

# Revisione sistematica per valutare l'efficacia, l'accettabilità e la sicurezza degli antipsicotici di seconda generazione per il trattamento della depressione unipolare e bipolare

LAURA AMATO<sup>1</sup>, SIMONA VECCHI<sup>1</sup>, CORRADO BARBUI<sup>2</sup>, FABIO CRUCIANI<sup>1</sup>, ROBERTO D'AMICO<sup>3</sup>, CINZIA DEL GIOVANE<sup>4</sup>, SILVIA MINOZZI<sup>1</sup>, ZUZANA MITROVA<sup>1</sup>, ROSELLA SAULLE<sup>1</sup>, MARINA DAVOLI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia del SSR Lazio ASL Roma1; <sup>2</sup>Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona; <sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Diagnostica, Clinica e di Sanità Pubblica, Università di Modena e Reggio Emilia; <sup>4</sup>Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Berner Institut für Hausarztmedizin, Schweiz.

*Pervenuto il 16 luglio 2018.*

**Riassunto. Introduzione.** L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che la depressione colpisca circa 121 milioni di persone nel mondo e, entro il 2020, potrebbe diventare la seconda più diffusa patologia dopo le malattie cardiovascolari. Gli antipsicotici di seconda generazione (SGA), se associati a farmaci antidepressivi, sono stati segnalati come efficaci nell'indurre la remissione dei sintomi nei pazienti con depressione unipolare o bipolare. **Obiettivo.** Valutare l'efficacia e la sicurezza degli SGA per il trattamento della depressione. **Metodo.** Abbiamo eseguito una ricerca sistematica della letteratura in 5 database ed effettuato la valutazione della qualità metodologica utilizzando i criteri della Cochrane e la qualità delle prove utilizzando i criteri GRADE. **Risultati.** La presente revisione include 42 studi controllati randomizzati (RCT). I risultati sono stati cumulati, ove possibile, in sintesi statistiche. Per gli esiti relativi all'efficacia, nei confronti diretti nei pazienti unipolari e bipolari con episodio depressivo acuto e nei pazienti unipolari non rispondenti a precedenti trattamenti con antidepressivi (non responder), gli SGA davano risultati migliori del placebo, certezza delle prove da moderata a bassa. Nel confronto con gli antidepressivi, nei pazienti unipolari e bipolari con episodio depressivo acuto le prove erano in favore degli SGA con certezza delle prove alta; mentre nei pazienti unipolari non responder (gli studi non includevano pazienti bipolari) le prove erano in favore degli antidepressivi, certezza delle prove bassa. Per gli esiti relativi alla sicurezza, i risultati erano a favore del placebo per quanto attiene ai pazienti con almeno un evento avverso, e in favore degli SGA per il numero di pazienti con eventi avversi gravi, per entrambi i confronti la certezza delle prove era moderata. Confrontando gli SGA con gli antidepressivi, non sono state osservate differenze per quanto riguarda i pazienti con almeno un evento avverso, certezza delle prove alta; mentre gli eventi avversi gravi erano meno frequenti nei pazienti trattati con SGA, certezza delle prove moderata. I risultati dei confronti diretti e indiretti effettuati con la network meta-analisi non hanno rilevato differenze per la maggior parte degli esiti considerati, non evidenziando una chiara superiorità di un farmaco rispetto agli altri. **Conclusioni.** Questi risultati hanno mostrato un moderato effetto a favore degli SGA rispetto agli antidepressivi nei pazienti, unipolari e bipolari, con un nuovo episodio depressivo acuto e confermano che, nei pazienti non responder, gli antidepressivi possono rimanere più efficaci.

**Parole chiave.** Antipsicotici di seconda generazione, depressione, GRADE, network meta-analisi.

*Systematic review to evaluate the efficacy, acceptability and safety of second-generation antipsychotics for the treatment of unipolar and bipolar depression.*

**Summary. Background.** The World Health Organization (WHO) estimates that depression affects about 121 million people in the world and in terms of years of illness, by the year 2020 could become the second most prevalent disease in the world population after cardiovascular diseases. Second-generation antipsychotics (SGAs) seems to induce remission in depression when added to an antidepressant. **Aim.** To evaluate the efficacy and safety of SGAs for the treatment of depression. **Methods.** We searched five bibliographic databases. We assessed the quality of evidence using Cochrane and GRADE criteria. **Results.** We included 42 RCTs. Where possible, we made a statistical synthesis of results. For efficacy outcomes, in direct comparisons in unipolar and bipolar patients with acute depressive episode, and in unipolar patients who did not respond to previous treatments with antidepressants (non-responders), SGAs gave better results than placebo, moderate to low certainty of evidence. In the comparison with antidepressants, in unipolar and bipolar patients with acute depressive episode the evidence was in favour of SGAs high certainty of evidence; while in the non-responder unipolar patients (the included studies considered only this typology of patients) the evidence was in favour of the antidepressants, low certainty of evidence. For safety outcomes, the results were in favour of placebo for patients with at least one adverse event, and in favour of SGAs for the number of patients with serious adverse events, for both comparisons the certainty of evidence was moderate. Comparing the SGAs with antidepressants, no differences were observed for patients with at least one adverse event, high certainty of evidence; while serious adverse events were less acute in patients treated with SGAs, moderate certainty evidence. The results of direct and indirect comparisons made with the network meta-analysis showed no differences for most of the outcomes considered, not showing a clear superiority of a drug compared to the others. **Conclusions.** These results showed a moderate effect in favour of SGAs compared to antidepressants in patients, unipolar and bipolar, with a new acute depressive episode and confirm that in patients non-responders, antidepressants may remain more effective.

**Key words.** Depression, GRADE, network meta-analysis, second generation antipsychotics.

## Introduzione

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) stima che la depressione colpisca circa 121 milioni di persone nel mondo<sup>1</sup>. Le conseguenze della depressione in termini di salute persa sono enormi. Inoltre, la depressione maggiore è una patologia recidivante. Dopo il recupero da un episodio, il tasso stimato di recidiva su due anni è maggiore del 40%; dopo due episodi, il rischio di recidiva entro cinque anni è di circa il 75%<sup>2</sup>. Entro il 2020, la depressione maggiore potrebbe diventare la seconda più diffusa patologia dopo le malattie cardiovascolari. Sebbene gli antidepressivi siano farmaci efficaci utilizzati per il trattamento della depressione, il rischio di resistenza al trattamento è molto alto; inoltre, circa il 30% dei pazienti trattati per disturbo depressivo maggiore mostrano solo una risposta parziale o nulla al trattamento con antidepressivi<sup>3,4</sup>. Questi dati hanno spinto i clinici a valutare farmaci o strategie alternative per i pazienti resistenti al trattamento. Negli ultimi anni, sono stati pubblicati numerosi studi sull'utilizzo di antipsicotici di seconda generazione (SGA) per trattare i sintomi depressivi. Alcuni SGA, se associati a farmaci antidepressivi, sono stati segnalati come efficaci nell'indurre la remissione dei sintomi nei pazienti con depressione unipolare o bipolare. Viceversa, ci sono poche prove relative all'efficacia di questa associazione nei pazienti bipolari depressi resistenti al trattamento<sup>5</sup>. Nella pratica clinica di routine, gli SGA sono già frequentemente utilizzati per la depressione<sup>6,7</sup>. Nel complesso, l'uso di antipsicotici per indicazioni diverse da quelle approvate dalla agenzia governativa statunitense (FDA) è aumentato da 4,4 milioni nel 1995 a 9 milioni nel 2008. Il costo stimato associato con l'uso off-label nel 2008 era di 6 miliardi di dollari<sup>8</sup>.

