

Il trattamento a lungo termine della Depressione Unipolare: Focus sulla terapia con Venlafaxina RP

Long-Term Treatment of Unipolar Depression: Focus on the Treatment with Venlafaxine XR

A.C. ALTAMURA
 S. POZZOLI
 M.F. BOSI

Cattedra di Psichiatria,
 Dipartimento di Scienze Precliniche
 "Luigi Sacco", Università di Milano

Key words

Unipolar Depression • Long-term treatment

Correspondence: Dr. M.F. Bosi,
 Ospedale "Luigi Sacco" CTDD, via
 G.B. Grassi 74, 20100 Milano, Italy
 Tel. +39 02 39042904
 ctdd.dh@hsacco.it

Summary

Depression is the most common of all the major mental illnesses with one year prevalence in European countries of around 5%, and with a range from 3.1% to 10.1%. Depressive Episodes are associated with disability and frequently have a long duration: in one third of patients the episode will last for more than 2 years, the criteria for chronic depression. Recurrence is predicted by a number of factors including severity of depression, number of prior episodes, time since previous episode and absence of remission or presence of subsyndromal symptoms.

The likelihood of recurrence increases with the number of previous episodes and the severity of the current episode: once a patient has suffered from three episodes of depression, he has more than 95% chance of having another.

Although effective pharmacotherapeutic agents are available, depressed patients are often undertreated or treated for an inadequate period of time.

Initial acute treatment of Major Depression results in a significant lessening of depressive symptoms (response) progressing to absence of depressive symptoms (remission) which means the return to the patient's premorbid state. Stable remission for 4-6 months is thought of as a recovery. A worsening of symptoms or the return of a major depression is considered a relapse before recovery has been achieved and recurrence if it occurs later. The distinction between remission vs. recovery and relapse vs. recurrence is not possible. The three phases of treatment are: acute therapy; continuation therapy; maintenance therapy. The acute phase of therapy covers the time period from the beginning of treatment to remission, which is the primary therapeutic goal. The continuation phase follows the acute phase to preserve and stabilize the remission. It is the phase in which the treatment is extended for a period of time in order to prevent a return of depression. Long-term maintenance treatment is aimed at the prevention of a new episode of depression.

Long-term tolerability is, therefore, important in facilitating adherence to treatment and thereby control over depressive symptoms. The new Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitors (SNRIs) are generally better tolerated than older treatments, such as Tricyclic antidepressants and Monoamine Oxidase Inhibitors.

Venlafaxine XR, with its dual action of serotonin and noradrenergic reuptake inhibition, has been shown to be superior in efficacy to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for severe Major Depressive Disorder. Clinical studies suggest that it has a rapid onset of action, producing significant clinical improvement in the first or second week of treatment, and long-term efficacy and may have consistently superior remission rates compared with the SSRIs.

Moreover Venlafaxine XR (extended release) was effective in 92% of depressed patients in preventing recurrence in the second year of maintenance therapy (Prevent Study).

Introduzione

La Depressione Unipolare è una patologia comune, sottodiagnosticata e tendenzialmente gravata da un alto rischio di ricorrenza.

Secondo quanto riportato dal DSM-IV-TR, la prevalenza del Disturbo Depressivo Maggiore in campioni di comunità varierebbe dal 5 al 9% per le donne e dal 2 al 3% per gli uomini; l'adolescenza risulta essere la fase del-

Tab. I. Classificazione degli stati depressivi (da Anderson et al., 2000, mod.)³². *Classification of depressive disorders (from Anderson et al., 2000, modified).*

Classificazione	DSM-IV-TR	ICD-10
Depressione Maggiore	Episodio Depressivo Maggiore, singolo o ricorrente	Episodio Depressivo Lieve, Moderato, Grave con almeno cinque sintomi, anche ricorrente
Depressione Moderata	Disturbo Depressivo non altrimenti specificato	Episodio Depressivo Moderato con almeno quattro sintomi, anche ricorrente
	Disturbo dell'Adattamento con ansia e umore depresso misti	Disturbo Misto Ansioso-Depressivo
Distimia	Distimia	Distimia

la vita in cui un soggetto ha maggiore probabilità di sviluppare un Disturbo Depressivo e la prevalenza dei Disturbi Depressivi sarebbe circa doppia nelle donne, non solo in età adulta, ma anche in età adolescenziale¹. Una meta-analisi condotta su studi relativi alla popo-

lazione europea ha evidenziato una prevalenza annuale della Depressione Unipolare variabile dal 3,1 al 10,1%, stimando che il numero di soggetti affetti da Depressione nell'anno 2004 è stato pari a 18,4 milioni². È stato riscontrato che la Depressione è in genere sot-

Tab. II. Criteri del DSM-IV-TR per l'Episodio Depressivo Maggiore. *DSM-IV-TR criteria for Major Depressive Episode.*

- A. Cinque (o più) dei seguenti sintomi sono stati contemporaneamente presenti durante un periodo di 2 settimane e rappresentano un cambiamento rispetto al precedente livello di funzionamento; almeno uno dei sintomi è costituito da umore depresso o perdita di interesse o piacere:
1. umore depresso per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno, come riportato dal soggetto (per es. si sente triste o vuoto) o come osservato dagli altri (per es. appare lamentoso)
 2. marcata diminuzione di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività per la maggior parte del giorno, quasi ogni giorno (come riportato dal soggetto o osservato dagli altri)
 3. significativa perdita di peso, senza essere a dieta, o aumento del peso (per es. un cambiamento superiore al 5% del peso corporeo nell'arco di un mese) oppure una diminuzione o aumento dell'appetito quasi ogni giorno
 4. insonnia o ipersonnia quasi ogni giorno
 5. agitazione o rallentamento psicomotorio quasi ogni giorno
 6. faticabilità o mancanza di energia quasi ogni giorno
 7. sentimenti di autosvalutazione o di colpa eccessivi o inappropriati (che possono essere deliranti), quasi ogni giorno (come impressione soggettiva o osservata da altri)
 8. ridotta capacità di pensare o di concentrarsi, o indecisione, quasi ogni giorno
 9. pensieri ricorrenti di morte (non solo di paura di morire), ricorrente ideazione suicidaria senza un piano specifico, o un tentativo di suicidio, o l'ideazione di un piano specifico per commettere suicidio.
- B. I sintomi non soddisfano i criteri per un Episodio Misto.
- C. I sintomi causano disagio clinicamente significativo o compromissione del funzionamento sociale, lavorativo o di altre aree importanti.
- D. I sintomi non sono dovuti agli effetti fisiologici diretti di una sostanza (per es. un abuso di droga, un medicamento) o di una condizione medica generale (per es. ipotiroidismo).
- E. I sintomi non sono meglio giustificati da lutto, cioè dopo la perdita di una persona amata, i sintomi persistono per più di due mesi o sono caratterizzati da una compromissione funzionale marcata, autosvalutazione patologica, ideazione suicidaria, sintomi psicotici o rallentamento psicomotorio.

