

HIGHLIGHTS from Simposio

# **LA DEPRESSIONE UNIPOLARE E LA DEPRESSIONE BIPOLARE: CARATTERISTICHE CLINICHE, MODELLI DIAGNOSTICI E OPZIONI TERAPEUTICHE**

## INTRODUZIONE

La depressione è un disturbo mentale grave, che si associa a un elevato livello di carico personale e sociale. Circa 30 milioni di persone che vivono in Europa soffrono di depressione e almeno una persona ogni cinque può presentare sintomi depressivi nel corso della vita.

Per molto tempo, la depressione maggiore è stata concettualizzata come una sindrome affettiva unitaria, caratterizzata prevalentemente dalla presenza di umore deflesso, perdita di interesse per le attività della vita quotidiana e ideazione suicidaria. Attualmente, invece, la depressione maggiore viene più correttamente considerata una sindrome clinica complessa ed eterogenea, caratterizzata dalla presenza di sintomi affettivi, cognitivi, somatici e neurovegetativi. In particolare, alcuni pazienti affetti da depressione possono presentare un quadro clinico caratterizzato da elevati livelli di tensione interiore, ansia e angoscia a differenza di altri pazienti in cui il quadro clinico è rappresentato prevalentemente da rallentamento psicomotorio, mutacismo e ipersonnia.

Comprendere la complessità di tale sindrome permette un'adeguata caratterizzazione clinica del singolo caso, che rappresenta il primo step per un adeguato inquadramento clinico, diagnostico e terapeutico<sup>1</sup>.

Il cambiamento che si è verificato negli ultimi anni nella modalità di concettualizzazione delle "depressioni" ha determinato un cambiamento anche nel target terapeutico, che si è evoluto dalla remissione sintomatologica al concetto di *full functional recovery*<sup>2</sup>. Questo cambiamento nel paradigma della cura e degli obiettivi terapeutici ha permesso di capire come i pazienti abbiano priorità di cura differenti da quelle del clinico. Se per un clinico, infatti, è essenziale avere a disposizione un farmaco con un ottimo profilo di efficacia, per il paziente la priorità è un trattamento ben tollerato che permetta un recupero delle attività funzionali e della vita sociale.

La gestione del paziente con depressione maggiore rappresenta, pertanto, una sfida per il clinico, che deve essere in grado di formulare un adeguato inquadramento clinico e diagnostico per poter mettere a punto un progetto terapeutico individualizzato e basato sulle specifiche esigenze di ciascun paziente. A tal proposito, abbiamo oggi a disposizione diversi farmaci antidepressivi con profili recettoriali diversi che possono consentire di coprire la vasta gamma di sintomi depressivi. Tra essi, il trazodone utilizzato al dosaggio appropriato ha dimostrato di agire sia da ipnoinducente e ansiolitico, che da antidepressivo. Inoltre, è in grado di fornire una risposta clinica precoce, già dopo una settimana di trattamento<sup>3</sup>, che si traduce in un vantaggio sia in termini di migliore decorso clinico e capacità cognitiva, sia di compliance al trattamento.

**Prof. Andrea Fiorillo**

*Dipartimento di Psichiatria, Università della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli*

## DEPRESSIONE UNIPOLARE E BIPOLARE: EPIDEMIOLOGIA, CLINICA E IMPLICAZIONI TERAPEUTICHE

Tratto da "Caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della depressione unipolare e bipolare" (B. Dell'Osso)

I sistemi di classificazione diagnostica di riferimento, ovvero il Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM) e l'International Classification of Diseases (ICD), non sono in grado di dare informazioni sufficienti per distinguere la depressione unipolare da quella bipolare.

Il dato epidemiologico relativo alla depressione unipolare, emerso da uno studio americano condotto tramite interviste a un campione rappresentativo di adulti civili di 18 anni (n=36.309), indica come negli Stati Uniti **il Major Depressive Disorder (MDD) colpisca il 20,6% della popolazione generale con caratteristica di eterogeneità**<sup>4</sup>. Sono, infatti, più di 200 i modi diversi in cui la depressione si può presentare; di questi, circa 70 non si presentano quasi mai, ma 8-9 da soli impattano per più del 50%<sup>5</sup>.

Parte della **eterogeneità del MDD** è da ricondursi a una **possibile bipolarità sottosoglia**, ovvero pazienti con depressione bipolare che vengono diagnosticati come unipolari<sup>6-10</sup>.

