

## Rassegna

# Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte Parte II. Trattamento

## *Treatment-resistant depression: state of the art Part II. Treatment*

FEDERICA LUCHINI, LUCA COSENTINO, LAURA PENSABENE, MAURO MAURI, LORENZO LATTANZI  
E-mail: llattanzi@blu.it

UO Psichiatria II, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana,  
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

**RIASSUNTO. Scopo.** Questo contributo si prefigge lo scopo di fornire un riassunto completo e aggiornato sulle strategie di trattamento farmacologico e fisico della depressione resistente. **Metodi.** È stata effettuata una ricerca su PubMed e su altri motori di ricerca scientifici utilizzando le parole chiave “trattamento della depressione resistente”, “terapia elettroconvulsiva”, “antidepressivi”. Sono stati selezionati solo contributi in lingua inglese, italiana e francese e con campioni di popolazione adulta. **Risultati.** Numerose strategie terapeutiche, sia di tipo fisico sia farmacologico, sono state proposte da ricercatori e clinici esperti per il trattamento della depressione resistente. La letteratura, tuttavia, non fornisce indicazioni univoche circa le loro specifiche indicazioni e la loro efficacia, che appare globalmente ancora insufficiente. **Discussione e conclusioni.** Ricerche future dovranno pertanto muoversi verso l'individuazione di specifici quadri clinici di depressione resistente al trattamento per lo sviluppo di protocolli di trattamento maggiormente efficaci e selettivi.

**PAROLE CHIAVE:** depressione resistente, antidepressivi, terapia elettroconvulsiva.

**SUMMARY. Aim.** This work would give an overall and up-to-date vision of psychopharmacological and physical strategies of treatment for resistant depression. **Method.** A PubMed search was done using the keywords “resistant depression treatment”, “electroconvulsive therapy”, “antidepressants”, and the inclusion criteria of adult samples, English, French or Italian languages. **Results.** Lots of psycho-pharmacological and physical treatment strategies for resistant depression exist; anyway there is no consensus about their indications and efficacy, which appears still unsatisfactory. **Discussion and conclusion.** Further research should move towards the identification of specific clinical picture of treatment resistant depression to develop more efficacious and selective treatment protocols.

**KEY WORDS:** resistant depression, antidepressants, electroconvulsive therapy.

### INTRODUZIONE

L'iter diagnostico della depressione resistente al trattamento (TRD), preliminare a ogni decisione sulle strategie terapeutiche da adottare, prevede, *in primis*, l'esclusione della cosiddetta “pseudoresistenza”, cioè di quei casi in cui la mancata risposta farmacologica è imputabile a fattori esterni all'azione della terapia in atto, come per esempio un'inadeguata prescrizione e/o assunzione della stessa.

Le cause di pseudoresistenza includono, oltre la non aderenza al trattamento da parte del paziente, anche errori diagnostici, quali un mancato riconoscimento del sottotipo depressivo (alcune forme di depressione, quella psicotica o bipolare, per es., rispondono meno favorevolmente alla terapia antidepressiva), oppure delle sindromi depressive secondarie ad altre condizioni mediche (ivi incluse le depressioni

da farmaci) o psichiatriche. Infine, non sono da sottovalutare i casi di pseudoresistenza da errori terapeutici o prescrittivi: per esempio, la dose e la durata del trattamento possono essere inadeguate, o le concentrazioni plasmatiche dell'antidepressivo insufficienti per una condizione genetica di rapido metabolizzatore o per la concomitante prescrizione di farmaci induttori del metabolismo.

Una volta esclusi i casi di pseudoresistenza e rivalutata attentamente la diagnosi e l'adeguatezza, per dose e durata, del trattamento antidepressivo, in caso di non risposta, il clinico ha a disposizione varie strategie psicofarmacologiche.

Per il metodo seguito nella compilazione di questo lavoro si rimanda a un precedente articolo degli stessi autori su questa rivista (Riv Psichiatr 2014; 49: 207-16). Nella ricerca bibliografica abbiamo inserito, oltre alle voci già citate, anche le voci “antidepressivi” e “terapia elettroconvulsivante”.

## **STRATEGIE PSICOFARMACOLOGICHE DI TRATTAMENTO**

Una volta completato l'iter diagnostico per confermare la presenza di una depressione resistente al trattamento, il clinico ha a disposizione varie strategie farmacologiche:

1. l'aumento del dosaggio e/o della durata del trattamento in atto (ottimizzazione);
2. la sostituzione del primo farmaco antidepressivo con un secondo appartenente alla stessa classe farmacologica o a una classe differente (switching intra-classe o inter-classe);
3. l'associazione di un secondo antidepressivo al regime terapeutico già in atto (combinazione);
4. l'aggiunta, al trattamento antidepressivo, di un farmaco ad azione non direttamente antidepressiva (potenziamento).

### **Ottimizzazione**

La cosiddetta "ottimizzazione del regime terapeutico", che prevede l'aumento del dosaggio o il prolungamento nel tempo dell'uso dell'antidepressivo (anche oltre 6-8 settimane), può rivelarsi particolarmente utile nei pazienti che hanno presentato una risposta parziale al trattamento, senza lo sviluppo di effetti collaterali significativi, oppure in popolazioni speciali come i pazienti in età senile o con comorbilità medica. L'aumento del dosaggio (anche a livelli superiori rispetto a quello standard) può consentire il raggiungimento di livelli plasmatici terapeutici nei pazienti rapidi metabolizzatori del CYP2D6 (circa l'80-94% della popolazione caucasica) oppure permettere un differente profilo d'azione neuro-recettoriale (per es., una stimolazione noradrenergica da parte dell'SNRI venlafaxina, che a basse dosi ha prevalente azione serotoninergica)<sup>1</sup>.

Il dosaggio del farmaco dovrebbe essere aumentato, fino al raggiungimento della massima dose raccomandata, finché non si verifichi la remissione dei sintomi o la comparsa di effetti collaterali<sup>2</sup>.

Per quanto concerne i farmaci triciclici (TCA) è ormai accettata la necessità di raggiungere dosaggi "aggressivi" nei pazienti con TRD (300 mg/die equivalenti di imipramina), e i livelli plasmatici possono essere utilizzati come guida alla prescrizione, in quanto è stato ormai individuato, per ognuno di essi, il range della concentrazione plasmatica efficace.

Come è noto, la maggior parte dei TCA presenta una curva dose-livello plasmatico di tipo sigmoidale. Per es., il metabolita dell'imipramina, la desipramina, presenta un incremento della risposta fino a circa 250 ng/mL, dopodiché si raggiunge un plateau. Per la nortriptilina, invece, è stata descritta una curva a "U" rovesciata con un aumento della risposta per livelli compresi tra 50 e 150 ng/mL e una risposta ridotta per livelli superiori: per la nortriptilina è quindi possibile identificare una ben precisa finestra terapeutica<sup>3</sup>.

Per gli SSRI, al contrario, dosaggi elevati (oltre quelli raccomandati) determinerebbero solo un aumento degli effetti collaterali senza tuttavia un incremento dell'efficacia clinica: alcuni studi infatti dimostrano che all'aumento dei livelli plasmatici non corrisponde un eguale incremento dell'effetto antidepressivo. Per la venlafaxina e gli IMAO, invece, sarebbe stata suggerita una correlazione lineare tra dose e risposta<sup>4</sup>.

Il razionale dell'incremento della durata dell'esposizione a un antidepressivo deriva dall'osservazione che un numero consistente di pazienti depressi sarebbe "late responder": il 53% dei pazienti trattati con TCA, infatti, risponde oltre la sesta settimana di trattamento antidepressivo<sup>5</sup>. In letteratura, tuttavia, i dati a supporto del prolungamento della terapia oltre le 6-8 settimane sono contrastanti: per es., nei pazienti che non hanno risposto alla fluoxetina per 4-6 settimane i risultati dell'estensione del trattamento a 8 settimane sono negativi<sup>6</sup>. In uno studio di Bondareff et al.<sup>7</sup>, invece, il prolungamento del trattamento sia con sertralina (50-150 mg/die) sia con nortriptilina (25-100 mg/die) da 6 a 12 settimane determinava un aumento statisticamente significativo delle percentuali di risposta (dal 40 al 70% circa) in 210 pazienti depressi di età senile.

### **Switching**

In caso di mancata risposta o di intolleranza al farmaco, una valida opzione è rappresentata dalla sostituzione dell'antidepressivo con un altro della stessa classe farmacologica (switch intra-classe) o di una diversa (switch inter-classe). Rispetto alle strategie di combinazione/potenziamento, lo switch consente di evitare la somministrazione di più farmaci, principale motivo di scarsa compliance, ed è anche vantaggioso dal punto di vista economico. I principali svantaggi consistono nella perdita degli effetti positivi del primo antidepressivo utilizzato, nel ritardo di comparsa dell'effetto terapeutico e nella necessità di un periodo di cross-titolazione o di wash-out.