Lo scopo di questa revisione è di valutare l'efficacia, l'accettabilità e la sicurezza degli SGA rispetto al placebo, agli antidepressivi e nel confronto tra loro per il trattamento della depressione unipolare e bipolare nei pazienti con episodio depressivo acuto o che non rispondevano adeguatamente a precedenti terapie con antidepressivi (non responder). I risultati potrebbero essere utili per fornire conoscenze a chi deve sviluppare linee-guida cliniche per il trattamento della depressione negli adulti.

## Metodi

Abbiamo eseguito questa revisione sistematica seguendo un protocollo prestabilito registrato sull'International Prospective Register for Systematic Reviews (PROSPERO), CRD 42017058344; per la stesura del documento sono state seguite le linee-guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>9</sup>.

## CRITERI DI INCLUSIONE

Per la definizione dei quesiti clinici di interesse è stato utilizzato il PICO (Patient, Intervention, Comparison,

Outcome). Sono stati considerati per l'inclusione studi controllati randomizzati (RCT) che confrontavano gli SGA (qualsiasi dosaggio, qualsiasi modalità di somministrazione e durata del trattamento) in monoterapia o come terapia aggiuntiva agli antidepressivi per il trattamento di adulti (>18 anni) con diagnosi di depressione unipolare o bipolare. Abbiamo escluso studi che arruolavano pazienti con diagnosi di psicosi, sia stabile sia in fase di remissione, in trattamento di mantenimento, o pazienti con altre comorbidità psichiatriche (per es., abuso o dipendenza da sostanze). Gli esiti primari da considerare erano, per le misure di accettabilità ed efficacia, rispettivamente il numero di pazienti che hanno interrotto il trattamento (misurato come numero di abbandoni per qualsiasi motivo) e il numero di pazienti rispondenti al trattamento (misurato come numero di pazienti con una riduzione alla fine del trattamento pari a  $\geq 50\%$  del punteggio alla Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS] o alla Hamilton Rating Scale for Depression [HAM-D]) e, per le misure di sicurezza, il numero di pazienti con almeno un evento avverso e il numero di pazienti con eventi avversi gravi.

## RICERCA BIBLIOGRAFICA

Per l'identificazione degli studi è stata condotta una ricerca bibliografica sulle seguenti banche dati bibliografiche: Cochrane Library (2017, Issue 1); MEDLINE (via PubMed); EMBASE (Elsevier, EMBASE.com); CINAHL (EBSCO HOST); Web of Science; tutte fino a gennaio 2017. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca, gli atti dei congressi e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) e il registro ISRCTN. Sono state, inoltre, contattate le aziende farmaceutiche per identificare eventuali studi non pubblicati. Tutte le ricerche non avevano limiti di lingua. I dettagli delle strategie di ricerca complete sono riportati nei dati supplementari, disponibili sul sito [www.recentiproggressi.it](http://www.recentiproggressi.it).

## VALUTAZIONE QUALITÀ METODOLOGICA

Tre autori hanno estratto indipendentemente i dati dagli studi e valutato la qualità utilizzando i criteri elaborati dalla Cochrane per gli studi randomizzati<sup>10</sup>. Questi criteri riguardano: i metodi utilizzati per generare la sequenza di randomizzazione, cioè l'assegnazione dei pazienti ai bracci di trattamento e il mascheramento nell'assegnazione al braccio di trattamento o di controllo (*selection bias*); la cecità dei partecipanti e degli operatori sanitari che somministravano il trattamento (*performance bias*); la cecità di coloro che valutavano gli esiti (*detection bias*); le perdite al follow-up o le perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*); la relazione incompleta o assente in merito ad alcuni risultati e non altri (*reporting bias*) e, infine, bias legati soprattutto alle fonti di finanziamento e/o a eventuali conflitti di interesse.

La certezza/confidenza nella qualità delle prove, relativa alle misure di esito principali, è stata valutata utilizzando i criteri GRADE<sup>11-14</sup> e presentata nelle tabelle Summary of Findings (SoF) 1-9. Le tabelle SoF presentano in modo sintetico e trasparente i principali risultati sulla valutazione della qualità/certezza delle prove per ogni singola misura di esito considerata rispetto a 6 dimensioni: disegno di studio, rischi di bias degli studi inclusi, incoerenza (eterogeneità dei risultati dei singoli studi), non trasferibilità dei risultati, imprecisione e pubblicazione selettiva degli studi.

Il sistema GRADE utilizza i seguenti criteri per l'assegnazione della qualità/certezza delle prove:

- *alta*: ulteriori ricerche difficilmente possono cambiare i risultati sulla stima dell'effetto;
- *moderata*: ulteriori ricerche potrebbero modificare i risultati sulla stima dell'effetto;
- *bassa*: ulteriori ricerche sono necessarie e potrebbero modificare sostanzialmente i risultati sulla stima dell'effetto;
- *molto bassa*: la stima dell'effetto è molto incerta.

Qualsiasi discordanza nella valutazione della qualità dei singoli studi e della certezza complessiva delle prove relative agli esiti considerati è stata risolta attraverso una discussione tra gli autori.

**Tabella SoF 1.** SGA verso placebo, esito: dropout in pazienti con episodio depressivo acuto.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Dropout SGA vs placebo tutti gli studi	329 per 1.000	332 per 1.000 (296 a 375)	RR 1,01 (0,90 a 1,14)	6858 (20 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a, b</sup>
Dropout SGA vs placebo - unipolari	226 per 1.000	266 per 1.000 (208 a 341)	RR 1,18 (0,92 a 1,51)	1984 (9 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>c, d</sup>
Dropout SGA vs placebo - bipolari	388 per 1.000	361 per 1.000 (322 a 404)	RR 0,93 (0,83 a 1,04)	4874 (11 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>e</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 9 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 9 studi erano a rischio non chiaro per mascheramento dell'assegnazione, 7 erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e di bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 4 studi erano non chiari e 4 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti dallo studio, 10 studi erano a rischio non chiaro e 8 studi ad alto rischio per altri bias. b. I<sup>2</sup>=53%

c. Diminuzione di un livello perché 3 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 6 studi erano a rischio non chiaro per il mascheramento dell'assegnazione e 3 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias per la cecità dei partecipanti e degli sperimentatori, 2 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 3 studi erano a rischio non chiaro di bias per i persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio, 4 studi erano a rischio non chiaro e 4 studi ad alto rischio per altri bias.

d. I<sup>2</sup>=51%

e. Diminuzione di un livello perché 2 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 3 studi erano a rischio non chiaro per il mascheramento delle assegnazioni e quattro a rischio non chiaro per il bias per la cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e 5 per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 1 studio era non chiaro e 4 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio, 6 studi erano a rischio non chiaro e 4 studi ad alto rischio per altri bias.

**Tabella SoF 2.** SGA verso antidepressivi, esito: dropout in pazienti con episodio depressivo acuto.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Dropout SGA vs antidepressivi tutti gli studi	299 per 1.000	296 per 1.000 (251 a 350)	RR 0,99 (0,84 a 1,17)	1684 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Dropout SGA vs antidepressivi - unipolari	280 per 1.000	282 per 1.000 (218 a 364)	RR 1,01 (0,78 a 1,30)	1050 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>
Dropout SGA vs antidepressivi - bipolari	364 per 1.000	349 per 1.000 (258 a 476)	RR 0,96 (0,71 a 1,31)	634 (2 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché non viene soddisfatto l'OIS.

