

I DISTURBI DELL'UMORE NEL DSM 5

Gabriele MASI

**IRCCS Stella Maris per la Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone (Pisa)**

UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia dello Sviluppo

Disturbi dell'umore

Monopolari:

- Disruptive Mood Dysregulation Disorder
- Disturbo depressivo maggiore (singolo, ricorrente)
- Disturbo depressivo persistente (distimia), per 2 anni (1 in bambini/adolescenti)

Bipolari

-Disturbo bipolare I (Episodio maniacale, ipomaniacale, depressivo), Bipolare II (episodio ipomaniacale, depressivo), ciclotimico (ansioso), indotto da sostanze o da farmaci, da condizioni mediche generali, NAS

DISTURBI DEPRESSIVI NEL DSM 5

- 1) Disruptive Mood Dysregulation Disorder
- 2) Premenstrual dysphoric disorder (App. DSM IV)
- 3) Persistent depressive disorder (include MDD cronico e distimia)
- 4) Depressione + 3 sintomi di mania (non sufficienti per ipomania) è depressione con caratter. miste
- 5) In DSM IV esclusione della morte di persona cara per depressione < 2 mesi. In DSM 5 rimosso tale aspetto (fattore scatenante in soggetti vulnerabili).

DISTURBI DEPRESSIVI NEL DSM 5

– Specifiers

- **With anxious distress**
- **With mixed features**
- With rapid cycling (> 4 episodi/12 mesi)
- With melancholic features
- With atypical features
- With mood-congruent psychotic features
- With mood-incongruent psychotic features
- With catatonia.
- **With peripartum onset**
- **With seasonal pattern**

Prevalenza (NICE, UK)

- Prevalenza della depressione in età evolutiva:
 - 1-2 bambini su 100
 - 3-4 adolescenti su 100
- Le stime di prevalenza superano ampiamente quelle dei soggetti trattati:
 - Circa il 25-50% dei bambini ed adolescenti con depressione sono riconosciuti e trattati
- Il suicidio è :
 - La 3° causa di morte in soggetti di 15–24 anni
 - La 6° causa di morte in soggetti di 5–14 anni

DISTURBO DEPRESSIVO MAGGIORE

- Episodi depressivi maggiori (almeno due settimane), con:

umore depresso o irritabile

ridotto interesse o piacere in attività prima interessanti

riduzione (aumento) dell'appetito e/o del peso corporeo

disturbo del sonno (riduzione, aumento, inversione, ecc.)

agitazione o rallentamento psicomotorio visibile

faticabilità, perdita di energia

sentimenti di indegnità o colpa

difficoltà di concentrazione, pensiero, decisione

pensieri di morte ricorrenti, ideazione suicidaria

- **Compromissione funzionale significativa**

DISTURBO DEPRESSIVO PERISISTENTE

Disturbo stabile della durata di almeno due anni (un anno nei bambini), caratterizzato da:

disturbo dell'alimentazione

disturbo del sonno

faticabilità, scarsa energia

bassa autostima

difficoltà di concentrazione o nel prendere decisioni

sentimento di disperazione

Esordio più precoce, lunga durata (fino a 3-4 anni)

Porta di ingresso verso altri disturbi dell'umore (es. depressione maggiore, depressione doppia, d. bipolare)

Effetto di interferenza determinato dalla lunga durata

I livelli di gravità

– Depressione lieve

- Sintomatologia (solo alcuni sintomi)
- Funzionamento (attività possibili, ma con fatica)

– Depressione moderata

- Sintomatologia (presenti molti sintomi)
- Funzionamento (impedite alcune/molte attività)

– Depressione grave

- Sintomatologia (presenti quasi tutti i sintomi)
- Funzionamento (impedite tutte o quasi le attività)
- (con sintomi psicotici congrui o incongrui)

	Total (100)	Males (57)	Females (43)	Child (36)	Adol (64)
Depress	69	37(65%)	32(74%)	27(75%)	42(65%)
Irritability	86	47(82%)	39(91%)	31(86%)	55(86%)
Guilt	61	30(53%)	31(72%)	24(67%)	37(58%)
Anhedon	53	31(54%)	22(51%)	12(33%)	41(64%)*
Fatigue	73	43(75%)	30(70%)	30(83%)	43(67%)
Concentr	58	37(65%)	21(49%)	19(53%)	39(61%)
Hyperact	45	29(51%)	17(39%)	15(42%)	31(48%)
Hypoactiv	17	9(16%)	8(19%)	3(8%)	11(17%)
Insomnia	45	25(44%)	20(46%)	16(44%)	29(45%)
Hypersomn	10	4(7%)	6(14%)	2(5%)	8(12%)
Red appet	29	18(32%)	11(26%)	11(30%)	18(28%)
Incr appet	12	7(12%)	5(12%)	2(5%)	10(16%)
Death th	31	20(35%)	17(39%)	5(14%)	32(50%)*
Self-image	79	46(81%)	33(77%)	30(83%)	49(76%)
Hopeless	52	30(53%)	22(51%)	16(44%)	36(56%)

(Masi et al., Can J Psychiatry, 2003)

Nei bambini:

- maggiore presenza di esordi con sintomi d'ansia (disturbo d'ansia di separazione, fobie semplici, ansia generalizzata, rifiuto scolastico)
- lamentele somatiche (cefalea, dolori addominali)
- disturbi comportamentali (iperattività, oppositività)
- reattività dell'umore.

Storia naturale: esordio insidioso ed andamento cronico, più raro esordio acuto e decorso episodico

Comorbidità: ansia, ADHD, disturbo oppositivo-provocatorio (depressione “secondaria”).

Elevata ipomaniacalità spontanea o iatrogena.

Negli adolescenti:

- idee suicidarie/tentativi di suicidio
- disturbi psicotici (deliri, allucinazioni)
- maggiore compromissione psicosociale (condotte a rischio)

VARIANTI CLINICHE

- **Depressione psicotica** (deliri-allucinazioni, congrui o non congrui con l'umore): > gravità, > resistenza alle cure, > rischio bipolare, >> rischio suicidario, > familiarità.
- **Depressione bipolare**: alternata a (ipo)mania, o con caratteristiche miste: instabilità intercritica, irritabilità, vita errabonda, relazioni instabili, condotte a rischio, uso di alcool e sostanze, condotte autolesive, > rischio suicidario
- **Depressione atipica**: elevata sensibilità al rifiuto, letargia, ipersonnia, aumento di appetito e peso, peggioramento serale, ricerca di carboidrati; ansia; componente istrionica.

COMORBIDITA'

Il 60-70% dei bambini/adolescenti depressi presenta altri disturbi psichici (nel 20-40% più di due)

- Disturbi d'ansia: 60%
- Disturbo oppositivo-provocatorio, condotta: 30%
- ADHD: 20-30%
- Distimia: 20-30%
- Disturbo ossessivo-compulsivo: 10%
- Abuso di sostanze: 10-30%
-

Le diverse forme di comorbidità individuano sottotipi specifici per espressività, prognosi e trattamento.

PROGNOSI

Aumento del rischio di suicidio, dipendenza da sostanze, malattie fisiche, esposizione ad eventi vitali negativi, cattivo adattamento psicosociale.

La prognosi è condizionata da:

- età di esordio, ritardo di diagnosi
- gravità clinica
- comorbidità (es. con disturbi esternalizzanti)
- contesto familiare (aspetti sociali e psichiatrici)
- condizioni socio-economiche
- eventi vitali sfavorevoli

STORIA NATURALE

- **Durata** : 6-9 mesi (50% 12 mesi; 20% 24 mesi) (1-2 mesi in campioni non clinici)
- **Guarigione**: 70-90% entro 2 anni
- **Cronicizzazione**: 10% (20% dura 2 anni)
- **Guarigioni parziali** (ansiosa o apatico-anedonica)
- **Recidive** (40-50% a 5 anni): ambiente, esordio, gravità di episodi precedenti, comorbidità, terapie.
- **Depressione doppia** (depressione cronica più lieve con periodiche acutizzazioni)
- **Disturbo bipolare** (20-30% a 5 anni?): familiarità

FREQUENZA DEL DISTURBO BIPOLARE 10 ANNI DOPO DEPRESSIONE PREPUBERALE

	Depressione prepuberale (n = 72)	Controlli normali (n = 28)	<i>P</i> Value
Bipolare I o II	48.6%	7.1%	.0001
Bipolare I	33.3%	0	.001
Bipolare II	15.3%	7.1%	.34

- Mania in un genitore o in un nonno è un fattore predittivo di evoluzione bipolare ($P=0.02$)

Triggers for Assessment

- Early onset depression
 - Especially atypical, psychotic, acute onset, recurrent
- Episodic irritability and aggression
 - Especially embedded in changes in mood & energy
- Family history of bipolar
- Episodic presentation of symptoms (inc. attention problems and high energy)
- Destabilization on medications

cf. "Index of Bipolarity" in adults; Sachs et al.

DISTURBO BIPOLARE

Disturbo bipolare I: alternanza di episodi depressivi e maniacali o misti

Disturbo bipolare II: episodi depressivi ed ipomaniacali

Disturbo ciclotimico: alternanza di episodi ipomaniacali e depressivi sottosoglia (depressione minore)

EPISODIO MANIACALE

Umore persistentemente elevato o irritabile e persistente aumento di attività o energia **per almeno 1 settimana**, con 3 (4 se umore irritabile) :

autostima ipertrofica o grandiosità

ridotto bisogno di sonno

logorrea

fuga delle idee

distraibilità

aumento della attività finalizzata

coinvolgimento in attività piacevoli ma pericolose

Marcata compromissione funzionale

EPISODIO IPOMANIACALE

Umore persistentemente elevato o irritabile e persistente aumento di attività o energia **per almeno 4 giorni**, con 3 (4 se umore irritabile) tra:

autostima ipertrofica o grandiosità

ridotto bisogno di sonno

logorrea

fuga delle idee

distraibilità

aumento della attività finalizzata

coinvolgimento in attività piacevoli ma pericolose

Intensità inferiore, assenza di menomazione marcata, ma cambiamento netto e caratteristico

DISTURBI BIPOLARI NEL DSM 5

- Il Disturbo Bipolare (DB) viene separato dai disturbi depressivi e organizzato in una categoria unitaria, collocata tra il capitolo dedicato ai disturbi dello Spettro Schizofrenico e gli altri disturbi Psicotici e i Disturbi Depressivi, riconoscendo come il DB sia un disturbo “ a ponte” tra le altre due diagnosi in termini di sintomi, storia familiare e genetica.

DISTURBI BIPOLARI NEL DSM 5

- Viene eliminato Episodio Misto e sostituito con specifier with Mixed Features, associato a (ipo)mania (3 o più sintomi dell'episodio depressivo)
- Specifier with Anxious Distress, almeno due sintomi d'ansia per la maggior parte dei gg durante l'episodio (ipo)maniacale o depressivo (rischio suicidario elevato, maggiore durata malattia, maggiore resistenza a trattamento)

DISTURBI BIPOLARI NEL DSM 5

- Criterio A per Episodio maniacale o ipomaniacale viene maggiormente stressato il concetto che parallelamente a cambiamento in umore vi è un cambiamento in attività e energia fisica

Caratteristiche del Disturbo Bipolare

Il disturbo bipolare implica una alterata regolazione (in eccitazione o inibizione) di:

- UMORE
- PENSIERO
- ATTIVITA'

Tali aspetti possono andare nella stessa direzione, o meno (stati misti)

(Kraepelin, 1913)

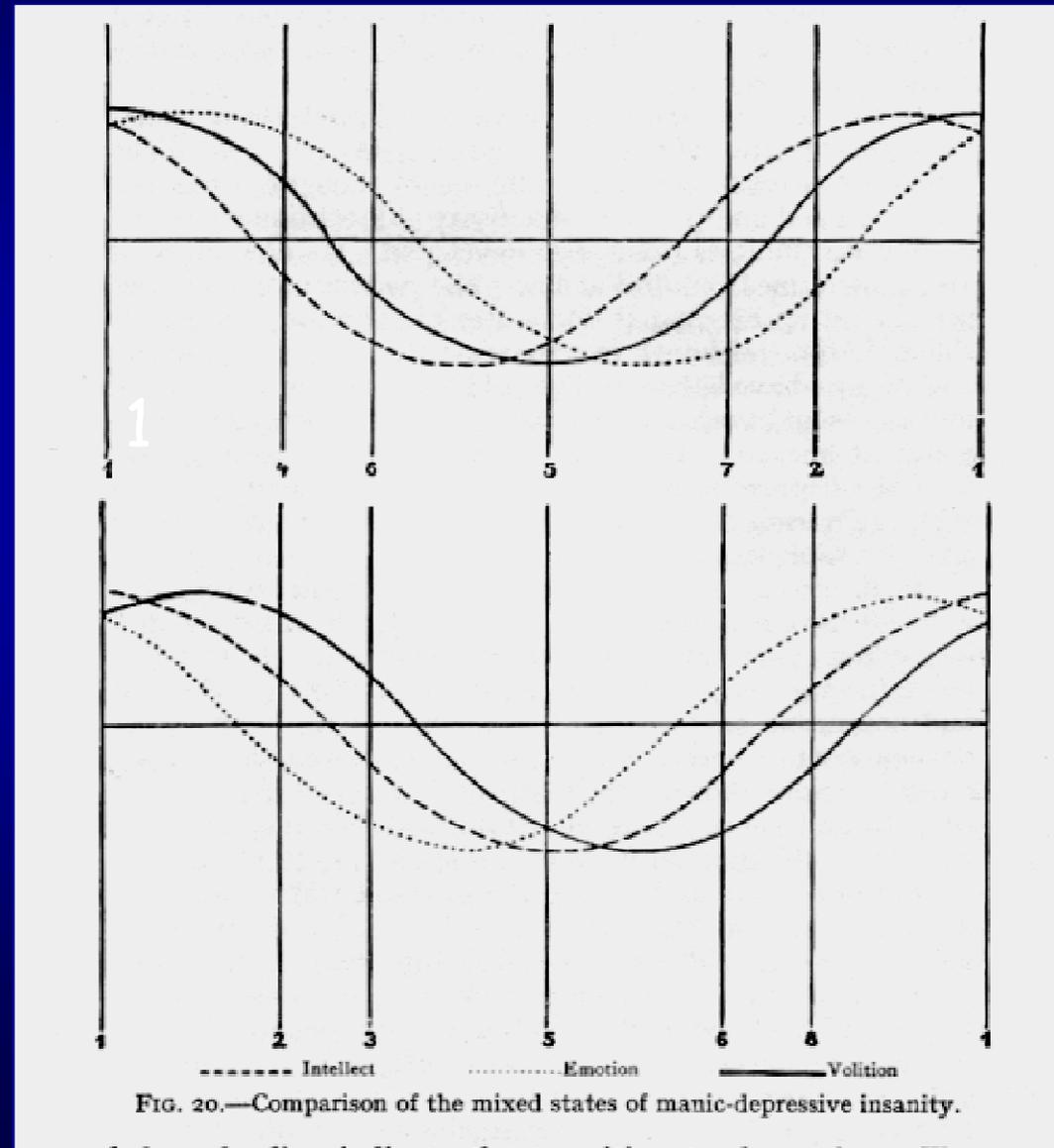
Caratteristiche del Disturbo Bipolare

I successivi sviluppi (DSM) hanno messo in massima evidenza il disturbo dell'umore (depresso o euforico) rispetto a pensiero ed attività, cogliendo solo una componente del disturbo bipolare (in particolare nella ipomania).

