

Diagnosi e trattamento della depressione maggiore: strumenti valutativi e nuove opzioni terapeutiche per il medico di medicina generale

Alessandro Cuomo, Andrea Fagiolini

Divisione di Psichiatria, Dipartimento di Medicina Molecolare, Università di Siena



Summary. Depression is a prevalent and burdensome psychiatric disorder, with a lifetime prevalence of up to 15-20%. Major depressive disorder is a leading cause of disability. Worldwide, depression is the first cause of years lived with disability in 56 Countries and the second cause in another 56 Countries. The role of the primary care physician is paramount to identify and treat depression, which very often goes unrecognized, underdiagnosed or untreated. Depression is medical illness, not so different in terms of being a medical illness, nor less burdensome, than diseases such as myocardial infarction or a stroke. Similar to what happens for those illnesses, depression often stems from the interplay between a biological (e.g. genetic) predisposition and a number of important other factors (acting as mediators, moderators or modulators), such as lifestyle, stresses and psychological, personality, temperamental or social factors. Hence, each type of depression is associated with peculiar mixtures of causes and trajectories. For a very large part of depressed patients, the general practitioner represents the first and key clinical contact. It therefore becomes essential to provide the primary care physician with appropriate information, as well as with the most appropriate diagnostic and treatment tools. This paper examines practical aspects related to epidemiology, diagnosis and treatment of depression in general, and then focuses on the particular characteristics of one of the latest drugs that have been added to the armamentarium available for the treatment of depression, vortioxetine (VTX). VTX is a multimodal drug that adds to the activity of inhibiting the reuptake of serotonin, which is shared with many other antidepressants, the following characteristics:

- 1 direct activity on several key receptors;
- 2 relatively favorable tolerability profile, with a low risk of weight gain, sexual dysfunction and anticholinergic side effects (e.g. urinary retention, constipation, xerostomia);
- 3 low risk of interactions with other medications;
- 4 encouraging data about a peculiar efficacy on particularly important symptoms, such as cognitive dysfunction;
- 5 effectiveness on residual symptoms of depression, which increases the chances of a complete functional recovery.

Introduzione

Definizione - Epidemiologia - Cause globali - Focus depressione maggiore

La depressione è ampiamente riconosciuta come un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo. L'incidenza annuale del disturbo depressivo maggiore (DDM) è approssimativamente del 3%, e la durata media di un episodio è di 30 settimane. La prevalenza globale si approssima al 5% (equivalente a più di 300 milioni di persone). Quasi la metà di queste persone vive nelle regioni Sud Est Asiatiche e Pacifiche Occidentali. I valori percentuali più elevati si registrano nelle donne (circa 5%) rispetto agli uomini (circa 4%) e nell'età avanzata (circa 8%) rispetto a quella giovanile (circa

6%)¹⁻³. La prevalenza nel corso della vita raggiunge valori molto più alti, spesso influenzati dalla disponibilità di professionisti in grado di fare una diagnosi e curare la malattia. Negli Stati Uniti, ad esempio, si calcola una prevalenza annuale del 15-20%⁴. La depressione è una causa primaria di disabilità. In 56 Paesi del mondo, la depressione è la prima causa di anni vissuti con disabilità e in altri 56 Paesi è la seconda⁵.

L'impatto sulla salute pubblica è importante sia a livello diretto che a livello indiretto. La depressione infatti aumenta i costi socio-sanitari, la sofferenza personale, la disabilità psicosociale, il rischio co-morbilità e mortalità associate⁵⁻¹⁰. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2020 la depressione sarà la più diffusa al

mondo tra le malattie mentali e in generale la seconda malattia più diffusa dopo le patologie cardiovascolari¹¹.

Nonostante la disponibilità di numerosi trattamenti efficaci, i disturbi depressivi sono spesso sottovalutati e poco riconosciuti¹². Le cause di questa bassa identificazione includono lo stigma della depressione stessa e la relativa mancanza di formazione, di tempo e di strumenti che consentano una diagnosi rapida e sistematica di ogni sintomo depressivo.

