



**SOCIETÀ  
ITALIANA  
DI PSICHIATRIA**

# **Evidence based Psychiatric Care**

Journal of the Italian Society of Psychiatry

[www.evidence-based-psychiatric-care.org](http://www.evidence-based-psychiatric-care.org)

**Series: Dialogues with the experts of Evidence-based Psychiatric Care**

## **Vortioxetina**

**Domanda e Risposta sugli aspetti clinico-farmacologici**

**PACINI  
EDITORE  
MEDICINA**

SUPPLEMENTO 2 | Vol. 05 | 1\_2019

## Vortioxetina

### Domanda e Risposta sugli aspetti clinico-farmacologici

*Intervista a:* Andrea Fagiolini

Università di Siena

*A distanza di quasi tre anni dalla messa in commercio di vortioxetina in Italia, abbiamo ritenuto interessante un confronto con uno dei massimi esperti nel trattamento della depressione maggiore, il prof. Andrea Fagiolini per meglio comprendere quanto la sua esperienza clinica abbia trovato riscontro nei dati clinici pubblicati in termini di efficacia antidepressiva.*

#### **Partiamo dal profilo di efficacia di questa molecola: vortioxetina come si differenzia rispetto alle altre molecole in termini di efficacia sui sintomi core della depressione?**

Vortioxetina è un farmaco efficace nel trattamento dei sintomi core della depressione e funziona anche su alcuni sintomi per i quali altri antidepressivi sono, a mio parere, inefficaci. Oltre ai sintomi classici della depressione (ad es., umore depresso), vortioxetina migliora la motivazione, la progettualità, la creatività, la concentrazione e il senso di confusione mentale. Inoltre, vortioxetina presenta buon rapporto fra efficacia e tollerabilità. Ad esempio, non tende a dare effetti collaterali sessuali o metabolici (proprietà molto importanti, soprattutto durante la fase di mantenimento, in cui i pazienti ritrovano l'interesse per la vita sessuale e per il mantenimento-riscoperta della forma e benessere fisico). Vortioxetina non presenta significativa attività anticolinergica e quindi ha un basso rischio di sintomi come xerostomia, stipsi, ritenzione urinaria (anche queste, proprietà molto importanti per tutti i pazienti e, in particolare, per gli anziani). Infine, contrariamente a farmaci come gli SSRI, non tende a dare appiattimento affettivo e ha un basso rischio di interazioni, proprietà utile soprattutto in pazienti con malattie fisiche o mentali concomitanti.

#### **Sulla base della sua esperienza clinica c'è differenza nella gestione di vortioxetina su pazienti al primo episodio depressivo o pazienti che abbiano già avuto altri episodi e siano quindi già stati in terapia con antidepressivi?**

I pazienti ai primi episodi, di solito, tendono a risponde-

re meglio ai trattamenti. Per questi pazienti, l'uso di vortioxetina evita di solito effetti collaterali (come l'aumento di peso) che generano condizioni fisiche poi difficili da rimediare. Per i pazienti che abbiano già avuto altri episodi, e che non abbiano risposto completamente, o tollerato altri antidepressivi, vortioxetina è utile anche per il suo meccanismo di azione multimodale, che contribuisce al particolare profilo di efficacia.

#### **Dalla sua esperienza quali sono le indicazioni che darebbe ai suoi colleghi per meglio sfruttare le potenzialità di questa molecola?**

Nonostante i *trials* clinici abbiano dimostrato l'efficacia di entrambe le dosi (10 e 20 mg /die), nella mia esperienza la dose superiore (20 mg/die) permette di solito il raggiungimento di una risposta più completa, con eradicazione della quasi totalità dei sintomi. In alcuni pazienti, la dose di 10 mg funziona in modo completo. In altri pazienti, tuttavia, funziona solo parzialmente, con il rischio di 'accontentarsi' di un miglioramento che, con la dose più alta, potrebbe invece proseguire verso una remissione completa.