Tab. III. Specificazioni secondo il DSM-IV-TR dell'Episodio Depressivo. *DSM-IV-TR specifiers of the Depressive Episode.***L'episodio può presentare manifestazioni:****Catatoniche**

1. Immobilità, come evidenziato da catalessia (flessibilità cerea) o stupor.
2. Eccessiva attività motoria afinalistica non influenzata da stimoli esterni.
3. Negativismo estremo o mutacismo.
4. Mettersi in posa (assunzione di posture bizzarre o inappropriate), movimenti stereotipati evidenti manierismi o smorfie vistose.
5. Ecolalia o ecoprassia.

Melanconiche

- A. Uno dei seguenti sintomi, che si verifica durante il periodo di maggiore gravità dell'episodio attuale:
1. perdita di piacere per tutte o quasi tutte le attività
 2. perdita di reattività agli stimoli abitualmente piacevoli.
- B. Tre o più dei seguenti sintomi:
1. una qualità particolare di umore depresso (cioè esperito come nettamente diverso dal tipo di sentimento provato dopo la morte della persona amata)
 2. depressione regolarmente peggiore al mattino
 3. risveglio precoce al mattino (almeno due ore prima il solito risveglio)
 4. marcato rallentamento motorio o agitazione
 5. anoressia o significativa perdita di peso
 6. sentimenti eccessivi o inappropriate.

Atipiche

- A. Reattività dell'umore.
- B. Due o più delle seguenti caratteristiche:
1. significativo incremento ponderale
 2. ipersonnia
 3. paralisi plumbea (sensazione di pesantezza o di gambe di piombo)
 4. un quadro duraturo di ipersensibilità al rifiuto interpersonale che determina una compromissione sociale o lavorativa significativa.

Postpartum

Con esordio dell'Episodio nelle 4 settimane dopo il parto.

tostimata dai Medici di Medicina Generale ³: viene infatti diagnosticata in poco più di un quarto dei pazienti con Depressione Moderata o Severa e in circa un decimo dei pazienti con episodi di grado lieve. Circa il 40% dei pazienti con Depressione soddisfa i criteri per la diagnosi circa un anno dopo le prime manifestazioni della patologia, dal 15 al 20% dei pazienti presenta una sintomatologia depressiva continuativa per circa 2 anni ed il 60% dei pazienti che sperimenta un Episodio Depressivo avrà una ricorrenza depressiva ed il rischio di ricorrenza aumenta con ogni episodio successivo ⁴. Da uno studio di follow-up sul lungo termine su pazienti affetti da Depressione Unipolare afferenti al Maudsley Hospital di Nottingham, è emerso che meno di un quinto dei pazienti, a distanza di circa venti anni, aveva mante-

nuto una condizione di benessere e che oltre un terzo degli stessi aveva invece presentato una morte innaturale o un disturbo cronico di una certa gravità ⁵. Inoltre, in un recente studio pubblicato nel 2004, condotto su un ampio campione di pazienti affetti sia da Disturbo Unipolare che Bipolare, è stato dimostrato che il rischio di nuove ricorrenze aumenta all'aumentare del numero degli episodi ⁶. Un recente report dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha mostrato che la Depressione è la causa prima di disabilità, tra tutte le patologie mediche, nel mondo industrializzato ⁷. La Depressione è associata ad un'elevata mortalità: circa il 15% dei pazienti trattati da uno psichiatra muoiono per suicidio, con un tasso annuale di suicidi pari a 30 volte quello della popolazione generale ^{8,9}. Nelle Tabelle I, II e III sono

esemplificate le caratteristiche cliniche, la classificazione ed i criteri diagnostici dei Disturbi Depressivi.

Cronicizzazione e ricorrenza

Uno degli aspetti più problematici della Depressione Maggiore va ravvisato nella tendenza sia alla cronicizzazione, sia alla ricorrenza degli episodi¹⁰.

La durata media degli Episodi Depressivi è variabile tra i 3 e i 12 mesi ed i tassi di cronicità (ovvero di una durata di 24 mesi o più) sarebbero stimati tra il 10 e il 30%^{11 12}. In uno studio di follow-up a 13 e 15 anni condotto a Baltimora dall'ECA (*Epidemiologic Catchment Area*) è stata rilevata una durata media dell'Episodio Depressivo superiore a 8-12 settimane¹³. Il rischio di ricorrenza, rilevante fattore prognostico, sembra aumentare all'aumentare del numero di episodi: infatti risulterebbe del 33% durante i 12 mesi successivi al primo episodio, del 50% nei primi 5 anni, mentre aumenterebbe al 70% nell'arco dell'intera vita. Inoltre, ad ogni Episodio Depressivo, aumenterebbe il rischio di un'ulteriore ricorrenza: mentre la presenza in anamnesi di due Episodi Depressivi si tradurrebbe in un rischio di ricorrenza dell'80%, tre Episodi corrisponderebbero ad un rischio del 90%^{5 14}. Questo deriverebbe da modificazioni fisiopatologiche correlate alla Depressione, a loro volta potenziali cause di alterazioni nei meccanismi cerebrali di risposta a fattori stressanti e di compromissione delle capacità di adattamento del soggetto e quindi di maggiore vulnerabilità a ricorrenze depressive¹⁵. Alcuni studi di follow-up, condotti in Europa su campioni di pazienti ambulatoriali, hanno evidenziato che circa il 40% dei pazienti trattati per Episodio Depressivo Maggiore va incontro a ricorrenze a distanza di 15 mesi dall'episodio indice^{16 17}. I dati mostrano inoltre che, sebbene una remissione sintomatica a breve termine sia comune, per la maggior parte dei pazienti con Depressione una remissione prolungata della sintomatologia rappresenta l'eccezione piuttosto che la regola¹⁸. Inoltre, il rischio di una nuova ricorrenza aumenta al diminuire dell'intervallo di tempo libero da sintomi depressivi¹⁹. In particolare il numero di episodi pregressi sembra svolgere un ruolo cardine nel determinare la probabilità di ricorrenza: soggetti con una storia di almeno tre episodi hanno una probabilità superiore al 95% di ricorrenza nei 6 mesi successivi all'ultimo^{6 20}. I pazienti sembrano essere meno responsivi ai trattamenti antidepressivi con l'incremento del numero di episodi pregressi²¹.