**Tabella SoF 3.** SGA verso placebo, esito: numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti con episodio depressivo acuto.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs placebo tutti gli studi	396 per 1.000	570 per 1.000 (526 a 617)	RR 1,44 (1,33 a 1,56)	6475 (20 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a</sup>
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs placebo - unipolari	387 per 1.000	615 per 1.000 (518 a 735)	RR 1,59 (1,34 a 1,90)	1866 (10 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>b, c</sup>
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs placebo - bipolari	401 per 1.000	541 per 1.000 (505 a 581)	RR 1,35 (1,26 a 1,45)	4609 (10 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>d</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 5 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione e 9 per il mascheramento dell'assegnazione; 8 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e 5 per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso; 3 studi erano a rischio non chiaro e 4 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio; 9 studi erano a rischio non chiaro e 8 ad alto rischio di altri bias.

b. Diminuzione di un livello perché 4 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenze casuali e 7 per il mascheramento della assegnazione; 5 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori; 4 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso; 2 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio; 4 studi erano a rischio non chiaro e 4 ad alto rischio per altri bias.

c. I2=59%

d. Diminuzione di un livello perché 1 studio era a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione e due per il mascheramento della assegnazione; 3 studi erano a rischio non chiaro per il bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e 4 per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso; 1 studio era a rischio non chiaro e 3 ad alto rischio per bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio; 5 studi erano a rischio non chiaro e 4 ad alto rischio per altri bias.

**Tabella SoF 4.** SGA verso antidepressivi, esito: numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti con episodio depressivo acuto.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs antidepressivi tutti gli studi	573 per 1.000	636 per 1.000 (578 a 693)	RR 1,11 (1,01 a 1,21)	1608 (5 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs antidepressivi - unipolari	588 per 1.000	629 per 1.000 (570 a 699)	RR 1,07 (0,97 a 1,19)	1009 (3 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs antidepressivi - bipolari	523 per 1.000	639 per 1.000 (539 a 759)	RR 1,22 (1,03 a 1,45)	599 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA

**Tabella SoF 5.** SGA verso placebo, esito: dropout in pazienti non responder.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Dropout SGA vs placebo - unipolari	124 per 1.000	158 per 1.000 (131 a 193)	RR 1,28 (1,06 a 1,56)	4100 (13 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 8 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 9 studi erano a rischio non chiaro per il bias di mascheramento dell'assegnazione e 10 a rischio non chiaro per bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 2 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio, 4 studi erano a rischio non chiaro e 8 studi ad alto rischio per altri bias.

**Tabella SoF 6.** SGA verso antidepressivi, esito: dropout in pazienti non responder.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Dropout SGA vs antidepressivi - unipolari	199 per 1.000	294 per 1.000 (218 a 393)	RR 1,48 (1,10 a 1,98)	831 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a, b</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 4 studi erano a rischio non chiaro di bias per la generazione di sequenza di randomizzazione, per il bias di mascheramento dell'assegnazione, per il bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori, per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso e altri bias.

b. Diminuzione di un livello perché non viene soddisfatto l'OIS.

**Tabella SoF 7.** SGA verso placebo, esito: numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti non responder.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs placebo - unipolari	309 per 1.000	417 per 1.000 (376 a 463)	RR 1,35 (1,22 a 1,50)	3572 (9 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 6 studi erano a rischio non chiaro di bias per la generazione di sequenza di randomizzazione, 7 studi erano a rischio non chiaro per il bias di mascheramento dell'assegnazione e 6 a rischio non chiaro per il bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 2 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio per il bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio, 1 studio era a rischio non chiaro e 8 ad alto rischio per altri bias.

**Tabella SoF 8.** SGA verso antidepressivi, esito: numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti non responder.

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Numero di pazienti rispondenti al trattamento SGA vs antidepressivi - unipolari	292 per 1.000	230 per 1.000 (184 a 289)	RR 0,79 (0,63 a 0,99)	826 (4 RCT)	⊕⊕○○ BASSA <sup>a</sup>

Note:

a. Diminuzione di un livello perché 4 studi sono a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, per il bias di mascheramento dell'assegnazione, per il bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori, il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso e per altri bias.

b. Diminuzione di un livello perché non viene soddisfatto l'OIS.

**Tabella SoF 9**, SGA verso placebo e verso antidepressivi, esiti di sicurezza, in tutti i pazienti,

Esiti	Effetto assoluto anticipato* (95% CI)		Effetto relativo (95% CI)	N° dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)
	Rischio con placebo	Rischio con SGA, pazienti con un nuovo episodio depressivo acuto			
Pazienti con almeno un evento avverso SGA vs placebo	566 per 1.000	685 per 1.000 (651 a 725)	RR 1,21 (1,15 a 1,28)	6348 (16 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup>
Pazienti con almeno un evento avverso, SGA vs antidepressivi	694 per 1.000	722 per 1.000 (680 a 764)	RR 1,04 (0,98 a 1,10)	1485 (4 RCT)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Pazienti con seri eventi avversi, SGA vs placebo	32 per 1.000	21 per 1.000 (15 a 31)	RR 0,68 (0,47 a 0,97)	6127 (13 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>b</sup>
Pazienti con seri eventi avversi SGA vs antidepressivi	52 per 1.000	18 per 1.000 (9 a 38)	RR 0,34 (0,17 a 0,72)	941 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>c</sup>

**Note:**

a. Diminuzione di un livello perché 6 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 9 studi erano a rischio non chiaro per il bias di mascheramento dell'assegnazione e 9 a rischio non chiaro di bias per la cecità dei partecipanti e degli sperimentatori, per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 2 studi erano poco chiari e 1 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti precocemente dallo studio, 4 studi erano a rischio non chiaro e 11 studi ad alto rischio per altri bias.

b. Diminuzione di un livello perché 4 studi erano a rischio non chiaro per la generazione di sequenza di randomizzazione, 8 studi erano a rischio non chiaro per il mascheramento dell'assegnazione e 4 a rischio non chiaro per il bias della cecità dei partecipanti e degli sperimentatori e 5 per il bias per la cecità di colui che valuta gli effetti del trattamento stesso, 3 studi erano a rischio non chiaro e 1 ad alto rischio di bias persi al follow-up o usciti dallo studio, 2 studi erano a rischio non chiaro e 9 studi ad alto rischio per altri bias.

c. Diminuzione di un livello perché non viene soddisfatto l'OIS.

