



**UNIVERSITÀ
DI PARMA**

DIPARTIMENTO DI MEDICINA E CHIRURGIA

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN

PSICOBIOLOGIA E NEUROSCIENZE COGNITIVE

Effetto dell'età sulla risposta agli Inibitori Selettivi della Ricaptazione della Serotonina (SSRI) e agli Antidepressivi Triciclici (TCA) tra i pazienti con Disturbo Depressivo Maggiore: meta-analisi e meta-regressione degli studi d'efficacia

Relatore:

Chiar.mo Prof. CARLO MARCHESI

Controrelatore:

Chiar.mo Prof. PAOLO OSSOLA

Laureanda:

Ester Canu

ANNO ACCADEMICO 2021 – 2022

Indice

1. Riassunto	1
2. Introduzione	2
2.1 Epidemiologia del Disturbo Depressivo Maggiore	2
2.2 Eziopatogenesi del Disturbo Depressivo Maggiore: ipotesi monoaminergica.....	3
2.3 Disturbo Depressivo Maggiore e neurosviluppo	10
2.4 Risposta agli antidepressivi: il ruolo dell'età	12
2.5 Differenza di genere nel disturbo depressivo maggiore	13
2.6 Obiettivi dello studio	14
3. Materiali e Metodi	16
3.1 Ricerca degli studi	16
3.2 Selezione degli studi	17
3.3 Estrazione dei dati e valutazione della qualità	19
3.4 Analisi statistica	20
4. Risultati	23
4.1 Caratteristiche degli studi selezionati	23
4.2 Meta-Analisi e Meta-Regressione	28
4.3 Diagnostica	30

4.4. Individual Patient Data Meta-analysis	31
5. Discussione	33
6. Conclusioni	41
7. Bibliografia.....	43
8. Ringraziamenti	60

1. Riassunto

Background: Il disturbo depressivo maggiore (DDM) è una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo; oggi, la teoria più rilevante sulla sua origine è ancora l'ipotesi monoaminergica, che propone come principale causa scatenante la diminuzione nel vallo sinaptico delle concentrazioni di monoamine, quali serotonina, noradrenalina e dopamina.

Obiettivi dello studio: Il disegno di ricerca si propone di valutare se l'età possa essere un valido moderatore dell'efficacia presentata da SSRI e TCA, anche in relazione ai diversi tempi di sviluppo e involuzione dei vari sistemi monoaminergici.

Metodi: Per lo studio sono stati presi in considerazione gli RCTs di confronto fra SSRI e TCA condotti su soggetti con diagnosi di DDM o di fase depressiva nel contesto di disturbo bipolare. Costruito un dataset con i principali parametri d'interesse, è stata performata dapprima una meta-analisi volta a confrontare l'efficacia complessiva delle due classi di antidepressivi, e successivamente una meta-regressione per valutare l'effetto moderatore dell'età sulla risposta finale allo specifico antidepressivo utilizzato. Successivamente, è stata performata una Individual Patient Data Meta-Analysis (IPDMA) sui dati dei singoli soggetti presenti nei dataset che ci sono stati forniti dai vari autori.

I risultati: I risultati della meta-analisi non hanno evidenziato differenze significative nell'efficacia delle due classi di antidepressivi. Successivamente, la meta-regressione ha messo in risalto un'influenza significativa del parametro età e del genere sessuale sull'outcome finale (*responders o non responders*) ($p=0,0454$). Infine, dall'IPDMA, si è notato come l'interazione fra il farmaco utilizzato e l'età del paziente sia significativa nei confronti dell'outcome finale.

Conclusioni: Ancora una volta si dimostra come gli SSRI dimostrino una maggiore efficacia nelle fasce d'età

più giovani, mentre quella dei TCA sembra aumentare all'avanzare dell'età del soggetto. In definitiva, anche questi risultati risultano una valida argomentazione nei confronti della "precision psychiatry".

2. Introduzione

2.1 Epidemiologia del Disturbo Depressivo Maggiore

Attualmente il Disturbo Depressivo Maggiore (MDD) risulta essere una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo, essendo in grado di limitare notevolmente il funzionamento psicosociale e la qualità della vita di chi ne è affetto (Malhi & Mann, 2018); oggi si stima che più di 300 milioni di persone soffrano di MDD e che entro il 2030 questa possa diventare la prima causa di disabilità a livello mondiale. Inoltre, ogni anno, circa 800 mila persone nel contesto di questo disturbo muoiono per suicidio, rappresentando la seconda causa di morte nella popolazione tra i 15 ed i 29 anni (World Health Organization, 2017).

Negli Stati Uniti l'indagine epidemiologica del NESARC-III (National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III) ha rilevato come tra il 2012 e il 2013 oltre il 10% degli adulti statunitensi abbia manifestato un episodio depressivo nei 12 mesi precedenti alla stessa ricerca e come oltre il 20% del campione abbia sperimentato sintomi depressivi nel corso della vita (Hasin et al., 2018).

In Italia si stima che circa 2.8 milioni di persone soffrano di MDD; l'incidenza della malattia aumenta con il crescere dell'età, passando dal 5,8% tra i 35-64 anni sino al 14,9% dopo i 65 anni (Statistiche report ISTAT, 2018).

La probabilità di sviluppare il MDD nel genere femminile è circa il doppio rispetto agli uomini. Il gender-gap è osservabile già durante il periodo della pubertà con rapporto di incidenza di 2:1 (ragazze:ragazzi), che si

manterrebbe costante nelle varie fasi della vita. (Kuehner, 2017).

2.2 Eziopatogenesi del Disturbo Depressivo Maggiore: ipotesi monoaminergica

Numerose sono le teorie che nel corso degli anni hanno cercato di dare una spiegazione all'origine del disturbo depressivo, che oggi non risulta tuttavia ancora completamente chiarita.

La psicologia cognitiva suggerisce che il disturbo sia collegato ad alcune distorsioni cognitive, identificate da Aron Beck come convinzioni distorte su sé stessi, sul mondo e sul futuro (Beck, 1991); nell'ambito della neurobiologia vi è l'ipotesi che esperienze di minaccia sociale e avversità ambientali siano i principali fattori che possano determinare una sovraregolazione delle componenti del sistema immunitario coinvolte nell'infiammazione, nelle alterazioni neurotrasmettitoriali, nella coordinazione dei secondi messaggeri, nella regolazione ormonale e nella neurofisiologia del sonno (Slavich & Irwin, 2014).

Probabilmente però la più importante teoria sulla fisiopatologia del MDD è l'ipotesi monoaminergica, che propone come principale causa dello stato depressivo la diminuzione nel vallo sinaptico delle concentrazioni di monoamine, quali la serotonina, la noradrenalina e la dopamina (Boku et al., 2017).

La nascita di quest'ultima ipotesi si intreccia profondamente con gli avanzamenti che nel corso degli anni sono avvenuti a livello farmacologico; infatti, una delle prime evidenze a sostegno di questa teoria proviene dal ricercatore farmaceutico Bernard Brodie che, studiando gli effetti della *reserpina*, utilizzato negli anni 50 come farmaco anti-ipertensivo, notò una risposta sedativa nei pazienti trattati. Successivamente, nel cervello dei ratti trattati con reserpina, Brodie rilevò una forte riduzione dei livelli del neurotrasmettitore della serotonina (5-idrossitriptamina, 5-HT) a livello del sistema nervoso centrale (CNS), e concentrazioni elevate di acido 5-idrossiindolacetico, metabolita della serotonina, nelle urine. Negli anni a seguire fu dimostrato che la reserpina agisce bloccando il trasportatore vescicolare delle monoamine, andando quindi ad incrementare il loro catabolismo attraverso la monoammino ossidasi (Baumeister et al., 2003).

L'origine dei farmaci IMAO (Inibitori Delle Monoamine Ossidasi) risiede negli agenti idrazidici anti-

tuberbocali utilizzati negli USA all'inizio degli anni 50. I pazienti tubercolotici al quale veniva somministrato l'*iproniazid* mostravano un aumento del tono dell'umore; quest'ultimo, considerato all'inizio come un "effetto collaterale", iniziò quindi ad essere studiato come potenziale effetto primario per i pazienti affetti da disturbi psichiatrici (López-Muñoz et al., 2007).

Negli stessi anni venne osservata la capacità antidepressiva dell'*imipramina*, ammine terziaria che determina il blocco del reuptake della noradrenalina e della serotonina, dimostrando una risposta efficace nei pazienti con MDD. Alla fine del 1957 l'imipramina fu il primo antidepressivo tricyclico (TCA) approvato dalla FDA (Fayez & Gupta, 2021).

Nel complesso, quindi, questi risultati portarono alla formulazione dell'ipotesi che serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA) siano coinvolte nel controllo dell'umore nell'uomo, e che la diminuzione delle concentrazioni delle ammine a livello del CNS sia alla base dello sviluppo della depressione (Mulinari, 2012). In una comprensione più ampia del disturbo depressivo, risulterebbero inoltre di fondamentale importanza le disfunzioni in tutte quelle aree cerebrali modulate dai sistemi monoaminergici, quali la corteccia frontale, l'ippocampo/amigdala ed i nuclei della base (Delgado & Moreno, 2000).

2.2.1 Ruolo della serotonina

La 5-idrossitriptamina, o serotonina (5-HT), è un'ammina biogenica, simile nella struttura all'adrenalina, alla noradrenalina (NE), alla dopamina (DA) e all'istamina. La produzione avviene in due fasi: il triptofano, amminoacido essenziale, viene idrossilato a 5-idrossitriptofano (5-HTP) dalla triptofano idrossilasi, per poi essere in una seconda fase decarbossilato per formare 5-HT (Mohammad-Zadeh et al., 2008).

L'istofluorescenza e studi immunocitochimici effettuati in varie specie di mammiferi hanno mostrato che i neuroni serotoninergici originano nei nuclei del Rafe, situati nella formazione reticolare nel tronco dell'encefalo, per poi estendersi rostralmente al mesencefalo e caudalmente alla decussazione del tratto piramidale. Tali neuroni proiettano in maniera topografica a specifiche aree cerebrali, producendo una

diffusa innervazione serotonergica nel sistema nervoso centrale. In particolare, è possibile identificare due gruppi di pathways, quello caudale e quello rostrale, a cui appartengono diversi gruppi cellulari identificati in maniera immunoistochimica, denominati da B1 a B9 (Dahlström & Fuxe, 1964). I nuclei del gruppo rostrale contengono circa l'85% di tutti i neuroni serotonergici del CNS, suddivisibili in nucleo lineare caudale (B8), nucleo del rafe dorsale (B6, B7) e nucleo del rafe mediano (B5, B8) (Hornung, 2010).

L'implicazione della serotonina nel MDD è data da diverse prove, fra cui la ridotta concentrazione dei metaboliti della 5-HT nei pazienti con diagnosi di MDD e il fatto che sostanze come gli antidepressivi triciclici TCA, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e gli inibitori della ricaptazione della serotonina e noraepinefrina (SNRI) aumentano i livelli di serotonina nel CNS. Inoltre, è stata dimostrato che in risposta al trattamento cronico antidepressivo avviene una down-regulation degli autorecettori somatodendritici inibitori presinaptici 5-HT_{1A}, aumentando così la probabilità di un maggior rilascio di serotonina (Richelson, 2001)

La ricerca in ambito neuroscientifico ha posto particolare attenzione nel determinare specifiche popolazioni di recettori serotonergici coinvolti nella mediazione degli effetti benefici del trattamento antidepressivo. Dei quattordici sottotipi recettoriali almeno cinque mostrano un ruolo determinante nella segnalazione della 5-HT: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₄, 5-HT₆ e 5-HT₇. Dei primi se ne segnalano due popolazioni distinte: gli autorecettori somatodendritici dei neuroni del nucleo del rafe che producono 5-HT e gli eterorecettori post-sinaptici, che mediano effetti neuromodulatori locali in diverse aree cerebrali innervate dalle proiezioni serotonergiche (Yohn et al., 2017).

Samuels e colleghi in un recente studio hanno dimostrato come gli eterorecettori 5-HT_{1A} del giro dentato siano un potenziale bersaglio per la terapia farmacologica, in quanto la specifica delezione degli eterorecettori 5-HT_{1A} a livello dell'ippocampo sembrerebbe annullare gli effetti degli SSRI in diverse attività comportamentali e attenuare gli effetti sulla neurogenesi nell'adulto (Samuels et al., 2015). La serotonina sembra quindi avere anche un ruolo chiave nei processi di neurogenesi in alcune aree cerebrali, fra cui la

zona subgranulare del giro dentato dell'ippocampo e la zona subventricolare del ventricolo laterale. Il trattamento cronico con antidepressivi porterebbe quindi ad una maggiore proliferazione di NPC (neural precursor cells) a livello della zona subgranulare (Yohn et al., 2017).

Alcuni studi hanno osservato la relazione tra il disturbo depressivo maggiore e alterazioni genetiche a questi livelli. Determinati polimorfismi presenti nel gene che codifica per il recettore della serotonina nella regione 5-HTTLPR sono correlati a una maggiore predisposizione dello sviluppo del disturbo depressivo in seguito alla presenza di eventi scatenanti, rispetto a individui con il gene normo funzionante. Allo stesso modo, la variante G (-1019) a livello della regione promotore Htr1A, che controlla l'espressione dell'autorecettore 5-HT1A, è associata ad una ridotta espressione del recettore e di conseguenza a sintomi depressivi (Caspi et al., 2010).

2.2.2 Ruolo della Noradrenalina

La noradrenalina, o norepinefrina (NE), è una molecola appartenente alla famiglia delle catecolamine, agente nell'organismo sia come ormone che come neurotrasmettitore (Delgado & Moreno, 2000).

Le vie noradrenergiche nel CNS derivano dai corpi cellulari situati nel locus coeruleus e proiettano a diverse regioni cerebrali e al midollo spinale. Oltre alle principali proiezioni sulla corteccia frontale, i neuroni NE proiettano a diverse componenti del sistema limbico, fra cui amigdala, ippocampo e ipotalamo, implicate nell'emotività e nella cognizione, nonché in una serie di altre funzioni che spesso tendono ad essere alterate nei pazienti depressi, come l'appetito, la risposta al dolore, i livelli di piacere, soddisfazione sessuale e comportamento aggressivo (Moret & Briley, 2011).

A livello del locus coeruleus la NE viene sintetizzata a partire dagli amminoacidi tirosina e fenilalanina, convertita in DOPA e dopamina e successivamente in noradrenalina. Gli enzimi che mediano la conversione nei rispettivi passaggi sono: Tyr-H, AADC e DA β -H. A sintesi avvenuta, la NE viene immagazzinata a livello

delle vescicole presinaptiche. Dopo il rilascio nella fessura sinaptica, la NE esercita la sua azione legandosi ai recettori alpha e beta-adrenergici (α e β -AR), suddivisi come segue: α 1A, α 1B e α 1D, α 2A, α 2B e α 2C, oppure β 1, β 2 e β 3. Gli α 1- e i β -AR hanno un effetto stimolante sulla segnalazione cellulare grazie all'aumento dei livelli di fosfolipasi C o di adenosina ciclica monofosfato (cAMP), mentre i recettori α 2-AR effettuano un'azione inibitoria causando una riduzione dei livelli di cAMP (Maletic et al., 2017).

A supporto della relazione tra l'azione della NE e il MDD vi sono numerose osservazioni su pazienti con diagnosi di MDD. Studi post-mortem, hanno dimostrato un'alterazione di densità e stato di affinità a livello degli adrenorecettori α 2A, modulanti il rilascio di noradrenalina; altri lavori hanno invece documentato un aumento dell'affinità e della densità dei recettori inibitori α 2-AR a livello di locus coeruleus e corteccia prefrontale rispetto ai controlli, il che potrebbe essere spiegato da una possibile risposta compensatoria ai livelli di NE aumentati (Callado et al., 1998).

Allo stesso modo, è stato osservato come vi sia una riduzione significativa a livello cerebrale in pazienti suicidi rispetto ai controlli del binding della nisoxetina radiomarcata, ligando per il trasportatore NET (Klimek et al., 1997).

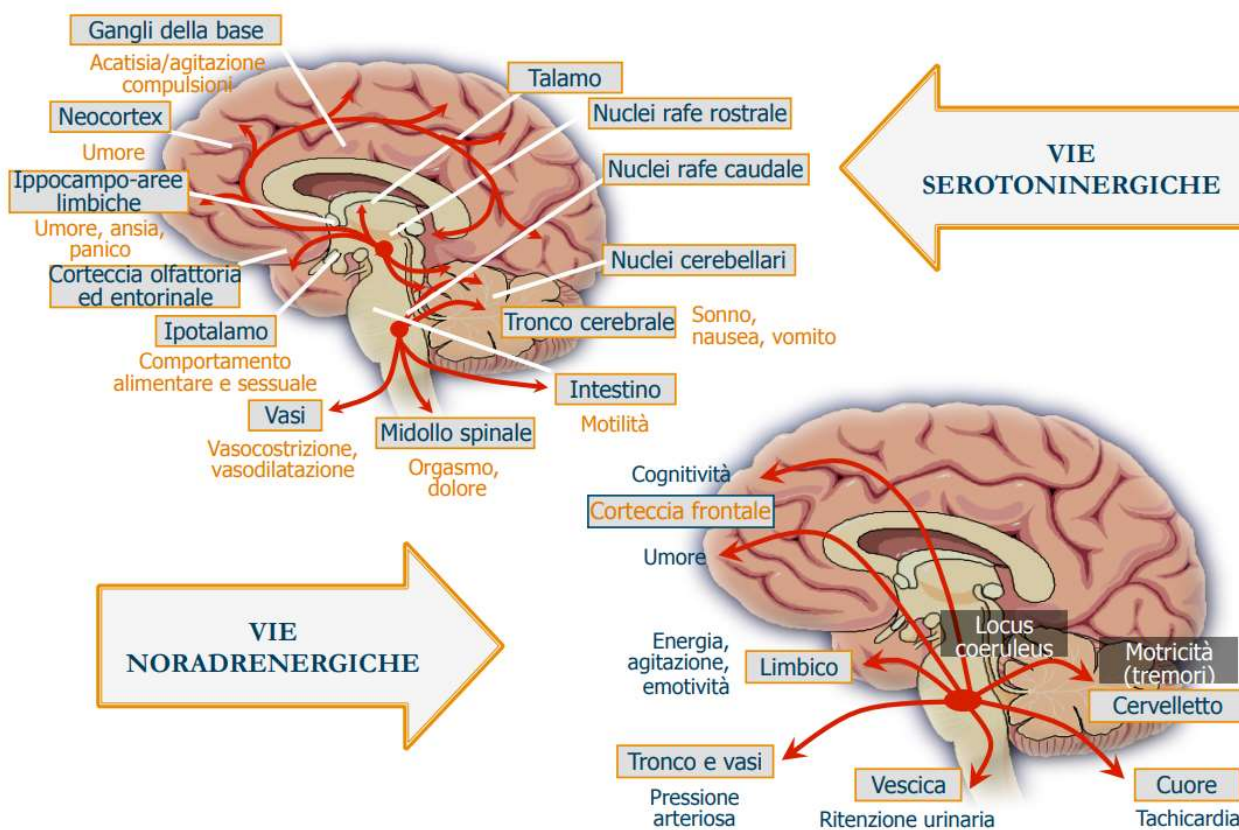
La noradrenalina risulta inoltre essere coinvolta nella correlazione esistente tra lo stress e la depressione. Modelli animali mostrano come lo stress cronico induca uno spettro di anomalie comportamentali nei roditori simili a sintomi depressivi, come anedonia, diminuzione della motivazione, riduzione della toelettatura e cambiamenti del ciclo sonno-veglia. Negli ultimi decenni, sono state riscontrate diverse anomalie nell'asse HPA che sono state associate ad una risposta iperattiva allo stress nei pazienti con MDD (Dean & Keshavan, 2017). Alcune di queste alterazioni includono ipersecrezione di corticotropin-releasing-factor (CRF) dal nucleo paraventricolare dell'ipotalamo, la compromissione del feedback negativo dell'asse HPA, l'aumento volumetrico delle ghiandole surrenali, ipercortisolemia e la diminuzione della soppressione del cortisolo in risposta al desametasone. La disregolazione dell'asse HPA determinerebbe un maggior rilascio di ACTH dall'ipofisi, che conseguentemente si tradurrebbe in un incrementato rilascio di

noradrenalina e cortisolo a livello della ghiandola surrenale (Leonard, 2001). L'aumento dei livelli di cortisolo e noradrenalina intensificherebbe a loro volta il drive del sistema nervoso simpatico, con conseguente aumento delle citochine, le quali hanno effetti reciproci sull'asse ipotalamo-ipofisario, così come effetti neurotossici (Dean & Keshavan, 2017).

