

**LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*

**LAST-RD****Litio e Terapia  
Standard  
nella Depressione  
Resistente**

**EFFICACIA DEL LITIO NELLA DEPRESSIONE  
RESISTENTE CON RISCHIO SUICIDARIO.**

**STUDIO INDIPENDENTE, PRAGMATICO,  
MULTICENTRICO, DI SUPERIORITA'.**

Protocollo Versione 5.1 Marzo 2009

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy



### **SINOSI DELLO STUDIO LAST**

#### ***Che cos'è lo studio LAST?***

Lo studio LAST è una sperimentazione randomizzata che recluterà pazienti con diagnosi di depressione resistente al trattamento antidepressivo e rischio suicidario.

#### ***Quali farmaci verranno studiati?***

Lo studio prevede la randomizzazione dei pazienti ai seguenti due rami di studio:  
(a) litio in aggiunta ai trattamenti farmacologici e non farmacologici standard; (b) trattamenti farmacologici e non farmacologici standard.

#### ***Quanto durerà il reclutamento?***

24 mesi.

#### ***Quanto durerà il follow-up?***

12 mesi.

#### ***Quali sono i principali criteri di inclusione?***

Diagnosi di depressione maggiore, storia di tentativi di suicidio o gesti autolesivi negli ultimi 12 mesi, risposta inadeguata ad almeno due antidepressivi dati sequenzialmente a dosaggio adeguato per un adeguato periodo di tempo.

#### ***Quante scale di valutazione sarà necessario compilare?***

Lo studio sarà *pragmatico*, sarà cioè semplice e non modificherà le normali abitudini terapeutiche. Ciascun medico non dovrà compilare alcuna scala di valutazione. Ai pazienti verrà chiesto di compilare solamente una scala di auto-valutazione che misura i sintomi depressivi.

#### ***Quanti pazienti sarà necessario reclutare in ogni servizio psichiatrico?***

L'attesa è di reclutare 5 pazienti per servizio psichiatrico.

#### ***Lo studio è sponsorizzato?***

Lo studio LAST è completamente indipendente dall'industria farmaceutica. Lo studio riceve un finanziamento da parte di un ente pubblico, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Tale finanziamento verrà utilizzato per supportare i servizi psichiatrici territoriali che recluteranno i pazienti per lo studio.

#### ***Quali vantaggi si ottengono partecipando allo studio?***

Lo studio LAST si propone di consolidare il network nazionale di colleghi psichiatri costituitosi al fine di migliorare i trattamenti farmacologici erogati quotidianamente. Tutti i partecipanti allo studio LAST saranno inclusi nelle pubblicazioni scientifiche che ne deriveranno. Tutti i partecipanti allo studio LAST riceveranno crediti ECM in misura proporzionale al loro coinvolgimento nello studio.

#### ***Chi coordina lo studio?***

Lo studio LAST è coordinato dal Centro OMS di Ricerca sulla Salute Mentale della Università di Verona (Direttore: Prof. Michele Tansella).

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



### **Introduzione**

Molti soggetti con depressione non rispondono positivamente ai trattamenti iniziali [1]. Le linee guida internazionali definiscono la resistenza al trattamento come la mancanza di risposta positiva a due o più antidepressivi dati sequenzialmente a dosaggio adeguato e per un adeguato periodo di tempo [2,3]. E' stato stimato che in circostanze ordinarie più del 30-40% dei pazienti con depressione unipolare non ha un miglioramento soddisfacente, e di questi, il 10-15% può sviluppare depressione cronica [4]. Nella pratica clinica, le linee guida sulla gestione di questi pazienti raccomandano varie strategie terapeutiche, che includono il cambiamento di farmaco, orientandosi verso un antidepressivo appartenente ad una diversa classe farmacologica [5], strategie combinate (due antidepressivi prescritti contemporaneamente) o strategie di augmentation (antidepressivo più litio o antipsicotici atipici o ormone tiroideo o lamotrigina o pindololo) [2].