Una remissione parziale della sintomatologia si verifica in una proporzione significativa, circa il 20-30% dei casi; una sintomatologia residua che perdura per mesi o anni, pur non soddisfacendo i criteri per l'Episodio Depressivo Maggiore, può comportare una

menomazione nel funzionamento globale o un disagio clinicamente significativo¹.

Sono stati individuati numerosi fattori di rischio predittivi di ricorrenza: la presenza di diagnosi di Depressione Doppia (Depressione Maggiore e Distimia), l'età d'esordio maggiore di 60 anni, una storia di familiarità per disturbi dell'umore, lo scarso controllo della sintomatologia durante il periodo di mantenimento della terapia, la comorbidità con un disturbo d'ansia o con l'abuso di sostanze²². Rappresenta un fattore di rischio anche la lunga durata del singolo episodio: se non trattato, dura in media da 7 a 14 mesi e nel 20% dei casi può protrarsi sino a 24 mesi.

Diverse osservazioni sperimentali hanno ormai definito come il rischio di incorrere in ricadute in pazienti con remissione parziale o con sintomatologia residua ancora clinicamente significativa sia maggiore rispetto a pazienti in remissione completa. Uno studio naturalistico condotto sia su pazienti ambulatoriali che ricoverati ha valutato l'impatto dei sintomi residui sulla ricaduta per un periodo di 15 mesi. Il mancato raggiungimento della remissione completa appariva un importante fattore predittivo di ricaduta: infatti i pazienti con sintomi residui mostravano un rischio di ricaduta tre volte maggiore rispetto ai pazienti in remissione completa²³. Gli esiti a lungo termine dopo un primo Episodio Depressivo Maggiore sono stati valutati da uno studio osservazionale con una durata media del follow-up di 10 anni, confrontando pazienti in remissione completa con pazienti con sintomi depressivi residui. La remissione incompleta era accompagnata da un rischio di ricorrenza significativamente più alto e da un tempo di insorgenza del successivo Episodio Depressivo oltre tre volte più rapido. In più, il mancato raggiungimento della remissione completa nel corso del primo Episodio Depressivo sembrava essere indicativo di un decorso di malattia più grave e cronico²⁴.

La valutazione che il rischio di cronicizzazione possa essere in relazione con l'esito clinico del primo episodio sottolinea l'importanza del raggiungimento della remissione completa nelle fasi precoci del trattamento. In uno studio condotto per 4 anni su 138 pazienti con Episodio Depressivo si è evidenziato come una risposta parziale rappresenti un fattore di rischio significativo rispetto alla remissione completa, non solo per la probabilità di ricaduta, ma anche per la possibilità che essa avvenga in tempi più precoci. Infatti, i soggetti con risposta parziale hanno mostrato una recidiva dopo 48 mesi di follow-up dall'episodio indice nel 91,4% dei casi rispetto al 51,3% dei soggetti con remissione completa. Inoltre, mentre nei soggetti con risposta parziale la recidiva si è manifestata in media entro 13 mesi, nei soggetti con remissione la recidiva è occorsa in media dopo 36 mesi²⁵.

Risposta vs. remissione

Per *remissione clinica* si intende l'assenza di sintomi o la permanenza di sintomi trascurabili (punteggio HAM-D inferiore a 7) per un periodo di tempo compreso tra due settimane e sei mesi. Per *guarigione* si intende invece una remissione della sintomatologia per un periodo di tempo superiore a sei mesi²⁶. Considerando il concetto di remissione clinica, è chiaro che le forme più gravi di Depressione sono quelle che prevedono un minor tasso di remissione. In realtà può avvenire l'inverso: ovvero il mancato raggiungimento di una remissione clinica (per vari motivi, vedi durata del trattamento, dose o scelta del farmaco inadeguata) può a sua volta indurre una "resistenza" ed aggravare la Depressione che risulta pertanto non responsiva al trattamento^{27,28}. Da qui la necessità di ottenere una riduzione clinicamente significativa del punteggio alle scale di valutazione, non solo un decremento, che può non essere sufficiente allorché si parta da forme più gravi (punteggio superiore a 25 alla HAM-D-21 items)²⁹. Tuttavia pur utilizzando un approccio terapeutico ottimale, approssimativamente il 20-40% dei pazienti non risponde adeguatamente alla terapia. Si parla allora di *Depressione Resistente*, condizione la cui gestione clinica è fonte di difficoltà³⁰. Questi pazienti spesso non solo non rispondono al primo trattamento intrapreso, ma sovente anche al secondo ed al terzo ciclo di trattamento. Sebbene sia generalmente compreso il concetto di Depressione Resistente, una considerevole confusione esiste in merito ad una definizione operativa di questa condizione. Sembra che questa refrattarietà sia maggiormente dovuta ad aspetti legati al trattamento stesso, piuttosto che ad aspetti legati al paziente. Alcuni pazienti resistenti al trattamento sembrano essere non responsivi come conseguenza di una scorretta diagnosi operativa. In alcuni casi si rendono necessarie un'accurata revisione della diagnosi ed una ricerca delle condizioni cliniche eventualmente presenti in comorbidità, specialmente abuso di alcool o di altre sostanze²⁸. Alcuni pazienti possono non rispondere al primo trattamento perché indirizzato a trattare un particolare sottotipo di Depressione. Tale fenomeno, chiamato *pseudoresistenza*, interessa ad esempio la Depressione Atipica, condizione che beneficerebbe di trattamenti diversi dal consueto trattamento dell'Episodio Depressivo Maggiore. Un ulteriore motivo di resistenza al trattamento può dipendere da problematiche metabolico-farmacocinetiche: in un recente studio è stato dimostrato che anomalie degenerative e vascolari evidenziabili ad una Tomografia Computerizzata comportano una risposta parziale ai trattamenti antidepressivi³¹. In genere se il risultato non è visibile neppure dopo la somministrazione di almeno due differenti antidepressivi,

vi, somministrati in sequenza per almeno tre settimane a dosaggio standard, accertandosi della *compliance*, si può parlare di *farmacoresistenza*²⁷.

