

Ειδικό άρθρο

Περιφερικοί προγνωστικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης

Αγοραστός Αγοραστός,¹⁻³ Θεανώ Γκέσογλου,⁴ Αναστάσιος Κλειδωνόπουλος,⁴ Βασίλειος Π. Μποζίκας¹

¹Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής, Σχολή Επιστημών Υγείας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη,

²VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA,

³Ινστιτούτο Αγροδιατροφής και Επιστημών Ζωής, Ερευνητικό Κέντρο Ελληνικού Μεσογειακού Πανεπιστημίου, Ηράκλειο, Κρήτη,

⁴Β΄ Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή είναι μια βαρύνουσα νόσος υψηλού επιπολασμού και αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως. Ενώ υπάρχουν αρκετές κατηγορίες θεραπευτικών σκευασμάτων με αποδεδειγμένη δραστηριότητα, μόνο το 40–60% περίπου των ασθενών ανταποκρίνεται στην αρχική αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία, ενώ το 30–40% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει αντίσταση στη θεραπεία ακόμη και υπό τη βέλτιστη αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία. Παρά την ύπαρξη διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών, δεν υπάρχουν ακόμη σαφείς και ευρέως αποδεκτοί θεραπευτικοί αλγόριθμοι, ούτε καθιερωμένοι προγνωστικοί βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία, ενώ η αντιμετώπιση των ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη βασίζεται συνήθως σε κλινική εμπειρία. Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στην παράθεση και συζήτηση πορισμάτων των λιγοστών κλινικών επιστημονικών ερευνών που αφορούν στη μελέτη προγνωστικών περιφερικών βιοδεικτών στο αίμα αναφορικά με την ανταπόκριση σε φαρμακευτική, νευροδιεγερτική ή συμπεριφορική θεραπεία ασθενών με ανθεκτική κατάθλιψη. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα, δεν φαίνεται να υπάρχει ακόμη κανένας συγκεκριμένος βιοδείκτης, ο οποίος να παρουσιάζει επαρκή διακριτική προγνωστική ικανότητα και να μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη συνήθη κλινική πρακτική της αντιμετώπισης της ανθεκτικής κατάθλιψης. Παράγοντες που πιθανόν ευθύνονται για αυτήν την ερευνητική εικόνα είναι πολλοί, όπως η μεγάλη ποικιλία θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ο μη ενιαίος αποδεκτός ορισμός της ανθεκτικής κατάθλιψης που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μελέτες, ο μικρός αριθμός των ασθενών με ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη που συμπεριλαμβάνονται σε αυτές, αλλά και η ύπαρξη πολλών παθοφυσιολογικών υποφαινοτύπων της διαταραχής. Η αναποτελεσματική θεραπεία της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής απαιτεί μία άμεση βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης με την καθιέρωση κλινικά χρήσιμων και εύκολα προσβάσιμων προγνωστικών βιοδεικτών ανταπόκρισης με υψηλή ακρίβεια. Η ανακάλυψη νέων και ο καλύτερος κλινικός χαρακτηρισμός γνωστών βιοδεικτών στη θεραπεία της ανθεκτικής κατάθλιψης θα μπορούσε να βοηθήσει στην καλύτερη σταδιοποίηση και κατηγοριοποίηση της διαταραχής, στην ανάπτυξη εξατομικευμένων φαρμακευτικών αλγορίθμων για συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών, στην επίτευξη υψηλότερων ποσοστών σταθερής ύφεσης, στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων ακριβείας και, τέλος, στην ελαχιστοποίηση των επιβλαβών ανεπιθύμητων ενέργειων.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ: Μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, ανθεκτική κατάθλιψη, αντικαταθλιπτικά, βιοδείκτες, ανταπόκριση σε θεραπεία.

Εισαγωγή

Η μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (ΜΚΔ) είναι μια σοβαρή νόσος υψηλού επιπολασμού, η οποία επηρεάζει τουλάχιστον 350 εκατομμύρια ανθρώπους ανά την υφήλιο και αποτελεί την κύρια αιτία αναπηρίας παγκοσμίως

λόγω χρόνιας λειτουργικής επιβάρυνσης.¹⁻³ Η ΜΚΔ περιλαμβάνει ένα ετερογενές φάσμα κλινικών οντοτήτων με κοινά χαρακτηριστικά, όπως η παρουσία συναισθηματικών συμπτωμάτων, καταθλιπτικού/αυτοκτονικού ιδεασμού, απώλειας ενέργειας και διατάραξης βιολογικών λειτουργιών, συνοδευόμενων από σωματικές και νοητικές

επιπτώσεις, που επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργική ικανότητα του ατόμου.⁴ Ιδιαίτερως επεισόδια μακράς διάρκειας ή/και σοβαρής έντασης, μπορούν να οδηγήσουν σε κρίσιμες καταστάσεις, όπως π.χ. η αυτοκτονικότητα.⁵ Πράγματι, σύμφωνα με εκτίμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, περισσότεροι από 700.000 άνθρωποι χάνουν τη ζωή τους λόγω αυτοκτονίας κάθε χρόνο.⁶ Παράλληλα, η ΜΚΔ παρουσιάζει έναν υποτροπιάζοντα και χρόνιο χαρακτήρα, ενώ συνδέεται και με ένα ευρύ φάσμα σωματικών συννοσηροτήτων με υψηλότερη συνολική θνησιμότητα.^{1,2} Τα στοιχεία αυτά, υποδηλώνουν την ανάγκη για επείγουσες περαιτέρω ενέργειες προς την κατεύθυνση της πρόληψης, της έγκαιρης διάγνωσης και της ταχύτερης και πιο αποτελεσματικής θεραπείας της ΜΚΔ.^{7,8}

Σε συνδυασμό με την ψυχοθεραπεία,⁹ η φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικούς παράγοντες θεωρείται η πιο καθιερωμένη, αποτελεσματική και ευρέως χρησιμοποιούμενη θεραπεία πρώτης γραμμής για τη ΜΚΔ.^{2,10} Ενώ υπάρχουν αρκετές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με αποδεδειγμένη δραστηριότητα, μόνο το 40–60% περίπου των ασθενών ανταποκρίνονται στην αρχική αντικαταθλιπτική μονοθεραπεία, ενώ μόνο το ένα τρίτο περίπου πετυχαίνει πλήρη ύφεση.^{11–13} Ειδικότερα, περίπου το 30–40% των ασθενών μπορεί να παρουσιάσει αντίσταση στη θεραπεία ακόμη και υπό τη βέλτιστη αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.¹³

Ανθεκτική κατάθλιψη

Η ανθεκτική στη θεραπεία κατάθλιψη (treatment-resistant depression, TRD) παρατηρείται περίπου στο 30–40% των ασθενών με ΜΚΔ¹⁴ και συσχετίζεται με δυσανάλογα μεγάλο άμεσο και έμμεσο κόστος που αντιπροσωπεύει περίπου το 50–70% του συνολικού κόστους της ΜΚΔ.¹⁵ Η μερική ή μη ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία με αντικαταθλιπτικά συμβάλλει σημαντικά στη χρονιότητα της νόσου και στη μείωση της ποιότητας ζωής και της παραγωγικότητας, οδηγώντας παράλληλα σε μεγάλη αύξηση των δαπανών υγειονομικής περίθαλψης και του κινδύνου υποτροπής και αυτοκτονίας.^{2,16} Ασθενείς με TRD επισκέπτονται 7 φορές συχνότερα γενικούς ιατρούς και παρουσιάζουν 3 φορές πιο μακρά διάρκεια νοσηλείας σε νοσοκομεία, σε σχέση με ασθενείς με ΜΚΔ.¹⁷ Μόνο στις ΗΠΑ το συνολικό κόστος της TRD ανέρχεται ετησίως σε 44 δισεκατομμύρια δολάρια.¹⁴

Η έννοια της TRD εισήχθη ήδη πριν 50 χρόνια.¹⁸ Παρόλ' αυτά, δεν έχει υπάρξει ακόμη πλήρης συναίνεση σχετικά με τον ακριβή ορισμό της TRD,^{13,19–22} ενώ συνεχείς μελέτες επικεντρώνονται στη διευκρίνιση και τη διατύπωση ενός σαφούς ορισμού.^{20–22} Για παράδειγμα, μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση ανέφερε άνω των 150 διαφορετικών ορισμών στη βιβλιογραφία.²² Ο πιο

αποδεκτός ερευνητικός και κλινικός ορισμός της TRD όμως, αναφέρεται σε ανεπαρκή ανταπόκριση σε δύο ή περισσότερες αντικαταθλιπτικές φαρμακευτικές αγωγές, ικανοποιητικών δόσεων και διάρκειας στο τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο.^{19–22} Παρομοίως, στις περισσότερες real-world μελέτες, οι ασθενείς θεωρήθηκαν ανθεκτικοί στη θεραπεία όταν δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε τουλάχιστον δύο τύπους αντικαταθλιπτικών, γεγονός που συνάδει με τον πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο ορισμό της TRD στην κλινική έρευνα.²³ Άλλες μελέτες όμως, χρησιμοποίησαν και διαφορετικά κριτήρια, όπως η ανθεκτικότητα σε τουλάχιστον τρία ψυχοτρόπα φάρμακα, η ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη, αλλά και ορισμούς βασισμένους σε διάφορα βαθμολογικά κριτήρια ψυχομετρικών εργαλείων.

