, S. I. & Middleton, R. S. W. A double-blind evaluation of trazodone in the treatment of depression in the elderly. *British Journal of Clinical Practice* **39**, (1985).

305. Gerner, R., Estabrook, W., Steuer, J. & Jarvik, L. Treatment of geriatric depression with trazodone, imipramine, and placebo: A double-blind study. *Journal of Clinical Psychiatry* **41**, (1980).
306. Gartlehner, G. *et al. Comparative Benefits and Harms of Second-Generation Antidepressants: Background Paper for the American College of Physicians.* www.annals.org (2008).
307. Falk, W. E. *et al. Fluoxetine Versus Trazodone in Depressed Geriatric Patients.*
308. L Moon, C. A., Laws, B. D., Stott, P. & Hayes, G. *Efficacy and Tolerability of Controlled-Release Trazodone in Depression: A Large Multi-Centre Study in General Practice.* *Current Medical Research and Opinion* vol. 12 (1990).
309. Agnolia, A., De Gregoriob, M. & Dionisiob, A. *Trazodone, a Review of Clinical Literature and Personal Experience.* *Psychopathology* vol. 17 (1984).
310. Haria, M., Fitton, A., Mctavish, D. & Bayer, ; A. *Trazodone A Review of Its Pharmacology, Therapeutic Use in Depression and Therapeutic Potential in Other Disorders.* *Drugs & Aging* vol. 4 (1994).
311. Glassman, A. H. The newer antidepressant drugs and their cardiovascular effects. *Psychopharmacol Bull* **20**, (1984).
312. De Meester, A., Carbutti, G., Gabriel, L. & Jacques, J. M. Fatal overdose with trazodone: Case report and literature review. *Acta Clin Belg* **56**, (2001).
313. Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco (ACRAF SpA). Trittico (trazodone hydrochloride) 75 mg and 150 mg prolonged release tablets: summary of the product character.
314. Eison, A. S., Eison, M. S., Torrente, J. R., Wright, R. N. & Yocca, F. D. Nefazodone: Preclinical pharmacology of a new antidepressant. in *Psychopharmacology Bulletin* vol. 26 (1990).
315. Bolden-Watson, C. & Richelson, E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* **52**, (1993).
316. Fontaine, R. *et al.* A double-blind comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **55**, (1994).
317. Mendels, J. *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial of two dose ranges of nefazodone in the treatment of depressed outpatients. *Journal of Clinical Psychiatry* **56**, 30–36 (1995).
318. Rickels, K., Schweizer, E., Clary, C., Fox, I. & Weise, C. Nefazodone and imipramine in major depression: A placebo-controlled trial. *British Journal of Psychiatry* **164**, 802–805 (1994).

319. Cohn, C. K. *et al.* Responders to antidepressant drug treatment: A study comparing nefazodone, imipramine, and placebo in patients with major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **57**, 15–18 (1996).
320. Feighner, J. P., Pambakian, R., Fowler, R. C., Boyer, W. F. & D'Amico, M. F. A comparison of nefazodone, imipramine, and placebo in patients with moderate to severe depression. *Psychopharmacol Bull* **25**, (1989).
321. Baldwin, D. S. *et al.* A multicenter double-blind comparison of nefazodone and paroxetine in the treatment of outpatients with moderate-to-severe depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **57**, (1996).
322. Feiger, A., Kiev, A., Shrivastava, R. K., Wisselink, P. G. & Wilcox, C. S. Nefazodone versus sertraline in outpatients with major depression: Focus on efficacy, tolerability, and effects on sexual function and satisfaction. *Journal of Clinical Psychiatry* **57**, 53–62 (1996).
323. Gillin, J. C., Rapaport, M., Erman, M. K., Winokur, A. & Alcala, B. J. A comparison of nefazodone and fluoxetine on mood and on objective, subjective and clinician-rated measures of sleep in depressed patients: A double-blind, 8-week clinical trial. *Journal of Clinical Psychiatry* **58**, (1997).
324. Ansseau, M. *et al.* *Controlled Comparison of Nefazodone and Amitriptyline in Major Depressive Inpatients*. *Psychopharmacology* vol. 1 (1994).
325. Feighner, J. *et al.* A double-blind placebo-controlled trial of nefazodone in the treatment of patients hospitalized for major depression. *Journal of Clinical Psychiatry* **59**, (1998).
326. Feiger, A. D. *et al.* Double-blind, placebo-substitution study of nefazodone in the prevention of relapse during continuation treatment of outpatients with major depression. *Int Clin Psychopharmacol* **14**, (1999).
327. Robinson, D. S. *et al.* The safety profile of nefazodone. *Journal of Clinical Psychiatry* **57**, (1996).
328. John Zajecka, M. D. ; G. W. M. R. N. , Ph. D. , C. S. ; and K. M. L. Pharm. D. , B. C. P. P. Antidepressant Dosing and Switching Guidelines: Focus on Nefazodone. *J Clin Psychiatry* **63**, 42–47 (2006).
329. Davis, R. *et al.* *ADIS DRUG EVALUATION A Review of Its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Major Depression*. *Drugs* vol. 53 (1997).
330. Owen, J. R. & Nemeroff, C. B. New antidepressants and the cytochrome P450 system: Focus on venlafaxine, nefazodone, and mirtazapine. *Depress Anxiety* **7**, 24–32 (1998).
331. Kroboth, P. D. *et al.* Coadministration of nefazodone and benzodiazepines: I. Pharmacodynamic assessment. *J Clin Psychopharmacol* **15**, (1995).

332. Greene, D. S., Salazar, D. E., Dockens, R. C., Kroboth, P. & Barbhaiya, R. H. Coadministration of nefazodone and benzodiazepines: IV. A pharmacokinetic interaction study with lorazepam. *J Clin Psychopharmacol* **15**, (1995).
333. Clark, A. *et al.* Bupropion Mediated Effects on Depression, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Smoking Cessation. *Health Psychol Res* **11**, 2023 (2023).
334. Fava, M. *et al.* *Bupropion HCl: 15 Years of Clinical Experience Prim Care Companion. J Clin Psychiatry* vol. 7 (2005).
335. Stahl, S. M. *et al.* *PHYSICIANS POSTGRADUATE PRESS, INC. A Review of the Neuropharmacology of Bupropion, a Dual Norepinephrine and Dopamine Reuptake Inhibitor. Prim Care Companion J Clin Psychiatry* vol. 6 (2004).
336. Shalabi, A. R., Walther, D., Baumann, M. H. & Glennon, R. A. Deconstructed Analogues of Bupropion Reveal Structural Requirements for Transporter Inhibition versus Substrate-Induced Neurotransmitter Release. *ACS Chem Neurosci* **8**, 1397–1403 (2017).
337. Ferry, L. & Johnston, J. EFFICACY AND SAFETY OF BUPROPION SR FOR SMOKING CESSATION: DATA FROM CLINICAL TRIALS AND FIVE YEARS OF POSTMARKETING EXPERIENCE. *Int J Clin Pract* **57**, 224–230 (2003).
338. Gardner, E. A. Effects of bupropion on weight in patients intolerant to previous antidepressants. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental* vol. 35 Preprint at (1984).
339. Wender, P. H. & Reimherr, F. W. Bupropion treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in adults. *American Journal of Psychiatry* **147**, (1990).
340. Henssler, J., Alexander, D., Schwarzer, G., Bschor, T. & Baethge, C. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression A Systematic Review and Meta-analysis Supplemental content. *JAMA Psychiatry* **79**, 300–312 (2022).
341. Tabuteau, H., Jones, A., Anderson, A., Jacobson, M. & Iosifescu, D. V. Effect of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in Major Depressive Disorder: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Am J Psychiatry* **179**, 490–499 (2022).
342. Kishi, T. *et al.* SYSTEMATIC REVIEW Antidepressants for the treatment of adults with major depressive disorder in the maintenance phase: a systematic review and network meta-analysis. doi:10.1038/s41380-022-01824-z.
343. Weihs, K. L. *et al.* *Continuation Phase Treatment with Bupropion SR Effectively Decreases the Risk for Relapse of Depression.* (2002).
344. Schroeder, D. H. Metabolism and kinetics of bupropion. *Journal of Clinical Psychiatry* **44**, (1983).

