

# Oltre la remissione. Prevenzione delle recidive nel trattamento a lungo termine della depressione. I primi risultati dello studio PREVENT

*Beyond remission. Prevention of recurrences in long-term treatment of depression. First data from the PREVENT study*

P.L. SCAPICCHIO

Docente a contratto di Neurologia e Psichiatria Geriatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore; Policlinico "Agostino Gemelli", Roma

## Key words

*Depression • Venlafaxine ER • Recurrence • Remission • Response • Relapse • Long-term treatment • Placebo control*

Correspondence: Prof. P.L. Scapicchio, Policlinico "Agostino Gemelli", Roma, Italy  
scapicchio.p@tiscali.it

## Summary

### Background and objectives

*Antidepressants are effective in depression in short-term studies, achieving often satisfactory response and remission, but relapses and recurrences in the long-term reduce their impact on depression. To adequately assess their long-term effects, attention should focus on their ability to prevent from recurrences, which may take place after remission, whereas relapse occurs after response, when complete remission has not been achieved. We aimed at evaluating the ability of venlafaxine extended-release to prevent recurrences in the long run.*

### Methods

*The multiple-phase study, entitled "Prevention of Recurrent Episodes of Depression With Venlafaxine for Two Years" (PREVENT), was conducted from December 2000 through July 2005 in patients with recurrent unipolar depression (DSM-IV). These patients were initially randomly assigned to double-blind treatment with venlafaxine extended-release (75 mg/day to 300 mg/day) or fluoxetine (20 mg/day to 60 mg/day) for 10 weeks of acute treatment. Responders then received 6 months of continuation treatment. Those who remained responders were enrolled into maintenance treatment consisting of 2 consecutive 12-month phases (Fig. 2). At the start of each maintenance phase, venlafaxine ER responders were randomly assigned to receive double-blind treatment with venlafaxine ER or placebo, and fluoxetine responders continued taking fluoxetine for each period in order to maintain the blind during the maintenance study.*

### Results

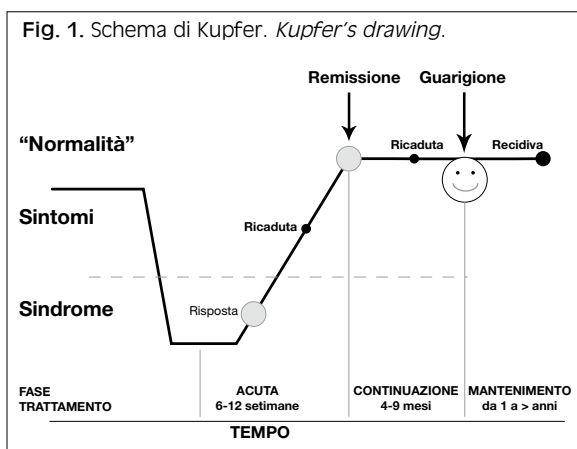
*This paper reports and comments the first results of the PREVENT study. Results demonstrate the long-term efficacy and safety of venlafaxine extended-release (ER) vs. placebo in preventing recurrence in the patients who underwent treatment (Figs. 3, 4). Results are first examined in connection with each maintenance phase and then in connection with the total duration of the treatment (Tables V, VI).*

### Conclusions

*Results show that venlafaxine ER was effective in preventing recurrence and provided a safety level almost identical to the one of placebo.*

Il carattere recidivante del disturbo depressivo maggiore rappresenta un dato scientificamente consolidato. Studi naturalistici riportano percentuali di recidiva del 40% nel corso del primo anno di malattia<sup>1</sup> e i dati del "Collaborative Program on the Psychobiology of Depression" del *National Institute of Mental Health* indicano nell'85% la percentuale di recidive a quindici anni dal primo episodio. Tra i pazienti eutimici per cinque anni questa percentuale, secondo il medesimo studio, raggiunge il 58%<sup>2</sup>. Non è clinicamente facile prevedere quali pazienti

siano più esposti al rischio di recidive e gli intervalli di tempo della loro eventuale comparsa, perché il rischio di recidive cresce con l'aumentare degli episodi di malattia e diminuisce con la maggior durata dei periodi di eutimia. Le recidive sono caratterizzate anche da una sintomatologia di maggior gravità<sup>3</sup>. È accertato che il rischio di recidive è influenzato dalla permanenza di sintomi residui dopo una risposta al trattamento, dalla presenza di comorbidità mediche o psichiatriche e dalla persistenza di fattori negativi di carattere psicosociale.



