

## La terapia farmacologica di mantenimento della depressione unipolare: focus sull'efficacy

*Maintenance pharmacotherapy for unipolar depression: focus on efficacy*

G. Santone,  
C. Bellantuono

Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche e Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona

### Key words

Antidepressant drugs • Depressive recurrence • Maintenance treatment • Unipolar depression

### Summary

*Epidemiological studies have shown that a high risk of recurrence characterises unipolar depression. A long-term treatment is, therefore, indicated by the recent guidelines (such as the NICE 2007, APA 2000, and TMAP 2008) for patients who had three or more lifetime depressive episodes, and/or are affected by depression with psychotic features, or by suicidal ideation. It is also established that the same dose of antidepressant drug (AD) prescribed during acute and continuation phases should be maintained during the maintenance phase. Several papers, including meta-analytic studies, have shown that maintenance therapy reduces recurrence rates of about 70%, both in general practice and second-level settings. Besides ADs, lithium and antipsychotic drugs (particularly those belonging to second generation class) have been extensively evaluated for maintenance treatment. These two classes of drugs, however, are effective mainly when prescribed in association with ADs. The studies focusing on maintenance treatment in unipolar depression have some limitations. Poor compliance should be considered when recurrence*

*occurs, even though also pharmacological factors could be considered, such as tachyphylaxis (e.g., loss of efficacy in a long-run). In any case, potential therapeutic strategy to prevent recurrences have been poorly studied (with the possible exception of antidepressant dose increase or reintroduction), therefore more studies are needed to better assess this issue.*

*Recent reviews of literature suggest that all classes of ADs are effective for the treatment of depressive recurrences; however, clinical trials have been performed with a number of methodological biases. With regard to these issues, the PREVENT study (Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two Years) was the only trial so far performed using an original experimental design both in short as well as in long-term treatment.*

*In conclusion, many evidences are available for an adequate long-term drug treatment of unipolar depression. However, more randomised controlled studies are needed to better establish how to manage unipolar patients at high risk of recurrence and to explore the differences in the effectiveness among ADs in the long-term treatment of such patients.*

### Introduzione

Una delle principali caratteristiche della depressione unipolare è rappresentata dalla elevata tendenza alla recidiva degli episodi di malattia\*. In una coorte di 380 soggetti che avevano raggiunto la remissione

\* Nel testo dell'articolo si fa riferimento all'evenienza di un nuovo episodio depressivo indicandolo come *ricaduta (relapse)* nel caso in cui l'episodio indice non sia risolto, mentre con *recidiva (recurrence)* si indica l'evenienza per cui l'episodio si verifica una volta risolto l'episodio indice<sup>1</sup>.

### Corrispondenza:

Cesario Bellantuono, Clinica Psichiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Università Politecnica delle Marche, via Tronto 10, 60020 Ancona, Italia • Tel. +39 071 5963302 • Fax +39 071 5963540 • E-mail: c.bellantuono@univpm.it

di un episodio depressivo, successivamente valutati per un periodo di 15 anni nel contesto di uno studio osservazionale statunitense promosso dal *National Institute of Mental Health*, un nuovo episodio depressivo si è verificato nell'85% dei soggetti <sup>1</sup>. La possibilità di una recidiva è apparsa elevata anche nel sottogruppo che aveva goduto di un periodo di remissione prolungato (almeno 5 anni), con un tasso di recidiva pari al 60%. Un risultato paragonabile è stato ottenuto da ricercatori dell'Università di Amsterdam <sup>3</sup> i quali hanno osservato, in 172 soggetti seguiti per 2 anni, un tasso di recidiva pari al 59%.

Vari studi epidemiologici hanno evidenziato fattori di rischio per la recidiva di un episodio depressivo, la cui conoscenza appare della massima rilevanza al fine di poter programmare efficaci strategie per prevenire la recidiva stessa. Alcuni di tali fattori di rischio appaiono comunque molto poco, se non per nulla, attenuabili dalle condotte terapeutiche adottate nei confronti dell'episodio depressivo, altri lo sono affiancando alla terapia

farmacologica interventi psicosociali, mentre altri ancora appaiono invece con buona probabilità attenuabili ricorrendo ad adeguate condotte terapeutiche, o possono addirittura rappresentare la conseguenza di scelte terapeutiche non corrette (*malpractice*) (Tab. I).

In ogni caso, la prevenzione delle recidive si rivela di importanza cruciale per la prognosi a lungo termine del disturbo depressivo. Infatti, ogni episodio comporta un incremento del rischio di recidiva stimabile attorno al 15% <sup>19</sup>, mentre con l'aumentare del numero degli episodi depressivi nel corso della vita del paziente si assiste ad una diminuzione nell'effetto "preventivo" del trattamento <sup>20</sup>. Si verificherebbe quindi un'autonomizzazione del decorso del disturbo depressivo, con tendenza alla recidiva indipendentemente dal verificarsi di eventi favorevoli, in accordo con il modello del *kindling*, per cui si afferma con forza, almeno in una sottopopolazione di pazienti, la necessità di valutare accuratamente la necessità, e la possibilità di instaurare una terapia a lungo termine <sup>21</sup>.

**TABELLA I.**Fattori di rischio per la recidiva dell'episodio depressivo. *Risk factors for depressive recurrence.*

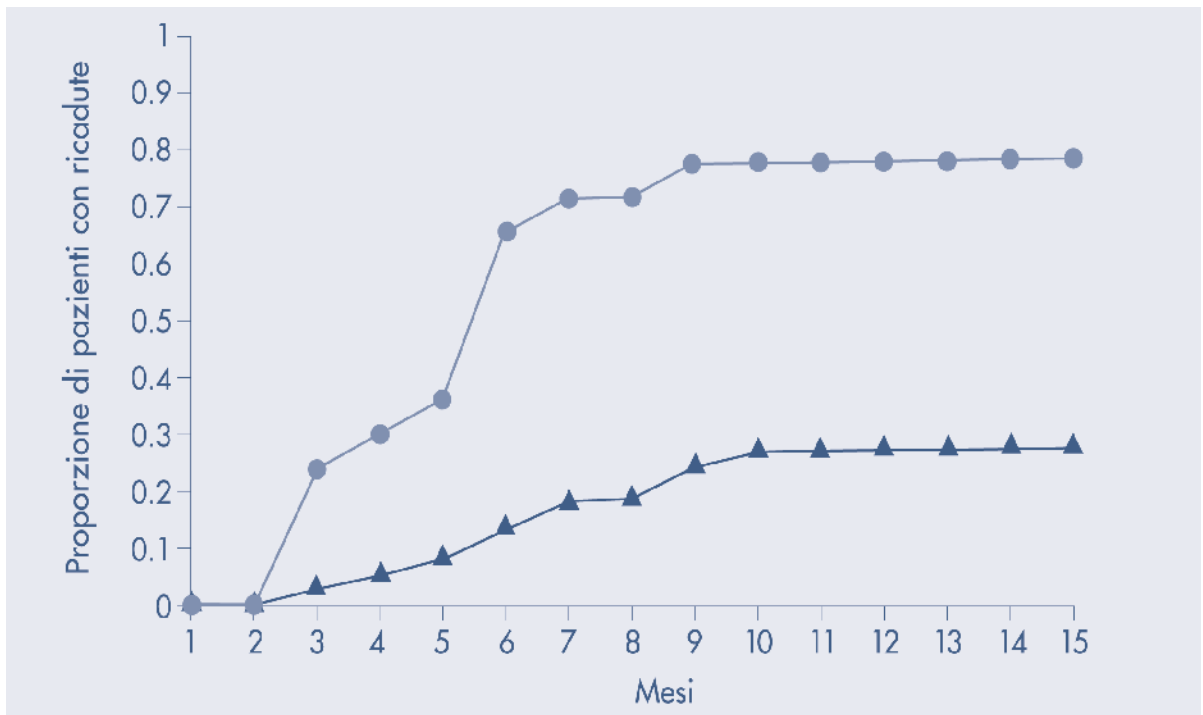
1. Fattori di rischio scarsamente, o per nulla attenuabili	
•	sesto femminile <sup>2</sup>
•	familiarità per disturbo depressivo <sup>4</sup>
•	predisposizione su base genetica <sup>5</sup>
•	età di esordio più precoce <sup>4</sup>
•	età più avanzata all'osservazione <sup>4</sup>
•	presenza di rilevante sintomatologia ansiosa o di altri disturbi psichici (o di abuso di sostanze) o di tratti nevrotici di personalità in comorbilità con la depressione <sup>6-8</sup>
•	gravità della sintomatologia depressiva per l'episodio di esordio o indice <sup>9 10</sup>
•	elevata latenza della risposta al trattamento <sup>6</sup>
•	stato libero <sup>2</sup>
2. Fattori di rischio potenzialmente attenuabili attraverso interventi psicosociali	
•	problemi coniugali <sup>11</sup>
•	presenza di eventi stressanti <sup>12</sup>
•	scarso supporto sociale <sup>13</sup>
3. Fattori di rischio potenzialmente attenuabili attraverso adeguate condotte farmacoterapeutiche	
•	sospensione precoce della terapia una volta raggiunta la remissione <sup>6 14</sup>
•	remissione parziale dell'episodio indice (presenza di sintomi residui) <sup>3 15-17</sup>
•	numero di episodi peggiori <sup>3 18</sup>