Da un punto di vista clinico, esistono delle **differenze in termini di presentazione, severità e decorso** tra depressione unipolare e bipolare, come l'onset spesso più brusco nel disturbo bipolare rispetto al MDD dove è più lento, ma più insidioso, gli episodi psicotici meno frequenti nel MDD rispetto al disturbo bipolare, o l'attività psicomotoria che prevede più frequentemente *retardation* e *agitation* nel decorso bipolare rispetto a quello unipolare.

Pertanto, **riconoscere** queste differenze e **distinguere correttamente** le due forme diventa cruciale, poiché influisce sul **decorso** e sulla **prognosi**, con implicazioni significative per il **trattamento**.

## I VANTAGGI DEL TRATTAMENTO PRECOCE NELLA DEPRESSIONE UNIPOLARE

Tratto da "Il trattamento precoce con antidepressivi: rischi e vantaggi" (U. Albert)

Nel disturbo depressivo maggiore **il trattamento precoce di individui** che già presentano **sintomi sottosoglia** fornisce una **migliore risposta di cura** per il paziente impedendo la **progressione della malattia**<sup>11-13</sup>. Già da molti anni si è tentato di introdurre il concetto di **"durata di malattia non trattata (DUI)"**, che in qualche modo ci dice che la **mancanza di un trattamento precoce** nella depressione ne influenza il **decorso clinico**<sup>14</sup> e comporta una **compromissione cognitiva**<sup>15</sup>.

Bukh et al., analizzando la storia di 270 pazienti al primo episodio di depressione e seguendoli per 2 anni, hanno osservato che il **tasso di remissione era significativamente diminuito** tra coloro che erano stati trattati con farmaci antidepressivi da un periodo  $\geq 6$  mesi dal primo episodio depressivo, rispetto a quelli trattati più precocemente<sup>16</sup>.

Una metanalisi ha cercato, inoltre, di definire quanto dovesse essere lunga la DUI, stabilendo un tempo di **8 settimane (2 mesi) dal primo episodio**, con un 70% di probabilità di avere una buona risposta al trattamento e un 65% di probabilità di raggiungere la remissione<sup>17</sup>.

Il **danno causato da una DUI lunga** ha sicuramente una componente sociale, in termini di perdita di relazioni e di stimoli, ma anche biologica. Uno studio, condotto su 125 pazienti con MDD e differente DUI trattati con antidepressivi, ha dimostrato che **il volume della materia grigia** dei pazienti con MDD diminuiva rispetto ai controlli sani (n=100) **dopo 3 mesi di malattia non trattata**<sup>18</sup>. La diminuzione del volume era nella regione frontale, superiore ai mediani, che si traduceva in termini di danno strutturale dipendente dalla durata di malattia non trattata. Ad un'analisi funzionale, inoltre, è emerso che le anomalie iniziavano già ad un mese di DUI, e si traducevano in un **danno di funzionamento a 3 mesi**, suggerendo un'implicazione deleteria e neuroprogressiva della DUI sia nella struttura che nella funzione del cervello e indicando la necessità di un trattamento precoce della depressione.

**Trattare precocemente un paziente con MDD significa trattarlo bene e ab initio**, ovvero fatta la diagnosi non si deve attendere a impostare il trattamento, bisogna farlo subito e in maniera personalizzata, selezionando quello più appropriato per il paziente.

Per fare questo c'è bisogno di una caratterizzazione clinica del disturbo con un **approccio più trasversale**<sup>1</sup>, ad esempio attraverso le linee guida NICE che invitano, come prima cosa, a valutare **il livello di gravità del disturbo**. In base alla gravità, infatti, il medico indirizza una forma moderata alla psicoterapia oppure una forma più grave alla psicoterapia in associazione con un trattamento antidepressivo.

La **terapia con antidepressivi va impostata mettendo il paziente e la sua sintomatologia al centro**<sup>19</sup>. Se, ad esempio, si ha un paziente che riferisce ansia molto importante e disturbi del sonno, si somministrerà un antidepressivo che abbia la capacità di colpire la dimensione ansia e insonnia in maniera specifica. Il **trazodone è efficace su questi sintomi**, essendo un farmaco **ipnoinduce molto precoce**. A dimostrarlo, i risultati di uno studio che ha valutato l'efficacia antidepressiva di trazodone e il miglioramento precoce dei sintomi. Da una ricerca su PubMed per studi randomizzati controllati pubblicati dal 2005 al 2020, Albert et al. hanno selezionato due studi, uno controllato con placebo e l'altro di comparazione con la venlafaxina, in cui trazodone risulta avere un'**azione ipnoinduce più rapida** sia rispetto al placebo che alla venlafaxina<sup>3</sup>.