Παράλληλα με τον προβληματικό ορισμό της και την κλινική της ποικιλομορφία, η ελλιπής και ακόμη και σήμερα μη βασισμένη σε επαρκή ερευνητικά στοιχεία αντιμετώπιση της TRD εξακολουθεί να αντικατοπτρίζει σημαντικά κενά στην επιστημονική κατανόηση της νόσου.²⁴ Ακόμη και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες είναι αρκετά ασαφείς αναφορικά με την καταλληλότερη για κάθε συγκεκριμένο ασθενή, θεραπευτική στρατηγική σε κάθε συγκεκριμένο βήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου,²⁵ ενώ η αντιμετώπιση των ασθενών με TRD βασίζεται συνήθως σε κλινική εμπειρία.²⁶ Στρατηγικές τιτλοποίησης, αλλαγής και συνδυασμού της φαρμακευτικής αγωγής με επιπλέον αντικαταθλιπτικές ουσίες ή σκευάσματα άλλων κατηγοριών (π.χ. σταθεροποιητές διάθεσης, αντιψυχωτικά, κ.ά.) χρησιμοποιούνται συχνά, εντούτοις με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κάθε επιπλέον βήμα του θεραπευτικού αλγορίθμου.^{12,25,27} Η ψυχοκοινωνική και εργασιακή λειτουργικότητα μπορεί να παραμείνει σημαντικά μειωμένη παρά τη συμπτωματική βελτίωση, ενώ ενδέχεται να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. αύξηση βάρους, σεξουαλική δυσλειτουργία, γαστρεντερικές διαταραχές), ενισχύοντας τα ποσοστά πλημμελούς συμμόρφωσης στην αγωγή.^{25,28}

Ως εκ τούτου, προκύπτει ως αδήριτη κλινική ανάγκη η ανάπτυξη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών ανταπόκρισης στη θεραπεία ώστε να σχεδιαστούν εξατομικευμένες θεραπευτικές στρατηγικές με στοχευμένη, καλύτερη και γρηγορότερη αποτελεσματικότητα στην TRD. Δεκαετίες ερευνητικής προσπάθειας σε αυτήν την κατεύθυνση έχουν θέσει ικανοποιητικές βάσεις για την επίτευξη αυτού του στόχου.^{29–31} Ωστόσο, εκτός από ορισμένους γενικότερους αρνητικούς κλινικούς και ψυχοκοινωνικούς προγνωστικούς παράγοντες μη ανταπόκρισης,³² υπάρχει ακόμη μία σαφής έλλειψη αντικειμενικών, εξατομικευμένων και κλινικά εφαρμόσιμων βιοδεικτών ικανών να διακρίνουν υποομάδες καταθλιπτικών ασθενών με TRD και διαφορετική ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία στην καθημερινή κλινική πράξη.^{29,33}

Η έλλειψη αυτή αντικατοπτρίζεται και στο γεγονός πως έως σήμερα κανένας βιοδείκτης δεν έχει χρησιμοποιηθεί για τον ορισμό της TRD.¹⁹

Βιοδείκτες στην ψυχιατρική

Ως βιοδείκτης ορίζεται μία βιολογική παράμετρος που μπορεί να μετρηθεί και να αξιολογηθεί αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθοφυσιολογικών αποκλίσεων ή ανταπόκρισης σε θεραπεία.³⁴ Παρά την αυξανόμενη έρευνα με βιοδείκτες στην ψυχιατρική, λίγοι έχουν παγιωθεί στην κλινική πράξη και πολλά ευρήματα παραμένουν ανεπιβεβαίωτα.^{35,36} Οι περισσότεροι από τους ερευνώμενους βιοδείκτες είναι λειτουργικοί, δηλαδή παράμετροι που διαφοροποιούνται στην πορεία της θεραπείας. Ιδιαίτερα σημαντικοί κλινικά όμως είναι κυρίως ειδικοί προγνωστικοί βιοδείκτες, των οποίων τα επίπεδα αναφοράς παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το αν ένας ασθενής θα ανταποκριθεί ή όχι στη θεραπεία.³⁷ Οι προγνωστικοί βιοδείκτες είναι κλινικά σημαντικοί, καθώς αποτελούν προϋπόθεση για τη βελτίωση της εξατομικευμένης θεραπείας των ασθενών.

Συγκρίνοντας όλους τους πιθανούς βιοδείκτες (απεικονιστικοί, ιστολογικοί, φυσιολογικοί, περιφερικοί, κ.ά.), οι περιφερικοί βιοδείκτες (αίμα, σιάλος, ούρα, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, τρίχες) αντιπροσωπεύουν τους πιο προσιτούς, δεδομένης της καταλληλότητας και της ευκολίας συλλογής τους στην κλινική πράξη.³⁸ Επιπλέον, δείγματα περιφερικού υλικού (π.χ. αίματος) επιτρέπουν την ταυτόχρονη διερεύνηση πολλών διαφορετικών βιοδεικτών (π.χ. μοριακοί, ενδοκρινικοί, βιοχημικοί/μεταβολικοί, κυτταρολογικοί, ανοσολογικοί, γενετικοί και επιγενετικοί), παρέχουν υψηλές συγκεντρώσεις και ποιότητα γενετικού και επιγενετικού υλικού, ενώ τα κυτταρικά συστατικά του περιφερικού αίματος (όπως λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα και λευκοκύτταρα) είναι κατάλληλα για μελέτες λειτουργικών βιοδεικτών.^{30,31}

Σε ασθενείς με MKΔ, πλήθος μελετών έχουν αναδείξει μοριακές, ενδοκρινικές και λειτουργικές αλλαγές τόσο στο κεντρικό νευρικό σύστημα όσο και στην περιφέρεια, συμπεριλαμβανομένων μεταβολών στη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων, στο αυτόνομο νευρικό σύστημα, στο μεταβολικό και στο ανοσοποιητικό σύστημα.³⁰ Σε αυτούς τους τομείς επικεντρώνεται και η πλειονότητα των έως τώρα εκαντοντάδων κλινικών μελετών για περιφερικούς βιοδείκτες στη MKΔ γενικότερα και για βιοδείκτες ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτική θεραπεία ειδικότερα.³⁹ Παρόλ' αυτά, αντίστοιχες ερευνητικές μελέτες βιοδεικτών με προγνωστική σημασία στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD παρουσιάζουν πολλές πρακτικές, κλινικές και ερευνητικές δυσκολίες.

Το παρόν άρθρο επικεντρώνεται στην παράθεση και συζήτηση πορισμάτων των λιγοστών κλινικών επιστημονικών ερευνών που αφορούν στη μελέτη προγνωστικών περιφερικών βιοδεικτών στο αίμα (με εξαίρεση επιγενετικών και γενετικών βιοδεικτών) αναφορικά με την ανταπόκριση σε φαρμακευτική, νευροδιεγερτική ή συμπεριφορική θεραπεία ασθενών με TRD.

Περιφερικοί προγνωστικοί βιοδείκτες στη θεραπεία της TRD

Ανοσολογικοί και φλεγμονώδεις βιοδείκτες

Η «ανοσολογική υπόθεση» της MKΔ, προτείνει μία στενή σχέση μεταξύ της δυσλειτουργίας του ανοσιακού συστήματος και της MKΔ, ενώ πληθώρα ερευνητικών δεδομένων καταδεικνύουν έναν προεξάρχοντα ρόλο σε προφλεγμονώδεις μηχανισμούς.⁴⁰⁻⁴² Ανοσολογικοί βιοδείκτες και βιοδείκτες φλεγμονής έχουν μελετηθεί σε σχετικά μεγάλο βαθμό αναφορικά με την πιθανότητα ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή. Για παράδειγμα, αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν αναδείξει επανειλημμένα τα περιφερικά επίπεδα των TNF-α, IL-6, IL-1β, BDNF, IL-8 και CRP στον ορό αίματος, ως έγκυρους βιοδείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία της MKΔ.^{43,44} Ειδικότερα, υψηλότερα αρχικά επίπεδα TNF-α, IL-6, BDNF, IL-1β και CRP, όπως και χαμηλότερα επίπεδα IL-8 στο αίμα, έχουν συσχετιστεί με μειωμένη ανταπόκριση σε φαρμακοθεραπεία σε ασθενείς με MKΔ, αν και υπάρχουν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα αυτά.^{30,36,37,39,43-45} Σε ασθενείς με TRD, οι έρυνες ανταπόκρισης σε θεραπεία σε σχέση με ανοσολογικούς και φλεγμονώδεις βιοδείκτες είναι αναλογικά λίγες σε αριθμό.