## Le fasi della terapia

La decisione di instaurare una terapia farmacologica a lungo termine deve basarsi su un'accurata valutazione del rapporto costo-benefici, considerando la possibilità di recidiva sulla base della presenza o meno dei fattori di rischio ricordati in Tabella 1, delle possibili conseguenze del ripetersi degli episodi depressivi (ad esempio quando questi sono accompagnati ad ideazione suicida), e della possibile insorgenza di effetti collaterali indesiderati<sup>22,23</sup>. Si tratta quindi di una scelta complessa, da prevenire già nel momento in cui si istaura per la prima volta una terapia antidepressiva, la quale si iscrive in un più ampio percorso di trattamento dell'episodio depressivo per cui già da tempo si è sentita la necessità di definire le fasi, con obiettivi e durata. Recentemente, una *task force* dell'*American College of Neuropsychopharmacology* ha messo a punto

un documento teso a fornire criteri univoci per la definizione delle fasi di trattamento dell'episodio depressivo, con gli obiettivi da raggiungere<sup>24</sup>.

Il primo obiettivo risiede naturalmente nel raggiungimento della *remissione* (*remission*) ovvero di una condizione definibile primariamente come assenza di rilevante sintomatologia depressiva<sup>\*\*</sup>. In alternativa, la remissione può essere individuata nella possibilità da parte del paziente, nonostante la persistenza di sintomatologia depressiva, di esperire una vita produttiva ed indipendente, con la capacità di nutrire fiducia ed ottimismo<sup>24</sup>. La persistenza di sintomatologia depressiva di entità tale da risultare insufficiente ad individuare un episodio depressivo, ma comunque fonte di compromissione prestazionale e di sofferenza, individua la presenza di sintomi depressivi residui, fattore di rischio per la ricomparsa di un episodio depressivo propriamente detto (Fig. 1)<sup>25</sup>.



**FIGURA 1.**

Proporzione di pazienti con (●) o senza sintomi residui (▲) che ricadono dopo remissione.

<sup>\*\*</sup> Va tenuta presente la distinzione fra remissione e *risposta* (*response*); quest'ultima viene definita come regressione della sintomatologia depressiva significativa, ma con persistenza di una rilevante compromissione funzionale. Nel caso della remissione, invece, la gravità sintomatologica non è tale da determinare significativa compromissione. Operativamente, la remissione può essere definita verificando la persistenza di non più di 2 fra i 9 sintomi indicati dal DSM-IV-TR per la diagnosi dell'episodio depressivo oppure, ricorrendo a scale di valutazione, con un punteggio inferiore a 7 alla Scala di Hamilton per la Depressione a 17 items, o con un punteggio non superiore a 2 (lieve stato di malattia) alla *Clinical Global Impression* per la gravità dei sintomi<sup>24</sup>.

Il raggiungimento della remissione sintomatologica permette di avviare la successiva fase, detta di *continuazione (continuation)*, attraverso la quale, mantenendo la terapia farmacologica adottata nella precedente fase acuta, si mira a prevenire la ricomparsa dell'episodio appena risolto (*episodio indice*).

Una terapia a lungo termine dell'episodio depressivo può essere giustificata dalla latenza di risposta alla terapia stessa (latenza che può risultare particolarmente elevata in determinati soggetti), o dalla necessità di eliminare una sintomatologia residua invalidante; in questi casi appare più proprio parlare di depressione "resistente".

Una terapia protratta può essere giustificata anche dalla necessità di ridurre il rischio di ricomparsa di un nuovo episodio depressivo (quello indice si ritiene risolto con la fase di continuazione), ovvero di una *ricidiva (recurrence)* dell'episodio depressivo: la terapia di *mantenimento (maintenance)*.

La *Task Force dell'American College of Neuropsychopharmacology* fornisce anche indicazioni per una definizione operativa del raggiungimento degli obiettivi della terapia dell'episodio depressivo, ricorrendo a scale di valutazione sintomatologica, o a *checklist* sintomatologiche come quelle proposte dal DSM-IV TR<sup>24</sup>. Alcune linee guida<sup>26-28</sup>, invece, forniscono indicazioni sulla durata delle fasi di continuazione e di mantenimento; la Tabella II riassume obiettivi e durata delle fasi di trattamento dell'episodio depressivo unipolare<sup>24 26-28</sup>.

## La terapia farmacologica di mantenimento

Varie linee guida affrontano il problema della terapia di mantenimento, trattando aspetti fondamentali: quali pazienti sottoporvi, per quanto tempo, con quale farmaco ed a quale dosaggio. Si è scelto di esaminare comparativamente due documenti di ampia diffusione, ed appartenenti ad organizzazioni europea e statunitense come il *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*<sup>26</sup> e l'*American Psychiatric Association (APA)*<sup>27</sup>, accanto ad un terzo documento, statunitense anch'esso, ma più recente rispetto alle linee guida dell'APA, ovvero le linee guida del *Texas Medical Algorithm Project (TMAP)*<sup>28</sup>.

La Tabella III riassume le indicazioni fornite da queste linee guida relativamente alle questioni sopra

evidenziate. Tutti i documenti indicano la soglia dei tre episodi depressivi nel corso della vita per l'instaurazione di una terapia di mantenimento. Sebbene la scelta di iniziare la terapia di mantenimento alle prime avvisaglie di un decorso caratterizzato da elevata recidiva possa sembrare troppo restrittivo, va ricordato che un terzo episodio depressivo comporta il 90% di rischio di recidiva<sup>29</sup>.

Altro elemento suggestivo della opportunità di una terapia di mantenimento risiede nella gravità della sintomatologia depressiva in relazione principalmente al grado di compromissione funzionale che essa comporta, ed allo sviluppo di ideazione suicida e/o di sintomi psicotici. In particolare, la sintomatologia psicotica si associa a maggior durata dell'episodio depressivo, maggior rischio di recidiva ma, anche, a maggior rischio di ideazione suicida, probabilmente in relazione a manifestazioni di angoscia con correlati di agitazione psicomotoria<sup>30</sup>. Inoltre, la sintomatologia psicotica tende a ripresentarsi nello stesso soggetto in tutti gli episodi depressivi<sup>31</sup>.

L'*American Psychiatric Association*<sup>26</sup> suggerisce, fra gli elementi indicativi della necessità di terapia di mantenimento, la presenza di sintomatologia residua. Secondo alcuni studi, invece, la sintomatologia residua (presente nel 30-50% dei soggetti che superano un episodio depressivo a sintomatologia piena<sup>32</sup>), non si associa a maggior rischio di recidiva ma a minor tempo totale di vita trascorso libero da sintomi depressivi, ciò in particolare quando si verifichi sintomatologia residua già dopo il primo episodio depressivo<sup>33 34</sup>.