345. Hesse, L. M. *et al.* CYP2B6 MEDIATES THE IN VITRO HYDROXYLATION OF BUPROPION: POTENTIAL DRUG INTERACTIONS WITH OTHER ANTIDEPRESSANTS. (2000).
346. Faucette, S. R., Hawke, R. L., Shord, S. S., Lecluyse, E. L. & Lindley, C. M. EVALUATION OF THE CONTRIBUTION OF CYTOCHROME P450 3A4 TO HUMAN LIVER MICROSOMAL BUPROPION HYDROXYLATION. *Clin Pharmacol Ther* vol. 67 <http://dmd.aspetjournals.org> (2000).
347. Faucette, S. R. *et al.* VALIDATION OF BUPROPION HYDROXYLATION AS A SELECTIVE MARKER OF HUMAN CYTOCHROME P450 2B6 CATALYTIC ACTIVITY. (2000).
348. Sager, J. E. *et al.* Identification and Structural Characterization of Three New Metabolites of Bupropion in Humans. *ACS Med Chem Lett* **7**, 791–796 (2016).
349. Kirchheiner, J. *et al.* Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. doi:10.1097/01.fpc.0000054125.14659.d0.
350. Connarn, J. N. *et al.* Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Bupropion in Three Different Formulations with Different Release Kinetics in Healthy Human Volunteers. (2017) doi:10.1208/s12248-017-0102-8.
351. Jefferson, J. W., Pradko, J. F. & Muir, K. T. *Bupropion for Major Depressive Disorder: Pharmacokinetic and Formulation Considerations.* *Clinical Therapeutics* vol. 27 (2005).
352. Wang, X. *et al.* Simultaneous quantitative determination of bupropion and its three major metabolites in human umbilical cord plasma and placental tissue using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal* **70**, 320–329 (2012).
353. Shin, J., Hills, N. K. & Finley, P. R. Combining Antidepressants with β -Blockers: Evidence of a Clinically Significant CYP2D6 Drug Interaction. *Pharmacotherapy* **40**, 507–516 (2020).
354. Dahl, M. L. *et al.* CYP2D6-inhibiting drugs and risk of fall injuries after newly initiated antidepressant and antipsychotic therapy in a Swedish, register-based case-crossover study. *Sci Rep* **11**, (2021).
355. Aubin, H.-J. *Tolerability and Safety of Sustained-Release Bupropion in the Management of Smoking Cessation.*
356. Pesola, G. R. & Avasarala, J. *Original Contributions BUPROPION SEIZURE PROPORTION AMONG NEW-ONSET GENERALIZED SEIZURES AND DRUG RELATED SEIZURES PRESENTING TO AN EMERGENCY DEPARTMENT.* (2002).
357. Beyens, M.-N., Guy, C., Mounier, G., Laporte, S. & Ollagnier, M. *Serious Adverse Reactions of Bupropion for Smoking Cessation Analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004.* *Drug Safety* vol. 31 (2008).

358. Shepherd, G., Velez, L. I. & Keyes, D. C. Intentional bupropion overdoses. *Journal of Emergency Medicine* **27**, 147–151 (2004).
359. Munhoz, R. P. Serotonin syndrome induced by a combination of bupropion and SSRIs. *Clin Neuropharmacol* **27**, (2004).
360. Thorpe, E. L., Pizon, A. F., Lynch, M. J. & Boyer, J. Bupropion Induced Serotonin Syndrome: A Case Report. *Journal of Medical Toxicology* **6**, 168–171 (2010).
361. Sidlak, A. M., Koivisto, K. O., Marino, R. T. & Abesamis, M. G. Serotonin toxicity from isolated bupropion overdoses. *Clin Toxicol* **58**, 1347–1349 (2020).
362. Caillier, B. *et al.* QRS widening and QT prolongation under bupropion: A unique cardiac electrophysiological profile. *Fundam Clin Pharmacol* **26**, 599–608 (2012).
363. Baethge, C. *et al.* Dose effects of tricyclic antidepressants in the treatment of acute depression – A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Journal of Affective Disorders* vol. 307 191–198 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.03.075> (2022).
364. Cipriani, A. *et al.* Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet* **391**, 1357–1366 (2018).
365. Bauer, M. *et al.* 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 Journal of Biological Psychiatry* **14**, 334–385 (2013).
366. Macqueen, G. *et al.* Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Failed Antidepressant Treatment Response in Major Depressive Disorder, Dysthymia, and Subthreshold Depression in Adults. *Canadian Journal of Psychiatry* vol. 62 11–23 Preprint at <https://doi.org/10.1177/0706743716664885> (2017).
367. Deisenhammer, E. A. *et al.* Intravenous versus oral administration of amitriptyline in patients with major depression. *J Clin Psychopharmacol* **20**, (2000).
368. Simpson, G. M., Lee, J. H., Cuculic, Z. & Kellner, R. Two Dosages of Imipramine in Hospitalized Endogenous and Neurotic Depressives. *Arch Gen Psychiatry* **33**, (1976).
369. Watt, D. C., Crammer, J. L. & Elkes, A. Metabolism, anticholinergic effects, and therapeutic outcome of desmethylimipramine in depressive illness. *Psychol Med* **2**, (1972).
370. Danish University Antidepressant Group (DUAG). Clomipramine dose-effect study in patients with depression: Clinical end points and pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* **66**, 152–165 (1999).