Nella depressione resistente al trattamento le idee autolesive e suicidarie rappresentano sintomi psicopatologici allarmanti [1]. Ciò può portare a tentativi di gesti autolesivi e suicidio e, in più del 10% dei casi, a suicidi completati. Da un punto di vista epidemiologico, mentre è difficile esaminare gli effetti dei trattamenti preventivi nei confronti dei suicidi compiuti, a causa della bassa frequenza di tali eventi, risulta più agevole studiare i trattamenti preventivi nei confronti dei gesti autolesivi, epidemiologicamente più frequenti e clinicamente rilevanti nella prevenzione del suicidio. Infatti, il rischio di suicidio in seguito a gesti autolesivi è considerevole. Almeno l'1% dei pazienti visitati negli ospedali generali nel Regno Unito in seguito a gesto autolesivo muore per suicidio entro un anno dall'episodio autolesivo, ed il 3-5% entro 5-10 anni [6-8].

In questa popolazione di pazienti difficili da trattare i dati relativi agli interventi terapeutici che seguono il comportamento suicidario non fatale sono molto limitati. Hawton e colleghi hanno effettuato una revisione Cochrane di studi clinici randomizzati che hanno valutato l'effetto di trattamenti specifici per pazienti che commettono gesti autolesivi [9,10]. Gli autori hanno identificato solo tre studi che indagavano l'effetto

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



preventivo sul suicidio degli antidepressivi. I tre studi indicavano un effetto benefico degli antidepressivi, non significativo dal punto di vista statistico, nel ridurre i gesti autolesivi. In aggiunta agli antidepressivi, molto recentemente Cipriani e colleghi [11] hanno suggerito che il litio potrebbe svolgere un effetto benefico nella prevenzione dei gesti autolesivi. Gli autori hanno condotto una revisione sistematica e una metanalisi degli studi randomizzati che indagavano l'effetto del litio, confrontato con il placebo e con altri trattamenti attivi, sul rischio di suicidio e di comportamenti autolesivi in pazienti con disturbi dell'umore. La meta-analisi ha incluso 32 studi che evidenziavano l'efficacia del litio rispetto al placebo. Tuttavia, gli studi considerati non erano stati progettati allo scopo primario di valutare il rischio di suicidio, e gli studi inclusi reclutavano popolazioni di pazienti eterogenee, comprendenti pazienti con depressione bipolare ed unipolare. In aggiunta, mentre alcuni studi includevano pazienti con depressione in fase acuta, altri includevano pazienti eutimici.

Una meta-analisi di studi condotti solo in pazienti con depressione unipolare è stata effettuata da Guzzetta e colleghi nel 2007 [12]. Questa analisi ha suggerito che il litio ha effetti benefici sui comportamenti suicidari nella depressione unipolare ricorrente, di portata simile a quelli riscontrati nei disturbi bipolari. Tuttavia, il maggiore limite di questa analisi consiste nel fatto che sono stati inclusi anche studi non randomizzati [12].

Molto recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio SUPLI. Lo studio SUPLI è il primo studio prospettico, randomizzato, doppio-cieco, multicentrico controllato con placebo, focalizzato sugli effetti preventivi del litio per il rischio di suicidio in pazienti con comportamento suicidario [13]. I pazienti con una storia recente di tentato suicidio sono stati randomizzati al trattamento con litio verso placebo, e la valutazione degli esiti è stata effettuata a 12 mesi [14]. Nell'analisi è stato incluso un totale di 167 pazienti, di cui circa il 75% con diagnosi di depressione maggiore, il 20% con disturbo dell'adattamento ed il 5% con distimia o altri disturbi minori [14]. L'analisi di sopravvivenza non ha mostrato differenze significative in termini di suicidi compiuti e tentati, tuttavia l'analisi post hoc che includeva solo i suicidi compiuti ha messo in luce che tutti i suicidi completati sono avvenuti nel gruppo placebo. In base a questo dato

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



gli autori hanno generato l'ipotesi che il trattamento con litio potrebbe essere efficace nel ridurre il rischio di suicidio completato in pazienti adulti con disturbi affettivi. Tuttavia, ad oggi nessuna sperimentazione ha indagato l'effetto preventivo del litio sul suicidio e sui gesti autolesivi in soggetti con depressione resistente al trattamento.