Il tema della durata della terapia è stato affrontato ricorrendo a strategie di valutazione metanalitica. Nel lavoro di Geddes et al.<sup>35</sup> sono stati considerati 31 *trials*, includenti 4.410 pazienti ai quali erano stati prescritti IMAO (4 studi), triciclici (15 studi), inibitori selettivi del reuptake della noradrenalina (2 studi), o della serotonina (10 studi) o milnacipram (1 studio). In tutti gli studi i soggetti erano stati randomizzati a placebo o trattamento attivo dopo il raggiungimento della risposta al trattamento attivo, o dopo un periodo di terapia di continuazione.

I risultati della metanalisi evidenziavano come un terapia a lungo termine eserciti un ruolo protettivo nei confronti delle ricadute depressive (Odds Ratio 0,30, equivalente ad una riduzione del rischio pari al 70%), indipendentemente dalla durata del trattamento profilattico (che andava da 6 a 36 mesi) dalla durata della terapia prima dell'arruolamento

**TABELLA II.**Fasi del trattamento della depressione unipolare. *Phases of the treatment of unipolar depression.*

Fase	Obiettivo	Durata
Fase acuta ( <i>acute phase</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Raggiungere la remissione, intesa come condizione di virtuale assenza di sintomatologia depressiva (perché si possa parlare di remissione è necessario che tale condizione perduri per almeno 3 settimane)</li> </ul>	Non definibile; è legata ai tempi di risposta dello specifico paziente alla terapia antidepressiva
Fase di continuazione ( <i>continuation phase</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenire la ricaduta depressiva, ovvero la ricomparsa dell'episodio depressivo indice</li> </ul>	Da 4 a 9 mesi
Fase di mantenimento ( <i>maintenance phase</i> )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prevenire la recidiva, ovvero la comparsa di un nuovo episodio depressivo (differente dall'episodio indice)</li> <li>• Favorire il raggiungimento della guarigione, operativamente definibile come un periodo di almeno 4 mesi di assenza di disturbo depressivo successivamente al raggiungimento della remissione</li> </ul>	Da 1 a 2 anni, ma anche più in relazione a particolari considerazioni relative a specifici casi

**TABELLA III.**Parametri da considerare per la conduzione della terapia di mantenimento. *Factors to be considered in the maintenance treatment.*

Linea guida			
	APA	NICE	TMAP
Fattori di rischio	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Numero di episodi precedenti</li> <li>• Comorbidità</li> <li>• Sintomatologia residua</li> <li>• Gravità degli episodi (ideazione suicida, manifestazioni psicotiche, grave compromissione funzionale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 o più episodi nel passato recente</li> <li>• Grave compromissione funzionale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 o più episodi</li> <li>• Un solo episodio se con sintomatologia psicotica</li> </ul>
Durata della terapia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non specificata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Di regola 2 anni; prolungabile in relazione a fattori di rischio per la recidiva</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Di regola 1 anno; prolungabile in relazione a fattori di rischio per la recidiva ed alle preferenze del paziente</li> </ul>
Farmaco e dose	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzare la stessa terapia che si è rivelata efficace nella fase di continuazione, alle stesse dosi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non specificati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizzare la stessa terapia che si è rivelata efficace nella fase di continuazione, alle stesse dosi</li> </ul>

in terapia a lungo termine (che andava 1 a 6 mesi), e dalla classe di antidepressivo utilizzata. Negli studi di maggior durata (da 24 a 36 mesi di mantenimento; n = 6), l'effetto protettivo della terapia con antidepressivo si manteneva sostanzialmente

invariato, mentre i pazienti che ricevevano placebo presentavano un tasso di recidiva sensibilmente superiore nei primi 12 mesi. Questi dati indicano l'opportunità di una terapia di mantenimento della durata di almeno 1 anno, dopo 4-6 mesi di tera-

pia antidepressiva, per i pazienti con significativo rischio di recidiva.

Nella pratica clinica si è assistito alla progressiva affermazione degli antidepressivi "non triciclici", in ragione della loro maggior tollerabilità, la quale si traduce in maggiore maneggevolezza nella terapia a lungo termine e in una miglior accettazione da parte del paziente. Due metanalisi<sup>36-37</sup> hanno confermato l'efficacia profilattica di questa categoria di farmaci nella fase di mantenimento della durata sino a 4 anni (tasso di ricaduta pari al 40-50% circa per il placebo, e di poco superiore al 20% per il farmaco attivo, con un NNT pari a 3-5).

Una metanalisi più recente<sup>20</sup>, la quale considerava studi di mantenimento con serotoninergici e triciclici, includendo quindi buona parte dei *trials* considerati nella metanalisi di Geddes et al.<sup>35</sup>, ha evidenziato come l'azione preventiva della terapia di mantenimento sia più spiccata nei soggetti con un solo episodio depressivo in anamnesi (Odds Ratio per la recidiva 0,12) rispetto a quelli con due o più episodi pregressi (Odds Ratio 0,37). Inoltre, aspetto rilevante, un'analisi di meta-regressione non concludeva per un vantaggio nella protrazione della terapia oltre i tre mesi dal raggiungimento della remissione. Appare quindi chiaro come i risultati dei *trials* clinici supportino le raccomandazioni fornite dalle linee guida per una terapia di mantenimento a lungo termine, con l'eccezione della già citata meta-regressione condotta da Kaymaz et al.<sup>20</sup>, che pone l'accento sulla possibilità che almeno per alcuni pazienti sia possibile protrarre la terapia per pochi mesi una volta raggiunta la remissione.

Tale conferma è avvalorata anche da osservazioni naturalistiche. In un ampio studio statunitense di follow-up di 2 anni di 4.052 pazienti con un episodio indice di depressione, l'interruzione precoce della terapia con farmaco antidepressivo, ovvero entro 75 giorni dalla prima prescrizione, si associava ad un significativo incremento nel rischio di ricaduta (rischio relativo pari a 1,77)<sup>14</sup>. Un altro studio, questa volta europeo (UK), condotto nell'ambito della Medicina Generale, ha rilevato in un campione di circa 7.500 soggetti un significativo incremento nel rischio di recidiva per coloro che assumevano un antidepressivo per un periodo inferiore a 120 giorni al follow-up successivo ad una fase di continuazione di 6 mesi (Odds Ratio pari a 1,16)<sup>38</sup>.

Le già citate linee guida NICE e TMAP<sup>27-28</sup> suggeriscono la possibilità che la durata della terapia di

mantenimento si protragga anche oltre i due anni, in relazione a specifici fattori di rischio, o alla possibilità che si ripresenti una sintomatologia particolarmente grave o un elevato rischio suicida. In questi casi a cui viene prescritta terapia prolungata è opportuno comunque, in assenza di specifiche indicazioni di letteratura, rivalutare ogni 2-3 anni la possibilità di sospensione del trattamento<sup>22</sup>.

I dati di letteratura suggeriscono di utilizzare per la fase di mantenimento lo stesso farmaco che si è rivelato efficace nella fase di trattamento acuto, e nella fase di continuazione. A sostegno di questa raccomandazione si pongono i risultati delle già citate metanalisi, per cui la terapia, protratta in alcuni *trials* anche per anni, continua a manifestare un effetto profilattico sulle ricadute depressive<sup>35-37</sup>.

Per quanto riguarda la dose, è consigliabile mantenere quella con cui si è riusciti ad ottenere la remissione sintomatologica, senza riduzione. Infatti, fin dagli inizi degli anni '90, ricercatori dell'Università di Pittsburgh hanno evidenziato come fossero necessarie dosi elevate di imipramina (200 mg/d) per ottenere un efficace effetto profilattico in un follow-up a tre anni<sup>39</sup>; tale risultato venne confermato poi per il follow-up, sempre nello stesso campione, a cinque anni<sup>40</sup>. Successivamente, lo stesso gruppo evidenziò come il mantenimento fosse più efficace se realizzato con la stessa dose di farmaco utilizzato per trattare la fase acuta, rispetto ad una dose dimezzata<sup>41</sup>. Queste prove di efficacia, evidenziate per gli antidepressivi triciclici, vennero poi sostanzialmente confermate anche per gli antidepressivi serotoninergici. Infatti, in un campione di soggetti che avevano risposto ad una terapia antidepressiva con citalopram a 40 mg/d, la riduzione della dose di mantenimento (2 anni) a 20 mg/d si associò a recidiva nel 50% dei casi<sup>42</sup>.