371. Furukawa, T. A., McGuire, H. & Barbui, C. Low dosage tricyclic antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2003) doi:10.1002/14651858.cd003197.
372. Braun, C. *et al.* In search of a dose–response relationship in SSRIs—a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* vol. 142 430–442 Preprint at <https://doi.org/10.1111/acps.13235> (2020).
373. Rink, L. *et al.* Dose-response relationship in selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychotherapy and Psychosomatics* vol. 91 84–93 Preprint at <https://doi.org/10.1159/000520554> (2022).
374. Jakobsen, J. C. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors versus placebo in patients with major depressive disorder. A systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis. *BMC Psychiatry* **17**, (2017).
375. Wilson, K., Mottram, P. G., Sivananthan, A. & Nightingale, A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2001) doi:10.1002/14651858.cd000561.
376. Jakobsen, J. C., Wetterslev, J., Winkel, P., Lange, T. & Gluud, C. Thresholds for statistical and clinical significance in systematic reviews with meta-analytic methods. *BMC Med Res Methodol* **14**, (2014).
377. Moncrieff, J., Wessely, S. & Hardy, R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2017 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003012.pub2> (2004).
378. Christian Jakobsen, J. *et al.* PROSPERO International Prospective Register of Systematic Reviews The Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors versus No Intervention, Placebo, or ‘active’ Placebo in Patients with Major Depressive Disorder. A Systematic Review of Randomised Clinical Trials with Meta-Analyses and Trial Sequential Analyses. Citation. https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?ID=CRD42013004420.
379. Bose, A., Li, D. & Gandhi, C. Escitalopram in the acute treatment of depressed patients aged 60 years or older. *American Journal of Geriatric Psychiatry* **16**, (2008).
380. Pettinati, H. M. *et al.* A double-blind, placebo-controlled trial combining sertraline and naltrexone for treating co-occurring depression and alcohol dependence. *American Journal of Psychiatry* **167**, 668–675 (2010).
381. Mancino, M. J. *et al.* Clinical efficacy of sertraline alone and augmented with gabapentin in recently abstinent cocaine-dependent patients with depressive symptoms. *J Clin Psychopharmacol* **34**, 234–239 (2014).

382. Tollefson, G. D. & Holman, S. L. Analysis of the hamilton depression rating scale factors from a double-blind, placebo-controlled trial of fluoxetine in geriatric major depression. *Int Clin Psychopharmacol* **8**, (1993).
383. Kasper, S., Ebert, B., Larsen, K. & Tonnoir, B. Combining escitalopram with gaboxadol provides no additional benefit in the treatment of patients with severe major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **15**, 715–725 (2012).
384. Barber, J. P., Barrett, M. S., Gallop, R., Rynn, M. A. & Rickels, K. Short-term dynamic psychotherapy versus pharmacotherapy for major depressive disorder: A randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry* **73**, 66–73 (2012).
385. Schneider, L. S. *et al.* An 8-Week Multicenter, Parallel-Group, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sertraline in Elderly Outpatients With Major Depression. *Am J Psychiatry* vol. 160 <http://ajp.psychiatryonline.org> (2003).
386. Rapaport, M. H. *et al.* Low Doses of Controlled-Release Paroxetine in the Treatment of Late-Life Depression: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry* vol. 70 (2009).
387. Gibbons, R. D., Hur, K., Brown, C. H., Davis, J. M. & Mann, J. J. Benefits from antidepressants: Synthesis of 6-week patient-level outcomes from double-blind placebo-controlled randomized trials of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* **69**, 572–579 (2012).
388. Savović, J. *et al.* Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised controlled trials: Combined analysis of meta-epidemiological studies. *Health Technol Assess (Rockv)* **16**, 1–81 (2012).
389. Irving Kirsch^{1*}, B. J. D. T. B. H.-M. A. S. T. J. M. B. T. J. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Med* **12**, (2008).
390. Undurraga, J. & Baldessarini, R. J. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: Thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology* vol. 37 851–864 Preprint at <https://doi.org/10.1038/npp.2011.306> (2012).
391. Papakostas, G. I., Nelson, J. C., Kasper, S. & Möller, H. J. A meta-analysis of clinical trials comparing reboxetine, a norepinephrine reuptake inhibitor, with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *European Neuropsychopharmacology* **18**, 122–127 (2008).
392. Andreoli, V., Caillard, V., Deo, R. S., Rybakowski, J. K. & Versiani, M. Reboxetine, a New Noradrenaline Selective Antidepressant, Is at Least as Effective as Fluoxetine in the Treatment of Depression. *J Clin Psychopharmacol* **22**, (2002).

393. Massana, J., Möller, H. J., Burrows, G. D. & Montenegro, R. M. Reboxetine: A double-blind comparison with fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* **14**, (1999).
394. Clayton, A. H. *et al.* Lack of sexual dysfunction with the selective noradrenaline reuptake inhibitor reboxetine during treatment for major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* **18**, (2003).
395. Vis, P. M. J., Van Baardewijk, M. & Einarson, T. R. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Annals of Pharmacotherapy* **39**, 1798–1807 (2005).
396. Bradley, R. H., Barkin, R. L., Jerome, J., DeYoung, K. & Dodge, C. W. Efficacy of venlafaxine for the long term treatment of chronic pain with associated major depressive disorder. *Am J Ther* **10**, (2003).
397. Papakostas, G. I., Homberger, C. H. & Fava, M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *Journal of Psychopharmacology* **22**, 843–848 (2008).
398. David P. Wheatley, M. D. ; M. van M. M. D. ; L. T. M. D. ; C. M. E. K. M. D. ; and the M.-F. S. G. Mirtazapine: Efficacy and Tolerability in Comparison With Fluoxetine in Patients With Moderate to Severe Major Depressive Disorder. (1998).
399. MICHAEL E. THASE, A. R. E. and R. L. R. Remission rates during treatment with venlafaxine to or selective serotonin reuptake inhibitors. *BRITISH JOURNAL OF PSYCHIATRY* (2001) doi:10.1192/bjp.178.3.234.
400. Frederic M. Quitkin, M. D. ; B. P. T. M. Phil. ; and C. K. M. D. *Does Mirtazapine Have a Faster Onset Than SSRIs?* (2001).
401. Chouinard, G. Bupropion and amitriptyline in the treatment of depressed patients. *Journal of Clinical Psychiatry* **44**, (1983).
402. Thase, M. E. *et al.* *Remission Rates Following Antidepressant Therapy With Bupropion or Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Meta-Analysis of Original Data From 7 Randomized Controlled Trials. Antidepressant Therapy With Bupropion or SSRIs J Clin Psychiatry* vol. 66 (2005).
403. Karen L. Weihs, M. D. ; E. C. S. Jr. , M. D. ; S. R. B. Pharm. D. ; T. L. H. B. A. ; R. M. J. D. Ph. D. ; and J. A. A. M. D. Bupropion Sustained Release Versus Paroxetine for the Treatment of Depression in the Elderly. *J Clin Psychiatry* (2000).
404. Hamilton, M. A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* **56** (1960) doi:10.1136/jnnp.23.1.56.