α. IL-1β

Σε μια ανοικτή μελέτη έγχυσης κεταμίνης με δείγμα 16 ασθενών με TRD, οι Yang et al διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς της IL-1β ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους ασθενείς.⁴⁶ Ανέφεραν επίσης σημαντική μείωση των επιπέδων της IL-1β στα 230 λεπτά και 1 ημέρα μετά την έγχυση κεταμίνης στην ομάδα των ανταποκρινόμενων, αλλά όχι στην ομάδα των μη ανταποκρινόμενων. Αντιθέτως, σε μελέτη 33 ασθενών με TRD, οι Kiraly et al δεν διαπίστωσαν συσχέτιση μεταξύ των τιμών αναφοράς της IL-1β και της μεταβολής της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μετά τη θεραπεία με κεταμίνη, υποδεικνύοντας ότι η τιμή αναφοράς της IL-1β δεν έχει προγνωστική σημασία για την ανταπόκριση στη θεραπεία.⁴⁷ Παρομοίως, οι Kruse et al διαπίστωσαν ότι η τιμή αναφοράς της IL-1β δεν σχετίζεται με την ανταπόκριση σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε δείγμα 29 ασθενών με TRD.⁴⁸

β. IL-6

Η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al υπογράμμισε την προβλεπτική αξία υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς IL-6 στην ανταπόκριση σε θεραπεία ασθενών με TRD, ενώ μία έρευνα έδειξε χειρότερη έκβαση στη θεραπεία σε ασθενείς με υψηλότερη IL-6 στον ορό.⁴⁹ Οι Chen et al κατέδειξαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα αναφοράς της IL-6 σχετίζονταν σημαντικά με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία σε ομάδα έγχυσης κεταμίνης 0,5 mg/kg, αλλά όχι σε ομάδα κεταμίνης 0,2 mg/kg και εικονικού φαρμάκου.⁵⁰ Οι Kruse et al ανέφεραν ότι τα υψηλότερα επίπεδα IL-6 πριν την έναρξη της θεραπείας με ηλεκτροσπασμοθεραπεία προέβλεπαν χαμηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα αξιολόγησης της κατάθλιψης Montgomery Åsberg (MADRS) μετά το πέρας του κύκλου θεραπείας, στην υποομάδα των γυναικών, αλλά όχι στην υποομάδα των ανδρών.⁴⁸ Επίσης, οι Yang et al διαπίστωσαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα αναφοράς IL-6 στους ανταποκρινόμενους στην έγχυση κεταμίνης σε σύγκριση με την ομάδα των μη ανταποκρινόμενων.⁴⁶ Αντιθέτως, οι Kagawa et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα της IL-6 δεν συσχετίζονταν σημαντικά με την κλινική ανταπόκριση 46 ασθενών με TRD σε μία μελέτη με φαρμακευτική ενίσχυση με λαμοτριγίνη, ενώ δεν υπήρξε προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επιπέδων της IL-6 με την ανταπόκριση στη θεραπεία.⁵¹ Επιπλέον, δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής των επιπέδων της IL-6 και της βελτίωσης της βαθμολογίας MADRS. Οι Allen et al επίσης δεν διαπίστωσαν σημαντική προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επιπέδων IL-6 με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη ή ηλεκτροσπασμοθεραπεία ασθενών με TRD (συσχέτιση μεταξύ της μεγαλύτερης μείωσης καταθλιπτικών συμπτωμάτων και υψηλότερης αρχικής IL-6 βρέθηκε μόνο στις 24 ώρες μετά την πρώτη έγχυση κεταμίνης).⁵² Παρομοίως, οι Kiraly et al δεν διαπίστωσαν προγνωστική σημασία των επιπέδων αναφοράς της IL-6 για την ανταπόκριση ασθενών με TRD στη θεραπεία με κεταμίνη,⁴⁷ ενώ οι Kranaster et al έδειξαν επίσης έλλειψη προγνωστικής αξίας της αρχικής IL-6 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό αλλά και στον ορό 12 ασθενών με TRD αναφορικά με τη μείωση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια ηλεκτροσπασμοθεραπείας.⁵³ Τέλος, οι Yoshimura et al διαπίστωσαν ότι τα αρχικά επίπεδα αναφοράς της IL-6 στο αίμα δεν είχαν προγνωστική συσχέτιση με την ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με SSRIs/SNRIs,⁵⁴ ενώ στην έρευνα των Strawbridge et al που μελέτησε την ανταπόκριση 63 ασθενών με TRD υπό θεραπεία με SSRI σε επιπρόσθετη θεραπεία 3 εβδομάδων με μεθυραπόνη, βρέθηκε ακόμη συσχέτιση μεταξύ χειρότερης ανταπόκρισης σε θεραπεία και υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς IL-6, αλλά όχι του TNFα, της IL-10 και της CRP.⁵⁵

γ. IL-8

Οι Allen et al διαπίστωσαν ότι υψηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς IL-8 σχετίζονταν με μείωση της σοβαρότητας της κατάθλιψης μετά από την τρίτη έγχυση κεταμίνης σε ασθενείς με TRD, αλλά όχι σε άλλα χρονικά σημεία παρακολούθησης.⁵² Δύο άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν προγνωστικές συσχετίσεις των αρχικών επιπέδων IL-8 με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη και ηλεκτροσπασμοθεραπεία.^{47,48}

δ. IL-10

Δύο μελέτες διερεύνησαν την προγνωστική αξία της IL-10, και οι δύο από τις οποίες δεν διαπίστωσαν προγνωστική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αναφοράς της IL-10 και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη ασθενών με TRD.^{47,52}

ε. IFN-γ

Δύο μελέτες που διερεύνησαν την ιντερφερόνη-γ (IFN-γ) δεν διαπίστωσαν συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων IFN-γ και της ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη ασθενών με TRD.^{47,52} Επίσης, ούτε η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al δεν βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν την προβλεπτική αξία της IF-γ στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD.⁴⁹

στ. TNF-α

Σε μελέτη των Raison et al διαπιστώθηκε ότι υψηλότερα επίπεδα TNF-α στην αρχική μέτρηση προέβλεπαν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με το λειτουργικό ανταγωνιστή του TNF-α infliximab σε 30 καταθλιπτικούς ασθενείς με μέτρια ανθεκτικότητα σε θεραπεία.⁵⁶ Άλλες μελέτες δεν διαπίστωσαν παρόμοιες προγνωστικές συσχετίσεις. Για παράδειγμα, οι Chen et al (2018) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα TNF-α δεν ήταν προγνωστικά για την έκβαση της θεραπείας σε δύο διαφορετικές δοσολογίες κεταμίνης σε 47 ασθενείς με TRD,⁵⁰ ενώ και οι Yoshimura et al (2009) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς TNF-α δεν ήταν προγνωστικά για την ανταπόκριση στη θεραπεία με SSRIs/SNRIs σε 20 ασθενείς με TRD.⁵⁴ Οι Yang et al (2015) διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα αναφοράς TNF-α δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών που ανταποκρίθηκαν και αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν σε μια ανοικτή μελέτη έγχυσης κεταμίνης με δείγμα 16 ασθενών με TRD,⁴⁶ ενώ οι Kruse et al και Kiraly et al δεν διαπίστωσαν καμία συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων αναφοράς TNF-α και της ανταπόκρισης σε θεραπεία με κεταμίνη και ηλεκτροσπασμοθεραπεία αντίστοιχα.^{47,48} Τέλος, και η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al δεν βρήκε στοιχεία που να υποστηρίζουν την προβλεπτική αξία του TNF-α στην κλινική ανταπόκριση ασθενών με TRD.⁴⁹