Il **trazodone può essere definito un farmaco "multifunzionale"**, cioè a seconda del dosaggio utilizzato ha azioni differenti in quanto lega recettori differenti. Ad esempio, utilizzando dosaggi bassi come **1 mg** di trazodone vengono occupati circa il 50% dei recettori 5-HT<sub>2A</sub> con conseguente azione parziale sul sonno. La dose di **50 mg** occupa approssimativamente il 100% dei recettori 5-HT<sub>2A</sub>, il 50% dei recettori H<sub>1</sub>, e circa il 50% dei recettori SERT, per cui questo dosaggio darà un **potente effetto ipnoinduce**

**e ansiolitico**, ma non antidepressivo, perché per avere un'azione antidepressiva si deve raggiungere un'occupazione almeno dell'80% dei recettori SERT. A una dose di **300 mg** vengono occupati approssimativamente il 100% dei SERT con conseguente **azione antidepressiva**, che è già evidente con un dosaggio di almeno 150 mg<sup>20, 21</sup>.

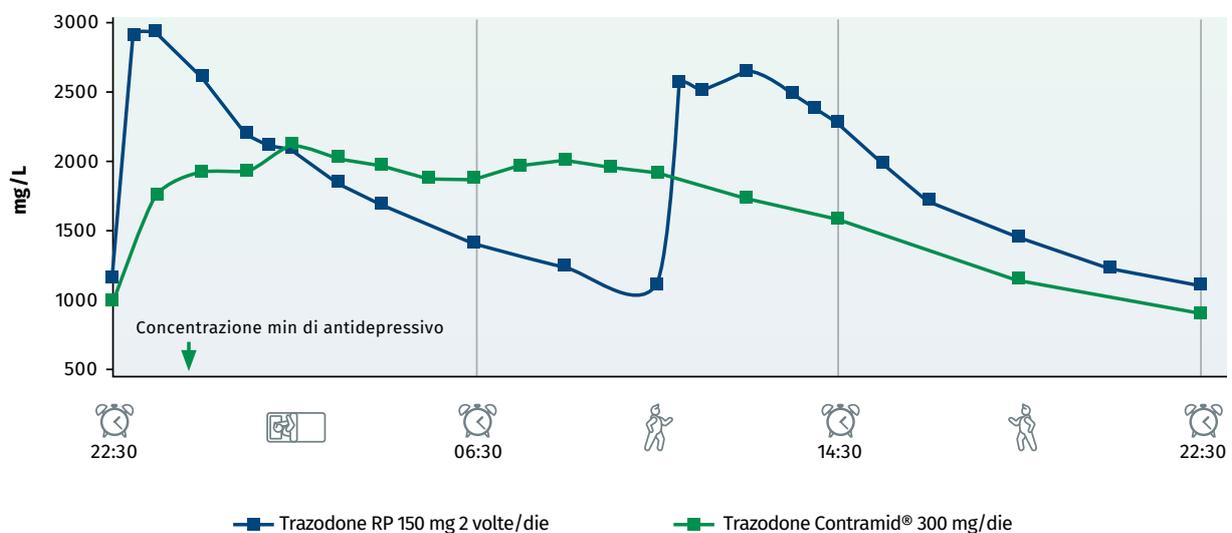
Il trazodone, inoltre, ha il vantaggio di presentarsi in **diverse formulazioni con differenti cinetiche**<sup>3, 20, 22, 23</sup>.

Tra queste si includono:

- **il rilascio prolungato (RP)**, che ha un picco che sale molto velocemente e poi scende velocemente. Per questo si deve somministrare due volte nella giornata al fine di ottenere un'azione antidepressiva;
- **il rilascio controllato (Contramid®)**, caratterizzato da una salita lenta e una diminuzione dei livelli plasmatici che rimangono al di sopra della soglia dell'attività antidepressiva nell'arco della giornata con una singola somministrazione (**Figura 1**)<sup>3</sup>.