Solo il 57% dei pazienti depressi cerca attivamente un aiuto medico per curare la propria depressione e, fattore molto importante, molti di loro consultano un medico di medicina generale come primo step clinico. Il ruolo del medico di medicina generale nell'identificazione e nel tratta-

mento della depressione è dunque cruciale. Diversi studi hanno confermato che il tasso di mancate diagnosi di depressione si avvicina al 50%. È dunque fondamentale fornire ai medici, e in particolare ai medici di medicina generale, informazioni sulle migliori strategie per la diagnosi e il trattamento della depressione nella popolazione che afferisce alle loro cure^{13,14}.

È opportuno tenere presente che una parte dei pazienti affetti da Depressione Maggiore manifesta il primo episodio affettivo durante l'infanzia o l'adolescenza e che il rischio di recidiva in questi casi è maggiore del 50%. Inoltre, è opportuno tenere sempre presente che la depressione è una malattia altamente ricorrente e che, soprattutto nei pazienti che hanno avuto più di un episodio depressivo nel corso della loro vita, il rischio di recidiva raggiunge il 90%.

Alcune categorie di pazienti risultano più esposte alla patologia depressiva per la presenza di riconosciuti fattori di rischio quali: poli-patologia, i cardiopatia, i diabete, presenza di dolore cronico, sesso femminile, eventi stressanti della vita, esperienze infantili avverse e alcuni tratti personologici. Una delle principali sfide del professionista sanitario è dunque quella di identificare precocemente la depressione, misurare il suo impatto sulla vita del paziente, e valutare sistematicamente i cambiamenti nei sintomi favoriti dal proprio intervento. La misurazione oggettiva di segni e sintomi dei disturbi depressivi facilita infatti un approccio più razionale al trattamento stesso, aumentando le possibilità di successo.

I pazienti che soffrono di depressione manifestano tipicamente una costellazione di sintomi appartenenti alla sfera psicologica, comportamentale, fisica e cognitiva. Le caratteristiche nucleari, secondo il Manuale Diagnostico Statistico dei Disturbi Mentali 5 (DSM-5)¹⁵ sono definite come "umore depresso" (o irritabile in bambini e adolescenti) e "perdita di interessi/piacere" presenti in contemporanea ma sufficienti anche singolarmente per porre diagnosi se associati, per almeno 2 settimane, ad almeno altri quattro sintomi tra: insonnia/ipersonnia; ridotto interesse/piacere; senso di colpa/inutilità; ridotta energia o fatica; ridotta concentrazione/capacità di decidere; perdita o aumento di appetito/peso; agitazione/rallentamento psicomotorio;

ideazione/pianificazione/tentativo suicidari. Sebbene i disturbi depressivo e bipolare siano distinti dal punto di vista categoriale e terapeutico essi appaiono sovrapponibili per alcune caratteristiche all'osservazione clinica. Infatti circa il 50% di pazienti con Depressione osservati in studi prospettici a lungo termine hanno manifestato episodi ipomaniacali o maniacali essendo riclassificati come disturbo bipolare. Questo si ripercuote sul trattamento farmacologico rendendo necessario, in pazienti che manifestano elevazione dell'umore in corso di terapia antidepressiva, l'aggiunta di stabilizzanti dell'umore o antipsicotici al fine di trattare non solo l'episodio acuto ipomaniacale maniacale ma anche di prevenire futuri e più severi episodi depressivi. Particolare attenzione deve essere riservata anche ai pazienti con agitazione, discontrollo degli impulsi o ideazione suicidaria. Molto spesso, infatti, tali pazienti devono essere trattati come se avessero un disturbo bipolare (e.g. con stabilizzanti o antipsicotici) anche quando i sintomi bipolari sono ancora sottoglia (Fig. 1).

Convalidato dalle nuove linee guida NICE 2017¹⁶, l'**Albero Decisionale** è uno strumento innovativo e pratico per il medico di assistenza primaria. La struttura dell'albero guida il medico attraverso le possibili traiettorie da seguire durante il percorso di cura del paziente depresso.