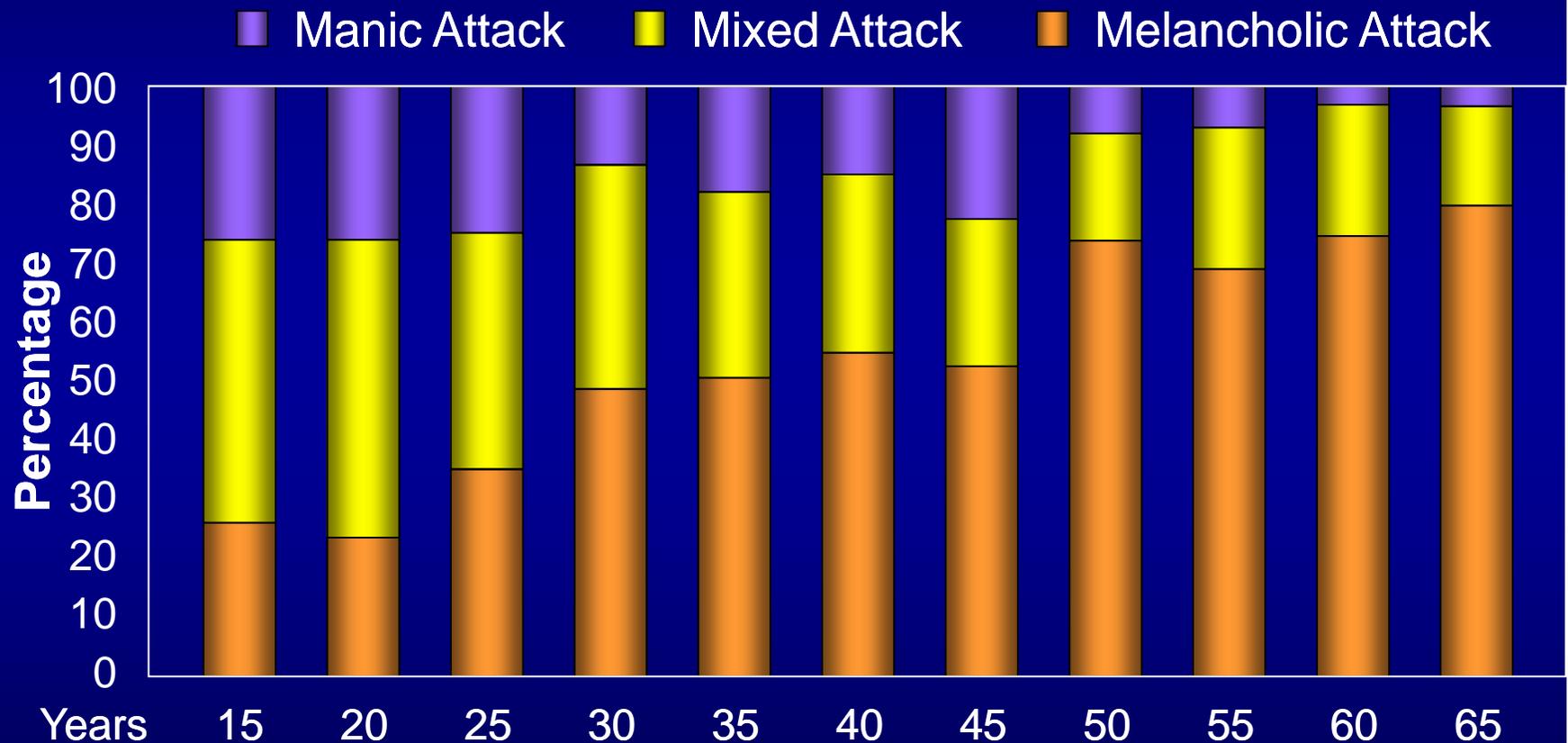
KRAEPELIN'S SCHEME

Psychiatry, 8th Edition, 1913

1. Pure mania
2. Depressive mania
3. Agitated depression
4. Mania with poverty of thoughts
5. Pure depression
6. Manic stupor
7. Depression with flight of ideas
8. Inhibited mania



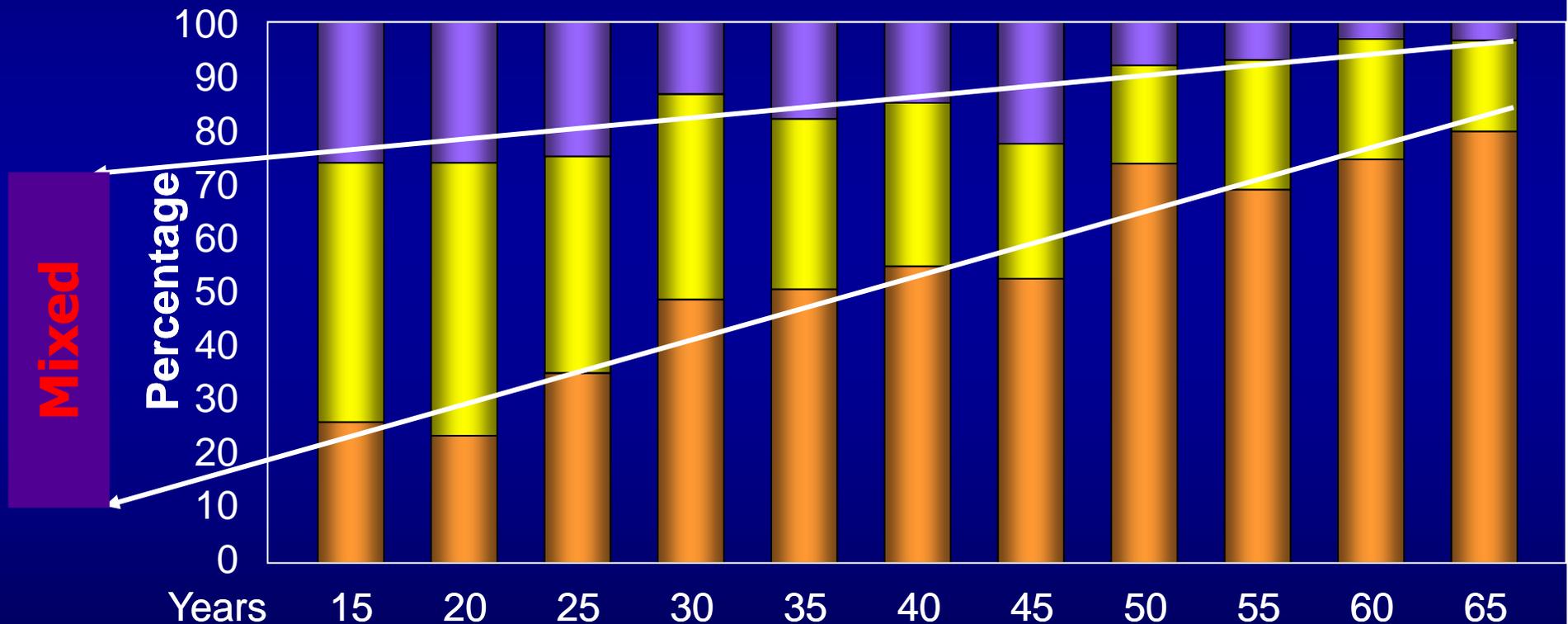
Attack Types at Different Ages



Kraepelin. Manic Depressive Insanity and Paranoia.
Edinburgh: E&S Livingstone; 1921:169.

Attack Types at Different Ages

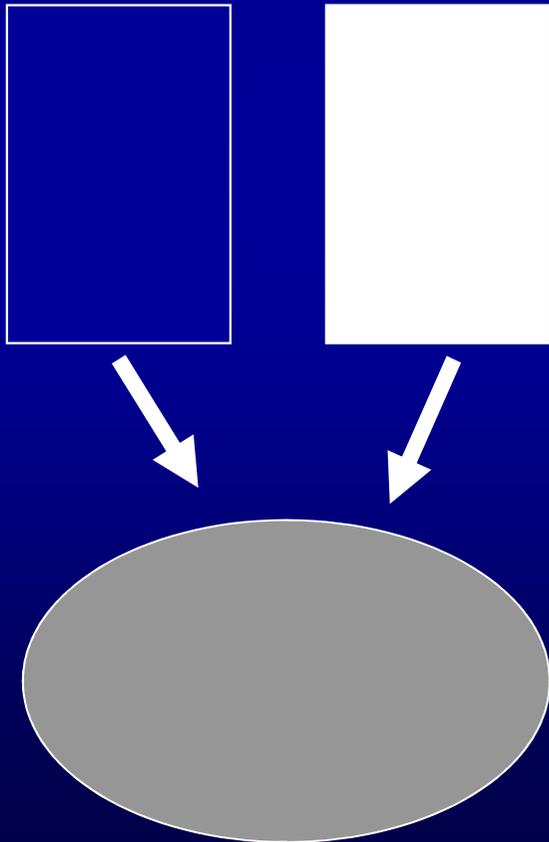
Manic Attack Mixed Attack Melancholic Attack



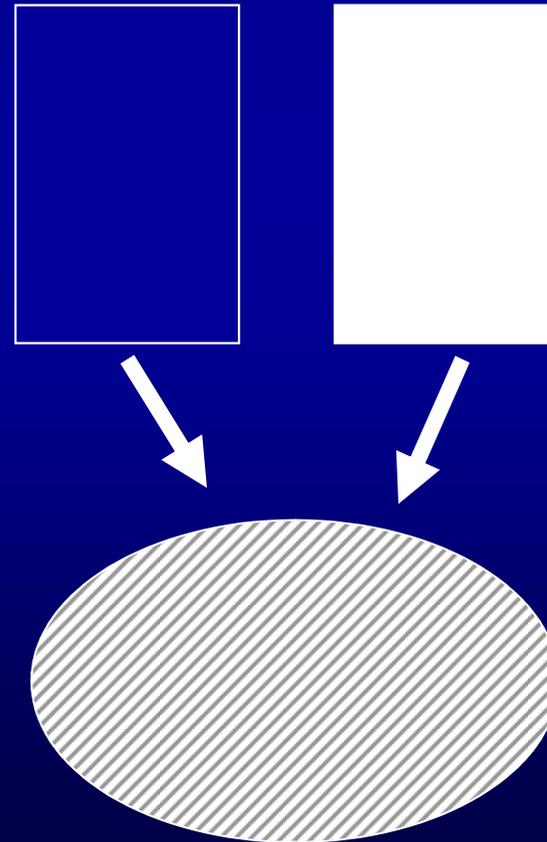
Kraepelin. Manic Depressive Insanity and Paranoia.
Edinburgh: E&S Livingstone; 1921:169.

Models of “Mixed”

Distinct State



Ultradian Cycling



Complex and rapid-cycling in bipolar children and adolescents: a preliminary study

26 soggetti di età tra i 7-16 anni con diagnosi di DB (K-SADS-PE, DSM-III-R) e valutazione del numero e della durata degli episodi.

Elevata comorbidità: ADHD, d. condotta, ansia di separazione, ansia sociale, DOC

Numerosi episodi molto brevi: “ continuous rapid cycling” nell’80% dei casi (in molti casi numerosi episodi di durata infradiana).

Sintomi psicotici (allucinazioni 23%, deliri 34%), suicidalità, “mania mista” estremamente frequenti.

Geller et al. J.Affect Dis 1995

Diagnosi di disturbo bipolare (DB)

- Diverse caratteristiche cliniche in diverse età?
- Birmaher et al., 2006: COBY (bambini-adolescenti bipolari) vs NIMH collaborative study (adulti bipolari - Judd et al. 2002)

Adolescenti:

- più spesso misti o ciclici (28.9% vs. 5.9%);
- più frequenti cambi di polarità per anno (15.7+/- 17.5 vs. 3.5 +/- 7.4%)

DISTURBI DEPRESSIVI NEL DSM 5

- 1) **Disruptive Mood Dysregulation Disorder**
- 2) Premenstrual dysphoric disorder (App. DSM IV)
- 3) Persistent depressive disorder (include MDD cronico e distimia)
- 4) Depressione + 3 sintomi di mania (non sufficienti per ipomania) è depressione con caratter. miste
- 5) In DSM IV esclusione della morte di persona cara per depressione < 2 mesi. In DSM 5 rimosso tale aspetto (fattore scatenante in soggetti vulnerabili).

Disruptive Mood Dysregulation Disorder

- Forte aumento della diagnosi di disturbo bipolare in età evolutiva (incluso prepuberale)
- Tra 1994 e 2003 aumento di diagnosi ambulatoriali di DB da 0.42% a 6.67% (Moreno et al., Arch Gen Psychiatry, 2007)
- Tra 1996 e 2004 aumento di diagnosi di DB alla dimissione ospedaliera in soggetti < 12 da 1.3 a 7.3 per 10.000; aumento del 400% in adolescenza) (Blader & Carlson, 2007).

Diagnosi di disturbo bipolare

- Reale aumento di prevalenza?
- Correzione di una precedente sotto-diagnosi?
- Mutamento nella concettualizzazione del disturbo?
- Inappropriata applicazione della diagnosi?

STIME DA METAANALISI (< 21 anni): 1% - 1.8% (Van Meter et al., J Clin Psychiatry, 2011)

- Disaccordo sulle condizioni in cui diagnosi di disturbo bipolare, in particolare (ipo)mania, può essere applicata ai bambini
- La grave irritabilità, soprattutto se **non episodica**, associata a sintomi di ADHD, aggressività ed umore negativo, è una modalità precoce di presentazione della (ipo)mania?
(Wozniak et al., 1995)

Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania

✓ **Narrow**

(Hypo)mania: full duration episodes
hallmark symptoms

✓ **Intermediate**

(Hypo)mania NOS: short episodes,
hallmark symptoms

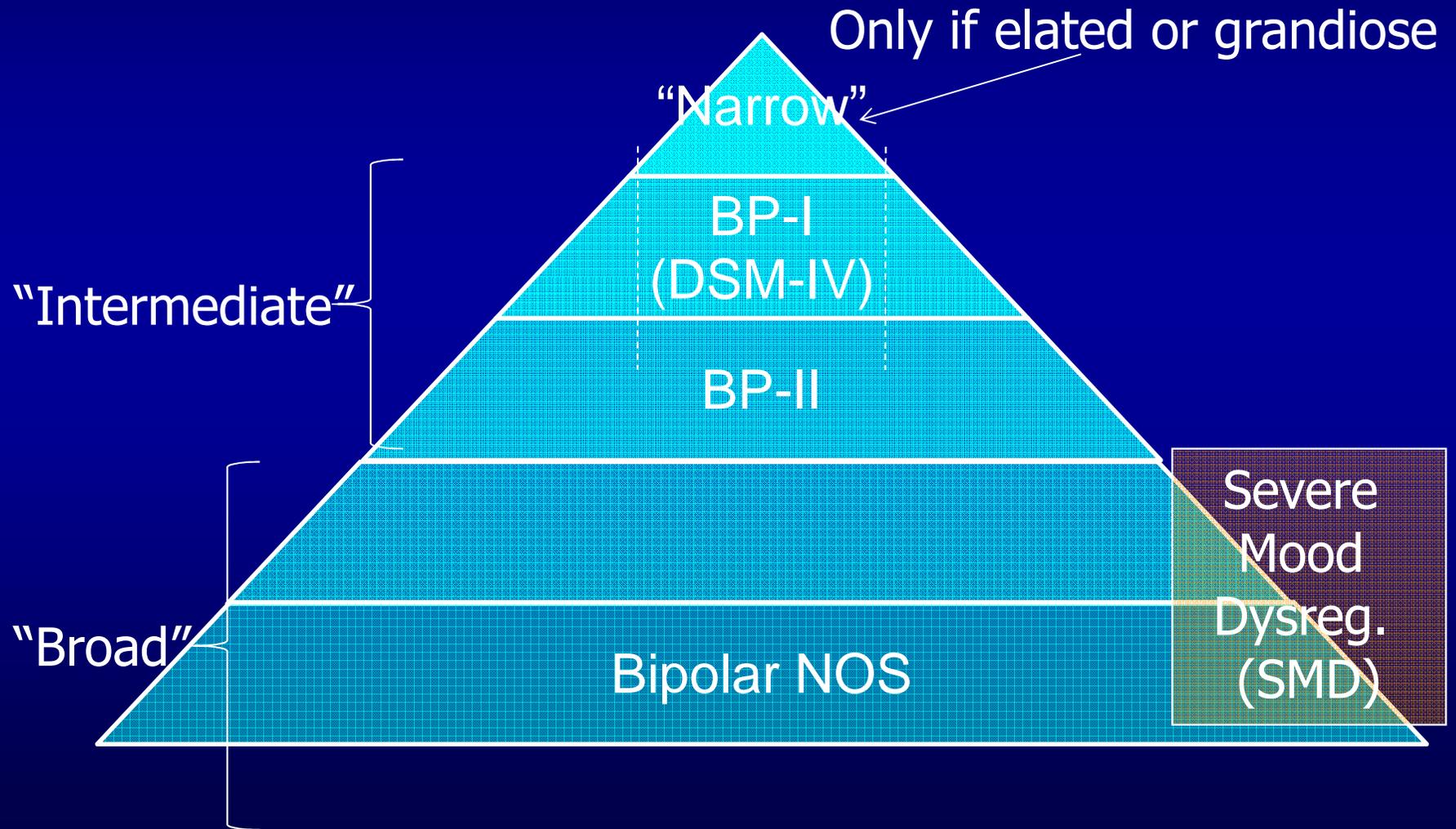
Irritable (Hypo)mania: prevalently episodic
full duration episodes
NO hallmark symptoms