### Terapia di associazione con gli antidepressivi

Le molecole ad attività psicotropa eventualmente associate all'antidepressivo nelle fasi di continuazione vanno confermate nella fase di mantenimento. Può essere il caso, ad esempio, degli antipsicotici per cui le evidenze sperimentali indicano un possibile beneficio nei casi di depressione resistente<sup>43</sup>. Differente è il caso degli antipsicotici, sempre associati agli antidepressivi, nel caso di episodio con manifestazioni psicotiche. Questa strategia è consigliata dalla mag-

gior parte delle linee guida<sup>26-28</sup> sin dalla fase acuta, e le linee guida NICE<sup>27</sup> ne evidenziano il possibile ruolo profilattico, mentre le linee guida TMAP<sup>28</sup> forniscono anche una serie di raccomandazioni per il monitoraggio dei possibili eventi avversi (cardiaci, metabolici e neurologici in particolare) che accompagnano l'assunzione di queste molecole.

Il potenziamento dell'antidepressivo con antipsicotico è ampiamente giustificato da criteri prudenziali, tenuto conto della grave compromissione funzionale che si associa all'episodio depressivo maggiore con manifestazioni psicotiche, il quale peraltro risponde più lentamente alla terapia, ed espone ad un maggiore rischio di suicidio. Nel caso in cui si decida di introdurre un antipsicotico potrebbe essere sufficiente prescriberlo per un periodo relativamente limitato della fase di mantenimento. In uno studio di follow-up di 40 soggetti depressi con sintomi psicotici è stato possibile interrompere la prescrizione di antipsicotico dopo 4 mesi di stabilizzazione sintomatologica in  $\frac{3}{4}$  circa di essi, senza recidiva negli undici mesi successivi<sup>44</sup>.

Resta aperto il dibattito sul possibile ruolo della terapia elettroconvulsivante (TEC), che alcuni prevedono per i casi di depressione resistente alla terapia farmacologica, soprattutto se con elevato rischio autolesivo, con manifestazioni psicotiche, con comportamenti catatonici o rifiuto del cibo<sup>26-28</sup>.

Il litio rappresenta l'unico psicofarmaco, accanto agli antidepressivi, per cui si riconosca uno specifico ruolo nella fase di mantenimento, come molecola di seconda scelta nel caso in cui gli antidepressivi non si siano rivelati efficaci<sup>22,27</sup>. Sono contemplate anche le possibilità che il litio sia prescritto come terapia incrementale degli antidepressivi, o a scopo di mantenimento degli effetti positivi della TEC<sup>27,28</sup>. Le evidenze, comunque, non permettono di predire quali pazienti si giovino della terapia di mantenimento con litio (sia come unica molecola, o in associazione con antidepressivi)<sup>45</sup>, mentre alcuni suggeriscono che il litio debba la sua efficacia all'attività nei pazienti bipolari non riconosciuti ed erroneamente diagnosticati come unipolari<sup>46</sup>.

## La gestione delle recidive

Nel porsi il problema della gestione terapeutica di una eventuale recidiva occorre distinguere due scenari. Il primo riguarda l'evenienza di una recidiva durante la sospensione della terapia farma-

cologica, quando si ritiene che la fase di mantenimento possa concludersi, oppure a seguito di una decisione del paziente. In questo caso la prima strategia da adottare consiste nella reintroduzione della terapia farmacologica. Infatti, pur se non si dispone di dati relativi all'efficacia della reintroduzione dell'antidepressivo qualora si verifichi una recidiva alla sua sospensione dopo un periodo di mantenimento, dati relativi alla sospensione in fase di continuazione indicano una buona percentuale di risposta (almeno due casi su tre) alla reintroduzione dell'antidepressivo stesso, alle dosi precedentemente assunte<sup>47-49</sup>.

Il secondo scenario risiede nella evenienza di recidiva mentre è in corso la terapia farmacologica di mantenimento. In questo caso si impone un'analisi preliminare dei fattori che possono sottendere la recidiva<sup>50-52</sup>: assenza di *compliance* al trattamento, sviluppo di tolleranza farmacodinamica, aggravamento del disturbo depressivo, diminuzione dei livelli sierici del farmaco, decremento dell'effetto placebo, accumulo di metaboliti che interferiscono con l'attività della molecola attiva.

Negli ultimi anni si è posta sempre maggiore attenzione alla perdita di efficacia con il tempo della terapia farmacologica, fenomeno indicato anche con il termine di *tachifilassi*, con cui alcuni indicano una generica perdita di efficacia, anche parziale, del farmaco mentre altri, più specificamente, indicano l'insorgenza (o la ricomparsa) di una sintomatologia caratterizzata da apatia ed anedonia. Le differenti sfumature nella definizione della tachifilassi si basano anche su differenti ipotesi patogenetiche. Infatti la tachifilassi è da alcuni attribuita alla perdita dell'effetto placebo comunque connessa all'assunzione del farmaco, per cui viene a mancare una componente essenziale, per alcuni soggetti, per l'efficacia del farmaco stesso<sup>53,54</sup>. Altri autori sottolineano invece la possibilità che l'attività degli antidepressivi serotoninergici si traduca con il tempo in una riduzione critica della trasmissione dopaminergica, per un fenomeno di inibizione, da cui la riduzione dello slancio vitale<sup>52</sup>.

Va sottolineata la necessità, in caso di scarsa *compliance*, di promuovere l'aderenza alla terapia, un fenomeno complesso su cui incidono svariati fattori come la tollerabilità della molecola prescritta, la complessità dello schema terapeutico, l'eventuale costo per il paziente della terapia, l'accessibilità alle strutture mediche in generale e psichiatriche in particolare, la qualità del rapporto medico-pa-

ziente, le convinzioni e gli obiettivi del paziente, parametri su cui occorre intervenire con specifici interventi di sostegno.

Nel caso in cui la recidiva possa essere attribuita ad una reale perdita di efficacia del farmaco, alcuni dati suggeriscono l'opportunità di incrementare la dose di antidepressivo<sup>49,55</sup>. Ad ogni modo, anche la reintroduzione della terapia antidepressiva, pur a dosaggi superiori, deve prevedere una percentuale di soggetti *nonresponders*, oppure di ricadute dopo una prima fase di risposta<sup>49</sup>.

Si pone quindi il problema della presenza di una sottopopolazione comunque "refrattaria" alla terapia di mantenimento, per cui non si dispone, sulla base delle prove di efficacia, di adeguati schemi di intervento, pur se qualche autore suggerisce strategie come incremento della dose di antidepressivo, ricorso a combinazioni farmacologiche, introduzione di psicoterapia, trattamento mirato degli effetti collaterali, ricorso a farmaci con differente meccanismo d'azione<sup>52</sup>. Inoltre, allo stato attuale non è possibile determinare se per questi soggetti siano indicate le strategie adottate per la depressione resistente al trattamento (ottimizzazione posologica, *switch* ad altre molecole, *combination o augmentation*)<sup>22,49</sup>.

Alcuni dati indicano come la tachifilassi sia probabilmente meno frequente con gli antidepressivi che agiscono elettivamente su più sistemi neurotransmissoriali, ovvero triciclici e antidepressivi *dual-action* (SNRI in particolare) rispetto ai serotonergici selettivi (SSRI)<sup>56</sup>.

## La terapia di mantenimento tra prove di efficacia e scelte cliniche

Si è ormai affermata la necessità di istaurare un intervento terapeutico a lungo termine per i soggetti con elevato rischio di recidiva dell'episodio depressivo. Tale approccio appare più proponibile con la disponibilità degli antidepressivi non triciclici, dato il loro più favorevole profilo di tollerabilità, mentre la loro efficacia come gruppo è comprovata da una serie di metanalisi<sup>20,35-37</sup>.