DSM V

Criteria valutativi e orientativi per il medico di base - Scale di valutazione e opzioni di trattamento - Quando indirizzare il paziente allo specialista

Uno strumento diagnostico molto importante per il medico di medicina generale è l'esame obiettivo dello stato mentale, che si svolge sia attraverso un'attenta osservazione che attraverso specifiche domande poste con l'obiettivo di accertare i sintomi presenti. L'esame esame psichico permette di stabilire la relazione tra i sintomi psichiatrici e importanti aspetti relativi al funzionamento nella vita quotidiana, formulando una diagnosi più articolata e completa.

La struttura basilare dell'esame prevede l'osservazione e l'interazione medico-paziente su 5 aree principali:

- **aspetto, comportamento, eloquio;**

- **umore, affettività, ansia;**
- **cognitività, ideazione/pensiero, sensopercezione;**
- **consapevolezza;**
- **rischio suicidario.**

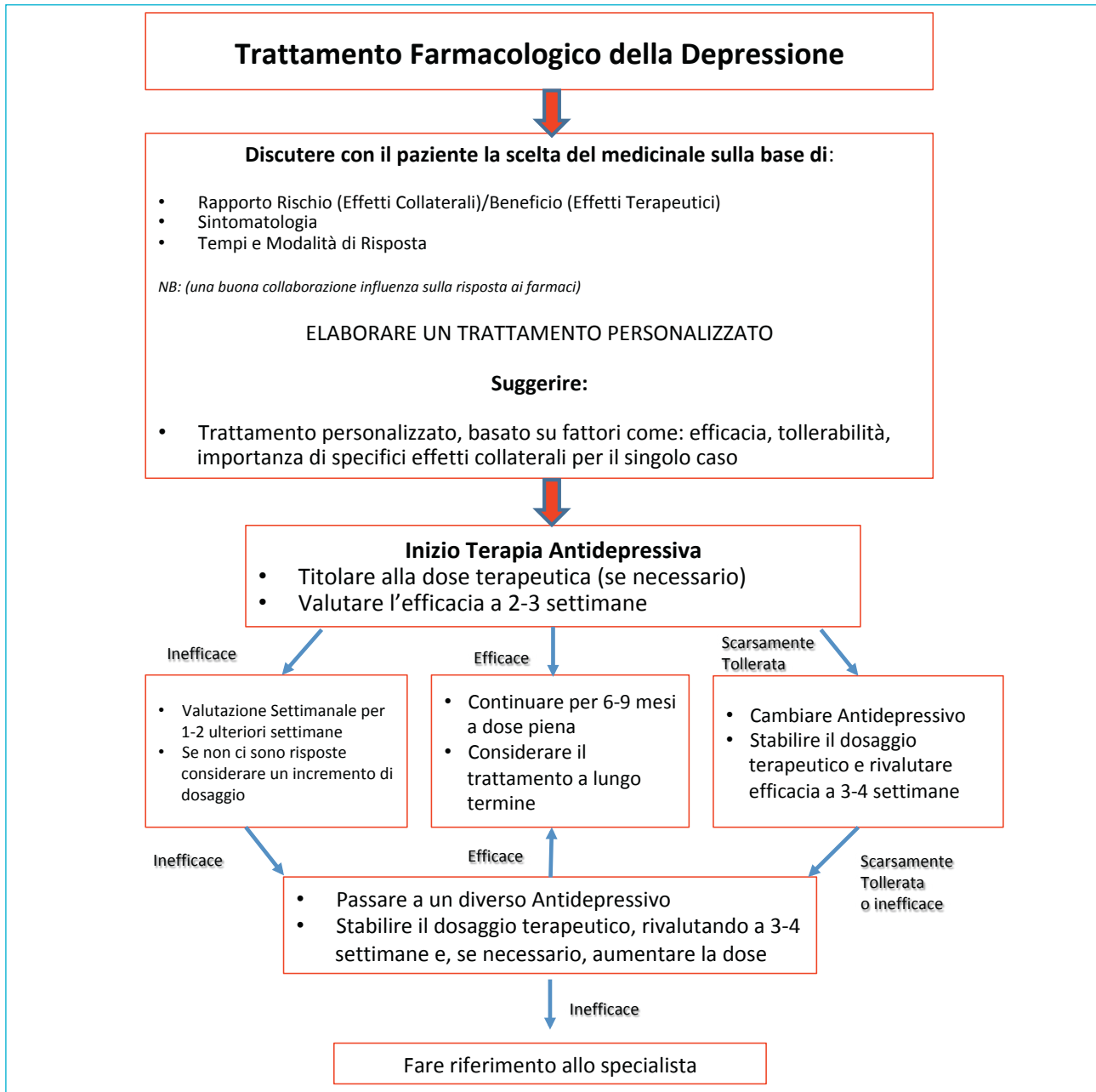
Il medico di medicina generale può avvalersi anche di specifiche **scale di valutazione** per la descrizione accurata e obiettiva del livello di gravità dei segni e sintomi di depressione. Le scale valutative sono utili nelle fasi di diagnosi e follow-up, e rappresentano una strategia che spesso aiuta i pazienti a esprimersi meglio e sentirsi meglio valutati e capiti. Possiamo suddividere le scale di valutazione in due tipologie: scale somministrate dal medico (o assistente) e scale di auto-report (o auto somministrazione). Le scale di valutazione più comunemente utilizzate nella depressione includono:

- **Hamilton Rating Scale for Depression** (medico) è ritenuta un parametro di riferimento indispensabile per qualsiasi trial sulla depressione. Consiste di 17 o 21 item, alcuni a 3 (0-2), altri a 5 (0-4) livelli di gravità e con ogni livello associato a una definizione. Gli elementi investigati attengono per lo più a 6 aree: ansia e somatizzazioni, alterazioni del peso, disturbi cognitivi, variazioni diurne della sintomatologia, rallentamento depressivo e disturbi del sonno;
- **Montgomery - Åsberg Depression Rating Scale** (medico) valuta fattori di cambiamento nell'ambito della patologia depressiva. Composta da 10 item con punteggi da 0 a 6 che mirano alla valutazione di sintomi quali la tristezza, la tensione interna, il sonno, i disturbi cognitivi e l'ideazione pessimistica o suicidaria;
- **Public Health Questionnaire - 9** (paziente) è breve strumento auto-somministrato per screening, diagnosi, monitoraggio composto da 9 item che corrispondono ai sintomi della depressione maggiore secondo il DSM-5. Il punteggio ha un range compreso tra 0 e 27. I punteggi compresi tra 0 e 10.

La terapia farmacologica della depressione è basata su antidepressivi che mostrano diversi pattern di risposta ed effetti collaterali basati sulle proprie caratteristiche farmacologiche adatte a diversi profili sintomatologici. Il tasso di miglioramento massimo avviene già nelle prime 2-3

FIGURA 1.

Albero decisionale trattamento depressione (da Taylor et al., 2018, mod.)¹⁹.



settimane e si mantiene nelle settimane successive. Esistono diverse classi di antidepressivi:

- inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) citalopram, escitalopram, paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, sertralina;
- triciclici (TCA) imipramina, amitriptilina, clomipramina, doxepina, dosulepina, trimipramina, nortriptilina;
- inibitori delle monoamino ossidasi

(MAO) tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazide, moclobemide;

- inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina (SNRI) venlafaxina, duloxetina;
- inibitori della ricaptazione della noradrenalina (NaRI) reboxetina;
- inibitori del reuptake della noradrenalina e della dopamina (NDRI) bupropione;
- altri/multimodali vortioxetina mirtazapina, trazodone, agomelatina;