Fino a qualche anno fa le linee-guida consigliavano in genere lo switching verso un antidepressivo di diversa classe farmacologica, anche al fine di ottenere un diverso effetto neurochimico per un'azione su neurotrasmettitori diversi, oppure per ricercare risposte differenziali nei vari sottotipi depressivi: per es., secondo alcuni dati della letteratura un profilo sintomatologico di tipo melanconico risponderrebbe meglio ai TCA, mentre gli antidepressivi SSRI o IMAO sarebbero più indicati nelle forme depressive atipiche<sup>8</sup>. Studi quali quello di Poirier e Boyer<sup>9</sup>, per es., dimostrano la maggior efficacia dello switch da un SSRI a venlafaxina (SNRI) rispetto allo switch intra-classe. Inoltre, altri studi dimostrano percentuali di risposta terapeutica molto più alte passando da un SSRI a un TCA (dal 16,5 al 48,5%), sebbene con una maggior percentuale di drop-out legati a effetti collaterali<sup>2,10</sup>.

Altre ricerche, tra cui lo STAR\*D, hanno invece dimostrato la sostanziale sovrapposibilità nelle percentuali di risposta tra switch inter- e intra-classe<sup>11,12</sup>.

Alcuni dati infine sottolineano i benefici, sia in termini di aumento delle probabilità di remissione sia di maggiore tollerabilità, della sostituzione di un SSRI con un altro: secondo una meta-analisi effettuata da Ruhé et al.<sup>13</sup>, infatti, il 50% dei pazienti che non risponde a un SSRI risponde a un secondo SSRI e il 70% dei pazienti che sospendono un primo SSRI per effetti collaterali, tollera e risponde al secondo. La cross-tollerabilità tra i composti, inoltre, consentirebbe una sostituzione più rapida<sup>14</sup>.

Una recente meta-analisi di studi clinici controllati, poi, ha dimostrato che lo switch verso un altro antidepressivo

non apporta benefici rispetto al proseguimento della terapia già in atto<sup>15</sup>.

Anche secondo i dati di Souery et al.<sup>12,16</sup> la sostituzione di un SSRI con un TCA non apporterebbe alcun vantaggio, in termini di aumento delle probabilità di risposta, nei pazienti che non hanno risposto a un trial con SSRI, né sarebbe utile lo switch da TCA a SSRI in coloro che risultano resistenti ai TCA. Anche lo switch da SSRI verso mirtazapina non aumenterebbe la probabilità di remissione per Thase et al.<sup>17</sup>.

Tra le strategie di switching, quella che prevede il passaggio a un IMAO è stata molto meno indagata, anche a causa delle restrizioni dietetiche e delle interazioni farmacologiche di questi farmaci, che ne riducono in pratica l'utilizzo a forme depressive multiresistenti; in pazienti con sintomi depressivi atipici, tuttavia, sono state riportate elevate percentuali di risposta (50-60%) dopo switch da un TCA<sup>18</sup>.

Alcuni studi sembrano dimostrare che in pazienti non responsivi agli SSRI l'uso di un antidepressivo con diverso meccanismo di azione (duloxetina o bupropione) rappresenterebbe una strategia adeguata ed efficace<sup>19</sup>; anche Baldomero et al.<sup>20</sup> riportano percentuali superiori di risposta dopo switch verso venlafaxina piuttosto che verso un altro SSRI.

Dati interessanti sono stati riportati da Lenox-Smith e Jiang<sup>21</sup>: in uno studio prospettico, in doppio cieco, questa strategia di switching risultava particolarmente efficace nelle forme depressive SSRI-resistenti di maggiore gravità sintomatologica.

## Combinazione e potenziamento

Le strategie di trattamento polifarmacologico, come la combinazione e il potenziamento, vengono scelte generalmente in caso di risposta antidepressiva parziale o di non-risposta in assenza di effetti collaterali significativi. Esse offrono alcuni vantaggi rispetto alla monoterapia: in primo luogo consentono di evitare la perdita dei benefici terapeutici del trattamento di prima scelta, inoltre riducono il rischio di sintomi da sospensione del primo farmaco e hanno una minor latenza di effetto. Un ulteriore vantaggio consiste, quindi, nella possibilità di ampliare lo spettro d'azione del trattamento, intervenendo su sistemi neurotrasmettitoriali differenti, associati a dimensioni psicopatologiche diverse<sup>1</sup>. D'altro canto la politerapia può ridurre l'adesione del paziente alle prescrizioni, espone al rischio di possibili interazioni tra farmaci e comporta un incremento dei costi economici del trattamento.

Il confronto tra le diverse strategie di combinazione e potenziamento è proposto nella Tabella 1.

### Combinazione

La combinazione tra antidepressivi è generalmente indicata come seconda opzione in caso di mancata risposta a due successivi trial farmacologici o come prima scelta nei pazienti con forme gravi di depressione.

Tabella 1a. Comparazione tra le strategie di potenziamento

Agente potenziante	SRDCP <sup>1</sup>	SRDC <sup>2</sup>	SRSC <sup>3</sup>	SR <sup>4</sup>	SnR <sup>5</sup>	MA <sup>6</sup>	CS <sup>7</sup>	CR <sup>8</sup>	Efficacia relativa
Litio	5	1	0	1	1	3	0	0	1
Antipsicotici	0	1	0	0	4	0	5	0	0,51
T3	1	1	0	0	2	1	0	0	0,43
Buspirone	0	0	0	1	2	0	1	0	0,35
Ormoni sessuali	1	0	0	0	2	1	0	0	0,29
Pindololo	2	0	0	0	0	0	0	0	0,25
Omega-3	2	0	0	0	0	0	0	0	0,25
Modafinil	1	0	0	0	1	0	1	0	0,22
Psicostimolanti classici	0	0	0	0	3	0	1	0	0,22
Dopamino-agonisti	0	0	0	0	2	0	0	0	0,12
Lamotrigina	0	0	0	0	0	0	3	0	0,09

Tabella 1b. Comparazione tra le strategie di combinazione con SSRI

Agente in combinazione	SRDCP	SRDC	SRSC	SR	SnR	MA	CS	CR	Efficacia relativa
AD eterociclico (mirtazapina, trazodone)	2	0	0	1	2	0	0	0	0,45
TCA	0	2	0	0	2	0	1	0	0,37
Bupropione	1	0	0	0	3	0	1	0	0,34
SNRI	0	0	0	0	0	0	2	0	0,06

(Adattate da Barowsky e Schwartz<sup>158</sup>)

**Legenda:** <sup>1</sup>Studi randomizzati doppio-cieco controllati con placebo; <sup>2</sup>Studi randomizzati doppio-cieco senza controllo con placebo; <sup>3</sup>Studi randomizzati singolo-cieco senza controllo con placebo; <sup>4</sup>Studi randomizzati senza cieco e senza placebo; <sup>5</sup>Studi non randomizzati; <sup>6</sup>Meta-analisi; <sup>7</sup>Case-series; <sup>8</sup>Singolo case-report.

## Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte II. Trattamento

Alcuni autori sottolineano come il ricorso in prima battuta a un trattamento combinato possa andare incontro alle esigenze di un trattamento "aggressivo" della depressione, in quanto favorisce una rapida e completa risoluzione dei sintomi, minimizzando il rischio di resistenza al trattamento (connesso, tra l'altro, al prolungarsi dei tentativi) e quello di una ricaduta precoce, associato alla persistenza di sintomi residui<sup>22</sup>.

La combinazione tra TCA e SSRI è risultata efficace in studi clinici che prevedevano l'associazione desipramina-fluoxetina<sup>23</sup>. Sono ipotizzabili interazioni farmacocinetiche tra i due agenti con riduzione del metabolismo dei TCA (inibizione del CYP450 1A2 o 2D6 da parte degli SSRI) e aumento dei loro livelli plasmatici: per esempio paroxetina e fluoxetina incrementano di 3-4 volte i livelli di desipramina (mentre sertralina e citalopram determinerebbero un aumento solo del 30-40% dei livelli). Per questo motivo la combinazione TCA-SSRI dovrebbe sempre essere iniziata a bassi dosaggi, monitorando periodicamente i livelli plasmatici del TCA e l'ECG<sup>24</sup>.

Alcuni case-report suggeriscono l'efficacia della combinazione tra SSRI: tra gli svantaggi è opportuno considerare il possibile aggravamento di eventuali effetti collaterali già presenti e il rischio di sindrome serotoninergica<sup>1</sup>.

Studi controllati su campioni numericamente esigui dimostrano l'efficacia della combinazione SSRI-mirtazapina (a un dosaggio di 30 mg/die) con riduzione degli effetti collaterali sessuali tipici degli SSRI<sup>25</sup> e delle combinazioni mirtazapina-bupropione e bupropione-SNRI<sup>26-28</sup>.