✓ **Broad**

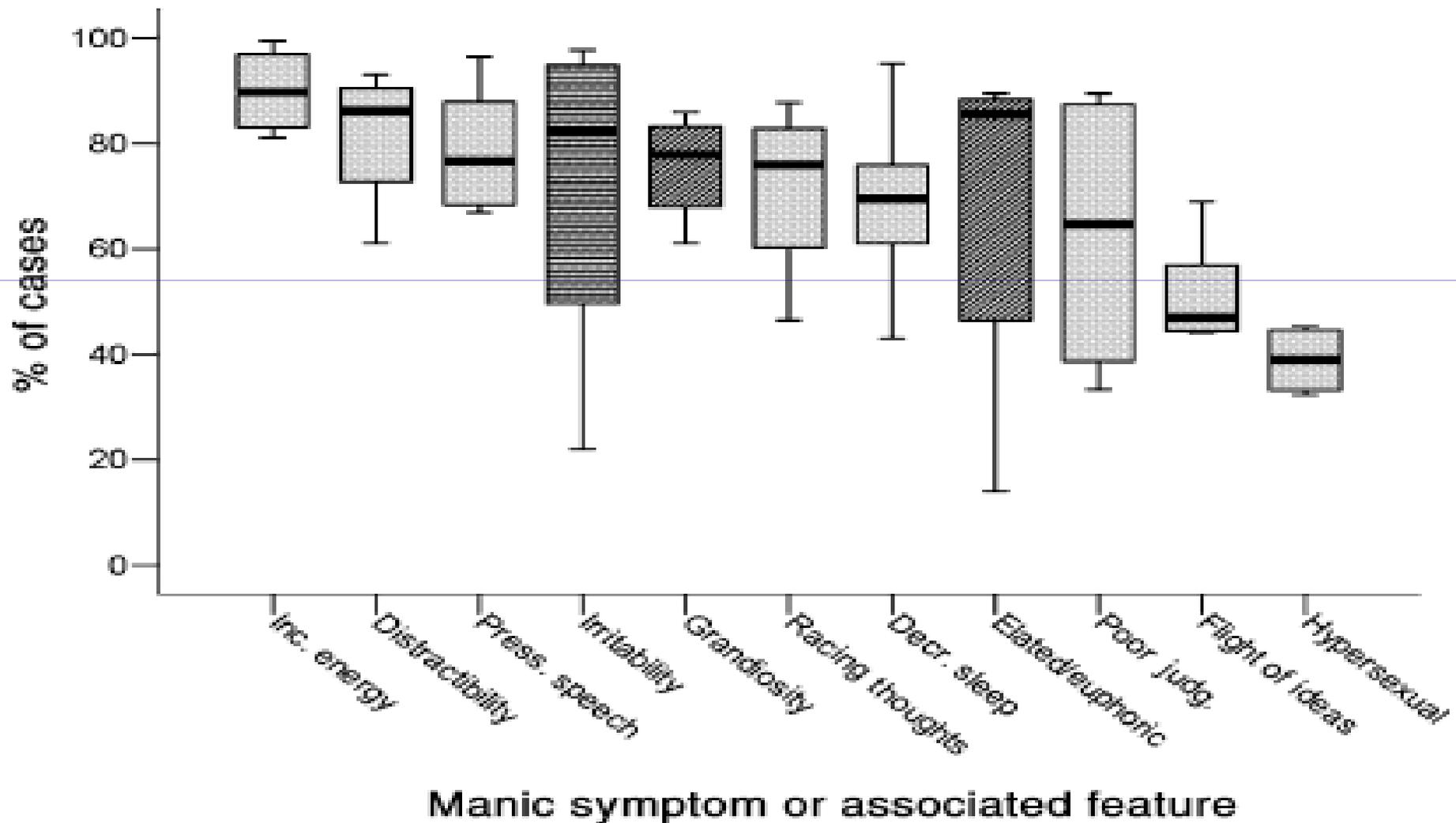
Severe Mood Dysregulation (chronic irritable)
Disruptive Mood Dysregulation Disorder

Leibenluft et al., AJP 2003

Relationship among different classifications



Review and meta-analysis of phenomenology and clinical characteristics of mania in children and adolescents (Kowatch et al 2005)



Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania

✓ **Narrow**

(Hypo)mania: full duration episodes
hallmark symptoms

✓ **Intermediate**

(Hypo)mania NOS: short episodes,
hallmark symptoms

Irritable (Hypo)mania: prevalently episodic
full duration episodes
NO hallmark symptoms

✓ **Broad**

Severe Mood Dysregulation (chronic irritable)
Disruptive Mood Dysregulation Disorder

The Clinical Phenotypes of Juvenile Bipolar Disorder: Toward a Validation of the Episodic-Chronic- Distinction

Gabriele Masi, Giulio Perugi, Cristina Toni, Stefania Millepiedi, Maria Mucci, Nicoletta Bertini,
and Hagop S. Akiskal

Background: *Recent research has addressed the issue of subtyping juvenile bipolar disorder (JBD). Accordingly, we set out to find out, in a naturalistic sample of bipolar children and adolescents with mania and mixed mania, whether the most useful subtyping should be based on clinical features (elated vs. irritable) or course (episodic vs. chronic).*

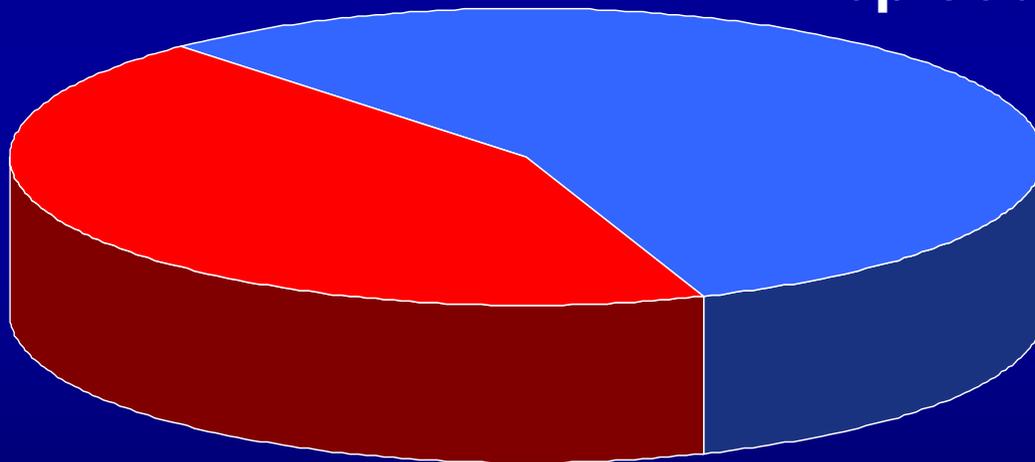
BIOL PSYCHIATRY 2006;59:603–610
© 2006 Society of Biological Psychiatry

Clinical phenotypes of bipolar disorder

Masi et al., Biol Psychiatry, 2006

■ Episodic ■ Chronic

CHRONIC (n=77, 56.6%)
(no clearly defined
episodes were apparent)



EPISODIC (n=59, 44.4%)

(episodes had to last at least 7 days, with
marked worsening of the clinical picture)

“Episodic” vs. “Chronic”

	Episodic N=77	Chronic N=59	t or χ^2	p
Mean age (sd)	14.5 (2.5)	12.3 (2.9)	4.82	.000*
Age of onset (sd)	11.0 (2.9)	<u>8.4 (2.9)</u>	5.29	.000*
Males, n (%)	49 (63.6)	32 (54.2)	1.23	.268
CGI-S (baseline)	5.17 (1)	5.14 (.7)	.22	.845
C-GAS (baseline)	42.5 (8.8)	41.3 (5.8)	.86	.391
CGI-I (6 months)	2.21 (.6)	2.73 (.7)	-4.71	.000
Prevalent mood, n (%)				
Euphoria	<u>50 (64.9)</u>	25 (42.4)		
Irritability	27 (35.1)	<u>34 (57.6)</u>	6.87	.009*

“Episodic” vs. “Chronic”

	Episodic N=77	Chronic N=59	t or χ^2	p
<u>Lifetime comorbidity, n (%)</u>				
Social Phobia	22 (28.6)	12 (21.1)	.98	.323
Panic Disorder	20(26.0)	12 (20.4)	.59	.442
Separation Anxiety	17 (22.1)	10 (16.9)	.55	.457
Obsess-Comp Dis.	39 (50.6)	21 (35.6)	3.07	.078
Gener. Anx. Dis	24 (31.2)	21 (35.6)	.29	.586
ADHD	13 (1.9)	<u>23(39.0)</u>	8.38	.004*
ODD	14 (18.2)	<u>20(33.9)</u>	4.40	.036*
Conduct Dis.	7 (9.1)	<u>14(23.7)</u>	5.48	.019*
Anxiety Dis (tot)	1.6 (1.2)	1.3 (1.6)	1.38	.168
Extern. Dis (tot)	0.4(0.4)	1.0 (1.6)	4.36	.000*

Masi et al., Biol Psychiatry, 2006

Original Article

Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents

Masi G, Perugi G, Toni C, Millepiedi S, Mucci M, Bertini N, Pfanner C.
Attention-deficit hyperactivity disorder – bipolar comorbidity in children and adolescents.

Bipolar Disord 2006; 8: 373–381. © 2006 The Authors
Journal compilation © 2006 Blackwell Munksgaard

**Gabriele Masi^a, Giulio Perugi^{b,c},
Cristina Toni^c, Stefania Millepiedi^a
Maria Mucci^a, Nicoletta Bertini^a and
Chiara Pfanner^a**

^aIRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Calambrone, Pisa,

I soggetti con ADHD pre-bipolare sono

- . prevalentemente maschi
- . hanno un esordio prepuberale del disturbo
- . un umore più spesso irritabile anziché euforico
- . un decorso cronico o episodico
- . una più elevata comorbidità con DOP/DC
- . maggiore compromissione funzionale
- . maggiore resistenza ai trattamenti (litio).

(Masi et al., 2006, 2007)

Storia naturale ?

Clinical and Diagnostic Implications of Lifetime Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Comorbidity in Adults with Bipolar Disorder: Data from the First 1000 STEP-BD Participants

Andrew A. Nierenberg, Sachiko Miyahara, Tom Spencer, Stephen R. Wisniewski, Michael W. Otto, Naomi Simon, Mark H. Pollack, Michael J. Ostacher, Leslie Yan, Rebecca Siegel, and Gary S. Sachs, for the STEP-BD Investigators

Background: Systematic studies of children and adolescents with a diagnosis of bipolar disorder show that rates of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) range from 60% to 90%, but the prevalence and implications of ADHD in adults with bipolar disorder are less clear.

Methods: The first consecutive 1000 adults with bipolar disorder enrolled in the National Institute of Mental Health's Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder (STEP-BD) were assessed for lifetime ADHD. The retrospective course of bipolar disorder, current mood state, and prevalence of other comorbid psychiatric diagnoses were compared for the groups with and without lifetime comorbid ADHD.

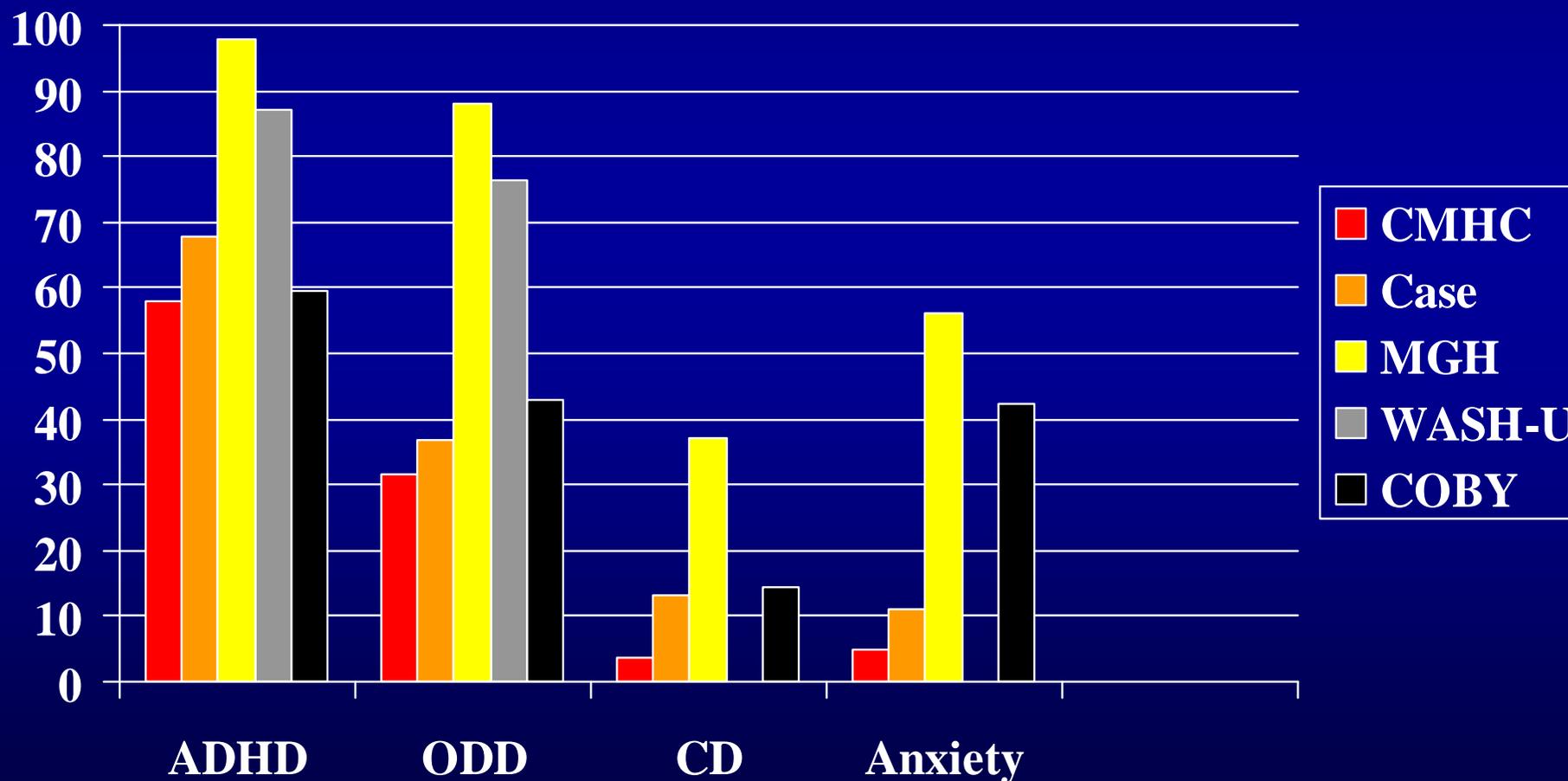
Results: The overall prevalence of ADHD was 9.5% (range 7.6%–11.4%); 14.7% in males and 5.8% in females. Lifetime ADHD comorbidity was associated with bipolar disorder and ADHD comorbidity was associated with bipolar disorder comorbid with ADHD. Lifetime ADHD comorbidity was associated with bipolar disorder with substantially higher rates of ADHD comorbidity.

Conclusions: Lifetime ADHD comorbidity in bipolar disorder and ADHD comorbidity in bipolar disorder are associated with a higher course of treating ADHD.

- **Lifetime prevalence 9.5% (14.7% males, 5.8% Females)**
- **Early onset of BD (5 years before)**
- **Comorbid anxiety, alcohol and substance use disorders**

interval
bipolar
e with
order
DHD,
urse of
safety

Comparing Rates of Comorbidity in Bipolar Cases



IN REVIEW

Anxiety Disorders in Children and Adolescents With Bipolar Disorder: A Neglected Comorbidity

Gabriele Masi, MD¹, Cristina Toni, MD², Giulio Ferugi, MD³, Maria Mucci, MD⁴, Stefania Millepiedi, MD⁵,
Hagop S Akiskal, MD⁶

Objective: We describe a consecutive clinical sample of children and adolescents with bipolar disorder to define the pattern of comorbid anxiety and externalizing disorders (attention-deficit/hyperactivity disorder [ADHD] and conduct disorder [CD]) and to explore the possible influence of such a comorbidity on their cross-sectional and longitudinal clinical characteristics.

Methods: The sample comprised 43 outpatients, 26 boys and 17 girls, (mean age 14.9 years, SD 3.1; range 7 to 18), with bipolar disorder type I or II, according to DSM-IV diagnostic criteria. All patients were screened for psychiatric disorders using historical information and a clinical interview, the Diagnostic Interview for Children and Adolescents-Revised (DISC-R). To shed light on the possible influence of age at onset, we compared clinical features of subjects whose bipolar onset was prepubertal or in childhood (<12 years) with those having adolescent onset. We also compared different subgroups with and without comorbid externalizing and anxiety disorders.

Results: Bipolar disorder type I was slightly more represented than type II (55.8% vs 44.2%). Only 11.6% of patients did not have any other psychiatric disorder; importantly, 10 subjects (23.3%) did not show any comorbid anxiety disorder. Comorbid externalizing disorders were present in 12 (27.9%) patients; such comorbidity was related to the childhood onset of bipolar disorder type II. Compared with other subjects, patients with comorbid anxiety disorders more often reported pharmacologic (hypo)mania.

(Can J Psychiatry 2001;46:797-802)

Developmental Pathways for Different Subtypes of Early-Onset Bipolarity in Youths

Gabriele Masi, MD; Maria Mucci, MD; Chiara Pfanner, MD; Stefano Berloffo, MD; Angela Magazù, MD; and Giulio Perugi, MD

Conclusions: The presence of comorbid ADHD versus anxiety disorders is indicative of fundamental differences in the phenomenology of bipolar disorder in youth. While ADHD prior to bipolar disorder is associated with a specific bipolar phenotype, bipolar patients with multiple anxiety disorders are similar to “typical” bipolar patients.

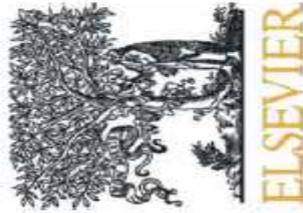
J Clin Psychiatry 2012;73(10):1335–1341

© Copyright 2012 Physician Postgraduate Press, Inc.

