

## Bupropione nel trattamento del disturbo depressivo maggiore: confronto con paroxetina

*Bupropion in the treatment of major depressive disorder: a comparison with paroxetine*

### Summary

#### Objectives

Bupropion has clinical efficacy similar to the SSRIs; unlike these, it has better tolerability, due to the lower incidence of adverse effects like nausea, diarrhea, somnolence, sweating, and particularly, sexual dysfunctions. The latter mainly affects male patients and largely consist in premature ejaculation. The primary objective was to evaluate sexual functioning during and after treatment with bupropion or paroxetine. Since the anti-anxiety efficacy of bupropion is controversial, the secondary objective of this study was to assess the effects of bupropion on anxiety symptoms.

#### Methods

Thirty patients (23 females; 7 males), who met criteria for DSM-IV-TR Major Depressive Disorder (MDD), were recruited among patients followed at the outpatient psychiatric facility at Policlinico Universitario, Catania, Sicily, Italy, to compare the efficacy and tolerability of bupropion ( $n = 15$ ) and paroxetine ( $n = 15$ ). Both groups were evaluated using the 21-items Hamilton for Depression Rating Scale (HAM-D21), the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and the Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) at baseline and tested again after 2 (T1), 6 (T2), 14 (T3) and 24 (T4) weeks of treatment.

#### Results

Of 30 subjects enrolled, 28 completed the 24-week trial with bupropion-XL or paroxetine, with two drop-outs that

occurred in the bupropion treatment group. No significant differences were found between the two groups on the HAM-D-21. From baseline to endpoint, mean HAM-D score decreased by 56.6% in group 1 (bupropion) and by 58% in group 2 (paroxetine). Similar results were obtained on the MADRS (-46.8% and -50%, respectively). On the HAM-A, scores decreased more in group 2 (-61,3%) than group 1 (-54,3%), although not significantly so (Table II). Last, the score on the ASEX decreased in group 1 from 20.9 at baseline to 14.8 (29.4%), whereas in group 2 it increased by 8.9%, from 19.5 at baseline to 21.3; the difference between the two groups was statistically significant ( $p < 0.01$ ). Furthermore, score increases in group 2 were higher in males than in females (Fig. 1).

#### Conclusions

In this small, randomized controlled trial, bupropion showed comparable efficacy to paroxetine in the resolution of depressive and anxiety symptoms; there were no significant differences in latency to clinical response. Nevertheless, paroxetine, like other SSRIs, is related to sexual dysfunction as a side effect, particularly in males, whereas bupropion appears to lack this effect. This finding corresponded to our expectations; the limited sample available does not allow to clarify some fundamental aspects of the clinical effect of bupropion. These relate in particular to the actual efficacy of the drug against anxiety, and its supposed ability to reverse sexual dysfunction, iatrogenic or not. Further studies on larger samples are required to consolidate our results.

C. Calandra, F. Terranova, P. Loiacono, V. Caudullo, R.G. Russo, M. Luca, M. Cafiso

Azienda Ospedaliero-Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele", Catania, Dipartimento di Specialità Medico-Chirurgiche, Università di Catania, U.O. di Psichiatria

#### Key words

Bupropion • Paroxetine • Major depressive disorder • Sexual dysfunction • 21-item Hamilton Depression Rating Scale

#### Corrispondenza:

C. Calandra, P.O. Policlinico "Gaspare Rodolico", via S. Sofia 78, 95123 Catania, Italia • Tel./Fax 095 3782636 • E-mail: c.calandra@unict.it

## Introduzione

Il bupropione presenta un duplice meccanismo d'azione, inibendo la ricaptazione sia della dopamina che della noradrenalina (NDRI) <sup>1-3</sup>. Oggi disponiamo della formulazione extended-release (XR) *unum in die* (u.i.d): il vantaggio di tale formulazione è di avere un unico picco ematico nelle 24 ore e un T<sub>max</sub> prolungato; ciò determina una maggiore tollerabilità rispetto alla precedente formulazione SR <sup>1</sup>.

Diversi studi, controllati e randomizzati, hanno dimostrato l'efficacia antidepressiva del bupropione, in particolare nei confronti di specifici sintomi quali anedonia, disturbi cognitivi, rallentamento, affaticamento, apatia <sup>4-7</sup>.