Nello STAR\*D è stata evidenziata una scarsa efficacia della combinazione mirtazapina-venlafaxina<sup>29</sup>, che ha invece fornito risultati promettenti in studi in aperto<sup>30</sup>.

Anche la combinazione SSRI-bupropione è stata valutata in studi in aperto oltre che nello STAR\*D: le percentuali di risposta variavano tra il 28% e il 75% e anche in questo caso si assisteva a una riduzione degli effetti collaterali di tipo sessuale oltre che a una riduzione del peso corporeo<sup>2</sup>.

Due studi, su una casistica però limitata, hanno anche suggerito la superiorità della combinazione mianserina-fluoxetina rispetto al solo SSRI<sup>31</sup>.

### Potenziamento

In caso di risposta assente o parziale, una valida opzione alternativa è rappresentata anche dal potenziamento del trattamento in atto con l'aggiunta di farmaci ad azione non direttamente antidepressiva; in letteratura esistono numerosi studi sul potenziamento degli antidepressivi con l'aggiunta di litio, antipsicotici atipici, tiroxina, dopamino-agonisti, psicostimolanti<sup>32,33</sup>.

Un giudizio critico sull'efficacia delle strategie di potenziamento è purtroppo reso difficile da alcuni limiti importanti degli studi esistenti in letteratura: la casistica di pazienti trattati per lo più numericamente esigua; l'arbitrarietà frequente nella scelta dell'agente potenziante, che deriva dall'esperienza e dalle preferenze personali del ricercatore; la disponibilità di pochi studi controllati in cui l'antidepressivo "potenziato" era, nella maggioranza dei casi, un TCA<sup>24</sup>.

I farmaci più frequentemente utilizzati nelle strategie di potenziamento sono:

- **Sali di litio:** in una recente meta-analisi di Crossley e Bauer<sup>34</sup> è stata confermata l'efficacia dei sali di litio come

agenti potenzianti gli antidepressivi TCA (a una concentrazione plasmatica mediamente superiore a 0,4 mEq/L), verosimilmente mediante un potenziamento della trasmissione serotoninergica<sup>15,35</sup>. Solo uno studio controllato con SSRI (citalopram) ha dimostrato l'efficacia del potenziamento con litio<sup>36</sup>, risultato non confermato dal più recente STAR\*D<sup>37</sup>, dove tuttavia l'outcome primario era rappresentato dalla remissione (e non dalla risposta come in altri studi) e la dose di litio somministrata inferiore. Eventuali svantaggi di questa strategia sono comunque rappresentati dalla necessità dei monitoraggi dei livelli ematici del litio, dei possibili effetti collaterali renali e tiroidei e il maggior rischio di tossicità rispetto ad altri farmaci.

- **Triiodotironina (T3):** la meta-analisi di Aronson et al.<sup>38</sup> ha mostrato l'efficacia della T3 prescritta come potenziamento ai pazienti non responsivi a TCA, verosimilmente mediante un incremento della trasmissione noradrenergica. Per quanto riguarda gli SSRI, i risultati dello STAR\*D mostrerebbero percentuali di risposta migliori dopo l'aggiunta di T3 piuttosto che di litio, tuttavia non in maniera statisticamente significativa (non è previsto il controllo con il placebo). La tollerabilità della T3 sarebbe inoltre superiore a quella del litio.

- **Dopaminoagonisti:**

- **Amantadina:** è un farmaco antivirale approvato dalla Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento dell'influenza virus A nell'adulto, ma viene utilizzato anche nella malattia di Parkinson e per ridurre i sintomi extrapiramidali indotti da farmaci. Due piccoli studi in aperto hanno riportato un miglioramento della sintomatologia nei pazienti affetti da depressione resistente trattati con amantadina come farmaco potenziante: tuttavia, mentre in uno dei contributi non vengono riportati i tassi di risposta/remissione, nell'altro viene descritto come degli otto pazienti inclusi uno abbia raggiunto la piena remissione e due una riduzione maggiore del 50% nel punteggio alla Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)<sup>39,40</sup>.

- **Pramipexolo:** è un dopaminoagonista non-ergolinico usato per la malattia di Parkinson e per la sindrome delle "gambe senza riposo". Il suo utilizzo come potenziamento di TCA e SSRI in pazienti con depressione resistente sia uni- che bipolare è stato oggetto di due piccoli studi in aperto. Gli autori hanno riportato tassi di risposta pari al 67,7-74,2%<sup>41</sup> e il follow-up a 22 settimane mostrava tassi di remissione del 60,9%<sup>42</sup>. Nessuno di questi studi includeva gruppi di controllo.

- **Ropirinolo:** è approvato dalla FDA per la malattia di Parkinson e per la sindrome delle "gambe senza riposo". L'analisi di casi clinici<sup>43</sup> e i risultati di un piccolo studio in aperto<sup>44</sup> su pazienti con depressione resistente (uni- e bipolari) suggeriscono che il ropirinolo abbia una moderata efficacia nel miglioramento dei sintomi, con tassi di risposta compresi tra il 40 e il 44%.

- **Buspirone:** farmaco ad azione ansiolitica, attualmente non in commercio in Italia, agirebbe come agonista parziale dei recettori 5HT-1. Nello STAR\*D, all'interno di un'analisi secondaria<sup>38</sup>, è stata valutata la possibilità di un suo utilizzo come agente potenziante una terapia con SSRI e SNRI (venlafaxina) soprattutto nei pazienti con depressione ansiosa, senza, tuttavia, risultati conclusivi<sup>32</sup>.