Developmental pathways to bipolarity: multiple anxiety disorders versus ADHD

Masi et al., J Clin Psychiatry, 2012

	BD+ADHD N=49	BD+MAD N=76	BD N=52	p
Males	40 (81.6)	34 (44.7)	33 (63.5)	<.0001*
Age, mean	12.5 (2.9)	14.5 (2.6)	14.6 (2.6)	<.0001*
Age at onset	8.4 (2.4)	11.1 (3.0)	11.3 (3.0)	<.0001*
Prepub.-onset	45 (91.8)	43 (56.6)	32 (61.5)	<.0001*
CGI-S (bas)	5.7 (.7)	5.1 (1.0)	5.3 (.7)	<.0001*
CGI-I	2.8 (.8)	2.1 (.8)	2.4 (.8)	.001*
C-GAS (bas)	38.2 (4.7)	41.8 (6.3)	41.5 (5.1)	<.0001*
Responders	18 (36.7)	57 (75.0)	29 (55.8)	<.0001*
BD type I,	16 (32.7)	23 (30.3)	26 (50.0)	.059
BP type II	10 (20.4)	47 (61.8)	19 (36.5)	<.0001*
BP type NOS	23 (46.9)	6 (7.9)	7 (13.5)	<.0001*
Chronic course,	33 (67.3)	19 (25.0)	17 (32.7)	<.0001*
Irritable mood	32 (65.3)	22 (28.9)	22 (42.3)	<.0001*
Psychot.sympt.	10 (20.4)	14 (18.4)	20 (38.5)	.025°
Ind.manic/mix.	39 (79.6)	35 (46.1)	29 (55.8)	<.0001*



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Pharmacological response in juvenile bipolar disorder subtypes: A naturalistic retrospective examination

Gabriele Masi^{a,*}, Giulio Perugi^{b,c}, Stefania Millepiedi^a, Maria Mucci^a, Chiara Pfanner^a, Stefano Berloffo^a,
Cinzia Pari^a, Antonella Gagliano^d, Fulvio D'Amico^e, Hagop S. Akiskal^f

^a IRCCS Stella Maris, Scientific Institute of Child Neurology and Psychiatry, Via dei Giacinti 2, 56018 Calambrone (Pisa), Italy

^b Department of Psychiatry, Neurobiology, Pharmacology and Biotechnologies, Psychiatry Section, University of Pisa, Pisa, Italy

^c Institute of Behavioral Sciences "G. De Lisio", Carrara-Pisa, Italy

^d Division of Child Neurology and Psychiatry, University of Messina, Italy

^e Clinic of Child Neuropsychiatry, Second University of Naples, Naples, Italy

^f International Mood Center, University of California at San Diego, La Jolla, CA, USA

Predictors of treatment response in bipolar children and adolescents with manic or mixed episode.

Variables in equation	Odd Ratio (CI 95%)	p
Conduct Disorders	3.36 (2.20-4.52)	<.01
ADHD	2.30 (1.24-3.26)	<.05
CGI Severity Baseline	2.31 (1.33-3.29)	<.05

Variables not in equation

Gender

Age at Onset

Age

Obsessive Compulsive Disorder

Social Phobia

Panic Disorder

Separation Anxiety

Generalized Anxiety Disorder

(Stepwise logistic regression, Backward procedure)

Model $\chi^2 = 14.1$, $p = .0028$

Masi et al., J Child Adolesc Psychopharmacol., 2004

Predictors of Treatment non response to lithium (Stepwise logistic regression, Backward procedure)

Variables in equation	Odd Ratio (CI 95%)
Chronic course	3.36 (2.21-4.42)
CGI Severity Baseline	3.28 (2.30-4.36)
<u>Comorbid ADHD</u>	<u>3.22 (2.19-4.32)</u>

Model $\chi^2 = 14.7$, $p = .003$

Masi et al., Psychiatry Res, 2010

Defining Clinical Phenotypes of Juvenile Mania

✓ **Narrow**

(Hypo)mania: full duration episodes
hallmark symptoms

✓ **Intermediate**

(Hypo)mania NOS: short episodes,
hallmark symptoms

Irritable (Hypo)mania: prevalently episodic
full duration episodes
NO hallmark symptoms

✓ **Broad**

Severe Mood Dysregulation (chronic irritable)
Disruptive Mood Dysregulation Disorder

Severe Mood Dysregulation

- Età 7-17 anni, esordio prima di **12 anni**, durata almeno 12 mesi
- Irritabilità **cronica**/Tristezza/Umore rabbioso
- Reattività molto intensa a stimoli negativi (crisi di agitazione comportamentale **> 3/sett**)
- **Iper-arousal (3/6):** Insonnia, Agitazione, Distraibilità, Pensiero accelerato/fuga delle idee, Linguaggio concitato, Intrusività
- Compromissione in almeno due contesti

Liebenluft et al., 2003

Diagnosi di disturbo bipolare (DB)

- Dove inserire SMD nel DSM 5?
- E' un disturbo dell'umore (depressivo o bipolare)?
- E' un ADHD particolarmente grave?
- E' un grave disturbo oppositivo-provocatorio, associato a ADHD?
- E' un disturbo della condotta allo stato iniziale, con impulsività ed irritabilità?

Severe Mood Dysregulation

Evoluzione: studi epidemiologici retrospettivi

Great Smoky Mountains (n=1420): soggetti con diagnosi retrospettiva di SMD a 10.6 (1.4) aa a rischio di depressione a 18 anni (OR=7.2)

In questo campione SMD=3.3%, DB=0.1% (!)

Scarsa stabilità della diagnosi di SMD (83% con diagnosi solo in un follow-up)

Brotman et al., 2006

Disruptive Mood Dysregulation Disorder (DSM 5)

- Gravi ricorrenti esplosioni emotivo-comportamentali verbali/fisiche verso persone/oggetti, eccessive per durata/intensità, incoerenti con il livello di sviluppo
- > 3/settimana
- Umore intercritico stabilmente negativo (irritabile, depresso, rabbioso), osservabile dall'esterno
- Durata: almeno **12 mesi**, senza di intervalli > 3 mesi
- Presenza in almeno due contesti (**grave in uno**)
- Età cronologica **6-18** anni, esordio **< 10 anni**.
- Nell'anno precedente non episodi di umore elevato e 3 sintomi del criterio diagnostico per mania
- Sintomi non in episodio depressivo o altri disturbi

DMDD (Axelson et al., 2012)

- 1) DMDD non è un fenotipo chiaramente distinto dai disturbi dirompenti, o con specifico decorso, o stabilità, o familiarità per disturbi dirompenti, di umore e di ansia
- 2) La sovrapposizione tra DMDD e DOP/DC è >> di quella tra disturbi di umore e DOP/DC
- 3) La stabilità diagnostica di DMDD è << di ADHD

Limitazione:

Gli strumenti per la diagnosi di DMDD non specifici, ma estratti dalle domande della K-SADS retrospettivamente

Nello sviluppo, la sintomatologia può:

- . evolvere verso disturbi dirompenti del comportamento (ADHD-DOP-DC), con riduzione della componente affettiva.
- . mantenere caratteristiche “atipiche”, con andamento subcontinuo, espressività mista di umore e comportamento (“bipolar spectrum”).

Più raramente:

- . avvicinarsi alla sintomatologia bipolare classica, affettiva ed episodica
- . evolvere verso un disturbo depressivo

DISTURBO BIPOLARE

Disturbo bipolare I: alternanza di episodi depressivi e maniacali o misti

Disturbo bipolare II: episodi depressivi ed ipomaniacali

Disturbo ciclotimico: alternanza di episodi ipomaniacali e depressivi sottosoglia (depressione minore)

EPISODIO IPOMANIACALE

Umore persistentemente elevato o irritabile **per almeno 4 giorni**, con 3 (4 se umore irritabile):

autostima ipertrofica o grandiosità

ridotto bisogno di sonno

logorrea

fuga delle idee

distraibilità

aumento della attività finalizzata

coinvolgimento in attività piacevoli ma pericolose

Intensità inferiore, assenza di menomazione marcata, ma cambiamento netto e caratteristico

Caratteristiche dei Disturbi dell'Umore

Motivi della sottovalutazione di DB II:

- ✓ sopravvalutazione della depressione
- ✓ negazione della eccitazione,
- ✓ sopravvalutazione del criterio “euforia”

•Almeno il 30% dei disturbi depressivi è un DB II?

Il “lato solare” (Sunny) della ipomania

- Sonno ridotto
- Maggiore energia
- Alta fiducia in sé stessi
- Alta motivazione nello studio o nel lavoro
- Maggiori relazioni sociali
- Maggiore attività fisica (anche nello studio/lavoro)
- Più progetti ed idee
- Minore timidezza ed inibizione
- Maggiore loquacità del solito
- Umore elevato, ottimismo, euforia
- Pensiero più rapido

Il “lato oscuro” (Dark) della ipomania

- Vita errabonda
- Relazioni interpersonali instabili
- Guida imprudente
- Spese elevate, acquisti eccessivi
- Comportamenti economici superficiali o a rischio
- Elevata irritabilità, impazienza
- Attenzione labile
- Ipersessualità (promiscuità, condotte a rischio)
- Elevato consumo di sigarette, caffè
- Elevato consumo di alcool e sostanze di abuso

Subtypes of Bipolar Disorder type II

“Sunny ” (driven-euphoric) subtype:

depression with intercritical over-activity
(school, social life, work, sexual activity,
thinking, travelling, spending and
buying), euphoric mood and low mood
instability

Akiskal et al., 2003

Subtypes of Bipolar Disorder type II

“Dark” (irritable-risk-taking) subtype:

Depression with intercritical affective instability, heavier functional impairment (erratic life, irritability, dangerous behaviors, risky driving, sexual promiscuity), alcohol and substance abuse, high comorbidity with externalizing disorders (conduct disorder), suicidality/self-harm behaviours.

Akiskal et al., 2003

Caratteristiche del Disturbo Bipolare

La forma “dark”, con temperamento ciclotimico, è caratterizzata dal massimo grado di instabilità dell’umore, del pensiero e del comportamento, e si associa a:

>>comorbidità di asse I (ADHD/condotta),
maggiore rischio suicidario,
elevato uso di sostanze
comportamenti a rischio.

E’ la forma con il massimo grado di
caratteristiche BORDERLINE

Caratteristiche psicologiche in pazienti ciclotimici

- Sensibilità al rifiuto
- Dipendenza affettiva
- Gelosia
- Ossessiva necessità di piacere
- Ipersensibilità alle critiche
- Necessità di complimenti o ricompense emotive
- Scarsa proiezione nel futuro
- Novelty seeking misto con harm avoidance
- Autostima bassa o oscillante

IL TRATTAMENTO DEI DISTURBI DELL'UMORE IN ETA' EVOLUTIVA

Gabriele MASI

IRCCS Stella Maris per la Neuropsichiatria
dell'Infanzia e dell'Adolescenza, Calambrone (Pisa)

UOC di Psichiatria e Psicofarmacologia dello Sviluppo

I livelli di gravità

– Depressione lieve

- Sintomatologia (solo alcuni sintomi)
- Funzionamento (attività possibili, ma con fatica)

– Depressione moderata

- Sintomatologia (presenti molti sintomi)
- Funzionamento (impedite alcune/molte attività)

– Depressione grave

- Sintomatologia (presenti quasi tutti i sintomi)
- Funzionamento (impedite tutte o quasi le attività)
- (con sintomi psicotici congrui o incongrui)

TRATTAMENTO: intervento educativo

Forme lievi, esordio precoce e recente

- . Incontri non strutturati di sostegno
- . Alleanza terapeutica con bambino e famiglia
- . Spiegazione del significato dei sintomi
- . Impatto dei sintomi sulla qualità della vita
- . Strategie di coping
- . Gestione dei sensi di colpa
- . Rapporti con scuola-insegnanti (fobie scolari)
- . Ipotesi e obiettivi del trattamento

TRATTAMENTO: intervento educativo

Il 20-25% dei soggetti migliora dopo una breve ma tempestiva fase di chiarificazione empatica, con rassicurazioni, colloqui con il bambino, indicazioni ai genitori ed altri parenti, consigli ad insegnanti.

In una parte dei soggetti questo intervento può essere risolutivo, in altri il miglioramento è transitorio.

TRATTAMENTO: psicoterapie

Interventi individuali, di gruppo, familiari.

L'intervento psicoterapeutico è efficace nel **45-65%** dei soggetti trattati.

Necessità di porsi dei limiti temporali (3 mesi?) per la valutazione di efficacia.

Predittori di minore efficacia (es. gravità)

Ruolo nella prevenzione di ricadute?

Integrazione psicoterapia - farmacoterapia

TRATTAMENTO: psicoterapie

Predittori negativi di efficacia:

gravità della depressione,

associazione con disturbo della condotta,

depressione bipolare,

depressione psicotica,

cronicità o elevata ricorrenza,

familiarità positiva specifica o aspecifica

European Medicines Agency (EMA) 06.06.2006

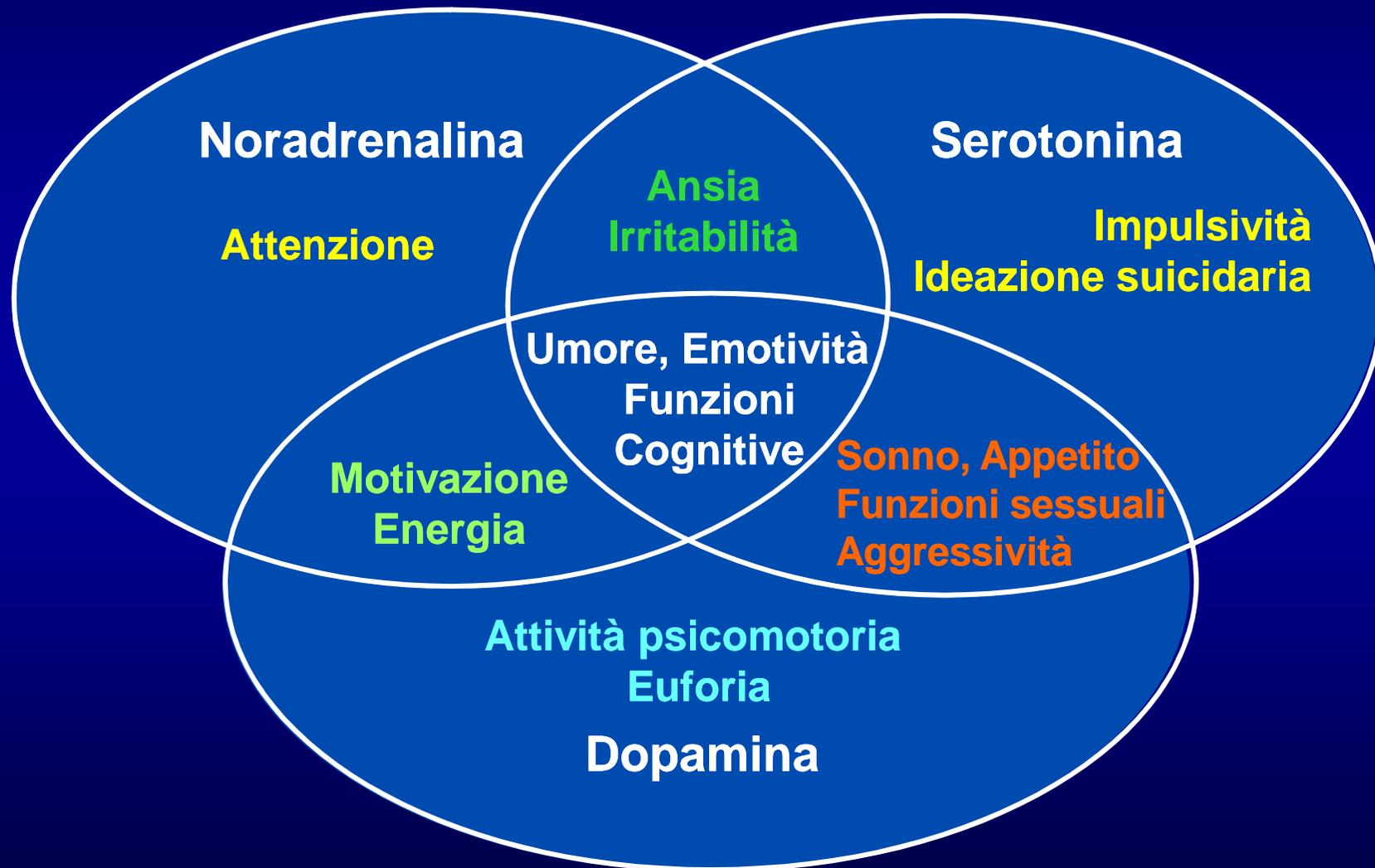
“..estensione della indicazione della fluoxetina in bambini di 8 anni o più, con depressione moderata o grave, che non hanno risposto a terapia psicologica.

I benefici dell'uso di fluoxetina superano i rischi, ma la casa produttrice è chiamata ad ulteriori studi sul profilo di sicurezza”.