Gli SSRI sono stati a lungo ritenuti farmaci di prima scelta nel trattamento farmacologico della depressione perché meglio tollerati comparati ai più datati TCA e IMAO. Gli SNRI possono essere meno tollerati degli SSRI ma hanno comunque un rischio di effetti collaterali che è più basso di quello dei TCA e IMAO. Con tutti i trattamenti farmacologici c'è una marcata variazione inter-individuale in termini sia di efficacia che tollerabilità difficile da prevedere. Pertanto si ritiene utile

e necessario un approccio flessibile rispetto alla scelta del giusto schema terapeutico. Tuttavia, gli attuali antidepressivi sono associati con seri e spiacevoli effetti collaterali come ad esempio disfunzione sessuale, sintomi gastrointestinali, insonnia, aumento di peso. Questi e altri effetti avversi sono tra i più importanti fattori coinvolti nella scarsa aderenza e sospensione del trattamento. Di seguito sono riassunti gli effetti avversi di maggior rilevanza clinica degli attuali antidepressivi disponibili¹⁷⁻¹⁹ (Tab. I).

L'evoluzione della farmacoterapia impiegata nel trattamento della depressione, è focalizzata verso nuove proposte farmacologiche in grado di contrastare efficacemente il problema della sintomatologia attiva e residua nel paziente depresso che è stata associata a una maggiore probabilità di ricadute e recidive di malattia. Il paziente depresso ha una probabilità molto elevata, fino all'80%, di avere ricadute e il rischio di cronicizzazione nei casi di depressione maggiore può arrivare anche al 20%. La risposta iniziale del paziente al trattamento farmacologico è generalmente positiva, tuttavia, risulta frequente la persistenza di una sintomatologia residua riguardante la sfera cognitiva, affettiva e psicomotoria. I sintomi residui hanno un grosso impatto sulla qualità di vita sociale, relazionale e lavorativa del paziente soprattutto nella fase di remissione della patologia dove ci si aspetta una maggiore stabilizzazione fisiologica-terapeutica²⁰⁻²².

Una volta diagnosticata la depressione e il medico di medicina generale (MMG) decide di trattare con un antidepressivo, è necessario scegliere il farmaco più adatto per il singolo paziente. Un alto tasso di fallimento terapeutico del primo farmaco che viene scelto è comune e, purtroppo, la medicina personalizzata deve ancora fornire una guida specifica per MMG in termini di selezione del trattamento. In molti casi, si deve quindi scegliere un farmaco e procedere con una strategia "prova, valuta i risultati e decidi se proseguire o cambiare". Non esiste una chiara base di prove per aiutare a scegliere con sicurezza matematica quale, tra i farmaci esistenti, sia il migliore per il singolo paziente in termini di efficacia e tollerabilità. La conoscenza approfondita delle caratteristiche di ogni singolo farmaco, tuttavia, può aiutare a aumentare le possibilità di scegliere la molecola più adatta a ogni specifico paziente. Nei

paragrafi che seguono, saranno descritte le caratteristiche di uno degli ultimi farmaci antidepressivi introdotti in Italia: vortioxetina. Come tutti i farmaci antidepressivi, vortioxetina è adatto per alcuni pazienti e meno adatto per altri. È tollerato da alcuni pazienti e meno tollerato da altri. La sua approfondita conoscenza, tuttavia, aiuta a sceglierlo per i pazienti potenzialmente più adatti e a aumentare le possibilità di ottenere il meglio da questo farmaco (ad esempio, scegliendo le dosi più congrue allo specifico caso) una volta che si decida di prescriberlo.

Vortioxetina

Definizione - FKT FKT - Efficacia globale - Efficacia nella depressione maggiore

Vortioxetina è un farmaco multimodale che aggiunge all'attività di inibizione del reuptake della serotonina, condivisa con molti antidepressivi:

- 1 svariate attività dirette su recettori chiave come 5HT-1A, 5HT3 e 5HT7;
- 2 un buon profilo di tollerabilità, con basso rischio di aumento di peso, disfunzione sessuale e effetti collaterali anticolinergici (e.g. ritenzione urinaria, stipsi, xerostomia);
- 3 dati clinici di buona efficacia in generale, compresa l'efficacia su sintomi particolarmente importanti, come la disfunzione cognitiva.