- le recidive sono associate all’aumento della disabilità funzionale, della morbilità e della mortalità;
- la recidiva è definita seguendo l’indicazione dello schema di Kupfer;
- solo pochi studi hanno valutato l’efficacia di antidepressivi oltre il termine di un anno sulla prevenzione delle recidive;
- lo studio mira a ottenere molteplici dati sul trattamento farmacologico di mantenimento a lungo termine della depressione maggiore ricorrente.

## Il disegno dello studio

Il disegno dello studio era di tipo multifasico e prevedeva un confronto tra venlafaxina nella sua formulazione a rilascio prolungato (RP), fluoxetina e placebo. Includeva pazienti con almeno due episodi depressivi maggiori negli ultimi 5 anni, con sintomatologia depressiva presente da almeno un mese ma distante almeno tre mesi dalla fine del precedente episodio, ed escludeva pazienti con depressione resistente e bipolari oltre a quelli esclusi per le consuete ragioni di comorbidità medica o psichiatrica, anche di asse II, e per il rischio di suicidio. Lo studio è stato condotto su pazienti che, nella fase acuta del trattamento (che non prevedeva l’uso del placebo) avessero ottenuto una risposta soddisfacente o una remissione con i due farmaci attivi.

Dopo le dieci settimane di trattamento in acuto, anche nei sei mesi di continuazione il trattamento è stato condotto solo con farmaci attivi. Nel primo anno della fase di mantenimento, i pazienti trattati con venlafaxina RP si dividevano al 50% tra il farmaco attivo e il placebo; nel secondo anno quel 50% di pazienti trattati con venlafaxina RP si suddivideva ulteriormente con il passaggio di un altro 50% al trattamento con placebo. I pazienti trattati con fluoxetina continuavano invece stabilmente il farmaco per l’intero periodo biennale (Fig. 2). È ovvio che i pazienti che avevano ricadute o recidive nel corso dello studio, o subivano eventi avversi dai farmaci, uscivano dallo stesso. Il dosaggio dei farmaci era progressivo e personalizzato e poteva raggiungere come dose massima i 300 mg di venlafaxina RP e i 60 mg di fluoxetina pro die.

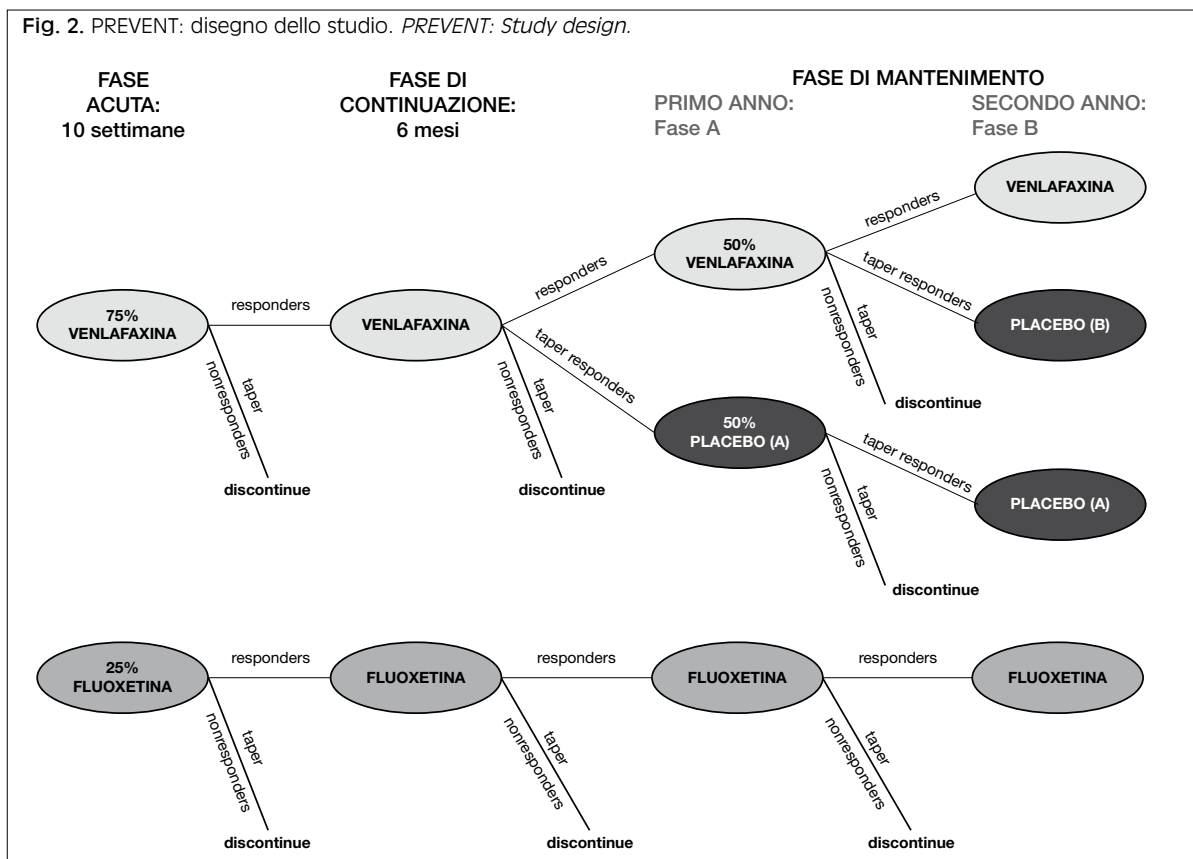
Per ridurre tale rischio le linee guida di trattamento farmacologico della depressione consigliano, seguendo lo schema di Kupfer (Fig. 1), di continuare la somministrazione di antidepressivi, oltre la fase acuta, per un periodo di mantenimento non inferiore a un anno. Questa procedura è indicata, in modo cogente, nelle condizioni cliniche caratterizzate da permanenza di sintomi residui dopo una risposta al trattamento o dopo una remissione, e dalla preesistenza di episodi recidivanti di depressione nella storia clinica del paziente. Ricordiamo, nella Tabella I, le differenze definitorie convenzionali fra remissione e risposta al trattamento. Per contribuire, con un’affidabile metodologia d’indagine, a ricavare dati nel lungo periodo sull’efficacia della terapia farmacologica nella prevenzione delle recidive, è stato svolto lo studio PREVENT (*Prevention of Recurrent Episodes of depression with VENlafaxine for Two years study*) che ha come goal l’espressione “*Beyond Remission*”. Lo studio ha impegnato ricercatori di 29 centri americani afferenti a 16 università. È durato oltre quattro anni, dal dicembre 2000 al luglio 2005, ed è stato coordinato da Martin Keller, direttore del Dipartimento di Psichiatria e Scienze del comportamento della Brown University.