Ulteriori dimostrazioni del coinvolgimento del sistema noradrenergico nel disturbo depressivo maggiore sono state osservate negli studi in cui si è valutata una correlazione positiva tra la concentrazione nel liquido cerebro spinale dei metaboliti delle monoamine, il 3-metossi-4-idrossifenilglicole (MHPG), e la resistenza al trattamento farmacologico nei pazienti affetti da MDD (Ehnavall et al., 2003).

Il lavoro di Watanabe et al ha dimostrato la presenza di una relazione tra alti punteggi nelle scale per la valutazione della MDD e la presenza del metabolita 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (sMHPG) a livello salivare (Watanabe et al., 2012).

Studi sui polimorfismi genetici nei pazienti con MDD hanno indagato il ruolo del gene NET (SLC6A2), localizzato a livello del cromosoma 16q12.2, codificante per il trasportatore noradrenergico. Confronti tra



pazienti con MDD e controlli sani hanno mostrato che il polimorfismo T-182C a livello del gene NET è più frequente nei pazienti depressi, concludendo quindi che esso possa rappresentare un possibile fattore di rischio per lo sviluppo del disturbo depressivo. L'altro polimorfismo oggetto di studio, G1287A, non è stato invece associato al disturbo depressivo (Wang et al., 2015).

Un ultimo aspetto che permette di rafforzare l'ipotesi di un coinvolgimento noradrenergico nel disturbo depressivo deriva da osservazioni in ambito farmacologico. La maggior parte dei farmaci antidepressivi oggi disponibili in commercio va ad agire, attraverso diversi meccanismi, sui livelli di NE o sui recettori α -AR. La reboxetina, che è un inibitore NET altamente selettivo, risulta significativamente migliore del placebo nel ridurre l'incidenza degli attacchi di panico nei pazienti con disturbo di panico, nonché nel migliorare i sintomi fobici, l'ansia anticipatoria e la disabilità sociale (Montoya et al., 2016).

2.2.3 Interazioni fra i sistemi

Nel sistema nervoso centrale le concentrazioni di dopamina, serotonina e noradrenalina sono tra di loro altamente interconnesse e influenzate. Alterazioni in uno dei neurotrasmettitori tenderà ad influenzare la funzione degli altri due (Dean & Keshavan, 2017).

Uno dei metodi più utilizzati per studiare l'interazione tra i vari neurotrasmettitori a livello cerebrale è quello di effettuare lesioni selettive di uno o più gruppi neuronali coinvolti in questa rete neurotrasmettitoriale. Ciò ha permesso di valutare come il danno a livello dei neuroni 5-HT determini un aumento del firing neuronale noradrenergico, permettendoci d'ipotizzare l'azione inibitoria della serotonina nei confronti della NE. Esiste infatti una forte connessione tra i due neurotrasmettitori, caratterizzata dal fatto che i neuroni noradrenergici proiettano a livello dei neuroni serotoninergici e viceversa. Il trattamento a lungo termine con citalopram tende a incrementare l'efficacia delle proiezioni 5-HT al locus coeruleus, riducendo il firing

dei neuroni noradrenergici (Szabo et al., 2000).

Allo stesso modo, precedenti ricerche condotte da Svensson e colleghi hanno portato alla luce come lesioni nei neuroni noradrenergici provochino una maggiore scarica dei neuroni serotoninergici (Svensson et al., 1975).

La dopamina detiene un ruolo inibitorio nel rilascio della NE a livello del locus coeruleus, mentre la stimolazione dei recettori α -1 ed α -2 da parte della noradrenalina ha un effetto sia eccitatorio che inibitorio per il rilascio della dopamina nell'area tegmentale-ventrale. Contestualmente, la stimolazione dei recettori α -1 e D-2 da parte della NE e dopamina tende a incrementare il rilascio di serotonina nel nucleo dorsale del rafe (Dean & Keshavan, 2017).

2.3 Disturbo Depressivo Maggiore e neurosviluppo

I sistemi monoaminergici sono caratterizzati da sequenze temporali di sviluppo differenti, con il sistema serotoninergico che tende a maturare precocemente rispetto al sistema noradrenergico. Questa caratteristica potrebbe fornire una spiegazione del perché gli ADs triciclici, molti dei quali agiscono selettivamente sui neuroni noradrenergici, non siano in grado di produrre sui soggetti giovani gli stessi effetti riscontrabili negli adulti. Al contrario gli SSRI agirebbero più efficacemente nelle fasce d'età più giovani.

2.3.1 Sviluppo del sistema noradrenergico

A partire dalla quarta settimana, nei corpi cellulari dedicati si osserva la presenza della tirosina idrossilasi, enzima necessario per la sintesi della NE, mentre la molecola definitiva viene rilevata dalla quinta-sesta settimana (Sundström et al., 1993). Entro l'ottava settimana di gestazione avviene la completa penetrazione degli assoni noradrenergici a livello corticale (Verney, 1999).

I livelli del neurotrasmettitore tendono ad aumentare durante il primo trimestre gestazionale, andando incontro ad una drastica riduzione nella sua concentrazione (di circa il 30-40%) nel periodo che intercorre dal sesto mese sino alla prima infanzia (Lacković et al., 1988). Allo stesso modo è stato osservato come nella corteccia prefrontale gli assoni che contengono tirosina idrossilasi, enzima fondamentale per la produzione di dopamina, maturino lentamente e necessitino di almeno due anni per raggiungere lo sviluppo completo (Lambe et al., 2000).

Anche studi sul modello animale mostrano come sia nelle *scimmie rhesus* che nei *ratti* lo sviluppo del sistema noradrenergico conservi un trend di sviluppo più lento rispetto al sistema serotoninergico. Nel modello murino è stato osservato che lo sviluppo del sistema noradrenergico arriva alla completa maturazione non prima dei 30-40 giorni post nascita (Murrin et al., 2007).

2.3.2 Sviluppo del sistema serotoninergico

Nei mammiferi, il sistema serotoninergico è tra le prime strutture a completare lo sviluppo (Rho & Storey, n.d.). Dalla quinta all'ottava settimana di gestazione nell'uomo è possibile osservare un incremento stabile delle concentrazioni di 5HT a livello del ponte del tronco encefalico; all'undicesima settimana i neuroni serotoninergici coprono circa due terzi della superficie dorsale e ventrale, e le concentrazioni di serotonina sono significativamente più alte rispetto a quelle noradrenergiche (Murrin et al., 2007).

Ulteriori studi su modelli animali hanno dimostrato che sia le concentrazioni di serotonina, sia i siti di uptake e di binding recettoriale, sono superiori durante il periodo dello sviluppo rispetto ai valori misurati nell'adulto (Murrin et al., 2007). Nel *gatto* si è rilevato che le concentrazioni di serotonina alla nascita sono circa il 25% del valore riscontrabile negli adulti, tendendo ad aumentare durante il periodo che va dalla terza alla sesta settimana di vita (Jonsson & Kasamatsu, 1983). All'opposto i livelli di NE alla nascita sono solo il 10% del valore riscontrato nell'adulto, andando ad aumentare dall'undicesima settimana di vita fino ad un valore

approssimativo del 50% rispetto alla concentrazione finale (Murrin et al., 2007).

A supporto delle osservazioni del differente timing di sviluppo dei due sistemi, studi effettuati sui *ratti* hanno mostrato come lo sviluppo completo delle proiezioni serotoninergiche avvenga entro la terza settimana post nascita, mentre per il sistema noradrenergico son necessarie almeno altre due settimane per osservarne la completa maturazione (Loizou & Salt, 1970).

2.4 Risposta agli antidepressivi: il ruolo dell'età

Le differenze osservate nei tempi di sviluppo e involuzione dei sistemi monoaminergici potrebbero determinare una diversa risposta ai farmaci antidepressivi, sulla base delle loro farmacodinamica ed in relazione all'età del soggetto (Mulder et al., 2003a; Murrin et al., 2007).

Gli SSRI si sono rivelati più efficaci nella cura della depressione in bambini e adolescenti (Cipriani et al., 2016; Mulder et al., 2003b; Parker, 2002; Qin et al., 2014; Vitiello & Ordóñez, 2016), mentre i TCA hanno una risposta più incisiva nei soggetti con età avanzata (Joyce et al., 2003; Parker, 2002; Wilson et al., 2001). In particolare, l'antidepressivo che si è rivelato maggiormente efficace nel trattamento degli episodi depressivi nell'infanzia e nell'adolescenza, di entità almeno moderata, è la fluoxetina (SSRI) (Cipriani et al., 2016; Cleare et al., 2015; Vitiello & Ordóñez, 2016).

Inoltre, è possibile osservare una diversa manifestazione del disturbo depressivo in relazione all'età (Gottfries, 1998; Joyce et al., 2003). Da un punto di vista fenomenologico il MDD presenta delle differenze tra bambini e gli adulti (APA & American Psychiatric Association, 2013), con alcune caratteristiche melanconiche come l'insonnia tardiva e il peggioramento dell'umore che tendono a manifestarsi maggiormente con l'avanzare dell'età.

Nonostante diverse meta-nalisi abbiano valutato l'efficacia degli ADs sia in bambini che adolescenti (Cipriani

et al., 2016; Hetrick et al., 2010; Spielmans & Gerwig, 2014; Xu et al., 2016; Zhou et al., 2015, 2017, 2018), nonché nei soggetti di età avanzata (Cole & Bellavance, 1997; Dunbar, 1995; Kok et al., 2012; Locher et al., 2015; Mittmann et al., 1997; Nelson et al., 2008, 2013; Seitz et al., 2010; Sneed et al., 2008; Tedeschini et al., 2011), a nostra conoscenza nessuno studio ha osservato l'effetto dell'età sulla risposta antidepressiva.

Definire un trattamento farmacologico per il disturbo depressivo maggiore che possa essere il più adeguato alle varie fasi della vita risulta essere di assoluta importanza, dato l'alto rischio di suicidio correlato al trattamento farmacologico esistente sia nei bambini che negli adolescenti (Bridge et al., 2007; Kaizar et al., 2006), nonché per sovrastare l'alto tasso di depressione presente nei soggetti di età più avanzata.

Per affrontare il problema risulta necessario stabilire le variabili associate alla risposta positiva in entrambi i trattamenti, nonché le variabili che prevedano una risposta superiore in un trattamento rispetto all'altro (Fournier et al., 2009), in linea con un'idea di approccio più personalizzato possibile al soggetto, nel contesto di variabilità alla risposta che in questo ambito rimane ancora in gran parte imprevedibile (Cuijpers & Christensen, 2017; Simon & Perlis, 2010).

2.5 Differenza di genere nel disturbo depressivo maggiore

L'incidenza del disturbo depressivo maggiore nel genere femminile ha un'incidenza maggiore rispetto agli uomini, con un rapporto di 2:1 per le donne, indipendentemente dalla nomenclatura diagnostica del disturbo (depressione atipica, depressione unipolare, distimia e disturbo affettivo stagionale, tale differenza è inoltre riscontrabile per ogni fascia di età) (Sramek & Cutler, 2011). Inoltre, a sottolineare le diverse caratteristiche del disturbo in base al sesso, la sintomatologia risulta essere più grave nelle donne rispetto agli uomini. Nel complesso, le donne hanno un'esperienza più prolungata e ricorrente del disturbo depressivo, un'età di esordio inferiore e una minore qualità della vita rispetto ai soggetti di genere maschile con medesima diagnosi (Frank et al., 1988).

Esiste una vasta letteratura che descrive la stretta relazione tra l'appartenenza ad un determinato genere e

la diversa risposta al trattamento depressivo. Le differenze legate al genere sessuale nell'efficacia degli antidepressivi e nei profili farmacocinetici sono state attribuite a caratteristiche come le differenze comportamentali e le condizioni sesso-specifiche, tra cui la gravidanza e la menopausa. Nel genere femminile è stata dimostrata la presenza di fattori intrinseci in grado di influenzare la farmaco-cinetica di alcuni AD, fra cui la variabilità dei livelli di grasso corporeo, i livelli ormonali e la funzionalità epatica (Sramek et al., 2016). Numerosi studi suggeriscono che vi sia una maggior risposta da parte delle donne nel periodo pre-menopausale nei confronti degli SSRI, così come in generale altri studi hanno messo in evidenza che le donne in post-menopausa sembrano avere una risposta ridotta agli antidepressivi rispetto alle donne più giovani (Sramek et al., 2016), il che suggerisce un'implicazione da parte degli ormoni femminili nella risposta al trattamento (Berlanga & Flores-Ramos, 2006).

L'ipotesi è stata corroborata da varie osservazioni, fra cui quelle che hanno evidenziato come le donne che durante il periodo di post-menopausa assumevano estrogeni integrativi oltre agli SSRI, hanno dimostrato una migliore risposta rispetto alle donne che ricevevano solo SSRI (Schneider et al., 1997).

Allo stesso tempo, alcuni studi hanno osservato nel genere maschile una risposta più efficace al trattamento con ADs TCA; una risposta simile è stata osservata nelle donne durante il periodo post-menopausa, che beneficerebbero maggiormente del trattamento con TCA rispetto alle donne in pre-menopausa (Khan et al., 2005; Kornstein et al., 2000). Si ritiene che gli estrogeni siano coinvolti sia nella patogenesi della depressione che nell'efficacia degli antidepressivi.

2.6 Obiettivi dello studio

A fronte delle osservazioni sulle differenze nel timing di maturazione del sistema serotonergico e noradrenergico, e dei differenti meccanismi di azione degli antidepressivi, l'obiettivo dello studio è quello di valutare l'effetto dell'età sulla risposta del paziente al trattamento farmacologico. Nello specifico, ci si

propone di valutare se i soggetti più giovani, in cui il sistema noradrenergico è meno sviluppato, rispondano meglio agli antidepressivi SSRI, e se i soggetti più anziani mostrino una migliore risposta al trattamento con ADs triciclici (TCA).

3. Materiali e Metodi

Per la ricerca degli articoli e la sistematizzazione del lavoro sono state osservate le linee guida PRISMA-P (Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols) (Moher et al., 2016). Il protocollo di tale studio è stato registrato sul PROSPERO (registro internazionale prospettico per la registrazione di revisioni sistematiche), numero ID 145386 (Ossola et al., 2017).

3.1 Ricerca degli studi

La ricerca degli studi clinici randomizzati (RCT) è stata realizzata nei diversi database scientifici: MEDLINE, PsychINFO ed EMBASE.

Per ottenere una strategia di ricerca sistematica, sono state create delle stringhe di ricerca tramite l'utilizzo di operatori booleani, i quali rappresentano strumenti fondamentali per ricavare informazioni all'interno di archivi elettronici, in quanto permettono la combinazione di più termini all'interno di un'unica richiesta.

In particolare, i vari termini di ricerca sono stati combinati utilizzando l'operatore logico AND per la ricerca di risultati che contengano tutti i termini inseriti, l'operatore OR per i risultati che contengono sia entrambi o solo uno dei i termini, e al fine di escludere revisioni sistematiche e meta-analisi dalla nostra selezione, è stato utilizzato l'operatore NOT.

I termini inseriti per l'identificazione degli studi sono stati: "*depression, central depression, clinical depression, depressive disease, depressive disorder, depressive episode, depressive illness, depressive personality disorder, depressive state, depressive symptom, depressive syndrome, mental depression, parental depression, antidepressant, citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, zimelidine, amitriptyline, desipramine, dothiepin, doxepine, imipramine, lofepramine, maprotiline, mianserin, nomifensine, nortriptyline) efficacy, effectiveness, antidepressant response*".

Per la ricerca degli studi di confronto tra SSRI, TCA e Placebo è stata invece utilizzata una stringa contenente, oltre ai termini suddetti, anche “placebo OR placebos”. Nei database di ricerca sono stati applicati alcuni filtri come la lingua inglese, studi solamente su soggetti umani ed RCT.

3.2 Selezione degli studi

Son stati presi in considerazione gli RCTs condotti su soggetti con diagnosi di MDD o con diagnosi di disturbo bipolare durante la fase depressiva, volti a confrontare l'efficacia dei farmaci SSRI e TCA in pazienti ospedalizzati ed ambulatoriali, di tutte le età e di entrambi i generi sessuali. La durata di tutti gli studi è di almeno 4 settimane in quanto si ritiene sia questo il periodo necessario per poter riscontrare una risposta significativa al trattamento antidepressivo (Quitkin et al., 1987).

I pazienti osservati in tutti gli RCT presentano una diagnosi di depressione maggiore, che sia unipolare od all'interno di una diagnosi di disturbo bipolare, e per definirlo sono stati utilizzati i seguenti sistemi di classificazione: Criteri diagnostici di ricerca, Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM) –III, DSM-III-R, DSM-IV, DMS-IV-TR, DSM-5, Classificazione internazionale delle malattie (ICD)-9, ICD-10. Son stati esclusi gli studi in cui i pazienti presentavano una diagnosi di distimia, schizofrenia o i pazienti con diagnosi primaria del disturbo di Asse I.

La selezione degli articoli, come riportato nella *figura 1*, è avvenuta in quattro fasi principali. In un primo momento son stati presi in considerazione 2790 articoli inerenti ai parametri di ricerca inseriti nella ricerca; successivamente son stati eliminati 780 articoli identificati come duplicati, meta-analisi e revisioni sistematiche. Successivamente, dopo questo screening iniziale, son stati analizzati e selezionati 380 articoli ritenuti rilevanti sulla base dell'abstract e del titolo, del quale si è proseguito nella ricerca del testo integrale. Durante la fase di eleggibilità son stati eliminati 290 articoli (72 per impossibilità di reperimento del testo, 136 per mancanza di informazioni e 26 perché pubblicati in una lingua diversa da quella inglese). Infine, son stati inclusi nell'analisi 90 studi. In sessantaquattro studi son presenti 2 tipologie di trattamento (SSRI e

TCA), mentre nei restanti ventisei è stato osservato anche l'effetto del placebo oltre alle due tipologie di trattamento farmacologico principali.

Son stati esclusi dallo studio i lavori che prevedevano l'utilizzo di antidepressivi con un meccanismo d'azione diverso dagli SSRIs e TCAs: agomelatina, bupropione, mirtazapina, trazodone, nefazodone, venlafaxina, desvenlafaxina, levomilnacipram, milnacipran e duloxetina.

Nonostante in alcuni studi la venlafaxina venga considerata un AD noradrenergico se somministrato a dosaggi superiori a 150/mg al giorno (Debonnel et al., 2007), si è ritenuto comunque di escludere il farmaco in quanto fra i parametri utilizzati nelle nostre analisi statistiche non vi è il dosaggio dei farmaci utilizzati nei vari RCTs. Fra gli SSRI sono stati inclusi anche la zimeldina e la femoxetina, farmaci attualmente non più in commercio, i quali possiedono un meccanismo di azione di re-uptake serotoninergico.

Inoltre, non son stati ammessi: i lavori in cui son stati utilizzati ADs come la clomipramina, in quanto, nonostante il principio attivo rientri nella classe degli antidepressivi triciclici, il meccanismo d'azione risulta essere serotoninergico (Suhara et al., 2003); studi in cui son presenti terapie di associazione agli ADs (i.e. litio); RCT con terapia non farmacologica (i.e. ECT o psicoterapia). Nella *tabella 1* son riportati i farmaci utilizzati nei vari studi osservati.