- **Antipsicotici atipici:** l'uso degli antipsicotici atipici come farmaci potenzianti gli antidepressivi scaturisce dalla loro azione antagonista sui recettori serotoninergici 5-HT<sub>2</sub>. Inoltre, ziprasidone e aripiprazolo sono anche agonisti parziali dei recettori 5-HT<sub>1A</sub>, mentre ziprasidone e quetiapina (mediante il suo metabolita N-desalchilato norquetiapina) mostrano effetti inibitori sulla ricaptazione della noradrenalina<sup>33,45</sup>.
  - **Aripiprazolo:** esistono tre studi randomizzati che dimostrano l'efficacia come agente potenziante gli SSRI (fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram) o la venlafaxina al dosaggio medio di circa 10 mg/die in pazienti resistenti a 1-3 trial con antidepressivi<sup>46-48</sup>. Essi hanno consentito l'approvazione da parte della FDA dell'aripiprazolo come terapia aggiuntiva in pazienti con TRD. È stata inoltre rilevata l'assenza di interazioni farmacocinetiche tra aripiprazolo e antidepressivi. La presenza di caratteristiche atipiche o di consistenti sintomi di ansia non peggiora i tassi di remissione. Gli effetti collaterali più diffusi sono l'acatisia e l'astenia, mentre un significativo aumento di peso è stato osservato nel 6-7% dei pazienti<sup>14,49</sup>.
  - **Olanzapina:** in tutti gli studi pubblicati a oggi è stata utilizzata la combinazione olanzapina + fluoxetina (OFC) in pazienti resistenti al trattamento con almeno due diversi antidepressivi. In due studi clinici controllati<sup>8,50</sup> sono stati osservati tassi di remissione più elevati nei pazienti che assumevano la combinazione rispetto a quelli che assumevano i singoli farmaci. In altri studi la combinazione non ha mostrato percentuali di remissione maggiori rispetto ai singoli farmaci in monoterapia o rispetto alla monoterapia con nortriptilina o venlafaxina. In uno di questi lavori, tuttavia, la combinazione mostrava un vantaggio significativo rispetto alla sola olanzapina<sup>51,52</sup>. Tra gli effetti collaterali più significativi: l'aumento di peso e le complicanze metaboliche, in alcuni casi superiori rispetto a quanto riscontrato con la sola olanzapina<sup>53</sup>. In ogni caso la combinazione OFC è stata approvata dalla FDA per il trattamento della TRD.
  - **Quetiapina:** due studi clinici controllati con placebo hanno valutato l'efficacia dell'aggiunta di quetiapina XR (a rilascio prolungato), alle dosi di 150 e 300 mg/die, in pazienti depressi resistenti a un trattamento con SSRI, SNRI, bupropione o amitriptilina. Entrambi gli studi hanno confermato la superiorità statistica della terapia aggiuntiva con quetiapina 300 mg XR<sup>54,55</sup>. Sulla base di questi studi, la quetiapina XR è stata approvata dalla FDA come terapia aggiuntiva del disturbo depressivo maggiore nel 2009. Dati sfavorevoli provengono invece da uno studio che ha utilizzato la formulazione a rilascio immediato<sup>56</sup>.
  - **Risperidone:** due trial farmacologici hanno dimostrato la superiorità rispetto al placebo nel potenziamento del trattamento con antidepressivi<sup>57,58</sup>, mentre un terzo studio non ha mostrato differenze significative<sup>59</sup>. Pertanto, a oggi, non può essere considerato come una strategia di potenziamento di prima scelta.
  - **Ziprasidone:** a oggi sono stati pubblicati solo due studi in aperto, che hanno fornito risultati contrastanti<sup>60,61</sup>, pertanto lo ziprasidone non può essere considerato un farmaco di prima scelta nel potenziamento della terapia antidepressiva.
    - **Paliperidone, asenapina:** non ci sono dati sulla loro efficacia come strategia di potenziamento della non risposta agli antidepressivi<sup>62</sup>.
- Di recente sono state pubblicate due meta-analisi sull'uso degli antipsicotici atipici come strategie di potenziamento nella depressione resistente. La prima mostrava percentuali di risposta del 57% nei pazienti trattati con antipsicotici atipici contro il 35% di quelli trattati con placebo<sup>33</sup>. Nella seconda, effettuata includendo solo gli studi controllati, viene confermata la superiorità degli antipsicotici atipici rispetto al placebo, senza che vengano evidenziate differenze significative tra i singoli farmaci antipsicotici<sup>63</sup>. Tuttavia, i pazienti trattati con l'antipsicotico tendevano più frequentemente a sospendere il farmaco a causa di effetti collaterali, quali aumento di peso, complicanze metaboliche e sintomi extrapiramidali. Studi a lungo termine sulla sicurezza del potenziamento con antipsicotici atipici sono molto limitati e raramente comprendono un confronto con altre strategie di potenziamento<sup>62,64</sup>.
  - **Pindololo:** inizialmente sviluppato come beta-bloccante, è in realtà un potente antagonista dei recettori 5-HT<sub>1</sub> e pertanto è stato studiato come terapia di potenziamento in pazienti depressi non responsivi a SSRI, TCA o trazodone. Una recente meta-analisi di Ballesteros e Callado<sup>65</sup> non ha dimostrato differenze significative nei tassi di risposta e remissione in questa popolazione di pazienti rispetto all'aggiunta del placebo. Tuttavia, in alcuni studi, all'interno della stessa meta-analisi, il pindololo ha mostrato un effetto significativo nel ridurre il tempo di latenza della risposta agli SSRI.
  - **Psicostimolanti:** sono stati utilizzati in vari studi come terapie di potenziamento soprattutto per la loro proprietà di stimolare il sistema dopaminergico, noradrenergico e serotoninergico in maniera differenziale.
    - **Psicostimolanti classici (amfetamino-simili):** il metilfenidato non ha dimostrato di poter incidere sulle percentuali di risposta e remissione nei pazienti con depressione resistente, sebbene in questi studi sia stato osservato un miglioramento su alcuni sintomi, quali l'astenia e l'apatia<sup>66-68</sup>. Un importante svantaggio di questo composto è il potenziale rischio di abuso, soprattutto in pazienti con comorbidità tra depressione e uso di sostanze<sup>69</sup>. Anche gli studi sull'impiego di atomoxetina non hanno fornito risultati incoraggianti<sup>70</sup>.
    - **Modafinil:** agisce con un diverso meccanismo di azione rispetto agli psicostimolanti classici, primariamente sulla trasmissione dopaminergica e noradrenergica e secondariamente sui livelli di serotonina, istamina e glutamato (provocandone un incremento). Inoltre, agirebbe sul sistema delle orexine<sup>71</sup>. Per il modafinil sono stati riportati dati interessanti in pazienti con depressione resistente caratterizzata da sintomi quali ipersonnia e astenia. In questi soggetti, infatti, i dati della letteratura suggeriscono un ruolo del modafinil nell'incrementare le percentuali di risposta alla terapia antidepressiva<sup>72-74</sup>.
  - **Lamotrigina:** sembra particolarmente efficace nel trattamento della depressione bipolare resistente al trattamento<sup>75</sup>. Diversi studi retrospettivi suggeriscono un ruolo interessante della lamotrigina nel potenziamento della terapia antidepressiva, probabilmente grazie alla sua attività inibente il rilascio presinaptico del glutamato<sup>76,77</sup>. Tutta-

## Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte II. Trattamento

via, due trial controllati con il placebo, effettuati su campioni numericamente esigui, non hanno dimostrato differenze nei tassi di risposta e remissione in soggetti con depressione resistente<sup>78,79</sup>, suggerendo che la lamotrigina non possa essere considerata una strategia di potenziamento di prima linea.

- **Ormoni sessuali:** gli studi che hanno preso in esame il possibile utilizzo del testosterone in pazienti di sesso maschile con depressione resistente e livelli bassi o borderline di testosterone hanno dato risultati contrastanti<sup>80-82</sup>. Anche uno studio sull'uso degli estrogeni (eventualmente combinati con il progesterone) in donne in perimenopausa con depressione resistente ha dato risultati di difficile interpretazione<sup>83-85</sup>. In quest'ultimo lavoro si osservava invece un effetto positivo potenziando l'antidepressivo (venlafaxina) con testosterone<sup>86</sup>.
- **Supplementi dietetici:** la supplementazione con omega-3, S-adenosilmetionina (SAM), triptofano e acido folico ha reso possibile, in vari studi, un aumento dei tassi di risposta alla terapia antidepressiva<sup>2,87,88</sup>.
  - *Omega-3:* un recente studio polacco ha riportato una significativa riduzione dei punteggi della Hamilton-Depression Rating Scale (HAM-D) in pazienti con depressione resistente trattati con omega-3 in aggiunta alla terapia antidepressiva<sup>89</sup>. In due studi randomizzati, controllati con placebo, l'aggiunta di omega-3 alla terapia antidepressiva standard determinava una risposta pari al 53-60% (vs 10-29% del placebo)<sup>90,91</sup>.
  - *S-adenosilmetionina (SAM):* è stata impiegata in piccoli studi in aperto, che hanno riportato tassi di remissione variabili tra il 22 e il 43%<sup>92-93</sup>. Un recente studio in doppio cieco ha confermato l'efficacia della SAM nel trattamento della depressione resistente (tassi di risposta rispetto al placebo 36,1% vs 25,8%, tassi di remissione rispetto al placebo 17,6% vs 11,7%)<sup>94</sup>.
  - *Triptofano:* sebbene abbia dimostrato in vari contributi capacità di potenziamento della terapia antidepressiva, non è stato studiato approfonditamente nei pazienti con depressione resistente soprattutto per il possibile rischio di sindrome serotoninergica quando associato ad antidepressivi, specie SSRI<sup>95</sup>.
  - *Acido folico:* in un trial randomizzato in doppio cieco, in pazienti di sesso femminile, l'aggiunta di 500 mcg di acido folico alla fluoxetina ha consentito di raggiungere tassi di risposta del 93,9% rispetto al 61,1% del placebo. Negli uomini, al contrario, non si registrava alcuna differenza significativa tra acido folico e placebo. I livelli plasmatici di omocisteina venivano soppressi nelle donne, ma non negli uomini: gli autori concludevano ipotizzando che i pazienti di sesso maschile potrebbero richiedere dosi maggiori di acido folico per osservare gli stessi effetti clinici<sup>96</sup>.
- **Prospettive future:** sono in corso di studio, nell'ambito delle strategie di potenziamento del trattamento antidepressivo:
  - *Farmaci che agiscono sul sistema colinergico:* la mecamilamina è un antagonista colinergico che in uno studio ha dimostrato buone proprietà potenzianti la terapia con SSRI (citalopram)<sup>97</sup>. La vareniclina, agonista parziale colinergico, ha mostrato un buon effetto di potenziamento in soggetti fumatori con depressione resistente<sup>98</sup>.
  - *Farmaci che agiscono sui recettori NMDA:* lo studio

della memantina (antagonista NMDA) ha dato risultati deludenti<sup>99</sup>, mentre la ketamina (antagonista NMDA, utilizzata come anestetico) ha mostrato proprietà antidepressive interessanti, da approfondire in studi futuri in particolare come strategia di potenziamento<sup>100</sup>. Tuttavia, l'utilizzo per via endovenosa ne limita l'indicazione ai pazienti più gravi; l'efficacia terapeutica della ketamina, inoltre, si esaurisce al termine del periodo di somministrazione, con un tempo medio di ricaduta di circa 18 giorni dall'ultima infusione, pertanto sono in corso di sviluppo strategie che consentano di mantenere l'effetto terapeutico<sup>101</sup>. Inoltre, non è da trascurare il rischio di importanti effetti collaterali (soprattutto dispercezioni e derealizzazione)<sup>102</sup>.

- *Riluzolo:* inibitore del rilascio del glutamato utilizzato nel trattamento della sclerosi laterale amiotrofica, ha mostrato un buon effetto di potenziamento sulla terapia antidepressiva in un piccolo studio in aperto<sup>103</sup>.

## STRATEGIE FISICHE DI TRATTAMENTO

Nel trattamento della depressione resistente, oltre alle terapie farmacologiche, possono essere prese in considerazione anche varie terapie di stimolazione cerebrale, che comportano l'applicazione di interventi fisici o mediante correnti elettriche o tramite campo magnetico, e indirizzate a zone cerebrali specifiche o generalizzate.