I *focus points* del PREVENT sono stati così descritti da Susan Kornstein, una delle ricercatrici <sup>4</sup>:

- la depressione maggiore ha tassi di recidiva del 40% a un anno e dell’85% a quindici anni;

**Tab. I.** Definizioni cliniche di efficacia del trattamento farmacologico del disturbo depressivo maggiore: remissione vs. risposta senza remissione, risposta parziale o non risposta al trattamento. *Clinical definition of drug efficacy in the treatment of major depression: remission vs. response without remission, partial response and treatment non-response.*

Remissione	Risoluzione dell’episodio depressivo. Sintomi residui minimi o assenti (HAM-D-17 ≤ 7)
Risposta senza remissione	Il paziente migliora significativamente (riduzione dei sintomi > 50%). Sintomi residui da lievi a moderati
Risposta parziale	Paziente con risposta incompleta (riduzione dei sintomi > 25% ma < 50%). Sintomi residui significativi
Non risposta	Nessun miglioramento del paziente (riduzione dei sintomi < 25%)



Lo studio ha esaminato sia l'efficacia sia la sicurezza del trattamento.

La valutazione dell'efficacia delle sostanze assunte durante il trattamento è stata affidata alla consueta HAM-D-17 (*17-item Hamilton Rating Scale for Depression*) somministrata mensilmente (ogni due settimane se la precedente valutazione era  $> 12$ ) e, secondariamente, alla differenziazione dei punteggi ottenuti secondo la ricordata distinzione tra risposta al farmaco e remissione. Contemporaneamente venivano valutate, ai fini del riscontro di efficacia del trattamento, la CGI-S (*Clinical Global Impression - Severity of Illness*), la IDS-SR (*Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report*), e la RSAT (*Rotschild Scale for Antidepressant Tachyphylaxis*) somministrate anch'esse mensilmente.

Oltre a queste scale, era prevista la somministrazione ogni tre mesi della HAM-A (*Hamilton Anxiety Scale*), della LIFE (*Longitudinal Interval Follow-up Evaluation*) e di varie scale riferite alla qualità della vita dei pazienti in trattamento.