Tabella 1: tipologia degli Ads

Class of Antidepressant	Drugs
SSRIs	Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Zimelidina
TCAs	Amitriptilina, Desiporamina, Dotiepina, Imipramina, Lofepramina, Maprotilina, Mianserina, Nortriptilina, Tianeptina

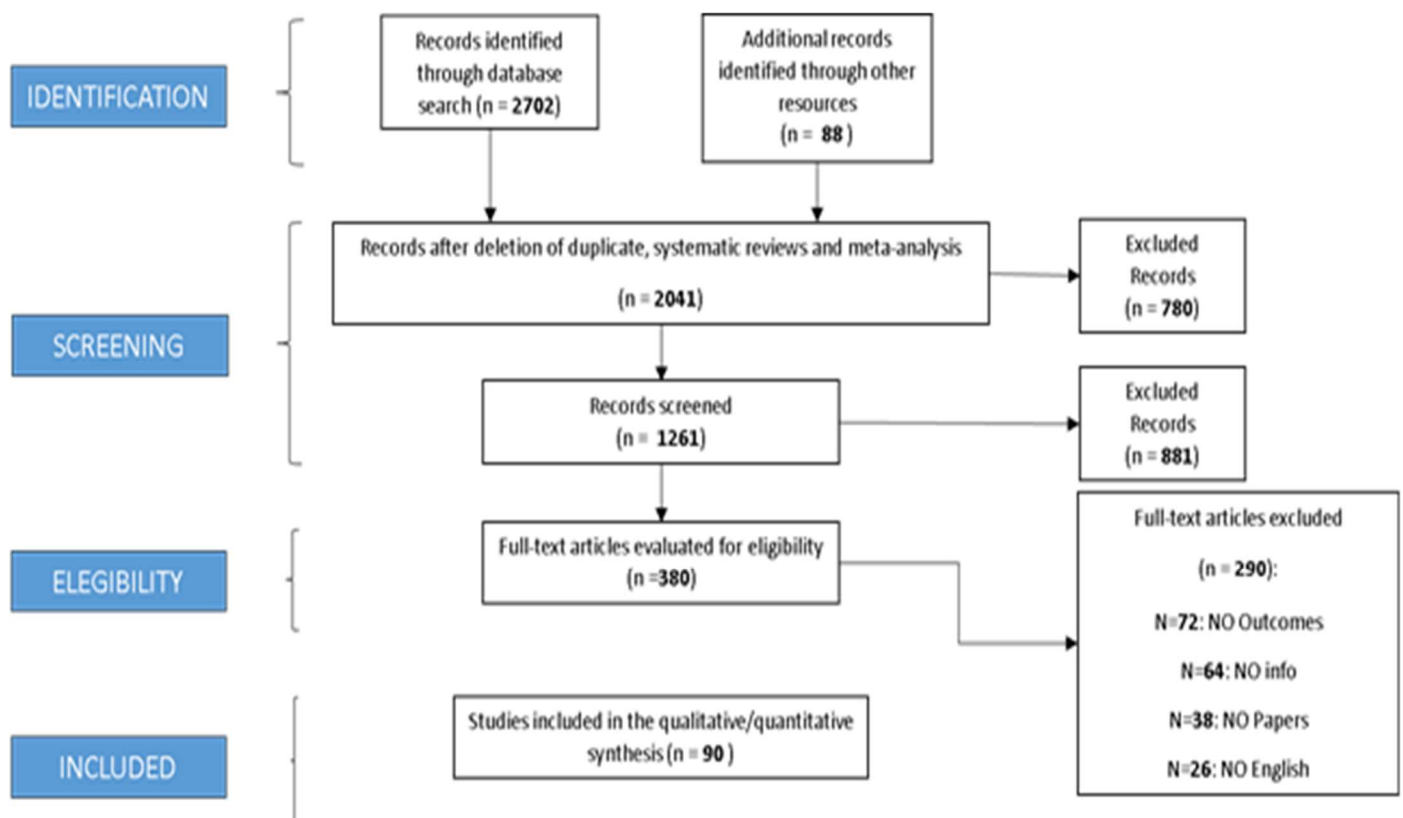


Figura 1. PRISMA Flow Diagram del processo di selezione degli studi

3.3 Estrazione dei dati e valutazione della qualità

Dagli articoli selezionati si è proceduto all'estrazione di una serie di dati con il fine di creare un database in cui inserire le principali informazioni dei lavori:

- caratteristiche dei trial (autori principali, nome della rivista, anno di pubblicazione, paese di pubblicazione, design, criteri di inclusione, presenza di doppio-cieco, presenza del trattamento placebo, durata dello studio);
- caratteristiche dei partecipanti (criteri diagnostici, punteggio depressivo osservato al baseline, percentuale di donne nel campione dello studio, percentuale di ricoverati, percentuale dei pazienti con disturbo bipolare, percentuale dei pazienti con episodio depressivo ricorrente, media e range dell'età);

- dettagli dell'intervento (durata del trattamento, intervalli di dose, dosi medie dei farmaci in studio);
- misure di outcome, da intendere come punteggio ottenuto al baseline, durante il trattamento e al termine dello stesso (punteggi HAM-D, MADRS, CGI).

Ove disponibili, queste informazioni sono state estratte sia per l'intero campione che per ogni gruppo di trattamento (SSRI, TCA e placebo). Quando l'età media del campione complessivo non veniva presentata nel lavoro, il dato è stato calcolato dalle informazioni riferite agli specifici gruppi di trattamento.

Le misure dell'outcome

I dati sull'efficacia del trattamento son stati riportati cercando di uniformare il risultato reso noto nei lavori attraverso due outcome: il primo definisce il risultato del cambiamento complessivo della sintomatologia dalla baseline sino al fine trattamento nei due gruppi principali (TCAs e SSRI) mediante una misurazione continua; il secondo risultato descrive l'efficacia del trattamento attraverso una variabile dicotomica, in cui il tasso di risposta al trattamento antidepressivo è stato definito dalla percentuale di pazienti che hanno ottenuto una riduzione del 50% nella scala adottata per misurare i sintomi depressivi (i.e. Hamilton Depression Rating Scale, HAM-D, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS, Beck Depression Inventory, BDI) oppure un miglioramento al CGI -I scale (very much o much improve (Cipriani et al., 2016; Gutmiedl et al., 2020; Maity et al., 2014). Nell'attuale letteratura sono presenti lavori che dimostrano l'equivalenza fra le scale in questione. (Leucht et al., 2013, 2017).

3.4 Analisi statistica

3.4.1 Calcolo dell'effect size

Per il calcolo dell'Odd Ratio (OR) è stata creata una tabella due per due per ogni studio, in cui son stati riportati il numero di *responders e non responders*, da intendersi all'interno di ogni gruppo di trattamento.

Per ottenere una misura dell'effect size è stato calcolato il logaritmo dell'OR come differenza media standardizzata (SMD, y_i) e la varianza campionaria (v_i) come somma dell'inverso di ciascuna cella della tabella due per due (Cipriani et al., 2016) (Geddes et al., 2003).

3.4.2 Meta-analisi

L'analisi e i risultati presentati sono stati ottenuti con il *software di analisi statistica R* (versione 4.0.4) (R Core Team, 2020), ed in particolare tramite il pacchetto *metafor* (versione 2.5.82).

La stima dell'eterogeneità (i.e., τ^2) è stata valutata utilizzando lo stimatore di DerSimonian-Laird (DerSimonian & Laird, 1986), il test Q per l'eterogeneità (Cochran, 1954), e la statistica I² (Higgins & Thompson, 2002). Qualora sia presente eterogeneità ($\tau^2 > 0$, indipendentemente dai risultati del test Q), è stato riportato l'intervallo di predizione per i risultati reali (Riley et al., 2011).

Per individuare la presenza di ipotetici studi outliers o studi influenti, che possono inficiare la robustezza e la validità del lavoro, sono stati analizzati i residui studentizzati e la Cook's distances (Viechtbauer & Cheung, 2010). Gli studi che presentano un residuo studentizzato maggiore del $100 \times (1 - 0,05 / (2 \times k))$ - esimo percentile di una distribuzione normale standardizzata sono da considerare potenziali valori anomali, ricorrendo alla correzione di Bonferroni con $\alpha = 0,05$ a due code per il numero degli studi inclusi nella meta-analisi. Gli studi che presentano una Cook's Distance superiore alla mediana più sei volte l'intervallo interquartile delle distanze di Cook sono considerati influenti per lo studio. Per identificare l'asimmetria del funnel plot è stato utilizzato il rank correlation test (Begg & Mazumdar, 1994) e il regression test (Harbord et al., 2006).

3.4.3 Meta-Regression

In considerazione dello scopo del progetto, abbiamo costruito in R un modello per permetterci di valutare se l'età possa o meno essere un predittore significativo dell'efficacia degli ADs, replicando successivamente

questa operazione con altri parametri di nostro interesse. Infine, abbiamo calcolato il fattore d'inflazione della varianza (VIF) (Ossola et al., 2020), per eludere il problema della multicollinearità.

3.4.4 Individual patient data meta-analysis (IPDMA)

Per poter realizzare un'analisi dei dati sui singoli pazienti, è stata effettuata una Individual Patient Data Meta-Analysis (IPDMA). Nello specifico per ogni studio incluso nel lavoro è stata inviata un'e-mail al primo autore dello stesso, chiedendo la possibilità di disporre del dataset utilizzato per l'RCT in questione; in caso di mancata risposta, dopo un periodo di quattro settimane, la stessa richiesta è stata inoltrata al secondo autore, sino ad arrivare al terzo autore per ogni singolo paper. I dataset ricevuti provengono dai lavori dei seguenti autori: Devos et al con uno studio del 2008 su pazienti con diagnosi di Malattia di Parkinson in comorbilità con MDD, suddivisi in tre trial di trattamento (desipramina, citalopram e placebo), (Devos et al., 2008); lo studio di Mulder et al del 2003, in cui è stata osservata la risposta al farmaco desimipramina e fluoxetina in un campione di 241 pazienti sempre con diagnosi di MDD e suddivisi in adolescenti e adulti (Mulder et al., 2003a); lo studio di Walter W. van den Broek et al del 2004, studio effettuato in doppio cieco in cui è stata comparata la risposta dei pazienti all'imipramina e alla fluvoxamine, su un totale di 141 pazienti con diagnosi di MDD (van den Broek et al., 2004); lo studio di Valzemar et al del 2009 che ha riportato i dati osservati in un campione di 22 pazienti sottoposti al trattamento per la MDD con fluvoxamine e amitripilina (Vezmar et al., 2009).

Dai database ricevuti son stati estratti i seguenti parametri: anno di pubblicazione, età, sesso, tipologia del trattamento SSRI/TCA/placebo. È stata creata una nuova misura dicotomica di outcome, denominata "responder_final", all'interno della quale sono stati definiti come soggetti "responders" solamente soggetti che hanno presentato un miglioramento dalla condizione di baseline maggiore o uguale al 50% per le scale HDRS o MADRS, mentre per la scala CGI i risultati presi in considerazione sono stati solamente quelli di "much

improved” o “very much improved”. Nell'ultimo passaggio è stato utilizzato un modello di regressione logistica per valutare in particolar modo la dimensione dell'effetto dell'età sulla risposta al trattamento (come outcome dicotomico) nel nostro campione; successivamente sono stati inseriti nel modello altri parametri, quali il genere sessuale e lo studio d'appartenenza.

4 Risultati

4.1 Caratteristiche degli studi selezionati

Gli articoli utilizzati per il lavoro di ricerca sono stati pubblicati in un range temporale della durata di 33 anni; il più datato è stato pubblicato nel 1981 (Aberg A. et al), mentre il più recente risale al 2014 (Jaractz et al). La media della numerosità dei soggetti è di 117 unità per studio, il campione più piccolo è stato osservato nel paper di Schwartz et Al (14 soggetti), mentre il campione più numeroso appartiene al lavoro di Feighner JP et al (477 soggetti). L'informazione sulla percentuale di pazienti di sesso femminile è disponibile solo per 73 studi, ed in questi il numero medio di partecipanti di sesso femminili è pari al 61%. Inoltre, negli studi di Pezzella G. et al; Timmerman L. et al; Musselman et al; Schwartz JA et Al il campione è composto esclusivamente da soggetti di sesso femminile.

Il dato sull'età media del campione totale è presente in solo 47 degli studi selezionati, per cui si è preferito calcolare un nuovo valore di età media a partire dalle medie delle età dei pazienti arruolati nei due gruppi di trattamento, ottenendo come valore medio 48,40 anni con SD=13,331.

Il numero degli studi in cui è stato osservato l'utilizzo di farmaci SSRI è: fluoxetina (n = 25), paroxetina (n = 20), citalopram (n = 15), fluvoxamina (n = 14), sertralina (n= 7), zimelidina (n = 8) ed escitalopram (n = 1); per quanto riguarda il trattamento con TCA, il farmaco più rappresentativo è l'Imipramina (n = 41), seguita da desipramina (n = 31), amitriptilina (n = 22), nortriptilina (n = 16), maprotilina (n=5), dotiepina (n = 3),

tianeptina (n = 2), e infine mianserina e lofrepamina (n=1).

Nella tabella 2 è possibile osservare i parametri estratti dai RCTs selezionati e utilizzati per lo studio.

Tabella 2: parametri degli studi selezionati

RCT	Trials	Numerosità del campione	% Femmine	Età Media (anni)
Aberg A et al (1981)	2	40	n/a	51
Aberg-Wistedt et al (1982)	2	65	49	50
Amin et al (1984)	3	314	75	42
Amsterdam et al (1986)	3	104	40	42
Attari A et al (2006)	2	40	50	13
Battegay R et al (1989)	2	21	57	39
Beasley CM et al (1993)	2	118	n/a	43
Beasley CM et al (1993b)	2	136	n/a	45
Bondareff W et al (2000)	2	210	50	68
Bouchard JM et al (1987)	2	90	75	45
Bowden CL et al (1993)	2	58	59	38
Bump GM et al (2001)	2	59	n/a	73
Cassano et al (1986)	3	314	62	42
Claghorn et al (1983)	3	176	57	40
Cohn & Wilcox (1985)	3	108	n/a	43
Corne SJ et al (1989)	2	100	70	42
Correa et al (2001)	2	62	55	42
Culang-Reinlieb ME et al (2012)	2	63	60	64
de Jonghe F (1991)	2	65	69	47
De Ronchi D et al (1998)	2	65	72	69
Delgado et al (1999)	2	55	42	44
Demyttenaere K et al (1998)	2	66	55	42
Devos et al (2008)	3	32	56	63
Dobkin et al (2001)	3	35	48	62
Doogan et al (1994)	3	179	n/a	47
Elliott et al (1998)	3	50	7	49
Feighner JP et al (1993)	3	477	52	40
Finkel SI et al (1999)	2	76	67	75
Forlenza OV et al (2000)	2	55	38	69
Forlenza OV et al (2001)	2	55	n/a	69
Fournier JP et al (1997)	2	104	58	41
Geretsegger C et al (1995)	2	91	86	71
Guy W et al (1984)	2	36	75	38
Huitfeldt B et al (1983)	2	200	74	44
Hutchinson DR et al (1992)	2	90	77	72
Itil TM et al (1983)	3	47	30	41

Jaractz et al (2014)	2	60	27	40
Johnson MR et al (1993)	3	26	45	49
Joyce PR et al (2002)	2	195	57	32
Kasper S et al (1990)	2	41	71	50
Kasper S et al (1995)	3	229	57	28
Katz et al (2004)	3	50	17	46
Keegan D et al (1991)	2	37	n/a	44
Keller et al (2001)	3	188	62	15
Kerkhofs M et al (1990)	2	34	65	46
Koran LM et al (2001)	2	386	n/a	42
Kyle CJ et al (1998)	2	365	73	74
LaPierre et al (1987)	3	43	59	43
Lepola U et al (2003)	2	207	n/a	40
Levine S et al (1987)	2	60	70	46
Lydiard B et al (1997)	3	263	n/a	40
Malt U et al (1999)	3	243	72	49
McGrath et al (2000)	3	102	64	65
Menza et al (2009)	3	35	48	36
Merideth & Feighner (1983)	3	76	72	45
Moller HJ et al (1998)	2	160	n/a	49
Moller HJ et al (2000)	2	205	70	48
Mulder RT et al (2003)	2	185	56	32
Mulsant BH et al (1999)	2	80	74	76
Mulsant BH et al (2001)	2	116	72	72
Musselman et al (2006)	3	24	100	52
Navarro V et al (2001)	2	58	59	71
Nelson JC et al (1999)	2	81	17	58
Nielsen BM et al (1993)	2	59	75	46
Novotny V et al (2002)	2	178	n/a	42
O'Connor M et al (1984)	2	36	73	48
Ohrberg S et al (1992)	2	151	73	44
Otsubo T et al (2005)	2	56	53	43
Ottevanger et al (1994)	3	208	70	43
Pezzella G et al (2001)	2	175	100	52
Rampello et al (2004)	2	88	63	40
Reimherr et al (1990)	3	298	54	39
Robertson MM et al (1994)	2	183	65	39
Roose SP et al (1994)	2	64	42	72
Roose SP et al (1998)	2	81	17	58
Schnyder U et al (1986)	2	71	67	45
Schwartz JA et al (1999)	2	14	100	36
Souery D et al (2011)	2	189	n/a	52
Strober M et al (1999)	2	80	57	16
Syvälähti E et al (1982)	2	32	n/a	43
Taragano FE et al (1997)	2	37	n/a	72
Thase ME et al (2002)	2	168	67	41
Thompson et al (1994)	3	207	68	46
Timmerman L et al (1987)	2	29	100	53
Tollefson GD et al (1994)	2	122	n/a	38
van den Broek (2003)	2	138	68	51

van den Broek WW et al (2004)	2	138	67	52
Vezmar S et al (2009)	2	15	68	43
Waintraub L et al (2002)	2	250	65	41

Nella tabella 3 son stati riportati per ogni studio l'odds ratio (OR), le misure di effect size (Yi) e della varianza (Vi).