Profilo farmacologico della vortioxetina

La **vortioxetina** è farmaco ad azione "multimodale" poiché associa l'inibizione del re-uptake serotoninergico, mediato dal trasportatore della serotonina (SERT), all'azione diretta su molteplici recettori. Ad esempio, vortioxetina è antagonista dei recettori serotoninergici 5-HT3, 5-HT7, 5-HT1D; agonista del recettore 5-HT1A e agonista parziale del recettore 5-HT1B).

L'interazione "multimodale" della vortioxetina avviene sia direttamente sia indirettamente e coinvolge sistemi chiave per il trattamento della depressione come il sistema serotoninergico e il sistema noradrenergico, entrambi fondamentali per il controllo dell'umore e per funzioni capitali come quella cognitiva²³⁻²⁶.

La farmacocinetica della vortioxetina è caratterizzata da un'esposizione di tipo lineare, priva di picchi di assorbimento, e

dose-dipendente. La biodisponibilità orale è moderata e, fattore importante, non viene influenzata dall'assunzione di cibo. L'emivita del farmaco arriva a 66 ore.

Vortioxetina ha una bassa probabilità di interazioni farmacologiche rispetto ad altri farmaci antidepressivi, grazie alla sua iter di metabolizzazione epatica che non prevede attività clinicamente rilevanti di induzione o inibizione del citocromo P450. La vortioxetina, infatti, viene catabolizzata nel fegato grazie a un processo ossidativo mediato da alcuni isoenzimi del citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, CYP2B6) e tramite la successiva glucuronazione. Il principale responsabile della catalizzazione della vortioxetina al suo metabolita primario, privo di attività farmacologica, è l'enzima CYP2D6²³. Tale enzima, similmente agli enzimi epatici del citocromo P450 non viene né indotto né inibito dall'azione della vortioxetina la cui azione farmacologica rimane, quindi, potenzialmente priva di interazioni.

Il programma di sviluppo clinico di vortioxetina ha coinvolto più di 9000 pazienti e dimostrato efficacia e buona risposta in un ampio range di condizioni patologiche incluso: depressione severa, depressione con alti livelli di ansia e depressione nella popolazione anziana²⁰⁻²⁷⁻²⁹. In tre ampi studi randomizzati controllati vortioxetina ha peraltro dimostrato miglioramento dei sintomi cognitivi associati alla depressione²⁰⁻²². Uno degli aspetti innovativi della vortioxetina, emerso dagli studi clinici, è l'efficacia (comparata ad agomelatina) anche verso i pazienti non-responder o con risposta sub-ottimale ad SSRI o SNRI. Questo crea nuove opportunità farmacoterapiche utili, soprattutto, negli *switch* farmacologici legati alla sintomatologia residua. Dunque tale principio attivo rappresenta una nuova arma per limitare l'eventuale sintomatologia attiva e residua in pazienti con disturbo depressivo maggiore³⁰. Vortioxetina ha dimostrato di essere ben tollerata in termini di effetti avversi a livello metabolico, cardiovascolare, e sessuale. Gli effetti collaterali sono solitamente limitati, di media-lieve entità e si verificano nelle prime due settimane di trattamento. L'effetto collaterale più frequente nei trial clinici è stato la nausea che tuttavia non è risultata significativamente superiore a quella di composti di controllo come venlafaxina o duloxetina²⁸⁻³¹⁻³³.

TABELLA I.

Caratteristiche dei farmaci antidepressivi (da Stern et al. Massachusetts General Hospital. 6th Ed. London: Elsevier Health Sciences 2010, mod.).