L'assessment della recidiva veniva invece stabilito sulla base di due definizioni della stessa: la definizione primaria prevedeva la presenza contemporanea di un punteggio totale di HAM-D-17  $> 12$  e di una riduzione del punteggio della scala non superiore al

50% rispetto alla *baseline*, nel corso di due visite consecutive o nell'ultima visita valida in caso di ricaduta precoce; la secondaria, a più ampio orientamento clinico e stabilita sulla base del *consensus* di un *panel* di psichiatri esperti, prevedeva invece la considerazione dei precedenti criteri già alla prima visita e la determinazione clinica dell'avvenuta ricorrenza. La definizione secondaria è certo più selettiva, perché la valutazione dell'insorgenza di una recidiva basata su una visita singola determina il riscontro di una maggior percentuale di recidive rispetto alla valutazione basata su visite multiple.

Per quanto riguarda la valutazione della *safety*, lo studio aveva previsto le consuete valutazioni di eventi avversi, frequenza cardiaca, pressione arteriosa e dei principali esami di laboratorio. I ricercatori potevano, se lo ritenevano opportuno, sottoporre a ECG i pazienti ultracinquantenni.

## Risultati

Il nostro articolo prende in esame i risultati del trattamento nelle fasi di mantenimento a uno e a due anni (fase A e fase B) nel confronto venlafaxina RP vs. placebo.

**Tab. II.** Caratteristiche sociodemografiche e cliniche del campione. *Sociodemographic and clinical sample characteristics.*

	Mantenimento fase A (n = 258)		Mantenimento fase B (n = 83)	
	Placebo A (n = 129)	Venlafaxina RP (n = 129)	Placebo B (n = 40)	Venlafaxina RP (n = 43)
Età, anni (media)	42,6	42,0	42,8	44,8
Sesso (%)				
Maschi	33%	31%	30%	40%
Femmine	67%	69%	70%	60%
Razza (caucasica)	88%	81%	80%	81%
Punteggio HAM-D (media)				
<i>Baseline</i> fase acuta	22,5 (3,0)	22,3 (3,3)	21,5 (2,7)	22,2 (3,0)
<i>Baseline</i> fase mantenimento A e B	4,9 (3,5)	4,3 (3,3)	4,1 (3,7)	4,8 (2,6)
Durata Episodio in atto (mesi)	7,10	6,32	5,62	7,03

**Tab. III.** Dosaggio medio giornaliero. *Mean daily dose.*

Fase	Venlafaxina RP	Fluoxetina	Pazienti
Acuta	161,3 mg	40,8 mg	821 vs. 275
Continuazione	206,2 mg	49,2 mg	530 vs. 185
Mantenimento A	220,6 mg	52,7 mg	129 vs. 79
Mantenimento B	215,3 mg	52,2 mg	43 vs. 47

I risultati sono stati valutati sulla popolazione riportata nella Tabella II.

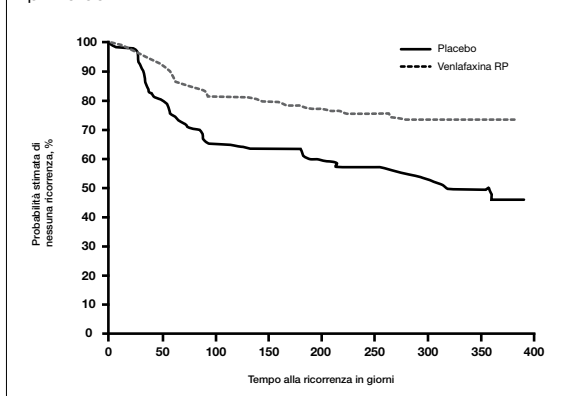
Il dosaggio medio dei farmaci utilizzati è riportato nella Tabella III e appare clinicamente interessante il progressivo incremento dei dosaggi medi nelle varie fasi del trial. Le fasi di mantenimento sono infatti contrassegnate dall'uso di un dosaggio più alto di farmaco rispetto a quello usato nella fase acuta.

#### MANTENIMENTO A UN ANNO (FASE A) <sup>5</sup>. EFFICACIA

La venlafaxina RP è associata a un rischio di recidiva significativamente inferiore rispetto al placebo (76,5% vs. 53,7%;  $p \leq 0,001$ ). Riportiamo il diagramma di questa comparazione, stabilita sulla base della già ricordata definizione secondaria di recidiva, nel grafico della Figura 3.