Secondo alcuni autori, però, tali metanalisi presentano un limite nel fatto che includono molti studi condotti con un disegno di sospensione (*discontinuation trial*)<sup>57</sup>. Nei *trials* di sospensione i soggetti che hanno mostrato una remissione della sintomatologia depressiva in fase acuta e di continuazione vengono successivamente inclusi nella fase di

mantenimento in doppio cieco, con un braccio di trattamento attivo (lo stesso farmaco utilizzato nelle fasi acuta e di mantenimento), ed un braccio placebo. Tale disegno presenta due limiti. Il primo risiede nel fatto che i pazienti i quali, passando alla fase in doppio cieco, si trovano ad assumere placebo potrebbero sviluppare sintomi da sospensione erroneamente interpretabili come segni di recidiva; ne risulterebbe così una sovrastima dell'efficacia del trattamento per coloro che continuano ad assumere farmaco attivo. Il secondo limite risiede nel fatto che l'inclusione nella fase di mantenimento di soli soggetti responsivi alla terapia potrebbe rendere difficilmente generalizzabili i risultati.

Sulla base di queste osservazioni, recentemente un gruppo di ricercatori ha condotto una revisione della letteratura, selezionando i lavori che affrontassero il tema della terapia di mantenimento unicamente con il disegno sperimentale dello studio randomizzato controllato, con due bracci paralleli (farmaco attivo e placebo)<sup>57</sup>. La revisione ha evidenziato solo 8 lavori condotti secondo tale strategia, della durata di 6-8 mesi, ovvero nettamente insufficiente, visto che non solo si raccomanda una terapia di mantenimento di almeno 1 anno, ma si indica anche la possibilità di protrarre oltre tale terapia, anche indefinitamente. Allo stato attuale tale durata del trattamento non sembra poter essere messo in discussione, e le conclusioni a cui giungono Kaymaz et al.<sup>20</sup>, secondo cui non risulterebbe dimostrata l'utilità di una terapia di mantenimento oltre i 3 mesi dal raggiungimento della remissione, appaiono al momento poco coerenti con la generalità dei dati epidemiologici relativi all'efficacia preventiva del trattamento protratto.

Se si considerano i lavori condotti con antidepressivi non triciclici (serotonergici, noradrenergici e *dual-action*) pubblicati dal 2000 in avanti, in cui la durata della terapia di mantenimento era di almeno un anno, si possono distinguere quattro gruppi in base al disegno di studio adottato:

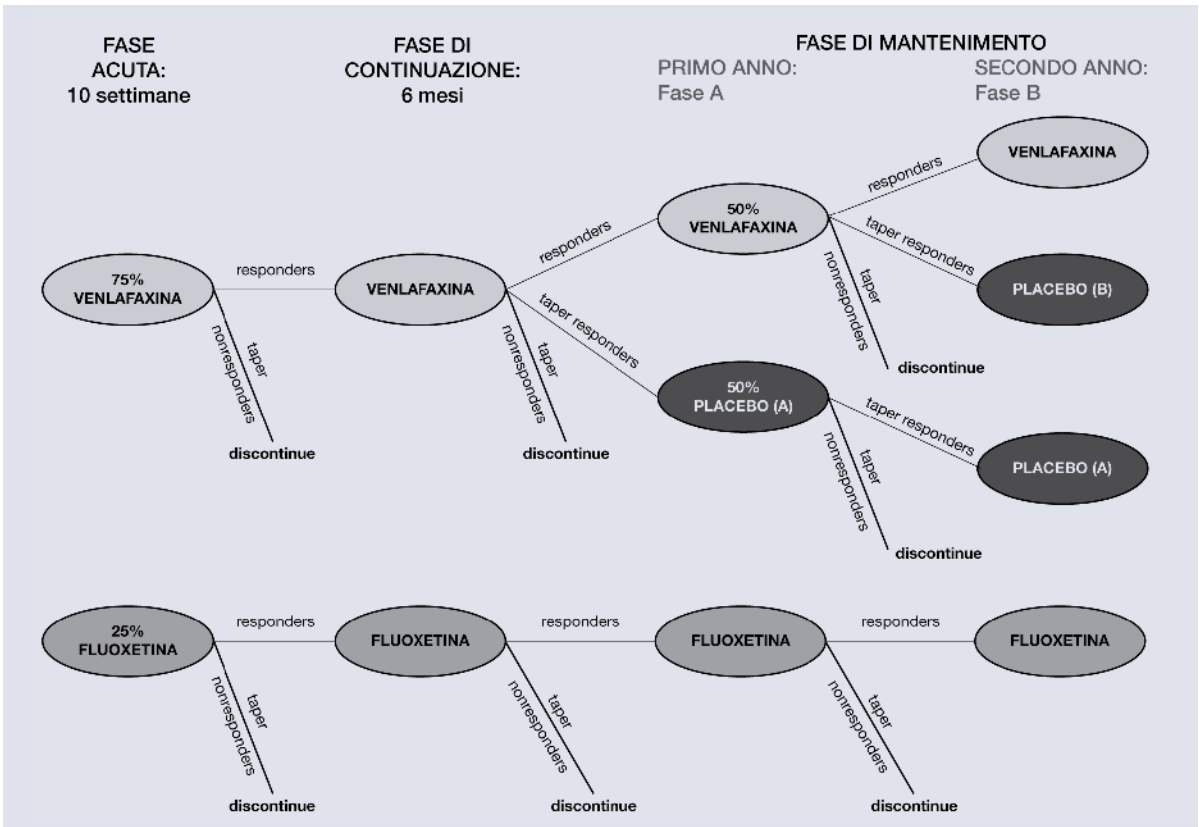
- *tutte le fasi dello studio, ovvero la fase acuta, di continuazione e di mantenimento sono condotte in aperto, utilizzando lo stesso farmaco.* Questa strategia è stata utilizzata per vari farmaci: reboksetina<sup>58</sup>, combinazione di fluoxetina ed olanzapina<sup>59</sup>, duloxetina<sup>60,61</sup>. Si tratta di un disegno che, se senza dubbio può fornire indicazioni preliminari sulla efficacia di un trattamento, non può certo contribuire alla definizione di vere e proprie prove di efficacia;

- la terapia di mantenimento è condotta in aperto, dopo terapia in doppio cieco: si può ritrovare una strategia simile per paroxetina vs. nortriptilina<sup>62</sup>. In altri casi, la terapia in aperto si è attuata con escitalopram, a cui passavano pazienti che avevano risposto ad una terapia sia con escitalopram, ma anche con citalopram, o fluoxetina, oppure avevano assunto placebo<sup>63 64</sup>. La valutazione dell'efficacia secondo uno schema in aperto è soggetto a notevoli rischi di distorsione e inoltre, come nel caso degli studi condotti con escitalopram, è molto difficile che nella pratica clinica ad un paziente che abbia risposto ad un farmaco se ne prescriba uno differente per la terapia di mantenimento;
- la terapia di mantenimento si effettua in doppio cieco, ma le fasi acute e di continuazione sono in aperto. Questa metodologia è stata utilizzata per citalopram<sup>65</sup>, fluoxetina<sup>66 67</sup>, sertralina<sup>68-72</sup>, venlafaxina<sup>73</sup>, escitalopram<sup>74</sup>, paroxetina<sup>75</sup>, duloxetina<sup>76</sup>. Si è già accennato alle possibili distorsioni

possibili in questo tipo di studi, quali evidenziate da Deshauer et al.<sup>57</sup>;

- tutte le fasi dello studio (acuta, continuazione e mantenimento) sono in doppio cieco. Questo tipo di disegno si identifica essenzialmente con lo studio PREVENT (*Prevention of Recurrent Episodes of Depression with VENlafaxine for Two Years*)<sup>77 78</sup>. Nel caso dello studio PREVENT, infatti, la fase di *lead-in* (ovvero l'insieme della fase acuta e di continuazione) vedevano la somministrazione di venlafaxina o fluoxetina in doppio cieco; nella fase di mantenimento, i soggetti che avevano risposto alla venlafaxina venivano in maniera randomizzata assegnati a placebo, o alla prosecuzione della venlafaxina, mentre i soggetti che avevano risposto alla fluoxetina mantenevano questo farmaco.