Caratteristiche dei farmaci antidepressivi							
	Emivita (ore)	Potenza sedativa	Potenza anticolinergica	Ipotensione ortostatica	Effetti aritmici	Dosaggio target (mg/die)	Range terapeutico (mg/die)
Antidepressivi (CLASSE)							
Amitriptilina (TCA)	21	Alta	Massima	Alta	Sì	150	75-300
Bupropione (NDRI)	15	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	200	75-300
Citalopram (SSRI)	33	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	20	20-80
Clomipramina (TCA)	23	Alta	Alta	Alta	Sì	150	75-300
Desipramina (TCA)	21	Bassa	Moderata	Moderata	Sì	150	75-300
Desvenlafaxina (SNRI)	10	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	50	50-400
Doxepina (TCA)	17	Alta	Moderata	Alta	Sì	200	75-400
Duloxetina (SNRI)	12	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	40	40-120
Escitalopram (SSRI)	22	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	10	10-20
Fluoxetina (SSRI)	87	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	20	40-80
Fluoxamina (SSRI)	19	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	200	50-300
IMAO - Inibitori delle MonoAmminoOssidasi	-	Bassa	Bassa	Alta	Bassa	-	-
Imipramina (TCA)	28	Moderata	Moderata	Alta	Sì	200	75-400
Maprotilina (TCA)	43	Alta	Moderata	Moderata	Sì	150	75-300
Mirtazapina (NaSSA)	30	Alta	Bassa	Bassa	Bassi	15	15-45
Nafazodone (SARI)	3	Moderata	Bassa	Bassa	Bassi	300	300-600
Nortriptilina (TCA)	36	Moderata	Moderata	Moderata	Sì	100	40-150
Paroxetina (SSRI)	21	Bassa	Bassa/moderata	Minima	Bassi	20	20-60
Protriptilina (TCA)	78	Bassa	Alta	Moderata	Sì	30	15-60
Selegilina (TCA)	18	Bassa	Bassa	Moderata	Bassi	6	6-12
Sertralina (SSRI)	26	Bassa	Bassa	Minima	Bassi	50	50-200
Trazodone (SARI)	3.5	Alta	Minima	Moderata	Sì	150	50-600
Trimipramina	13	Alta	Moderata	Alta	Sì	150	75-300
Venlafaxina (SNRI)	3.6	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	300	75-375
Vortioxetina (multimodale)	66	Bassa	Bassa	Bassa	Bassi	20	5-20

Nella nostra esperienza, un inizio a basso dosaggio di vortioxetina (portata comunque al dosaggio target di 10-20 mg) entro 7-10 giorni riduce nettamente il rischio di nausea.

Conclusioni

La depressione è un disturbo dell'umore comune e grave, che provoca sintomi che

influiscono sulla qualità di vita, sul senso di benessere, sul pensiero e sul modo in cui le persone vivono le loro attività quotidiane, come dormire, mangiare o lavorare. La depressione deve essere diagnosticata prima possibile e il trattamento deve essere personalizzato e adattato alle esigenze del singolo paziente. La vortioxetina rappresen-

ta una nuova opportunità farmacologica nel trattamento della depressione maggiore. Le peculiarità positive della farmacocinetica e della farmacodinamica della vortioxetina, unite alla buona tollerabilità e alle ridotte possibilità di interazioni farmacologiche, indicano un'elevata sicurezza, tollerabilità ed efficacia del farmaco, che si caratterizza per

aspetti peculiari come l'efficacia su sintomi cognitivi, la scarsa tendenza a dare aumento di peso, disfunzioni sessuali come riduzione della libido, o altri effetti collaterali come stipsi, ritenzione urinaria o xerostomia. Gli studi clinici randomizzati sia a breve che a lungo termine confermano l'efficacia della vortioxetina nei pazienti con depressione maggiore, anche nelle forme più severe, nei pazienti anziani e nei pazienti recidivanti. L'azione multimodale della vortioxetina, diversa da quella di altri farmaci antidepressivi, la rende inoltre efficace nel contenere la sintomatologia residua e a raggiungere un completo recupero funzionale e di qualità di vita.