**ANALISI DEI DATI**

Abbiamo analizzato i dati considerando separatamente i pazienti con diagnosi di disturbo unipolare o bipolare che presentavano un episodio depressivo acuto e che non avevano avuto benefici da un precedente trattamento con antidepressivi (non responder). Dove possibile, i risultati degli studi, sono stati sintetizzati statisticamente con pairwise meta-analisi. Per gli esiti dicotomici è stato calcolato il rischio relativo (RR) valutando l'incertezza in ogni risultato con intervallo di confidenza del 95% (IC 95%). È stato utilizzato un modello a effetto casuale che incorpora nel modello l'eterogeneità attesa nella popolazione in studio. L'eterogeneità statistica è stata valutata mediante i test statistici  $I^2$ ,  $Chi^2$  e  $p$ , considerando come cut-off valori superiori al 50% per  $I^2$  e <10% per il  $Chi^2$ . Per studiare le differenze nelle stime degli effetti aggregati relative ai pazienti depressi unipolari e bipolari, abbiamo condotto analisi per sottogruppi. Successivamente, per stimare gli effetti relativi del trattamento per i confronti di interesse, non valutati in nessuno studio, è stata effettuata una network meta-analisi (NMA) a effetti random utilizzando un approccio bayesiano. La metodologia NMA consente l'integrazione dei dati sia dei confronti diretti (quando i trattamenti vengono confrontati all'interno di uno studio, per esempio A vs B) sia di quelli indiretti (derivanti da studi aventi un trattamento in comune, per esempio A vs B e B vs C)<sup>15-18</sup>. Nella network, abbiamo assunto un parametro di eterogeneità comune per ogni esito. Abbiamo utilizzato il modello "design-by-treatment" per verificare l'ipotesi di incoerenza nell'intero network. Questo metodo rappresenta la diversa fonte di incoerenza che può

verificarsi quando studi con diversi disegni (trial a due bracci contro trial a tre bracci) danno risultati diversi così come spiega il disaccordo tra prove dirette e indirette. Utilizzando questo approccio, abbiamo dedotto la presenza di inconsistenza proveniente da qualsiasi fonte dell'intero network, utilizzando il test del  $Chi^2$ .

Le meta-analisi e le NMA sono state eseguite utilizzando rispettivamente i software RevMan<sup>19</sup> e STA-TA (pacchetto di rete).

**Risultati**

Dai 6262 record inizialmente identificati, abbiamo recuperato in full text 85 articoli potenzialmente eleggibili. Trentanove articoli<sup>20-58</sup> sono stati esclusi perché non soddisfacevano i criteri di inclusione e 42<sup>59-104</sup> studi (relativi a 46 articoli) sono stati inclusi.

Nella figura 1 sono illustrati i dettagli della procedura di selezione degli studi.

Gli studi, pubblicati tra il 1998 e il 2016, includevano 12.665 partecipanti (età media 43 anni, 64% donne). In 36 confronti gli SGA erano paragonati col placebo, in 9 con gli antidepressivi (3 studi avevano tre bracci di trattamento e confrontavano gli SGA sia col placebo sia con gli antidepressivi). La dimensione media degli studi era di 291 pazienti inclusi (range da 18 a 819). La durata media dell'intervento era di 8,3 settimane (range da 1 a 24 settimane). La maggior parte degli studi  $N=30$  era condotta in regime ambulatoriale. 20 studi sono stati condotti in Nord America, 11 in più Paesi, 4 in Asia, 4 in Europa, 1 in Australia e 2 studi non fornivano informazioni relative al Paese in cui erano stati condotti. 24 studi (57,1%) hanno arruolato pazienti con un episodio

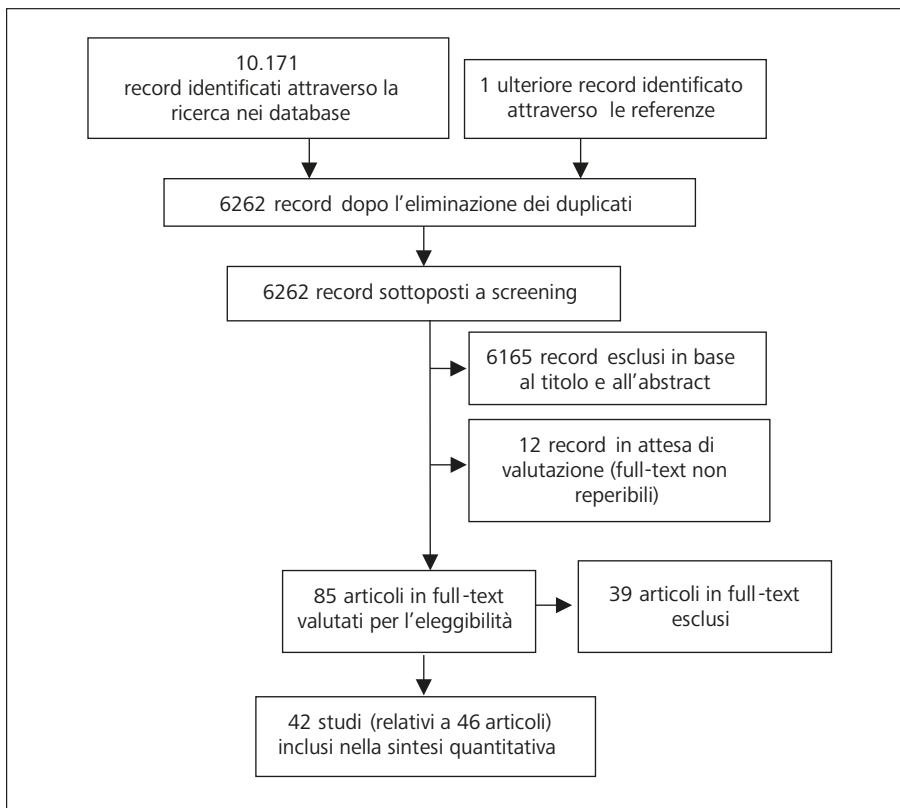


Figura 1. PRISMA Flow Diagram.

depressivo acuto, 18 pazienti non responder a precedenti trattamenti con antidepressivi. In 30 studi (71%) i pazienti avevano una diagnosi di depressione unipolare e 12 di depressione bipolare. Gli SGA considerati negli studi inclusi erano amisulpride (1 studio), aripiprazolo (6 studi), cariprazina (2 studi), lurasidone (1 studio), olanzapina (9 studi), quetiapina (17 studi), risperidone (5 studi) e ziprasidone (1 studio). Gli antidepressivi considerati negli studi erano: citalopram (2 studi), duloxetina (1 studio), escitalopram (1 studio), fluoxetina (6 studi), paroxetina (2 studi), sertralina (1 studio) e venlafaxina (2 studi). Undici studi hanno utilizzato più di un antidepressivo e 17 hanno somministrato un antidepressivo in entrambi i gruppi di trattamento a confronto (SGA e placebo). Per una descrizione più dettagliata degli studi inclusi ed esclusi si rimanda ai dati supplementari ([www.recentiproggressi.it](http://www.recentiproggressi.it)).

La validità interna degli studi è risultata moderatamente buona. La percentuale di studi giudicati a basso rischio di bias era la seguente: selection bias 47%; performance bias 37%; detection bias 37%; attrition bias 70%; reporting bias 100%. Sei studi (14%) sono stati giudicati a basso rischio di altro tipo di bias (fonte di finanziamento e conflitto di interessi). Per una descrizione più dettagliata della valutazione dei rischi di distorsione degli studi inclusi, si vedano i dati supplementari ([www.recentiproggressi.it](http://www.recentiproggressi.it)).

La qualità/attendibilità complessiva delle prove disponibili per gli esiti principali, valutata con l'approccio GRADE, era alta per 5 esiti, moderata per 8 esiti, bassa per 7 esiti.

## Risultati delle parwise meta-analisi e tabelle GRADE

### PAZIENTI CON EPISODIO DEPRESSIVO ACUTO

Per questo confronto è stato possibile fare delle analisi di sottogruppo per pazienti unipolari e bipolari.