Il trattamento della Depressione Unipolare

Alla luce dei dati di letteratura finora esposti, il trattamento farmacologico sembra svolgere un ruolo cruciale nella determinazione del decorso della Depressione Maggiore. Infatti le evidenze sperimentali e cliniche dimostrano che il raggiungimento della remissione clinica ed il suo mantenimento nel tempo sono associate ad un miglioramento significativo sia del decorso clinico della Depressione Maggiore che del funzionamento psicosociale.

In uno studio del 1996 è emerso che meno del 10% dei pazienti affetti da Depressione Maggiore riceve un trattamento corretto, ad un dosaggio efficace e per un periodo di tempo sufficiente²⁸. Tra le ragioni di tale comportamento, sono state proposte la tendenza all'utilizzo di tecniche psicosociali di supporto, la scorretta diagnosi, il rifiuto da parte dei pazienti di accettare una terapia farmacologica antidepressiva, la scarsa compliance, la paura della stigmatizzazione sociale, la difficoltà ad accedere a centri di competenza, pregiudizi sull'utilizzo di terapie farmacologiche, effetti collaterali e controindicazioni dei farmaci.

Un trattamento antidepressivo ottimale si dovrebbe articolare in tre fasi: la fase acuta, di continuazione e di mantenimento. La prima definisce il periodo dell'acuzie. Con la remissione della sintomatologia depressiva, si passa alla fase di *continuazione*, della durata di circa 12 mesi, considerando la data d'inizio del trattamento. La terza ed ultima fase viene denominata fase di *mantenimento*; essa inizia un anno dopo l'inizio della terapia e può durare tutta la vita, soprattutto nelle condizioni in cui il rischio di presentare ricadute è elevato²⁹.

Linee guida per il trattamento della Depressione

Le linee guida più recenti indicano come fondamentale la terapia di mantenimento.

Secondo le linee guida stilate dalla *British Association of Psychopharmacology* le raccomandazioni per l'impostazione di una terapia di mantenimento comprendono la presenza di tre o più Episodi Depressivi Maggiori negli ultimi cinque anni, un'anamnesi positiva per più di cinque Episodi nel corso della vita, la persistenza di fattori di rischio per ricorrenza. L'indicazione di prima scelta consiste nel mantenimento della terapia antidepressiva allo

stesso dosaggio utilizzato per trattare l'episodio acuto, per una durata di almeno 5 anni o, possibilmente, per un tempo indefinito. La seconda scelta viene indicata come l'utilizzo di Litio, in monoterapia, con le stesse indicazioni valide per l'antidepressivo per la durata del trattamento. La sospensione del trattamento deve tener conto della possibilità di incorrere nella sindrome da discontinuazione, che occorre anche con le terapie più moderne qualora i farmaci vengano sospesi improvvisamente. Tale sindrome deve, inoltre, essere posta in diagnosi differenziale con una ricorrenza depressiva. Per evitare tale evento, è necessaria una sospensione graduale in un tempo minimo di 4 settimane e mediamente in circa 6 mesi. Una sospensione più rapida è prevista nel caso in cui il paziente viri in una fase di attivazione ipomaniacale o maniaca. Nel caso in cui si verifichi una sindrome da discontinuazione (che appare più frequente nel caso di farmaci a breve emivita, come la Paroxetina e meno nel caso di farmaci a lunga emivita, come la Fluoxetina e la Fluvoxamina) è necessario assicurare il paziente che non si tratta di una ricaduta ed eventualmente intraprendere nuovamente la terapia, rallentando il periodo di sospensione³².

Le linee guida dell'*American Psychiatry Association* indicano come scopo principale della terapia di mantenimento la prevenzione delle ricorrenze di Episodi Depressivi Maggiori. Viene proposto di utilizzare il trattamento che è risultato efficace nella fase acuta e di continuazione, allo stesso dosaggio. La frequenza delle visite suggerita è di una ogni 2-3 mesi per pazienti stabili fino a più volte la settimana per pazienti critici. Nei casi di pazienti che hanno mostrato ricorrenza di episodi moderati o gravi nonostante una terapia farmacologica di mantenimento adeguata, viene proposta la terapia Elettroconvulsivante. Tra i fattori da considerare per valutare la necessità di impostare una terapia di mantenimento vengono considerati il rischio di ricorrenza (indicato dal numero di episodi, la presenza di comorbidità, la persistenza di sintomi residui nei periodi di remissione), la gravità degli episodi (indicata da presenza di suicidalità, sintomi psicotici, grave deficit di funzionamento quotidiano), un'anamnesi positiva per l'occorrenza di effetti collaterali durante la fase di continuazione del trattamento, la preferenza del paziente. La modalità di sospensione del trattamento viene valutata basandosi sugli stessi criteri utilizzati per valutare l'impostazione della stessa (come per esempio, valutare la probabilità di ricorrenza e la gravità e la frequenza dei progressi episodi). La sospensione necessita, comunque, di effettuare un "*decalage*" lento nell'arco almeno di alcune settimane, per minimizzare i rischi della sindrome da sospensione, reimpostando eventualmente lo stesso trattamento precedente ad uguale dosaggio.

Per la sospensione della psicoterapia il metodo migliore dipende dai bisogni del paziente e dal tipo di psicoterapia, dalla durata e dall'intensità del trattamento³³.

Le linee guida del *World Federation of Societies of Biological Psychiatry* indicano come elementi chiave della terapia di mantenimento gli interventi psicoeducativi, la terapia farmacologica e il monitoraggio della compliance. Inoltre viene evidenziata la necessità di distinguere tra le fluttuazioni spontanee del tono dell'umore e la "vera" ricorrenza, che necessita di un trattamento aggressivo. Viene proposta la frequenza delle visite di monitoraggio mensile nei pazienti meno gravi e più frequente nei pazienti più gravi, viene sottolineata la necessità di istruire i pazienti a riconoscere i sintomi d'esordio della ricorrenza depressiva. Il farmaco di prima scelta indicato è, anche in questo caso, l'antidepressivo che aveva portato alla remissione dell'episodio acuto alla stessa dose, alternativamente al Litio. La motivazione per cui gli antidepressivi vengono indicati di prima scelta rispetto al Litio trova fondamento nella minor quantità di effetti collaterali nell'uso a lungo termine, nel minore rischio di tossicità acuta e nell'assenza di necessità di monitorare il livello plasmatico. Frequentemente in corso di terapia di mantenimento si verificano brevi, modesti sintomi depressivi autolimitanti che possono essere gestiti mediante aggiunta anche solo temporanea di benzodiazepine, ipnoinducanti o psicoterapia o eventualmente aggiustamento della dose di antidepressivo. Nel caso di Depressione Resistente, sono stati proposti l'utilizzo di Litio, combinazione di Litio e Carbamazepina o combinazione di due antidepressivi o *augmentation* con ormoni tiroidei; queste terapie comunque hanno una efficacia limitata.