ζ. CRP

Η συστηματική ανασκόπηση των Yang et al κατέληξε σε κλινικά σημαντική την προβλεπτική αξία υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς CRP στην ανταπόκριση σε θεραπεία ασθενών με TRD.⁴⁹ Στη μελέτη των Raison et al (2013) διαπιστώθηκε ότι αρχικές τιμές της hsCRP >5 mg/L προέβλεπαν μεγαλύτερη μείωση των βαθμολογιών της κλίμακας αξιολόγησης της κατάθλιψης Hamilton (HAM-D)-17 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με infliximab σε 30 καταθλιπτικούς ασθενείς με μέτρια ανθεκτικότητα σε θεραπεία.⁵⁶ Οι Parakostas et al παρατήρησαν ότι η μείωση της βαθμολογίας της κλίμακας HAM-D-17 σε ασθενείς με ανθεκτική σε SSRIs κατάθλιψη ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με υψηλότερα επίπεδα hsCRP σε επιπρόσθετη θεραπεία με L-μεθυλοφολικό.⁵⁷ Οι Kruse et al έδειξαν ότι η CRP αναφοράς δεν σχετιζόταν με τις μεταβολές των βαθμολογιών MADRS σε ασθενείς με TRD, αλλά συσχετίστηκε σημαντικά με τις τελικές βαθμολογίες στο τέλος περιόδου παρακολούθησης στον γυναικείο υποπληθυσμό της μελέτης.⁴⁸ Τέλος, οι Chen et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα αναφοράς της CRP δεν ήταν προγνωστικά για την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη σε ασθενείς με TRD.⁵⁰

BDNF και άλλοι αυξητικοί παράγοντες

Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), έχουν διερευνηθεί συχνά ως βιοδείκτες της ανταπόκρισης στη θεραπεία της κατάθλιψης και έχουν εμπλακεί στον μηχανισμό δράσης της κεταμίνης.^{58,59} Επιπροσθέτως, ο BDNF φέρεται να παίζει και σημαντικό ρόλο στη νευροανοσολογική απορρύθμιση και στη φλεγμονώδη παθοφυσιολογία της ΜΚΔ.^{60,61} Παρόλ' αυτά, μελέτες έως τώρα δεν κατάφεραν να προσφέρουν απτά αποτελέσματα αναφορικά με τον BDNF, καθώς μόνο ελάχιστες έρευνες έχουν καταφέρει να δείξουν κάποιον συσχετισμό μεταξύ του BDNF και της ανταπόκρισης σε θεραπεία στην TRD. Οι Riccinni et al σε μία άλλη έρευνα ανταπόκρισης σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε 18 ασθενείς με TRD, έδειξαν ότι τα αρχικά επίπεδα BDNF στους ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στην ηλεκτροσπασμοθεραπεία ήταν υψηλότερα από τα επίπεδα των μη ανταποκρινόμενων στη θεραπεία ασθενών.⁶² Αντίθετα, σε μία έρευνα ανταπόκρισης 55 ασθενών με TRD σε επιπρόσθετη θεραπεία με ριλουζόλη ή εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στη ριλουζόλη είχαν χαμηλότερα αρχικά επίπεδα BDNF σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς, αν και η στατιστική σημαντικότητα έμεινε σε επίπεδο trend.⁶³ Επίσης, στην έρευνα των Cheng et al που μελέτησε την ανταπόκριση ασθενών με TRD σε θεραπεία με επαναληπτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισ-

μό, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης σε θεραπεία και του πολυμορφισμού Val66Met του BDNF.⁶⁴

Αντιθέτως, οι περισσότερες έρευνες κατέγραψαν αρνητικά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε μία μελέτη των Haile et al σε 22 ασθενείς με TRD, ενώ η θεραπεία με κεταμίνη αύξησε σημαντικά τα επίπεδα BDNF στο πλάσμα σε ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία και οι βαθμολογίες της κλίμακας αξιολόγησης κατάθλιψης Montgomery-Åsberg (MADRS) συσχετίστηκαν αρνητικά με το BDNF, τα αποτελέσματα σε σχέση με την πιθανή προβλεπτική συσχέτιση των αρχικών τιμών αναφοράς του BDNF και την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη ήταν αρνητικά.⁶⁵ Σε μία άλλη έρευνα σε 74 ασθενείς με TRD, οι Maffioletti et al ερεύνησαν τα αρχικά επίπεδα του BDNF στον ορό και τον πολυμορφισμό Val66Met σε σχέση με την πρόβλεψη της ανταπόκρισης σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία.⁶⁶ Στην έρευνα αυτή, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις συγκεντρώσεις αναφοράς BDNF στους ανταποκρινόμενους έναντι των μη ανταποκρινόμενων, ούτε εντοπίστηκε συσχέτιση του πολυμορφισμού Val66Met με την ανταπόκριση σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Παρομοίως, σε μία μελέτη ανταπόκρισης σε φαρμακευτική ενίσχυση με λαμοτριγίνη 46 ασθενών με TRD, οι Kagawa et al ανέφεραν ότι τα αρχικά επίπεδα του BDNF δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ατόμων που ανταποκρίθηκαν και των ατόμων που δεν ανταποκρίθηκαν στη λαμοτριγίνη, και δεν υπήρξε προγνωστική συσχέτιση των αρχικών επιπέδων του BDNF με την ανταπόκριση στη θεραπεία.⁵¹ Επιπλέον, δεν διαπίστωσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μεταβολής των επιπέδων του BDNF και της βελτίωσης της βαθμολογίας MADRS, ενώ στην έρευνα των Huang et al που μελέτησε την ανταπόκριση 30 ασθενών με TRD σε ηλεκτροσπασμοθεραπεία σε συνδυασμό με αναισθησία με κεταμίνη και προποφόλη, παρομοίως δεν βρέθηκε συσχέτιση των αρχικών επιπέδων αναφοράς του BDNF στον ορό των ασθενών με την ανταπόκριση στη θεραπεία.⁶⁷ Τέλος, οι Allen et al επίσης δεν κατάφεραν να δείξουν συσχέτιση μεταξύ αρχικών επιπέδων αναφοράς του BDNF και ανταπόκριση στη θεραπεία ηλεκτροσπασμοθεραπείας ή έκχυσης κεταμίνης σε δείγμα 35 ασθενών με TRD.⁶⁸

Άλλες μελέτες όμως, κατάφεραν να δείξουν θετικό συσχετισμό μεταξύ ανταπόκρισης στη θεραπεία της TRD και άλλων αυξητικών παραγόντων. Για παράδειγμα, σε 36 ασθενείς με TRD, οι Pisoni et al έδειξαν ότι από όλους τους αυξητικούς παράγοντες που μελετήθηκαν (BDNF, VEGF, AP-1, κ.ά.), μόνο ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας-C (VEGF-C) έδειξε προγνωστική σχέση με την ανταπόκριση σε θεραπεία, με χαμηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς του προ θεραπείας στο πλάσμα να σχετίζονται με καλύτερη ανταπόκριση σε αντικαταθλιπτική θεραπεία.⁶⁹ Σε μία άλλη έρευνα ανταπόκρισης

σε διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό 15 ασθενών με TRD των Fukuda et al, οι αρχικές συγκεντρώσεις VEGF ήταν υψηλότερες στον ορό ασθενών που έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία, ενώ η ποσοστιαία μεταβολή των επιπέδων του VEGF έδειξαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη μεταβολή στα ψυχομετρικά επίπεδα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.⁷⁰ Τέλος, σε 33 ασθενείς με TRD, οι Kiraly et al έδειξαν ότι, αν και οι ασθενείς με TRD παρουσιάζουν ένα μοναδικό μοτίβο αυξημένων τιμών πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών, μόνο τα χαμηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGF-2) προ θεραπείας στο πλάσμα προέβλεπαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη, ενώ το υπόλοιπο πλήθος των διερευνώμενων κυτταροκινών δεν έδειξε καμία προβλεπτική συσχέτιση με την ανταπόκριση σε θεραπεία.⁴⁷

Ενδοκρινικοί βιοδείκτες

Παθοφυσιολογικά, η ΜΚΔ θεωρείται διαταραχή σχετιζόμενη με το στρες με ξεχωριστό νευροενδοκρινικό προφίλ,⁷¹ που παρουσιάζει ιδίως μεταβολές στη φυσιολογική λειτουργία του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (ΥΥΕ).^{2,72} Μεταξύ των πιο σταθερών και ισχυρών ευρημάτων συγκαταλέγονται η υπερδραστηριότητα του άξονα ΥΥΕ με σταθερά υψηλότερα επίπεδα κορτιζόλης (CORT), αυξημένη δραστηριότητα της κορτικοεκλυτίνης (CRH) και της αδρενοκορτικοτρόπου ορμόνης (ACTH), η εξασθενημένη ανταπόκριση κορτιζόλης αφύπνισης και η μειωμένη ευαισθησία των υποδοχέων γλυκοκορτικοειδών.⁷³ Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η αντικαταθλιπτική θεραπεία που οδηγεί σε ύφεση της καταθλιπτικής ψυχοπαθολογίας σχετίζεται με την ομαλοποίηση της μεταβαλλόμενης λειτουργίας του νευροενδοκρινικού συστήματος στρες.⁷³ Εκτός από τα αρχικά επίπεδα αναφοράς των ενδοκρινικών παραγόντων του άξονα ΥΥΕ, η χρήση νευροενδοκρινικών δοκιμασιών πρόκλησης που καταστέλλουν ή διεγείρουν τη λειτουργία του άξονα ΥΥΕ, έχουν χρησιμοποιηθεί πολύ συχνά για τη δυναμική μελέτη των ορμονών CORT, CRH και ACTH όσον αφορά στην πιθανή προγνωστική τους εγκυρότητα σε σχέση με την αντικαταθλιπτική ανταπόκριση.⁷³ Παρόλ' αυτά, στην TRD οι μελέτες που ερεύνησαν τη λειτουργία και ανταποκρισιμότητα του άξονα ΥΥΕ είναι αναλογικά πολύ λίγες.