Rimane controversa la reale efficacia del farmaco nei confronti dell'ansia <sup>8-10</sup>.

Bupropione presenta una efficacia antidepressiva simile a quella degli SSRI; rispetto ad essi però offre una maggiore tollerabilità, dovuta ad una minore incidenza di effetti indesiderati quali nausea, diarrea, sonnolenza, sudorazione e, in particolare, disturbi della sfera sessuale; ciò emerge chiaramente dai risultati di molteplici studi incentrati sul confronto in termini di efficacia e tollerabilità, tra bupropione, SSRI ed altri antidepressivi di nuova generazione <sup>11-16</sup>. Le disfunzioni genitali causate da SSRI sono più frequenti nei maschi <sup>17</sup> e consistono in difficoltà o ritardo dell'eiaculazione; tali disturbi sono molto diffusi (e sottostimati) e molti di questi farmaci sono stati proposti per la terapia dell'eiaculazione precoce <sup>18</sup>.

Non sono emerse differenze significative per quanto riguarda la rapidità nell'insorgenza dell'effetto clinico desiderato, tra bupropione ed SSRI <sup>19</sup>.

Da queste osservazioni scaturisce l'ipotesi di un utilizzo più ampio di bupropione nella pratica clinica; tale farmaco potrebbe in molti casi essere preferibile agli SSRI come terapia di prima scelta, in particolare nelle forme atipiche caratterizzate da ipersonnia e facile affaticabilità <sup>20</sup> e nei maschi sessualmente attivi, nei quali l'insorgenza di disfunzioni sessuali potrebbe minare la *compliance* e peggiorare gli aspetti depressivi.

Alla luce di ciò, è stato impostato un lavoro estraendo dalla popolazione generale un piccolo campione di pazienti ambulatoriali affetti da disturbo depressivo maggiore (DDM) e di età maggiore di 18 anni.

## Materiali e metodi

Il reclutamento è stato effettuato su pazienti afferenti all'ambulatorio di Psichiatria del Policlinico Universitario di Catania, di età maggiore di 18 anni e diagnosi di DDM secondo il DSM-IV-TR; sono stati esclusi i pazienti affetti da disturbi dell'alimentazione con vomito, epatopatia cronica, insufficienza renale grave o terminale, epilessia.

I 30 soggetti inseriti nello studio, 7 maschi (23,3% del totale) e 23 femmine (76,7%) di età media di 44,9 ± 12,9 anni, sono stati divisi in due gruppi di 15 soggetti ciascuno, composti da 3 maschi e 12 femmine di età media di 46,13 ± 13,91 anni il primo; 4 maschi e 11 femmine di età media di 43,73 ± 12,14 anni il secondo.

Al primo gruppo (gruppo 1) è stato somministrato bupropione-XL per os in compresse da 150 mg, una volta al giorno; al gruppo di controllo (gruppo 2) è stata somministrata paroxetina per os in compresse da 20 mg, una volta al giorno. Sia i pazienti che i medici coinvolti erano a conoscenza dei trattamenti in corso.

In entrambi i casi la terapia è stata portata avanti per 24 settimane, in regime ambulatoriale.

L'efficacia di ciascun farmaco è stata valutata attraverso le variazioni di gravità della sintomatologia riportate sui test psicometrici, somministrati ad ogni controllo: subito prima l'inizio del trattamento (T0), quindi a 2 (T1), 6 (T2), 14 (T3) e 24 settimane (T4). Ci siamo avvalsi dell'uso di due scale di valutazione per i sintomi depressivi: la *Hamilton Depression Rating Scale* a 21 item (HAM-D21) e la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS); di una scala per la misurazione dell'ansia, la *Hamilton Anxiety Scale* (HAM-A) e di una per la stima di eventuali disfunzioni sessuali, l'*Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX).

La tollerabilità dei due trattamenti è stata saggiata attraverso la ricerca anamnestica e/o obiettiva di effetti avversi.

Al termine del periodo di trattamento, è stata eseguita l'analisi dei dati, allo scopo di evidenziare eventuali differenze significative tra i due gruppi in termini di efficacia clinica contro i sintomi depressivi e ansiosi, nonché in termini di tollerabilità, con particolare riferimento all'eventuale insorgenza o aggravamento di disfunzioni della sfera sessuale.