### **Obiettivo dello studio**

Lo studio LAST si propone di valutare l'efficacia del litio nel ridurre il rischio di comportamento suicidario in soggetti con depressione resistente agli antidepressivi. Obiettivi secondari dello studio sono: (a) valutare l'efficacia del litio nel migliorare la sintomatologia depressiva in soggetti con depressione resistente e rischio di suicidio; (b) valutare il profilo di tollerabilità del litio.

### **Disegno dello studio**

LAST è uno studio prospettico, multicentrico, randomizzato, a gruppi-paralleli, in cui i pazienti verranno seguiti per un periodo di 12 mesi. I pazienti con depressione resistente e rischio di suicidio verranno assegnati in modo randomizzato al trattamento con litio in aggiunta alla terapia farmacologica e non farmacologica usuale oppure al trattamento farmacologico e non farmacologico usuale. Sia i pazienti che i medici non saranno in cieco rispetto ai trattamenti farmacologici. Tuttavia, allo scopo di limitare il rischio di distorsioni sistematiche dovuti alla mancanza di cecità, un comitato di giudizio indipendente dagli investigatori (Independent Adjudicating Committee), in cieco rispetto all'assegnazione dei trattamenti, analizzerà e convaliderà tutti gli eventi che costituiranno l'indicatore di esito primario (vedi sotto). I pazienti saranno valutati al reclutamento, prima della randomizzazione, e successivamente ogni mese fino al completamento del periodo di follow-up di 12 mesi (vedi flow-chart). Tutte le fasi dello studio saranno registrate seguendo il CONSORT statement [15,16].

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy



### **Sintesi dei criteri di inclusione**

#### *Criteri di inclusione:*

- (a) diagnosi clinica di depressione maggiore, guidata dai criteri diagnostici del DSM-IV;
- (b) anamnesi positiva per uno o più gesti autolesivi nei precedenti 12 mesi;
- (c) risposta inadeguata ad almeno due antidepressivi somministrati sequenzialmente a dosaggio adeguato per un adeguato periodo di tempo per l'episodio depressivo corrente;
- (d) incertezza su quale braccio di trattamento sia più indicato per il singolo paziente;
- (e) età superiore o uguale a 18 anni;
- (f) accordo tra paziente e medico nel partecipare allo studio;

#### *Criteri di esclusione:*

- (a) in aggiunta alla depressione maggiore, una diagnosi primaria di qualunque altro disturbo dell'Asse I (secondo i criteri del DSM-IV) costituirà criterio di esclusione; al contrario, la presenza di disturbi dell'asse II (secondo i criteri del DSM-IV) non costituirà criterio di esclusione;
- (b) pregresso utilizzo del litio in cui il trattamento abbia determinato l'insorgenza di effetti collaterali che ne controindicano l'impiego;
- (c) presenza di patologie mediche che controindicano il trattamento con litio (per esempio patologie o anomalie tiroidee o renali, secondo quanto riportato nella Scheda Tecnica);
- (d) gravidanza o allattamento;
- (e) Soggetti di sesso femminile in età fertile che rifiutano di assumere validi metodi contraccettivi.

### **INDICATORE DI ESITO PRIMARIO**

L'indicatore di esito primario dello studio LAST è costituito dai suicidi compiuti e dai gesti autolesivi avvenuti durante i 12 mesi di follow-up. Il termine "suicidio compiuto"

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



indica gli atti deliberatamente compiuti allo scopo di togliersi la vita e che effettivamente esitano nella morte.