Tabella 3: misure di odds ratio, effect size e varianza degli studi

Author	OR	Yi	Vi
Attari A et al	9	2,197225	0,755556
Keller et al	1,410889	0,34422	0,092148
Strober M et al	1,83612	0,607655	0,227542
Kasper S et al	1,434783	0,361013	0,070457
Mulder RT et al	0,167534	-1,78657	0,222753
Joyce PR et al	1,68929	0,524308	0,083773
Menza et al	0,109604	-2,21089	0,803617
Schwartz JA et al	1,244379	0,218637	1,284367
Bowden CL et al	0,836601	-0,17841	0,308196
Guy W et al	2,143791	0,762576	0,640406
Tollefson GD et al	0,652898	-0,42633	0,141187
Battegay R et al	0,614458	-0,48701	1,193566
Robertson MM et al	1	2,22E-16	0,089753
Reimherr et al	0,638859	-0,44807	0,060807
Claghorn et al,	0,634503	-0,45491	0,104999
Feighner JP et al,	2,230769	0,802346	0,059529
Lydiard B et al	0,886792	-0,12014	0,060948
Jaractz et al	1,555556	0,441833	0,297619
Lepola U et al	0,725275	-0,3212	0,245578
Rampello et al	0,254115	-1,36997	0,23873
Fournier JP et al	1,500556	0,405836	0,174829
Thase ME et al	1,27972	0,246642	0,116954
Ittil TM et al,	0,380165	-0,96715	0,418998
Waintraub L et al	1,559701	0,444494	0,080188
Amsterdam et al	0,502342	-0,68847	0,159574
Corne SJ et al	0,441157	-0,81835	0,200049
Koran LM et al	1	4,44E-16	0,081747
Amin et al	1,32833	0,283923	0,051862
Cassano et al,,	1,519481	0,418369	0,05371
Correa et al	0,424242	-0,85745	0,309842
Demyttenaere K et al	1,232992	0,209443	0,254994
Novotny V et al	0,554731	-0,58927	0,113206
LaPierre et al	4,519062	1,508304	0,427877
Cohn & Wilcox	4,882353	1,585627	0,205318
Ottevanger et al	1,084567	0,08118	0,07808
Beasley CM et al	0,782609	-0,24512	0,139093

Syvälähti E et al	0,612069	-0,49091	0,702356
Vezmar S et al	0,445676	-0,80816	1,631716
Otsubo T et al	0,92163	-0,08161	0,333498
Delgado et al	1,106838	0,101507	0,370949
Huitfeldt B et al	0,959645	-0,04119	0,08239
Keegan D et al	0,764982	-0,2679	0,484391
Ohrberg S et al	1,631313	0,489385	0,131962
Merideth & Feighner	2,760822	1,015528	0,23303
Beasley CM et al	0,456832	-0,78344	0,124526
Bouchard JM et al	1,311333	0,271044	0,241993
Schnyder U et al	0,919355	-0,08408	0,23745
Kerkhofs M et al	7,071429	1,956063	0,870937
Levine S et al	0,502342	-0,68847	0,275396
Nielsen BM et al	0,907407	-0,09716	0,329548
Katz et al	0,522103	-0,64989	0,331691
Thompson et al	1,5	0,405465	0,079125
Doogan et al,	1,477612	0,390427	0,11137
de Jonghe F,	0,756573	-0,27896	0,349424
O'Connor M et al	0,91684	-0,08682	0,484355
Moller HJ et al	0,813711	-0,20615	0,080617
Johnson MR et al	0,382716	-0,96046	0,669296
Malt U et al	1,332384	0,28697	0,067725
Elliott et al	1	0	0,32
Moller HJ et al	0,812453	-0,2077	0,104098
Aberg-Wistedt et al	1,344828	0,296266	0,261705
Kasper S et al	0,786325	-0,24039	0,39207
Aberg A et al	1,555556	0,441833	0,446429
van den Broek	0,494949	-0,7033	0,1227
Musselman et al	1,041152	0,040328	0,676984
Pezzella G et al	0,958229	-0,04267	0,097537
Souery D et al	0,960474	-0,04033	0,086441
van den Broek WW et al	0,494949	-0,7033	0,1227
Timmerman L et al	0,668984	-0,402	0,559056
Nelson JC et al	0,71335	-0,33778	0,240251
Roose SP et al	1,27972	0,246642	0,203533
Dobkin et al	0,221698	-1,50644	0,583366
Devos et al	0,603461	-0,50507	0,581411
Culang-Reinlieb ME et al	0,436778	-0,82833	0,270871
McGrath et al	0,922988	-0,08014	0,15741
Claghorn et al,	1,128205	0,120628	0,182882
Bondareff W et al	1,644028	0,497149	0,087274
Forlenza OV et al	0,277504	-1,28192	0,484457
Forlenza OV et al	0,813711	-0,20615	0,300628
De Ronchi D et al	0,818182	-0,20067	0,247436
Geretsegger C et al	1,287356	0,252591	0,185985
Navarro V et al	0,167534	-1,78657	0,690899
Roose SP et al	0,022758	-3,78285	0,673793
Hutchinson DR et al	0,515504	-0,66261	0,354077
Mulsant BH et al	0,592732	-0,52301	0,141014
Taragano FE et al	1,777778	0,575364	0,451653

Bump GM et al	2,446417	0,894624	0,310781
Kyle CJ et al	1,041017	0,040198	0,044073
Finkel SI et al	5,285714	1,665008	0,253181
Mulsant BH et al	1,480769	0,392562	0,330534

4.2 Meta-Analisi e Meta-Regressione

I valori di effect size osservati variano in un range da -3,7829 a 2,1972, di cui la maggior parte presenta un segno negativo (54%).

Per rispondere al quesito sull'eventuale differenza d'efficacia fra le due classi farmacologiche considerate son state eseguiti in R un "equal effect model" e un "random effect model". La stima del valore medio sulla base del modello a effetti casuali è stata $\mu^{\wedge}=-0,0472$ (95% di veros CI: da -0,1806 a 0,0863). Pertanto, l'esito medio non differiva significativamente da zero ($z=-0,6928$, $p=0,4884$). Nella *Figura 2* è riportato il *forest plot* in cui si osserva la stima basata sul modello a effetti casuali.

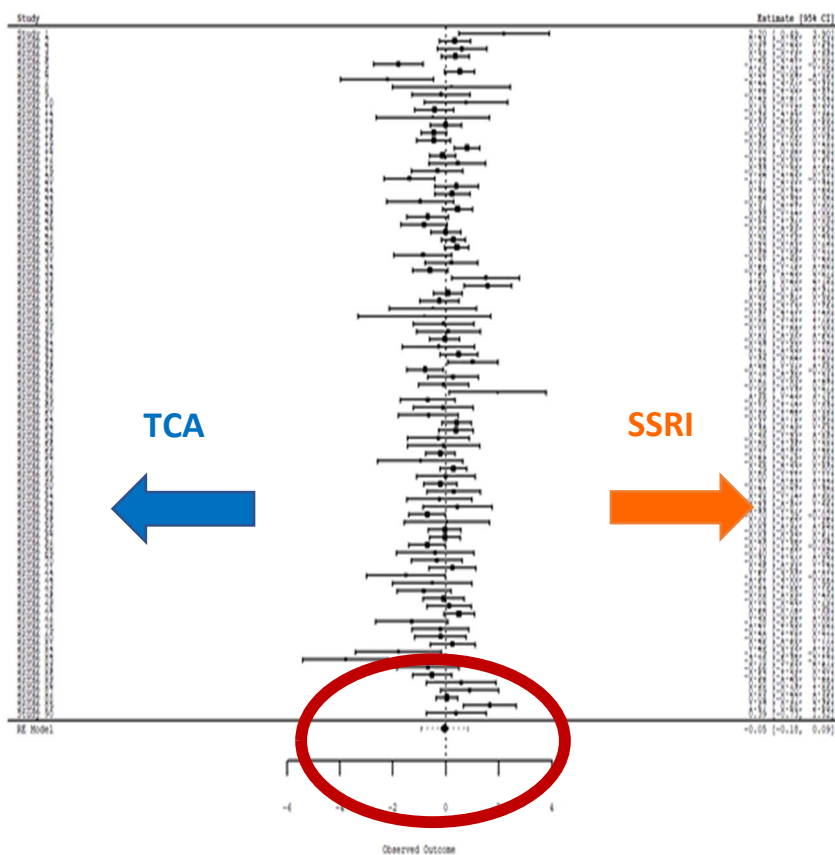
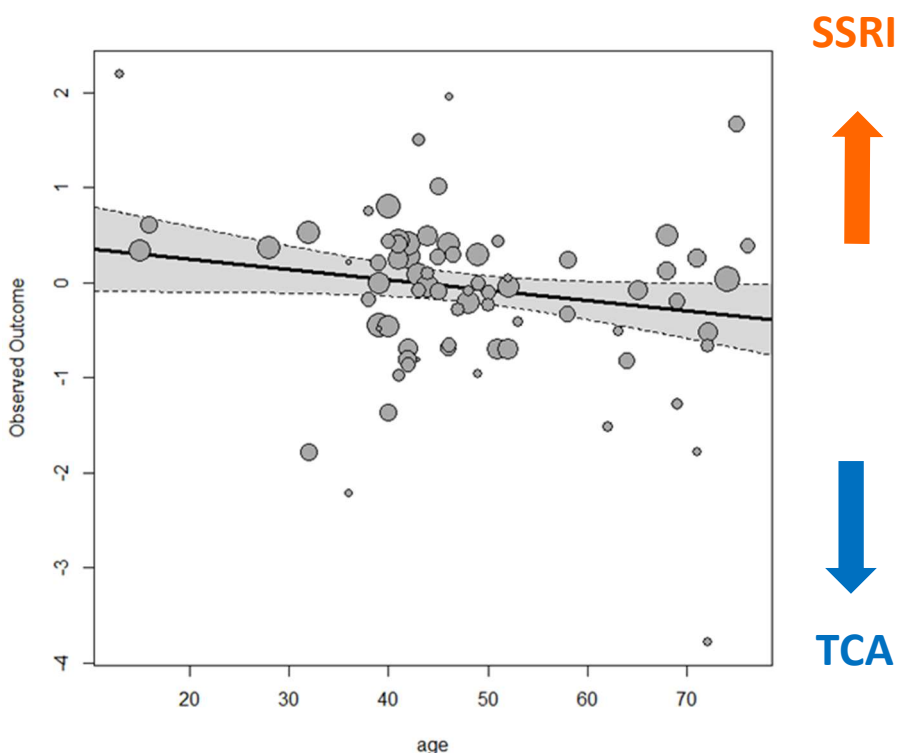


Figura 2:
Forest plot

Per quanto riguarda il valore di eterogeneità i risultati del Q-test mostrano esiti verosimilmente eterogenei $Q(89)=198,4094$, $p<0,0001$, $\tau^2=0,1994$, $I^2=55,1433\%$. L'intervallo di previsione al 95% per gli esiti reali è compreso tra i valori $-0,9325$ a $0,8382$. Sebbene l'esito medio presenti una stima negativa, in alcuni studi l'esito reale potrebbe essere positivo. In conclusione, *l'analisi statistica non mostra una differenza significativa tra SSRI e TCA.*

Successivamente, sono stati quindi eseguiti modelli differenti allo scopo di valutare quale parametro potesse moderare l'outcome finale. In particolar modo, solamente il modello contenente sia l'età che il genere sessuale è risultato significativo ($p=0,0454$), mentre quelli includenti solamente il parametro età o quello con l'età più il sesso e la presenza o meno del gruppo placebo non hanno dato alcun esito in tale senso. Figura 4
estimate=-0,011 95%CI=-0,022-0,0003; $p=0,05$

Come ulteriore passaggio, sono stati controllati i fattori d'inflazione della varianza (VIF), che hanno escluso casi di collinearità essendo tutti inferiori a 4 (VIF età = 1,014, VIF gender= 1,014).



4.3 Diagnostica

Attraverso l'osservazione dei residui standardizzati del modello, è stato possibile individuare lo studio 83 (Roose et al, 1994) come potenziale outlier, in quanto caratterizzato da un valore superiore a $\pm 3,4524$.

Inoltre, sempre lo stesso lo studio (83), insieme allo studio 5 (Mulder et al, 2003), presentano una distanza di Cook superiore al limite massimo, motivo che ha portato alla classificazione dei due studi come casi eccessivamente influenti all'interno del modello.

Nella *Figura 3* è stato riportato il funnel plot delle stime. Con il test di regressione è stata osservata un'asimmetria del modello potenzialmente significativa ($p=0,0385$), che tuttavia ha presentato un valore non significativo al test di correlazione di rango ($p=0,0552$).

Eliminando dall'analisi i possibili casi influenti (studi 5 e 83), la significatività del modello non cambia ($p = 0,9784$).

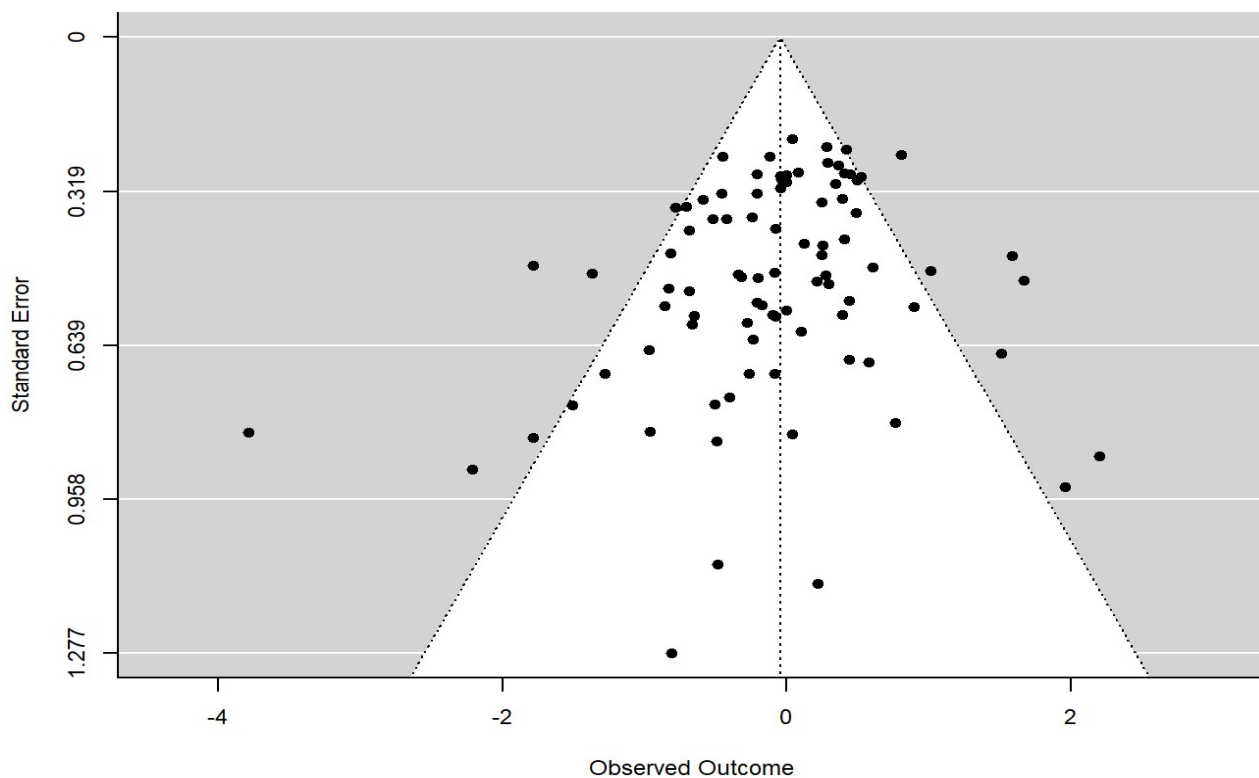


Figura 3: Funnel plot

Come ultimo passaggio e ulteriore verifica è stato eseguito un test di permutazione, successivamente al quale il risultato è rimasto inalterato ($p = 0,9784$).

4.4. Individual Patient Data Meta-analysis

Per effettuare la nostra *Individual Patient Data Meta-Analysis (IPDMA)* si è resa necessaria la creazione di un nuovo dataset grazie ai dati ricevuti dagli autori che hanno risposto alle nostre mail.

Son stati ricevuti quattro dataset da da studi differenti; dal campione totale son stati rimossi 14 pazienti in quanto appartenenti al trial placebo e 1 soggetto per l'incompletezza dei dati, ottenendo in conclusione un nuovo database con 374 pazienti (185 da Mulder et al, 28 da Devos et al, 21 da Vezmar et al, 140 da van Den Broek et al). Le analisi per l'IPDMA son state effettuate con il software SPSS versione 23.0 (IBM Corp. 2017).

Nella *tabella 4 e 5* sono riportate le statistiche descrittive dei parametri di interesse.

		Frequenze	Percentuale valida		
Trattamento	SSRI	186	49,7		
	TCA	188	50,3		
Sesso %	Female	187	60,1		
	Male	124	39,9		
Responders	Yes	240	71,6		
	No	95	28,4		
	N	Minimo	Massimo	Media	Deviazione standard
Età	312	18,00	78,00	40,31	14,82772

Tabella 4 e 5

È stata effettuata una misurazione ANOVA per la variabile età, mentre per le variabili categoriche (sesso, numero di responders finali, classe AD) son state realizzate delle tabelle di contingenza. È stata quindi performata una regressione logistica sulle variabili di interesse al fine di individuare quali di queste potessero moderare l'outcome finale, e il modello contenente la variabile età con la variabile trattamento e la loro interazione è risultato significativo ($\chi^2= 7,457$, $p = 0,008$), come visibile nella *tabella n.6*. Non risultava significativo il modello contenente la variabile genere e la fonte dello studio.

Inoltre, l'età media dei responders del gruppo dei TCA risulta statisticamente più alta dell'età media nel gruppo degli SSRI ($p=0,035$); queste ultime osservazioni sono presentate graficamente nella *figura 4*.

		B	S.E.	Wald	gl	Sign.	Exp(B)	95% C.I.per EXP(B)	
								Inferiore	Superiore
Fase 1 ^a	Age	,032	,014	5,227	1	,022	1,033	1,005	1,062
	Farmaco(1)	1,889	,813	5,399	1	,020	6,613	1,344	32,538
	Age by Farmaco(1)	-,050	,019	6,996	1	,008	,951	,917	,987
	Costante	-,242	,587	,170	1	,680	,785		

a. Variabili inserite nella fase 1: Age * Farmaco

Tabella 6. Caratteristiche del modello risultato significativo nel predire l'outcome

$R^2 = 0,046$ (Nagelkerke), $R^2 = 0,032$ (Cox & Snell), $R^2 = 0,024$ (Hosmer & Lemeshow)

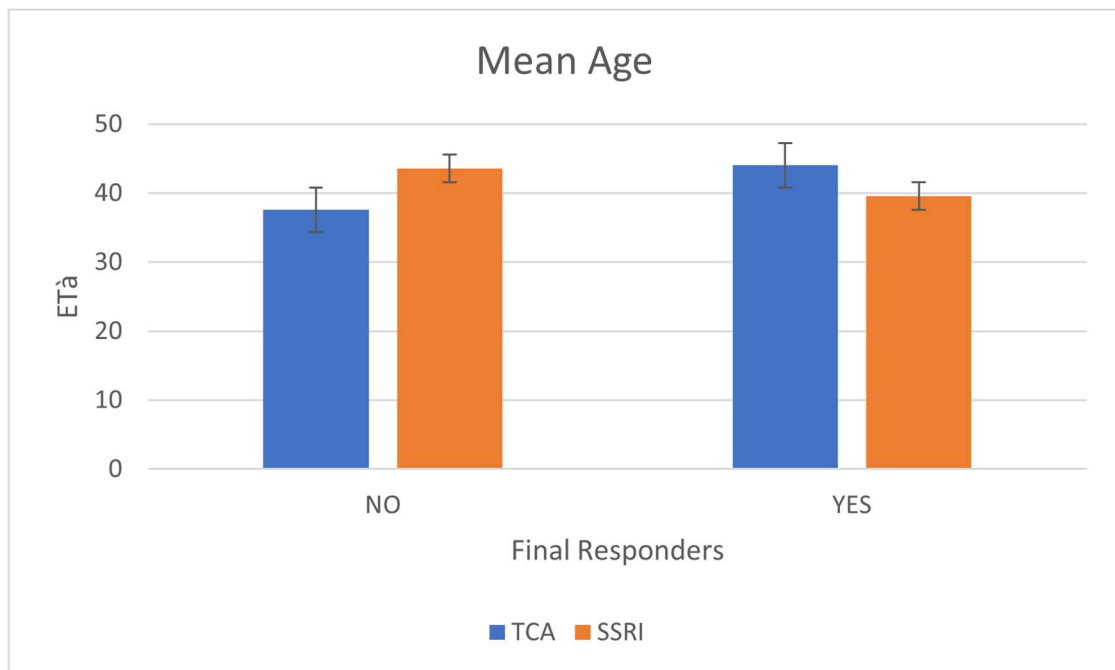


Figure 4: grafici a barre dei risultati IPDMA

5. Discussione

Alla luce dei risultati ottenuti, è stato possibile rilevare una differente efficacia degli antidepressivi in base all'età del paziente trattato, in quanto gli SSRI sembrano mostrare una maggiore efficacia nei pazienti più giovani, mentre l'efficacia dei TCA sembra aumentare man mano che si innalza l'età dei soggetti. I risultati relativi agli SSRI concordano con revisioni e meta-analisi già presenti in letteratura, così con alcune linee guida attualmente in uso; per quanto riguarda i risultati riguardanti i TCA, questo sembra essere invece un risultato ancora poco riscontrabile o discusso in letteratura.