A questo proposito, con riferimento alla *Hamilton Depression Rating Scale* a 21 item (HAM-D21), abbiamo considerato come misure di outcome una

**TABELLA I.**

Quadro dei punteggi sull'Hamilton for Anxiety dei singoli pazienti alle successive valutazioni. *Hamilton for Anxiety scores for each patient at different intervals.*

Score su Hamilton For Anxiety (HAM-A)						
Gruppo 1 - Trattamento con bupropione						
Pazienti	T0	T1	T2	T3	T4	Var % score T0-T4
A1	31	29	13	16	15	-51,6%
B1	23	22	24	13	11	-52,2%
C1	39	23	15	15	12	-69,2%
D1	20	13	5	3	7	-65,0%
E1	27	13	20	15	13	-51,9%
F1	17	21	24	17	17	0,0%
G1	24	19	21	21	16	-33,3%
H1	21	18	13	12	12	-42,9%
I1	26	18	11	5	5	-80,8%
J1	36	24	15	21	9	-75,0%
K1	25	20	21	18	12	-52,0%
L1	17	17	20	16	9	-47,1%
M1	29	25	29	24	19	-34,5%
N1	25	17				-32,0%
O1	36	21				-41,7%
MEDIA	26,40	20,00	17,77	15,08	12,08	-54,3%
Gruppo 2 - Trattamento con paroxetina						
Pazienti	T0	T1	T2	T3	T4	Var % score T0-T4
A2	16	14	14	15	13	-18,8%
B2	21	18	13	9	3	-85,7%
C2	36	30	20	9	6	-83,3%
D2	24	22	16	18	21	-12,5%
E2	28	29	20	13	8	-71,4%
F2	21	22	14	10	7	-66,7%
G2	25	24	22	13	9	-64,0%
H2	27	24	24	22	23	-14,8%
I2	31	27	19	12	4	-87,1%
J2	33	24	13	10	6	-81,8%
K2	26	22	12	12	8	-69,2%
L2	18	16	7	8	7	-61,1%
M2	15	13	6	4	6	-60,0%
N2	17	15	9	10	12	-29,4%
O2	29	21	13	14	8	-72,4%
MEDIA	24,47	21,40	14,80	11,93	9,40	-61,6%

riduzione di almeno il 50% del punteggio basale (risposta al trattamento), o una diminuzione dei punteggi basali compresa tra il 25 e il 50% (risposta parziale); allo stesso modo una riduzione del punteggio inferiore al 25% è stata identificata come non risposta<sup>15-17</sup>.

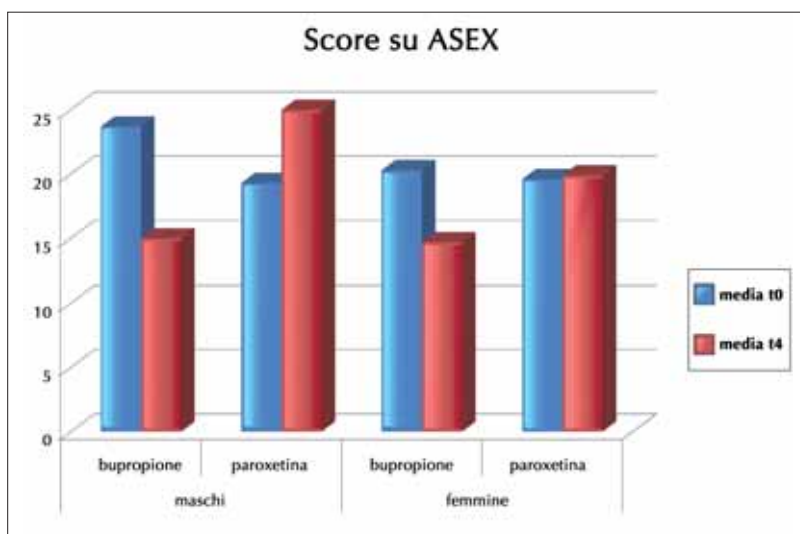
L'analisi statistica dei dati è stata compiuta con il t-test di Student per campioni indipendenti, confrontando le medie delle differenze dei punteggi, tra un tempo e il successivo, tra i due gruppi (la differenza dei punteggi tra T0 e T1 dei pazienti del gruppo 1 è stata confrontata con la differenza tra T0 e T1 dei punteggi dei pazienti del gruppo 2; allo stesso modo si è fatto per gli intervalli T1-T2, T2-T3, T3-T4).