Il termine "gesto autolesivo" indica tutti gli atti deliberatamente e consapevolmente compiuti per procurarsi lesioni personali, a prescindere dallo scopo e dalle motivazioni che sottendono tali atti [17,18]. Tipicamente, i gesti autolesivi includono l'intossicazione con farmaci o altre sostanze, le ferite da taglio e ogni altro atto che produce lesioni alla persona che lo compie, a prescindere da gravità ed esito [18]. Viceversa, atti come l'intossicazione da alcool o sostanze a scopo "ricreativo" non rientrano nella definizione di gesti autolesivi.

### **COMITATO DI GIUDIZIO INDIPENDENTE**

Un gruppo di lavoro indipendente dal LAST (Independent Adjudicating Committee), in cieco rispetto alla allocazione dei trattamenti, avrà il compito di revisionare tutti gli eventi che potrebbero essere classificati come indicatore di esito primario. Solo gli eventi validati dal Committee saranno inclusi tra gli indicatori di esito primario.

### **PARTECIPANTI**

I pazienti saranno reclutati in Italia. Ai servizi psichiatrici territoriali che aderiranno allo studio verrà chiesto di reclutare in modo consecutivo i pazienti che soddisfano i criteri di inclusione/esclusione nei 24 mesi di reclutamento. I pazienti che soddisfano i criteri di inclusione verranno assegnati in modo randomizzato al trattamento con litio in aggiunta alla terapia farmacologica e non farmacologica usuale oppure alla terapia farmacologica e non farmacologica usuale, e seguiti per un periodo di 12 mesi. Lo studio coinvolgerà un numero totale di 60-80 servizi psichiatrici.

### **Valutazione iniziale**

Ai pazienti eleggibili per la randomizzazione verrà chiesto di fornire il consenso informato a partecipare allo studio. Verranno raccolte le caratteristiche cliniche e socio-

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



demografiche utilizzando una scheda-reclutamento (RF) che includerà informazioni cliniche e socio-demografiche, informazioni diagnostiche secondo i criteri della Mini Neuropsychiatry Interview (MINI) [19], informazioni relative alla gravità di malattia utilizzando la Quick Inventory Depression Scale (QUIDS) [20], uno strumento autosomministrato che ha dimostrato buone proprietà psicometriche [21]. Verranno inoltre raccolte informazioni in merito ai precedenti tentativi di suicidio e gesti autolesivi. La RF sarà compilata dal medico prima dell'assegnazione randomizzata al trattamento.

### **Valutazioni Follow-up**

I dati relativi al follow-up verranno raccolti a cadenza mensile utilizzando una modalità elettronica (e-FUF, electronic Follow-up Form). La e-FUF raccoglierà informazioni relative agli eventi legati al suicidio e al trattamento farmacologico. Dopo 3 e 12 mesi dall'assegnazione randomizzata, verranno raccolte ulteriori informazioni sulla gravità di malattia con la QUIDS. Verranno inoltre raccolte informazioni sui tentativi di suicidio e sui gesti autolesivi. Saranno infine raccolte informazioni sui trattamenti farmacologici concomitanti.

Al di fuori delle valutazioni previste dallo studio, le caratteristiche di pragmaticità della sperimentazione non pongono vincoli alla normale pratica clinica quotidiana. In questo senso, le visite al paziente e gli eventuali esami di laboratorio e strumentali verranno effettuati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante.

### **TRATTAMENTI FARMACOLOGICI**

Il litio è attualmente in commercio in Italia per il trattamento della depressione maggiore. Il litio sarà utilizzato secondo la normale prassi assistenziale, ossia verrà prescritto su ricetta SSN e ritirato dai pazienti inclusi nello studio nelle farmacie aperte al pubblico.



**LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



Ai pazienti assegnati al litio verrà somministrata una dose orale di partenza tra i 150 e i 300 milligrammi. Il dosaggio orale finale suggerito dovrà raggiungere livelli plasmatici compresi tra 0.4 e 1.0 mmol/L. I medici saranno liberi di aumentare o diminuire il dosaggio secondo i bisogni del singolo paziente senza alcun vincolo. Tutti i cambiamenti di dosaggio saranno registrati. In seguito alla randomizzazione, il trattamento dovrà essere proseguito per un anno, a meno che non vi siano seri motivi per interromperlo. I pazienti assegnati al litio saranno liberi di ricevere altri trattamenti farmacologici e non farmacologici secondo la normale prassi clinica senza alcun vincolo. In questo senso, antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore e altri farmaci verranno utilizzati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante (l'uso di trattamenti concomitanti verrà registrato nelle apposite schede).

I pazienti assegnati al gruppo di controllo riceveranno i trattamenti farmacologici e non farmacologici secondo la normale prassi clinica senza alcun vincolo, con l'eccezione del trattamento con litio che non potrà essere somministrato. Per il resto, antidepressivi, benzodiazepine, stabilizzanti dell'umore e altri farmaci verranno utilizzati se clinicamente indicato a giudizio del medico curante (l'uso di trattamenti concomitanti verrà registrato nelle apposite schede).

**RANDOMIZZAZIONE**

I pazienti saranno assegnati in modo randomizzato a uno dei due gruppi, con uguale probabilità di assegnazione a ciascun trattamento (allocation ratio 1:1). Verrà utilizzata una procedura di randomizzazione centralizzata. Lo statistico dello studio preparerà una lista di randomizzazione a blocchi di dimensione variabile. La lista di randomizzazione sarà creata utilizzando nQuery Advisor, versione 7.0. I medici reclutanti contatteranno un operatore del centro WHO dell'Università di Verona che accederà ad un sistema computerizzato che fornirà, dopo l'inserimento delle informazioni relative al partecipante reclutato, il numero identificativo (ID) e il trattamento a cui è stato assegnato.

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



### **INDICATORE DI ESITO PRIMARIO**

- (1) L'indicatore di esito primario è costituito dai suicidi compiuti e dai gesti autolesivi avvenuti durante i 12 mesi di follow-up.

### **INDICATORI DI ESITO SECONDARI**

- (1) Mortalità per ogni causa durante i 12 mesi di follow-up.
- (2) Mortalità per suicidio durante i 12 mesi di follow-up.
- (3) Gesti autolesivi durante i 12 mesi di follow-up.
- (4) Miglioramento dei sintomi depressivi durante i 12 mesi di follow-up
- (5) Effetti collaterali durante i 12 mesi di follow-up

### **POTENZA DELLO STUDIO**

Sulla base dei dati estrapolati dai tre studi clinici sugli antidepressivi che hanno utilizzato i gesti autolesivi e il suicidio compiuto come esito primario, è possibile ipotizzare un tasso di eventi del 25% a 12 mesi (esito primario dello studio) [10]. Considerando come clinicamente rilevante una differenza di almeno il 15%, si ipotizza un tasso di eventi del 10% a 12 mesi nel ramo di studio randomizzato al litio. Una dimensione del campione di 210 pazienti (105 in ciascun gruppo), raggiunge una potenza statistica dell'80% per un livello 0.05 del test log-rank per eguaglianza delle curve di sopravvivenza (31 eventi). Considerando che il 10% dei partecipanti potrebbe essere perso nei 12 mesi di studio, o potrebbe non fornire dati validi, saranno randomizzati 230 pazienti.

### **ANALISI STATISTICA**

Tutte le analisi statistiche saranno effettuate in condizioni di cecità. Tutte le analisi saranno condotte secondo il principio della Intention-To-Treat (ITT). Tutte le analisi saranno effettuate utilizzando STATA/SE, versione 10.1.

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



La popolazione ITT sarà costituita da tutti i soggetti assegnati in modo randomizzato. Questa popolazione ITT verrà utilizzata per l'analisi dell'indicatore di esito primario e per le analisi degli indicatori di esito secondari.