Come dicevamo, l'efficacia degli SSRI nei giovani è stato affrontato in alcune recenti metanalisi: un lavoro di Cipriani e colleghi, comprendente 31 studi con un campione totale di 5260 adolescenti, ha confrontato 14 diversi antidepressivi, risultando la fluoxetina l'unico farmaco ad avere un'efficacia statisticamente significativa rispetto al placebo, nonché più efficace di tutti i TCA considerato (Nortriptilina, Amitriptilina, Clomipramina e Desimipramina) (Cipriani et al., 2016);

Il lavoro di Qin e colleghi del 2014 ha osservato il confronto, in bambini, adolescenti e giovani adulti con diagnosi di DDM, tra l'efficacia degli SSRI e quella dei TCA. La meta-analisi ha considerato 5 studi, per un totale di 422 pazienti, e ha mostrato come gli SSRI siano più efficaci e meglio tollerati rispetto ai TCA (Qin et al., 2014).

Ancora, una meta-analisi di Zhou e colleghi, su un campione totale di 9510 di pazienti aventi un'età inferiore ai 18 anni con diagnosi di disturbo depressivo maggiore, ha riportato risultati simili, indicando la fluoxetina come unico trattamento eleggibile, con una maggiore efficacia rispetto al placebo e ad altri 16 diversi

psicofarmaci, 7 diverse psicoterapie e 5 tipi di combinazione tra questi ultimi due tipologie di trattamento (Zhou et al., 2020).

A sostegno di tali evidenze, oltre alle evidenze sopra riportate, alcune delle principali linee guida internazionali (American Psychological Association, 2019; NICE guideline, 2019) indicano la Fluoxetina come farmaco di prima scelta per il trattamento degli episodi depressivi moderati-gravi in bambini e adolescenti, suggerendo inoltre che “gli antidepressivi triciclici non dovrebbero essere usati negli episodi depressivi di bambini ed adolescenti”.

Nei contesti in cui la fluoxetina non può essere il trattamento designabile, le linee guida dell'APA consigliano “una scelta condivisa tra il neuropsichiatra infantile, il medico curante, genitori/tutori o familiari coinvolti nella cura del bambino o adolescente, incluso e il paziente stesso”(American Psychological Association, 2019); le linee guida NICE indicano il citalopram e la sertralina come seconda scelta, e sconsiglia l'utilizzo degli antidepressivi triciclici per il trattamento del disturbo depressivo nei bambini e nei giovani (NICE guideline, 2019)

La migliore risposta agli SSRI sembrerebbe poter essere spiegata da diversi fattori, tra cui quelli genetici, neuroendocrini o relativi ai processi di neurotrasmissione, che a loro volta potrebbero giustificare anche le differenze cliniche esistenti tra i quadri depressivi dei giovani e quelli degli adulti e degli anziani (Zalsman et al., 2006)

Una prima spiegazione potrebbe riguardare il processo di sviluppo del sistema noradrenergico, che in giovane età non è del tutto completo a differenza del sistema serotoninergico e colinergico (Murrin et al., 1985, 2007; Ryan et al., 1990). Questa ipotesi è stata confermata grazie a studi su cervelli murini, dov'è possibile osservare un ritardo nello sviluppo dei neuroni corticali noradrenergici rispetto ai neuroni corticali serotoninergici; stesso fenomeno si osserva anche per le concentrazioni del suddetto neurotrasmettitore nel cervello adulto (Berger-Sweeney & Hohmann, 1997; Markus et al., 1987). Per questi motivi, così come riscontrato nello studio, si può ipotizzare che gli SSRI, agendo sul sistema serotoninergico, siano più efficaci

nei pazienti giovani. Un'ulteriore evidenza potrebbe derivare dalla migliore risposta alla clomipramina rispetto alla risposta placebo osservabile nei bambini, considerando come quest'ultimo farmaco presenti un'azione più indirizzata alla serotonina rispetto ad altri farmaci della stessa classe (Sallee et al., 1997); anche la paroxetina, negli adolescenti, sembra avere la stessa efficacia della clomipramina (Braconnier et al., 2003).

Sul piano farmacocinetico, bambini e adolescenti, rispetto ad anziani e adulti, possiedono un metabolismo epatico più efficiente, fattore che spiegherebbe la rapida deaminazione dei TCA ad azione prevalentemente serotoninergica (Clein & Riddle, 1995; Ryan et al., 1990).

Dal punto di vista neuroendocrino, i cambiamenti che avvengono durante la pubertà, tra cui l'incremento dei livelli di steroidi gonadici, potrebbero spiegare questa differente efficacia fra le due classi, sembrando tali ormoni in grado di inibire la trasmissione noradrenergica (Greengrass & Tonge, 1974). Inoltre, gli SSRI hanno numerosi effetti sulla neurosteroidogenesi, ed indirettamente sulla trasmissione GABAergica, (Martin et al., 2000), ulteriore elemento questo che determina una loro maggiore efficacia in questa fascia di età, a differenza dei TCA che non andrebbero a influenzare questi sistemi. Infine, i nostri risultati sembrano essere in linea con precedenti osservazioni di natura farmaco-genetica, secondo le quali polimorfismi della subunità b3 della proteina G sono sarebbero predittori di risposta agli antidepressivi in soggetti con età inferiore ai 25 anni; tali pazienti hanno infatti una migliore risposta agli SSRIs se hanno almeno un allele T del gene GNB3 (Joyce et al., 2003).

Tornando all'altra conclusione principale del nostro lavoro, nei soggetti appartenenti alle fasce di età più elevata si osserva come l'utilizzo dei TCAs determini una migliore risposta; il risultato non sembra esser stato riscontrato in altri studi in cui si osservano le stesse correlazioni.

Diverse meta-analisi dimostrano che la risposta data dall'utilizzo di SSRI e TCAs non sembra differire nei pazienti anziani (Herron & Mitchell, 2018; Kok & Reynolds, 2017; Mittmann et al., 1997c; Mottram et al., 2006; Mukai & Tampi, 2009). Una recente meta-analisi, incentrata sulla risposta agli antidepressivi negli anziani, ha mostrato un tasso di efficacia complessivo del 50,7%, con la tipologia di ADs che non risulta essere

un moderatore significativo della risposta (Gutsmiedl et al., 2020b); percentuali simili sono riportate in altri lavori presenti in letteratura (Kok et al., 2012b; Schneider, 2008), dove la risposta agli antidepressivi nelle forme depressive negli anziani appare complessivamente bassa soprattutto se paragonata alla risposta osservata nei pazienti adulti (Tedeschini et al., 2011a). Solo pochi studi presentano conclusioni simili a quelle osservate in questo lavoro di ricerca; tuttavia, sulla base delle nostre conoscenze, in nessun lavoro è stato osservato se l'appartenenza a una distinta coorte di età possa essere un moderatore della risposta al farmaco. TCA ed SSRI potrebbero non differire in modo netto nella risposta in pazienti giovani con diagnosi di episodio depressivo con caratteristiche melanconiche, mentre gli SSRI dimostrano una minore probabilità di miglioramento nei pazienti più anziani con stessa diagnosi (Parker, 2002). Uno studio del 2003 ha mostrato come in pazienti con tratti melanconici, sia l'età che il sesso siano in grado di moderare l'effetto della nortripilina e della fluoxetina (Joyce et al., 2003b).

È noto in letteratura che il trattamento con TCA determini un alto tasso di drop out rispetto ad altre classi di ADs, a causa dei loro effetti collaterali. I TCA inibiscono la ricaptazione neuronale di noradrenalina e serotonina, si legano a più tipi di recettori (recettori colinergici M1, recettori H1-istaminici e α 1-adrenocettori) e inibiscono i canali sodio voltaggio dipendente. Per questo motivo la prescrizione dei TCA necessita una maggiore attenzione nel paziente anziano, soprattutto quando è presente una terapia con farmaci anticolinergici, farmaci che agiscono sul sistema nervoso centrale e sul sistema cardiovascolare (Sultana et al., 2015);

In un lavoro del 2006 è stato osservato il legame tra l'utilizzo di TCA e l'innalzamento del tasso di sospensione della terapia; i principali fattori che porterebbero all'abbandono della terapia da parte dei pazienti sono gli effetti collaterali gastrointestinali e neuropsichiatrici (Mottram et al., 2006). I cambiamenti metabolici che avvengono nei pazienti più anziani potrebbero influenzare la risposta al farmaco e rendere questa popolazione più suscettibile agli effetti collaterali, e proprio a causa di quest'ultimi e della possibile cardiotoxicità in caso di sovradosaggio, alcuni esperti sostengono che i TCA dovrebbero essere utilizzati solo

con soggetti che già in passato hanno avuto una buona risposta agli stessi (Álamo et al., 2014). All'opposto, altri studi hanno dimostrato che gli stessi cambiamenti potrebbero migliorare la risposta ai TCA, e quindi i loro effetti terapeutici (Gutsmiedl et al., 2020c).

Nelle attuali linee guida, si asserisce che le classi di ADs di prima scelta siano gli SSRI e SNRI, mentre a causa dell'alto rischio di effetti avversi viene sconsigliato l'utilizzo di IMAO e TCA. APA riporta come la nortriptilina, utilizzata in passato per la sua efficacia e sicurezza sia ora riservata ai pazienti che non hanno ottenuto risultati positivi con un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina o con un inibitore della ricaptazione della serotonina-norepinefrina, generalmente considerati più sicuri (American Psychological Association, 2019).

All'interno della classe dei TCA, non ci sono prove di superiorità di un agente rispetto ad altri, tuttavia i triciclici amminici secondari, rispetto ai terziari, presentano effetti collaterali più lievi e un profilo metabolico meno complesso (Norman, 2021).

Per il trattamento dei pazienti anziani con diagnosi di DDM la classe degli SSRI è il trattamento farmacologico di prima linea (Cleare et al., 2015; Emslie & Judge, 2000a); all'interno di questa classe di ADs, alcuni autori ritengono che la paroxetina, a causa della sua lunga emivita, e la fluoxetina, che determina un potente effetto anti-colinergico, non debbano essere considerati una prima scelta (Lopez-Munoz & Alamo, 2009), e per tale motivo vari specialisti prediligono l'utilizzo ad esempio di escitalopram o sertralina (Psychological Association, 2019).

Una possibile spiegazione dei risultati ottenuti in questo lavoro di ricerca può essere data dalla modalità di misura dell'età. In uno studio prospettico sono stati analizzati i dati di 2.776 soggetti, di cui è stata indicata sia l'età cronologica (CA) che l'età biologica (BA); quest'ultima, in particolare, è calcolata tramite l'utilizzo di un algoritmo in grado di associare indicatori del funzionamento infiammatorio, metabolico, cardiovascolare, polmonare, epatico e renale con l'età dei soggetti. La BA, oltre a essere in grado di predire un accrescimento significativo dei sintomi depressivi nei pazienti, mostra con maggiori evidenze la predicibilità dei sintomi

depressivi rispetto all'età cronologica. Questo risultato sembra supportare un'associazione fra lo sviluppo del disturbo depressivo in età avanzata e i cambiamenti associati all'avanzare dell'età in numerosi sistemi fisiologici (Brown et al., 2018) . Pertanto, una spiegazione almeno parziale dei nostri risultati risiede nella possibilità che i pazienti anziani contenuti nel nostro campione abbiano una CA maggiore ma una BA minore, risultando così meno sensibili agli effetti collaterali del farmaco e maggiormente in grado di beneficiare degli effetti terapeutici da parte dei triciclici.

Dai dati rilevati all'interno del nostro campione è possibile osservare come la risposta farmacologica nei pazienti venga influenzata dal genere sessuale di appartenenza. La differente risposta al trattamento farmacologico nei maschi e nelle femmine è stata già osservata in numerosi studi. Una review del 2016 dimostra come le differenze di genere possano influenzare l'esito delle terapie antidepressive; il lavoro di revisione, in particolare, presenta numerosi studi indicanti come le donne rispondano meglio agli antidepressivi serotoninergici rispetto ai maschi; inoltre, sempre le femmine, durante il periodo post-menopausa, sembrano avere una risposta minore agli antidepressivi rispetto ai maschi più giovani. Si ritiene che tutti i fattori esaminati in questo articolo svolgano un ruolo nel produrre differenze sesso-specifiche nella risposta alla terapia antidepressiva, sebbene il ruolo di ogni singola variabile sia tutt'altro che chiaro (Sramek et al., 2016a). Uno dei principali parametri considerato e studiato sono i livelli ormonali di progesterone ed estrogeni, che sarebbero in grado di migliorare l'efficacia degli ADs nel genere femminile. In uno studio clinico randomizzato su 235 pazienti maschi e 400 femmine è stata riscontrata una migliore risposta del genere femminile alla sertralina e dei maschi all'imipramina, ipotizzando che gli ormoni sessuali femminili possano aumentare la risposta agli SSRI o inibire quella ai triciclici. Potrebbe risultare quindi di notevole importanza, durante la scelta di un agente farmacologico, considerare sia il sesso che lo stato di menopausa delle pazienti (Kornstein et al., 2000b).

L'utilizzo della terapia sostitutiva ormonale (ERT) nelle pazienti con diagnosi DDM e trattate con SSRI ha mostrato un beneficio significativamente maggiore rispetto alle pazienti trattate con il solo farmaco,

provando come l'utilizzo della ERT possa aumentare la risposta alla fluoxetina (Schneider et al., 1997b).

Donne e uomini presentano profili farmacocinetici diversi nella risposta agli antidepressivi, e questo potrebbe derivare da molti fattori come la variazioni del peso corporeo, la percentuale di tessuto adiposo, la produzione di acido gastrico, il tempo di svuotamento gastrico, i livelli di proteine plasmatiche e i tempi di eliminazione del farmaco (Sramek & Cutler, 2011b) .

Ad oggi, comunque, l'argomento necessita di maggiori investigazioni; a tal proposito, rimane comunque un numero consistente di studi che non ha osservato il genere di appartenenza come possibile predittore nella risposta a una specifica classe di ADs. (Cuijpers et al., 2014; Pinto-Meza et al., 2006).

In contrasto con i nostri risultati, gli studi di meta-analisi che hanno inserito l'età come moderatore della risposta agli antidepressivi non mostrano una differenza significativa nella risposta al trattamento farmacologico (Anderson et al., 2000; Emslie & Judge, 2000b; Liu et al., 1998; Mittmann et al., 1997a; Mottram et al., 2006; Mukai & Tampi, 2009; Petrovic et al., 2014; Seitz et al., 2010). A proposito di questi, è bene comunque sottolineare come molti degli studi considerati dimostrino dei limiti importanti legati alla variabilità dell'età nei campioni, in quanto generalmente si riscontra una scarsa rappresentanza di soggetti aventi un'età superiore ai 65 anni e di soggetti con età inferiore ai 25 anni, come affermano alcuni degli autori precedentemente considerati: "il numero di pazienti nella maggior parte degli studi risulta piuttosto esiguo e non si tende a valorizzare l'intento di dimostrare una differenza nella risposta correlata all'età".

6. Conclusioni

La letteratura scientifica odierna dedicata allo studio della risposta farmacologica agli antidepressivi presenta alcuni fondamenti che sembrano ricevere un ampio consenso, basato sulla presenza di numerosi studi indicanti risultati simili fra di loro. Per quanto riguarda l'efficacia tra le due classi principali di ADs, SSRI e TCA, molti autori concordano sul fatto che gli SSRI mostrano una risposta efficace nei pazienti di giovane età, mentre nei pazienti in età avanzata il loro utilizzo determina la presenza di un numero inferiore di effetti collaterali. Per quanto riguarda le osservazioni rilevate nel nostro studio, in cui è stato riscontrato un incremento dell'efficacia dei TCA all'avanzare dell'età dei soggetti, sembra essere un elemento raramente riportato o discusso in letteratura. A questo proposito, è necessario fare alcune precisazioni riguardo ai punti di forza e ai limiti del nostro studio; se da un lato la nostra meta-analisi ha il vantaggio di raccogliere una popolazione piuttosto ampia e di presentare non solo una meta-regressione ma anche una IPDMA, che valuta quindi i nostri risultati a livello di singolo soggetto, dall'altro si concentra sui tassi di miglioramento dei sintomi depressivi in assenza di dati completi sulla percentuale degli effetti collaterali, sui tassi di abbandono, sulle caratteristiche cliniche dei sintomi depressivi e sulle comorbidità organiche presentate dai soggetti arruolati. Per questi motivi, come obiettivo futuro di questo progetto si ritiene fondamentale l'analisi di dati più completi riguardanti questi parametri, laddove disponibili, per testare eventuali interazioni tra l'età e queste variabili di interesse, che potrebbero giocare un ruolo importante nella comprensione della risposta individuale a uno specifico trattamento piuttosto che ad un altro. Inoltre, sulla base degli studi esistenti in letteratura, potrebbe essere interessante testare i nostri dati con un approccio basato sulla tecnologia di "machine learning", per trovare un algoritmo che tenga conto dei fattori prognostici di ciascun soggetto e che possa essere utile per migliorare la selezione del trattamento (Webb et al., 2020; Wu et al., n.d.).

I risultati esposti sembrano suggerire l'esigenza di poter delineare un approccio farmacologico "sartoriale", che si basi sul quadro clinico e sulle caratteristiche del paziente come l'età (caratteristica che già in parte si considera nella pratica clinica) in associazione ad altri parametri come il sesso, lo stato di menopausa, le condizioni organiche, i vari fattori di rischio presentati dal paziente, la presenza o meno di caratteristiche melanconiche, essendo queste le caratteristiche più importanti in grado di influenzare l'efficacia e il grado di tollerabilità della terapia farmacologica, ed in conclusione la risposta a una specifica terapia antidepressiva.