Για παράδειγμα, η μελέτη των Markorouli et al μετρήσε την CORT, τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και την αναλογία τους σε 28 ασθενείς με TRD και συσχέτισε τις μετρήσεις με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.⁷⁴ Ενώ τα επίπεδα CORT μειώθηκαν μετά τη θεραπεία, δεν προέκυψε συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CORT και της έκβασης της θεραπείας. Αντίθετα, οι ανταποκρινόμενοι στη θεραπεία είχαν σημαντικά χαμηλότερη DHEA κατά την εισαγωγή και υψηλότερη αναλογία CORT/DHEA τόσο

κατά την εισαγωγή όσο και κατά το εξιτήριο, σε σχέση με τους μη ανταποκρινόμενους στη θεραπεία ασθενείς. Καθώς η αναλογία CORT/DHEA παρέμεινε ίδια μετά την ανταπόκριση και ταυτόχρονα έμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια των ημερήσιων μετρήσεων, ο λόγος των δύο ορμονών θα μπορούσε να αντιπροσωπεύει έναν βιολογικό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στην TRD. Σε μία άλλη έρευνα, οι Dinan et al μελέτησαν την ανταπόκριση 10 ασθενών με ανθεκτική σε SSRIs θεραπεία, και κατάφεραν να δείξουν πως υψηλότερα αρχικά επίπεδα αναφοράς CORT στο αίμα προέβλεψαν ανταπόκριση σε επιπρόσθετη θεραπεία με δεξαμεθαζόνη.⁷⁵ Αντίθετα, σε μία μελέτη ανταπόκρισης σε θεραπεία στέρησης ύπνου ή μετατόπισης φάσης ύπνου σε 21 ασθενείς με TRD (μονοπολική και διπολική), οι Kurczewska et al παρατήρησαν πως σε ασθενείς που έδειξαν ανταπόκριση στη θεραπεία, τα αρχικά επίπεδα CORT ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με τους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν.⁷⁶

Μεταβολικοί βιοδείκτες

α. Αδιποκίνες

Οι αδιποκίνες είναι κυτταροκίνες του λιπώδους ιστού με ορμονική δράση (π.χ. αδιπονεκτίνη, λεπτίνη, ρεζιστίνη) και θεωρείται ότι συμμετέχουν στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που συνδέουν την παχυσαρκία με τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Σε 8 ασθενείς με TRD, οι Machado-Vieira et al έδειξαν ότι, εκτός από την προγνωστική σημασία του δείκτη μάζας σώματος αναφορικά με την ανταπόκριση ασθενών με TRD σε κεταμίνη, χαμηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις αδιπονεκτίνης στο πλάσμα προέβλεψαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη.⁷⁷

β. Λιπιδαιμικοί παράγοντες

Στην έρευνα των Bekhbat et al που μελέτησε την ανταπόκριση 26 ασθενών με TRD σε θεραπεία με infliximab, βρέθηκε πως αρχικά επίπεδα αναφοράς χολεστερόλης, LDL και non-HDL στο αίμα ήταν υψηλότερα σε ασθενείς με ανταπόκριση στη θεραπεία, και επίσης επέδειξαν σημαντική μείωση στην πορεία της θεραπείας σε ασθενείς με υψηλή αρχική CRP.⁷⁸ Αντιθέτως, σε μία έρευνα των Parakostas et al, αρχικά επίπεδα χολεστερόλης υψηλότερα από 200 mg/dL στο αίμα ασθενών με TRD, προέβλεψαν χειρότερη ανταπόκριση σε επιπρόσθετη θεραπεία με νορτριπτυλίνη.⁷⁹

Άλλοι βιοδείκτες

α. Πρωτεΐνη p11

Η πρωτεΐνη p11 έχει εμπλακεί στον μηχανισμό δράσης της κεταμίνης και έχει προταθεί ως βιοδείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία με άλλα αντικαταθλιπτικά. Σε

μία μελέτη των Veldman et al διερευνήθηκε η επίδραση της κεταμίνης στην περιφερική p11 και ο πιθανός ρόλος της p11 ως προγνωστικός βιοδείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία με κεταμίνη σε 30 ασθενείς με ανθεκτική σε αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως υψηλότερα επίπεδα αναφοράς της πρωτεΐνης p11 στα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα στην περιφέρεια συσχετίστηκαν σημαντικά με την ανταπόκριση στη θεραπεία με κεταμίνη.⁸⁰

β. D-σερίνη

Η D-σερίνη είναι ένας ενδογενής συναγωνιστής του υποδοχέα NMDA με ειδική συγγένεια με τη θέση γλυκίνης, που παίζει βασικό ρόλο στη NMDA νευροδιαβίβαση και νευροπλαστικότητα. Σε 21 ασθενείς με TRD, οι Moaddel et al έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις αναφοράς D-σερίνης στο πλάσμα υπό κεταμίνη ήταν πολύ χαμηλότερες στους ανταποκρινόμενους σε σύγκριση με τους μη ανταποκρινόμενους, ενώ χαμηλότερες αρχικές συγκεντρώσεις D-σερίνης στο πλάσμα προέβλεπαν αντικαταθλιπτική ανταπόκριση στην κεταμίνη, με τη D-σερίνη αναφοράς να εξηγεί το 60% της διακύμανσης της κλινικής απόκρισης.⁸¹

γ. Παράγοντες οξειδωτικού στρες

Αύξηση των παραγόντων οξειδωτικού στρες φέρονται να παίζουν καταλυτικό ρόλο στη φλεγμονώδη αιτιοπαθολογία της ΜΚΔ.⁸² Στην έρευνα των Stirton et al που μελέτησε την ανταπόκριση 48 ασθενών με TRD σε θεραπεία με επαναληπτικό διακρανιακό μαγνητικό ερεθισμό, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ της ανταπόκρισης σε θεραπεία και υψηλότερων αρχικών επιπέδων αναφοράς οξειδωμένης φωσφατιδυλχολίνης στο πλάσμα, αλλά όχι οξυλιπινών.⁸³

Συζήτηση

Η ΜΚΔ είναι ίσως η πιο σημαντική ψυχική ασθένεια της εποχής μας. Αν και διαφορετικές φαρμακολογικές θεραπείες είναι διαθέσιμες, εξακολουθεί να υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση όσον αφορά στην ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία, με επείγουσα ανάγκη αναγνώρισης βιοδεικτών που δύνανται να προβλέψουν το ιδανικό φάρμακο για κάθε ασθενή. Ωστόσο, δεν υπάρχει ακόμη κανένας συγκεκριμένος βιοδείκτης, ο οποίος να χρησιμοποιείται επισήμως και με επαρκή δεδομένα στη συνήθη κλινική πρακτική. Η δυσκολία αυτή διαφαίνεται ακόμη μεγαλύτερη αναφορικά με την ανταπόκριση σε θεραπεία στην TRD και αποδεικνύεται από την παράθεση των αποτελεσμάτων όλων των κλινικών μελετών βιοδεικτών ανταπόκρισης στο άρθρο αυτό.

Αν και υπάρχουν κάποιες ενδείξεις για τη χρησιμότητα κάποιων βιοδεικτών στην πρόγνωση της ανταπόκρισης ασθενών με TRD στην εκάστοτε θεραπεία (π.χ. IL-6, CRP, BDNF), τα περισσότερα αποτελέσματα είτε είναι μεμο-

νωμένα είτε αντικρουόμενα από άλλες μελέτες. Σίγουρα, παράγοντες που συνεισφέρουν σε αυτήν την ερευνητική εικόνα είναι πολλοί, όπως η έλλειψη καθιερωμένων θεραπευτικών αλγορίθμων, η ποικιλία του σχεδιασμού των μελετών και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων, ο μη ενιαία αποδεκτός ορισμός της TRD που χρησιμοποιείται από τις διάφορες μελέτες, αλλά και ο μικρός αριθμός των ασθενών με TRD που συμπεριλαμβάνονται σε αυτές.