Sempre con riferimento alla medesima definizione di recidiva, riportiamo nella Tabella IV l'elaborazione statistica di questa comparazione. Essa è stata effettuata sulla popolazione valutabile per l'efficacia del trattamento. Tra i pazienti che avevano raggiunto la remissione all'inizio della fase di mantenimento, il 69% di co-

**Fig. 3.** Tempo alla ricorrenza, definizione secondaria (primo anno di mantenimento - fase A). *Time to recurrence, secondary definition (maintenance - phase A)* ( $p < 0,001$ ).



loro che erano in trattamento con venlafaxina RP ha mantenuto la condizione clinica di remissione alla fine dei dodici mesi, in confronto al 55% di coloro

**Tab. IV.** Stima della probabilità di recidiva durante il primo anno di mantenimento (fase A, definizione secondaria). *Estimation of recurrence probability during maintenance (phase A, secondary definition).*

	Placebo (n = 129) % (95% IC)	Venlafaxina RP (n = 129) % (95% IC)	p
Recidiva			< 0,001
6 mesi	36,5 (27,6-45,5)	21,3 (14,0-28,6)	
12 mesi	51,5 (41,8-65,6)	26,5 (18,4-34,6)	

che assumevano placebo ( $p = 0,07$ ). Tra coloro che avevano avuto invece una risposta senza remissione, ha raggiunto la remissione nel corso della fase di mantenimento A il 56% di coloro che assumevano venlafaxina e il 35% di coloro che erano in trattamento con il placebo.

#### MANTENIMENTO A UN ANNO (FASE A). TOLLERABILITÀ

Gli effetti collaterali più frequenti comparsi nel primo anno del mantenimento sono quelli comuni in ogni trattamento farmacologico con antidepressivi: cefalea, secchezza delle fauci, insonnia, nausea, astenia, caduta della libido, anorgasmia, stipsi. Non ci sono differenze statisticamente significative nella comparsa di questi effetti collaterali tra il gruppo trattato con venlafaxina RP e quello trattato con placebo, a eccezione di una lieve significatività concernente la comparsa di parestesie (0,003) e di vertigini (0,032), più frequenti nei pazienti che assumevano placebo, e la comparsa di faringite (0,042), più frequente nel gruppo trattato con venlafaxina RP.

Il 3% dei pazienti trattati con l'antidepressivo e l'8% di quelli trattati con placebo hanno interrotto lo studio in questa fase per la non tolleranza alla comparsa di effetti collaterali.

Non si sono verificati decessi nel corso dello studio. Dodici pazienti (otto del gruppo placebo e quattro del gruppo venlafaxina RP) hanno riportato un totale di sedici eventi avversi gravi (SAEs) nel corso di questa fase di mantenimento, ma la maggioranza di essi non aveva relazione con il trattamento in atto.

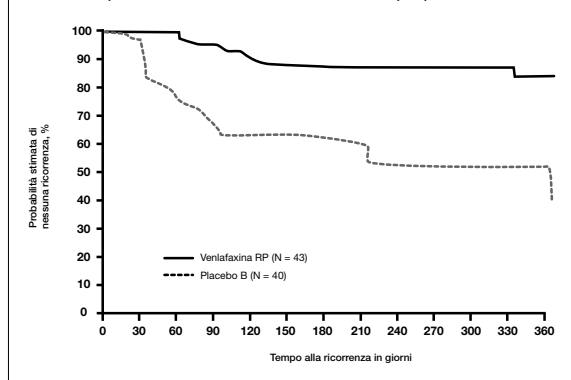
Non si sono verificate variazioni, rispetto alle misurazioni iniziali, della frequenza cardiaca. La media dell'aumento di peso, misurato dall'inizio della fase acuta alla fine del primo anno di mantenimento, è risultata 1,2 kg nel gruppo che assumeva il placebo e 1,8 kg nel gruppo che assumeva venlafaxina RP. Globalmente, si è verificato un aumento di peso  $\pm 7\%$  del valore di partenza nel 28% dei pazienti trattati con placebo e nel 32% di quelli trattati con venlafaxina RP; un decremento della stessa entità percentuale nel 21% del gruppo che assumeva placebo e nel 14% nel gruppo che assumeva venlafaxina RP.

#### MANTENIMENTO A DUE ANNI (FASE B) <sup>6</sup>. EFFICACIA

La venlafaxina RP è associata a un rischio di recidiva significativamente inferiore rispetto al placebo. Riportiamo il diagramma di questa comparazione, stabilita sulla base della già ricordata definizione secondaria di recidiva, nel grafico della Figura 4.