La presenza di queste due formulazioni permette di **personalizzare la terapia** secondo le esigenze del paziente. Se, ad esempio, in fase acuta, **il paziente ha un'insonnia importante e sintomi ansiosi rilevanti**, si utilizzerà il rilascio prolungato, sfruttando il picco rapido, ma è importante assumere 2 dosi di trazodone al giorno ad orari precisi in modo da mantenere l'effetto antidepressivo. Se, invece, **il paziente non ha forte ansia accompagnata da depressione**, si userà la formulazione a rilascio controllato, che salendo meno velocemente e mantenendo le concentrazioni stabili non dà eccessiva sedazione<sup>24</sup>.

**Figura 1.** Confronto farmacocinetico di trazodone RP alla dose di 150 mg 2 volte/die e trazodone Contramid® alla dose di 300 mg/die in relazione alle attività quotidiane



Adattato da Albert U et al, CNS Spectr. 2021<sup>3</sup>.

Infine, parliamo di compliance al trattamento. Nel disturbo depressivo maggiore **per garantire la compliance è importante che il paziente avverta che il farmaco sia efficace**. Per tale ragione, avere un farmaco che manifesti la sua azione **il più precocemente possibile** diventa un vantaggio in termini di compliance. Uno studio ha stabilito che **la risposta a un farmaco** può essere **predetta con buona precisione** dopo 2 settimane di trattamento, sebbene sia possibile identificare qualcosa anche prima. Questo può essere tradotto in una modifica della terapia se il clinico non nota nessun tipo di cambiamento nelle prime 2 settimane<sup>25</sup>.

Analizzando più approfonditamente se il trazodone possa avere un effetto più rapido rispetto ad altri antidepressivi, lo studio Albert et al., già citato in precedenza, mostra che **trazodone a rilascio controllato (Contramid®), a una settimana di trattamento, dà una risposta precoce sia rispetto al placebo che alla venlafaxina<sup>3</sup>**.

Si è notato, inoltre, come trazodone abbia un'**affinità per il recettore 5-HT7** relativamente simile a quella per il SERT e questo porta alla deduzione che non solo si possa usare senza indurre una nebbia cognitiva, ma che addirittura abbia una **funzione procognitiva<sup>3</sup>**.

In conclusione, per avere un'azione efficace, un antidepressivo deve essere scelto personalizzando il trattamento, agendo il prima possibile, utilizzando le dosi appropriate e la formulazione più corretta per garantire una risposta precoce.

## TAKE HOME MESSAGES

- Distinguere correttamente la depressione unipolare da quella bipolare è fondamentale, poiché influisce sul decorso e sulla prognosi, con implicazioni significative per il trattamento.
- Trazodone è in grado di fornire una risposta clinica precoce, già dopo una settimana di trattamento<sup>3</sup>, con conseguente miglioramento in termini di decorso clinico, capacità cognitiva e compliance al trattamento.
- La durata di malattia non trattata dovrebbe essere di circa 8 settimane dal primo episodio di depressione<sup>17</sup>.
- Il danno causato da una durata di malattia non trattata lunga ha sicuramente una componente sociale, in termini di perdita di relazioni e di stimoli, ma anche biologica.
- Trattare precocemente un paziente con MDD significa trattarlo bene e *ab initio*, ovvero fatta la diagnosi non si deve attendere a impostare il trattamento, bisogna farlo subito e in maniera personalizzata, selezionando quello più appropriato per il paziente.
- Trazodone può essere definito un farmaco multifunzionale, poiché a seconda del dosaggio utilizzato svolge azioni differenti in quanto lega recettori differenti.
- Trazodone ha il vantaggio di diverse formulazioni con differenti cinetiche<sup>3, 20, 22, 23</sup>, che possono essere impiegate a seconda delle esigenze del paziente.
- Trazodone a rilascio controllato (Contramid®), a una settimana di trattamento, dà una risposta precoce sia rispetto al placebo che a venlafaxina<sup>3</sup>, che si traduce anche in un vantaggio in termini di compliance.