7. BIBLIOGRAFIA

- Álamo, C., López-Muñoz, F., García-García, P., & García-Ramos, S. (2014). *Risk-benefit analysis of antidepressant drug treatment in the elderly*. <https://doi.org/10.1111/psyg.12057>
- American Psychiatric Association, A. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
- American Psychological Association. (2019). *Guideline Development Panel for the Treatment of Depressive Disorders. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts*. <https://www.apa.org/depression-guideline>
- Anderson, I. M., Nutt, D. J., & Deakin, J. F. W. (2000). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, *14*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1177/026988110001400101>
- APA, & American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*
- Baumeister, A. A., Hawkins, M. F., & Uzelac, S. M. (2003). The myth of reserpine-induced depression: Role in the historical development of the monoamine hypothesis. In *Journal of the History of the Neurosciences* (Vol. 12, Issue 2, pp. 207–220). <https://doi.org/10.1076/jhin.12.2.207.15535>
- Beck, A. T. (1991). Cognitive therapy: A 30-year retrospective. *American Psychologist*, *46*(4), 368–375. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.46.4.368>
- Begg, C. B., & Mazumdar, M. (1994). Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias. *Biometrics*, *50*(4), 1088. <https://doi.org/10.2307/2533446>
- Berger-Sweeney, J., & Hohmann, C. F. (1997). Behavioral consequences of abnormal cortical development: insights into developmental disabilities. *Behavioural Brain Research*, *86*(2), 121–142. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(96\)02251-6](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(96)02251-6)
- Berlanga, C., & Flores-Ramos, M. (2006). Different gender response to serotonergic and noradrenergic antidepressants. A comparative study of the efficacy of citalopram and reboxetine. *Journal of Affective Disorders*, *95*(1–3), 119–123. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2006.04.029>
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2017). *Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis*. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Braconnier, A., le Coent, R., & Cohen, D. (2003). Paroxetine Versus Clomipramine in Adolescents With Severe Major Depression: A Double-Blind, Randomized, Multicenter Trial. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *42*(1), 22–29. <https://doi.org/10.1097/00004583-200301000-00007>
- Bridge, J. A., Iyengar, S., Salary, C. B., Barbe, R. P., Birmaher, B., Pincus, H. A., Ren, L., & Brent, D. A. (2007). Clinical Response and Risk for Reported Suicidal Ideation and Suicide Attempts in Pediatric Antidepressant Treatment:

- A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*, 297(15), 1683–1696.
<https://doi.org/10.1001/JAMA.297.15.1683>
- Brown, P. J., Wall, M. M., Chen, C., Levine, M. E., Yaffe, K., Roose, S. P., Rutherford, B. R., & Studenski, S. (2018). Medical Sciences cite as. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 73(10), 1370–1376.
<https://doi.org/10.1093/gerona/glx162>
- Callado, L. F., Meana, J. J., Grijalba, B., Pazos, A., Sastre, M., & García-Sevilla, J. A. (1998). Selective Increase of α 2A-Adrenoceptor Agonist Binding Sites in Brains of Depressed Suicide Victims. *Journal of Neurochemistry*, 70(3), 1114–1123. <https://doi.org/10.1046/J.1471-4159.1998.70031114.X>
- Caspi, A., Hariri, A. R., Andrew, H., Uher, R., & Moffitt, T. E. (2010). Genetic sensitivity to the environment: The case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *American Journal of Psychiatry*, 167(5), 509–527. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09101452>
- Cipriani, A., Zhou, X., del Giovane, C., Hetrick, S. E., Qin, B., Whittington, C., Coghill, D., Zhang, Y., Hazell, P., Leucht, S., Cuijpers, P., Pu, J., Cohen, D., Ravindran, A. v, Liu, Y., Michael, K. D., Yang, L., Liu, L., & Xie, P. (2016). Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *Www.TheLancet.Com*, 388. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30385-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30385-3)
- Cleare, A., Pariante, C. M., Young, A. H., Anderson, I. M., Christmas, D., Cowen, P. J., Dickens, C., Ferrier, I. N., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P. M., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R. H., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., & Uher, R. (2015). Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(5), 459–525.
<https://doi.org/10.1177/0269881115581093>
- Clein, P. D., & Riddle, M. A. (1995). Pharmacokinetics in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 4(1), 59–75. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30452-8](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30452-8)
- Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1), 101.
<https://doi.org/10.2307/3001666>
- Cole, M. G., & Bellavance, F. (1997). Depression in elderly medical inpatients: a meta-analysis of outcomes. *CMAJ*, 157(8).
- Cuijpers, P., & Christensen, H. (2017). Are personalized treatments of adult depression finally within reach? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, 26(1), 40–42. <https://doi.org/10.1017/S204579601600007X>
- Cuijpers, P., Weitz, E., Twisk, J., Kuehner, C., Cristea, I., David, D., Derubeis, R. J., Dimidjian, S., Dunlop, B. W., Faramarzi, M., Hegerl, U., Jarrett, R. B., Kennedy, S. H., Kheirkhah, F., Mergl, R., Miranda, J., Mohr, D. C., Segal, Z. v., Siddique, J., ... Hollon, S. D. (2014). GENDER AS PREDICTOR AND MODERATOR OF OUTCOME IN COGNITIVE BEHAVIOR THERAPY AND PHARMACOTHERAPY FOR ADULT DEPRESSION: AN “INDIVIDUAL PATIENT DATA” META-ANALYSIS. *Depression and Anxiety*, 31(11), 941–951. <https://doi.org/10.1002/DA.22328>
- Dahlström, A., & Fuxe, K. (1964). Localization of monoamines in the lower brain stem. *Experientia* 1964 20:7, 20(7), 398–399. <https://doi.org/10.1007/BF02147990>
- Dean, J., & Keshavan, M. (2017). *The neurobiology of depression: An integrated view*.
<https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.01.025>
- Debonnel, G., Saint-André, É., Hébert, C., de Montigny, C., Lavoie, N., & Blier, P. (2007). Differential physiological effects of a low dose and high doses of venlafaxine in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10(1), 51–61. <https://doi.org/10.1017/S1461145705006413>

- Delgado, P. L., & Moreno, F. A. (2000). Role of norepinephrine in depression. *The Journal of Clinical Psychiatry, 61* Suppl 1(SUPPL. 1), 5–12. <https://europepmc.org/article/med/10703757/reload=0>
- DerSimonian, R., & Laird, N. (1986). Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials, 7*(3), 177–188. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(86\)90046-2](https://doi.org/10.1016/0197-2456(86)90046-2)
- Devos, D., Dujardin, K., Poirot, I., Moreau, C., Cottencin, O., Thomas, P., Destée, A., Bordet, R., & Defebvre, L. (2008). Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Movement Disorders, 23*(6), 850–857. <https://doi.org/10.1002/MDS.21966>
- Dunbar, G. C. (1995). Paroxetine in the Elderly: A Comparative Meta-Analysis against Standard Antidepressant Pharmacotherapy. *Pharmacology, 51*(3), 137–144. <https://doi.org/10.1159/000139327>
- Ehnavall, A., Sjögren, M., Zachrisson, O. C. G., & Ågren, H. (2003). Lifetime burden of mood swings and activation of brain norepinephrine turnover in patients with treatment-refractory depressive illness. *Journal of Affective Disorders, 74*(2), 185–189. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00011-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00011-3)
- Emslie, G., & Judge, R. (2000a). Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101*(403), 26–34. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2000.TB10945.X>
- Emslie, G., & Judge, R. (2000b). Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors: use during pregnancy, in children/adolescents and in the elderly. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 101*(403), 26–34. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0447.2000.TB10945.X>
- Fayez, R., & Gupta, V. (2021). Imipramine. *XPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference, 1–5*. <https://doi.org/10.1016/B978-008055232-3.61924-5>
- Fournier, J. C., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., & Gallop, R. (2009). Prediction of Response to Medication and Cognitive Therapy in the Treatment of Moderate to Severe Depression. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 77*(4), 775–787. <https://doi.org/10.1037/A0015401>
- Frank, E., Carpenter, L. L., & Kupfer, D. J. (1988). Sex differences in recurrent depression: Are there any that are significant? *American Journal of Psychiatry, 145*(1), 41–45. <https://doi.org/10.1176/AJP.145.1.41>
- Geddes, J., Carney, S., Cowen, P., Goodwin, G., Rogers, R., Dearness, K., Tomlin, A., Eastaugh, J., Freemantle, N., Lester, H., Harvey, A., & Scott, A. (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet, 361*(9360), 799–808. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12705-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12705-5)
- Gottfries, C. G. (1998). Is there a difference between elderly and younger patients with regard to the symptomatology and aetiology of depression? *International Clinical Psychopharmacology, 13*(SUPPL. 5). <https://doi.org/10.1097/00004850-199809005-00004>
- Greengrass, P. M., & Tonge, S. R. (1974). The accumulation of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in three regions of mouse brain after tetrabenazine and iproniazid: Effects of ethinyloestradiol and progesterone. *Psychopharmacologia 1974 39:2, 39*(2), 187–191. <https://doi.org/10.1007/BF00440848>
- Gutsmiedl, K., Krause, M., Bighelli, I., Schneider-Thoma, J., & Leucht, S. (2020a). How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: A systematic review and single-group meta-analysis. *BMC Psychiatry, 20*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-02514-2/FIGURES/3>
- Gutsmiedl, K., Krause, M., Bighelli, I., Schneider-Thoma, J., & Leucht, S. (2020b). How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: A systematic review and single-group meta-analysis. *BMC Psychiatry, 20*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-02514-2/FIGURES/3>

- Gutsmiedl, K., Krause, M., Bighelli, I., Schneider-Thoma, J., & Leucht, S. (2020c). How well do elderly patients with major depressive disorder respond to antidepressants: A systematic review and single-group meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *20*(1), 1–12. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-02514-2/FIGURES/3>
- Harbord, R. M., Egger, M., & Sterne, J. A. C. (2006). A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Statistics in Medicine*, *25*(20), 3443–3457. <https://doi.org/10.1002/SIM.2380>
- Hasin, D. S., Sarvet, A. L., Meyers, J. L., Saha, T. D., Ruan, W. J., Stohl, M., & Grant, B. F. (2018). Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*, *75*(4), 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>
- Herron, J. W., & Mitchell, A. (2018). Depression and antidepressant prescribing in the elderly. *Prescriber*, *29*(3), 12–17. <https://doi.org/10.1002/PSB.1654>
- Hetrick, S. E., McKenzie, J. E., & Merry, S. N. (2010). The use of SSRIs in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, *23*(1), 53–57. <https://doi.org/10.1097/YCO.0B013E328334BC92>
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *21*(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/SIM.1186>
- Hornung, J.-P. (2010). The Neuroanatomy of the Serotonergic System. *Handbook of Behavioral Neurobiology of Serotonin*, *21*, 51–64. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374634-4.00003-4>
- Jonsson, G., & Kasamatsu, T. (1983). Maturation of monoamine neurotransmitters and receptors in cat occipital cortex during postnatal critical period. *Experimental Brain Research* *1983 50:2*, *50*(2), 449–458. <https://doi.org/10.1007/BF00239212>
- Joyce, P. R., Mulder, R. T., Luty, S. E., McKenzie, J. M., & Rae, A. M. (2003a). A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*(1), 20–23. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0447.2003.00120.X>
- Joyce, P. R., Mulder, R. T., Luty, S. E., McKenzie, J. M., & Rae, A. M. (2003b). A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *108*(1), 20–23. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0447.2003.00120.X>
- Kaizar, E. E., Greenhouseab Howard Seltman, J. B., & Kelleherc, K. (2006). *CLINICAL Do antidepressants cause suicidality in children? A Bayesian meta-analysis*. <https://doi.org/10.1191/1>
- Khan, A., Brodhead, A. E., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Brown, W. A. (2005). Sex differences in antidepressant response in recent antidepressant clinical trials. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *25*(4), 318–324. <https://doi.org/10.1097/01.JCP.0000168879.03169.CE>
- Klimek, V., Stockmeier, C., Overholser, J., Meltzer, H. Y., Kalka, S., Dilley, G., & Ordway, G. A. (1997). Reduced Levels of Norepinephrine Transporters in the Locus Coeruleus in Major Depression. *Journal of Neuroscience*, *17*(21), 8451–8458. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-21-08451.1997>
- Kok, R. M., Nolen, W. A., & Heeren, T. J. (2012a). Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, *141*(2–3), 103–115. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2012.02.036>
- Kok, R. M., Nolen, W. A., & Heeren, T. J. (2012b). Efficacy of treatment in older depressed patients: A systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *Journal of Affective Disorders*, *141*(2–3), 103–115. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2012.02.036>

- Kok, R. M., & Reynolds, C. F. (2017). Management of Depression in Older Adults: A Review. *JAMA*, *317*(20), 2114–2122. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2017.5706>
- Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Yonkers, K. A., McCullough, J. P., Keitner, G. I., Gelenberg, A. J., Davis, S. M., Harrison, W. M., & Keller, M. B. (2000a). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1445–1452. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.9.1445/ASSET/IMAGES/LARGE/Q314F1.JPEG>
- Kornstein, S. G., Schatzberg, A. F., Thase, M. E., Yonkers, K. A., McCullough, J. P., Keitner, G. I., Gelenberg, A. J., Davis, S. M., Harrison, W. M., & Keller, M. B. (2000b). Gender differences in treatment response to sertraline versus imipramine in chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, *157*(9), 1445–1452. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.157.9.1445/ASSET/IMAGES/LARGE/Q314F1.JPEG>
- Kuehner, C. (2017). Why is depression more common among women than among men? *The Lancet Psychiatry*, *4*(2), 146–158. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30263-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30263-2)
- Lacković, Z., Jakupčević, M., Bunarević, A., Damjanov, I., Relja, M., & Kostović, I. (1988). Serotonin and norepinephrine in the spinal cord of man. *Brain Research*, *443*(1–2), 199–203. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(88\)91613-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(88)91613-7)
- Lambe, E. K., Krimer, L. S., & Goldman-Rakic, P. S. (2000). *Differential Postnatal Development of Catecholamine and Serotonin Inputs to Identified Neurons in Prefrontal Cortex of Rhesus Monkey*.
- Leonard, B. E. (2001). The immune system, depression and the action of antidepressants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *25*(4), 767–780. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(01\)00155-5](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(01)00155-5)
- Leucht, S., Cipriani, A., Spineli, L., Mavridis, D., Örey, D., Richter, F., Samara, M., Barbui, C., Engel, R. R., Geddes, J. R., Kissling, W., Stapf, M. P., Lässig, B., Salanti, G., & Davis, J. M. (2013). Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *The Lancet*, *382*(9896), 951–962. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60733-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60733-3)
- Liu, C. Y., Lu, C. H., Yu, S., & Yang, Y. Y. (1998). Correlations between scores on Chinese versions of long and short forms of the geriatric depression scale among elderly Chinese. *Psychological Reports*, *82*(1), 211–214. <https://doi.org/10.2466/pr0.1998.82.1.211>
- Locher, C., Kossowsky, J., Gaab, J., Kirsch, I., Bain, P., & Krummenacher, P. (2015). Moderation of antidepressant and placebo outcomes by baseline severity in late-life depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, *181*, 50–60. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2015.03.062>
- Loizou, L. A., & Salt, P. (1970). Regional changes in monoamines of the rat brain during postnatal development. *Brain Research*, *20*(3), 467–470. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(70\)90177-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(70)90177-0)
- Lopez-Munoz, F., & Alamo, C. (2009). Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Current Pharmaceutical Design*, *15*(14), 1563–1586. <https://doi.org/10.2174/138161209788168001>
- López-Muñoz, F., Álamo, C., Juckel, G., & Assion, H. J. (2007). Half a century of antidepressant drugs - On the clinical introduction of monoamine oxidase inhibitors, tricyclics, and tetracyclics. Part I: Monoamine oxidase inhibitors. In *Journal of Clinical Psychopharmacology* (Vol. 27, Issue 6, pp. 555–559). <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e3181bb617>
- Maity, N., Ghosal, M., Gupta, A., Sil, A., Chakraborty, S., & Chatterjee, S. (2014). Clinical effectiveness and safety of escitalopram and desvenlafaxine in patients of depression with anxiety: A randomized, open-label controlled trial. *Indian Journal of Pharmacology*, *46*(4), 433. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.135959>

- Maletic, V., Eramo, A., Gwin, K., Offord, S. J., & Duffy, R. A. (2017). The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8(MAR). <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2017.00042>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *Lancet (London, England)*, 392(10161), 2299–2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Markus, E. J., Petit, T. L., & LeBoutillier, J. C. (1987). Synaptic structural changes during development and aging. *Developmental Brain Research*, 35(2), 239–248. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(87\)90048-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(87)90048-4)
- Martin, A., Kaufman, J., & Charney, D. (2000). Pharmacotherapy of Early-Onset Depression: Update and New Directions. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 9(1), 135–157. [https://doi.org/10.1016/S1056-4993\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30139-1)
- Mittmann, N., Herrmann, N., Einarson, T. R., Busto, U. E., Lanctôt, K. L., Liu, B. A., Shulman, K. I., Silver, I. L., Naranjo, C. A., & Shear, N. H. (1997a). The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 46(3), 191–217. [https://doi.org/10.1016/s0165-0327\(97\)00107-9](https://doi.org/10.1016/s0165-0327(97)00107-9)
- Mittmann, N., Herrmann, N., Einarson, T. R., Busto, U. E., Lanctôt, K. L., Liu, B. A., Shulman, K. I., Silver, I. L., Naranjo, C. A., & Shear, N. H. (1997b). The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 46(3), 191–217. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00107-9)
- Mittmann, N., Herrmann, N., Einarson, T. R., Busto, U. E., Lanctôt, K. L., Liu, B. A., Shulman, K. I., Silver, I. L., Naranjo, C. A., & Shear, N. H. (1997c). The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late life depression: a meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 46(3), 191–217. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(97\)00107-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(97)00107-9)
- Mohammad-Zadeh, L. F., Moses, L., & Gwaltney-Brant, S. M. (2008). Serotonin: a review. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 31(3), 187–199. <https://doi.org/10.1111/J.1365-2885.2008.00944.X>
- Moher, D., Shamseer, L., Clarke, M., Ghersi, D., Liberati, A., Petticrew, M., Shekelle, P., Stewart, L. A., Estarli, M., Barrera, E. S. A., Martínez-Rodríguez, R., Baladia, E., Agüero, S. D., Camacho, S., Buhning, K., Herrero-López, A., Gil-González, D. M., Altman, D. G., Booth, A., ... Whitlock, E. (2016). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Revista Espanola de Nutricion Humana y Dietetica*, 20(2), 148–160. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-4-1/TABLES/4>
- Montoya, A., Bruins, R., Katzman, M. A., & Blier, P. (2016). *The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S91311>
- Moret, C., & Briley, M. (2011). *Neuropsychiatric Disease and Treatment Dovepress The importance of norepinephrine in depression*. <https://doi.org/10.2147/NDT.S19619>
- Mottram, P. G., Wilson, K., & Strobl, J. J. (2006). Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2009(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003491.PUB2/INFORMATION/EN>
- Mukai, Y., & Tampi, R. R. (2009). Treatment of depression in the elderly: A review of the recent literature on the efficacy of single- versus dual-action antidepressants. *Clinical Therapeutics*, 31(5), 945–961. <https://doi.org/10.1016/J.CLINTHERA.2009.05.016>
- Mulder, R. T., Watkins, W. G. A., Joyce, P. R., & Luty, S. E. (2003a). Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. *Journal of Affective Disorders*, 76, 143–149. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00083-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00083-6)
- Mulder, R. T., Watkins, W. G. A., Joyce, P. R., & Luty, S. E. (2003b). Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. *Journal of Affective Disorders*, 76(1–3), 143–149. [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00083-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00083-6)

- Mulinari, S. (2012). Monoamine Theories of Depression: Historical Impact on Biomedical Research. [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/0964704X.2011.623917](http://Dx.Doi.Org/10.1080/0964704X.2011.623917), 21(4), 366–392. <https://doi.org/10.1080/0964704X.2011.623917>
- Murrin, L. C., Gibbens, D. L., & Ferrer, J. R. (1985). Ontogeny of dopamine, serotonin and spirodecane receptors in rat forebrain — An autoradiographic study. *Developmental Brain Research*, 23(1), 91–109. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(85\)90009-4](https://doi.org/10.1016/0165-3806(85)90009-4)
- Murrin, L. C., Sanders, J. D., & Bylund, D. B. (2007). Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: Implications for differential drug effects on juveniles and adults. *Biochemical Pharmacology*, 73(8), 1225–1236. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.01.028>
- Nelson, J. C., Delucchi, K. L., & Schneider, L. S. (2013). Moderators of outcome in late-life depression: A patient-level meta-analysis. *American Journal of Psychiatry*, 170(6), 651–659. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2012.12070927/ASSET/IMAGES/LARGE/651F2.JPEG>
- Nelson, J. C., Delucchi, K., & Schneider, L. S. (2008). Efficacy of Second Generation Antidepressants in Late-Life Depression: A Meta-Analysis of the Evidence. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16(7), 558–567. <https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000308883.64832.ED>
- NICE guideline. (2019). *National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management.* www.nice.org.uk/guidance/ng134
- Norman, T. R. (2021). Antidepressant Treatment of Depression in the Elderly: Efficacy and Safety Considerations. *OBM Neurobiology 2021, Vol. 5, 108, 5(4)*, 1–20. <https://doi.org/10.21926/OBM.NEUROBIOL.2104108>
- Ossola, P., Garrett, N., Sharot, T., & Marchesi, C. (2020). Belief updating in bipolar disorder predicts time of recurrence. *ELife*, 9, 1–17. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.58891>
- Ossola, P., Gerra, M. L., Piacente, A., Marchesi, C., & Stewart, J. (2017). “Does Age Affect Treatment of Depressive Disorders? A systematic review of antidepressants versus placebo studies.” *Frontiers in Psychiatry*, 8. https://doi.org/10.3389/FPSYT.2017.48.00031/4504/ISAD_LONDON_2017_PERSPECTIVES_ON_MOOD_AND_ANXIETY_DISORDERS_LOOKING_TO_THE_FUTURE/ALL_EVENTS/EVENT_ABSTRACT
- Parker, G. (2002). Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotypic expression of depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 106(3), 168–170. <https://doi.org/10.1034/J.1600-0447.2002.02432.X>
- Petrovic, M., de Paepe, P., & van Bortel, L. (2014). PHARMACOTHERAPY OF DEPRESSION IN OLD AGE. [https://doi.org/10.1179/Acb.2005.028,60\(3\),150-156](https://doi.org/10.1179/Acb.2005.028,60(3),150-156)
- Pinto-Meza, A., Usall, J., Serrano-Blanco, A., Suárez, D., & Haro, J. M. (2006). Gender differences in response to antidepressant treatment prescribed in primary care. Does menopause make a difference? *Journal of Affective Disorders*, 93(1–3), 53–60. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2006.02.010>
- Psychological Association, A. (2019). *APA CLINICAL PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts GUIDELINE DEVELOPMENT PANEL FOR THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDERS APPROVED BY APA COUNCIL OF REPRESENTATIVES.* <https://www.apa.org/depression-guideline>
- Qin, B., Zhang, Y., Zhou, X., Cheng, P., Liu, Y., Chen, J., Fu, Y., Luo, Q., & Xie, P. (2014). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Versus Tricyclic Antidepressants in Young Patients: A Meta-analysis of Efficacy and Acceptability. *Clinical Therapeutics*, 36(7), 1087–1095. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.06.001>
- Quitkin, F. M., Rabkin, J. D., Markowitz, J. M., Stewart, J. W., Mcgrath, P. J., & Harrison, W. (1987). Use of Pattern Analysis to Identify True Drug Response: A Replication. *Archives of General Psychiatry*, 44(3), 259–264. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1987.01800150071009>