### Terapia elettroconvulsiva (TEC)

Introdotta per la prima volta nel 1934, consiste nell'induzione di una crisi convulsiva mediante l'impiego di uno stimolo elettrico, utilizzando elettrodi posizionati a livello fronto-temporale bilateralmente o esclusivamente a livello dell'emisfero non dominante su paziente curarizzato, in anestesia generale. Fin dai primi anni di utilizzo ha dimostrato una notevole efficacia nel trattamento dei quadri depressivi<sup>104</sup>. Studi osservazionali hanno riportato un incremento delle onde lente all'EEG dopo l'applicazione della TEC e anche cambiamenti nell'espressione dei recettori serotoninergici indicando una sensibilizzazione serotoninergica. Inoltre, la TEC riduce l'inibizione degli autorecettori noradrenergici e dopaminergici nel *locus coeruleus* e nella sostanza nera determinando un aumentato rilascio di catecolamine<sup>105</sup>. Studi di imaging, poi, hanno descritto una ridistribuzione del flusso ematico cerebrale in risposta alla TEC<sup>106</sup>. Non sono state riscontrate differenze in efficacia e sicurezza tra il posizionamento bifrontale e quello unilaterale destro in pazienti con depressione resistente<sup>107</sup>. I tassi di risposta sono stimati tra il 50 e il 60% e il miglioramento è in genere molto rapido<sup>108,109</sup>. Un recente studio svolto presso la Clinica Psichiatrica di Pisa ha dimostrato tassi di risposta e remissione pari rispettivamente al 67,4% e al 41,3% in pazienti bipolari con depressione resistente al trattamento<sup>110</sup>. Tuttavia, i tassi di ricaduta sono piuttosto elevati, suggerendo la necessità di affiancare un trattamento farmacologico o di ripetere le sessioni di TEC a scopo di mantenimento<sup>111-113</sup>. Il principale effetto collaterale è la compromissione cognitiva, soprattutto della memoria a breve termine, sebbene alcuni pazienti con progressi deficit mnesici abbiano riferito

un miglioramento dopo la TEC<sup>114-116</sup>. La gravità degli effetti collaterali di tipo cognitivo dipende in ogni caso da vari fattori, quali il posizionamento degli elettrodi e l'intensità di corrente applicata, il numero totale e la frequenza delle sessioni, il tipo di anestesia e alcune caratteristiche di base del paziente (comorbidità con disturbi neurologici, età, stato socio-economico, quoziente intellettivo)<sup>113,117</sup>. Altri effetti collaterali includono cefalea, nausea e vomito. Sono stati riportati casi isolati di ictus, edema sovraorbitale e mania<sup>2</sup>.

### Stimolazione del nervo vago (VNS)

Consiste nel posizionamento di elettrodi elicoidali attorno al nervo vago, nell'area del collo e in prossimità della carotide: gli elettrodi vengono connessi a un generatore (posto a livello toracico) mediante un cavo di collegamento nel sottocute. È una tecnica disponibile fin dal 1997 come trattamento per l'epilessia farmacoresistente: in alcuni pazienti epilettici trattati è stato riportato un miglioramento dell'umore<sup>118</sup>, pertanto la VNS è stata studiata in pazienti con depressione resistente e nel 2005 la tecnica è stata approvata dall'FDA con questa indicazione<sup>119</sup>. Da un terzo alla metà dei pazienti trattati ha riportato un miglioramento superiore al 50% dei punteggi nella HAM-D. Tuttavia, i vantaggi sembrano evidenziarsi prevalentemente nel lungo periodo (dopo circa un anno di trattamento)<sup>120</sup>. Studi di imaging hanno mostrato cambiamenti nel flusso ematico, nell'ossigenazione cerebrale, nell'eccitabilità della corteccia motoria e un aumento della scarica a livello di nuclei specifici del tronco encefalico in pazienti depressi trattati con VNS<sup>121-124</sup>. È stato anche riportato un aumento dei livelli di acido omovanilico dopo trattamento con VNS<sup>125</sup>. I più comuni effetti collaterali sono raucedine, alterazioni del timbro di voce, tosse, dispnea e dolore al collo<sup>126</sup>. D'altro canto nei pazienti trattati sono stati osservati miglioramento delle funzioni cognitive e di eventuali sintomi dolorosi<sup>127,128</sup>.

### Stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS)

Approvata recentemente dalla FDA per il trattamento della depressione resistente, è stata sperimentata con questa indicazione fin dal 1987<sup>129,130</sup>. Consiste nella trasmissione di impulsi magnetici alla corteccia cerebrale per mezzo di un coil applicato direttamente sul capo del paziente e connesso a uno stimolatore. La maggioranza degli studi dimostra che la rTMS è efficace nella terapia della depressione resistente, con tassi di risposta variabili tra il 30,6 e il 64,7%<sup>2</sup>. La stimolazione ad alta frequenza della corteccia prefrontale dorsolaterale di sinistra e quella a bassa frequenza sulla stessa area destra sembrano avere la stessa efficacia: simili risultati si ottengono anche con la stimolazione bilaterale sequenziale<sup>131</sup>. Tuttavia, la stimolazione a bassa frequenza sembrerebbe preferibile per il minor rischio di indurre convulsioni. La durata influenza in maniera significativa l'efficacia: in particolare è stato osservato che 4-6 settimane di terapia sono il tempo minimo necessario per ottenere un risultato significativo<sup>132</sup>. Inoltre, i pazienti più giovani avrebbero tassi di risposta superiori rispetto agli anziani<sup>133</sup>. Recentemente è stata messa a punto una metodica, basata sulla risonanza magnetica, che consente di stimolare in

maniera maggiormente selettiva un sito posto a livello della corteccia prefrontale dorso laterale: ciò ha consentito di aumentare l'efficacia del trattamento<sup>134</sup>. L'effetto antidepressivo del trattamento sarebbe da correlare con alterazioni della captazione di glucosio in specifiche aree cerebrali, con la redistribuzione del flusso ematico cerebrale e con l'aumento dei livelli sierici di fattore neurotrofico cerebrale (BDNF)<sup>135-137</sup>. Gli effetti collaterali sono molto rari: è stato riportato un caso di attacco epilettico e casi occasionali di mania, mentre non sono stati evidenziati effetti di tipo cognitivo<sup>138,139</sup>.

### Terapia convulsivante magnetica (MST)

Si avvale della stimolazione magnetica transcranica ripetitiva per avviare un crisi convulsiva dalla corteccia superficiale<sup>140</sup> ed è stata ideata al fine di ridurre gli effetti collaterali cognitivi della TEC<sup>141</sup>. Differisce da quest'ultima per l'induzione di un campo elettrico più focale e per la scarsa capacità di penetrazione delle correnti. Il primo paziente trattato con MST (una ragazza di 20 anni con depressione resistente) ha mostrato un miglioramento del 50% del punteggio HAM-D, senza sviluppare effetti collaterali rilevanti<sup>142</sup>. Successivamente un gruppo di dieci pazienti è stato sottoposto a un ciclo di terapia convulsivante all'interno del quale le prime 2 sessioni erano costituite da MST e le altre 2 da TEC. Le sessioni di MST sono state meglio tollerate rispetto a quelle di TEC, con recupero dell'orientamento più rapido e minori deficit mnemonici, dimostrando un minore impatto delle MST sui lobi temporali. L'esecuzione di prove connesse ai lobi frontali non ha mostrato differenze significative, suggerendo che la MST mantiene l'effetto sulle strutture prefrontali, importante per garantire l'effetto terapeutico<sup>143</sup>. La tecnica è ancora in fase di sviluppo per quanto concerne la definizione dei parametri ottimali di stimolazione e l'acquisizione di dati su campioni più ampi di pazienti.

### Transcranial direct current stimulation (tDCS)

È una metodica di stimolazione cerebrale non invasiva e non convulsiva, che prevede l'applicazione di una corrente diretta, ma di debole intensità (1-2 mA) mediante due elettrodi applicati sulla cute. Una recente meta-analisi comprendente dieci studi ha riportato che la tDCS è efficace nel ridurre i sintomi depressivi<sup>144</sup>. Uno studio controllato (con la stimolazione "simulata"), che ha utilizzato il posizionamento bilaterale frontale (stimolazione anodica della corteccia prefrontale dorsolaterale sinistra e stimolazione catodica della regione sovraorbitale controlaterale), ha dimostrato un miglioramento significativo della sintomatologia depressiva nei pazienti che ricevevano la stimolazione "attiva" in un arco di tempo di tre settimane. Gli stessi autori hanno poi presentato uno studio in aperto che prevedeva il prolungamento del follow-up di questi pazienti per altre tre settimane: i soggetti sottoposti a stimolazione "attiva" avevano una maggior probabilità di ottenere una riduzione del 50% dei sintomi depressivi<sup>145</sup>. In un altro studio, in aperto, gli elettrodi erano invece posizionati dapprima in posizione bilaterale frontale, e in una seconda fase in posizione monolaterale, con la stimolazione anodica a livello della corteccia prefrontale dorsolaterale (DLPFC) destra e

*Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte II. Trattamento*

quella catodica a livello del braccio destro<sup>146</sup>. Gli autori hanno riportato, con questa seconda tecnica, una riduzione del 43,8% della sintomatologia depressiva, con una risposta più rapida rispetto alla stimolazione bilaterale. Alcuni studi in aperto hanno suggerito, tuttavia, che la stimolazione bilaterale possa essere un trattamento efficace nei pazienti con depressione più grave e farmaco-resistente<sup>147-149</sup>. Gli effetti collaterali più comuni includono una lieve cefalea e prurito nella sede degli elettrodi. È stata segnalata anche la possibile comparsa di lesioni cutanee (ustioni) ed è pertanto necessaria estrema cautela al momento del posizionamento degli elettrodi. Non è stata mai riportata, invece, l'induzione di crisi convulsive<sup>150</sup>.