Inoltre, per la valutazione dei dati sull'ASEX, abbiamo confrontato, col t-test per campioni appaiati, gli score a T0 con quelli a T4. Un valore di  $p$  minore o uguale a 0,05 è stato assunto come statisticamente significativo. L'analisi dei dati è stata condotta utilizzando il programma SPSS per Windows versione 13.0. Non sono stati considerati nell'analisi statistica i 2 pazienti del gruppo 1 che hanno sospeso anticipatamente il trattamento, per motivi indipendenti al farmaco.

## Risultati

L'analisi dei dati sui sintomi depressivi (score sull'HAM-D21 e sulla MADRS), non ha evidenziato differenze significative tra l'efficacia dei due farmaci.

I pazienti del gruppo 1, alla valutazione basale dei sintomi depressivi, presentavano una media dei punteggi totali sulla HAM-D21 di  $28,2 \pm 6,2$  DS; a T4, dopo 24 settimane di trattamento con bupropione, la media scendeva a  $12,2 \pm 4,4$  DS, con una riduzione della stessa del 56,6%. Analogamente, nel gruppo 2, in trattamento con paroxetina, la media dello score passava da  $27,5 \pm 3,6$  DS a T0 a  $11,5 \pm 5,3$  DS a T4, registrando una riduzione del 58,0%. Dieci pazienti in trattamento con bupropione e 10 in trattamento con paroxetina hanno manifestato una risposta completa



**FIGURA 1.**

Confronto tra i punteggi basali e quelli finali sull'ASEX distinti per sesso e trattamento antidepressivo. *Comparison between baseline and end-point scores on the ASEX; results according to gender and antidepressant treatment*

al trattamento, con riduzioni dello score > 50%. Inoltre un paziente del gruppo 1 e tre del gruppo 2 hanno ottenuto una remissione clinica (score HAM-D21 < 7).

Risultati praticamente sovrapponibili si sono ottenuti sulla MADRS, in particolare per il gruppo 2, nel quale la media dello score è passata da  $24,7 \pm 2,9$  DS a T0, a  $12,3 \pm 4,6$  a T4 (-50,0%), e 9 pazienti hanno ridotto il loro punteggio di più del 50% rispetto a T0. La media dello score del gruppo 1 è passata da  $26,6 \pm 7,1$  DS a T0, a  $14,2 \pm 6,3$  DS a T4 (-46,8%); 6 pazienti hanno ridotto il loro score da T0 a T4 di oltre il 50%.

L'analisi statistica ha riportato differenze non significative ( $p > 0,05$ ) a tutti i tempi di valutazione tra i punteggi del gruppo 1 e i rispettivi punteggi del gruppo 2, in entrambe le scale.

Sebbene la valutazione dell'ansia, attraverso l'HAM-A, abbia riportato differenze non significative tra i due gruppi di trattamento, la riduzione della media dello score è stata più marcata nel gruppo 2 (-61,6%), piuttosto che nel gruppo 1 (-54,3%).

La funzione sessuale, valutata sull'ASEX, ha registrato un moderato miglioramento nel gruppo 1, trattato con bupropione (variazione della media dello score tra T0 e T4: -29,4%); un lieve peggioramento nel gruppo 2, in terapia con paroxetina (+8,9%): tale deterioramento è stato evidente soprattutto nei maschi (variazione media dello

score tra T0 e T4: +32,2%), rispetto alle femmine (+2,4%). L'analisi statistica ha restituito differenze significative tra i due gruppi già a partire dalle 6 settimane di trattamento (T2;  $p < 0,05$ ).

## Conclusioni

In accordo con l'ampia letteratura sull'argomento, bupropione-XR, somministrato per 24 settimane alla dose di 150 mg/die *u.i.d.*, è apparso efficace nel ridurre i sintomi della depressione; tale efficacia è paragonabile a quella di paroxetina. Non sono state rilevate differenze significative nella latenza alla risposta clinica al farmaco.