*Esito: dropout*  
(n. abbandoni precoci del trattamento)

- *SGA vs placebo.* Abbandono precoce del trattamento: i risultati non hanno mostrato differenze tra SGA e placebo, certezza delle prove bassa. Anche nelle analisi dei sottogruppi, non sono state rilevate differenze né nei pazienti unipolari (certezza delle prove bassa) né in quelli bipolari (certezza delle prove moderata).
- *SGA vs antidepressivi.* Nessuna differenza nelle analisi cumulative (certezza delle prove alta) e in quelle di sottogruppo per pazienti unipolari e bipolari (certezza delle prove moderata per entrambi).

*Esito: n. di pazienti rispondenti al trattamento*

- *SGA vs placebo.* I risultati erano in favore degli SGA sia nell'analisi cumulativa (certezza delle prove bassa) sia nelle analisi di sottogruppo per pazienti unipolari (certezza delle prove bassa) sia bipolari (certezza delle prove moderata).

- *SGA vs antidepressivi*. Risultati in favore degli SGA sia nella analisi cumulativa sia in quelle di sottogruppo (certezza delle prove alta per tutti e tre i confronti).

## PAZIENTI NON RESPONDER

Per questo confronto, gli studi inclusi consideravano solo pazienti unipolari.

*Esito: dropout*

- *SGA vs placebo*. I risultati erano in favore degli SGA (certezza delle prove bassa)
- *SGA vs antidepressivi*. Per questo confronto, gli studi inclusi consideravano solo l'olanzapina. I risultati erano in favore degli antidepressivi (certezza delle prove bassa).

*Esito: n. di pazienti rispondenti al trattamento*

- *SGA vs placebo*. I risultati erano in favore degli SGA (certezza delle prove moderata)
- *SGA vs antidepressivi*. In questo confronto i risultati erano in favore degli antidepressivi rispetto all'olanzapina (certezza delle prove bassa).

*Esiti di sicurezza in entrambe le tipologie di pazienti*

Per quanto attiene al numero di pazienti con almeno un evento avverso, i risultati suggeriscono che gli SGA sono tollerati meno bene del placebo, certezza delle prove moderata, mentre nel confronto con gli antidepressivi, non si osservavano differenze tra i due trattamenti, certezza delle prove alta.

Per il numero di pazienti con gravi eventi avversi, gli SGA davano risultati migliori del placebo e degli antidepressivi, certezza delle prove moderata per entrambi i confronti.

Per una descrizione più dettagliata, vedi Forrest plot da 1.1 a 3.4, nei dati supplementari ([www.recentiprogressi.it](http://www.recentiprogressi.it)).

## Risultati della network meta-analisi

### NETWORK ANALISI DEI CONFRONTI POSSIBILI IN PAZIENTI CON EPISODIO DEPRESSIVO ACUTO

Nelle figure da 2 a 7 sono illustrati i network plot per i singoli esiti. La presenza di una linea tra i nodi indica che i farmaci sono stati confrontati direttamente all'interno di uno studio. La dimensione del nodo e lo spessore della linea sono proporzionali al numero di studi che contribuiscono rispettivamente a ciascun intervento e confronto.

Per i dropout, lo ziprasidone era meno tollerato del placebo, degli antidepressivi e degli altri antipsicotici tranne che del risperidone, rispetto al quale non si evidenziavano differenze; la quetiapina e il placebo avevano un'accettabilità peggiore rispetto all'olanzapina e al lurasidone. I pazienti trattati con lurasidone abbandonavano meno il trattamento rispetto a quelli trattati con la cariprazina. Nessuna differenza per gli altri confronti effettuati.

Per il numero di pazienti rispondenti al trattamento. Il lurasidone era più efficace della quetiapina e dell'olanzapina, del placebo e degli antidepressivi. Il placebo era meno efficace di quetiapina, olanzapina, cariprazina e amisulpride. Nessuna differenza per gli altri confronti.

### NETWORK ANALISI DEI CONFRONTI POSSIBILI IN PAZIENTI NON RESPONDER

Per questo tipo di pazienti, la network ha potuto considerare solo quattro SGA: aripiprazolo, cariprazina, quetiapina e risperidone.

Per i dropout, la cariprazina era meno accettabile del placebo. Nessuna differenza per gli altri confronti.

Per il numero di persone che rispondeva al trattamento, il risperidone era meno efficace del placebo, cariprazina e aripiprazolo. Il placebo era meno efficace dell'aripiprazolo. Nessuna differenza per gli altri confronti.

*Esiti di sicurezza in entrambe le tipologie di pazienti*

Per il numero di pazienti con almeno un evento avverso, il risperidone dava risultati migliori in tutti i confronti tranne che in quelli con il placebo e il lurasidone, per cui non si osservavano differenze. Il placebo dava risultati migliori in tutti i confronti tranne che in quelli con il lurasidone e il risperidone. Nessuna differenza per gli altri confronti.

Per il numero di pazienti con eventi avversi gravi, la quetiapina dava risultati migliori del placebo e degli antidepressivi. La cariprazina dava risultati migliori degli antidepressivi. Nessuna differenza per gli altri confronti.

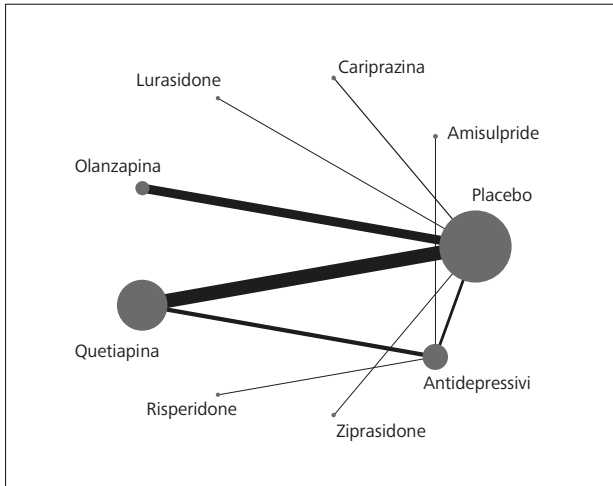
Per una descrizione più dettagliata, vedi Risultati delle Network Meta-Analisi nei dati supplementari ([www.recentiprogressi.it](http://www.recentiprogressi.it)).

## Discussione

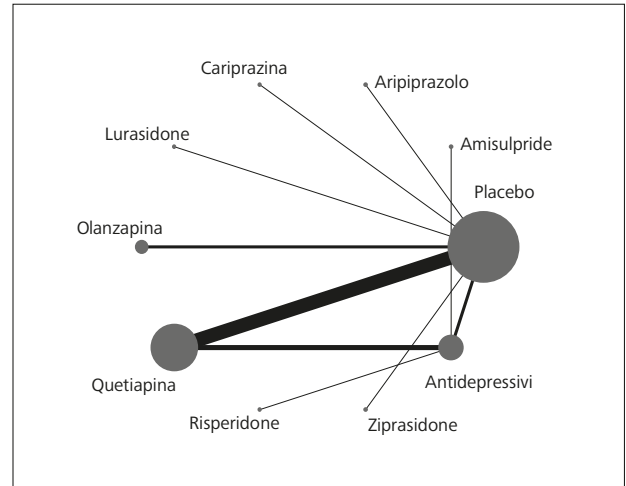
Sebbene nelle strategie di ricerca abbiamo considerato tutti gli SGA, la maggioranza degli studi identificati ha riportato dati riguardanti principalmente tre antipsicotici: l'aripiprazolo, l'olanzapina e la quetiapina.