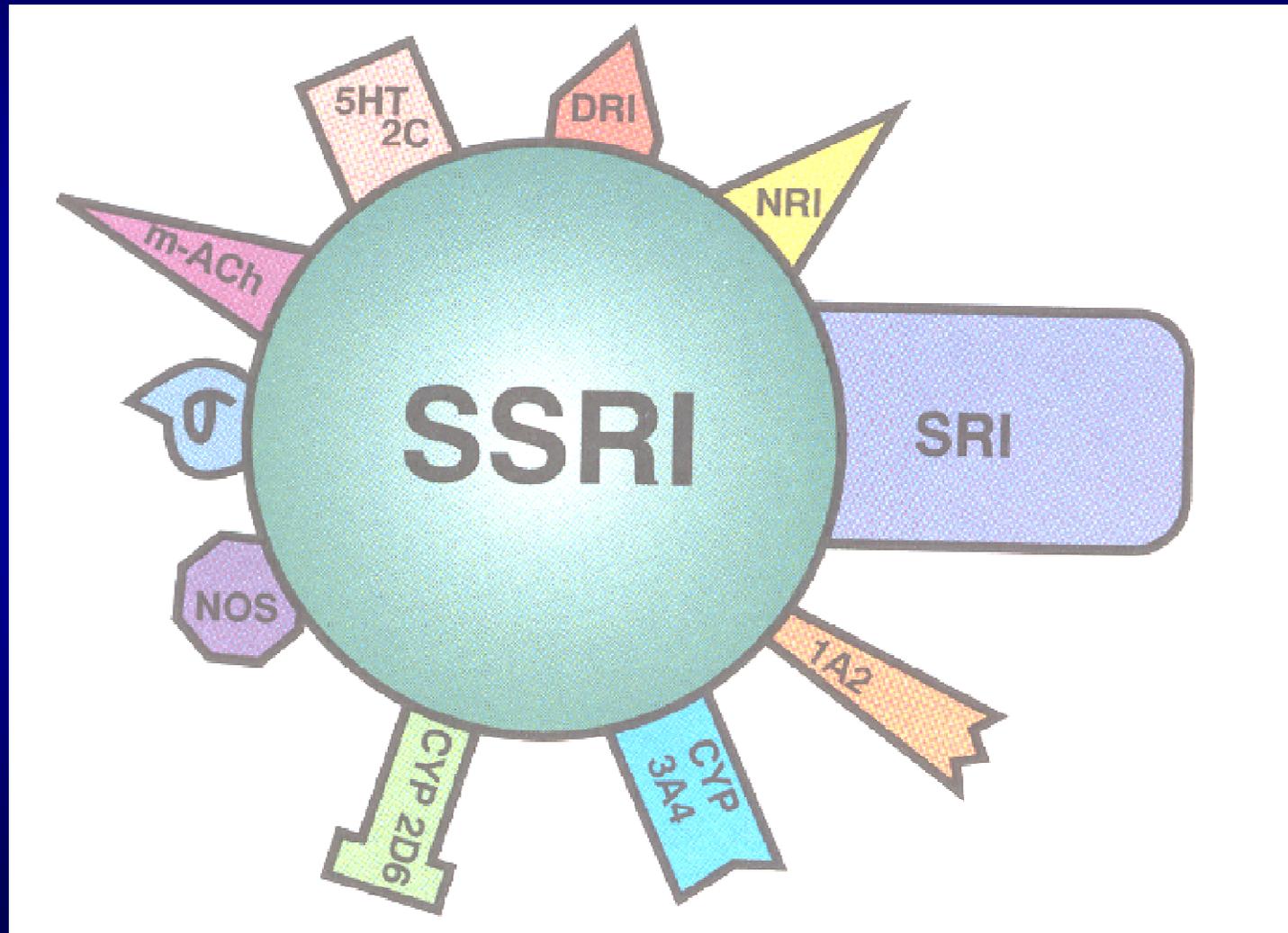
“.. La fluoxetina dovrebbe essere usata in associazione con psicoterapia in pazienti che non hanno risposto alla sola psicoterapia per 4-6 sedute”

“Dose iniziale 10 mg, eventualmente 20 mg dopo 1-2 settimane; valutazione per almeno 9 settimane”

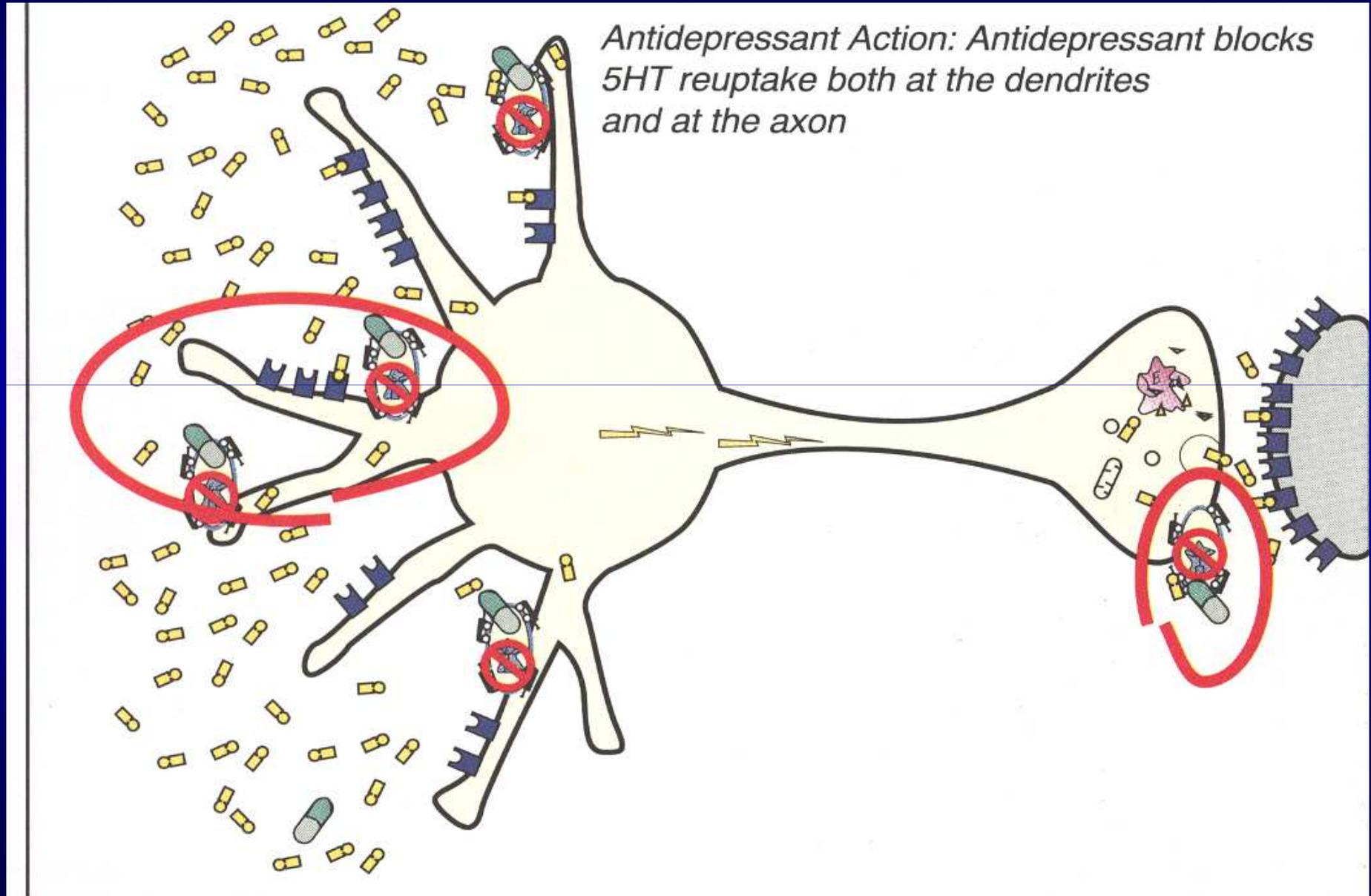
Sintomi controllati dai sistemi monoaminergici



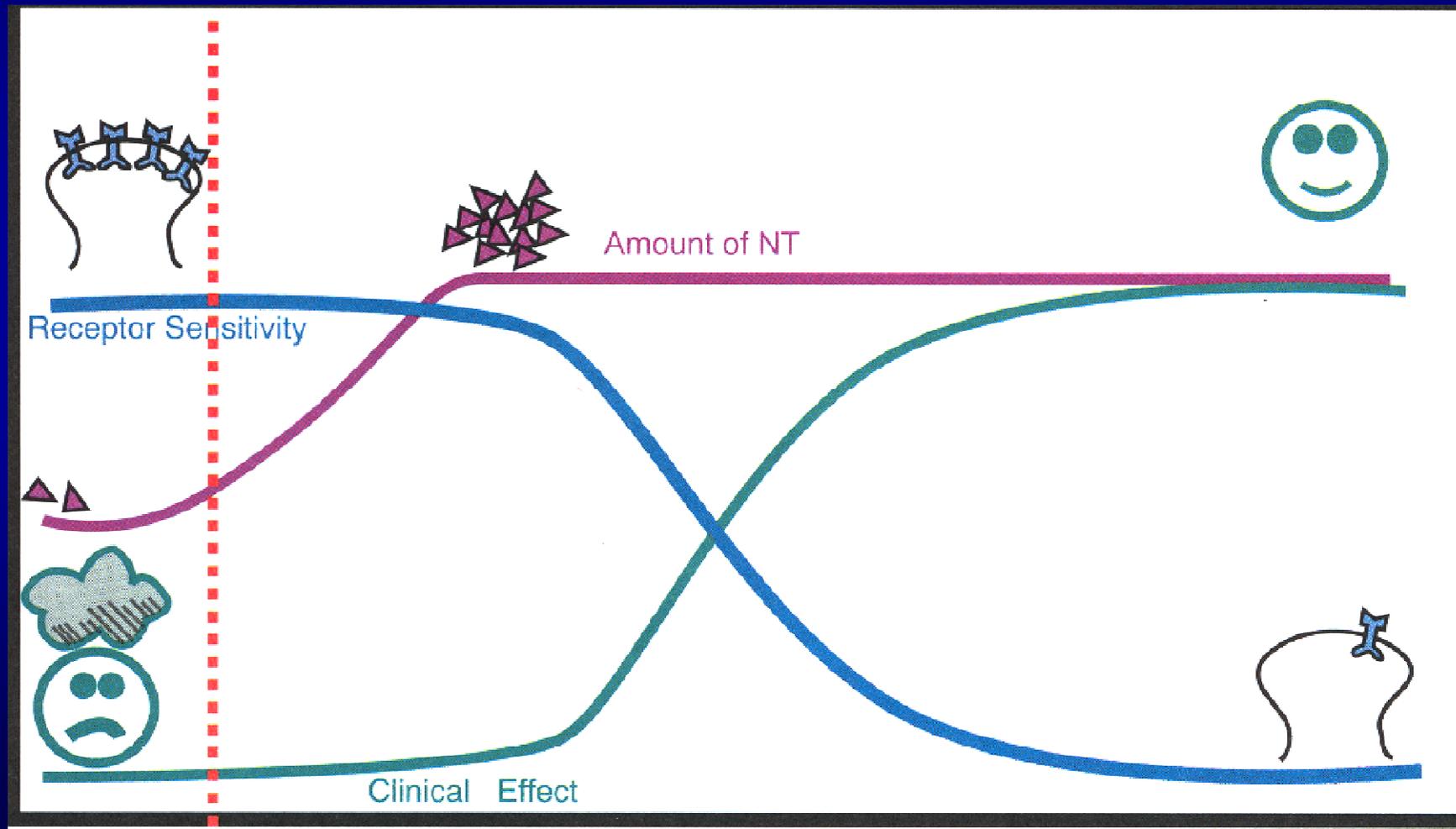
Proprietà farmacologiche secondarie associate agli SSRI



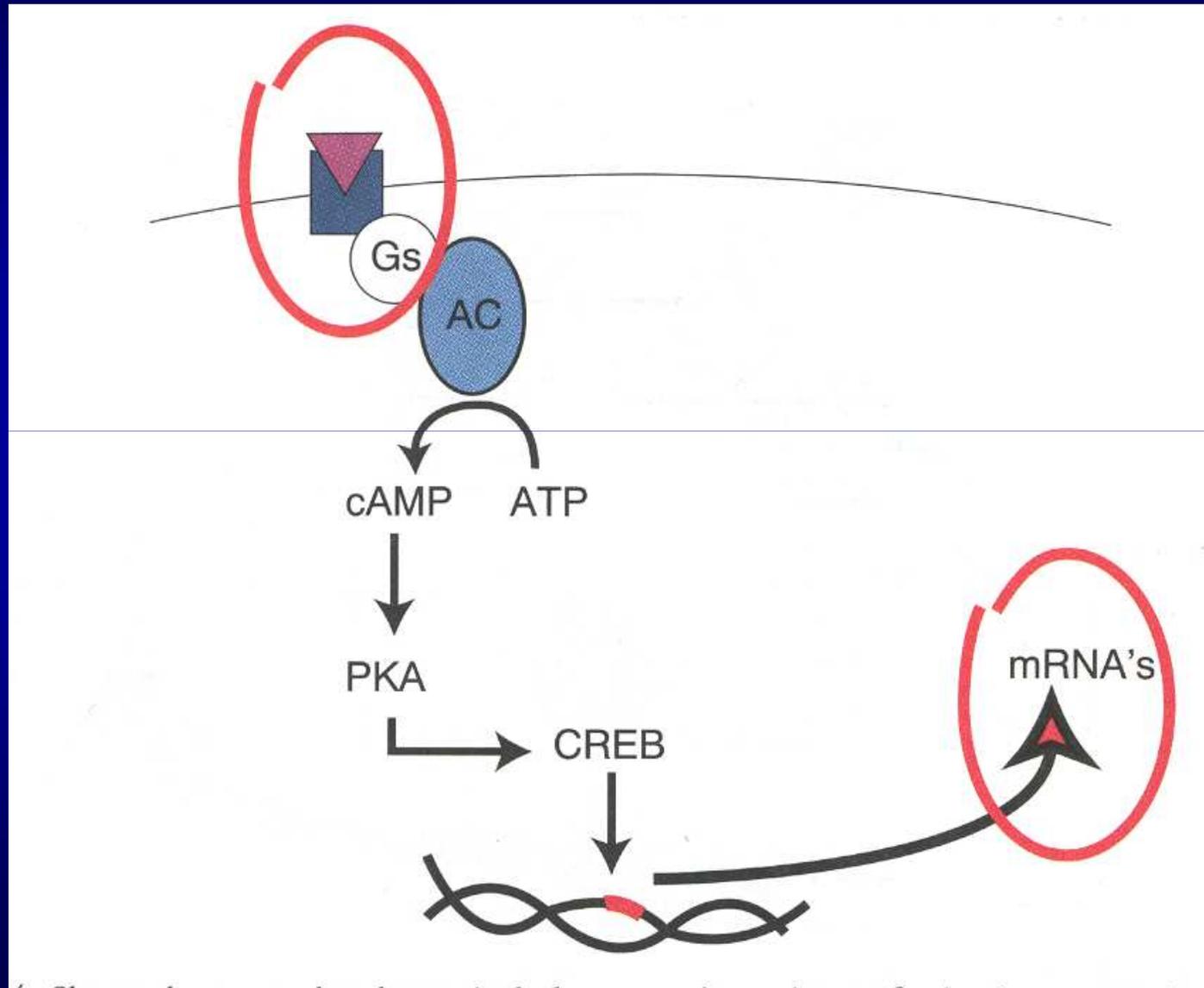
Meccanismo di azione degli SSRI



Decorso temporale di 3 effetti dei farmaci antidepressivi



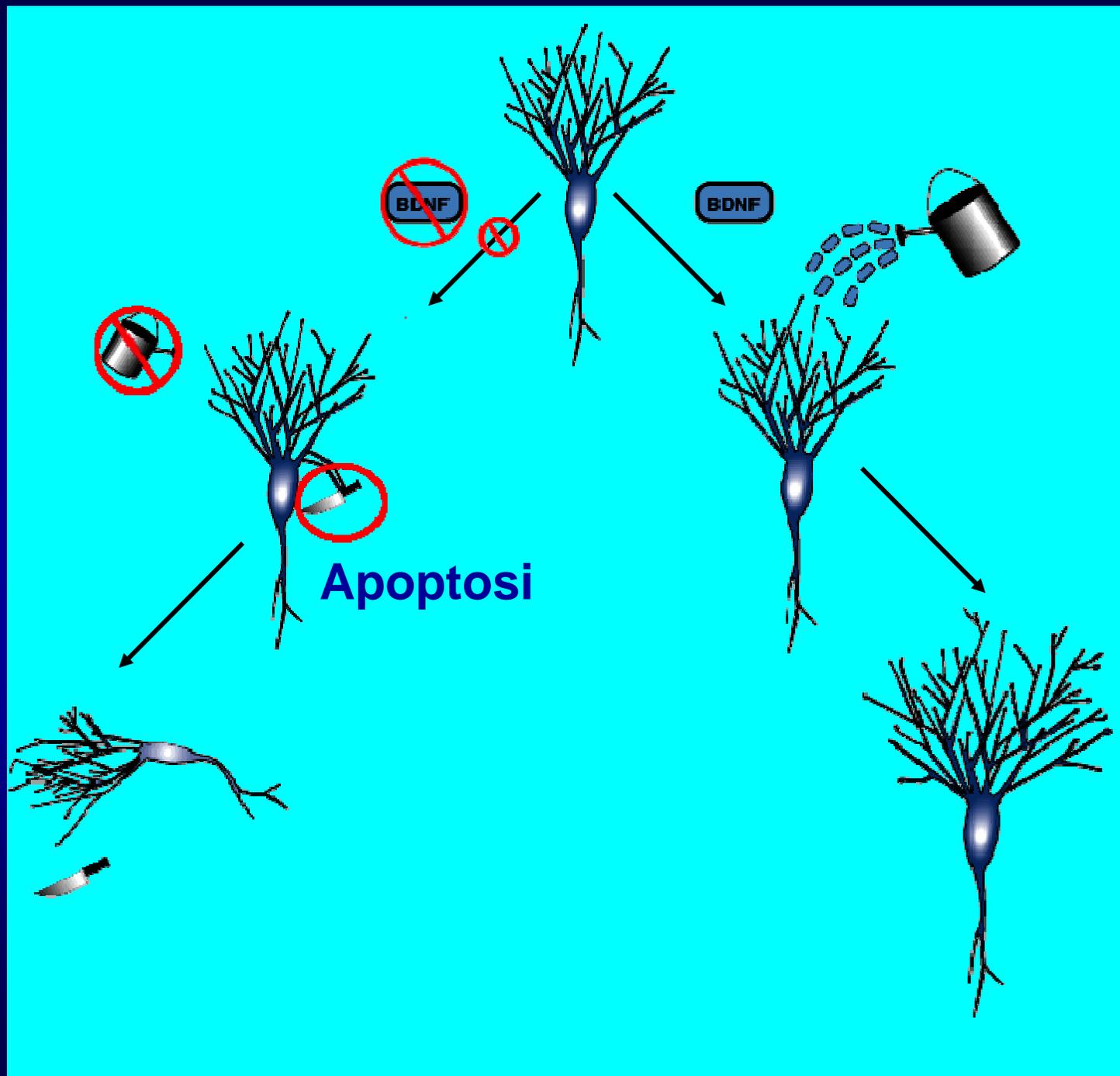
Azione terapeutica degli SSRI sull'espressione genica