## BIBLIOGRAFIA

- Maj M, Stein DJ, Parker G, et al. The clinical characterization of the adult patient with depression aimed at personalization of management. *World Psychiatry*. 2020 Oct; 19 (3): 269-93. doi: 10.1002/wps.20771
- Sampogna G, Toni C, Catapano P, et al. New trends in personalized treatment of depression. *Curr Opin Psychiatry*. 2023 Oct 20. doi: 10.1097/YCO.0000000000000903
- Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr*. 2021 Jun; 26 (3): 232-42. doi: 10.1017/S1092852921000304
- Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018 Apr 1; 75 (4): 336-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4602
- Zimmerman M, Ellison W, Young D, et al. How many different ways do patients meet the diagnostic criteria for major depressive disorder? *Compr Psychiatry*. 2015 Jan; 56: 29-34. doi: 10.1016/j.comppsy.2014.09.007
- Zimmermann P, Brückl T, Nocon A, et al. Heterogeneity of DSM-IV major depressive disorder as a consequence of subthreshold bipolarity. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Dec; 66 (12): 1341-52. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.158. PMID: 19996039
- Tafalla M, Sanchez-Moreno J, Diez T, et al. Screening for bipolar disorder in a Spanish sample of outpatients with current major depressive episode. *J Affect Disord*. 2009 Apr; 114 (1-3): 299-304. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.025
- Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry*. 2011 Jul; 199 (1): 49-56. doi: 10.1192/bjp.bp.110.083840
- Angst J, Gamma A, Benazzi F, et al. Diagnostic issues in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2003 Aug; 13 Suppl 2: S43-50. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00077-4
- Vieta E, Salagre E, Grande I, et al. Early Intervention in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2018 May 1; 175 (5): 411-26. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17090972
- Millan MJ, Andrieux A, Bartzokis G, et al. Altering the course of schizophrenia: progress and perspectives. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Jul; 15 (7): 485-515. doi: 10.1038/nrd.2016.28
- Albert U, Barbaro F, Bramante S, et al. Duration of untreated illness and response to SRI treatment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Eur Psychiatry*. 2019 May; 58: 19-26. doi: 10.1016/j.eurpsy.2019.01.017
- Di Salvo G, Porceddu G, Albert U, et al. Correlates of long duration of untreated illness (DUI) in patients with bipolar disorder: results of an observational study. *Ann Gen Psychiatry*. 2023 Mar 23; 22 (1): 12. doi: 10.1186/s12991-023-00442-5
- Altamura AC, Dell'osso B, Vismara S, et al. May duration of untreated illness influence the long-term course of major depressive disorder? *Eur Psychiatry*. 2008 Mar; 23(2): 92-6. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.11.004.
- Galimberti C, Bosi MF, Volontè M, et al. Duration of untreated illness and depression severity are associated with cognitive impairment in mood disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2020 Sep; 24 (3): 227-35. doi: 10.1080/13651501.2020.1757116
- Bukh JD, Bock C, Vinberg M, et al. The effect of prolonged duration of untreated depression on antidepressant treatment outcome. *J Affect Disord*. 2013 Feb 15; 145 (1): 42-8. doi: 10.1016/j.jad.2012.07.008
- Ghio L, Gotelli S, Marcenaro M, et al. Duration of untreated illness and outcomes in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2014 Jan; 152-4: 45-51. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.002
- Liu W, Jiang X, Deng Z, et al. Functional and structural alterations in different durations of untreated illness in the frontal and parietal lobe in major depressive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Aug 5. doi: 10.1007/s00406-023-01625-7
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al; CANMAT Depression Work Group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016 Sep; 61 (9): 540-60. doi: 10.1177/0706743716659417
- Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr*. 2009 Oct; 14 (10): 536-46. doi: 10.1017/s1092852900024020
- Settimo L, Taylor D. Evaluating the dose-dependent mechanism of action of trazodone by estimation of occupancies for different brain neurotransmitter targets. *J Psychopharmacol*. 2018 Jan; 32 (1): 96-104. doi: 10.1177/0269881117742101
- Monteleone P, Delrio G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of a controlled-release formulation of trazodone versus the conventional formulation in healthy volunteers. *Ital J Neurol Sci*. 1993 Sep; 14 (6): 443-9. doi: 10.1007/BF02339174
- Fagiolini A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, et al. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2012 Dec; 26 (12): 1033-49. doi: 10.1007/s40263-012-0010-5. Erratum in: *CNS Drugs*. 2013 Aug; 27(8): 677. PMID: 23192413
- Cuomo A, Fiorentini A, Vampini C, et al. Medicina personalizzata con trazodone a rilascio prolungato e/o trazodone "once-a-day": dai trial di ricerca alla pratica clinica [Personalized medicine with extended-release trazodone and/or once-a-day trazodone: from research trials to clinical practice]. *Riv Psichiatri*. 2020 Sep-Oct; 55 (5): 255-61. Italian. doi: 10.1708/3457.34457
- Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, et al. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009 Mar; 70 (3): 344-53. doi: 10.4088/jcp.07m03780