405. Richard J. Kavoussi, M. D. , R. T. S. M. D. , A. R. H. Ph. D. , J. A. A. M. D. , and J. A. J. Pharm. D. Double-Blind Comparison of Bupropion Sustained Release and Sertraline in Depressed Outpatients. *J Clin Psychiatry* (1997).
406. Crismon, M. L. *et al.* *The Texas Medication Algorithm Project: Report of the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder and the Texas Consensus Conference Panel on Medication Treatment of Major Depressive Disorder.* *J Clin Psychiatry* vol. 60 (1999).
407. Haykal, R. F. & Akiskal, H. S. The long-term outcome of dysthymia in private practice: Clinical features, temperament, and the art of management. *Journal of Clinical Psychiatry* **60**, (1999).
408. Kornstein, S. G. *et al.* Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry* **157**, (2000).
409. Martenyi, F., Dossenbach, M., Mraz, K. & Metcalfe, S. *Gender Differences in the Efficacy of Fluoxetine and Maprotiline in Depressed Patients: A Double-Blind Trial of Antidepressants with Serotonergic or Norepinephrinergic Reuptake Inhibition Profile.* *European Neuropsychopharmacology* vol. 11 www.elsevier.com/locate/euroneuro (2001).
410. Quitkin, F. M. *et al.* *Article Are There Differences Between Women's and Men's Antidepressant Responses?* *Am J Psychiatry* vol. 159 (2002).
411. Khan, A., Brodhead, A. E., Schwartz, K. A., Kolts, R. L. & Brown, W. A. Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *J Clin Psychopharmacol* **25**, (2005).
412. Naito, S. *et al.* Gender differences in the clinical effects of fluvoxamine and milnacipran in Japanese major depressive patients. *Psychiatry Clin Neurosci* **61**, 421–427 (2007).
413. Young, E. A. *et al.* Sex differences in response to citalopram: A STAR*D report. *J Psychiatr Res* **43**, 503–511 (2009).
414. Yang, S. J. *et al.* Gender differences in 12-week antidepressant treatment outcomes for a naturalistic secondary care cohort: The CRESCEND study. *Psychiatry Res* **189**, (2011).
415. Baca, E., Garcia-Garcia, M. & Porrás-Chavarino, A. Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in patients with nonmelancholic depressive disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **28**, (2004).
416. Ardern, M. *et al.* How long should the elderly take antidepressants? A double-blind placebo-controlled study of continuation/prophylaxis therapy with dothiepin. *British Journal of Psychiatry* **162**, (1993).
417. Raskin, A. Age-sex differences in response to antidepressant drugs. *Journal of Nervous and Mental Disease* **159**, (1974).

418. Vermeiden, M., Van Den Broek, W. W., Mulder, P. & Birkenhäger, T. K. Influence of gender and menopausal status on antidepressant treatment response in depressed inpatients. *Journal of Psychopharmacology* **24**, (2010).
419. Entsuah, A. R., Huang, H. & Thase, M. E. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *Journal of Clinical Psychiatry* **62**, (2001).
420. Hildebrandt, M. G., Steyerberg, E. W., Stage, K. B., Passchier, J. & Kragh-Soerensen, P. Are gender differences important for the clinical effects of antidepressants? *American Journal of Psychiatry* **160**, (2003).
421. Parker, G., Parker, K., Austin, M. P., Mitchell, P. & Brotchie, H. Gender differences in response to differing antidepressant drug classes: Two negative studies. *Psychol Med* **33**, (2003).
422. Wohlfarth, T. *et al.* Response to Tricyclic Antidepressants: Independent of Gender? *American Journal of Psychiatry* vol. 161 Preprint at <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.2.370> (2004).
423. Thiels, C., Linden, M., Grieger, F. & Leonard, J. Gender differences in routine treatment of depressed outpatients with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline. *Int Clin Psychopharmacol* **20**, (2005).
424. Pinto-Meza, A., Usall, J., Serrano-Blanco, A., Suárez, D. & Haro, J. M. Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *J Affect Disord* **93**, 53–60 (2006).
425. Kornstein, S. G., Clayton, A. H., Soares, C. N., Padmanabhan, S. K. & Guico-Pabia, C. J. Analysis by age and sex of efficacy data from placebo-controlled trials of desvenlafaxine in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* **30**, 294–299 (2010).
426. Kornstein, S. G. *et al.* Influence of sex and menopausal status on response, remission, and recurrence in patients with recurrent major depressive disorder treated with venlafaxine extended release or fluoxetine: Analysis of data from the PREVENT study. *Journal of Clinical Psychiatry* **75**, (2014).
427. Cuijpers, P. *et al.* Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: An ‘individual patient data’ meta-analysis. *Depress Anxiety* **31**, 941–951 (2014).
428. Piazza, L. A. *et al.* *Sexual Functioning in Chronically Depressed Patients Treated With SSRI Antidepressants: A Pilot Study.* *REPORTS Am J Psychiatry* vol. 154 (1997).

429. Hamilton, J. A., Grant, M. & Jensvold, M. F. Sex and treatment of depressions: When does it matter? in *Psychopharmacology and women: Sex, gender, and hormones*. (1996).
430. Preskorn, S. H. & Mac, D. S. Plasma levels of amitriptyline: Effect of age and sex. *Journal of Clinical Psychiatry* **46**, (1985).
431. Gex-Fabry, M., Batant-Gorgia, A. E., Balant, L. P. & Garrofle, G. *Clomipramine Metabolism Model-Based Analysis of Variability Factors from Drug Monitoring Data. Article Chn Pharnaroklncl* vol. 19 (1990).
432. Yonkers, K. A. & Brawman-Mintzer, O. The pharmacologic treatment of depression: Is gender a critical factor? *Journal of Clinical Psychiatry* vol. 63 Preprint at <https://doi.org/10.4088/JCP.v63n0714> (2002).
433. Yonkers, K. A., Kando, J. C., Cole, J. O & Blumenthal, S. *THE AMERICAN JOURNAL OF PSYCHIATRY Special Articles Gender Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Psychotropic Medication. Am J Psychiatry* 1 vol. 49.
434. Hutson, W. R., Roehrkasse, R. L. & Wald, A. Influence of gender and menopause on gastric emptying and motility. *Gastroenterology* **96**, 11–17 (1989).
435. Noordam, R. *et al.* Sex-Specific association between antidepressant use and body weight in a population-based study in older adults. *Journal of Clinical Psychiatry* **76**, (2015).
436. Meibohm, B., Beierle, I. & Derendorf, H. *How Important Are Gender Differences in Pharmacokinetics? Clin Pharmacokinet* vol. 41 (2002).
437. Hum, C., Westerkam, W. R., Staves, G. & Hunt, C. M. *EFFECT OF AGE AND GENDER ON THE ACTIVITY OF HUMAN HEPATIC CYP3A. Biochemical Pharmacology* vol. 44 (1992).
438. Schmidt, R., Baumann, F., Hanschmann, H., Geissler, F. & Preiss, R. *Gender Difference in Ifosfamide Metabolism by Human Liver Microsomes. EUROPEAN JOURNAL OF DRUG METABOLISM AND PHARMACOKINETICS* vol. 26 (2001).
439. Abernethy, D. A., Greenblatt, D. J. & Shader, R. I. *Imipramine and Desipramine Disposition in the Elderly*1. vol. 232 (1985).
440. Timmer, C. J., Sitsen, J. M. A. & Delbressine, L. P. *Clinical Pharmacokinetics of Mirtazapine*.
441. Labbe, L. *et al.* *Effect of Gender, Sex Hormones, Time Variables and Physiological Urinary PH on Apparent CYP2D6 Activity as Assessed by Metabolic Ratios of Marker Substrates. Pharmacogenetics* vol. 10 (2000).
442. Ou-Yang, D.-S. *et al.* *Phenotypic Polymorphism and Gender-Related Differences of CYP1A2 Activity in a Chinese Population.* (2000).