I pazienti con dati mancanti ed i pazienti persi durante il follow-up contribuiranno all'analisi dell'indicatore di esito primario e degli indicatori di esito secondari solo per il periodo durante il quale i dati sono disponibili (censoring). I dati mancanti nelle valutazioni della sintomatologia depressiva saranno imputati usando l'approccio denominato Last Observation Carried Forward (LOCF).

I pazienti randomizzati al braccio con litio che interromperanno il trattamento saranno analizzati, a 12 mesi, secondo l'attribuzione originaria (braccio con litio). Analogamente, i pazienti randomizzati al braccio senza litio che dovessero assumere tale trattamento durante il follow-up saranno analizzati, a 12 mesi, secondo l'attribuzione originaria (braccio terapia usuale). Questo approccio sarà applicato all'analisi dell'indicatore di esito primario e alle analisi degli indicatori di esito secondari.

Allo scopo di verificare la consistenza dell'approccio ITT, l'indicatore di esito primario sarà quindi analizzato utilizzando l'approccio Per Protocol (PP). In accordo all'approccio PP, i pazienti nel braccio litio che interromperanno il litio durante il follow-up contribuiranno all'analisi solo per il periodo compreso tra l'assegnazione randomizzata e l'interruzione del litio. Analogamente, i pazienti assegnati al braccio senza litio che inizieranno il litio durante il follow-up contribuiranno all'analisi solo per il periodo tra l'assegnazione randomizzata e l'inizio del trattamento con litio. Se meno del 5% dei pazienti cambierà trattamento assegnato, l'analisi PP non verrà effettuata.

Nell'analisi dell'indicatore di esito primario verranno considerati solo gli eventi validati dal Comitato di Giudizio Indipendente.

## **LAST-RD**

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

*World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy*



### **Altre informazioni**

(1) Lo studio è indipendente, non riceverà cioè supporto economico da parte delle ditte produttrici di farmaci. Esistono infatti dati di letteratura che descrivono come lo sponsor industriale rappresenti una importante variabile di confondimento nella valutazione della efficacia dei trattamenti farmacologici.

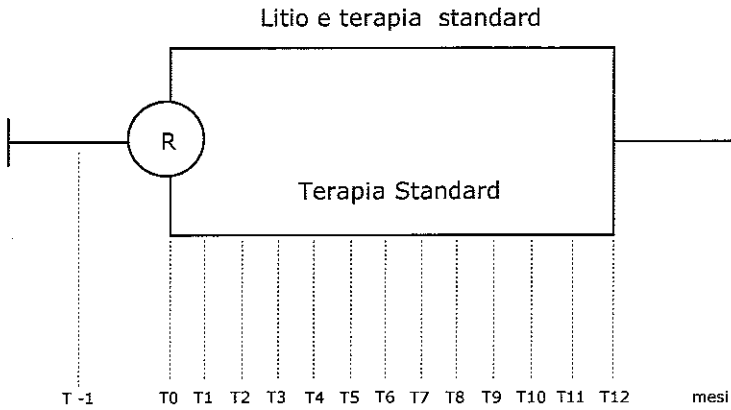
(2) Lo studio è pragmatico, non determinerà cioè alcuna modifica delle normali prassi assistenziali. Al di là della assegnazione casuale dei pazienti alla aggiunta di litio, i medici curanti saranno liberi di modificare i dosaggi dei trattamenti, aggiungere e sospendere i trattamenti sperimentali ed eventuali altri farmaci secondo le necessità cliniche del singolo paziente.

(3) Lo studio avrà le caratteristiche di sperimentazione finalizzata al miglioramento della pratica clinica quale parte integrante dell'assistenza sanitaria, secondo il Decreto Ministeriale 17/12/2004.

(4) Lo studio è stato approvato e finanziato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).