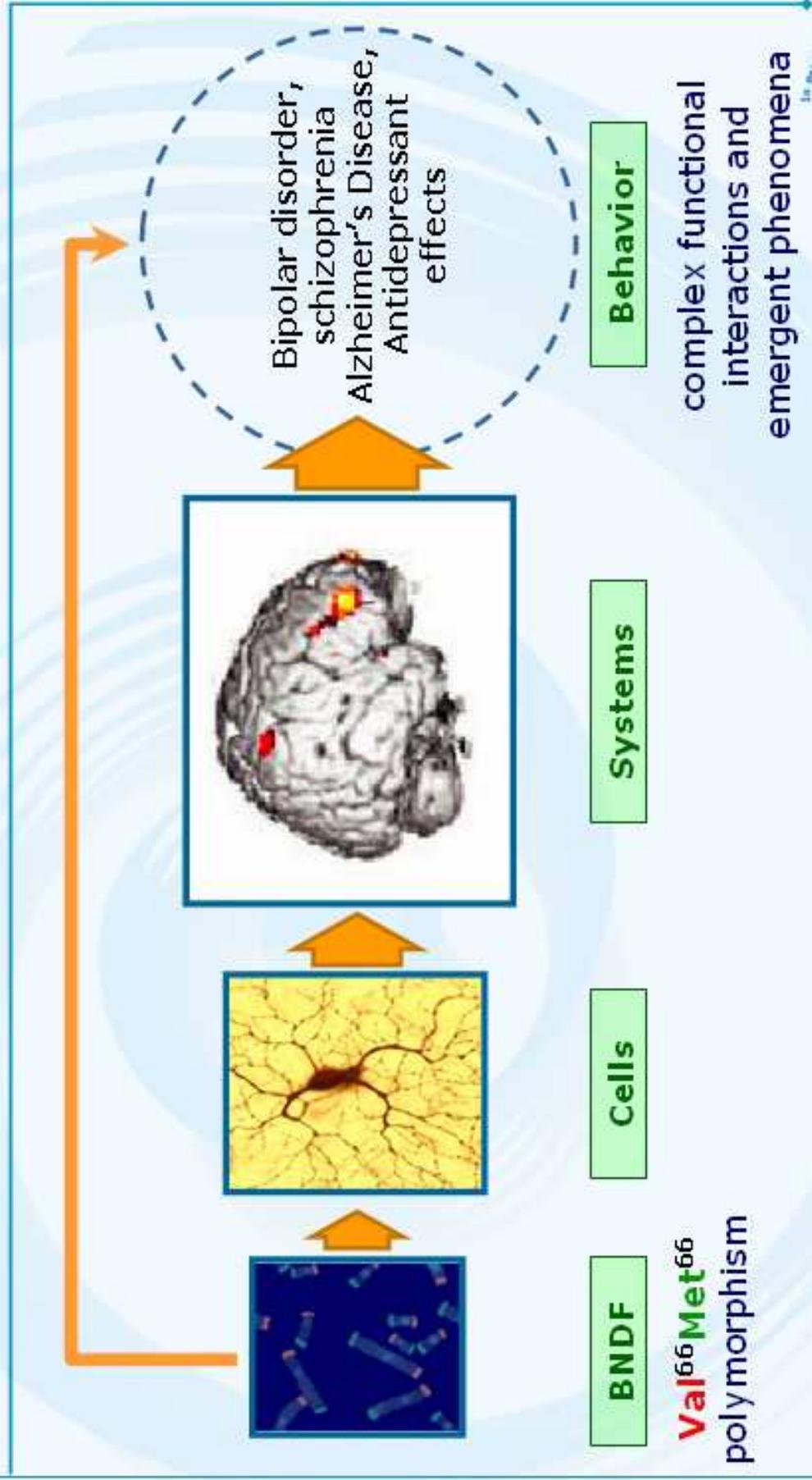
Quindi al termine della trasmissione extra ed intracellulare c'è la **sintesi di nuove proteine.**

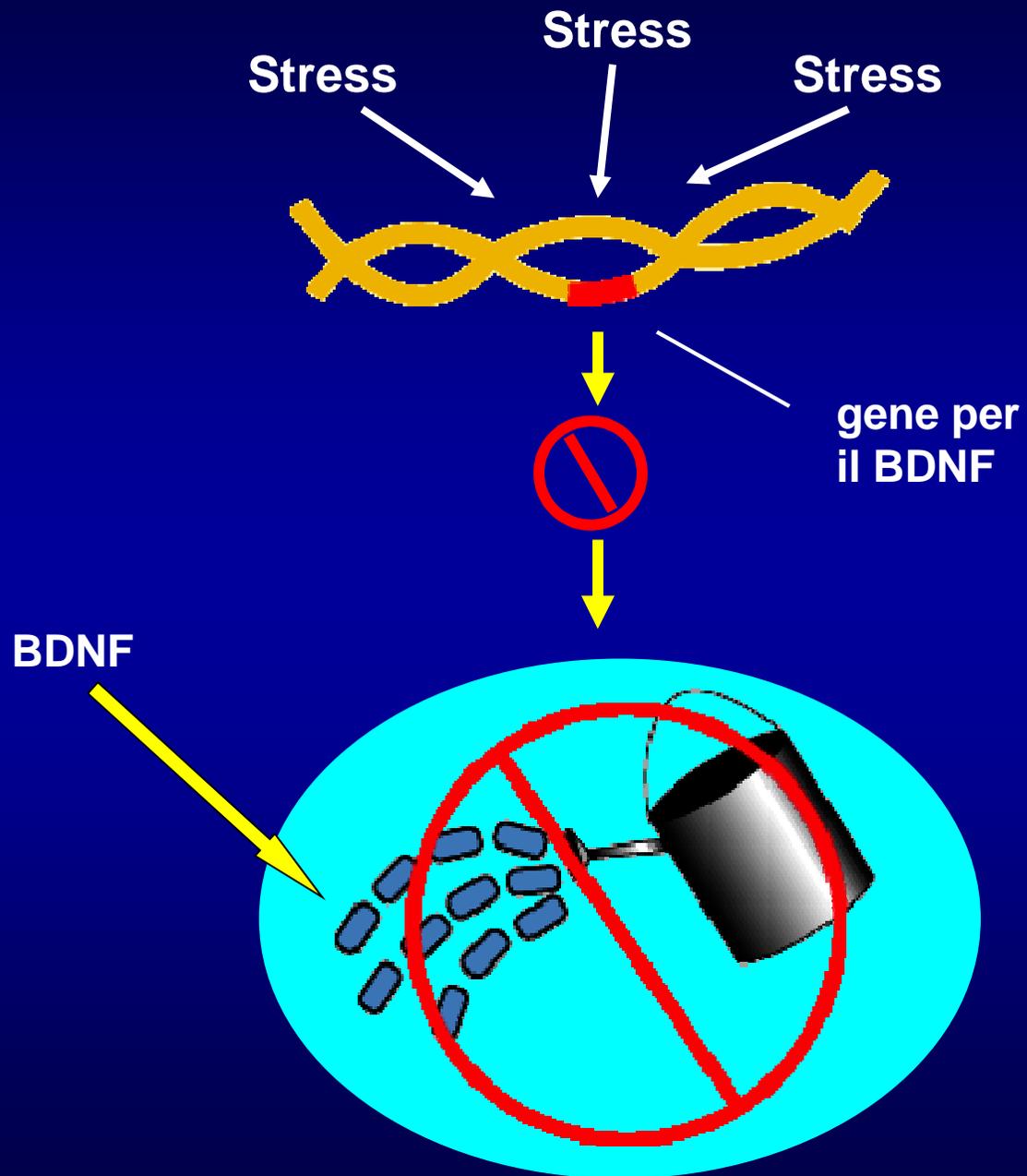
Perché tale sintesi è così importante nella comprensione della patologia e della cura?

Le proteine che vengono prodotte possono avere funzioni di **supporto strutturale**, o possono essere **modulatori della trasmissione nervosa**, **recettori**, **trasportatori**, **enzimi**, **fattori neurotrofici** che agiscono favorendo lo sviluppo di aree specifiche del sistema nervoso centrale. Tutto questo può condizionare il funzionamento delle cellule e delle loro connessioni.



BDNF: dalle funzioni neuronali alla cognitiv 





Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials.

Bridge et al, JAMA 2007; 297: 1683-96

27 studi controllati con AD (4751 soggetti)

15 studi con depressione,

6 studi con DOC.

6 studi con ansia (non DOC).

Nessun suicidio completato.

Studi su depressione maggiore

15 trials, 2910 pazienti

Rate of response

61% (95% CI 47% to 53%) in trattati con AD

50% (95% CI 47% to 53%) in placebo

Risk difference **11%** (95% CI 7% to 15%),

NNT 10 (95% CI 7 to 15). effetto età

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

3% (95% CI 2% to 4%) in trattati con AD

2% (95% CI 1% to 2%) in placebo

Risk difference **1%**

NNH 112.

Studi su Disturbo Ossessivo Compulsivo

6 trials, 705 pazienti

Rate of response

52% (95% CI 46% to 57%) in trattati con AD

32% (95% CI 27% to 37%) in placebo

Risk difference **20%** (95% CI 7% to 15%)

NNT 6 (95% CI 4 to 8).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

1% (95% CI 0% to 2%) in trattati con AD

0.3% (95% CI -0.3% to 1%) in placebo

Risk difference **0.5%**

NNH 200.

Studi su Disturbi d'Ansia (non DOC)

6 trial, 1136 pazienti

Rate of response

69% (95% CI 65% to 73%) in trattati con AD

39% (95% CI 35% to 43%) in placebo

Risk difference **37%** (95% CI 23% to 52%).

NNT 3 (95% CI 4 to 8).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

1% (95% CI 0.2% to 2%) in trattati con AD

0.2% (95% CI -0.2% to 0.5%) in placebo

Risk difference **0.7%**

NNH 143.

CONCLUSIONI

NNT va da 3 a 10 mentre il NNH da 112 a 200, indicando un rapporto rischi benefici favorevole.

L'effetto è modesto per alta risposta al placebo.

La risposta al placebo è >> nelle forme lievi e nei soggetti più giovani.

L'efficacia della terapia è maggiore nella depressione adolescenziale moderata o grave (es. TADS)

Nuovi AD ad azione combinata su 5HT-NA

1) Noradrenergic-Serotonergic Reuptake Inhibitor (NSRI): **venlafaxina**.

A bassi dosaggi è un SSRI, a dosaggi medi ed alti anche blocco della ricaptazione di NA, a dosaggi molto alti riduzione della ricaptazione della DA.

Duloxetina: azione NSRI anche a dosaggi standard

2) Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant (NaSSA): **mirtazapina**

Blocco di autorecettori NA presinaptici alfa2, disinibizione della trasmissione NA e 5HT. **Blocco di recettori 5HT2A (ridotti effetti sessuali, minore azione eccitante), blocco H1: aumento di sonno e di appetito.**

FARMACI ANTIDEPRESSIVI: Triciclici

Efficacia non dimostrata in depressione infantile

Effetti indesiderati:

- . anticolinergici (secchezza orale, stipsi, ritenzione urinaria, visione indistinta, sedazione),
- . anti-alfa-1-adrenergica (ipotensione, stordimento),
- . anti-istaminici (aumento di appetito, sonnolenza).

Cardiotossicità dose-dipendente (>5 mg/kg/die).

Morti improvvise in bambini in terapia con triciclici.

Overdose: blocco dei canali del Na, aritmie letali

5% lenti idrossilatori: variabilità (30 volte) in livelli ematici

Results of the Analysis of Suicidality in Pediatric Trials of Newer Antidepressants

Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and the Pediatric Advisory Committee

Tarek A. Hammad, MD, PhD, MSc, MS

Senior Medical Reviewer

Division of Neuropharmacological Drug Products
Center for Drug Evaluation and Research, FDA



Hammad (FDA, 2004)

24 studi controllati con AD (4852 soggetti)

16 studi depressione, 8 studi ansia-DOC.

20 studi inclusi (4 senza eventi).

Nessun suicidio completato.

Suicidalità: 4% nei trattati vs. 2% in placebo

Self-harm ratio:

Depressione: 1.66 (95% CI 1.02-2.68);

Tutte le indicazioni: 1.95 (95% CI 1.28-2.98).

Nei 17 studi con strumenti valutazione di suicidalità non differenza antidepressivi- placebo.

Clinical response and risk for reported suicidal ideation and suicide attempts in pediatric antidepressant treatment: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials.

Bridge et al, JAMA 2007; 297: 1683-96

27 studi controllati con AD (4751 soggetti)

15 studi con depressione,

6 studi con DOC.

6 studi con ansia (non DOC).

Nessun suicidio completato.

Studi su depressione maggiore

15 trials, 2910 pazienti

Rate of response

61% (95% CI 47% to 53%) in trattati con AD

50% (95% CI 47% to 53%) in placebo

Risk difference **11%** (95% CI 7% to 15%),

NNT 10 (95% CI 7 to 15).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

3% (95% CI 2% to 4%) in trattati con AD

2% (95% CI 1% to 2%) in placebo

Risk difference **1%**

NNH 112.

Studi su Disturbo Ossessivo Compulsivo

6 trials, 705 pazienti

Rate of response

52% (95% CI 46% to 57%) in trattati con AD

32% (95% CI 27% to 37%) in placebo

Risk difference **20%** (95% CI 7% to 15%)

NNT 6 (95% CI 4 to 8).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

1% (95% CI 0% to 2%) in trattati con AD

0.3% (95% CI -0.3% to 1%) in placebo

Risk difference **0.5%**

NNH 200.

Studi su Disturbi d'Ansia (non DOC)

6 trial, 1136 pazienti

Rate of response

69% (95% CI 65% to 73%) in trattati con AD

39% (95% CI 35% to 43%) in placebo

Risk difference **37%** (95% CI 23% to 52%).

NNT 3 (95% CI 4 to 8).

Rate of suicidal ideation/suicide attempt

1% (95% CI 0.2% to 2%) in trattati con AD

0.2% (95% CI -0.2% to 0.5%) in placebo

Risk difference **0.7%**

NNH 143.