#### **Vortioxetina è il primo antidepressivo con meccanismo d'azione multimodale lanciato sul mercato; ci spiega in termini di pratica clinica, come questo meccanismo d'azione possa rappresentare un vantaggio per lo psichiatra, nel trattamento del paziente con episodio depressivo?**

Come gli SSRI, vortioxetina inibisce la ricaptazione di serotonina. Vortioxetina, tuttavia, ha anche altre proprietà, come quella della stimolazione diretta (i.e., non mediata dal blocco del trasportatore con conseguente aumento della serotonina) dei recettori 5HT<sub>1A</sub>, con possibile potenziamento dell'attività antidepressiva, ansiolitica e procognitiva. Vortioxetina ha anche attività su altri recettori, tra i quali i più importanti sono 5HT<sub>7</sub> e 5HT<sub>3</sub>, il cui blocco – operato da vortioxetina – è correlato ad esempio ad attività procognitiva e di regolazione dei ritmi circadiani.

## **In cosa trova vortioxetina clinicamente diversa dagli SSRI e dagli SNRI?**

Nella mia esperienza, vortioxetina ha un'efficacia equivalente alle altre molecole antidepressive su molti sintomi di depressione, ma è associata al vantaggio di una attività particolarmente buona sull'appiattimento affettivo, sulla motivazione e sui sintomi cognitivi. È inoltre associata a un basso rischio di effetti collaterali molto fastidiosi, come quelli sessuali o metabolici.

## **La depressione è una malattia che si caratterizza per sintomi nei domini dell'umore, cognitivo e fisico. La letteratura descrive vortioxetina come efficace sui sintomi fisici; in base alla sua esperienza questi dati sono confermati?**

Vortioxetina ha un buon funzionamento su sintomi fisici, come alterazioni del sonno e dei ritmi circadiani, dell'appetito e dell'energia. Dobbiamo tenere però presente che si tratta di un'attività che richiede qualche settimana per manifestarsi al meglio e dunque i clinici non devono aspettarsi, ad esempio, un'efficacia immediata sull'insonnia, come quella di una benzodiazepina o un anti-istaminico. Nel medio termine, tuttavia, il farmaco funziona e – a differenza di alcuni ipnotici – mantiene e migliora la propria efficacia nel tempo.

## **Nei pazienti depressi con sintomi ansiosi, qual è a suo parere l'efficacia di vortioxetina nella pratica clinica e come suggerirebbe di utilizzarla?**

Vortioxetina ha una buona efficacia sui sintomi ansiosi. Nella mia esperienza, funziona bene sia sull'ansia somatica che su quella fisica. Funziona bene nei pazienti depressi che abbiano sintomi di ansia sociale, di ansia generalizzata o di ansia simile a quella che si vede nel disturbo ossessivo. In quest'ultimo caso, tuttavia, sono spesso necessari dosaggi più elevati e/o la combinazione con altri farmaci anti ossessivi, che di solito è ben tollerata. Ha un buon funzionamento anche sull'ansia somatica, come quella degli attacchi di panico. In pazienti con disturbo di panico conclamato, per il quale vortioxetina non ha indicazione terapeutica, i miei farmaci di prima scelta sono però paroxetina, citalopram o escitalopram.

## **Sulla base della sua esperienza clinica, c'è un paziente depresso tipo su cui vortioxetina possa essere particolarmente adatto?**

Vortioxetina è particolarmente adatta per pazienti depressi con difetto di motivazione (soprattutto quando venga prescritta a alte dosi), per quelli con appiattimento affettivo (vortioxetina ha una buona efficacia sull'indifferenza affettiva), per quelli che assumono altri farmaci (vortioxetina ha un basso rischio di interazioni), per quelli con malattie fisiche concomitanti (vortioxetina ha una buona sicurezza

cardiovascolare, basso rischio interazioni), per quelli particolarmente sensibili/preoccupati dagli effetti collaterali (ad es. aumento di peso, disfunzione sessuale), per quelli con difetto di concentrazione, sensazione di ottundimento, rallentamento dei processi psichici.