Αλλά ένας ακόμη πολύ σημαντικός παράγοντας που περιπλέκει την ερευνητική κατανόηση και κλινική αντιμετώπιση της TRD είναι το γεγονός πως η κατάθλιψη συνιστά μια σημαντικά ετερογενή ομάδα διαταραχών, για την οποία μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κλινικά καθιερωμένη διαγνωστική δοκιμασία ικανή να καθορίσει παθοφυσιολογικούς υποφαινότυπους. Η χρήση, λοιπόν, συγκεκριμένων προγνωστικών βιοδεικτών για την ανταπόκριση στη θεραπεία της TRD, θα πρέπει να συνάδει και με τους εκάστοτε παθοφυσιολογικούς φαινοτύπους στους οποίους και εμπλέκονται.⁸⁴ Για παράδειγμα, από την ανασκόπηση των παραπάνω μελετών, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι σε μελέτες με αντιφλεγμονώδεις παράγοντες (π.χ. infliximab, L-μεθυλοφολικό οξύ, κ.ά.), τα υψηλότερα επίπεδα φλεγμονωδών δεικτών πράγματι συχνά προέβλεπαν την ανταπόκριση σε θεραπεία της TRD. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες με παράγοντες χωρίς αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, όπως η λαμοτριγίνη,⁵¹ η ερυθροποιητίνη⁸⁵ και οι SSRI/SNRIs, δεν βρέθηκε καμία σχέση μεταξύ των επιπέδων των φλεγμονωδών δεικτών και των αποτελεσμάτων της θεραπείας της TRD, εκτός από μία μελέτη όπου η IL-6 βρέθηκε να σχετίζεται με χειρότερη έκβαση υπό θεραπεία με SSRI/SNRIs.⁵⁴ Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν, για παράδειγμα, πως η μελέτη φλεγμονωδών βιοδεικτών μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμο εργαλείο για τη βελτίωση της διάγνωσης και της ανίχνευσης της ανθεκτικότητας στη θεραπεία, όπως και για τη στόχευση της φλεγμονής στον φλεγμονώδη υποφαινότυπο της TRD και επιπρόσθετα μπορεί να προσφέρει έναν πιθανό στόχο για την ανάπτυξη νέων στρατηγικών παρέμβασης.^{43,49}

Συμπεράσματα

Η αναποτελεσματική θεραπεία της ΜΚΔ απαιτεί μία άμεση βελτίωση της θεραπευτικής προσέγγισης με την καθιέρωση κλινικά χρήσιμων και εύκολα προσβάσιμων προγνωστικών βιοδεικτών ανταπόκρισης με υψηλή ακρίβεια.^{36,37} Η ανακάλυψη νέων και ο καλύτερος κλινικός χαρακτηρισμός γνωστών βιοδεικτών στη ΜΚΔ και την TRD θα μπορούσε να βοηθήσει: (i) στην καλύτερη σταδιοποίηση της διαταραχής, (ii) στην καλύτερη αναγνώριση παθοφυσιολογικών υποφαινοτύπων της ΜΚΔ, (iii) στην ανάπτυξη εξατομικευμένων φαρμακευτικών αλγορίθμων για συγκεκριμένες υποκατηγορίες ασθενών, (iv) στη

βελτίωση της ταχύτητας δράσης και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, και τελικά σε υψηλότερα ποσοστά σταθερής ύφεσης, (v) στην ανακάλυψη καινούργιων φαρμακοδυναμικών στόχων για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων ακριβείας και, τέλος, (vi) στην ελαχιστοποίηση των επιβλαβών ανεπιθύμητων ενεργειών.^{31,45} Δεδομένου ότι ο αριθμός των συμμετεχόντων στις έως τώρα μελέτες ήταν συνήθως μικρός, θα χρειαστούν μεγαλύτερες, προοπτικές δοκιμασίες, οι οποίες θα έχουν τη δυνατότητα να

διερευνήσουν το προγνωστικό δυναμικό σε πολλαπλές υποομάδες ασθενών. Επιπλέον, οι βιοδείκτες αυτοί θα πρέπει πιθανότατα να συνδυαστούν με γενετικούς, ψυχοπαθολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, ώστε να χρησιμεύσουν ως ευαίσθητοι και ειδικοί βιοδείκτες, οι οποίοι να μπορούν να χρησιμοποιηθούν και για τον βιολογικό και μοριακό χαρακτηρισμό της αντίστασης σε θεραπεία υποφαινοτύπων της TRD και, εν γένει, στον καλύτερο ορισμό της ασθένειας αυτής.¹⁹

Βιβλιογραφία

- Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851–858, doi: S0140-6736(07)61415-9
- Otte C, Gold SM, Penninx BW, Pariante CM, Etkin A, Fava M et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers* 2016, 2:16065, doi: 10.1038/nrdp.2016.65
- Friedrich MJ. Depression Is the Leading Cause of Disability Around the World. *JAMA* 2017, 317:1517, doi: 10.1001/jama.2017.3826
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013, doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Turecki G, Brent DA, Gunnell D, O'Connor RC, Oquendo MA, Pirkis J et al. Suicide and suicide risk. *Nat Rev Dis Primers* 2019, 5:74, doi: 10.1038/s41572-019-0121-0
- Bachmann S. Epidemiology of Suicide and the Psychiatric Perspective. *Int J Environ Res Public Health* 2018, 15:1425, doi: 10.3390/ijerph15071425
- Fekadu A, Rane LJ, Wooderson SC, Markopoulou K, Poon L, Cleare AJ. Prediction of longer-term outcome of treatment-resistant depression in tertiary care. *Br J Psychiatry* 2012, 201:369–375, doi: 10.1192/bjp.bp.111.102665
- Fekadu A, Wooderson SC, Markopoulo K, Donaldson C, Papadopoulou A, Cleare AJ. What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord* 2009, 116:4–11, doi: 10.1016/j.jad.2008.10.014
- Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole SL, Andersson G, Beekman AT, Reynolds CF 3rd. The efficacy of psychotherapy and pharmacotherapy in treating depressive and anxiety disorders: a meta-analysis of direct comparisons. *World Psychiatry* 2013, 12:137–148, doi: 10.1002/wps.20038
- Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018, 391:1357–1366, doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7
- Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015, 29:459–525, doi: 10.1177/0269881115581093
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006, 163:1905–1917, doi: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905
- Fava M, Davidson KG. Definition and epidemiology of treatment-resistant depression. *Psychiatr Clin North Am* 1996, 19:179–200, doi: 10.1016/s0193-953x(05)70283-5
- Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry* 2021, 82:20m13699, doi: 10.4088/JCP.20m13699
- Gillain B, Degraeve G, Dreesen T, De Bruecker G, Buntinx E, Beke D et al. Real-World Treatment Patterns, Outcomes, Resource Utilization and Costs in Treatment-Resistant Major Depressive Disorder: PATTERN, a Retrospective Cohort Study in Belgium. *Pharmacoecoon Open* 2021, doi: 10.1007/s41669-021-00306-2
- Demyttenaere K, Van Duppen Z. The Impact of (the Concept of) Treatment-Resistant Depression: An Opinion Review. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019, 22:85–92, doi: 10.1093/ijnp/pyy052
- Heerlein K, De Giorgi S, Degraeve G, Frodl T, Hagedoorn W, Oliveira-Maia AJ et al. Real-World Evidence from a European Cohort Study of Patients with Treatment Resistant Depression: Healthcare Resource Utilization: Healthcare resource utilization in TRD. *J Affect Disord* 2021, doi:10.1016/j.jad.2021.11.004
- Heimann H. Therapy-resistant depressions: symptoms and syndromes. Contributions to symptomatology and syndromes. *Pharmakopsychiatr Neuropsychopharmakol* 1974, 7:139–144, doi: 10.1055/s-0028-1094412
- Sforzini L. Lost in translation. The quest for definitions of treatment-resistant depression with a focus on inflammation-related gene expression. *Brain Behav Immun Health* 2021, 16:100331, doi: 10.1016/j.bbih.2021.100331
- Trevino K, McClintock SM, McDonald Fischer N, Vora A, Husain MM. Defining treatment-resistant depression: a comprehensive review of the literature. *Ann Clin Psychiatry* 2014, 26:222–232, PMID: 25166485
- Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J et al. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety* 2020, 37:134–145, doi: 10.1002/da.22968
- Brown S, Rittenbach K, Cheung S, McKean G, MacMaster FP, Clement F. Current and Common Definitions of Treatment-Resistant Depression: Findings from a Systematic Review and Qualitative Interviews. *Can J Psychiatry* 2019, 64:380–387, doi: 10.1177/0706743719828965
- Han C, Wang G, Chan S, Kato T, Ng CH, Tan W et al. Definition and Identification of Patients with Treatment-Resistant Depression in Real-World Clinical Practice Settings Across Asia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:2929–2941, doi: 10.2147/NDT.S264799
- Malhi GS, Das P, Mannie Z, Irwin L. Treatment-resistant depression: problematic illness or a problem in our approach? *Br J Psychiatry* 2019, 214:1–3, doi: 10.1192/bjp.2018.246
- Ruberto VL, Jha MK, Murrrough JW. Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020, 13:116, doi: 10.3390/ph13060116
- Pandaralam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub* 2018, 30:273–284, doi: 10.24869/psyd.2018.273
- Rush AJ, Kraemer HC, Sackeim HA, Fava M, Trivedi MH, Frank E et al. Report by the ACNP Task Force on response and remission in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006, 31:1841–1853, doi: 10.1038/sj.npp.1301131

28. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, Tourjman SV, Bhat V, Blier P et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016, 61:540–560, doi: 10.1177/0706743716659417
29. Nierenberg AA. Predictors of response to antidepressants: general principles and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am* 2003, 26: 345–352, viii, doi: 10.1016/s0193-953x(02)00105-3
30. Chan MK, Cooper JD, Bot M, Birkenhager TK, Bergink V, Drexhage HA et al. Blood-based immune-endocrine biomarkers of treatment response in depression. *J Psychiatr Res* 2016, 83:249–259, doi: 10.1016/j.jpsychires.2016.08.020
31. Chan MK, Gottschalk MG, Haenisch F, Tomasik J, Ruland T, Rahmoune H et al. Applications of blood-based protein biomarker strategies in the study of psychiatric disorders. *Prog Neurobiol* 2014, 122:45–72, doi: 10.1016/j.pneurobio.2014.08.002
32. Bennabi D, Aouizerate B, El-Hage W, Doumy O, Moliere F, Courtet P et al. Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2015, 171:137–141, doi: 10.1016/j.jad.2014.09.020
33. Miller DB, O'Callaghan JP. Personalized medicine in major depressive disorder - opportunities and pitfalls. *Metabolism* 2013, 62(Suppl 1): S34–39, doi: 10.1016/j.metabol.2012.08.021
34. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001, 69:89–95, doi: 10.1067/mcp.2001.113989
35. Lozupone M, La Montagna M, D'Urso F, Daniele A, Greco A, Seripa D et al. The Role of Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol* 2019, 1118:135–162, doi: 10.1007/978-3-030-05542-4_7
36. Gadad BS, Jha MK, Czysz A, Furman JL, Mayes TL, Emslie MP et al. Peripheral biomarkers of major depression and antidepressant treatment response: Current knowledge and future outlooks. *J Affect Disord* 2018, 233:3–14, doi: 10.1016/j.jad.2017.07.001
37. Mora C, Zonca V, Riva MA, Cattaneo A. Blood biomarkers and treatment response in major depression. *Expert Rev Mol Diagn* 2018, 18:513–529, doi: 10.1080/14737159.2018.1470927
38. Jani BD, McLean G, Nicholl BI, Barry SJ, Sattar N, Mair FS et al. Risk assessment and predicting outcomes in patients with depressive symptoms: a review of potential role of peripheral blood based biomarkers. *Front Hum Neurosci* 2015, 9:18, doi: 10.3389/fnhum.2015.00018
39. Busch Y, Menke A. Blood-based biomarkers predicting response to antidepressants. *J Neural Transm (Vienna)* 2019, 126:47–63, doi: 10.1007/s00702-018-1844-x
40. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol* 2016, 16:22–34, doi: 10.1038/nri.2015.5
41. Köhler-Forsberg O, N Lydholm C, Hjorthøj C, Nordentoft M, Mors O, Benros ME. Efficacy of anti-inflammatory treatment on major depressive disorder or depressive symptoms: meta-analysis of clinical trials. *Acta Psychiatr Scand* 2019, 139:404–419, doi: 10.1111/acps.13016
42. Beurel E, Toups M, Nemeroff CB. The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron* 2020, 107:234–256, doi: 10.1016/j.neuron.2020.06.002
43. Strawbridge R, Arnone D, Danese A, Papadopoulos A, Herane Vives A, Cleare AJ. Inflammation and clinical response to treatment in depression: A meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015, 25:1532–1543, doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.06.007
44. Liu JJ, Wei YB, Strawbridge R, Bao Y, Chang S, Shi L et al. Peripheral cytokine levels and response to antidepressant treatment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2020, 25:339–350, doi: 10.1038/s41380-019-0474-5
45. Strawbridge R, Young AH, Cleare AJ. Biomarkers for depression: recent insights, current challenges and future prospects. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017, 13:1245–1262, doi: 10.2147/NDT.S114542
46. Yang JJ, Wang N, Yang C, Shi JY, Yu HY, Hashimoto K. Serum interleukin-6 is a predictive biomarker for ketamine's antidepressant effect in treatment-resistant patients with major depression. *Biol Psychiatry* 2015, 77:e19–e20, doi: 10.1016/j.biopsych.2014.06.021
47. Kiraly DD, Horn SR, Van Dam NT, Costi S, Schwartz J, Kim-Schulze S et al. Altered peripheral immune profiles in treatment-resistant depression: response to ketamine and prediction of treatment outcome. *Transl Psychiatry* 2017, 7:e1065, doi: 10.1038/tp.2017.31
48. Kruse JL, Congdon E, Olmstead R, Njau S, Breen EC, Narr KL et al. Inflammation and Improvement of Depression Following Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychiatry* 2018, 79:17m11597, doi: 10.4088/JCP.17m11597
49. Yang C, Wardenaar KJ, Bosker FJ, Li J, Schoevers RA. Inflammatory markers and treatment outcome in treatment resistant depression: A systematic review. *J Affect Disord* 2019, 257:640–649, doi:10.1016/j.jad.2019.07.045
50. Chen MH, Li CT, Lin WC, Hong CJ, Tu PC, Bai YM et al. Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Res* 2018, 269:207–211, doi: 10.1016/j.psychres.2018.08.078
51. Kagawa S, Mihara K, Suzuki T, Nagai G, Nakamura A, Nemoto K et al. Both Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor and Interleukin-6 Levels Are Not Associated with Therapeutic Response to Lamotrigine Augmentation Therapy in Treatment-Resistant Depressive Disorder. *Neuropsychobiology* 2017, 75:145–150, doi: 10.1159/000484665
52. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, O'Shea R, Shorten G et al. Kynurenine pathway metabolism and the neurobiology of treatment-resistant depression: Comparison of multiple ketamine infusions and electroconvulsive therapy. *J Psychiatr Res* 2018, 100:24–32, doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.02.011
53. Kranaster L, Hoyer C, Aksay SS, Bumb JM, Müller N, Zill P et al. Biomarkers for Antidepressant Efficacy of Electroconvulsive Therapy: An Exploratory Cerebrospinal Fluid Study. *Neuropsychobiology* 2019, 77:13–22, doi: 10.1159/000491401
54. Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, Umene-Nakano W, Ueda N, Nakamura J. Higher plasma interleukin-6 (IL-6) level is associated with SSRI- or SNRI-refractory depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33:722–726, doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.020
55. Strawbridge R, Jamieson A, Hodsoll J, Ferrier IN, McAllister-Williams RH, Powell TR et al. The Role of Inflammatory Proteins in Anti-Glucocorticoid Therapy for Treatment-Resistant Depression. *J Clin Med* 2021, 10:784, doi: 10.3390/jcm10040784
56. Raison CL, Rutherford RE, Woolwine BJ, Shuo C, Schettler P, Drake DF et al. A randomized controlled trial of the tumor necrosis factor antagonist infliximab for treatment-resistant depression: the role of baseline inflammatory biomarkers. *JAMA Psychiatry* 2013, 70:31–41, doi: 10.1001/2013.jamapsychiatry.4
57. Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Bottiglieri T, Roffman J, Cassiello C et al. Effect of adjunctive L-methylfolate 15 mg among inadequate responders to SSRIs in depressed patients who were stratified by biomarker levels and genotype: results from a randomized clinical trial. *J Clin Psychiatry* 2014, 75:855–863, doi: 10.4088/JCP.13m08947
58. Ochi T, Vyalova NM, Losenkov IS, Levchuk LA, Osmanova DZ, Mikhailitskaya EV et al. Investigating the potential role of BDNF and PRL genotypes on antidepressant response in depression patients: A prospective inception cohort study in treatment-free patients. *J Affect Disord* 2019, 259:432–439, doi: 10.1016/j.jad.2019.08.058