Allo stato attuale, considerando le difficoltà legate alla conduzione di studi farmacologici in doppio cieco a lungo termine, lo studio PREVENT appare come il meglio progettato e condotto (Fig. 2)<sup>79</sup>. Infatti, il doppio cieco adottato sin dall'inizio (venla-



**FIGURA 2** Disegno dello studio PREVENT (*Prevention of Recurrent Episodes of Depression with VENlafaxine for Two Years*).

faxina vs. fluoxetina) riduce sensibilmente i possibili *bias* di valutazione dell'efficacia della terapia. Inoltre, la durata dello studio, protratto per quasi 3 anni, con 2 anni di fase di mantenimento (una durata riscontrabile solo in pochi altri studi condotti nell'ultimo decennio<sup>69-75</sup>, i quali hanno peraltro coinvolto un numero inferiore di pazienti), riduce il *bias* introdotto dalla sospensione del trattamento attivo con il viraggio verso il placebo (possibile comparsa della sindrome da sospensione). I dati del PREVENT indicano una recidiva nei soggetti trattati con venlafaxina pari al 23,1% nel primo anno di mantenimento, e solo dell'8% nel secondo anno, mentre i soggetti trattati con placebo mostrano in ambedue questi periodi un tasso di recidiva superiore al 40%<sup>77-78</sup>. Come suggerito dagli autori dei *reports* relativi al PREVENT<sup>77-78</sup>, la drastica riduzione delle recidive nel secondo anno per la venlafaxina, ma non per il placebo, indicano un ulteriore beneficio della terapia protratta oltre un anno. In sintesi, a 2 anni di terapia di mantenimento, la possibilità di godere di una condizione di benessere è del 67% per i pazienti che ricevono venlafaxina, e del 41% per quelli che assumono placebo<sup>80</sup>.

Sempre nell'ambito dello studio PREVENT, si è osservato come un buon effetto profilattico verso le recidive a due anni e mezzo di terapia si abbia anche per dosaggi di venlafaxina inferiori a 225 mg/die, mentre la dose massima di farmaco raggiunta era pari a 300 mg/die<sup>80</sup>. Tale dato sembra confermare che, in ragione dello schema posologico flessibile indicato nel PREVENT, il mantenimento dello stato di eutimia sia indipendente dal ricorso a dosi elevate di venlafaxina. Mentre la tollerabilità/compliance anche a dosi elevate è risultata sovrapponibile al placebo.

Sempre lo studio PREVENT, infine, ha fornito un importante contributo alla chiarificazione del significato della tachifilassi, definita dagli sperimentatori come uno stato caratterizzato da apatia o deficit motivazionale, faticabilità, appiattimento cognitivo, disordini del sonno, aumento ponderale e disturbi sessuali<sup>81</sup>. Nel corso dello studio l'insorgenza di tachifilassi si è verificata nel primo anno di mantenimento nel 61% dei soggetti che assumevano venlafaxina e nel 66% dei soggetti nel braccio fluoxetina (differenza non significativa), mentre i pazienti che ricevevano placebo hanno presentato tachifilassi in una percentuale significativamente superiore (73%) rispetto a quelli inclusi nel braccio venlafaxina, dato che per-

mette di escludere che la tachifilassi rappresenti una conseguenza della terapia farmacologica. Nel secondo anno di mantenimento, la comparsa di venlafaxina per i bracci venlafaxina, fluoxetina e placebo risultavano rispettivamente pari a 63, 53 e 60%. Inoltre, la comparsa di tachifilassi si associava ad un significativo aumento del rischio di recidiva per i soggetti che assumevano fluoxetina o placebo, ma non per quelli nel braccio venlafaxina. Gli sperimentatori ipotizzano che l'attività noradrenergica della venlafaxina possa offrire un effetto protettivo verso la recidiva specificamente nei soggetti con tachifilassi<sup>81</sup>.

## Considerazioni conclusive

Numerose evidenze si sono accumulate da quando, agli inizi degli anni '90, studi condotti dal gruppo di Pittsburgh hanno richiamato l'attenzione sulla necessità di attuare per molti pazienti depressi una terapia di mantenimento<sup>39-41</sup>. Attualmente deve ritenersi accertata l'efficacia protettiva del trattamento farmacologico protratto in quei soggetti che presentano un elevato rischio di recidiva. Ciò emerge anche da studi metanalitici, pur se i limiti insiti in questi fanno sì che tali studi possano talora rivelarsi poco utili nella messa a punto di un trattamento individualizzato (Quale farmaco scegliere? Per quanto tempo prescriverlo? A quali dosaggi?)<sup>82</sup>. La lettura comparativa dei vari studi può fornire utili indicazioni qualora si considerino aspetti qualificanti degli studi stessi quali la durata del follow-up (che auspicabilmente deve superare l'anno), le dosi di farmaco utilizzate (e la possibile flessibilità di scelta), la conduzione dello studio in doppio cieco (al fine di mitigare al massimo i possibili *bias* sperimentali).

Occorrerà chiarire, soprattutto, quali strategie utilizzare per la gestione delle recidive e, in particolare, se e con quale efficacia si possano applicare nella loro evenienza le strategie individuate per l'approccio terapeutico ai casi di depressione resistente (ottimizzazione, *switching*, *combination* e *augmentation*)<sup>22</sup>. Va comunque ricordato che almeno per alcuni psicofarmaci, ovvero sali di litio ed antipsicotici, è sufficientemente chiaro il ruolo nella terapia di mantenimento della depressione unipolare, in relazione alle caratteristiche cliniche dello specifico caso, o alla mancanza di risposta alla terapia con soli antidepressivi. Per altri approcci, come ad esempio la terapia elettroconvul-

sivante, sono indubbiamente necessari altri approfondimenti<sup>27-83</sup>.

Sono infine necessari ulteriori approfondimenti relativamente al ruolo che la psicoterapia può svolgere. Il tema della psicoterapia esula dal *focus* di questo articolo, incentrato sulla terapia farmacologica (per cui si rimanda ad una recente revisione<sup>84</sup>). Vari studi evidenziano l'efficacia preventiva verso le recidive, in associazione alla farmacoterapia, soprattutto per quanto riguarda la psicoterapia ad orientamento cognitivo-comportamentale, e quella interpersonale<sup>51</sup>, con la possibilità di un effetto protettivo anche a distanza dalla sua sospensione<sup>85-88</sup>. Resta però da chiarire a quali casi, e in quali condizioni la psicoterapia vada offerta ed erogata<sup>84</sup>.