**FLOW-CHART DELLO STUDIO**



**DIAGRAMMA DELLO STUDIO**

	T -1	T0	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8	T9	T10	T11	T12
Firma del consenso informato	X													
Revisione dei criteri di elegibilità	X													
Recruitment form (RF)		X												
MINI		X												X
QUIDS		X			X			X						X
Numero assegnato al paziente		X												
Assegnazione randomizzata		X												
electronic-FUF			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Follow-up Form (FUF)														X
Eventi avversi riportati		← In ogni momento →												

## LAST-RD

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy



### Bibliografia essenziale

1. Fava M: Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2003, 53: 649-659.
2. Bauer M, Whybrow PC, Angst J, Versiani M, Moller HJ: World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 1: Acute and continuation treatment of major depressive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2002, 3: 5-43.
3. Carvalho AF, Cavalcante JL, Castelo MS, Lima MC: Augmentation strategies for treatment-resistant depression: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007, 32: 415-428.
4. Nierenberg AA, Amsterdam JD: Treatment-resistant depression: definition and treatment approaches. *J Clin Psychiatry* 1990, 51 Suppl: 39-47.
5. Papakostas GI, Fava M, Thase ME: Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry* 2008, 63: 699-704.
6. Hawton K, Fagg J: Suicide, and other causes of death, following attempted suicide. *Br J Psychiatry* 1988, 152: 359-366.
7. Rygnestad T: Mortality after deliberate self-poisoning. A prospective follow-up study of 587 persons observed for 5279 person years: risk factors and causes of death. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1997, 32: 443-450.
8. Zahl DL, Hawton K: Repetition of deliberate self-harm and subsequent suicide risk: long-term follow-up study of 11,583 patients. *Br J Psychiatry* 2004, 185: 70-75.
9. Hawton K, Arensman E, Townsend E, Bremner S, Feldman E, Goldney R *et al.*: Deliberate self harm: systematic review of efficacy of psychosocial and pharmacological treatments in preventing repetition. *BMJ* 1998, 317: 441-447.
10. Hawton K, Townsend E, Arensman E, Gunnell D, Hazell P, House A *et al.*: Psychosocial versus pharmacological treatments for deliberate self harm. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, CD001764.
11. Cipriani A, Pretty H, Hawton K, Geddes JR: Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials. *Am J Psychiatry* 2005, 162: 1805-1819.
12. Guzzetta F, Tondo L, Centorrino F, Baldessarini RJ: Lithium treatment reduces suicide risk in recurrent major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007, 68: 380-383.

## LAST-RD

Lithium And  
Standard Therapy in  
Resistant Depression

World Health Organisation Collaborative Centre  
for Research and Training in Mental Health  
and Service Evaluation  
University of Verona  
Verona, Italy



13. Lauterbach E, Ahrens B, Felber W, Oerlinghausen BM, Kilb B, Bischof G *et al.*: Suicide prevention by lithium SUPLI--challenges of a multi-center prospective study. *Arch Suicide Res* 2005, 9: 27-34.
14. Lauterbach E, Felber W, Muller-Oerlinghausen B, Ahrens B, Bronisch T, Meyer T *et al.*: Adjunctive lithium treatment in the prevention of suicidal behaviour in depressive disorders: a randomised, placebo-controlled, 1-year trial. *Acta Psychiatr Scand* 2008, 118: 469-479.
15. Moher D, Schulz KF, Altman DG: The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001, 357: 1191-1194.
16. Zwarenstein M, Treweek S, Gagnier JJ, Altman DG, Tunis S, Haynes B *et al.*: Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement. *BMJ* 2008, 337: a2390.
17. Hawton K, Harriss L, Hall S, Simkin S, Bale E, Bond A: Deliberate self-harm in Oxford, 1990-2000: a time of change in patient characteristics. *Psychol Med* 2003, 33: 987-995.
18. National Institute for Clinical Excellence: *Self-harm. The short-term physical and psychological management and secondary prevention of self-harm in primary and secondary care.* London: 2004.
19. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E *et al.*: The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998, 59 Suppl 20: 22-33.
20. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN *et al.*: The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry* 2003, 54: 573-583.
21. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Stewart JW, Nierenberg AA, Thase ME *et al.*: Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006, 354: 1231-1242.