- Rho, J. M., & Storey, T. W. (n.d.). *The New Neuroembryology Molecular Ontogeny of Major Neurotransmitter Receptor Systems in the Mammalian Central Nervous System: Norepinephrine, Dopamine, Serotonin, Acetylcholine, and Glycine*.
- Richelson, E. (2001). Pharmacology of antidepressants. *Mayo Clinic Proceedings*, 76(5), 511–527. <https://doi.org/10.4065/76.5.511>
- Riley, R. D., Higgins, J. P. T., & Deeks, J. J. (2011). Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ*, 342(7804), 964–967. <https://doi.org/10.1136/BMJ.D549>
- Ryan, L. J., Linder, J. C., Martone, M. E., & Groves, P. M. (1990). Histological and ultrastructural evidence that d-amphetamine causes degeneration in neostriatum and frontal cortex of rats. *Brain Research*, 518(1–2), 67–77. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90955-B](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90955-B)
- Sallee, F. R., Sethuraman, G., & Lilly, E. (1997). Pulse intravenous clomipramine for depressed adolescents: Double-blind, controlled trial. *Article in American Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.5.668>
- Samuels, B. A., Anacker, C., Hu, A., Levinstein, M. R., Pickenhagen, A., Tsetsenis, T., Madroñal, N., Donaldson, Z. R., Drew, L. J., Dranovsky, A., Gross, C. T., Tanaka, K. F., & Hen, R. (2015). 5-HT1A receptors on mature dentate gyrus granule cells are critical for the antidepressant response. *Nature Neuroscience*, 18(11), 1606–1616. <https://doi.org/10.1038/NN.4116>
- Schneider, L. S. (2008). Prevention therapeutics of dementia. *Alzheimer's and Dementia*, 4(1 SUPPL. 1). <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2007.11.005>
- Schneider, L. S., Small, G. W., Hamilton, S. H., Bystritsky, A., Nemeroff, C. B., & Meyers, B. S. (1997a). Estrogen Replacement and Response to Fluoxetine in a Multicenter Geriatric Depression Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5(2), 97–106. <https://doi.org/10.1097/00019442-199700520-00002>
- Schneider, L. S., Small, G. W., Hamilton, S. H., Bystritsky, A., Nemeroff, C. B., & Meyers, B. S. (1997b). Estrogen Replacement and Response to Fluoxetine in a Multicenter Geriatric Depression Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 5(2), 97–106. <https://doi.org/10.1097/00019442-199700520-00002>
- Seitz, D. P., Gill, S. S., & Conn, D. K. (2010). *Citalopram versus other antidepressants for late-life depression: a systematic review and meta-analysis*. <https://doi.org/10.1002/gps.2483>
- Simon, G. E., & Perlis, R. H. (2010). Personalized medicine for depression: Can we match patients with treatments? *American Journal of Psychiatry*, 167(12), 1445–1455. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.2010.09111680/ASSET/IMAGES/LARGE/APPI.AJP.2010.1445.JPEG>
- Slavich, G. M., & Irwin, M. R. (2014). From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychological Bulletin*, 140(3), 774–815. <https://doi.org/10.1037/A0035302>
- Sneed, J. R., Rindskopf, D., Steffens, D. C., Krishnan, K. R. R., & Roose, S. P. (2008). The Vascular Depression Subtype: Evidence of Internal Validity. *Biological Psychiatry*, 64(6), 491–497. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2008.03.032>
- Spielmanns, G. I., & Gerwig, K. (2014). The Efficacy of Antidepressants on Overall Well-Being and Self-Reported Depression Symptom Severity in Youth: A Meta-Analysis. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 83(3), 158–164. <https://doi.org/10.1159/000356191>
- Sramek, J. J., & Cutler, N. R. (2011a). The Impact of gender on antidepressants. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 8, pp. 231–249). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/7854_2010_118
- Sramek, J. J., & Cutler, N. R. (2011b). The Impact of gender on antidepressants. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 8, 231–249. https://doi.org/10.1007/7854_2010_118/COVER

- Sramek, J. J., Murphy, M. F., & Cutler, N. R. (2016a). *Dialogues in Clinical Neuroscience Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression*. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.4/ncutler>
- Sramek, J. J., Murphy, M. F., & Cutler, N. R. (2016b). *Sex differences in the psychopharmacological treatment of depression*. www.dialogues-cns.org
- Statistiche report ISTAT. (2018, July 26). *La salute mentale nelle varie fasi della vita*. <https://www.istat.it/it/archivio/219807>
- Suhara, T., Takano, A., Sudo, Y., Ichimiya, T., Inoue, M., Yasuno, F., Ikoma, Y., & Okubo, Y. (2003). High Levels of Serotonin Transporter Occupancy With Low-Dose Clomipramine in Comparative Occupancy Study With Fluvoxamine Using Positron Emission Tomography. *Archives of General Psychiatry*, *60*(4), 386–391. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.60.4.386>
- Sultana, J., Spina, E., & Trifirò, G. (2015). Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. [Http://Dx.Doi.Org/10.1517/17425255.2015.1021684](http://Dx.Doi.Org/10.1517/17425255.2015.1021684), *11*(6), 883–892. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1021684>
- Sundström, E., Kölare, S., Souverbic, F., Samuelsson, E. B., Pschera, H., Lunell, N. O., & Seiger, Å. (1993). Neurochemical differentiation of human bulbospinal monoaminergic neurons during the first trimester. *Brain Research. Developmental Brain Research*, *75*(1), 1–12. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(93\)90059-J](https://doi.org/10.1016/0165-3806(93)90059-J)
- Svensson, T. H., Bunney, B. S., & Aghajanian, G. K. (1975). Inhibition of both noradrenergic and serotonergic neurons in brain by the α -adrenergic agonist clonidine. *Brain Research*, *92*(2), 291–306. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(75\)90276-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(75)90276-0)
- Szabo, S. T., de Montigny, C., & Blier, P. (2000). Progressive attenuation of the firing activity of locus coeruleus noradrenergic neurons by sustained administration of selective serotonin reuptake inhibitors. In *International Journal of Neuropsychopharmacology* (Vol. 3). <https://academic.oup.com/ijnp/article/3/1/1/677391>
- Tedeschini, E., Levkovitz, Y., Iovieno, N., Ameral, V. E., Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2011a). Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(12), 1660–1668. <https://doi.org/10.4088/JCP.10R06531>
- Tedeschini, E., Levkovitz, Y., Iovieno, N., Ameral, V. E., Nelson, J. C., & Papakostas, G. I. (2011b). Efficacy of Antidepressants for Late-Life Depression: A Meta-Analysis and Meta-Regression of Placebo-Controlled Randomized Trials. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *72*(12), 5967. <https://doi.org/10.4088/JCP.10R06531>
- van den Broek, W. W., Birkenhäger, T. K., Mulder, P. G. H., Bruijn, J. A., & Moleman, P. (2004). A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology*, *175*(4), 481–486. <https://doi.org/10.1007/S00213-004-1853-3/TABLES/3>
- Verney, C. (1999). *Distribution of the Catecholaminergic Neurons in the Central Nervous System of Human Embryos and Fetuses*.
- Vezmar, S., Miljković, B., Vučićević, K., Timotijević, I., Prostran, M., Todorović, Z., & Pokrajac, M. (2009). Pharmacokinetics and Efficacy of Fluvoxamine and Amitriptyline in Depression. *Journal of Pharmacological Sciences*, *110*(1), 98–104. <https://doi.org/10.1254/JPHS.09013FP>
- Viechtbauer, W., & Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, *1*(2), 112–125. <https://doi.org/10.1002/JRSM.11>
- Vitiello, B., & Ordóñez, A. E. (2016). Pharmacological treatment of children and adolescents with depression. [Http://Dx.Doi.Org/10.1080/14656566.2016.1244530](http://Dx.Doi.Org/10.1080/14656566.2016.1244530), *17*(17), 2273–2279. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1244530>

- Wang, Y., Sun, N., Li, S., Du, Q., Xu, Y., Liu, Z., & Zhang, K. (2015). A Genetic Susceptibility Mechanism for Major Depression: Combinations of polymorphisms Defined the Risk of Major Depression and Subpopulations. *Medicine*, *94*(23), e778. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000778>
- Watanabe, I., Li, G. Y., Imamura, Y., Nabeta, H., Kunitake, Y., Ishii, H., Haraguchi, M., Kojima, N., & Yamada, S. (2012). Association of saliva 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels and a later depressive state in older subjects living in a rural community: 3-year follow-up study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *27*(3), 321–326. <https://doi.org/10.1002/GPS.2729>
- Webb, C. A., Cohen, Z. D., Beard, C., Forgeard, M., Peckham, A. D., & Björgvinsson, T. (2020). Personalized prognostic prediction of treatment outcome for depressed patients in a naturalistic psychiatric hospital setting: A comparison of machine learning approaches. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *88*(1), 25–38. <https://doi.org/10.1037/CCP0000451>
- Wilson, K., Mottram, P. G., Sivananthan, A., Nightingale, A., & Group, C. C. M. D. (2001). Antidepressants versus placebo for the depressed elderly. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2001*(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000561>
- World Health Organization. (2017, January 3). *Depression and Other Common Mental Disorders*. <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
- Wu, W., Zhang, Y., Jiang, J., Lucas, M. v, Fonzo, G. A., Rolle, C. E., Cooper, C., Chin-Fatt, C., Krepel, N., Cornelissen, C. A., Wright, R., Toll, R. T., Trivedi, H. M., Monuszko, K., Caudle, T. L., Sarhadi, K., Jha, M. K., Trombello, J. M., Deckersbach, T., ... Etkin, A. (n.d.). *An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression*. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0397-3>
- Xu, Y., Bai, S. J., Lan, X. H., Qin, B., Huang, T., & Xie, P. (2016). Randomized controlled trials of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor in treating major depressive disorder in children and adolescents: a meta-analysis of efficacy and acceptability. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *49*(6). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20164806>
- Yohn, C. N., Gergues, M. M., & Samuels, B. A. (2017). The role of 5-HT receptors in depression Tim Bliss. *Molecular Brain*, *10*(1), 28. <https://doi.org/10.1186/S13041-017-0306-Y>
- Zalsman, G., Oquendo, M. A., Greenhill, L., Goldberg, P. H., Kamali, M., Martin, A., & Mann, J. J. (2006). Neurobiology of Depression in Children and Adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*, *15*(4), 843–868. <https://doi.org/10.1016/J.CHC.2006.05.010>
- Zhou, X., Cipriani, A., Furukawa, T. A., Cuijpers, P., Zhang, Y., Hetrick, S. E., Pu, J., Yuan, S., del Giovane, C., & Xie, P. (2018). Comparative efficacy and tolerability of new-generation antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: protocol of an individual patient data meta-analysis. *BMJ Open*, *8*(1), e018357. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-018357>
- Zhou, X., Cipriani, A., Zhang, Y., Cuijpers, P., Hetrick, S. E., Weisz, J. R., Pu, J., Giovane, C. del, Furukawa, T. A., Barth, J., Coghill, D., Leucht, S., Yang, L., Ravindran, A. v., & Xie, P. (2017). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychological interventions, and their combination for depressive disorder in children and adolescents: protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open*, *7*(8), e016608. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2017-016608>
- Zhou, X., Ravindran, A. v., Qin, B., del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., Liu, Y., Fang, Y., da Silva, T., Zhang, Y., Fang, L., Wang, X., & Xie, P. (2015). Comparative Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Augmentation Agents in Treatment-Resistant Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *76*(4), 3423. <https://doi.org/10.4088/JCP.14R09204>

Zhou, X., Teng, T., Zhang, Y., del Giovane, C., Furukawa, T. A., Weisz, J. R., Li, X., Cuijpers, P., Coghill, D., Xiang, Y., Hetrick, S. E., Leucht, S., Qin, M., Barth, J., Ravindran, A. v., Yang, L., Curry, J., Fan, L., Silva, S. G., ... Xie, P. (2020). Comparative efficacy and acceptability of antidepressants, psychotherapies, and their combination for acute treatment of children and adolescents with depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 7(7), 581–601. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30137-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30137-1)

APPENDICE BIBLIOGRAFIA: RCTs inclusi nello studio

- Åberg-Wistedt A, Jostell KG, Ross SB, Westerlund D. Effects of zimelidine and desipramine on serotonin and noradrenaline uptake mechanisms in relation to plasma concentrations and to therapeutic effects during treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. 1981;74(4):297-305. doi: 10.1007/BF00432735. PMID: 6457309.
- Åberg- Wistedt, A. (1982), A double-blind study of zimelidine, a serotonin uptake inhibitor, and desipramine, a noradrenaline uptake inhibitor, in endogenous depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 66: 50-65. doi:10.1111/j.1600-0447.1982.tb00914.x
- Amin MM, Ananth JV, Coleman BS, Darcourt G, Farkas T, Goldstein B, Lapierre YD, Paykel E, Wakelin JS. Fluvoxamine: antidepressant effects confirmed in a placebo- controlled international study. *Clinical Neuropharmacology* 1984;7(suppl 1):580-581.
- Amsterdam JD, Case WG, Csanalosi E, Singer M, Rickels K. A double-blind comparative trial of zimelidine, amitriptyline, and placebo in patients with mixed anxiety and depression. *Pharmacopsychiatry*. 1986 May;19(3):115-9.
- Attari A, Moghadam Y, Hassanzadeh MS, et al. Comparison of efficacy with nortriptyline and fluoxetine in treatment of major depression in children and adolescents: a double blind study. *J Res Med Sci*. 2006;11:24–30.
- Battegay R, Hager M, Rauchfleisch U. Double-blind comparative study of paroxetine and amitriptyline in depressed patients of a university psychiatric outpatient clinic (pilot study). *Neuropsychobiology*. 1985;13(1-2):31-7.
- Beasley CM Jr, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatient depression. A multicenter trial. *Ann Clin Psychiatry*. 1993 Sep;5(3):199-207. doi: 10.3109/10401239309148983. PMID: 8281243.
- Beasley CM Jr, Holman SL, Potvin JH. Fluoxetine compared with imipramine in the treatment of inpatient depression. A multicenter trial. *Ann Clin Psychiatry*. 1993 Sep;5(3):199-207. doi: 10.3109/10401239309148983. PMID: 8281243.
- Beasley CM Jr, Saylor ME, Potvin JH. Fluoxetine versus amitriptyline in the treatment of major depression: a multicenter trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Fall;8(3):143-9. doi: 10.1097/00004850-199300830-00002. PMID: 8263311.
- Bondareff W, Alpert M, Friedhoff AJ, Richter EM, Clary CM, Batzar E. (2000) Comparison of sertraline and nortriptyline in the treatment of major depressive disorder in late life. *Am J Psych* 157:729–736.

- Bouchard JM, Delaunay J, Delisle JP, Grasset N, Mermberg PF, Molczadzki M, Pagot R, Richou H, Robert G, Ropert R, et al. Citalopram versus maprotiline: a controlled, clinical multicentre trial in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1987 Nov;76(5):583-92. doi: 10.1111/j.1600-0447.1987.tb02923.x. PMID: 3324648.
- Bowden CL, Schatzberg AF, Rosenbaum A, Contreras SA, Samson JA, Dessain E, Saylor M. Fluoxetine and desipramine in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 1993 Oct;13(5):305-11. PMID: 8227488.
- Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, Reynolds CF 3rd. Paroxetine versus nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly. *Depress Anxiety*. 2001;13(1):38-44. doi: 10.1002/1520-6394(2001)13:1<38::aid-da6>3.0.co;2-7. PMID: 11233459.
- Cassano GB, Conti L, Massimetti G, Mengali F, Waekelin JS, Levine J. Use of a standardized documentation system (BLIPS/BDP) in the conduct of a multicenter international trial comparing fluvoxamine, imipramine, and placebo. *Psychopharmacol Bull*. 1986;22(1):52-8.
- Claghorn J, Gershon S, Goldstein BJ. Zimeldine tolerability in comparison to amitriptyline and placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1983;308:104-14.
- Claghorn JL, Earl CQ, Walczak DD, Stoner KA, Wong LF, Kanter D, Houser VP. Fluvoxamine maleate in the treatment of depression: a single-center, double-blind, placebo-controlled comparison with imipramine in outpatients. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 Apr;16(2):113-20.
- Cohn JB, Wilcox C. A comparison of fluoxetine, imipramine, and placebo in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 1985 Mar;46(3 Pt 2):26-31.
- Corne SJ, Hall JR. A double-blind comparative study of fluoxetine and dothiepin in the treatment of depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 1989 Jul;4(3):245-54. doi: 10.1097/00004850-198907000-00007. PMID: 2677126.
- Corrêa H, Duval F, Claude MM, Bailey P, Tremeau F, Diep TS, Crocq MA, Castro JO, Macher JP. Noradrenergic dysfunction and antidepressant treatment response. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001 Apr;11(2):163-8. doi: 10.1016/s0924-977x(01)00079-7. PMID: 11313162.
- Culang-Reinlieb ME, Sneed JR, Keilp JG, Roose SP. (2012) Change in cognitive functioning in depressed older adults following treatment with sertraline or nortriptyline. *Int J Geriatr Psychiatry* 27:777–784.
- De Ronchi D, Rucci P, Lodi M, Ravaglia G, Forti P, Volterra V. Fluoxetine and amitriptyline in elderly depressed patients. A 10-week, double-blind study on course of neurocognitive adverse events and depressive symptoms. *Arch. Gerontology and Geriatrics*. 1998;26(Supp 1):125-140.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, Licinio J, Krystal JH, Moreno FA, Heninger GR, Charney DS. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry*. 1999 Jul 15;46(2):212-20. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00014-1. PMID: 10418696.
- Demyttenaere K, Van Ganse E, Gregoire J, Gaens E, Mesters P. Compliance in depressed patients treated with fluoxetine or amitriptyline. Belgian Compliance Study Group. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Jan;13(1):11-7.
- Devos D, Dujardin K, Poirot I, Moreau C, Cottencin O, Thomas P, Destée A, Bordet R, Defebvre L. Comparison of desipramine and citalopram treatments for depression in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):850-7. doi: 10.1002/mds.21966. PMID: 18311826.