59. Li S, Luo X, Hua D, Wang Y, Zhan G, Huang N et al. Ketamine Alleviates Postoperative Depression-Like Symptoms in Susceptible Mice: The Role of BDNF-TrkB Signaling. *Front Pharmacol* 2019, 10:1702, doi: 10.3389/fphar.2019.01702
60. Jin Y, Sun LH, Yang W, Cui RJ, Xu SB. The Role of BDNF in the Neuroimmune Axis Regulation of Mood Disorders. *Front Neurol* 2019, 10:515, doi: 10.3389/fneur.2019.00515
61. Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol* 2016, 14:721–731, doi: 10.2174/1570159x14666160119094646
62. Piccinni A, Del Debbio A, Medda P, Bianchi C, Roncaglia I, Veltri A et al. Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor in treatment-resistant depressed patients receiving electroconvulsive therapy. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, 19:349–355, doi: 10.1016/j.euroneuro.2009.01.002
63. Wilkinson ST, Kiselycznyk C, Banasr M, Webler RD, Haile C, Mathew SJ et al. Serum and plasma brain-derived neurotrophic factor and response in a randomized controlled trial of riluzole for treatment resistant depression. *J Affect Disord* 2018, 241:514–518, doi: 10.1016/j.jad.2018.08.075
64. Cheng CM, Hong CJ, Lin HC, Chu PJ, Chen MH, Tu PC et al. Predictive roles of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant efficacy of different forms of prefrontal brain stimulation monotherapy: A randomized, double-blind, sham-controlled study. *J Affect Disord* 2021, 297:353–359, doi: 10.1016/j.jad.2021.10.077
65. Haile CN, Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Foulkes A et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014, 17:331–336, doi: 10.1017/S1461145713001119
66. Maffioletti E, Gennarelli M, Gainelli G, Bocchio-Chiavetto L, Bortolomasi M, Minelli A. BDNF Genotype and Baseline Serum Levels in Relation to Electroconvulsive Therapy Effectiveness in Treatment-Resistant Depressed Patients. *J ECT* 2019, 35:189–194, doi: 10.1097/YCT.0000000000000583
67. Huang XB, Huang X, He HB, Mei F, Sun B, Zhou SM et al. BDNF and the Antidepressant Effects of Ketamine and Propofol in Electroconvulsive Therapy: A Preliminary Study. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2020, 16:901–908, doi: 10.2147/NDT.S248190
68. Allen AP, Naughton M, Dowling J, Walsh A, Ismail F, Shorten G et al. Serum BDNF as a peripheral biomarker of treatment-resistant depression and the rapid antidepressant response: A comparison of ketamine and ECT. *J Affect Disord* 2015, 186:306–311, doi: 10.1016/j.jad.2015.06.033
69. Pisoni A, Strawbridge R, Hodsoll J, Powell TR, Breen G, Hatch S et al. Growth Factor Proteins and Treatment-Resistant Depression: A Place on the Path to Precision. *Front Psychiatry* 2018, 9:386, doi:10.3389/fpsy.2018.00386
70. Fukuda AM, Hindley LE, Kang JWD, Tirrell E, Tyrka AR, Ayala A et al. Peripheral vascular endothelial growth factor changes after transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Neuroreport* 2020, 31:1121–1127, doi: 10.1097/WNR.0000000000001523
71. Chávez-Castillo M, Núñez V, Nava M, Ortega Á, Rojas M, Bermúdez V et al. Depression as a Neuroendocrine Disorder: Emerging Neuropsychopharmacological Approaches beyond Monoamines. *Adv Pharmacol Sci* 2019, 2019:7943481, doi: 10.1155/2019/7943481
72. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008, 31:464–468, doi: 10.1016/j.tins.2008.06.006
73. Stetler C, Miller GE. Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med* 2011, 73:114–126, doi: 10.1097/PSY.0b013e31820ad12b
74. Markopoulou K, Papadopoulos A, Juruena MF, Poon L, Pariante CM, Cleare AJ. The ratio of cortisol/DHEA in treatment resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2009, 34:19–26, doi: 10.1016/j.psyneuen.2008.08.004
75. Dinan TG, Lavelle E, Cooney J, Burnett F, Scott L, Dash A. Dexamethasone augmentation in treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 1997, 95:58–61, doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb00374.x
76. Kurczewska E, Ferensztajn-Rochowiak E, Jasinska-Mikolajczyk A, Chlopocka-Wozniak M, Rybakowski JK. Augmentation of Pharmacotherapy by Sleep Deprivation with Sleep Phase Advance in Treatment-Resistant Depression. *Pharmacopsychiatry* 2019, 52:186–192, doi: 10.1055/a-0695-9138
77. Machado-Vieira R, Gold PW, Luckenbaugh DA, Ballard ED, Richards EM, Henter ID et al. The role of adipokines in the rapid antidepressant effects of ketamine. *Mol Psychiatry* 2017, 22:127–133, doi: 10.1038/mp.2016.36
78. Bekhbat M, Chu K, Le NA, Woolwine BJ, Haroon E, Miller AH et al. Glucose and lipid-related biomarkers and the antidepressant response to infliximab in patients with treatment-resistant depression. *Psychoneuroendocrinology* 2018, 98:222–229, doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.004
79. Papakostas GI, Petersen T, Sonawalla SB, Merens W, Iosifescu DV, Alpert JE et al. Serum cholesterol in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 2003, 47:146–151, doi: 10.1159/000070584
80. Veldman ER, Mamula D, Jiang H, Tiger M, Ekman CJ, Lundberg J et al. P11 (S100A10) as a potential predictor of ketamine response in patients with SSRI-resistant depression. *J Affect Disord* 2021, 290:240–244, doi: 10.1016/j.jad.2021.04.055
81. Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, Villaseñor A, Brutsche NE, Machado-Vieira R et al. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2015, 232:399–409, doi: 10.1007/s00213-014-3669-0
82. Bhatt S, Nagappa AN, Patil CR. Role of oxidative stress in depression. *Drug Discov Today* 2020, 25:1270–1276, doi: 10.1016/j.drudis.2020.05.001
83. Stirton H, Meek BP, Edel AL, Solati Z, Surendran A, Aukema H et al. Oxolipidomics profile in major depressive disorder: Comparing remitters and non-remitters to repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *PLoS One* 2021, 16:e0246592, doi: 10.1371/journal.pone.0246592
84. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional biomarkers of depression: diagnosis, treatment, and pathophysiology. *Neuropsychopharmacology* 2011, 36:2375–2394, doi: 10.1038/npp.2011.151
85. Vinberg M, Weikop P, Olsen NV, Kessing LV, Miskowiak K. Effect of recombinant erythropoietin on inflammatory markers in patients with affective disorders: A randomised controlled study. *Brain Behav Immun* 2016, 57:53–57, doi: 10.1016/j.bbi.2016.05.006

Special article

Peripheral prognostic biomarkers of response in treatment-resistant depression

Agorastos Agorastos,¹⁻³ Theano Gkesoglou,¹ Anastasios Kleidonopoulos,¹
Vasilios P. Bozikas¹

¹Second Department of Psychiatry, School of Medicine, Faculty of Health Sciences, Aristotle University of Thessaloniki, Greece,

²VA Center of Excellence for Stress and Mental Health (CESAMH), VA San Diego Healthcare System, La Jolla, San Diego, CA, USA,

³Institute of Agri-Food and Life Sciences Agro-Health, Hellenic Mediterranean University, Iraklion, Crete,

⁴Second Department of Psychiatry, Psychiatric Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

ABSTRACT

Major depressive disorder is a serious mental health disorder of high prevalence and the leading cause of disability worldwide. While there are several classes of therapeutic agents with proven antidepressant efficacy, only about 40–60% of patients respond to initial antidepressant monotherapy, and 30–40% of patients may even show resistance to treatment even under optimal antidepressant pharmacotherapy. Despite the existence of international guidelines, there are still no clear and widely accepted treatment algorithms, no established predictive biomarkers of response to treatment, while the management of treatment-resistant depression is usually based on clinical experience. The present article offers a brief narrative review of studies published so far on the predictive quality of various blood-based peripheral biomarkers with respect to response to pharmacological, stimulation or behavioral treatment in patients with treatment-resistant depression. To summarize the results, there does not yet appear to be any specific biomarker that has sufficient discriminative predictive validity and can be used in the routine clinical practice of treating resistant depression. Many factors are likely to account for the above-mentioned research findings, including the wide variety of treatment protocols and the non-uniformly accepted definition of resistant depression used by the various studies, the small number of patients with treatment-resistant depression included, and the existence of different pathophysiological phenotypes of the disorder. The ineffective treatment of major depressive disorder requires an immediate improvement of our therapeutic approach by establishing clinically useful and easily accessible predictive biomarkers of response with high accuracy. The discovery of new and better clinical characterization of known biomarkers in the treatment of treatment-resistant depression could support a better staging and classification of the disorder, the development of personalized treatment algorithms for specific patient subgroups, the achievement of higher rates of stable remission, and the development of new precision drugs with minimal side effects.

KEYWORDS: Major depressive disorder, treatment-resistant depression, antidepressants, biomarkers, treatment response.