**Stimolazione cerebrale profonda (DBS)**

Approvata dalla FDA per il trattamento dei disturbi motori refrattari alla terapia medica<sup>142</sup>, è stata finora sperimentata in piccoli gruppi di soggetti affetti da depressione resistente a causa degli alti rischi correlati alla procedura di impianto degli elettrodi (inseriti chirurgicamente all'interno di specifiche regioni cerebrali e connessi a un generatore posto nel sottocute del torace anteriore), quali sanguinamento, infezione, crisi convulsive<sup>151</sup>. Ad alte frequenze, la DBS inibisce la trasmissione neuronale delle aree stimolate, mimando l'effetto della lesione tissutale<sup>152</sup>. All'interno di un gruppo di sei pazienti a cui

Tabella 2. Tabella riassuntiva delle varie strategie di trattamento per la TRD secondo i criteri dell'*Evidence Based Practice*

Strategia	Raccomandazione	Note
Ottimizzazione dose durata	C B	continuare fino a 6-8 settimane
Switching intraclasse SSRI→SSRI	B	se switch verso escitalopram/sertralina
Switching interclasse SSRI→venlafaxina SSRI→TCA SSRI→duloxetina SSRI→bupropione SSRI→mirtazapina TCA→IMAO	B C C non disponibile C C	se lo switch viene preso in esame dopo il fallimento di più SSRI se switch verso amitriptilina/clomipramina/desipramina
Combinazione TCA + SSRI SSRI + SSRI SSRI + mirtazapina SSRI + bupropione mirtazapina + bupropione bupropione + SNRI mirtazapina + venlafaxina mianserina + fluoxetina	C D B C B C B C	
Potenziamento Sali di litio T3 Buspirone Dopaminoagonisti Antipsicotici atipici Psicostimolanti Lamotrigina Ormoni sessuali Supplementi dietetici	A B C non disponibile B C C C C	se in aggiunta a TCA  A olanzapina, B aripiprazolo/quetiapina/risperidone, D ziprasidone  B omega-3, C triptofano/folati
Strategie fisiche TEC VNS rTMS MST tDCS DBS	A C C non disponibile non disponibile non disponibile	in pazienti per i quali hanno fallito 2 o più trattamenti in pazienti con depressione cronica resistente in centri specializzati

Modificata da Goldberg et al.<sup>159</sup>; Anderson et al.<sup>160</sup>; Lam et al.<sup>161</sup>

**Valore dell'evidenza:** Livello I. Prove ottenute da meta-analisi di più studi clinici controllati randomizzati, da almeno un unico studio controllato randomizzato ampio e di buona qualità o da piccoli studi controllati randomizzati replicati; Livello II. Prove ottenute da piccoli studi controllati randomizzati non replicati, da almeno un solo studio controllato non randomizzato o da almeno un altro tipo di studi quasi-sperimentali; Livello III. Prove ottenute da studi descrittivi non sperimentali, quali studi non controllati, comparativi, di correlazione o caso-controllo; Livello IV. Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee-guida o consensus conference

**Forza delle raccomandazioni:** Livello A. Direttamente basato su prove di livello I; Livello B. Direttamente basato su prove di livello II o estrapolato da prove di livello I; Livello C. Direttamente basato su prove di livello III o estrapolato da prove di livello I o II; Livello D. Direttamente basato su prove di livello IV o estrapolato da prove di livello I, II o III.

sono stati impiantati elettrodi a livello della regione cingolata sub-genicolata, quattro sono andati incontro a remissione sintomatologica<sup>153</sup>. In dieci pazienti con depressione resistente è stata sperimentata la stimolazione profonda del nucleo accumbens, con tassi di risposta del 50% e una particolare selettività di efficacia su sintomi quali l'anedonia e l'ansia<sup>154,155</sup>. In letteratura è stato descritto anche un caso clinico concernente un paziente con storia ventennale di depressione resistente cui sono stati impiantati 8 elettrodi stimolanti il peduncolo talamico inferiore: si è potuto evidenziare un importante miglioramento della sintomatologia depressiva<sup>156</sup>.

Infine, ancora sperimentale è da considerare la stimolazione epidurale bilaterale corticale prefrontale (EpCS) descritta da un gruppo di ricerca della South Carolina University<sup>157</sup>.

Un riassunto delle strategie di trattamento per la depressione resistente con i relativi livelli di raccomandazione è proposto nella Tabella 2.

## CONCLUSIONI

La depressione è una patologia molto diffusa nella popolazione generale: nonostante la disponibilità di numerosi protocolli di trattamento, un numero notevole di pazienti (tra la metà e i due terzi) non risponde alla terapia impostata.

Questo contributo si propone di fornire al clinico una revisione della letteratura recente in merito alle strategie psicofarmacologiche e fisiche di trattamento della depressione resistente.

Si possono quindi trarre le seguenti conclusioni:

- come prima strategia, verificata la correttezza della diagnosi e l'esclusione di una pseudoresistenza, si consiglia l'ottimizzazione, per dose e/o durata, del trattamento antidepressivo in atto;
- dati controversi sono riportati in letteratura dal confronto tra switching intra- o interclasse, pertanto a oggi non è possibile stabilire con certezza quale delle due strategie sia più vantaggiosa;
- la combinazione tra diverse classi di antidepressivi (per es., TCA-SSRI) sembra essere una strategia terapeutica promettente;
- numerose e diverse strategie di potenziamento sono state prese in considerazione: le più note ed efficaci coinvolgono sali di litio, T3, aripiprazolo, olanzapina e quetiapina XR; un ruolo interessante sembra profilarsi per l'uso di dopaminoagonisti e modafinil;
- tra le strategie fisiche, la TEC è quella con il maggior numero di studi che ne sottolineano l'efficacia per la depressione resistente; la VNS e la rTMS hanno un numero di dati molto inferiori e, per la VNS, meno convincenti; promettenti, ma sperimentali, i dati sulla DBS e tDCS.

In sintesi, malgrado il ruolo che la depressione resistente al trattamento riveste a tutt'oggi in termini di morbilità e mortalità, le strategie terapeutiche disponibili risultano ancora insufficienti per le esigenze del clinico e le aspettative dei pazienti. Si avverte quindi la necessità di ulteriori studi, disegnati su casistiche sufficientemente ampie, per sviluppare nuove opzioni terapeutiche basate sull'evidenza clinica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 18): 4-11.
2. Shelton RC, Osuntokun O, Heinloth AN, Corya SA. Therapeutic options for treatment-resistant depression. *CNS Drugs* 2010; 24: 131-61.
3. Glassman AH, Perel JM, Shostak M, Kantor SJ, Fleiss JL. Clinical implications of imipramine plasma levels for depressive illness. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 197-204.
4. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255: 387-400.
5. Quitkin FM, Rabkin JG, Ross D, McGrath PJ. Duration of antidepressant drug treatment. What is an adequate trial? *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41: 238-45.
6. Nierenberg AA, McLean NE, Alpert JE, Worthington JJ, Rosenbaum JF, Fava M. Early nonresponse to fluoxetine as a predictor of poor 8-week outcome. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1500-3.
7. Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 729-36.
8. Thase ME, Corya SA, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 224-36.
9. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomised comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12-6.
10. Thase ME, Rush AJ, Howland RH, et al. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 233-9.
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
12. Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Switching antidepressant class does not improve response or remission in treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 512-6.
13. Ruhé HG, Huyser J, Swinkels JA, Schene AH. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1836-55.
14. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: a re-examination for the modern era. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 709-22.
15. Bschor T, Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 174-9.
16. Souery D, Serretti A, Calati R, et al. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry* 2011; 12: 364-75.
17. Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J; Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 782-8.
18. Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmelhoch JM. Treatment of imipramine-resistant recurrent depression. IV: A double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression. *Am J Psychiatry* 1992; 149: 195-8.

*Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte II. Trattamento*

19. Rosso G, Rigardetto S, Bogetto F, Maina G. A randomized, single-blind, comparison of duloxetine with bupropion in the treatment of SSRI-resistant major depression. *J Affect Disord* 2012; 136: 172-6.
20. Baldomero EB, Ubago JG, Cercós CL, Ruiloba JV, Calvo CG, López RP. Venlafaxine extended release versus conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS study. *Depress Anxiety* 2005; 22: 68-76.
21. Lenox-Smith AJ, Jiang Q. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 113-9.
22. Trivedi MH, Daly EJ. Treatment strategies to improve and sustain remission in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 2008; 10: 377-84.
23. Nelson JC, Mazure CM, Jatlow PI, Bowers MB Jr, Price LH. Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment of depression: a double-blind, randomized study. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 296-300.
24. Thase ME. Treatment of severe depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 Suppl 1: 17-25.
25. Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 183-8.
26. Blier P, Ward HE, Tremblay P, Laberge L, Hébert C, Bergeron R. Combination of antidepressant medications from treatment initiation for major depressive disorder: a double-blind randomized study. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 281-8.
27. Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, et al. Efficacy of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of major depressive disorder with high levels of anxiety (anxious depression): a pooled analysis of 10 studies. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1287-92.
28. Fatemi SH, Emamian ES, Kist DA. Venlafaxine and bupropion combination therapy in a case of treatment-resistant depression. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 701-3.
29. McGrath PJ, Stewart JW, Fava M, et al. Tranylcypromine versus venlafaxine plus mirtazapine following three failed antidepressant medication trials for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1531-41; quiz 666.
30. Hannan N, Hamzah Z, Akinpeloye HO, Meagher D. Venlafaxine-mirtazapine combination in the treatment of persistent depressive illness. *J Psychopharmacol* 2007; 21: 161-4.
31. Ferreri M, Lavergne F, Berlin I, Payan C, Puech AJ. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103: 66-72.
32. Trivedi MH, Fava M, Wisniewski SR, et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354: 1243-52.
33. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 826-31.
34. Crossley NA, Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 935-40.
35. Bschor T, Lewitzka U, Sasse J, Adli M, Köberle U, Bauer M. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: clinical evidence, serotonergic and endocrine mechanisms. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Suppl 3): S230-4.
36. Baumann P, Nil R, Souche A, et al. A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: a clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation. *J Clin Psychopharmacol* 1996; 16: 307-14.
37. Nierenberg AA, Fava M, Trivedi MH, et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1519-30; quiz 665.
38. Aronson R, Offman HJ, Joffe RT, Naylor CD. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 842-8.
39. Rogoz Z, Dziedzicka-Wasylewska M, Daniel WA, et al. Effects of joint administration of imipramine and amantadine in patients with drug-resistant unipolar depression. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 735-42.
40. Stryker R, Strous RD, Shaked G, et al. Amantadine as augmentation therapy in the management of treatment-resistant depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 93-6.
41. Lattanzi L, Dell'Osso L, Cassano P, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: a 16-week naturalistic study. *Bipolar Disord* 2002; 4: 307-14.
42. Cassano P, Lattanzi L, Soldani F, et al. Pramipexole in treatment-resistant depression: an extended follow-up. *Depress Anxiety* 2004; 20: 131-8.
43. Perugi G, Toni C, Ruffolo G, Frare F, Akiskal H. Adjunctive dopamine agonists in treatment-resistant bipolar II depression: an open case series. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34: 137-41.
44. Cassano P, Lattanzi L, Fava M, et al. Ropinirole in treatment-resistant depression: a 16-week pilot study. *Can J Psychiatry* 2005; 50: 357-60.
45. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs* 2011; 71: 43-64.
46. Berman RM, Fava M, Thase ME, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009; 14: 197-206.
47. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 156-65.
48. Boulton DW, Balch AH, Royzman K, et al. The pharmacokinetics of standard antidepressants with aripiprazole as adjunctive therapy: studies in healthy subjects and in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2010; 24: 537-46.
49. Trivedi MH, Thase ME, Fava M, et al. Adjunctive aripiprazole in major depressive disorder: analysis of efficacy and safety in patients with anxious and atypical features. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1928-36.
50. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131-4.
51. Shelton RC, Williamson DJ, Corya SA, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1289-97.
52. Corya SA, Williamson D, Sanger TM, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 364-72.
53. Trivedi MH, Thase ME, Osuntokun O, et al. An integrated analy-

- sis of olanzapine/fluoxetine combination in clinical trials of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 387-96.
54. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 540-9.
55. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 917-32.
56. McIntyre A, Gendron A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007; 24: 487-94.
57. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 593-602.
58. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 205-14.
59. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2505-13.
60. Papakostas GI, Petersen TJ, Nierenberg AA, et al. Ziprasidone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 217-21.
61. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1071-7.
62. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics: a review of the current literature. *J Psychiatr Pract* 2008; 14: 34-44.
63. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 980-91.
64. Shelton RC, Papakostas GI. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotics for treatment-resistant major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 117: 253-9.
65. Ballesteros J, Callado LF. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004; 79: 137-47.
66. Goodman LS, Gilman A, Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2006.
67. Patkar AA, Masand PS, Pae CU, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 653-6.
68. Ravindran AV, Kennedy SH, O'Donovan MC, Fallu A, Camacho F, Binder CE. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 87-94.
69. Candy M, Jones L, Williams R, Tookman A, King M. Psychostimulants for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006722.
70. Abikoff HB, Vitiello B, Riddle MA, et al. Methylphenidate effects on functional outcomes in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATS). *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 581-92.
71. Michelson D, Adler LA, Amsterdam JD, et al. Addition of atomoxetine for depression incompletely responsive to sertraline: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 582-7.
72. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1477-502.
73. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR; Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 1057-64.
74. Fava M, Thase ME, DeBattista C. A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 85-93.
75. Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL, et al. Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 614-9.
76. Geddes JR, Calabrese JR, Goodwin GM. Lamotrigine for treatment of bipolar depression: independent meta-analysis and meta-regression of individual patient data from five randomised trials. *Br J Psychiatry* 2009; 194: 4-9.
77. Gutierrez RL, McKecher RM, Galea J, Jamison KL. Lamotrigine augmentation strategy for patients with treatment-resistant depression. *CNS Spectr* 2005; 10: 800-5.
78. Barbee JG, Jamhour NJ. Lamotrigine as an augmentation agent in treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 737-41.
79. Barbosa L, Berk M, Vorster M. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of augmentation with lamotrigine or placebo in patients concomitantly treated with fluoxetine for resistant major depressive episodes. *J Clin Psychiatry* 2003; 64: 403-7.
80. Santos MA, Rocha FL, Hara C. Efficacy and safety of antidepressant augmentation with lamotrigine in patients with treatment-resistant depression: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10: 187-90.
81. Pope HG Jr, Cohane GH, Kanayama G, Siegel AJ, Hudson JI. Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 105-11.
82. Orengo CA, Fullerton L, Kunik ME. Safety and efficacy of testosterone gel 1% augmentation in depressed men with partial response to antidepressant therapy. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005; 18: 20-4.
83. Seidman SN, Rabkin JG. Testosterone replacement therapy for hypogonadal men with SSRI-refractory depression. *J Affect Disord* 1998; 48: 157-61.
84. Rasgon NL, Altshuler LL, Fairbanks LA, et al. Estrogen replacement therapy in the treatment of major depressive disorder in perimenopausal women. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 7): 45-8.
85. Morgan ML, Cook IA, Rapkin AJ, Leuchter AF. Estrogen augmentation of antidepressants in perimenopausal depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 774-80.