443. Ereshefsky, L., Saklad, S. R., Watanabe, M. D., Davis, C. M. & Jann, M. W. Thiothixene pharmacokinetic interactions: A study of hepatic enzyme inducers, clearance inhibitors, and demographic variables. *J Clin Psychopharmacol* **11**, (1991).
444. Bruno, R. *et al.* Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* **62**, 518–526 (1997).
445. Nafziger, A. N. & Bertino, J. S. *Ilil@l@EKeesle*® Sex-Related Differences in Theophylline Pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol* vol. 37 (1989).
446. Krivoy, A. *et al.* The impact of age and gender on adherence to antidepressants: A 4-year population-based cohort study. *Psychopharmacology (Berl)* **232**, 3385–3390 (2015).
447. Degli Esposti, L., Piccinni, C., Sangiorgi, D., Fagiolini, A. & Buda, S. Patterns of Antidepressant Use in Italy: Therapy Duration, Adherence and Switching. *Clin Drug Investig* **35**, 735–742 (2015).
448. Serna, M. C., Real, J., Cruz, I., Galván, L. & Martín, E. Monitoring patients on chronic treatment with antidepressants between 2003 and 2011: Analysis of factors associated with compliance. *BMC Public Health* **15**, (2015).
449. Pyter, L. M., Kelly, S. D., Harrell, C. S. & Neigh, G. N. Sex differences in the effects of adolescent stress on adult brain inflammatory markers in rats. *Brain Behav Immun* **30**, 88–94 (2013).
450. Liu, J. J. *et al.* Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* vol. 25 339–350 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0474-5> (2020).
451. Kruse, J. L. *et al.* Depression treatment response to ketamine: sex-specific role of interleukin-8, but not other inflammatory markers. *Transl Psychiatry* **11**, (2021).
452. Ponton, E., Turecki, G. & Nagy, C. Sex Differences in the Behavioral, Molecular, and Structural Effects of Ketamine Treatment in Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* vol. 25 75–84 Preprint at <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyab082> (2022).
453. Chappell, K. *et al.* The MAOA rs979605 Genetic Polymorphism Is Differentially Associated with Clinical Improvement Following Antidepressant Treatment between Male and Female Depressed Patients. *Int J Mol Sci* **24**, (2023).
454. Parel, S. T. *et al.* Transcriptional signatures of early-life stress and antidepressant treatment efficacy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **120**, (2023).
455. Valentina Nanni 1, R. U. A. D. *Childhood Maltreatment Predicts Unfavorable Course of Illness and Treatment Outcome in Depression: A Meta-Analysis.* (2012).

456. O'Brien, B., Lijffijt, M., Wells, A., Swann, A. C. & Mathew, S. J. The impact of childhood maltreatment on intravenous ketamine outcomes for adult patients with treatment-resistant depression. *Pharmaceuticals* **12**, (2019).
457. Jensen Peña, C. *et al.* Early life stress alters transcriptomic patterning across reward circuitry in male and female mice. doi:10.1038/s41467-019-13085-6.
458. Kronman, H. *et al.* Long-term behavioral and cell-type-specific molecular effects of early life stress are mediated by H3K79me2 dynamics in medium spiny neurons. *Nat Neurosci* **24**, 667–676 (2021).
459. Lemos, J. C. *et al.* Impact of Early Life Stress on Reward Circuit Function and Regulation. *Frontiers in Psychiatry* | www.frontiersin.org **12**, (2021).
460. Bagot, R. C. *et al.* Ketamine and Imipramine Reverse Transcriptional Signatures of Susceptibility and Induce Resilience-Specific Gene Expression Profiles. *Biol Psychiatry* **81**, 285–295 (2017).
461. Russo, S. J. & Nestler, E. J. The brain reward circuitry in mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 14 609–625 Preprint at <https://doi.org/10.1038/nrn3381> (2013).
462. Hodes, G. E. *et al.* Behavioral/Cognitive Sex Differences in Nucleus Accumbens Transcriptome Profiles Associated with Susceptibility versus Resilience to Subchronic Variable Stress. (2015) doi:10.1523/JNEUROSCI.1392-15.2015.
463. Ordoñez Sanchez, E. *et al.* Early life adversity promotes resilience to opioid addiction-related phenotypes in male rats and sex-specific transcriptional changes. doi:10.1073/pnas.2020173118/-/DCSupplemental.
464. Polter, A. M. & Kauer, J. A. Stress and VTA synapses: implications for addiction and depression. *Annals N.Y. Acad. Sci* **5**, 105–130 (2004).
465. Herzberg, M. P. & Gunnar, M. R. Early life stress and brain function: Activity and connectivity associated with processing emotion and reward. *NeuroImage* vol. 209 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116493> (2020).
466. Parel, S. T. & Peña, C. J. Genome-wide Signatures of Early-Life Stress: Influence of Sex. *Biological Psychiatry* vol. 91 36–42 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.12.010> (2022).
467. Fuh, S.-C., Fiori, L. M., Turecki, G., Nagy, C. & Li, Y. Multi-omic modeling of antidepressant response implicates dynamic immune and inflammatory changes in individuals who respond to treatment. (2023) doi:10.1371/journal.pone.0285123.
468. Wilson, J. D., Gerlach, A. R., Karim, H. T., Aizenstein, H. J. & Andreescu, C. Sex matters: acute functional connectivity changes as markers of remission in late-life depression differ by sex. *Mol Psychiatry* (2023) doi:10.1038/s41380-023-02158-0.