Il momento migliore per interrompere una terapia di mantenimento è comunque difficile da prevedere: alcune evidenze mostrano che la terapia dovrebbe essere protratta per tutto il tempo che persiste il rischio di ricorrenza, che però è difficile da stabilire nei singoli pazienti. Generalmente un programma appropriato prevede due/tre anni di terapia di mantenimento per pazienti con episodi ricorrenti, in particolare se si è verificato un episodio negli ultimi cinque anni o se è stato difficile raggiungere la remissione. Il paziente dovrebbe essere educato sui tre fenomeni che potrebbero occorrere dopo la sospensione di una terapia a lungo termine: ricorrenza, *rebound* (ricomparsa dei sintomi originali ma con intensità maggiore; tipicamente occorrono se il trattamento con antidepressivi o Litio viene sospeso troppo bruscamente) e sintomi da sospensione (sviluppo di sintomi differenti, correlati alla sospensione di terapia, soprattutto se troppo rapida). Nella pratica clinica gli antidepressivi dovrebbero essere sospesi lungo un periodo che varia tra i quattro e i

sei mesi sia per mettere in evidenza eventuali sintomi emergenti, sia per minimizzare il rischio di sviluppo di sintomi da discontinuazione. Durante questo periodo, il paziente deve essere attentamente monitorato, così come nei successivi sei mesi ³⁴.

Il trattamento a lungo termine

Le strategie per il trattamento a lungo termine della Depressione nascono dall'evidenza dell'incidenza elevata di ricorrenze e dall'efficacia del trattamento a lungo termine per la profilassi delle recidive. Lo scopo di un trattamento a lungo termine è quindi di diminuire la frequenza e la durata degli Episodi Depressivi e migliorare la qualità di vita dei pazienti, dal momento che la Depressione rappresenta una causa di disabilità molto grave, caratterizzata da assenza dal lavoro, ridotta produttività e ridotto funzionamento sociale ^{35 36}.

È stato proposto che pazienti con una storia di episodi multipli o con due o più fattori di rischio debbano ri-

cevere terapia con antidepressivi per diversi anni e probabilmente anche indefinitamente per pazienti con elevato rischio ²⁸.

Una recente metanalisi che ha preso in considerazione 31 studi randomizzati e controllati ha evidenziato come il trattamento farmacologico a lungo termine possa ridurre del 70% il rischio di ricorrenza rispetto alla precoce sospensione dello stesso, col perdurare dell'effetto protettivo fino a 36 mesi. Sono stati identificati fattori di rischio che aumentano il tasso di ricadute e/o recidive; in presenza di uno o più di questi fattori si consiglia di valutare la possibilità di prolungare il trattamento. I pazienti con uno o più fattori di rischio possono trarre notevole beneficio dalla terapia di mantenimento a scopo profilattico.

Nella pratica clinica diversi trattamenti vengono utilizzati per il trattamento di mantenimento della Depressione, ma pochi sono stati studiati per un periodo veramente lungo, ossia maggiore di 12 mesi. Studi con placebo hanno evidenziato una probabilità di recidiva pari al 41% rispetto al 18% dei pazienti con trattamento a lungo termine ²⁶. Nella Tabella IV, trat-

Tab. IV. Studi clinici controllati nel trattamento a lungo termine (> 24 settimane) della Depressione Unipolare ²⁶. *Clinical controlled trials on long-term treatment (> 24 weeks) of Unipolar Depression.*

Autore	Molecole	Settimane	Numerosità campione
Kane, 1982	Imipramina 100-150 Placebo	24	27
Glen, 1984	Amitriptilina Placebo	36	17
Keller, 1998	Sertralina Placebo	18	161
Frank, 1990	Imipramina Placebo	36	51
Robinson, 1991	Fenelzina Placebo	24	47
Kupfer, 1992	Imipramina Placebo	24	20
OADIG, 1993	Dotiepinina Placebo	24	69
Kishimoto, 1994	Mianserina Placebo	18	26
Kocsis, 1996	Desipramina Placebo	24	53
Rynolds, 1999	Fenelzina Placebo	36	107
Alexopoulos, 2000	Nortriptilina Placebo	24	43
Klysner, 2002	Citalopram Placebo	48-120	121

ta e modificata dal lavoro appena citato, sono elencati i lavori sul trattamento a lungo termine della Depressione Maggiore Unipolare con un follow-up ad almeno 24 mesi. Non bisognerebbe credere che i dati relativi ad una terapia con una data molecola possano essere generalizzati ad altre, pur appartenenti alla stessa classe: infatti, anche sottili differenze possono essere estremamente importanti per un trattamento a lungo termine, che come tale richiede specifiche caratteristiche di efficacia, tollerabilità e maneggevolezza.

In generale, la scelta del farmaco antidepressivo da utilizzare dovrebbe basarsi primariamente sull'attenta valutazione di una serie di parametri di riferimento. I fattori legati al paziente sono la diagnosi clinica, l'età del paziente, i disturbi concomitanti (fisici o psichici), quelli legati al trattamento sono invece l'efficacia di trattamenti antidepressivi precedenti, la posologia e le vie di somministrazione, la durata del trattamento ed il profilo tossicologico. Tra le numerose classi di antidepressivi ognuna è provvista di definite caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche, che ne determinano gli specifici profili di efficacia clinica, effetti collaterali e tollerabilità. Il profilo di efficacia clinica degli antidepressivi (così come per gli altri farmaci ad azione psicotropa) sembra legato alla selettività di legame con singoli gruppi recettoriali; gli effetti collaterali possono essere ricondotti allo stesso meccanismo.