- Dobkin RD, Menza M, Bienfait KL, Gara M, Marin H, Mark MH, Dicke A, Friedman J. Depression in Parkinson's disease: symptom improvement and residual symptoms after acute pharmacologic management. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011 Mar;19(3):222-9. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181e448f7. PMID: 20808132; PMCID: PMC3010522.
- Doogan D, Langdon C. Double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol* 1994;9:95-100.
- Doogan DP, Langdon CJ. A double-blind, placebo-controlled comparison of sertraline and dothiepin in the treatment of major depression in general practice. *Int Clin Psychopharmacol*. 1994 Summer;9(2):95-100. doi: 10.1097/00004850-199400920-00005. PMID: 8057000.
- Elliott AJ, Uldall KK, Bergam K, Russo J, Claypoole K, Roy-Byrne PP. Randomized, placebo-controlled trial of paroxetine versus imipramine in depressed HIV-positive outpatients. *Am J Psychiatry*. 1998 Mar;155(3):367-72. doi: 10.1176/ajp.155.3.367. PMID: 9501747.
- Feighner JP, Boyer WF. Paroxetine in the treatment of depression: a comparison with imipramine and placebo. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1989;350:125-9.
- Finkel SI, Richter EM, Clary CM. Comparative efficacy and safety of sertraline versus nortriptyline in major depression in patients 70 and older. *Int Psychogeriatr*. 1999 Mar;11(1):85-99. doi: 10.1017/s104161029900561x. PMID: 10189602.
- Forlenza OV, Almeida OP, Stoppe A Jr, Hirata ES, Ferreira RCR. Antidepressant efficacy and safety of low-dose sertraline and standard-dose imipramine for the treatment of depression in older adults: results from a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Int Psychogeriatr*. 2001 Mar;13(1):75-84. doi: 10.1017/s1041610201007475. PMID: 11352337.
- Forlenza OV, Stoppe Júnior A, Hirata ES, Ferreira RC. Antidepressant efficacy of sertraline and imipramine for the treatment of major depression in elderly outpatients. *Sao Paulo Med J*. 2000 Jul 6;118(4):99-104. doi: 10.1590/s1516-31802000000400005. PMID: 10887385.
- Fournier, J.- P. , Lane, R.M., Chouinard, G., Watson, D.B., Amin, M., Remick, R.A. and Thorpe, L.U. (1997), A Double- Blind Comparison of Sertraline and Imipramine in Outpatients with Major Depression: Acute (8 Weeks) and Continuation (16 Weeks) Treatment. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.*, 12: 203-215. doi:10.1002/(SICI)1099- 1077(199705/06)12:3<203::AID-HUP849>3.0.CO;2-V
- Geretsegger C, Stuppaeck CH, Mair M, Platz T, Fartacek R, Heim M. Multicenter double blind study of paroxetine and amitriptyline in elderly depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995 Jun;119(3):277-81. doi: 10.1007/BF02246291. PMID: 7675961.
- Guy W, Wilson WH, Ban TA, King DL, Manov G, Fjetland OK. A double-blind clinical trial of fluvoxamine and imipramine in patients with primary depression. *Psychopharmacol Bull*. 1984 Winter;20(1):73-8. PMID: 6425916.
- Huitfeldt B, Montgomery SA. Comparison between zimeldine and amitriptyline of efficacy and adverse symptoms--a combined analysis of four British clinical trials in depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1983;308:55-69. doi: 10.1111/j.1600- 0447.1983.tb11103.x. PMID: 6230896.
- Hutchinson DR, Tong S, Moon CA, Vince M, Clarke A. Paroxetine in the treatment of elderly depressed patients in general practice: a double-blind comparison with amitriptyline. *Int Clin Psychopharmacol*. 1992 Jun;6(Suppl 4):43-51.

- Itil TM, Shrivastava RK, Mukherjee S, Coleman BS, Michael ST. A double-blind placebo- controlled study of fluvoxamine and imipramine in out-patients with primary depression. *Br J Clin Pharmacol.* 1983;15(Suppl 3):433S-438S.
- Jaracz J, Gattner K, Moczko J, Hauser J. Comparison of the effects of escitalopram and nortriptyline on painful symptoms in patients with major depression. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015 Jan-Feb;37(1):36-9. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2014.10.005. Epub 2014 Oct 20. PMID: 25480462.
- Johnson MR, Lydiard RB, Morton WA, Laird LK, Steele TE, Kellner CH, Ballenger JC. Effect of fluvoxamine, imipramine and placebo on catecholamine function in depressed outpatients. *J Psychiatr Res.* 1993 Apr-Jun;27(2):161-72. doi: 10.1016/0022- 3956(93)90004-l. PMID: 8396179.
- Joyce PR, Mulder RT, Luty SE, McKenzie JM, Rae AM. A differential response to nortriptyline and fluoxetine in melancholic depression: the importance of age and gender. *Acta Psychiatr Scand.* 2003;108:20–23.
- Kasper S, Möller HJ, Montgomery SA, Zondag E. Antidepressant efficacy in relation to item analysis and severity of depression: a placebo-controlled trial of fluvoxamine versus imipramine. *Int Clin Psychopharmacol.* 1995 Jan;9 Suppl 4:3-12. doi: 10.1097/00004850- 199501004-00001. PMID: 7622821.
- Kasper S, Voll G, Vieira A, Kick H. Response to total sleep deprivation before and during treatment with fluvoxamine or maprotiline in patients with major depression--results of a double-blind study. *Pharmacopsychiatry.* 1990 May;23(3):135-42. doi: 10.1055/s-2007- 1014496. PMID: 2115680.
- Katz MM, Tekell JL, Bowden CL, Brannan S, Houston JP, Berman N, Frazer A. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology.* 2004;29(3):566-79.
- Keegan D, Bowen RC, Blackshaw S, Saleh S, Dayal N, Remillard F, Shrikhande S, Cebrian Perez S, Boulton A. A comparison of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 1991 Summer;6(2):117-24.
- Keller MB, Ryan ND, Strober M et al. . Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:762–72. 10.1097/00004583-200107000-00010
- Kerkhofs M, Rielaert C, de Maertelaer V, Linkowski P, Czarka M, Mendlewicz J. Fluoxetine in major depression: efficacy, safety and effects on sleep polygraphic variables. *Int Clin Psychopharmacol.*
- Koran LM, Gelenberg AJ, Kornstein SG, Howland RH, Friedman RA, DeBattista C, Klein D, Kocsis JH, Schatzberg AF, Thase ME, Rush AJ, Hirschfeld RM, LaVange LM, Keller MB. Sertraline versus imipramine to prevent relapse in chronic depression. *J Affect Disord.* 2001 Jun;65(1):27-36. doi: 10.1016/s0165-0327(00)00272-x. PMID: 11426506.
- Kyle CJ, Petersen HE, Overø KF. Comparison of the tolerability and efficacy of citalopram and amitriptyline in elderly depressed patients treated in general practice. *Depress Anxiety.*1998;8(4):147-53.
- Lapierre YD, Browne M, Horn E, Oyewumi LK, Sarantidis D, Roberts N, Badoe K, Tessier P. Treatment of major affective disorder with fluvoxamine. *J Clin Psychiatry.* 1987 Feb;48(2):65-8.
- Lepola UM, Loft H, Reines EH .Escitalopram (10-20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol.* 2003 Jul;18(4):211-7.
- Levine S, Deo R, Mahadevan K. A comparative trial of a new antidepressant, fluoxetine. *Br J Psychiatry.* 1987 May;150:653-5. doi: 10.1192/bjp.150.5.653. PMID: 3307982.

- Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M, Harrison WM. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry*. 1997 Nov;58(11):484-91.
- Malt UF, Robak OH, Madsbu HP, Bakke O, Loeb M. The Norwegian naturalistic treatment study of depression in general practice (NORDEP)-I: randomised double blind study. *BMJ*. 1999 May 1;318(7192):1180-4. doi: 10.1136/bmj.318.7192.1180. PMID: 10221945; PMCID: PMC34546.
- McGrath PJ, Stewart JW, Janal MN, Petkova E, Quitkin FM, Klein DF. A placebo- controlled study of fluoxetine versus imipramine in the acute treatment of atypical depression. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):344-50.
- Menza M, Dobkin RD, Marin H, Mark MH, Gara M, Buyske S, Bienfait K, Dicke A. A controlled trial of antidepressants in patients with Parkinson disease and depression. *Neurology*. 2009 Mar 10;72(10):886-92. doi: 10.1212/01.wnl.0000336340.89821.b3. Epub 2008 Dec 17. PMID: 19092112; PMCID: PMC2677475.
- Merideth CH, Feighner JP. A double-blind, controlled evaluation of zimeldine, imipramine and placebo in patients with primary affective disorders. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1983;308:70-9. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb11104.x. PMID: 6230897.
- Möller HJ, Gallinat J, Hegerl U, Arató M, Janka Z, Pflug B, Bauer H. Double-Blind, Multicenter Comparative Study of Sertraline and Amitriptyline in Hospitalized Patients with Major Depression. *Pharmacopsychiatry*. 1998;31(5):170-7.
- Möller HJ, Glaser K, Leverkus F, Göbel C. Double-blind, multicenter comparative study of sertraline versus amitriptyline in outpatients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2000 Nov;33(6):206-12.
- Mulder RT, Watkins WG, Joyce PR, Luty SE. Age may affect response to antidepressants with serotonergic and noradrenergic actions. *J Affect Disord*. 2003 Sep;76(1-3):143-9. doi: 10.1016/s0165-0327(02)00083-6. PMID: 12943944.
- Mulsant BH, Pollock BG, Nebes R, Miller MD, Sweet RA, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. A twelve-week, double-blind, randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in older depressed inpatients and outpatients. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2001 Fall;9(4):406-14. PMID: 11739067.
- Mulsant BH, Pollock BG, Nebes RD, Miller MD, Little JT, Stack J, Houck PR, Bensasi S, Mazumdar S, Reynolds CF 3rd. A double-blind randomized comparison of nortriptyline and paroxetine in the treatment of late-life depression: 6-week outcome. *J Clin Psychiatry*. 1999;60 Suppl 20:16-20. PMID: 10513853.
- Musselman DL, Somerset WI, Guo Y, Manatunga AK, Porter M, Penna S, Lewison B, Goodkin R, Lawson K, Lawson D, Evans DL, Nemeroff CB. A double-blind, multicenter, parallel-group study of paroxetine, desipramine, or placebo in breast cancer patients (stages I, II, III, and IV) with major depression. *J Clin Psychiatry*. 2006 Feb;67(2):288-96. doi: 10.4088/jcp.v67n0217. PMID: 16566626.
- Navarro V, Gastó C, Torres X, Marcos T, Pintor L. Citalopram versus nortriptyline in late- life depression: a 12-week randomized single-blind study. *Acta Psychiatr Scand*. 2001 Jun;103(6):435-40. doi: 10.1034/j.1600-0447.2001.00228.x. PMID: 11401657.
- Nelson JC, Kennedy JS, Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Narayan M, Nobler MS, Robin DW, Gergel I, McCafferty J, Roose S. Treatment of major depression with nortriptyline and paroxetine in patients with ischemic heart disease. *Am J Psychiatry*. 1999 Jul;156(7):1024-8. doi: 10.1176/ajp.156.7.1024. PMID: 10401446.

- Nielsen BM, Behnke K, Arup P, Christiansen PE, Geisler A, Ipsen E, Maach-Møller B, Ohrberg SC. A comparison of fluoxetine and imipramine in the treatment of outpatients with major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1993 Apr;87(4):269-72. doi: 10.1111/j.1600-0447.1993.tb03370.x. PMID: 8488748.
- Novotny V, Faltus F. Tianeptine and fluoxetine in major depression: a 6-week randomised double-blind study. *Hum Psychopharmacol*. 2002 Aug;17(6):299-303. doi: 10.1002/hup.411. PMID: 12404675.
- O'Connor M, Grigor J. Double blind study comparing the efficacy of zimelidine and amitriptyline in endogenous depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1984;8(1):127-32. doi: 10.1016/0278-5846(84)90143-x. PMID: 6233635.
- Ohrberg S, Christiansen PE, Severin B, Calberg H, Nilakantan B, Borup A, Sjøgaard J, Larsen SB, Loldrup D, Bahr B, et al. Paroxetine and imipramine in the treatment of depressive patients in psychiatric practice. *Acta Psychiatr Scand*. 1992 Dec;86(6):437-44. doi: 10.1111/j.1600-0447.1992.tb03294.x. PMID: 1471536.
- Otsubo T, Akimoto Y, Yamada H, et al. A comparative study of the efficacy and safety profile between fluvoxamine and nortriptyline in Japanese patients with major depression. *Pharmacopsychiatry*. 2005;38:30–35.
- Ottevanger EA. Fluvoxamine and clomipramine in depressed hospitalised patients: Results from a randomised, double-blind study. *L Encéphale*. 1995;21(4):317-21.
- Pezzella G, Moslinger-Gehmayr R, Contu A. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline. *Breast Cancer Res Treat*. 2001 Nov;70(1):1-10. doi: 10.1023/a:1012518831494. PMID: 11766999.
- Rampello L, Alvano A, Chiechio S, Malaguarnera M, Raffaele R, Vecchio I, Nicoletti F. Evaluation of the prophylactic efficacy of amitriptyline and citalopram, alone or in combination, in patients with comorbidity of depression, migraine, and tension-type headache. *Neuropsychobiology*. 2004;50(4):322-8. doi: 10.1159/000080960. PMID: 15539864.
- Reimherr FW, Chouinard G, Cohn CK, Cole JO, Itil TM, LaPierre YD, Masco HL, Mendels J. Antidepressant efficacy of sertraline: a double-blind, placebo- and amitriptyline-controlled, multicenter comparison study in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry*. 1990 Dec;51 Suppl B:18-27.
- Robertson MM, Abou-Saleh MT, Harrison DA, Nairac BL, Edwards DR, Lock T, Burns RA, Katona CL. A double-blind controlled comparison of fluoxetine and lofepramine in major depressive illness. *J Psychopharmacol*. 1994 Jan;8(2):98-103. doi: 10.1177/026988119400800205. PMID: 22298536.
- Roose SP, Glassman AH, Attia E, et al. Comparative efficacy of selective Serotonin reuptake inhibitors and Tricyclic in the treatment of melancholia. *Am J Psychiatry*. 1994;151:1735–1739.
- Roose SP, Laghrissi-Thode F, Kennedy JS, Nelson JC, Bigger JT Jr, Pollock BG, Gaffney A, Narayan M, Finkel MS, McCafferty J, Gergel I. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA*. 1998 Jan 28;279(4):287-91. doi: 10.1001/jama.279.4.287. PMID: 9450712.
- Schnyder U, Koller-Leiser A. A double-blind, multicentre study of paroxetine and maprotiline in major depression. *Can J Psychiatry*. 1996 May;41(4):239-44. doi: 10.1177/070674379604100409. PMID: 8726790.
- Schwartz JA, McDaniel JS. Double-blind comparison of fluoxetine and desipramine in the treatment of depressed women with advanced HIV disease: a pilot study. *Depress Anxiety*. 1999;9(2):70-4. doi: 10.1002/(sici)1520-6394(1999)9:2<70::aid-da4>3.0.co;2-l. PMID: 10207661.

- Souery D, Serretti A, Calati R, Oswald P, Massat I, Konstantinidis A, Linotte S, Kasper S, Montgomery S, Zohar J, Mendlewicz J. Citalopram versus desipramine in treatment resistant depression: effect of continuation or switching strategies: a randomized open study. *World J Biol Psychiatry*. 2011 Aug;12(5):364-75. doi: 10.3109/15622975.2011.590225. Epub 2011 Jul 1. PMID: 21718212.
- Strober M, DeAntonio M, Schmidt-Lackner S, Pataki C, Freeman R, Rigali J, Rao U. The pharmacotherapy of depressive illness in adolescents: an open-label comparison of fluoxetine with imipramine-treated historical controls. *J Clin Psychiatry*. 1999 Mar;60(3):164-9. doi: 10.4088/jcp.v60n0303. PMID: 10192591.
- Syvälahti E, Salminen J, Lehtinen V. A double-blind comparison of zimelidine and amitriptyline in depressive out-patients. *J Int Med Res*. 1982;10(4):250-6. doi: 10.1177/030006058201000411. PMID: 6214441.
- Taragano FE, Lyketsos CG, Mangone CA, Allegri RF, Comesaña-Diaz E. A double-blind, randomized, fixed-dose trial of fluoxetine vs. amitriptyline in the treatment of major depression complicating Alzheimer's disease. *Psychosomatics*. 1997 May-Jun;38(3):246-52. doi: 10.1016/S0033-3182(97)71461-0. PMID: 9136253.
- Thase ME, Rush AJ, Howland RH, Kornstein SG, Kocsis JH, Gelenberg AJ, Schatzberg AF, Koran LM, Keller MB, Russell JM, Hirschfeld RM, LaVange LM, Klein DN, Fawcett J, Harrison W. Double-blind switch study of imipramine or sertraline treatment of antidepressant-resistant chronic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2002 Mar;59(3):233-9. doi: 10.1001/archpsyc.59.3.233. PMID: 11879161.
- Thompson C, Peveler RC, Stephenson D, McKendrick J. Compliance with antidepressant medication in the treatment of major depressive disorder in primary care: a randomized comparison of fluoxetine and a tricyclic antidepressant. *Am J Psychiatry*. 2000 Mar;157(3):338-43. doi: 10.1176/appi.ajp.157.3.338. PMID: 10698807.
- Timmerman L, de Beurs P, Tan BK, Leijnse-Ybema H, Sanchez C, Høpfner Petersen HE, Cohen Stuart MH. A double-blind comparative clinical trial of citalopram vs maprotiline in hospitalized depressed patients. *Int Clin Psychopharmacol*. 1987 Jul;2(3):239-53. doi: 10.1097/00004850-198707000-00006. PMID: 2447151.
- Tollefson GD, Bosomworth JC, Heiligenstein JH, Potvin JH, Holman S. A double-blind, placebocontrolled clinical trial of fluoxetine in geriatric patients with major depression. The Fluoxetine Collaborative Study Group. *Int Psychogeriatr*. 1995 Spring;7(1):89-104.
- van den Broek WW, Birkenhäger TK, Mulder PG, Bruijn JA, Moleman P. A double-blind randomized study comparing imipramine with fluvoxamine in depressed inpatients. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004 Oct;175(4):481-6. doi: 10.1007/s00213-004-1853-3. PMID: 15243735.
- Vezmar S, Miljkovic B, Vucicevic K, Timotijevic I, Prostran M, Todorovic Z, Pokrajac M. Pharmacokinetics and efficacy of fluvoxamine and amitriptyline in depression. *J Pharmacol Sci*. 2009 May;110(1):98-104. doi: 10.1254/jphs.09013fp. PMID: 19444001.
- Volkers AC, Tulen JH, van den Broek WW, Bruyn JA, Passchier J, Peplinkhuizen L. Effects of imipramine, fluvoxamine and depressive mood on autonomic cardiac functioning in major depressive disorder. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Jan;37(1):18-25. doi: 10.1055/s-2004-815470. PMID: 14750044.
- Waintraub L, Septien L, Azoulay P. Efficacy and safety of tianeptine in major depression: evidence from a 3-month controlled clinical trial versus paroxetine. *CNS Drugs*. 2002;16(1):65-75. doi: 10.2165/00023210-200216010-00005. PMID: 11772119.

8. Ringraziamenti

Ritengo doveroso indicare in queste poche righe chi ha permesso la realizzazione di questo elaborato. Ringrazio il Professor Carlo Marchesi, relatore della tesi, per avermi dato la possibilità di poter entrare nel vivo di questa ricerca, il Professor Paolo Ossola per i preziosi consigli e il Dottor Lorenzo Luvè per la sua immensa pazienza, disponibilità e professionalità nel guidarmi in questo lavoro.

Un grazie ai miei genitori, mio fratello Mattia e Paola, la mia adorata famiglia e tutti i miei fantastici amici.