Sempre con riferimento alla medesima definizione, riportiamo nella Tabella V l'elaborazione statistica di questa comparazione. Essa è stata effettuata sulla popolazione valutabile per l'efficacia del trattamento. Le percentuali di remissione e risposta al trattamento erano, alla fine della fase B di mantenimento del 93% nel gruppo trattato con venlafaxina RP e del

**Fig. 4.** Tempo alla ricorrenza, definizione secondaria (secondo anno di mantenimento fase B dello studio PREVENT). *Time to recurrence, secondary definition (maintenance phase B of the PREVENT study)* ( $p < 0,001$ ).



**Tab. V.** Stima della probabilità di recidiva durante il secondo anno di mantenimento (fase B, definizione secondaria). *Estimation of recurrence probability during maintenance (phase B, secondary definition).*

	Placebo B (n = 40) % (95% IC)	Venlafaxina RP (n = 43) % (95% IC)	Placebo A (n = 46) % (95% IC)	p
Recidiva				< 0,001
6 mesi	37,4 (21,2-53,6)	10,4 (0,70-20,1)	20,6 (8,60-32,7)	
12 mesi	48,4 (31,0-65,9)	16,5 (4,30-28,6)	29,2 (15,0-43,3)	

63% nel gruppo trattato con placebo ( $p = 0,002$ ). Tra i pazienti in remissione alla fine del primo anno di mantenimento, il 79% del gruppo venlafaxina RP ha mantenuto la remissione vs. il 52% di quelli del gruppo placebo ( $p = 0,006$ ). Tra i pazienti rispondenti al trattamento ma non in remissione alla fine della fase A, il 60% di quelli trattati con venlafaxina RP ha raggiunto la remissione nel secondo anno di mantenimento rispetto al 29% di quelli trattati con placebo ( $p = 0,747$ ).

#### MANTENIMENTO A DUE ANNI (FASE B). TOLLERABILITÀ

Anche gli effetti collaterali più frequenti, ossia con frequenza  $\geq 10\%$ , comparsi nel secondo anno del mantenimento sono quelli comuni in ogni trattamento farmacologico: la cefalea, le infezioni respiratorie alte (con prevalenza non statisticamente significativa per il gruppo trattato con venlafaxina RP), l'astenia, la nausea, le vertigini e la diarrea (con prevalenza non statisticamente significativa per il gruppo trattato con placebo).

L'interruzione del trattamento per eventi avversi si è verificata in un solo paziente del gruppo venlafaxina RP e in quattro del gruppo placebo. Sei pazienti (due con venlafaxina RP, due con placebo B e due con placebo A) hanno presentato complessivamente dieci eventi avversi gravi, la maggior parte dei quali considerata non collegabile al trattamento in corso. Un paziente del gruppo placebo A ha presentato sintomi psicotici, ideazione suicidaria e sentimenti di ostilità, considerabili in relazione con il trattamento. Non si sono verificati tentativi di suicidio nel corso del trattamento e non si sono verificati decessi per qualsivoglia causa.

Non si sono verificate variazioni, rispetto alle misurazioni iniziali, della frequenza cardiaca. Un aumento significativo di peso ( $\pm 7\%$  del valore di partenza) è stato riportato in 17 pazienti trattati con placebo e 20 trattati con venlafaxina RP mentre un decremento ponderale del medesimo ordine di grandezza è stato

riportato in 4 pazienti che assumevano placebo e in 4 che assumevano venlafaxina RP.

In due pazienti del gruppo placebo e tre del gruppo venlafaxina RP sono stati riscontrati incrementi della colesterolemia.

#### MANTENIMENTO (DATI COMBINATI A DUE ANNI) <sup>6</sup>. EFFICACIA

Nella Tabella VI si riportano i risultati di prevenzione delle recidive dei dati combinati a due anni.

### Conclusioni

I risultati dello studio PREVENT dimostrano in modo evidente la maggior efficacia della venlafaxina RP rispetto al placebo nella prevenzione delle recidive depressive nei due anni di terapia di mantenimento continuata. I dati presentati dal gruppo di ricercatori che hanno condotto lo studio, nei primi due articoli finora pubblicati <sup>5,6</sup>, lo comprovano autorevolmente. Keller et al., nel loro commento ai risultati a due anni, evidenziano in maniera particolare come il rischio di recidiva (secondo la sua definizione primaria) risulti dell'8% per la venlafaxina RP rispetto al 44,8% per il placebo <sup>6</sup>.