Gli SNRIs sono una classe di antidepressivi, il cui capostipite è la Venlafaxina RP, caratterizzati da un doppio meccanismo d'azione serotoninergico e nora-

drenergico simile a quello degli antidepressivi triciclici, ma con un profilo di effetti collaterali decisamente favorevole, quindi sovrapponibile a quello degli SSRI.

La Venlafaxina RP è un inibitore selettivo del *reuptake* della serotonina e della noradrenalina a dosaggi di 75 mg/die, a dosi superiori (generalmente ≥ 150 mg/die) diviene anche un potente inibitore della ricaptazione della noradrenalina con un effetto dose/efficacia³⁷. Presenta inoltre una ridotta incidenza di effetti collaterali per la scarsa affinità per i recettori colinergici muscarinici, istaminici e α -adrenergici; un aspetto peculiare della sua azione sarebbe rappresentato da una rapida induzione di una *down-regulation* dei recettori β -adrenergici che determina un più rapido inizio dell'effetto antidepressivo. Gli effetti indesiderati più frequentemente riportati sono nausea e vomito, cefalea, vertigini e insonnia.

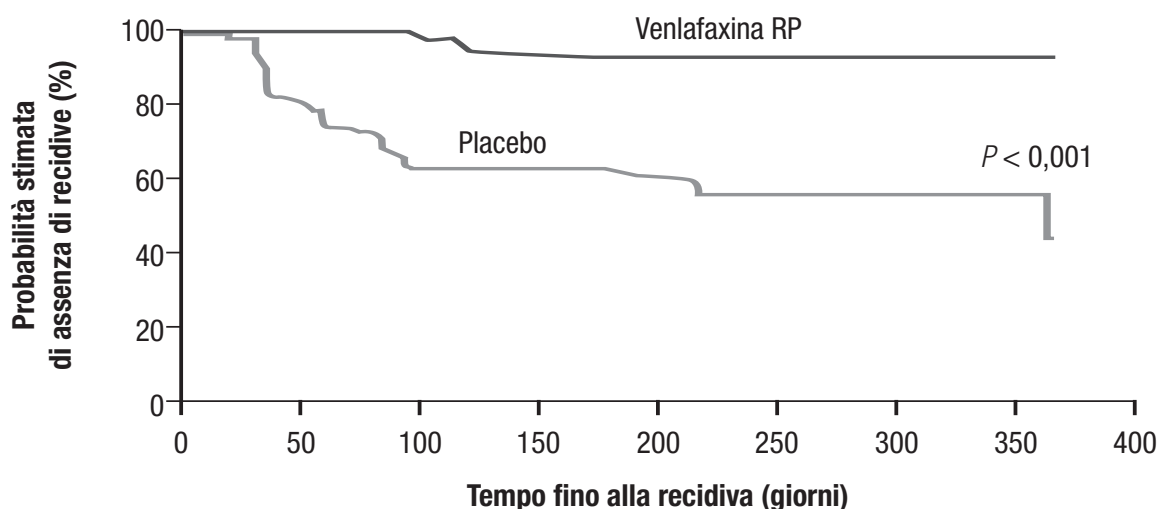
Venlafaxina RP nella Depressione

La letteratura è ricca di dati a favore di Venlafaxina RP nel trattamento della Depressione Maggiore Ricorrente, sia sul breve che sul lungo termine.

In un primo studio meta-analitico pubblicato nel 1999, comprendente 44 *trials* (per un totale di 4.033 pazienti affetti da Depressione) sul trattamento a breve termine, emergeva per Venlafaxina RP un'efficacia antidepressiva superiore sia agli SSRI che ai TCAs, oltre che un migliore profilo di effetti collaterali³⁸.

In una seconda meta-analisi del 2001, condotto su ot-

Fig. 1. Il trattamento con Venlafaxina RP appare associato ad un periodo più lungo e statisticamente significativo senza recidive⁴⁵. *Treatment with Venlafaxine XR seems to be associated to a longer and statistically significant time period without recurrence.*



to studi su pazienti affetti da Depressione, Venlafaxina RP è stata confrontata con Fluoxetina, Sertralina, Paroxetina e Fluvoxamina: il tasso di remissione per Venlafaxina RP era del 45% contro il 25% per gli SSRIs e il 25% per il placebo ($P < 0,001$ in tutte le comparazioni)³⁹.

In una terza meta-analisi pubblicata nel 2001, comprendente otto studi randomizzati controllati (dei quali quattro con placebo), Venlafaxina RP è stata confrontata al trattamento con SSRIs e placebo su un periodo di otto settimane in 2.045 pazienti affetti da Depressione. Il tasso di remissione per Venlafaxina RP era del 40-55% contro il 31-37% per gli SSRIs ($P < 0,05$). I risultati mostravano come sia Venlafaxina RP che gli SSRIs fossero ugualmente efficaci indifferentemente dal sesso e dall'età dei pazienti; peraltro Venlafaxina RP sembrava possedere un più rapido effetto antidepressivo ed una maggiore probabilità di remissione del disturbo⁴⁰.

Stahl ha dimostrato, in uno studio di *pooled analysis* (otto studi controllati randomizzati con placebo in doppio cieco su un periodo inferiore alle otto settimane), che Venlafaxina RP è significativamente più efficace degli SSRIs nel migliorare la sintomatologia depressiva, probabilmente grazie alla doppia azione neurotransmetitoriale (serotoninergica e noradrenergica)⁴¹.

In una meta-analisi di 34 studi che comparavano Venlafaxina RP, SSRIs e altri antidepressivi, Venlafaxina RP ha dimostrato di possedere un tasso di risposta e remissione superiore agli SSRIs, ma non superiore ai TCAs⁴².

In nessuno studio è stata dimostrata la superiorità degli SSRIs alla Venlafaxina RP.

Nel 2004 Montgomery ha pubblicato uno studio volto a valutare l'efficacia e la tollerabilità di Venlafaxina RP sul lungo termine nella Depressione Maggiore Ricorrente. Sono stati reclutati 235 pazienti con diagnosi di Depressione Maggiore in accordo ai criteri del DSM-III-R e sono stati avviati ad un trattamento in aperto per un periodo di sei mesi con Venlafaxina RP a dosaggi compresi tra 100 e 200 mg/die. L'analisi di sopravvivenza ha rilevato una probabilità cumulativa di ricorrenza del 22% per Venlafaxina RP contro il 55% del placebo ($P < 0,001$); inoltre il 48% dei pazienti in placebo contro il 21% dei pazienti in Venlafaxina RP ha interrotto il trattamento per inefficacia ($P < 0,001$)⁴³.