Per quanto riguarda le misure di efficacia, nei confronti diretti nei pazienti unipolari e bipolari con episodio depressivo acuto, e nei pazienti unipolari non rispondenti a precedenti trattamenti con antidepressivi, gli SGA davano risultati migliori del placebo. Nel confronto con gli antidepressivi, nei pazienti

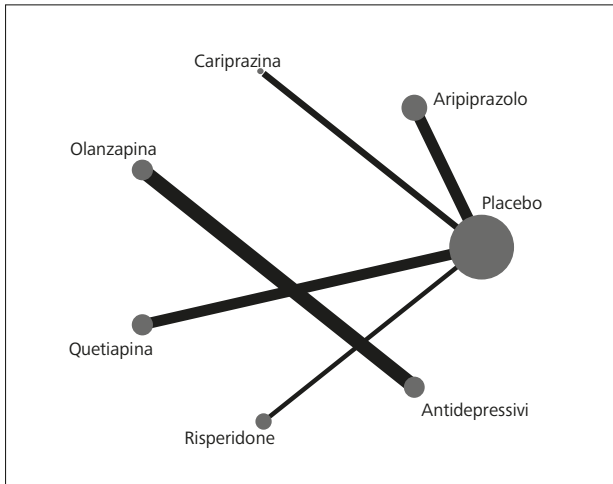




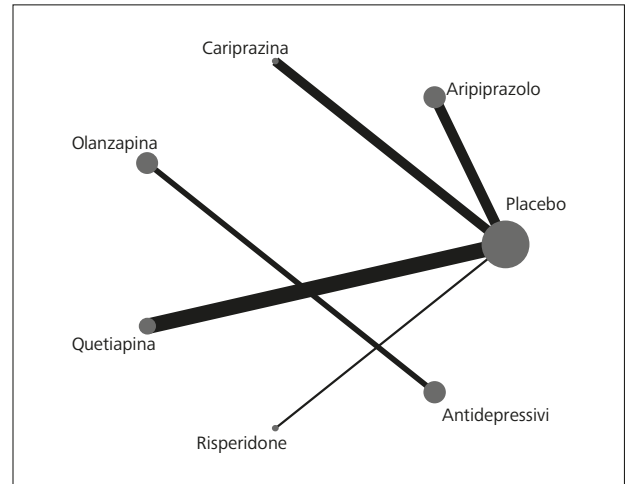
**Figura 2.** Network plot per dropout in pazienti con episodio depressivo acuto.



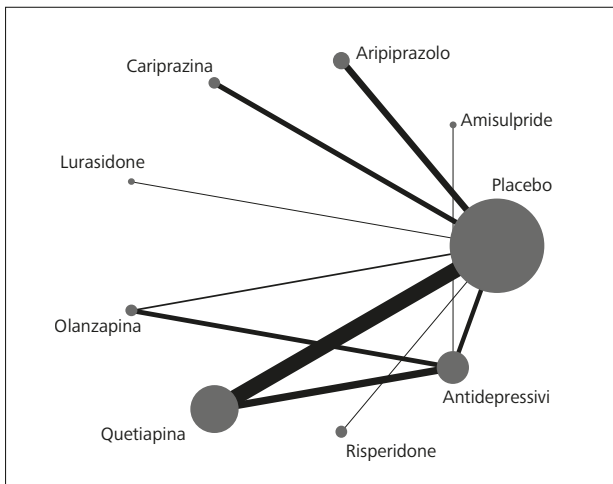
**Figura 3.** Network plot per numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti con episodio depressivo acuto.



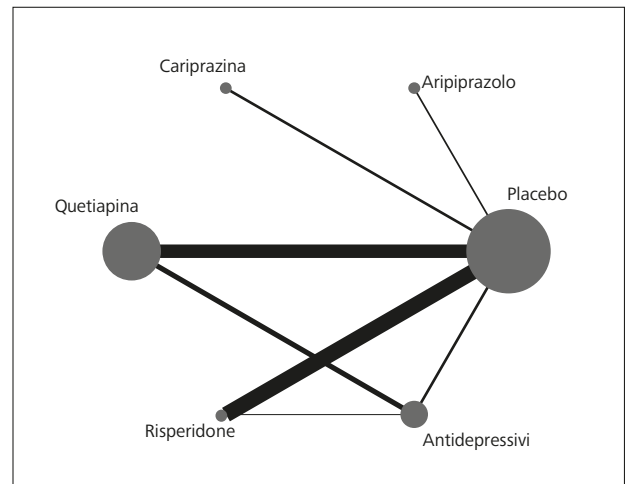
**Figura 4.** Network plot per dropout in pazienti non responder.



**Figura 5.** Network plot per numero di pazienti rispondenti al trattamento in pazienti non responder.



**Figura 6.** Network plot per numero di pazienti con almeno un evento avverso.



**Figura 7.** Network plot per numero di pazienti con eventi avversi gravi.

unipolari e bipolari con episodio depressivo acuto le prove erano in favore degli SGA; mentre nei pazienti bipolari non responder le prove erano in favore degli antidepressivi.

Per gli esiti relativi alla sicurezza, confrontando gli SGA col placebo, i risultati erano in favore del placebo per il numero di persone con almeno un evento avverso, mentre erano in favore degli SGA per il numero di eventi avversi gravi. Nel confronto con gli antidepressivi, nessuna differenza per il numero di persone con almeno un evento avverso, mentre erano in favore degli SGA per il numero di eventi avversi gravi. Nei confronti indiretti o misti per tutti gli esiti considerati, la maggior parte dei risultati non mostrava differenze fra i trattamenti, in entrambe le popolazioni studiate, e non evidenziava una chiara superiorità di un farmaco rispetto agli altri.

Questi risultati hanno mostrato un moderato effetto a favore degli SGA rispetto agli antidepressivi nei pazienti, unipolari e bipolari, con un nuovo episodio depressivo acuto e confermano che nei pazienti con risposta inadeguata alla terapia antidepressiva, gli antidepressivi possono rimanere più efficaci. Non abbiamo osservato grandi differenze nel profilo di sicurezza. Una revisione molto recente<sup>105</sup>, che ha considerato solo bambini e giovani adulti, ha raggiunto conclusioni simili. Le priorità per la ricerca dovrebbero essere studi di efficacia comparativa a lungo termine.

*Conflitto di interessi:* gli autori dichiarano l'assenza di conflitto di interessi.

*Finanziamento:* questo lavoro è stato finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), Cod.: FARM12SYA9, bando 2012 "Progetti di ricerca indipendente sui farmaci".