Tali dati sono grosso modo coincidenti con quelli di studi condotti con le altre classi di farmaci antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi [IMAO], triciclici e inibitori del *reuptake* della serotonina [SSRI]), ma il confronto con essi è decisamente asimmetrico: alcuni studi hanno casistiche numericamente esigue, altri hanno fasi di mantenimento valutate in aperto. Ma, soprattutto, il complesso disegno del PREVENT e il mascheramento del trattamento antecedente la randomizzazione previsto al suo interno, escludono la possibilità di una comparazione omogenea dei risultati.

In più nel PREVENT, le definizioni date della condizione clinica di recidiva nel procedere all'effettuazione del suo *assessment*, sono così rigorose da determinare non solo la concreta imparagonabilità del confronto

**Tab. VI.** Stima della probabilità di recidiva durante il mantenimento. Dati combinati a due anni (definizione secondaria). *Estimation of recurrence probability during maintenance. Combined data of two years (secondary definition).*

	Venlafaxina RP (n = 129) % (95% IC)	Placebo A (n = 129) % (95% IC)	p
Recidiva			< 0,001
6 mesi	21,3 (14,0-28,6)	36,5 (27,6-45,5)	
12 mesi	26,5 (18,4-34,6)	51,5 (41,1-61,9)	
18 mesi	34,0 (23,1-44,8)	62,1 (51,0-73,1)	
24 mesi	39,0 (25,2-52,9)	62,1 (51,0-73,1)	

con studi condotti in modo tradizionale ma anche uno sbilanciamento all'interno dello stesso PREVENT. Risulta infatti chiaro, come ricordano i ricercatori, che la definizione primaria di recidiva, basata su più visite effettuate in successione, comporti il rilevamento clinico di una minor percentuale di recidive rispetto a quanto avvenga con la definizione secondaria, ossia attraverso una visita singola. Precisiamo che, per esigenze di brevità, abbiamo riportato nel nostro articolo soltanto i dati riferiti alla definizione secondaria di recidiva.

Dallo studio emerge anche la grande tollerabilità della venlafaxina RP, che ha presentato effetti collaterali sovrapponibili a quelli evidenziati nel gruppo di pazienti trattati con placebo. Le interruzioni dello studio dovute a eventi avversi sono state addirittura più frequenti nel gruppo trattato con placebo. Questo dato generale è stato particolarmente sottolineato dai ricercatori poiché, nei sempre più frequenti trattamenti a lungo termine della depressione, la tollerabilità di un antidepressivo finisce col rappresentare il fattore di scelta più importante da parte del medico al momento della prescrizione. Nel caso del PREVENT si aggiungeva alla lunga durata del trattamento continuativo anche l'elevata posologia del farmaco, quasi ai limiti massimi previsti dalle nostre schede tecniche nel trattamento della depressione.

Tra i *vital signs* non è stata riscontrata alcuna alterazione della funzionalità cardiaca e sono state accuratamente esaminate le modificazioni della pressione arteriosa, essendo l'innalzamento dei valori pressori un effetto collaterale possibile della somministrazione di inibitori del *reuptake* di serotonina e noradrenalina (SNRI) a elevati dosaggi. I dati che abbiamo riportato nell'esposizione dei risultati riguardanti la tollerabilità a due anni della venlafaxina RP (con un'incidenza di ipertensione sovrapponibile al placebo), appaiono al riguardo tranquillizzanti, anche se è buona norma il controllo routinario della pressione arteriosa in corso di trattamento psicofarmacologico.

Anche i dati concernenti l'incremento e il decremento ponderale nei due anni di trattamento sono sovrapponibili tra i due gruppi di pazienti.

Nel corso dello studio non si sono verificati decessi per qualsivoglia causa né tentativi di suicidio.

Alcuni interrogativi importanti attendono ancora risposta, specie per quanto attiene all'identificazione dei pazienti più esposti al rischio di recidiva, ai predittori della stessa e ai fattori che, in corso di trattamento, incidano in modo certo sulla comparsa delle recidive. Abbiamo ricordato, fra i fattori che aumentano il rischio di recidive, i sintomi residui. La loro eventuale permanenza anche in caso di remissione del quadro clinico di partenza, ci rimanda al più ampio confronto di efficacia, in generale, tra antidepressivi a doppia azione (come anti-MAO, imipramina, clorimipramina, amitriptilina, venlafaxina RP, duloxetina) e quelli ad azione selettiva (come gli SSRI). Su questo