Nello studio Argos pubblicato nel 2005, Venlafaxina RP (a rilascio prolungato) si è dimostrata più efficace rispetto agli antidepressivi convenzionali (Paroxetina, Citalopram, Sertralina, Fluoxetina, Mirtazapina) in una popolazione di pazienti con precedenti dati di intolleranza e non risposta ai trattamenti convenzionali⁴⁴.

In un recente studio, pubblicato negli Atti del 159° Congresso dell'*American Psychiatric Association* tenutosi a Toronto nel 2006, Venlafaxina RP è stata valutata per la prevenzione delle recidive (efficacia e

tollerabilità) su un periodo di 24 mesi. Sono stati arruolati oltre 1.000 pazienti affetti da Depressione Maggiore Unipolare, il 70% dei quali erano donne. L'analisi statistica è stata condotta dopo i primi dodici mesi di trattamento (fase A) ed al termine dei secondi ventiquattro mesi totali di trattamento (fase B) con Venlafaxina RP rispetto a placebo. Nella fase A, come pure nella fase B dello studio, ovvero a 24 mesi di trattamento, Venlafaxina RP ha ridotto in modo significativo la probabilità di ricorrenze rispetto al placebo. Nella fase B dello studio il 92% dei pazienti trattati con Venlafaxina RP rispetto al 53% dei pazienti in placebo non ha presentato ricorrenze. L'incidenza degli effetti collaterali nella fase B è stata del 2% per i pazienti trattati con Venlafaxina RP contro il 10% dei pazienti in placebo. Al momento questo studio è pressoché unico in letteratura: infatti non esistono ad oggi altri studi randomizzati sulla valutazione della terapia di mantenimento (ovvero la prevenzione delle ricorrenze) con antidepressivi per un periodo di due anni, pertanto rappresenta un riferimento clinicamente significativo.

Conclusioni

Il Disturbo Depressivo Ricorrente è quindi una malattia molto comune, gravata da un alto rischio di cronicizzazione. Spesso sottodiagnosticata nell'ambito della Medicina Generale, giunge all'osservazione specialistica e ad un trattamento specifico anche tardivamente. Ciò rappresenta un problema in termini prognostici: infatti la cronicizzazione degli episodi e la loro numerosità costituiscono un fattore prognostico negativo di rilevante importanza.

Cruciale appare quindi l'impostazione di un corretto trattamento farmacologico al fine di migliorare la prognosi dei Disturbi Depressivi Ricorrenti. Come riportato in tutte le più recenti linee guida a riguardo, è indicato mantenere il trattamento antidepressivo nel lungo termine almeno per un anno al fine di prevenire le ricorrenze e la cronicizzazione del disturbo. Ciò è stato chiaramente dimostrato in una recente *review* pubblicata su *Lancet* dove il trattamento continuativo con antidepressivi sembrerebbe ridurre il rischio di ricorrenza del 70% rispetto al placebo²⁶.

Fondamentale in questa ottica è la scelta di molecole ad azione antidepressiva che oltre a garantire un'efficacia sulla gamma dei sintomi depressivi, siano caratterizzate anche da un buon profilo di tollerabilità. Ciò appare fondamentale per garantire una buona aderenza del paziente alla terapia stessa e minimizzare il rischio di sospensione prematura del trattamento^{46 47}.

Infine è bene sottolineare come i principali requisiti che sia EMEA che FDA richiedono per introdurre una nuova molecola antidepressiva siano rappresentati da due aspetti specifici: la qualità della risposta clinica e

la capacità di prevenire la ricorrenza e mantenere lo stato eutimico specialmente nelle forme altamente ricorrenti. Del resto sempre più frequenti sono i reperti di letteratura riguardanti l'efficacia antidepressiva ovvero la qualità della risposta clinica tra le molecole in uso. Invece, per quanto riguarda la prevenzione delle ricorrenze, i dati di letteratura che si riferiscono a periodi di remissione superiori ad un anno sono molto carenti e Venlafaxina RP appare l'unico farmaco ad oggi a possedere dati provenienti da un *trial* control-

lato a 24 mesi; essa pertanto costituisce un pregiato strumento terapeutico con spiccata capacità di controllo delle recidive depressive sul lungo periodo.

In conclusione, da questa revisione di letteratura emerge con buona evidenza che, mentre negli anni precedenti l'enfasi sul trattamento fosse concentrata sulla riduzione dei sintomi depressivi, nell'attualità ci si muove soprattutto nell'ottica di lungo periodo che è concettualmente ricollegabile ad un'azione diretta sulla vulnerabilità depressiva.