## Bibliografia

- www.who.int [Internet]. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>
- Solomon DA, Keller MB, Leon AC, et al. Multiple recurrences of major depressive disorder. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 229-33.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, et al.; STAR\*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR\*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 28-40.
- Goodwin GM, Haddad PM, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised third edition recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2016; 30: 495-553.
- Ravindran AV, Bradbury C, McKay M, da Silva TL. Novel uses for risperidone: focus on depressive, anxiety and behavioral disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1693-710.
- Gobbi G, Ghabrash MF, Nuñez N, et al. Antidepressant combination versus antidepressants plus second-generation antipsychotic augmentation in treatment resistant unipolar depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2018; 33: 34-43.
- Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoeconom Drug Saf* 2011; 20: 177-84.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009; 339: b2535.
- Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).
- Atkins D, Best D, Briss PA; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490-4.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-94.
- Schünemann HJ, Jaeschke R, Cook D, et al.; ATS Documents Development and Implementation Committee. An official ATS statement: grading the quality of evidence and strength of recommendations in ATS guidelines and recommendations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 605-14.
- Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897-900.
- Salanti G, Ades AE, Ioannidis JP. Graphical methods and numerical summaries for presenting results from multiple-treatment meta-analysis: an overview and tutorial. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 163-71.
- Salanti G, Kavvoura FK, Ioannidis JP. Exploring the geometry of treatment networks. *Ann Intern Med* 2008; 148: 544-53.
- Cipriani A, Higgins JPT, Geddes JR, Salanti G. Conceptual and technical challenges in network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 159: 130-7.
- Review Manager (RevMan) [Computer Program] Version 5.2. 3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2012. 2014.
- Alphs L, Fu DJ, Sliwa JK, Ma YW, Bossie CA. Maintenance treatment with risperidone long-acting injection vs placebo in subjects recently diagnosed with bipolar disorder: a subgroup analysis. *Schizophr Res* 2012; 136: S158-S9.
- Amsterdam J, Shults J. Comparison of fluoxetine, olanzapine, and combined fluoxetine plus olanzapine initial therapy of bipolar type I and type II major depression: lack of manic induction. *J Affect Disord* 2005; 87: 121-30.
- Calabrese J, Lu K, Laszlovszky I, et al. Efficacy of cariprazine in patients with acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder: results from 2 phase III, placebo-controlled trials. *Bipolar Disord* 2014; 16: 93.
- Chengappa K, Turkin S, Schlicht P, et al. A Pilot, 15-month, randomised effectiveness trial of Risperidone long-acting injection (RLAI) versus oral atypical antipsychotic agents (AAP) in persons with bipolar disorder. *Acta Neuropsychiatr* 2010; 22: 68-80.
- Citrome L. Ziprasidone HCl capsules for the adjunctive maintenance treatment of bipolar disorder in adults. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1031-7.

25. DelBello M, Chang K, Welge J, et al. A double-blind, placebo-controlled pilot study of quetiapine for depressed adolescents with bipolar disorder (NCT00232414). *Bipolar Disord* 2009; 11: 483-93.
26. Detke H, DelBello M, Landry J, Usher RW. Olanzapine/Fluoxetine combination in children and adolescents with bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54: 217-24.
27. Dunner DL, Amsterdam JD, Shelton RC, Loebel A, Romano SJ. Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 1071-7.
28. Findling R, Cavuş I, Pappadopulos E, et al. Efficacy, long-term safety, and tolerability of ziprasidone in children and adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013; 23: 545-57.
29. Findling R, Pathak S, Earley W, Liu S, DelBello MP. Efficacy and safety of extended-release quetiapine fumarate in youth with bipolar depression: an 8 week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2014; 24: 325-35.
30. Gao K, Wu R, Kemp D, et al. Efficacy and safety of quetiapine-XR as monotherapy or adjunctive therapy to a mood stabilizer in acute bipolar depression with generalized anxiety disorder and other comorbidities: a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2014; 75: 1062-8.
31. Graber MA, Dachs R, Darby-Stewart A. Aripiprazole as adjunctive therapy in patients with major depressive disorder. *Am Fam Physician* 2008; 78: 308-11.
32. Ionescu D, Baer L, Shelton R, Papakostas G. Ziprasidone vs. placebo augmentation of escitalopram for patients with vs. without anxious depression. *Neuropsychopharmacology* 2015; 40: S172-s3.
33. Jeon H, Fava M, Mischoulon D, et al. Psychomotor symptoms and treatment outcomes of ziprasidone monotherapy in patients with major depressive disorder: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential parallel comparison trial. *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29: 332-8.
34. Jeste DV, Jin H, Golshan S, et al. Discontinuation of quetiapine from an NIMH-funded trial due to serious adverse events. *Am J Psychiatry* 2009; 166: 937-8.
35. Johnsen E, Kroken R, Jorgensen H. Anti-depressive effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone: a randomized, naturalistic study. *Schizophr Res* 2010; 117: 377-8.
36. Katagiri H, Tohen M, McDonnell D, et al. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Japanese subpopulation analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Psychiatry* 2013; 13: 138.
37. Keck P, Calabrese J, Corya S, et al. Olanzapine/fluoxetine combination in the treatment of rapid-cycling bipolar depression. *Bipolar Disord* 2004; 6 Suppl 1: 25.
38. Keitner G, Garlow S, Ryan C, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 205-14.
39. Lazowski L, Townsend B, Hawken E, Jokic R, du Toit R, Milev R. Sleep architecture and cognitive changes in olanzapine-treated patients with depression: a double blind randomized placebo-controlled trial. *BMC Psychiatr* 2014; 14: 202.
40. Macfadden W, Adler C, Turkoz I, Haskins JT, Turner N, Alphs L. Adjunctive long-acting risperidone in patients with bipolar disorder who relapse frequently and have active mood symptoms. *BMC Psychiatry* 2011; 11: 171.
41. Masi G, Milone A, Stawinoga A, Veltri S, Pisano S. Efficacy and safety of risperidone and quetiapine in adolescents with bipolar II disorder comorbid with conduct disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 587-90.
42. McIntyre AW, Kouassi E, Paisley D. A double-blind, randomized, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of quetiapine XR for treatment of major depression and fibromyalgia. *Eur Psychiatry* 2013; 28 (Suppl 1): 1.
43. Mischoulon D WJ, Levy M, Papakostas G, et al. Efficacy of dose increase among non-responders to low-dose aripiprazole augmentation in patients with inadequate response to antidepressant treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, efficacy trial. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 353-7.
44. Mischoulon D, Shelton RC, et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: cardiac, endocrine, metabolic, and motoric effects in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2017; 78: 449-55.
45. Pae C, Patkar A, Gilmer W, Holtzman N, Thommi SB, Ghaemi SN. Predictors of response to ziprasidone: results from a 6-week randomized double-blind, placebo-controlled trial for acute depressive mixed state. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45: 152-5.
46. Papakostas G, Fava M, Baer L, et al. Ziprasidone augmentation of escitalopram for major depressive disorder: efficacy results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2015; 172: 1251-8.
47. Patkar A, Gilmer W, Pae C, et al. A 6-week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PloS One* 2012; 7: e34757.
48. Patkar A, Pae C-U, Vöhringer P, et al. A 13-week, randomized double blind, placebo-controlled, cross-over trial of ziprasidone in bipolar spectrum disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35: 319-23.
49. Perlis R, Baker R, Zarate C, et al. Olanzapine versus risperidone in the treatment of manic or mixed states in bipolar I disorder: a randomized, double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1747-53.
50. Porcelli S, Balzarro B, Ronchi D, Serretti A. Quetiapine extended release: preliminary evidence of a rapid onset of the antidepressant effect in bipolar depression. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 303-6.
51. Rakofsky J, Dunlop B, Beyer J, et al. Cognitive effects of quetiapine XR in patients with euthymic bipolar disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 383-5.
52. Sanford M. Quetiapine extended release: adjunctive treatment in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2011; 25: 803-13.
53. Shaya F, Wang J, Casciano M, Lee S, Levine A, Varghese R. Clinical and economic evaluation of olanzapine-fluoxetine HCl combination in the treatment of bipolar depression: a managed care approach. *J Med Econ* 2007; 10: 67-77.
54. Wang G, Cheng Y, Wang JN, Wu SH, Xue HB. Efficacy and safety of olanzapine for treatment of patients with bipolar depression: Chinese subpopulation analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2077-87.
55. Wang Z, Kemp D, Chan P, et al. Comparisons of the tolerability and sensitivity of quetiapine-XR in the acute treatment of schizophrenia, bipolar mania, bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011; 14: 131-42.
56. Weisler R, McIntyre R, Bauer M. Extended-release quetiapine fumarate in the treatment of patients with major