469. Thase, M. E. *Using Biomarkers to Predict Treatment Response in Major Depressive Disorder: Evidence from Past and Present Studies*. www.dialogues-cns.org (2014).
470. Dichter, G. S., Gibbs, D. & Smoski, M. J. A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* vol. 172 8–17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.028> (2015).
471. Damoiseaux, J. S. et al. *Consistent Resting-State Networks across Healthy Subjects*. vol. 103 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0601417103 (2006).
472. Smith, S. M. et al. *Correspondence of the Brain's Functional Architecture during Activation and Rest*. www.pnas.org/cgi/content/full/ (2009).
473. Menon, V. Large-scale brain networks and psychopathology: A unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences* vol. 15 483–506 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003> (2011).
474. Keren, H. et al. Reward processing in depression: A conceptual and meta-analytic review across fMRI and EEG studies. *American Journal of Psychiatry* **175**, 1111–1120 (2018).
475. Steffens, D. C. & Krishnan, K. R. R. Structural neuroimaging and mood disorders: Recent findings, implications for classification, and future directions. *Biological Psychiatry* vol. 43 705–712 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(98\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(98)00084-5) (1998).
476. Lorenzetti, V., Allen, N. B., Fornito, A. & Yücel, M. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: A selective review of recent MRI studies. *Journal of Affective Disorders* vol. 117 1–17 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.11.021> (2009).
477. Bigos, K. L., Pollock, B. G., Stankevich, B. A. & Bies, R. R. Sex differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antidepressants: An updated review. *Gender Medicine* vol. 6 522–543 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.genm.2009.12.004> (2009).
478. Shamabadi, A. et al. Sex-controlled differences in sertraline and citalopram efficacies in major depressive disorder: a randomized, double-blind trial. *Int Clin Psychopharmacol* (2024) doi:10.1097/yic.0000000000000550.
479. Lee, H. Y. & Kim, Y. K. Plasma brain-derived neurotrophic factor as a peripheral marker for the action mechanism of antidepressants. *Neuropsychobiology* **57**, 194–199 (2008).
480. Dimitriadis, M., van den Brink, R. H. S., Comijs, H. C. & Oude Voshaar, R. C. Prognostic effect of serum BDNF levels in late-life depression: Moderated by childhood trauma and SSRI usage? *Psychoneuroendocrinology* **103**, 276–283 (2019).
481. Zhou, C. et al. Meta-analyses of comparative efficacy of antidepressant medications on peripheral BDNF concentration in patients with depression. *PLoS One* **12**, (2017).

482. Ahmadimanesh, M. *et al.* Effect of citalopram and sertraline on the expression of miRNA- 124, 132, and 16 and their protein targets in patients with depression. *Iran J Basic Med Sci* **26**, 820–829 (2023).
483. Matrisciano, F. *et al.* Changes in BDNF serum levels in patients with major depression disorder (MDD) after 6 months treatment with sertraline, escitalopram, or venlafaxine. *J Psychiatr Res* **43**, 247–254 (2009).
484. Aydemir, C. *et al.* Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **30**, 1256–1260 (2006).
485. Solum, D. T. & Handa, R. J. *Estrogen Regulates the Development of Brain-Derived Neurotrophic Factor mRNA and Protein in the Rat Hippocampus.* (2002).
486. Hannestad, J., Dellagioia, N. & Bloch, M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* **36**, 2452–2459 (2011).
487. Ruhé, H. G. *et al.* Longitudinal effects of the SSRI paroxetine on salivary cortisol in Major Depressive Disorder. *Psychoneuroendocrinology* **52**, 261–271 (2015).
488. Jankovic, M. *et al.* Sex-Related and Brain Regional Differences of URB597 Effects on Modulation of MAPK/PI3K Signaling in Chronically Stressed Rats. *Mol Neurobiol* **61**, 1495–1506 (2024).
489. Feng, X. *et al.* Glucocorticoid-Driven NLRP3 Inflammasome Activation in Hippocampal Microglia Mediates Chronic Stress-Induced Depressive-Like Behaviors. *Front Mol Neurosci* **12**, (2019).
490. Jo, E.-K., Kim, J. K., Shin, D.-M. & Sasakawa, C. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation. **13**, (2015).
491. Wang, J. Q. & Mao, L. The ERK Pathway: Molecular Mechanisms and Treatment of Depression. *Molecular Neurobiology* vol. 56 6197–6205 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1524-3> (2019).
492. Kim, E. K. & Choi, E. J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease* vol. 1802 396–405 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.12.009> (2010).
493. Li, Y. H. *et al.* Neuron-derived FGF10 ameliorates cerebral ischemia injury via inhibiting NF- κ B-dependent neuroinflammation and activating PI3K/Akt survival signaling pathway in mice. *Sci Rep* **6**, (2016).
494. Peltier, J., O’Neill, A. & Schaffer, D. V. PI3K/Akt and CREB regulate adult neural hippocampal progenitor proliferation and differentiation. *Dev Neurobiol* **67**, 1348–1361 (2007).

495. Ives, A. *et al.* Xanthine oxidoreductase regulates macrophage IL1 β secretion upon NLRP3 inflammasome activation. *Nat Commun* **6**, (2015).
496. Kitagishi, Y., Kobayashi, M., Kikuta, K. & Matsuda, S. Roles of PI3K/AKT/GSK3/mTOR pathway in cell signaling of mental illnesses. *Depression Research and Treatment* vol. 2012 Preprint at <https://doi.org/10.1155/2012/752563> (2012).
497. Losenkov, I. S., Vyalova, N. M., Simutkin, G. G., Bokhan, N. A. & Ivanova, S. A. An association of AKT1 gene polymorphism with antidepressant treatment response. *World Journal of Biological Psychiatry* **17**, 239–242 (2016).
498. Silveira, K. M., Wegener, G., Sâmia, | & Joca, R. L. Targeting 2-arachidonoylglycerol signalling in the neurobiology and treatment of depression. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **129**, 3–14 (2021).
499. Fowler, C. J. The potential of inhibitors of endocannabinoid metabolism as anxiolytic and antidepressive drugs-A practical view. *European Neuropsychopharmacology* vol. 25 749–762 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.02.005> (2015).
500. Morris, G. *et al.* The endocannabinoidome in neuropsychiatry: Opportunities and potential risks. *Pharmacological Research* vol. 170 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105729> (2021).
501. Worley, N. B., Hill, M. N. & Christianson, J. P. Prefrontal endocannabinoids, stress controllability and resilience: a hypothesis. (2018) doi:10.1016/j.pnpbp.
502. Segev, A. *et al.* Role of endocannabinoids in the hippocampus and amygdala in emotional memory and plasticity. *Neuropsychopharmacology* **43**, 2017–2027 (2018).
503. Piomelli, D. *et al.* *Pharmacological Profile of the Selective FAAH Inhibitor KDS-4103 (URB597)*. *CNS Drug Reviews* vol. 12 (2006).
504. Alteba, S. *et al.* Antidepressant-like effects of URB597 and JZL184 in male and female rats exposed to early life stress. *European Neuropsychopharmacology* **39**, 70–86 (2020).
505. Jankovic, M., Spasojevic, N., Ferizovic, H., Stefanovic, B. & Dronjak, S. Sex specific effects of the fatty acid amide hydrolase inhibitor URB597 on memory and brain β 2-adrenergic and D1-dopamine receptors. *Neurosci Lett* **768**, (2022).
506. Jankovic, M., Spasojevic, N., Ferizovic, H., Stefanovic, B. & Dronjak, S. Inhibition of the fatty acid amide hydrolase changes behaviors and brain catecholamines in a sex-specific manner in rats exposed to chronic unpredictable stress. *Physiol Behav* **227**, (2020).
507. Mikkelsen, K., Stojanovska, L., Prakash, M. & Apostolopoulos, V. The effects of vitamin B on the immune/cytokine network and their involvement in depression. *Maturitas* vol. 96 58–71 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.012> (2017).