TADS

Treatment for Adolescents with Depression Study

Obiettivi



Valutare l'efficacia di:

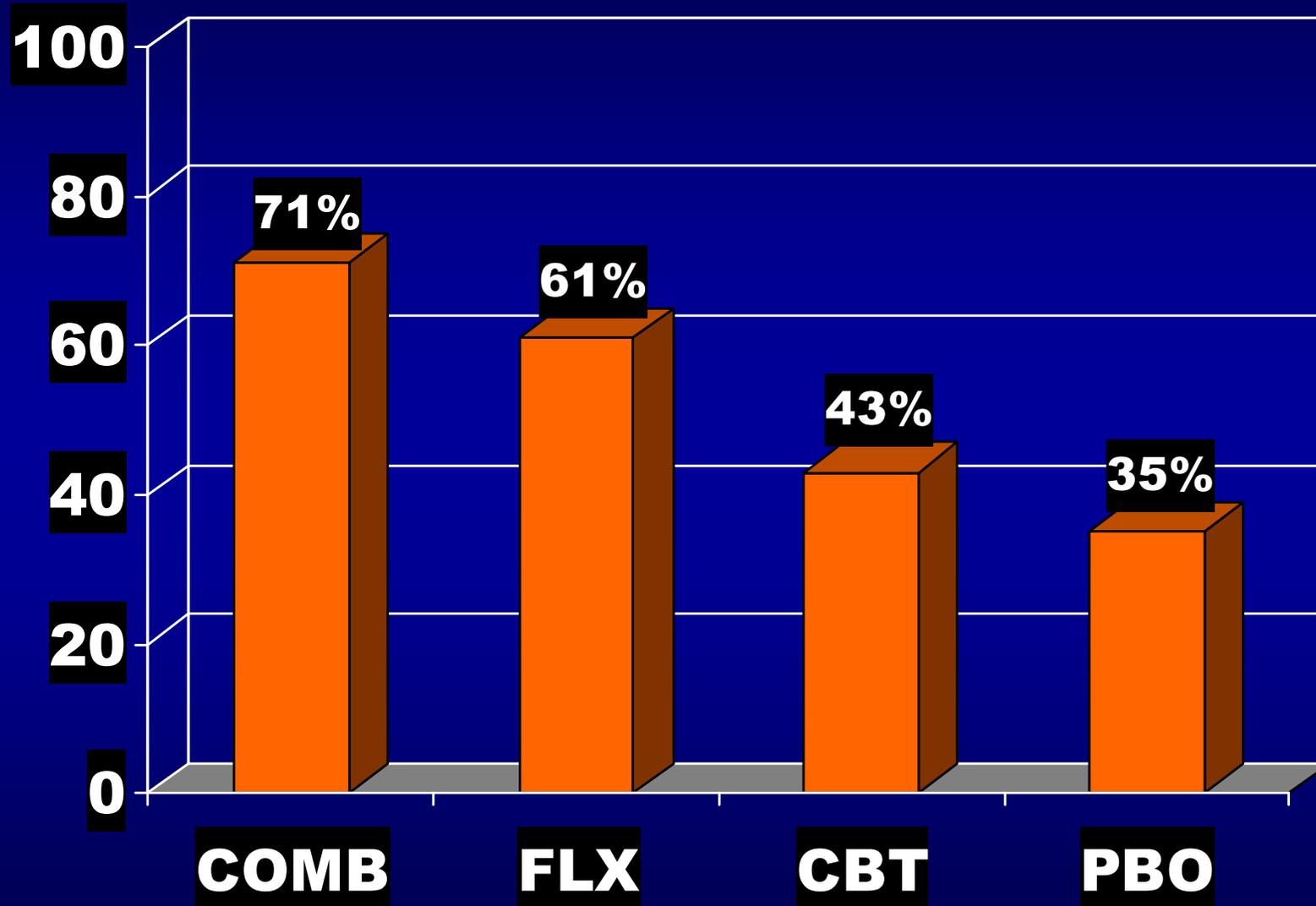
- **farmacoterapia antidepressiva (fluoxetina)**
- **psicoterapia cognitivo-comportamentale**
- **loro combinazione**
- **confronto con gestione clinica con placebo**

nel trattamento di adolescenti con Disturbo
Depressivo Maggiore

. **Finanziamento pubblico, multicentrico**

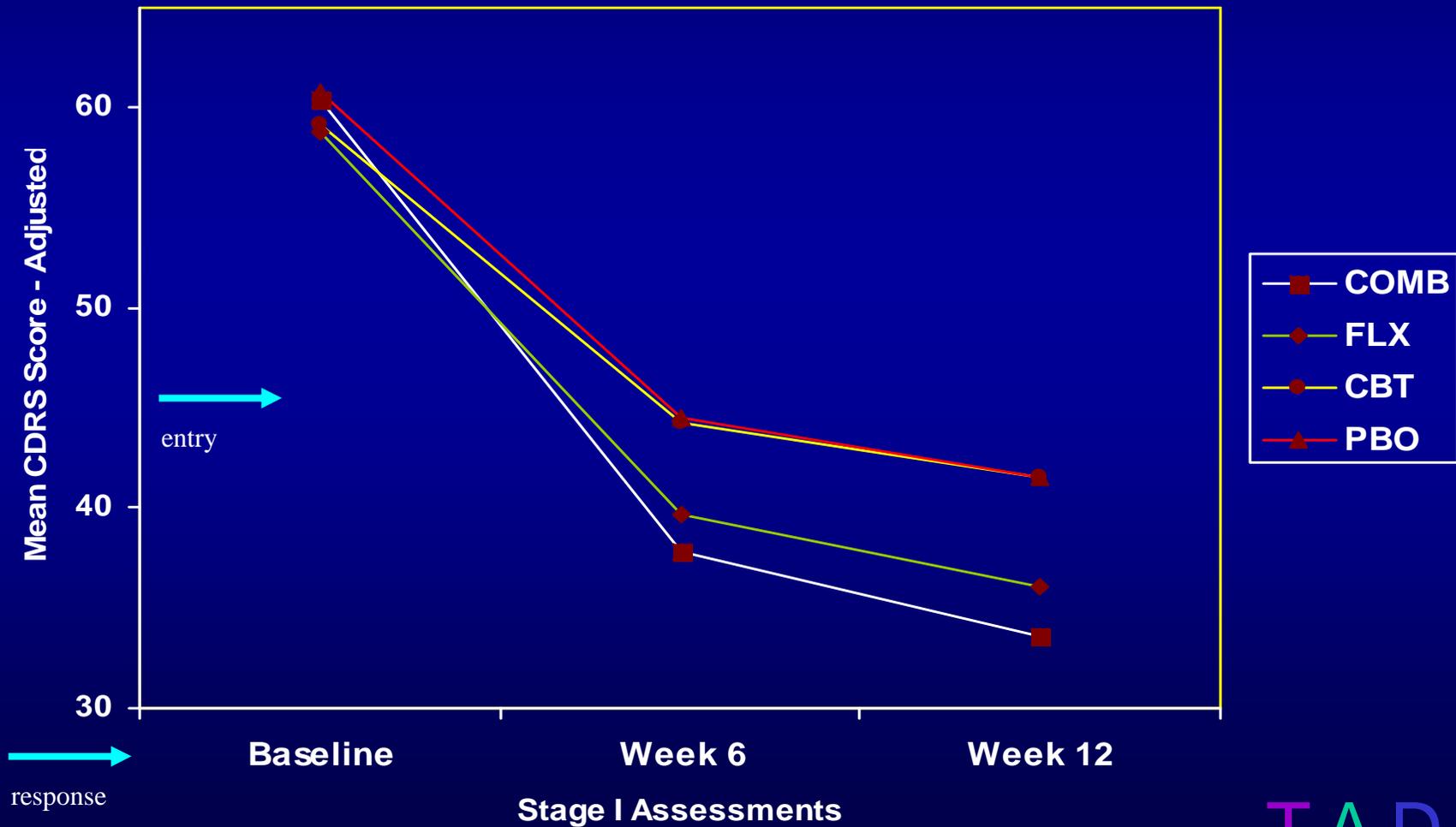
TADS

Response rate over 12 weeks



Response rate over 12 weeks

CDRS: Adjusted Means (ITT)



Moderatori di efficacia del trattamento

Gravità della depressione:

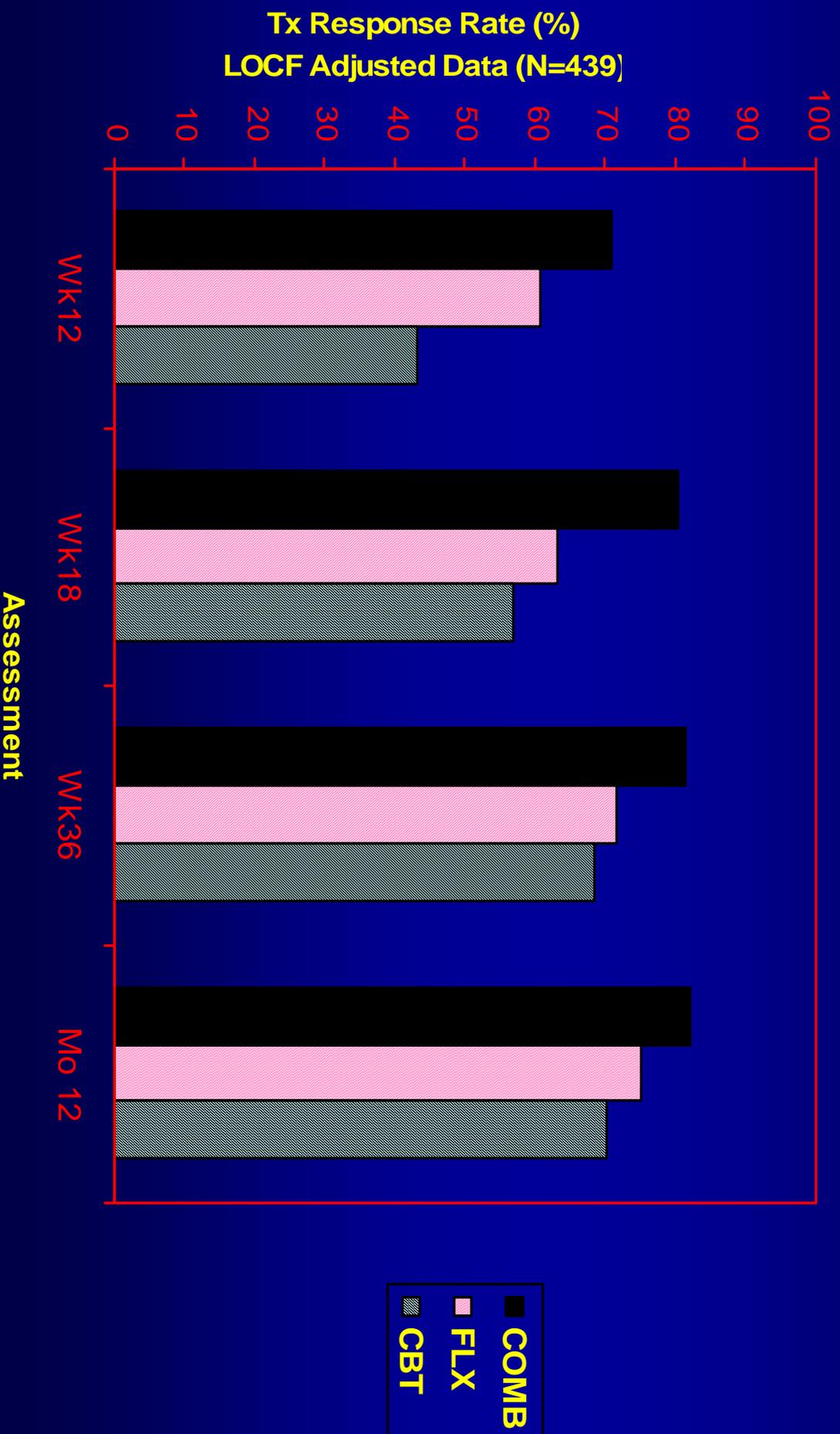
Moderata: COMB>FLX>CBT>PBO

Grave-gravissima (CDRS 60 o >):

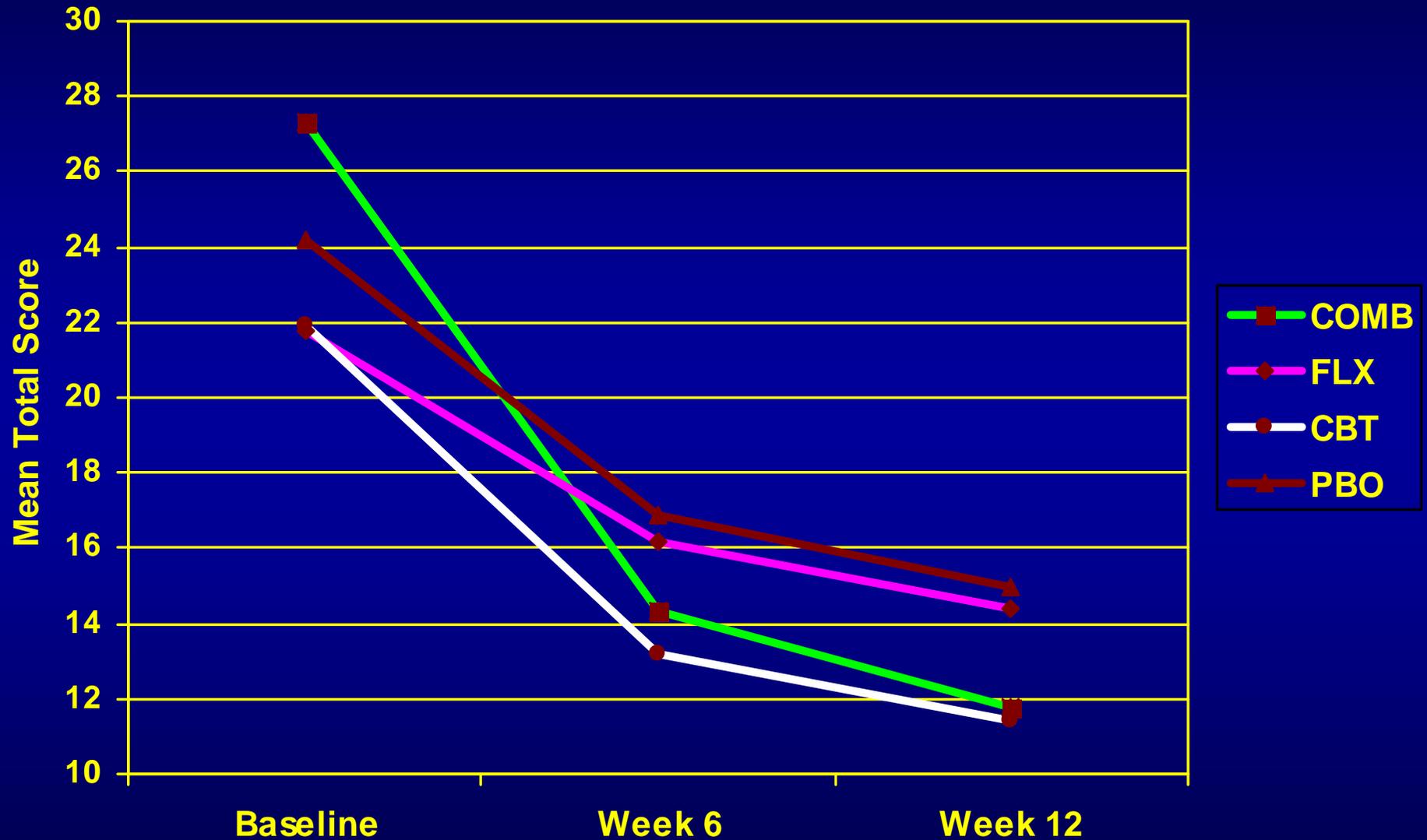
COMB=FLX>PBO=CBT

Il vantaggio del trattamento combinato rispetto al farmaco da solo è evidente soltanto per gli adolescenti con depressione meno grave