## **Cosa è l'*emotional blunting* a cui sono associati molti degli attuali antidepressivi e il medesimo effetto si osserva nella pratica clinica con vortioxetina?**

Si tratta di una condizione in cui una persona perde la risonanza affettiva con quello che accade intorno, si sente indifferente, incapace di provare piacere, di partecipare alla vita, di gustarsi i colori delle emozioni. La persona perde la creatività. Nelle fasi di mantenimento, non è più depressa. Non è particolarmente triste ma non è nemmeno capace di provare gioia, di emozionarsi, di entusiasinarsi. Si sente staccata, indifferente. Come se visse una vita grigia. Come se fosse un pianoforte con il suono ottuso, molto attenuato, con la sordina. Vortioxetina ha un meccanismo di azione che sembra favorevole per il trattamento dell'*emotional blunting*. Ad esempio, in uno studio su 100 soggetti con depressione, vortioxetina ha migliorato in modo netto e significativo l'anedonia, la capacità di provare piacere, così come le capacità di funzionamento e la qualità di vita (Cao et al., 2019).

## **Nella pratica clinica è prassi comune, in caso di mancata o insoddisfacente efficacia con un AD o in caso di problemi di tollerabilità, fare degli switch ad altra terapia AD. Nel caso queste condizioni si verificassero e lo switch fosse fatto a vortioxetina quali accorgimenti sarebbe opportuno prendere?**

A mio parere è opportuno considerare fin da subito che, se il farmaco è tollerato bene, di solito è opportuno raggiungere i 20 mg. Conviene iniziare lentamente (ad es. 1 goccia al giorno, da aumentare di una goccia al giorno fino a raggiungere comunque sempre le 10-20 gocce, che corrispondono a 10-20 mg). La sospensione del farmaco concomitante, se non ci sono effetti collaterali, dovrebbe essere fatta altrettanto lentamente, ad esempio riducendo la dose del 25% ogni 5 giorni. Ci sono poi farmaci con un rischio di effetti da sospensione particolarmente elevato, come venlafaxina o paroxetina. Nella mia esperienza, questo rischio è maggiore quando i pazienti abbiano risposto al farmaco e questo venga interrotto per effetti collaterali (ad es. appiattimento affettivo, disfunzione sessuale, aumento di peso), piuttosto che quando questo venga interrotto per inefficacia. In ogni caso, se un farmaco efficace viene interrotto per effetti collaterali, il periodo di sovrapposizione con vortioxetina deve essere lungo, in modo da non sospendere completamente il vecchio farmaco prima di aver dato a vortioxetina la possibilità di iniziare a funzionare al meglio.

**In letteratura questa molecola viene descritta come particolarmente sicura e a basso rischio di effetti collaterali sulla sfera sessuale e sul peso corporeo. È confermata nella pratica clinica con i diversi dosaggi?**

Sì. A 10 mg, è rarissimo, quasi impossibile, vedere effetti collaterali sessuali dovuti a vortioxetina. A 20 mg è sicuramente più raro che con la maggior parte degli altri farmaci antidepressivi (ad es. SSRI, SNRIs), sebbene qualcuno riporti occasionalmente ridotta libido.

**Relativamente alla sicurezza cardiovascolare?**

In uno studio specifico sul QTc (Wang et al., 2013) in volontari sani a dosi fino a 40 mg/die, non è stato osservato un potenziale effetto sul prolungamento dell'intervallo QTc. Vortioxetina non ha mostrato in questo studio effetti clinicamente significativi sui parametri elettrocardiografici, compresi gli intervalli QT, QTc, PR e QRS, in pazienti con MDD. Il fatto che sia relativamente sicuro anche dal punto di vista metabolico è un altro vantaggio, visto che la maggior parte delle malattie cardiovascolari sono causate da aumento di peso, dislipidemia, ipertensione etc. Infine, ha il vantaggio di un ridotto rischio di interazioni con altri farmaci.