## Bibliografia

- 1 Frank E, Prien RF, Jarrett RB, Keller MB, Kupfer DJ, Lavori PW, et al. *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorders. Remission, recovery, relapse and recurrence.* Arch Gen Psychiatry 1991;48:851-5.
- 2 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.
- 3 Bockting CLH, Spinhoven P, Koeter MWJ, Wouters LF, Schene AH, for the Depression Evaluation Longitudinal Therapy Assessment (DELTA) study group. *Prediction of recurrence in recurrent depression and the influence of consecutive episodes on vulnerability for depression: a 2-year prospective study.* J Clin Psychiatry 2006;67:747-55.
- 4 Hollon SD, Shelton RC, Wisniewski S, Warden D, Biggs MM, Friedman ES, et al. *Presenting characteristics of depressed outpatients as a function of recurrence: preliminary findings from the STAR\*D clinical trial.* J Psychiatr Res 2006;40:59-69.
- 5 Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. *Genetic risk, number of previous depressive episodes, and stressful life events in predicting onset of major depression.* Am J Psychiatry 2001;158:582-6.
- 6 Berlanga C, Heinze G, Torres M, Apiquaián R, Caballero A. *Personality and clinical predictors of recurrence of depression.* Psychiatr Serv 1999;50:376-80.
- 7 Segal ZV, Perason JL, Thase M. *Challenges in preventing relapse in major depression: report of a National Institute of Mental Health workshop on state of the science of relapse prevention in major depression.* J Affect Disord 2003;77:97-108.
- 8 Andreescu C, Lenze EJ, Dew MA, Begley AE, Mulsant BH, Bombrovski AY, et al. *Effect of comorbid anxiety on treatment response and relapse risk in late-life depression: controlled study.* Br J Psychiatry 2007;190:344-9.
- 9 O'Leary D, Costello F, Gormley N, Webb M. *Remission onset and relapse in depression: an 18-month prospective study of course for 100 first admission patients.* J Affect Disord 2000;57:159-71.
- 10 Barkow K, Mauer W, Ustn TB, Gansicke M, Wittchen HU, Herun R. *Risk factors for depression at 12-month follow-up in adult primary health care patients with major depression.* J Affect Disord 2003;76:157-69.
- 11 Reimherr FW, Strong RE, Marchant BK, Hedges DW, Wender PH. *Factors affecting return of symptoms 1 year after treatment in a 62-week controlled study of fluoxetine in major depression.* J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 22):16-23.
- 12 Monroe SM, Roberts JE, Kupfer DJ, Frank E. *Life stress and treatment course of recurrent depression: II. Postrecovery association with attrition, symptom course, and recurrence over 3 years.* J Abnorm Psychol 1996;105:313-28.
- 13 Lewinshon PM, Hebernam HM, Rosenbaum M. *A prospective study of risk factors for unipolar depression.* J Abnorm Psychol 1988;97:251-64.
- 14 Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. *The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression.* Arch Gen Psychiatry 1998;55:1128-32.
- 15 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. *Major depressive disorder: a prospective study of residual subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse.* J Affect Disord 1998;50:97-108.
- 16 Pintor L, Gastó C, Navarro V, Torres X, Fañanas L. *Relapse of major depression after complete and partial remission during a 2-year follow-up.* J Affect Disord 2003;73:237-44.
- 17 Dombrovski AY, Mulsant BH, Houck PR, Mazumdar S, Lenze EJ, Andreescu C, et al. *Residual symptoms and recurrence during maintenance treatment of late-life depression.* J Affect Disord 2007;103:77-82.
- 18 Conradi HJ, de Jonge P, Ormel J. *Prediction of three-year course of recurrent depression in primary care patients: different risk factors for different outcomes.* J Affect Disord 2008;105:267-71.
- 19 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.
- 20 Kaymaz N, van Os J, Loonen AJM, Nolen WA. *Evidence that patients with single vs. recurrent*

- depressive episodes are differentially sensitive to treatment discontinuation: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *J Clin Psychiatry* 2008;69:1423-36.
- 21 Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. *Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the "kindling" hypothesis*. *Am J Psychiatry* 2000;157:1243-51.
- 22 Bellantuono C, Vampini C, Balestrieri M. *Il trattamento farmacologico della sindrome depressiva ricorrente*. In: Bellantuono C, Balestrieri M, editors. *Trattato di Psicofarmacologia Clinica*. Roma: Il Pensiero Scientifico 2003.
- 23 Nierenberg AA, Petersen TJ, Alpert JE. *Prevention of relapse and recurrence in depression: the role of long-term pharmacotherapy and psychotherapy*. *J Clin Psychiatry* 2003;64(suppl 15):13-7.
- 24 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;31:1841-53.
- 25 Paykel ES. *Residual symptoms and relapse in depression*. *Medicographia* 2009;31:157-63.
- 26 American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision)*. *Am J Psychiatry* 2000;157(Suppl 4):1-45.
- 27 National Institute for Health and Clinical Excellence. *Depression. Management of Depression in Primary and Secondary Care (Amended)*. Londra: National Institute for Health and Clinical Excellence 2007.
- 28 Texas Medical Algorithm Project. *Major Depressive Disorder Clinician's Manual*. Houston, TX, USA: Texas Department of State Health Services 2008.
- 29 Keller MB, Boland J. *Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression*. *Biol Psychiatry* 1998;44:348-60.
- 30 Rothschild AJ. *Challenges in the treatment of depression with psychotic features*. *Biol Psychiatry* 2003;53:680-90.
- 31 Keller J, Schatzberg AF, Maj M. *Current issues in the classification of psychotic major depression*. *Schizophr Bull* 2007;33:877-85.
- 32 Bothwell R, Scott J. *The influence of cognitive variables on recovery in depressed inpatients*. *J Affect Disord* 43:207-12.
- 33 Judd LL, Paulus MJ, Schettler PJ, Akiskal HS, Endicott J, Leon AC, et al. *Does incomplete recovery from first lifetime major depressive episode herald a chronic course of illness?* *Am J Psychiatry* 2000;157:1501-4.
- 34 Kennedy N, Paykel ES. *Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome*. *J Affect Disord* 2004;80:135-44.
- 35 Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorder: a systematic review*. *Lancet* 2003;361:653-61.
- 36 Hansen R, Gaynes B, Thieda P, Gartlehner G, Deveaugh-Geiss A, Krebs E, et al. *Meta-analysis of major depressive disorder relapse and recurrence with second-generation antidepressants*. *Psychiatr Serv* 2008;59:1121-230.
- 37 Williams N, Simpson AM, Simpson K, Nahas Z. *Relapse rates with long-term antidepressant drug therapy: a meta-analysis*. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009;24:401-8.
- 38 Claxton AJ, Zhiming LI, McKendrick J. *Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression*. *Br J Psychiatry* 2000;177:163-8.
- 39 Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. *Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:1093-9.
- 40 Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. *Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769-73.
- 41 Frank E, Kupfer DJ, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, Thase ME, et al. *Comparison of full-dose vs. half-dose pharmacotherapy in the maintenance treatment of recurrent depression*. *J Affect Disord* 1993;27:139-45.
- 42 Franchini L, Zanardi R, Gasperini M, Smeraldi E. *Two-year maintenance treatment with citalopram, 20 mg, in unipolar subjects with high recurrence rate*. *J Clin Psychiatry* 1999;60:861-65.
- 43 Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. *Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:826-31.
- 44 Rothschild AJ, Duval SE. *How long should patients with psychotic depression stay on the antipsychotic medication?* *J Clin Psychiatry* 2003;64:390-6.
- 45 Baethge C, Gruschka P, Smolka MN, Berghöfer A, Bschor T, Müller-Oerlinghausen B, et al. *Effectiveness and outcome predictors of long-term lithium prophylaxis in unipolar major depressive disorder*. *J Psychiatry Neurosci* 2003;28:355-61.
- 46 Vallejo Ruiloba J. *Current situation of long-term treatment of depression*. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35:285-99.