Response rate over 12 months



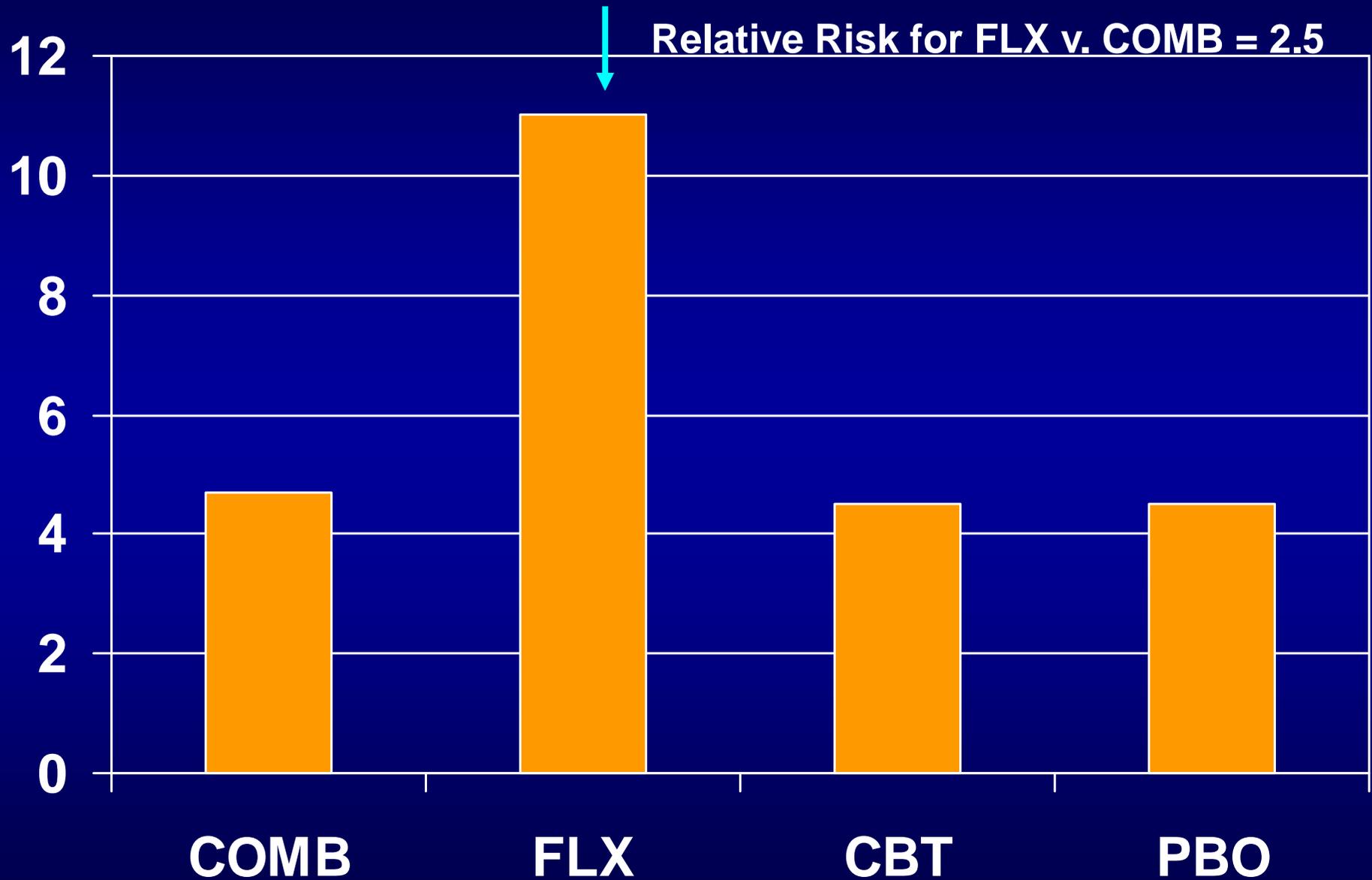
Suicidal Ideation Questionnaire



Stage I Assessments

TADS

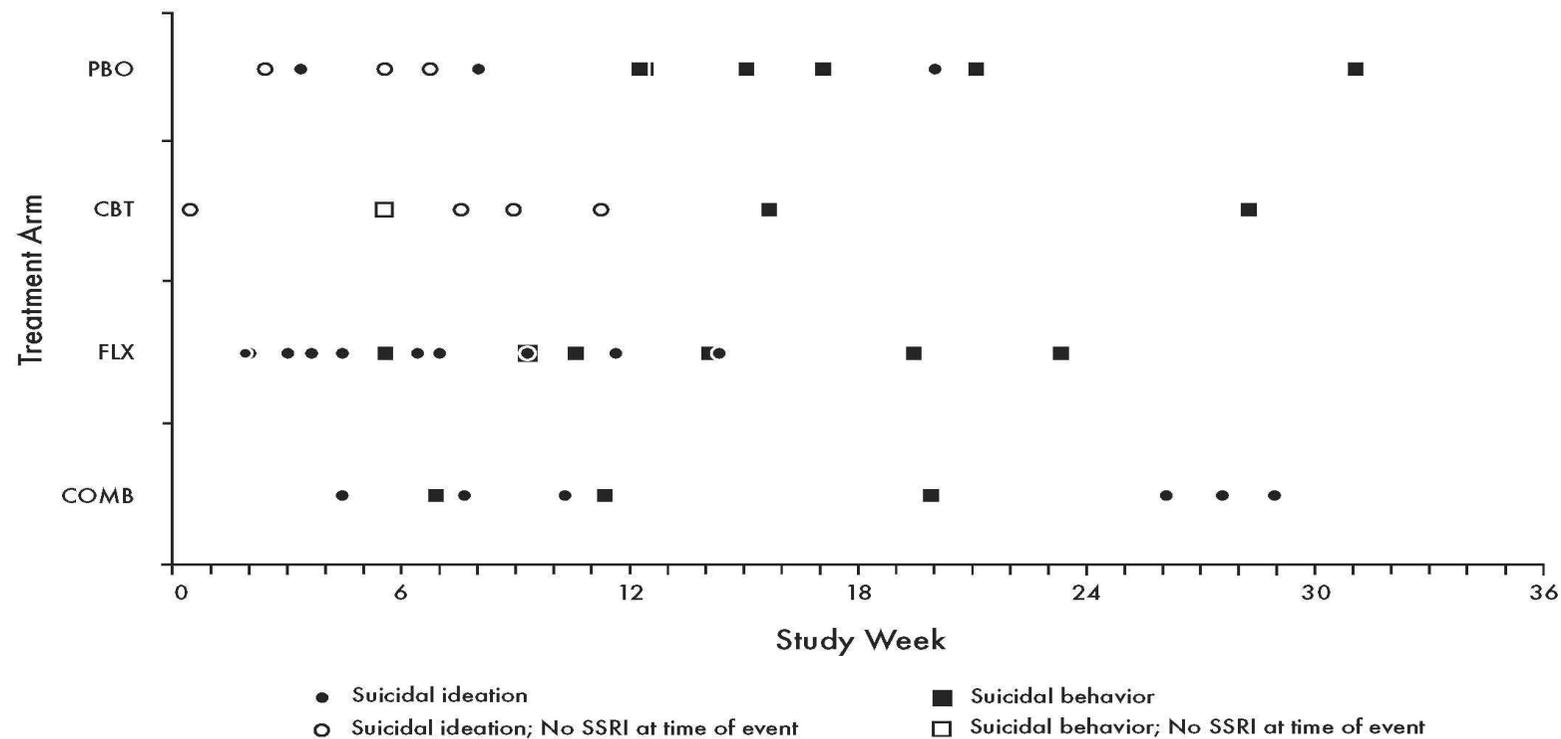
Suicidal Events During Acute Treatment



Suicidal events in TADS (Vitiello et al., 2009)

Prime 12 sett.: 27/44 (2.2/sett); successive 24: 17/44 (0.7/sett)

Figure 1. Timing of First Suicidal Event (N=44)



Suicidal ideation at baseline and suicide event during TADS

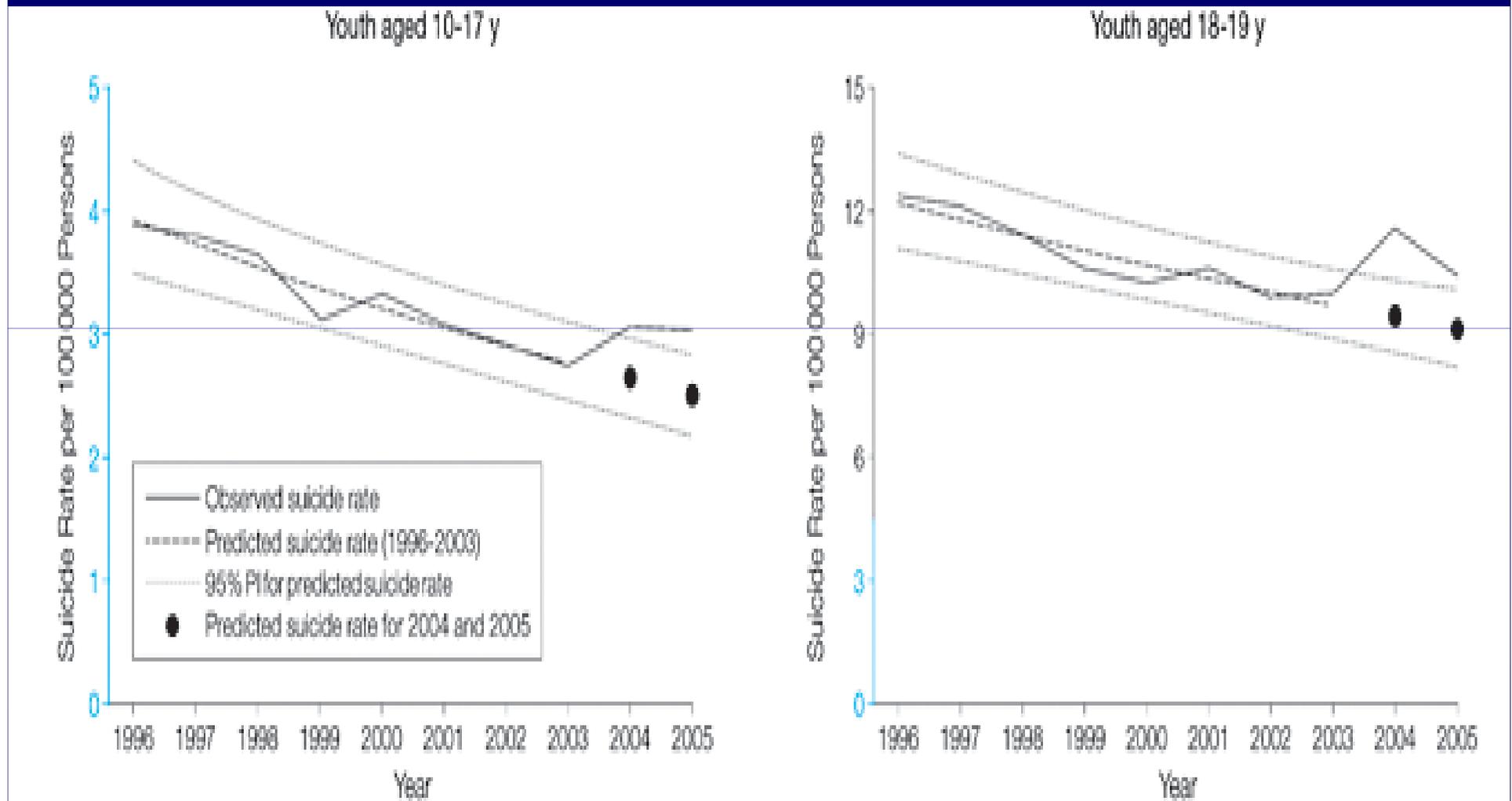
- **SIQ-Jr** score of 31 or greater was significantly associated with emergence of suicide event
 - Of 125 patients with $SIQ > 30$
 - 15% had a suicidal event
 - Of the 303, with $SIQ < 31$
 - 8% had a suicidal event

[Vitiello et al., 2009]

Adolescents with suicidal events in TADS (N=31) (Vitiello et al., 2009)

	entry	before event
CGI-severity	4.7 (1.3)	4.0 (1.3)
CGI-improvement	-	3.2 (1.1)
ADS-depression	21.0 (7.7)	13.2 (8.5)
ADS-irritability	2.0 (0.9)	1.7 (1.1)

Annual Suicide Rates for Persons Aged 10 to 17 Years and 18 to 19 Years in U.S., 1996-2005



Bridge, J. A. et al. JAMA 2008;300:1025-1026.

JAMA

STUDI DI POPOLAZIONE

(suicidi completati)

Durante la fase di aumento di uso di antidepressivi (1992-2001), il suicide rate si è ridotto da 6.2 a 4.6 per 100,000 (Gibbons et al., 2005).

All'aumento di un punto percentuale di SSRI ha corrisposto una riduzione di 0.23 suicidi per 100.000 adolescenti all'anno (Olfson, 2003).

Trattamento: Depressione lieve

Fase 1: valutazione, chiarificazione, sostegno rassicurante ed empatico a bambino e famiglia, azione sull'ambiente.

Fase 2: 70-80% dei pazienti non si riprenderanno entro 3-4 settimane. Iniziare un intervento psicoterapico (durata media 6 mesi, frequenza settimanale, poi quindicinale).

Valutazione degli elementi di contesto (famiglia, scuola, gruppo sociale)

Trattamento: Depressione moderata

Fase 1: valutazione, chiarificazione, sostegno rassicurante ed empatico a bambino e famiglia, azione sull'ambiente.

Intervento psicoterapico.

Fase 2: Valutazione di efficacia dopo 3 mesi. In assenza di significativo miglioramento, valutazione degli elementi di contesto (famiglia, scuola, gruppo sociale). Proposta di associazione con intervento farmacologico (fluoxetina)

Fase 3: Sertralina, Escitalopram, Venlafaxina, Triciclici, potenziamento (litio).

Trattamento: Depressione grave

Fase 1: Valutazione di gravità e rischio suicidario; terapia combinata farmacologica (fluoxetina) e psicoterapica (in particolare con rischio suicidario); sostegno familiare.

Fase 2: assenza di risposta alla terapia integrata. Rivalutare diagnosi, comorbidità, compliance, condizioni ambientali, malattie fisiche. Rivalutare la psicoterapia. Cambiamento di farmacoterapia (sertralina, (es)citalopram; Venlafaxina; TCA). Potenziamento con litio. Associazione di antidepressivi con diversi meccanismi d'azione.

Tattica del trattamento farmacologico

Attendere **4-6 settimane** in pazienti con risposta scarsa o nulla, **6-8 settimane** in pazienti con risposta parziale. Dopo tale periodo cambiare trattamento.

Nelle prime settimane di trattamento effettuare un **monitoraggio ravvicinato**, per valutare compliance, effetti indesiderati, peggioramento, **ipomania**, emergere di suicidalità.

Effetti collaterali: ridurre il dosaggio. Se permangono, sospensione.

Fase di continuazione

Dopo la remissione, continuazione per almeno 6-12 mesi, a dosaggio pieno, con controlli ogni mese.

Interruzione dopo 5 mesi: ricaduta nel 60% con placebo, 34% con farmaco (Emslie et al., 2004).

Al termine del periodo di continuazione **sospensione graduale**, dilazionata per 8 settimane (riduzione non più rapida di 1/4 del dosaggio alla settimana).

Informare sulla possibilità di ricaduta (50% a 5 anni).

Valutazione ogni 2-4 mesi dopo la sospensione.

Opzioni terapeutiche nel disturbo bipolare

- Liu et al., 2011: 46 studi rilevanti, 29 open-label e 17 randomizzati
- **Stabilizzanti dell'umore**
- Litio: 4 open-label, resp. rate 23-55 (media 40%)
- Acido valproico: 8 open-label (resp. rate 40%) e 3 double-blind (41%) in monoterapia.
- Carbamazepina: 2 open label, response rate 38-44%
- Lamotrigina: 1 studio open-label: response rate 54%
- Oxcarbazepine: 1 double blind: 42% (26% plac., ns)
- Topiramato: 2 open-label (resp.rate 32%) e 1 double blind (35% vs 22% placebo)

Opzioni terapeutiche nel disturbo bipolare

Liu et al., 2011

- **Antipsicotici atipici**
- Risperidone: 2 open-label, resp. rate 50-53%, 1 double blind (59-63% vs 26% placebo)
- Olanzapina: 3 open-label (74,33,47, media 51%), 1 double-blind (49% vs 22% placebo).
- Aripiprazolo: 2 open label (70-79%), 2 double-blind (89 vs 52% placebo; 45 (10 mg) e 64 (30 mg) vs 26% placebo)
- Quetiapina: 3 open-label (resp. rate medio 45%) e 3 double blind (87% vs. 53% VPA; 85% vs. 56% VPA; 64-58 vs. 37% placebo)
- Ziprasidone: 1 open-label (33%), 1 double-blind (riduzione YMRS, non disponibile il resp. rate)

Treatment of Early Age Mania (TEAM) Study

(Geller et al. Arch Gen Psychiatry, 2012)

279 soggetti drug-naïve, età 10. (2.9) anni

100% umore espanso/grandiosità

77% sintomi psicotici

97.5% mania mista

99.3% rapidi cicli circadiani

Suicidalità 38.7%

Durata media 4.9 (2.5) anni

2003-2008: studio randomizzato, controllato,

Risperidone (4-6 mg), n=89

Litio carbonato (1.1-1.3 mEq/L), n=90

Acido valproico (111-125 microgr/L), n=100

Treatment Early Age Mania (TEAM) Study

DOSAGGI

Litio 1.09 (0.43) mEq /L

Acido valproico 113.6 (23.0) microgr/L

Risperidone 2.57 (1.21) mg

EFFICACIA (rate of responders)

Risperidone vs litio: 68.5% - 35.6% (p<.001)

Risperidone vs acido valproico: 68.5% - 24% (p<.001)

Litio vs Acido valproico: non significativo

Treatment Early Age Mania (TEAM) Study

EFFICACIA (K-SADS Mania Rating Scale)

Risperidone vs litio: 16.4 (10.2) – 26.2 (12.7) ($p < .001$)

Risperidone vs ac. valproico: 16.4 (10.2) - 27.6 (11.3) ($p < .001$)

Litio vs Acido valproico: non significativo

EFFICACIA (C-GAS)

Risperidone vs. litio: 48.3% - 26.7% ($p = .004$)

Risperidone vs. ac. Valproico 48.3% vs. 17% ($p < .001$)

EFFICACIA (Assenza di diagnosi di mania)

Risperidone vs. litio: 62.9% - 41.1% ($p = .013$)

Risperidone vs. ac. Valproico: 62.9% - 26% ($p < .001$)

Treatment Early Age Mania (TEAM) Study

Confronto tra 6-12 (n=218) e 13-15 (n=61)

6-12: Risperidone 64.9%, Litio 35.1% (p=.002)

Risperidone 64.9%, 23% Ac.valproico (p<.001)

Litio vs. Ac. Valproico: ns

13-15: Risperidone 75%, Litio 37.5% (p=.02)

Risperidone 75%, Ac.Valproico 30.8% (p.005)

Soggetti con psicosi

Risperidone 69% vs Litio 32.8% (p<.001)

Risperidone 69% vs Ac.Valproico 25% (p<.001)

Litio vs Ac. Valproico: ns.

Treatment Early Age Mania (TEAM) Study

Soggetti che assumono metilfenidato

Risperidone 66.7%, Litio 20.0% ($p=.007$)

Risperidone 66.7%, Ac.valproico 18.8%
($p<.001$)

Litio vs. Ac. Valproico: ns

Treatment Early Age Mania (TEAM) Study

MODERATORI DI EFFICACIA (Vitiello et al., 2012)

ADHD presente nel 92% (!?):

Pochi soggetti senza ADHD. **MA:**

La gravità di ADHD influenza la superiorità del risperidone sul litio.

Risperidone non risulta superiore al litio in soggetti senza ADHD

Il risperidone è più efficace sulla disregolazione dell'umore e sulla iperattività/impulsività, mentre l'effetto del litio è limitato all'umore?

Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis (Cipriani et al., BMJ 2013 Jun 27)

48 randomised controlled trials, 6674 participants, 15 comparisons.

Lithium more effective than placebo in reducing the number of suicides and deaths from any cause. No clear benefits in preventing deliberate self harm. In unipolar depression, lithium was associated with a reduced risk of suicide and of total deaths compared with placebo. Lithium generally better than the other active comparators, with small statistical variation between the results.

Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis (Cipriani et al., BMJ 2013 Jun 27)

CONCLUSIONS

Lithium is an effective treatment for reducing the risk of suicide in people with mood disorders.

Lithium may exert its antisuicidal effects by reducing relapse of mood disorder, but additional mechanisms should also be considered because there is some evidence that lithium decreases aggression and possibly impulsivity, which might be another mechanism mediating the antisuicidal effect.

Depressione Bipolare

- **Treat the illness, not the episode!!**
- Stabilizzatori (monoterapia o combinazione)
 - **Litio**
 - Lamotrigina
 - (Valproato)
- Antipsicotici atipici (quetiapina, aripiprazolo)
- Antidepressivi (solo sotto copertura!)
- Psicoterapia