Bibliografia

- 1 American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders. Fourth Edition. Text Revision*, 2000.
- 2 Wittchen HU, Jacobi F. *Size and burden of mental disorders in Europe – a critical review and appraisal of 27 studies*. *Europ Neuropsychopharm* 2005;15:357-76.
- 3 Callaghan P. *Exercise: a neglected intervention in mental health care?* *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2004;11:476-83.
- 4 Pincus HA, Pettit AR. *The societal costs of chronic major depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 9):5-9.
- 5 Lee AS, Murray RM. *The long term outcome of Maudsley Depressives*. *Br J Psychiatry* 1988;153:741-51.
- 6 Kessing LV, Hansen MG, Andersen PK, Angst J. *The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders – a long life perspective*. *Acta Psychiatr Scand* 2004;339-44.
- 7 Murray CJ, Lopez AD. *Evidence-based health policy lessons from the Global Burden of Disease Study*. *Science* 1996;274:740-3.
- 8 Harris EC, Barraclough B. *Excess mortality in mental disorder*. *Br J Psychiatry* 1998;173:11-53.
- 9 O'Leary D, Paykel ES, Todd C, Vardulaki K. *Suicide in primary affective disorders revisited: a systematic review by treatment era*. *J Ckin Psychiatry* 2001;62:804-11.
- 10 Hoenkamp E, Haffmans PMJ, Griens AMFG, Huijbrechts IPAM, Heycopten Ham BF. *A 3.5-year naturalistic follow-up study of depressed out-patients*. *J Affect Dis* 2001;66:267-71.
- 11 Keller MB, Baker LA. *The clinic course of panic disorder and depression*. *J Clin Psychiatry* 1992;53(Suppl):5-8.
- 12 Mueller TI, Leon AC. *Recovery, chronicity and levels of psychopathology in major depression*. *Psychiatr Clin North Am* 1996;19:85-102.
- 13 Eaton WW, Anthony JC, Gallo J, Cai G, Tien A, Romanoski A, et al. *Natural history of diagnostic interview schedule/DSM-IV major depression. The Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up*. *Arch Gen Psychiatr* 1997;54:993-9.
- 14 Thase M, Kupfer DJ, Frank E, Perel JM, Cornes C, Mallinger AG, et al. *Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:769-73.
- 15 Post RM. *Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective-disorder*. *Am J Psychiatry* 1992;149:999-1010.
- 16 Wells KB, Burnam A, Rogers W, Hays R, Camp P. *The course of depression in adult outpatients. Results from the medical outcomes study*. *Arch Gen Psychiatr* 1992;49:788-94.
- 17 Ramana R, Paykel ES, Cooper Z, Hayhurst H, Saxty M, Surtees PG. *Remission and relapse in major depression: a two year prospective follow-up study*. *Psychol Med* 1995;25:1161.
- 18 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.
- 19 Keller MB, Boland RJ. *Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression*. *Biol Psychiatry* 1998;44:338-60.
- 20 Keller MB. *Rationale and options for the long term-treatment of depression*. *Hum Psychopharmacol* 2002;17(Suppl):S43-6.
- 21 Baldwin D. *The importance of long-term tolerability in achieving recovery*. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2006;10(Suppl):31-7.
- 22 Keller MB, Boland RJ. *Implications of failing to achieve successful long-term maintenance treatment of recurrent unipolar major depression*. *Biol Psychiatry* 1998;44:338-60.
- 23 Paykel ES. *Remission and Residual symptomatology in Major Depression*. *Psychopathology* 1998;31:5-14.
- 24 Judd LL, Akiskal HS, Maser JD, Zeller PJ, Endicott J, Coryell W, et al. *Major depressive disorder: a prospective study of subthreshold depressive symptoms as predictor of rapid relapse*. *J Affect Disord* 1998;50:97-108.
- 25 Pintor L, Torres X, Navarro V, Matrai S, Gastó C. *Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow-up?* *J Aff Dis* 2004;82:291-6.
- 26 Geddes JR, Carney SM, Davies C, Furukawa TA, Kupfer DJ, Frank E, et al. *Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review*. *Lancet* 2003;361:653-61.
- 27 Altamura AC. *Drug resistance in major depression: definition, discrimination and possible pharmacological strategies*. In: Meltzer HY, Nerozzi D, eds. *Current practice and future developments in the pharmacotherapy of mental disorder*. Amsterdam: Excerpta Medica 1991, p. 139-48.
- 28 Hirschfeld RM. *Long-term drug treatment of unipolar depression*. *Int Clin Psychopharmacol* 1996;11:211-7.
- 29 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 disorder: re-*

- mission, recovery, relapse and recurrence. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:851-5.
- ³⁰ Kornstein SG, Schneider RK. *Clinical features of Treatment – Resistant Depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 16):18-25.
- ³¹ Altamura AC, Bassetti R, Santini A, Frisoni GB, Mundo E. *Emotional withdrawal, CT abnormalities and drug response in late life depression*. *Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004;349-54.
- ³² Anderson IM, Nutt DJ, Deakin JFW on the Behalf of the Consensus Meeting and by the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British association for Psychopharmacology guidelines*. *J Psychopharmacol* 2000;14:3-20.
- ³³ American Psychiatric Association. *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder (Revision)*. *Am J Psychiatry* 2000;157:1-45.
- ³⁴ Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ & WFSBP. *Task Force on the Treatment Guidelines for Unipolar Depressive Disorders*. *World Federation Societies of Biological Psychiatry Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part I: Acute and continuation treatment of major depressive disorder*. *J Biol Psychiatry* 2002;3:5-43.
- ³⁵ Keller MB. *Long-term treatment of recurrent and chronic depression*. *J Clin Psychiatry* 2001;62(Suppl 24):3-5.
- ³⁶ Altamura AC, Bareggi SR, Cornaggia CM, Grieco G, Invernizzi G, Melorio T, et al. *Long-term treatment with mianserin. A clinical study with plasma levels*. In: Costa E, Racagni G, eds. *Typical and Atypical antidepressants. Clinical Practice*. New York: Raven Press 1982, p. 357-61.
- ³⁷ Harvey AT, Rudolph RL, Preskorn SH. *Evidence of the dual mechanism of action of Venlafaxine*. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:503-9.
- ³⁸ Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. *Comparison of extended-release Venlafaxine, selective serotonin inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Clin Ther* 1999;21:296-308.
- ³⁹ Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. *Remission rates during treatment with Venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors*. *Br J Psychiatry* 2001;178:234-41.
- ⁴⁰ Entsuah AR, Huang H, Thase ME. *Response and remission rates in different subpopulations with Major Depressive Disorder administered Venlafaxine, selective serotonin inhibitors, or placebo*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:869-77.
- ⁴¹ Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. *Comparative efficacy between Venlafaxine and SSRIs: a pooled analysis of patients with Depression*. *Biol Psychiatry* 2002;52:1166-74.
- ⁴² Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. *Efficacy and Tollerability of Venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis*. *Br J Psychiatry* 2002;180:396-404.
- ⁴³ Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph R, for the Venlafaxine 335 Study Group. *Venlafaxine vs. placebo in the preventive treatment of recurrent Major Depression*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:328-36.
- ⁴⁴ Baca Baldomero E, Ubago JG, Cercos CL, Ruiloba JV, Calvo G, Lopez RP, for the ARGOS Study Group. *Venlafaxine extended release vs. conventional antidepressants in the remission of depressive disorders after previous antidepressant failure: ARGOS Study*. *Dep Anxiety* 2005;22:68-76.
- ⁴⁵ Keller MB, Thase ME, Dunner D, Trivedi MH, Rothschild AJ, Kornstein SG. *Recurrence prevention: efficacy of two years of maintenance treatment with Venlafaxine XR in patient with recurrent Unipolar Major Depression*. Presentato al 159° Annual Meeting APA, Toronto Canada, 20-25 Maggio 2006.
- ⁴⁶ Altamura AC, Mauri M. *Plasma concentrations, information and therapy adherence during long-term treatment with antidepressants*. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:714-6.
- ⁴⁷ Altamura AC, Malhi GS. *Topics in contemporary psychiatric practice Compliance in Major Psychoses*. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000;4:81-6.