508. Su, W. J. *et al.* NLRP3 gene knockout blocks NF- κ B and MAPK signaling pathway in CUMS-induced depression mouse model. *Behavioural Brain Research* **322**, 1–8 (2017).
509. Haroon, E., Raison, C. L. & Miller, A. H. Psychoneuroimmunology Meets Neuropsychopharmacology: Translational Implications of the Impact of Inflammation on Behavior. *Neuropsychopharmacology Reviews* **37**, 137–162 (2011).
510. Yu, J. S. L. & Cui, W. Proliferation, survival and metabolism: the role of PI3K/AKT/ mTOR signalling in pluripotency and cell fate determination. (2016) doi:10.1242/dev.137075.
511. liu, S. *et al.* Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research* **302**, 191–199 (2016).
512. García-Fuster, M. J. *et al.* FADD adaptor and PEA-15/ERK1/2 partners in major depression and schizophrenia postmortem brains: Basal contents and effects of psychotropic treatments. *Neuroscience* **277**, 541–551 (2014).
513. Altemus, M., Sarvaiya, N. & Neill Epperson, C. Sex differences in anxiety and depression clinical perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 35 320–330 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.05.004> (2014).
514. Ronald C. Kessler, S. A.-G. J. A. S. C. S. L. J. O. T. B. Ü. and P. S. W. *The Global Burden of Mental Disorders: An Update from the WHO Mental Health (WMH) Surveys*. *Epidemiol Psychiatr Soc* vol. 18 <http://www.hcp.med.harvard.edu/wmh/>.The (2007).
515. Tolin, D. F. & Foa, E. B. Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: A quantitative review of 25 years of research. *Psychol Bull* **132**, 959–992 (2006).
516. Hodes, G. E., Bangasser, D., Sotiropoulos, I., Kokras, N. & Dalla, C. Sex Differences in Stress Response: Classical Mechanisms and Beyond. *Curr Neuropharmacol* **22**, (2023).
517. Gururajan, A., Reif, A., Cryan, J. F. & Slattery, D. A. The future of rodent models in depression research. *Nature Reviews Neuroscience* vol. 20 686–701 Preprint at <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0221-6> (2019).
518. Kokras, N., Hodes, G. E., Bangasser, D. A. & Dalla, C. Sex differences in the hypothalamic–pituitary–adrenal axis: An obstacle to antidepressant drug development? *British Journal of Pharmacology* vol. 176 4090–4106 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bph.14710> (2019).
519. Kokras, N. *et al.* Behavioral sexual dimorphism in models of anxiety and depression due to changes in HPA axis activity. in *Neuropharmacology* vol. 62 436–445 (2012).
520. Kokras, N., Krokida, S., Varoudaki, T. Z. & Dalla, C. Do corticosterone levels predict female depressive-like behavior in rodents? *Journal of Neuroscience Research* vol. 99 324–331 Preprint at <https://doi.org/10.1002/jnr.24686> (2021).

521. Dalla, C. *et al.* Chronic mild stress impact: Are females more vulnerable? *Neuroscience* **135**, 703–714 (2005).
522. Dalla, C., Pitychoutis, P. M., Kokras, N. & Papadopoulou-Daifoti, Z. Sex differences in response to stress and expression of depressive-like behaviours in the rat. *Current Topics in Behavioral Neurosciences* vol. 8 97–118 Preprint at https://doi.org/10.1007/7854_2010_94 (2011).
523. Kokras, N. *et al.* Sex-related differential response to clomipramine treatment in a rat model of depression. *Journal of Psychopharmacology* **23**, 945–956 (2009).
524. Bangasser, D. A. & Wiersielis, K. R. Sex differences in stress responses: a critical role for corticotropin-releasing factor. *Hormones* vol. 17 5–13 Preprint at <https://doi.org/10.1007/s42000-018-0002-z> (2018).
525. Speert, D. B., McClennen, S. J. & Seasholtz, A. F. Sexually dimorphic expression of corticotropin-releasing hormone-binding protein in the mouse pituitary. *Endocrinology* **143**, 4730–4741 (2002).
526. Wiersielis, K. R. *et al.* Sex differences in corticotropin releasing factor regulation of medial septum-mediated memory formation. *Neurobiol Stress* **10**, (2019).
527. Bale, T. L. & Vale, W. W. *Increased Depression-Like Behaviors in Corticotropin-Releasing Factor Receptor-2-Deficient Mice: Sexually Dichotomous Responses.* (2003).
528. Bale, T. L. *et al.* *Mice Deficient for Both Corticotropin-Releasing Factor Receptor 1 (CRFR1) and CRFR2 Have an Impaired Stress Response and Display Sexually Dichotomous Anxiety-Like Behavior.* (2001).
529. Bale, T. L. Sensitivity to stress: Dysregulation of CRF pathways and disease development. in *Hormones and Behavior* vol. 48 1–10 (Academic Press Inc., 2005).
530. Bangasser, D. A. *et al.* Sex differences in corticotropin-releasing factor receptor signaling and trafficking: Potential role in female vulnerability to stress-related psychopathology. *Mol Psychiatry* **15**, 896–904 (2010).
531. Bangasser, D. A. *et al.* Corticotropin-releasing factor overexpression gives rise to sex differences in Alzheimer’s disease-related signaling. *Mol Psychiatry* **22**, 1126–1133 (2017).
532. Murrough, J. W. & Charney, D. S. Corticotropin-Releasing Factor Type 1 Receptor Antagonists for Stress-Related Disorders: Time to Call It Quits? *Biological Psychiatry* vol. 82 858–860 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.10.012> (2017).
533. Ising, M. *et al.* High-affinity CRF1 receptor antagonist NBI-34041: Preclinical and clinical data suggest safety and efficacy in attenuating elevated stress response. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1941–1949 (2007).