Bibliografia

- Kessler RC, Bromet EJ. *The epidemiology of depression across cultures*. Annu Rev Public Health 2013;34:119-38.
- Ferrari AJ, Somerville AJ, Baxter AJ, et al. *Global variation in the prevalence and incidence of major depressive disorder: a systematic review of the epidemiological literature*. Psychol Med 2013;43:471-81.
- Steel Z, Marnane C, Iranpour C, et al. *The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013*. Int J Epidemiol 2014;43:476-93.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2013 national survey on drug use and health: mental health findings*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2014. NSDUH Series H-49, HHS Publication No. (SMA) 14-4887.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet 2015 22;386:743-800.
- Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. *Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study*. Lancet 380:2197-2223, 2012.
- Kessler RC. *The costs of depression*. Psychiatr Clin North Am 2012;(1):1-14.
- GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015*. Lancet 2016;388:1603-58.
- Ryu E, Chamberlain AM, Pendegraft RS, et al. *Quantifying the impact of chronic conditions on a diagnosis of major depressive disorder in adults: a cohort study using linked electronic medical records*. BMC Psychiatry 2016;16:114.
- Deschenes SS, Burns RJ, Schmitz N. *Associations between depression, chronic physical health conditions, and disability in a community sample: a focus on the persistence of depression*. J Affect Disord 2015;179:6-13.
- Murray CJL, Lopez AD. *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. Most comprehensive study of comparative disease burdens ever undertaken. Major depression estimated to be among the most burdensome disorders worldwide*. Cambridge, MA: Harvard University Press 1996.
- Thornicroft G, Chatterji S, Evans-Lacko S, et al. *Undertreatment of people with major depressive disorder in 21 countries*. Br J Psychiatry 2017;210:119-24.
- Meneer M, Dore I, Cloutier AM, et al. *The influence of comorbid chronic physical conditions on depression recognition in primary care: a systematic review*. J Psychosom Res 2015;78:304-13.
- Ani C, Bazargan M, Hindman D, et al. *Depression symptomatology and diagnosis: discordance between patients and physicians in primary care settings*. BMC Fam Pract 2008;9:1.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 5th ed. Washington, DC, 2013.
- National Institute for Health and Care Excellence. *Depression in adults: treatment and management. Full guideline (Draft for Consultation)*. 2017. www.nice.org.uk/guidance/GIDCGWAVE0725/documents/draft-guideline.
- Goethe JW, Woolley SB, Cardoni AA, et al. *Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation: side effects and other factors that influence medication adherence*. J Clin Psychopharmacol 2007;27:451-8.
- American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder*. 3rd ed. Arlington, VA: APA; 2010.
- Taylor DM, Barnes RET, Young AH. *The maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th ed. Wiley Blackwell 2018.
- Katona C, Hansen T, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-23.
- McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults*. Int J Neuropsychopharmacol 2014;17:1557-67.
- Mahabeshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. *A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder*. Neuropsychopharmacology 2015;40:2025-37.
- Lundbeck. *Trintellix package insert*. Deerfield, IL: Lundbeck 2016.
- Connolly KR, Thase ME. *Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder*. Expert Opin Pharmacother 2016;17:421-431.
- Sanchez C, Asin KE, Artigas F. *Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data*. Pharmacol Ther 2015;145:43-57.
- Pehrson AL, Sanchez C. *Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction*. CNS Spectr 2014;19:121-33.
- Alvarez E, Perez V, Dragheim M, et al. *A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder*. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:589-600.
- Baldwin DS, Chrones L, Florea I, et al. *The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies*. J Psychopharmacol. 2016;30:242-52.
- Boulenger JP, Loft H, Olsen CK. *Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 2014;29:138-49.
- Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, et al. *A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine*. Hum Psychopharmacol 2014;29:470-82.
- Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. *Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc Study*. Clin Pharmacol Drug Dev 2013;2:298-309.
- Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Chen Y, et al. *Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction*. J Sex Med 2015;12:2036-48.
- Baldwin DS, Hanumanthaiah VB. *Vortioxetine in the treatment of major depressive disorder*. Future Neurol 2015;10:79-89.