- 47 Kupfer DJ, Frank E, Perel JM. *The advantage of early treatment intervention in recurrent depression*. Arch Gen Psychiatry 1989;46:771-5.
- 48 Fava M, Schmidt ME, Zhang S, Gonzales J, Raute NJ, Judge R. *Treatment approaches to major depressive disorder relapse, part 2. Reinitiation of antidepressant treatment*. Psychother Psychosom 2002;71:195-9.
- 49 Fava M, Detke MJ, Balestrieri M, Wang F, Raskin J, Perahia D. *Management of depression relapse: reinitiation of duloxetine treatment or dose increase*. J Psychiatr Res 2006;40:328-36.
- 50 Byrne SE, Rothschild AJ. *Loss of antidepressant efficacy during maintenance therapy: possible mechanisms and treatment*. J Clin Psychiatry 1998;59:279-88.
- 51 Thase ME. *Preventing relapse and recurrence of depression: a brief review of therapeutic options*. CNS Spectr 2006;11(Suppl 12):12-21.
- 52 Trivedi MH, Hollander E, Nutt D, Blier P. *Clinical evidence and potential underpinnings of unresolved symptoms of depression*. J Clin Psychiatry 2008;69:246-58.
- 53 Stewart JW, Quitkin FM, McGrath PJ, Amsterdam J, Fava M, Fawcett J, et al. *Use of pattern analysis to predict different relapse of remitted patients with major depression during 1 year of treatment with fluoxetine or placebo*. Arch Gen Psychiatry 1998;55:334-43.
- 54 Zimmerman M, Thongy T. *How often do SSRI and other new-generation antidepressants lost their effect during continuation treatment? Evidence suggesting the rate of true tachyphylaxis during continuation treatment is low*. J Clin Psychiatry 2007;68:1271-6.
- 55 Schmidt ME, Fava M, Zhang S, Gonzales J, Raute NJ, Judge R. *Treatment approaches to major depressive disorder relapse. Part 1: dose increase*. Psychother Psychosom 2002;71:190-4.
- 56 Posternak MA, Zimmerman. *Dual reuptake inhibitors incur lower rates of tachyphylaxis than selective serotonin reuptake inhibitors: a retrospective study*. J Clin Psychiatry 2005;66:705-7.
- 57 Deshauer D, Moher D, Fergusson D, Moher E, Sampson M, Grimshaw J. *Selective serotonin reuptake inhibitors for unipolar depression: a systematic review of classic long-term randomized controlled trials*. CMAJ 2008;178:1293-301.
- 58 Aguglia E. *Reboxetine in the maintenance therapy of depressive disorder in the elderly: a long-term open study*. Int J Geriatr Psychiatry 2000;15:784-93.
- 59 Corya SA, Andersen SW, Detke HC, Kelly LS, Van Campen LE, Sanger TM, et al. *Long-term antidepressant efficacy and safety of olanzapine/fluoxetine combination: a 76-week open-label study*. J Clin Psychiatry 2003;64:1349-56.
- 60 Wohlreich MM, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Hay DP. *Duloxetine for the long-term treatment of major depressive disorder in patients aged 65 and older: an open-label study*. BMC Geriatrics 2004;4:1.
- 61 Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, Munoz R, O'Reardon J, et al. *Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder*. Depress Anxiety 2008;25:1-8.
- 62 Bump GM, Mulsant BH, Pollock BG, Mazumdar S, Begley AE, Dew MA, et al. *Paroxetine vs. nortriptyline in the continuation and maintenance treatment of depression in the elderly*. Depress Anxiety 2001;13:38-44.
- 63 Kasper S, Lemming OM, de Swart H. *Escitalopram in the treatment of major depressive disorder in elderly patients*. Neuropsychobiology 2006;54:152-9.
- 64 Wade A, Despiegel N, Reines EH. *Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder*. Ann Clin Psychiatry 2006;18:83-9.
- 65 Hochstrasser B, Isaksen PM, Lauritzen L, Mahnert FA, Rouillon F, Wade AG, et al. *Prophylactic effect of citalopram in unipolar, recurrent depression*. Br J Psychiatry 2001;178:304-10.
- 66 Gilaberte I, Montejo AL, de la Gandara J, Perez-Sola V, Bernardo M, Massana J, et al. *Fluoxetine in the prevention of depressive recurrences: a double-blind study*. J Clin Psychopharmacol 2001;21:417-24.
- 67 McGrath PJ, Stewart JW, Quitkin FM, Chen Y, Alpert JE, Nierenberg AA, et al. *Predictors of relapse in a prospective study of fluoxetine treatment of major depression*. Am J Psychiatry 2006;163:1542-8.
- 68 Mauri MC, Fiorentini A, Cerveri G, Volonteri LS, Regispani F, Malvini L, et al. *Long-term efficacy and therapeutic monitoring of sertraline in major depression*. Hum Psychopharmacol Clin Exp 2003;18:385-8.
- 69 Wilson KCM, Mottram PG, Ashworth L, Abou-Saleh MT. *Older community residents with depression: long-term treatment with sertraline*. Br J Psychiatry 2003;182:492-7.
- 70 Lépine JP, Caillard V, Bisslerbe JC, Troy S, Hoton JM, Boyer P, et al. *A randomized, placebo-controlled trial of sertraline for prophylactic treatment of highly recurrent major depressive disorder*. Am J Psychiatry 2004;161:836-42.
- 71 Lustman PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB, et al. *Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus*. Arch Gen Psychiatry 2006;63:521-9.
- 72 Williams MM, Clouse RE, Nix BD, Rubin EH, Sayuk GS, McGill JB, et al. *Efficacy of sertraline in prevention of depression recurrence in older vs. younger adults with diabetes*. Diabetes Care 2007;30:801-6.

- <sup>73</sup> Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL, for the Venlafaxine 335 Study Group. *Venlafaxine vs. placebo in the preventive treatment of recurrent major depression*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:328-36.
- <sup>74</sup> Kornstein SG, Bose A, Li D, Saikali KG, Gandhi C. *Escitalopram maintenance treatment for prevention of recurrent depression: a randomized, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:1767-75.
- <sup>75</sup> Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, et al. *Maintenance treatment of major depression in old age*. *N Engl J Med* 2006;354:1130-8.
- <sup>76</sup> Perahia DGS, Maina G, Thase ME, Spann ME, Wang F, Walker DJ, et al. *Duloxetine in the prevention of depressive recurrences: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *J Clin Psychiatry* 2009;70:706-16.
- <sup>77</sup> Keller MB, Trivedi MH, Thase ME, Shelton RC, Kornstein SG, Nemroff CB, et al. *The Prevention of Recurrent Episodes of Depression with Venlafaxine for Two years (PREVENT) study: outcome from the 2-year and combined maintenance phases*. *J Clin Psychiatry* 2007;68:1246-56.
- <sup>78</sup> Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein SG, Nemroff 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>79</sup> Scapicchio PL. *Oltre la remissione. Prevenzione delle recidive nel trattamento a lungo termine della depressione. I primi risultati dello studio PREVENT*. *Giorn It Psicopat* 2008;14:80-7.
- <sup>80</sup> Kornstein SG, Kocsis JH, Ahmed S, Thase M, Friedman ES, Dunlop BW, et al. *Assessing the efficacy of 2 years maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: a secondary analysis of data from the PREVENT study*. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23:357-63.
- <sup>81</sup> Rothschild AJ, Dunlop BW, Dunner DL, Friedman ES, Gelenberg A, Holland P, et al. *Assessing rates and predictors of tachyphylaxis during prevention of recurrent episodes depression with venlafaxine ER for two years (PREVENT) study*. *Psychopharmacol Bull* 2009;42:5-20.
- <sup>82</sup> Furukawa TA, Cipriani A, Barbui C. *Long-term treatment of depression with antidepressants: a systematic narrative review*. *Can J Psychiatry* 2007;52:545-52.
- <sup>83</sup> Kellner CH, Knapp RG, Petrides G, Rummans TA, Husain MM, Rasmussen K, et al. *Continuation and maintenance electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE)*. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1337-44.
- <sup>84</sup> Parikh SV, Segal ZV, Grigoriadis S, Ravindran AV, Kennedy SH, Lam RW, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. II. Psychotherapy alone or in combination with antidepressant medication*. *J Affect Disord* 2009;117(Suppl 1):15-25.
- <sup>85</sup> Fava GA, Ruini C, Rafanelli C, Finos L, Conti S, Grandi S. *Six-year outcome of cognitive behavior therapy for prevention of recurrent depression*. *Am J Psychiatry* 2004;161:1872-6.
- <sup>86</sup> Hensley PL, Nadiga D, Uhlemuth EH. *Long-term effectiveness of cognitive therapy in major depressive disorder*. *Depress Anxiety* 2004;20:1-7.
- <sup>87</sup> Hollon SD, DeRubeis RJ, Shelton RC, Amsterdam JD, Salomon RM, O'Reardon JP, et al. *Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression*. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:417-22.
- <sup>88</sup> Dobson KS, Hollon SD, Dimidjian S, Schmaling KB, Kohlenberg RJ, Gallop R, et al. *Randomized trial of behavioral activation, cognitive therapy, and antidepressant medication in the prevention of relapse and recurrence in major depression*. *J Consult Clin Psychol* 2008;76:468-77.