**Questi aspetti possono rappresentare la soddisfazione di *unmet need* per lo psichiatra che si trova a trattare tanti pazienti politrattati con episodio depressivo?**

Sì, la buona tollerabilità, insieme all'efficacia sui sintomi depressivi in generale e su alcuni sintomi per i quali è più difficile ottenere risposta (come l'appiattimento affettivo, il difetto di motivazione, le alterazioni della concentrazione, la perdita di creatività, ecc.) aiutano a colmare alcuni degli attuali *unmet needs* nel trattamento degli episodi depressivi. Nonostante non esistano molte evidenze scientifiche in proposito, nella mia esperienza tuttavia è necessario raggiungere i dosaggi consentiti più alti, per ottenere il massimo beneficio su alcuni dei sintomi sopra.

**In letteratura l'unico evento avverso con vortioxetina statisticamente significativo vs placebo è la nausea, si presenta anche nella pratica clinica? Se sì per quanto tempo? Ci sono delle strategie per gestirla?**

Quando consigliavo di iniziare vortioxetina a 10 mg, la nausea era di riscontro comune. In presenza di nausea, di solito suggerivo di interrompere il farmaco per 4-5 giorni (vista l'emivita abbastanza lunga) per poi ricominciare a

dosaggio inferiore, aumentando la dose molto lentamente. In questo modo, molti pazienti riuscivano a raggiungere i dosaggi efficaci, senza più nausea. Da quando consiglio di iniziare con una titolazione lenta fino alla dose target, la nausea è un evento molto raro. E i tempi per la risposta non cambiano.

**Esiste ampia letteratura riguardo l'efficacia di vortioxetina sul cognitivo.**

**Qual è il suo riscontro nella pratica clinica? Pensa che ci siano evidenti differenze sul cognitivo rispetto a quanto verificato con le altre molecole?**

Sì, vortioxetina funziona molto bene in un paziente depresso sul miglioramento della concentrazione, delle capacità e velocità di pensiero, della confusione, dell'ottundimento. Dopo qualche settimana, bene anche sulla motivazione, sulla progettualità, sulla creatività.

**L'approccio moderno della psichiatria al trattamento della depressione si pone un obiettivo più ambizioso rispetto al passato, che garantisca al paziente un pieno ritorno al funzionamento. Ci può spiegare in termini pratici in cosa consista per paziente e psichiatra questo concetto?**

Fondamentalmente si tratta di vivere la vita al meglio, sfruttando tutte le nostre potenzialità. Si tratta di non camminare con un peso di 5 kg sulle spalle, come accade a molti pazienti con depressione erroneamente definita in 'remissione'. Si tratta di poter sentire e gustare la musica del mondo in modo limpido, di non essere come un'auto che viaggia con il freno a mano tirato. Di poter fare progetti. Di ritrovare l'entusiasmo per le piccole e grandi cose. Di poter provare tutto il range dei sentimenti possibili. Di trovare ad esempio gli interessi, la forza e la motivazione per ricominciare a studiare, a leggere, a documentarsi, a imparare e scoprire nuove cose. Per tornare al lavoro o per cambiare lavoro. Per risolvere insoddisfazioni che richiedano cambiamenti. Per fare progetti e vivere al meglio l'unica vita che abbiamo.

**Bibliografia**

Cao B, Park C, Subramaniapillai M, Lee Y, et al. *The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder*. Front Psychiatry 2011;10:17.  
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.



Finito di stampare nel mese di Maggio 2019  
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore S.r.l.  
Via A. Gherardesca • 56121 Ospedaletto • Pisa  
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300  
[www.pacinimedicina.it](http://www.pacinimedicina.it)