L'utilizzo, accanto alla HAM-D-21, di altri test psicometrici quali la MADRS, la HAM-A e la ASEX, risponde all'esigenza di valutare attentamente, accanto ai sintomi depressivi, l'ansia e le disfunzioni della sfera genitale; le differenze non significative, rispetto a paroxetina, in termini di efficacia contro l'ansia, nonché la non induzione di effetti avversi sulla sfera genitale, rappresentano due punti fondamentali che possono orientare la scelta del clinico a favore di bupropione, come antidepressivo di prima scelta, rispetto ad un SSRI come paroxetina. Ciò è in accordo alle attuali linee guida dell'*American College of Physicians* sul trattamento della depressione maggiore, in cui si raccomanda che la scelta del farmaco antidepressivo, tra quelli di pari efficacia, avvenga sulla base del profilo degli effetti avversi, del costo e delle caratteristiche e preferenze del paziente<sup>21,22</sup>.

Seppure in misura minore a paroxetina, bupropione è apparso agire efficacemente anche sull'ansia; differenze non significative tra i due gruppi di trattamento sono state riscontrate all'endpoint ( $p > 0,05$ ) e durante le valutazioni intermedie. La natura del campione preso in esame, non può tuttavia fugare i dubbi in merito alla reale efficacia di bupropione sull'ansia; da ciò la necessità di ulteriori studi, controllati con placebo, che focalizzino l'attenzione su questo aspetto.

L'aspetto più interessante emerso dai dati limitati a nostra disposizione, è la differenza marcata tra bupropione e paroxetina nell'andamento dello score medio sull'ASEX; appare infatti evidente il diverso andamento del punteggio tra i due gruppi, ed all'interno del gruppo 2 tra i maschi e le femmine. Alla valutazione basale, i pazienti del gruppo 1 erano tutti affetti da sintomi della sfera genitale di varia gravità; tali sintomi erano riconducibili alla

patologia di base e/o a precedenti terapie con altro antidepressivo. Nel corso del trattamento con bupropione, tali sintomi hanno teso a ridursi, senza scomparire del tutto; la differenza tra i punteggi all'inizio e alla fine del trattamento (intervallo T0-T4) è risultata tuttavia significativa ( $p < 0,01$ ). Sembra che bupropione non provochi tale effetto collaterale; rimane dibattuto il fatto se la sua azione sia effettivamente in grado di migliorarlo<sup>23</sup>. I nostri dati a tal proposito, anche se univoci, derivano da un campione troppo piccolo per poter tirare delle conclusioni attendibili.

I risultati ottenuti in questo lavoro corrispondono in sostanza con le nostre attese, derivate dallo studio dell'ampia letteratura sull'argomento. La limitatezza del campione a nostra disposizione, non ha tuttavia permesso di chiarire alcuni aspetti fondamentali dell'effetto clinico di bupropione: questi si riferiscono in particolare alla reale efficacia del farmaco contro l'ansia, e alla sua capacità presunta di far regredire disturbi della sfera sessuale di natura iatrogena e non. Ulteriori studi, su campioni di ampiezza maggiore, sono necessari affinché si raggiunga un'opinione condivisa su questi temi.

## Bibliografia

- 1 Fava M, Rush AJ, Thase ME, Clayton A, Stahl SM, Pradko JF, et al. *15 years of clinical experience with bupropion HCl: from bupropion to bupropion SR to bupropion XL*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2005;7:106-13.
- 2 Stahl SM, Pradko JF, Haight BR, Modell JG, Rockett CB, Learned-Coughlin S, et al. *A review of the neuropharmacology of bupropion, a dual norepinephrine and dopamine re-uptake inhibitor*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2004;6:159-66.
- 3 Stang P, Suppapanaya N, Hogue SL, Park D, Rigney U. *Persistence with once-daily versus twice-daily bupropion for the treatment of depression in a large managed-care population*. Am J Ther 2007;14:241-6.
- 4 Gross PK, Nourse R, Wasser TE, Bukunya D. *Safety and efficacy of bupropion extended-release in treating a community sample of Hispanic and African American adults with major depressive disorder: An open-label study*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007;9:108-12.
- 5 Tomarken AJ, Dichter GS, Freid C, Addington S, Shelton RC. *Assessing the effects of bupropion SR on mood dimensions of depression*. J Affect Disord 2004;78:235-41.
- 6 Jefferson JW, Rush AJ, Nelson JC, VanMeter SA, Kr-