- depressive disorder: adjunct therapy. *Expert Rev Neurother* 2013; 13: 1183-200.
57. Wisniewski S, Chen C-C, Kim E, et al. Global benefit-risk analysis of adjunctive aripiprazole in the treatment of patients with major depressive disorder. *Pharmacoeconomics* 2009; 18: 965-72.
  58. Young A, McElroy S, Olausson B, Paulsson B, Embolden I (D1447C00001); Embolden II (D1447C00134) Investigators. A randomised, placebo-controlled 52-week trial of continued quetiapine treatment in recently depressed patients with bipolar I and bipolar II disorder. *World J Biol Psychiatry* 2014; 15: 96-112.
  59. Bauer M, Pretorius H, Constant E, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 540-9.
  60. Berman R, Fava M, Thase M, et al. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009; 14: 197-206.
  61. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, et al. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 2011; 128: 83-94.
  62. Calabrese J, Keck P, Macfadden W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 1351-60.
  63. Chaput Y, Magnan A, Gendron A. The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: a preliminary trial. *BMC Psychiatry* 2008; 8: 73.
  64. Corya S, Williamson D, Sanger T, Briggs SD, Case M, Tollefson G. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, fluoxetine, and venlafaxine in treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2006; 23: 364-72.
  65. Cutler A, Montgomery S, Feifel D, Lazarus A, Aström M, Brecher M. Extended release quetiapine fumarate monotherapy in major depressive disorder: a placebo- and duloxetine-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 526-39. Erratum in: *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1729.
  66. Durgam S, Earley W, Lipschitz A, et al. An 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with bipolar I depression. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 271-81.
  67. Durgam S, Earley W, Guo H, et al. Efficacy and safety of adjunctive cariprazine in inadequate responders to antidepressants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adult patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2016; 77: 371-8.
  68. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, et al. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010; 13: 917-32.
  69. Fava M, Mischoulon D, Iosifescu D, et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study). *Psychother Psychosom* 2012; 81: 87-97.
  70. Garakani A, Martinez J, Marcus S, et al. A randomized, double-blind, and placebo-controlled trial of quetiapine augmentation of fluoxetine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008; 23: 269-75.
  71. Ionescu D, Dehelean C, Funar-Timofei S, Galca E. Efficacy and tolerability of risperidone in the treatment of depressive disorders. *Farmacia* 2010; 58: 494-501.
  72. Kamijima K, Higuchi T, Ishigooka J, et al. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double blind, placebo-controlled study (ADMIRE study). *J Affect Disord* 2013; 151: 899-905.
  73. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, et al. Randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in elderly patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21: 769-84.
  74. Lenze E, Mulsant B, Blumberger D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 2404-12.
  75. Li H, Gu N, Wang G, et al. Efficacy and safety of quetiapine extended release monotherapy in bipolar depression: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology* 2016; 233: 1289-97.
  76. Lin C, Lin S, Jang F. Adjunctive low-dose aripiprazole with standard-dose sertraline in treating fresh major depressive disorder: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2011; 31: 563-8.
  77. Mahmoud R, Pandina G, Turkoz I, et al. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 147: 593-602.
  78. Marcus R, McQuade R, Carson W, et al. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 156-65.
  79. McElroy S, Weisler R, Chang W, et al.; EMBOLDEN II (Trial D1447C00134) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 163-74.
  80. McIntyre A, Gendron A, McIntyre A. Quetiapine adjunct to selective serotonin reuptake inhibitors or venlafaxine in patients with major depression, comorbid anxiety, and residual depressive symptoms: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Depress Anxiety* 2007; 24: 487-94.
  81. Papakostas G, Vitolo O, Ishak W, et al. A 12-week, randomized, double-blind, placebo controlled, sequential parallel comparison trial of ziprasidone as monotherapy for major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: 1541-7.
  82. Parker G, Brotchie H, Parker K. Is combination olanzapine and antidepressant medication associated with a more rapid response trajectory than antidepressant alone? *Am J Psychiatry* 2005; 162: 796-8.
  83. Quante A, Regen F, Schindler F, et al. Quetiapine as combination treatment with citalopram in unipolar depression with prominent somatic symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychiatr Danub* 2013; 25: 214-20.
  84. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2505-13.
  85. Reeves H, Batra S, May R, Zhang R, Dahl D, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008; 69: 1228-336.

86. Shelton R, Tollefson G, Tohen M, et al. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 131-4.
87. Shelton R, Stahl S. Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 1715-9.
88. Shelton R, Williamson D, Corya S, et al. Olanzapine/fluoxetine combination for treatment-resistant depression: a controlled study of SSRI and nortriptyline resistance. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1289-97.
89. Smeraldi E. Amisulpride versus fluoxetine in patients with dysthymia or major depression in partial remission: a double-blind, comparative study. *J Affect Disord* 1998; 48: 47-56.
90. Srivastava S, Wang P, Hill S, Childers ME, Keller KL, Ketter TA. Pilot study of the efficacy of double-blind, placebo-controlled one-week olanzapine stabilization therapy in heterogeneous symptomatic bipolar disorder patients. *J Psychiatr Res* 2012; 46: 920-6.
91. Suppes T, Datto C, Minkwitz M, Nordenhem A, Walker C, Darko D. Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord* 2010; 121: 106-15.
92. Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, et al. Lurasidone for the treatment of major depressive disorder with mixed features: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 400-7.
93. Thase M, Macfadden W, Weisler R, et al.; BOLDER II Study Group. Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 600-9.
94. Thase M, Corya S, Osuntokun O, et al. A randomized, double-blind comparison of olanzapine/fluoxetine combination, olanzapine, and fluoxetine in treatment-resistant major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 224-36.
95. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1079-88.
96. Tohen M, McDonnell D, Case M, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of olanzapine in patients with bipolar I depression. *Br J Psychiatry* 2012; 201: 376-82.
97. Wang G, McIntyre A, Earley W, Raines S, Eriksson H. A randomized, double-blind study of the efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in patients with major depressive disorder. *Psychopharmacol Bull* 2012; 45: 5-30.
98. Wang M, Tong J, Huang D, Zhu G, Liang G, Du H. Efficacy of olanzapine monotherapy for treatment of bipolar I depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology* 2014; 231: 2811-8.
99. Wijkstra J, Burger H, Broek W, et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 190-200.
100. Young A, McElroy S, Bauer M, et al.; EMBOLDEN I (Trial 001) Investigators. A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and lithium monotherapy in adults in the acute phase of bipolar depression (EMBOLDEN I). *J Clin Psychiatry* 2010; 71: 150-62.
101. Pillay J, Boylan K, Carrey N, et al. First- and second-generation antipsychotics in children and young adults: systematic review update. *Comparative Effectiveness Review* 2017; 184. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2017. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final/cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final/cfm).