confronto esiste un'ampia letteratura a tutti nota. Una parte dei dati in essa contenuti riguarda la maggior efficacia dei *double-action* sui sintomi residui. Kocsis<sup>7</sup> considera questi sintomi addirittura il più importante fattore di rischio di recidiva depressiva, in un elenco che pur comprende gli *stressors*, le difficoltà della vita quotidiana, i tratti nevrotici di personalità, il sesso femminile, una storia personale e familiare di depressione, la precocità dell'età di esordio, lo stato civile di *single*, le permanenti conflittualità coniugali e l'interruzione delle terapie antidepressive. Gli studi sullo spettro dell'umore, che hanno dato dignità scientifica alla depressione sottosoglia, hanno ulteriormente valorizzato l'importanza clinica dei sintomi residui. Gli autori dei primi due *papers* sui risultati del PREVENT<sup>5 6</sup> annunciano prossime pubblicazioni che contribuiranno ad affrontare alcuni degli interrogativi che abbiamo ricordato.

Parrebbe infatti possibile identificare *clusters* sintomatologici con elevato valore predittivo dell'insorgenza di recidive e approfondire la valutazione della tachifilassi, ossia la perdita di efficacia antidepressiva dei farmaci nel corso di una terapia prolungata.

Schatzberg, in una *review* sulla tachifilassi<sup>8</sup>, elenca come possibili cause della stessa innanzitutto la non aderenza ai trattamenti, poi l'insorgenza di un'assuefazione farmacodinamica, un aumento intercorrente della gravità della malattia o una sua modificazione patogenetica, una deplezione di neurotrasmettitori, l'uscita dei livelli serici del farmaco dalla finestra terapeutica, accumulo di metabolici tossici e infine perdita del già ricordato effetto placebo. L'autore propende, in mancanza di dati scientifici sulle altre possibili cause, per la prima e l'ultima di questo elenco. Conclusione che sul piano empirico lascia perplessi: quale depresso si lamenta con lo psichiatra per la perdita di efficacia dei farmaci nascondendogli di non assumerli più con regolarità? E se la *placebo-expectancy* crolla di colpo, è difficile non supporre qualche significativo cambiamento nell'abituale vita del paziente, che certo verrebbe comunicato.

Durante lo svolgimento del PREVENT è stato invece pubblicato su tale argomento uno studio di Posternak e Zimmerman, che sosteneva la minore incidenza di tachifilassi nei trattamenti con SNRI rispetto a quelli condotti con SSRI<sup>9</sup>. Questo studio aveva però il limite di essere retrospettivo, al contrario del PREVENT. Peraltro, un altro dato a due anni del PREVENT, evidenziato da Keller et al. nel gruppo trattato con venlafaxina RP, darebbe valore a questa ipotesi: alla fine del primo anno di mantenimento, il rischio di recidiva (sempre secondo la definizione primaria) nei pazienti trattati con venlafaxina RP era del 23%; alla fine del secondo anno risultava sceso all'8%. Anche utilizzando la più restrittiva e "clinica" (le virgolette sono di Keller et al.) definizione secondaria di recidiva, i valori percentuali risultavano rispettivamente del 26,5 e del 16,5%.

**Bibliografia**

- <sup>1</sup> Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Lavori PW, Shea MT, et al. *Multiple recurrences of major depressive disorder*. Am J Psychiatry 2000;157:229-33.
- <sup>2</sup> Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, et al. *Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up*. Am J Psychiatry 1999;156:1000-6.
- <sup>3</sup> Greden JF. *Physical symptoms of depression: unmet needs*. J Clin Psychiatry 2003;64(Suppl.7):5-11.
- <sup>4</sup> Kornstein SG. *Beyond remission: rationale and design of the Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years (PREVENT) Study*. CNS Spectr 2006;11(Suppl.15):28-34.
- <sup>5</sup> Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. *Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT study*. J Clin Psychiatry 2007;68:1014-23.
- <sup>6</sup> Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemeroff CB, et al. *The prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine for two years (PREVENT) study: outcomes from the 2-year and combined maintenance phases*. J Clin Psychiatry 2007;68:1246-56.
- <sup>7</sup> Kocsis JH. *Recurrent depression: patient characteristics, clinical course and current recommendations for management*. CNS Spectr 2006;11(Suppl.15):6-11.
- <sup>8</sup> Schatzberg AF. *New paradigm for treating recurrent depression: from symptom control to managing enduring vulnerabilities*. CNS Spectr 2006;11(Suppl.15):22-7.
- <sup>9</sup> Posternak MA, Zimmerman M. *Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study*. J Clin Psychiatry 2005;66:705-7.