534. Catania, C. *et al.* The amyloidogenic potential and behavioral correlates of stress. *Mol Psychiatry* **14**, 95–105 (2009).
535. Green, K. N., Billings, L. M., Roozendaal, B., McGaugh, J. L. & LaFerla, F. M. Glucocorticoids increase amyloid- β and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience* **26**, 9047–9056 (2006).
536. Sotiropoulos, I. *et al.* Stress acts cumulatively to precipitate Alzheimer's disease-like tau pathology and cognitive deficits. *Journal of Neuroscience* **31**, 7840–7847 (2011).
537. Sotiropoulos, I. *et al.* Female hippocampus vulnerability to environmental stress, a precipitating factor in tau aggregation pathology. *Journal of Alzheimer's Disease* **43**, 763–774 (2015).
538. Lopes, S. *et al.* Tau protein is essential for stress-induced brain pathology. *Proc Natl Acad Sci U S A* **113**, E3755–E3763 (2016).
539. Silva, J. M. *et al.* Dysregulation of autophagy and stress granule-related proteins in stress-driven Tau pathology. *Cell Death Differ* **26**, 1411–1427 (2019).
540. Vaz-Silva, J. *et al.* Endolysosomal degradation of Tau and its role in glucocorticoid-driven hippocampal malfunction. *EMBO J* **37**, (2018).
541. Rissman, R. A., Lee, K. F., Vale, W. & Sawchenko, P. E. Corticotropin-releasing factor receptors differentially regulate stress-induced tau phosphorylation. *Journal of Neuroscience* **27**, 6552–6562 (2007).
542. Rissman, R. A. *et al.* Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau phosphorylation, solubility, and aggregation. *Proc Natl Acad Sci U S A* **109**, 6277–6282 (2012).
543. Gandy, S. & Duff, K. *Post-Menopausal Estrogen Deprivation and Alzheimer's Disease*. www.elsevier.nl/locate/expgero (2000).
544. Labonté, B. *et al.* Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med* **23**, 1102–1111 (2017).
545. Seney, M. L. *et al.* Opposite Molecular Signatures of Depression in Men and Women. *Biol Psychiatry* **84**, 18–27 (2018).
546. Seney, M. L. *et al.* The role of genetic sex in affect regulation and expression of GABA-related genes across species. *Front Psychiatry* **4**, (2013).
547. Bestor, T. H. *The DNA Methyltransferases of Mammals*. *Human Molecular Genetics* vol. 9 (2000).
548. Feng, J. & Fan, G. The Role of DNA Methylation in the Central Nervous System and Neuropsychiatric Disorders. *International Review of Neurobiology* vol. 89 67–84 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)89004-1](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)89004-1) (2009).

549. Nugent, B. M. *et al.* Brain feminization requires active repression of masculinization via DNA methylation. *Nat Neurosci* **18**, 690–697 (2015).
550. Wang, J. *et al.* Epigenetic modulation of inflammation and synaptic plasticity promotes resilience against stress in mice. *Nat Commun* **9**, (2018).
551. Peña, C. J., Bagot, R. C., Labonté, B. & Nestler, E. J. Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *Journal of Molecular Biology* vol. 426 3389–3412 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.03.016> (2014).
552. Jenuwein, T. & David Allis, C. *Translating the Histone Code*. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* vol. 11 <https://www.science.org> (2001).
553. Sun, H., Kennedy, P. J. & Nestler, E. J. Epigenetics of the depressed brain: Role of histone acetylation and methylation. *Neuropsychopharmacology* vol. 38 124–137 Preprint at <https://doi.org/10.1038/npp.2012.73> (2013).
554. Fischle, W., Wang, Y. & David Allis, C. *Binary Switches and Modification Cassettes in Histone Biology and Beyond*. www.nature.com/nature (2003).
555. Vialou, V., Feng, J., Robison, A. J. & Nestler, E. J. Epigenetic mechanisms of depression and antidepressant action. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* vol. 53 59–87 Preprint at <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010611-134540> (2013).
556. Iizuka, M. & Smith, M. M. Functional consequences of histone modifications. *Current Opinion in Genetics and Development* vol. 13 154–160 Preprint at [https://doi.org/10.1016/S0959-437X\(03\)00020-0](https://doi.org/10.1016/S0959-437X(03)00020-0) (2003).
557. van der Zee, Y. Y. *et al.* Blood miR-144-3p: a novel diagnostic and therapeutic tool for depression. *Mol Psychiatry* **27**, 4536–4549 (2022).
558. Rodgers, A. B., Morgan, C. P., Leu, N. A. & Bale, T. L. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of paternal stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* **112**, 13699–13704 (2015).
559. Dietz, D. M. *et al.* Paternal transmission of stress-induced pathologies. *Biol Psychiatry* **70**, 408–414 (2011).
560. Cunningham, A. M. *et al.* Sperm transcriptional state associated with paternal transmission of stress phenotypes. *Journal of Neuroscience* **41**, 6202–6216 (2021).
561. Issler, O. *et al.* *The Long Noncoding RNA FEDORA Is a Cell Type- and Sex-Specific Regulator of Depression*. *Sci. Adv* vol. 8 (2022).
562. Issler, O. *et al.* Sex-Specific Role for the Long Non-coding RNA LINC00473 in Depression. *Neuron* **106**, 912–926.e5 (2020).
563. Maes, M., Kubera, M. & Leunis, J. C. The gut-brain barrier in major depression: intestinal mucosal dysfunction with an increased translocation of LPS from gram negative

enterobacteria (leaky gut) plays a role in the inflammatory pathophysiology of depression. *Neuro Endocrinol Lett* **29**, (2008).

564. Kelly, J. R. *et al.* Transferring the blues: Depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat. *J Psychiatr Res* **82**, (2016).
565. Melo, A. *et al.* The positive effect on ketamine as a priming adjuvant in antidepressant treatment. *Transl Psychiatry* **5**, 573 (2015).
566. Pavlidi, P., Megalokonomou, A., Sofron, A., Kokras, N. & Dalla, C. Pharmacology of ketamine and esketamine as rapid-acting antidepressants. *Psychiatrike = Psychiatriki* vol. 32 Preprint at <https://doi.org/10.22365/jpsych.2021.050> (2021).
567. Carrier, N. & Kabbaj, M. Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology* **70**, 27–34 (2013).
568. Sarkar, A. & Kabbaj, M. Sex Differences in Effects of Ketamine on Behavior, Spine Density, and Synaptic Proteins in Socially Isolated Rats. *Biol Psychiatry* **80**, 448–456 (2016).
569. Almeida, F. B., Pinna, G. & Barros, H. M. T. The role of hpa axis and allopregnanolone on the neurobiology of major depressive disorders and ptsd. *International Journal of Molecular Sciences* vol. 22 Preprint at <https://doi.org/10.3390/ijms22115495> (2021).
570. Meltzer-Brody, S. *et al.* Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet* **392**, 1058–1070 (2018).
571. Gillies, G. E. & McArthur, S. Estrogen actions in the brain and the basis for differential action in men and women: A case for sex-specific medicines. *Pharmacological Reviews* vol. 62 155–198 Preprint at <https://doi.org/10.1124/pr.109.002071> (2010).
572. Kokras, N. *et al.* Sex differences in behavioral and neurochemical effects of gonadectomy and aromatase inhibition in rats. *Psychoneuroendocrinology* **87**, 93–107 (2018).
573. Balthazart, J. *et al.* Sex differences in brain aromatase activity: Genomic and non-genomic controls. *Frontiers in Endocrinology* vol. 2 Preprint at <https://doi.org/10.3389/fendo.2011.00034> (2011).
574. Kokras, N. *et al.* Acute but not sustained aromatase inhibition displays antidepressant properties. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **17**, 1307–1313 (2014).
575. Chaiton, J. A., Wong, S. J. & Galea, L. A. Chronic aromatase inhibition increases ventral hippocampal neurogenesis in middle-aged female mice. *Psychoneuroendocrinology* **106**, 111–116 (2019).

576. Kokras, N. & Dalla, C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders LINKED ARTICLES. www.brjpharmacol.org *British Journal of Pharmacology* **171**, 4595 (2014).