*Depressione resistente al trattamento: stato dell'arte. Parte II. Trattamento*

86. Dias RS, Kerr-Corréa F, Moreno RA, et al. Efficacy of hormone therapy with and without methyltestosterone augmentation of venlafaxine in the treatment of postmenopausal depression: a double-blind controlled pilot study. *Menopause* 2006; 13: 202-11.
87. Ananth J. Treatment-resistant depression. *Psychother Psychosom* 1998; 67: 61-70.
88. O'Reardon JP, Brunswick DJ, Amsterdam JD. Treatment-resistant depression in the age of serotonin: evolving strategies. *Curr Opin Psychiatry* 2000; 13: 93-8.
89. Krawczyk K, Rybakowski J. Augmentation of antidepressants with unsaturated fatty acids omega-3 in drug-resistant depression. *Psychiatr Pol* 2012; 46: 585-98.
90. Namets B, Stahl Z, Belmarker NH. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 477-9.
91. Peet M, Horrobin DF. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 913-19.
92. Rosenbaum JF, Fava M, Falk WE, et al. The antidepressant potential of oral S-adenosylmethionine. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 81: 432-6.
93. Alpert JE, Papakostas G, Mischoulon D, et al. S-adenosyl-L-methionine (SAMe) as an adjunct for resistant major depressive disorder: an open trial following partial or nonresponse to SSRI or venlafaxine. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 661-4.
94. Papakostas GI, Mischoulon D, Shyu I, Alpert JE, Fava M. S-adenosyl methionine (SAMe) augmentation of serotonin reuptake inhibitors for antidepressant nonresponders with major depressive disorder: a double-blind, randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 942-8.
95. Young SN. Use of tryptophan in combination with other antidepressant treatments: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1991; 16: 241-6.
96. Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60: 121-30.
97. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC. Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 415-28.
98. George TP, Sacco KA, Vessicchio JC, Weinberger AH, Shytle RD. Nicotinic antagonist augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor-refractory major depressive disorder: a preliminary study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 340-4.
99. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Whiteley LB, Price LH. Varenicline augmentation in depressed smokers: an 8-week, open-label study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1026-31.
100. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 153-5.
101. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856-64.
102. Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S, et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 250-6.
103. Paul R, Schaaff N, Padberg F, Möller HJ, Frodl T. Comparison of racemic ketamine and S-ketamine in treatment-resistant major depression: report of two cases. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10: 241-4.
104. Sanacora G, Kendell SF, Levin Y, et al. Preliminary evidence of riluzole efficacy in antidepressant-treated patients with residual depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 822-5.
105. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord* 2001; 63: 1-15.
106. Ishihara K, Sasa M. Mechanism underlying the therapeutic effects of electroconvulsive therapy (ECT) on depression. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 185-9.
107. Takano H, Motohashi N, Uema T, et al. Changes in regional cerebral blood flow during acute electroconvulsive therapy in patients with depression: positron emission tomographic study. *Br J Psychiatry* 2007; 190: 63-8.
108. Eschweiler GW, Vonthein R, Bode R, et al. Clinical efficacy and cognitive side effects of bifrontal versus right unilateral electroconvulsive therapy (ECT): a short-term randomised controlled trial in pharmaco-resistant major depression. *J Affect Disord* 2007; 101: 149-57.
109. Frey R, Schreiner D, Heiden A, Kasper S. [Use of electroconvulsive therapy in psychiatry]. *Nervenarzt* 2001; 72: 661-76.
110. Pagnin D, de Queiroz V, Pini S, Cassano GB. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J ECT* 2004; 20: 13-20.
111. Medda P, Perugi G, Zanella S, Ciuffa M, Rizzato S, Cassano GB. Comparative response to electroconvulsive therapy in medication-resistant bipolar I patients with depression and mixed state. *J ECT* 2010; 26: 82-6.
112. Devanand DP, Sackeim HA, Prudic J. Electroconvulsive therapy in the treatment-resistant patient. *Psychiatr Clin North Am* 1991; 14: 905-23.
113. Sackeim HA, Haskett RF, Mulsant BH, et al. Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1299-307.
114. McCall WV. Electroconvulsive therapy in the era of modern psychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4: 315-24.
115. Williams M. Memory studies in electric convulsion therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1950; 13: 30-5.
116. Donahue AB. Electroconvulsive therapy and memory loss: a personal journey. *J ECT* 2000; 16: 133-43.
117. Hihn H, Baune BT, Michael N, Markowitsch H, Arolt V, Pfeleiderer B. Memory performance in severely depressed patients treated by electroconvulsive therapy. *J ECT* 2006; 22: 189-95.
118. Sackeim HA, Prudic J, Fuller R, Keil J, Lavori PW, Olfson M. The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 244-54.
119. Hoppe C, Helmstaedter C, Scherrmann J, Elger CE. Self-reported mood changes following 6 months of vagus nerve stimulation in epilepsy patients. *Epilepsy Behav* 2001; 2: 335-42.
120. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, et al. VNS therapy in treatment-resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1345-55.
121. Corcoran CD, Thomas P, Phillips J, O'Keane V. Vagus nerve stimulation in chronic treatment-resistant depression: preliminary findings of an open-label study. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 282-3.
122. Conway CR, Sheline YI, Chibnall JT, George MS, Fletcher JW, Mintun MA. Cerebral blood flow changes during vagus nerve stimulation for depression. *Psychiatry Res* 2006; 146: 179-84.
123. Nahas Z, Teneback C, Chae JH, et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 1649-60.
124. Bajbouj M, Gallinat J, Lang UE, et al. Motor cortex excitability after vagus nerve stimulation in major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27: 156-9.
125. Dorr AE, Debonnel G. Effect of vagus nerve stimulation on serotonergic and noradrenergic transmission. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 318: 890-8.

126. Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2004; 56: 418-26.
127. Shafique S, Dalsing MC. Vagus nerve stimulation therapy for treatment of drug-resistant epilepsy and depression. *Perspect Vasc Surg Endovasc Ther* 2006; 18: 323-7.
128. Sackeim HA, Keilp JG, Rush AJ, et al. The effects of vagus nerve stimulation on cognitive performance in patients with treatment-resistant depression. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14: 53-62.
129. Borckardt JJ, Anderson B, Andrew Kozel F, et al. Acute and long-term VNS effects on pain perception in a case of treatment-resistant depression. *Neurocase* 2006; 12: 216-20.
130. Bickford RG, Guidi M, Fortesque P, Swenson M. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 1987; 20: 110-6.
131. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012; 6: 369-88.
132. Jhanwar VG, Bishnoi RJ, Jhanwar MR. Utility of repetitive transcranial stimulation as an augmenting treatment method in treatment-resistant depression. *Indian J Psychol Med* 2011; 33: 92-6.
133. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, De Castella A, Kulkarni J. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1002-8.
134. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2006; 9: 641-54.
135. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34: 1255-62.
136. Conca A, Peschina W, König P, Fritzsche H, Hausmann A. Effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on regional cerebral blood flow and regional cerebral glucose uptake in drug treatment-resistant depressives. A brief report. *Neuropsychobiology* 2002; 45: 27-31.
137. Nadeau SE, McCoy KJ, Crucian GP, et al. Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 159-75.
138. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord* 2006; 91: 83-6.
139. Sakkas P, Mihalopoulou P, Mourtzouhou P, et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003; 18: 196-8.
140. Martis B, Alam D, Dowd SM, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 1125-32.
141. Lisanby SH. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy. *J ECT* 2002; 18: 182-8.
142. Sackeim HA. Magnetic stimulation therapy and ECT. *Convuls Ther* 1994; 10: 255-8.
143. Dell'Osso B, Altamura AC. Tecniche di brain stimulation in disturbi psichiatrici resistenti: indicazioni e prospettive. *Riv Psichiatr* 2006; 41: 289-300.
144. Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, Sackeim HA. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1852-65.
145. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012; 42: 1791-800.
146. Loo CK, Martin DM. Could transcranial direct current stimulation have unexpected additional benefits in the treatment of depressed patients? *Expert Rev Neurother* 2012; 12: 751-3.
147. Martin DM, Alonzo A, Mitchell PB, Sachdev P, Gálvez V, Loo CK. Fronto-extracerebral transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study. *J Affect Disord* 2011; 134: 459-63.
148. Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression. *J Affect Disord* 2009; 118: 215-9.
149. Brunoni AR, Fregni F. Clinical trial design in non-invasive brain stimulation psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20: e19-30.
150. Dell'Osso B, Priori A, Altamura AC. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 2011; 69: e23-4.
151. Arul-Anandam AP, Loo C, Sachdev P. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? *F1000 Med Rep* 2009; 1.
152. Oh MY, Abosch A, Kim SH, Lang AE, Lozano AM. Long-term hardware-related complications of deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2002; 50: 1268-74; discussion 74-6.
153. Greenberg BD. Deep brain stimulation in psychiatry. In: Lisanby SH (ed). *Brain stimulation in psychiatric treatment*. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2008.
154. Mayberg HS, Lozano AM, Voon V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651-60.
155. Schlaepfer TE, Bewernick BH. Deep brain stimulation for psychiatric disorders. State of the art. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2009; 34: 37-57.
156. Jiménez F, Velasco F, Salín-Pascual R, et al. A patient with a resistant major depression disorder treated with deep brain stimulation in the inferior thalamic peduncle. *Neurosurgery* 2005; 57: 585-93.
157. Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, et al. Bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for TRD. *Biol Psych* 2010; 67: 101-9.
158. Barowsky J, Schwatz TL. An evidence-based approach to augmentation and combination strategies for treatment-resistant depression. *Psychiatry* 2006; 3: 42-61.
159. Goldberg D, Pilling S, Kendall T, et al. *Depression: management of depression in primary and secondary care*. Leicester, UK: National Collaborating Centre for Mental Health, 2007.
160. Anderson IM, Ferrier IN, Baldwin RC, et al. Evidence-based Guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 343-96.
161. Lam RW, Kennedy SH, Grigoriadis S, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical Guidelines for the management of major depressive disorder in adults. III. Pharmacotherapy. *J Affect Disord* 2009; 117: S26-S43.