- ishen A, Hampton KD, et al. *Extended-release bupropion for patients with major depressive disorder presenting with symptoms of reduced energy, pleasure, and interest: finding from a, randomized, double-blind placebo-controlled study.* J Clin Psychiatry 2006;67:865-73.
- 7 Jamerson BD, Krishnan KR, Roberts J, Krishen A, Modell JG. *Effect of bupropion SR on specific symptom clusters of depression: analysis on the 31-item Hamilton Rating Scale for Depression.* Psychopharmacol Bull 2003;37:67-78.
- 8 Papakostas GI, Trivedi MH, Alpert JE, Seifert CA, Krishen A, Goodale EP, et al. *Efficacy of bupropion and the SSRIs in the treatment of anxiety symptoms in MDD: a meta-analysis of individual patient data from 10 double-blind, randomized clinical trials.* J Psychiatr Res 2008;42:134-40.
- 9 Papakostas GI, Stahl SM, Krishen A, Seifert CA, Tucker VL, Goodale EP, et al. *Efficacy of bupropion and the SSRIs in the treatment of MDD with high levels of anxiety (anxious depression): A pooled analysis of 10 studies.* J Clin Psychiatry 2008;69:1287-92.
- 10 Trivedi MH, Rush AJ, Carmody TJ, Donahue RM, Bolden-Watson C, Houser TL, et al. *Do bupropion SR and sertraline differ in their effects on anxiety in depressed patients?* J Clin Psychiatry 2001;62:776-81.
- 11 Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, et al. *Sertraline versus other antidepressive agents for depression.* Cochrane Database Syst Rev 2009;(2):CD006117.
- 12 Gartlehner G, Thieda P, Hansen RA, Gaynes BN, Deveaugh-Geiss A, Krebs EE, Lohr KN. *Comparative risk for harms of second-generation antidepressants: a systematic review and meta-analysis.* Drug Saf 2008;31:851-65.
- 13 Nieuwstraten CE, Dolovich LR. *Bupropion versus selective serotonin-reuptake inhibitors for treatment of depression.* Ann Pharmacother 2001;35:1608-13.
- 14 Kavoussi RJ, Segraves RT, Hughes AR, Ascher JA, Johnston JA. *Double-blind comparison of bupropion SR and sertraline in depressed outpatients.* J Clin Psychiatry 1997;58:532-7.
- 15 Thase ME, Haight BR, Richard N, Rockett CB, Mitton M, Modell JG, et al. *Remission rates following antidepressants therapy with bupropion or SSRIs: a meta-analysis of original data from 7 randomized controlled trials.* J Clin Psychiatry 2005;66:974-8.
- 16 Clayton AH, Pradko JF, Croft HA, Montano CB, Leadbetter RA, Bolden-Watson C, et al. *Prevalence of sexual dysfunction among newer antidepressants.* J Clin Psychiatry 2002;63:357-66.
- 17 Kinzler JF. *Major depressive disorder, antidepressants and sexual dysfunction.* Neuropsychiatr 2009;23:134-8.
- 18 Kennedy SH, Fulton KA, Bagby RM, Greene AL, Cohen NL, Rafi-Tari S. *Sexual function during bupropion or paroxetine treatment of major depressive disorder.* Can J Psychiatry 2006;51:234-42.
- 19 Papakostas GI, Montgomery SA, Thase ME, Katz JR, Krishen A, Tucker VL. *Comparing the rapidity of response during treatment of major depressive disorder with bupropion and the SSRIs: a pooled survival analysis of 7 double-blind, randomized clinical trials.* J Clin Psychiatry 2007;68:1907-12.
- 20 Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. *Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: a comparison of bupropion and the SSRIs.* Biol Psychiatry 2006;60:1350-5.
- 21 Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. *Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia.* Ann Intern Med 2000;132:738-42.
- 22 Qaseem A, Snow V, Denberg TD, Forciea MA, Owens DK; Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of American College of Physicians. *Using second-generation antidepressants to treat depressive disorders: a clinical practice guideline from the American College of Physicians.* Ann Intern Med 2008;149:725-33.
- 23 Demyttenaere K, Jaspers L. *Review: bupropion and SSRI-induced side effects.* J Psychopharmacol 2008;22:792-804.