

Il trattamento della depressione bipolare: un problema di difficile soluzione

Antidepressant treatment in bipolar depression: a vexing clinical problem

A. TUNDO
P. CAVALIERI

Istituto di Psicopatologia, Roma

Key words

Bipolar disorder • Unipolar major depression • Rapid cycling • Switch • Antidepressant • Anticonvulsant • Antipsychotics • Dopamine agonists • Lithium • Electroconvulsive therapy

Correspondence. Dr. Antonio Tundo, Istituto di Psicopatologia, via Girolamo da Carpi 1, 00196 Roma, Italy
Tel. +39 06 3610955
info@istitutodipsicopatologia.it

Summary

Objective

The burden of bipolar depression is greater than that of mania as reflected by the fact that patients spend more time in depressive phase (Fig. 1) and display greater impairment in social and family life and at work. Despite the substantial burden associated with bipolar depression, options for treatment are limited, and management represents a major clinical challenge. This study reviews current evidence regarding efficacy and safety of antidepressants and of alternative treatments for bipolar depression.

Method

A comprehensive review of the literature has been carried out using a computerized search of the relevant literature from MEDLINE for the period 1972-2006. Keywords used: bipolar disorder, unipolar major depression, rapid cycling, switch, antidepressant, anticonvulsant, antipsychotic, dopamine agonist, lithium and electroconvulsive therapy. Aim of the study is to answer the following questions: 1) do antidepressants work in acute bipolar depression?; 2) do antidepressants work in acute bipolar depression as well as they do in unipolar depression?; 3) what risks are related to short-term antidepressant treatment in bipolar depression?; 4) how effective are antidepressants in preventing depressive relapses?; 5) what is the risk of rapid cycling induction?; 6) how effective are the alternative treatments to antidepressants for bipolar depression?

Results

Current limited evidence shows that antidepressants are effective in the short-term treatment of bipolar depression (Table I) and that they may work in acute bipolar depression as well as they do in unipolar depression (Table II). There are indications, but no proof, of the efficacy of lithium or other mood stabilizers such as valproate, carbamazepine, gabapentin and topiramate. The only exception is lamotrigine, which is more effective than placebo. Olanzapine-fluoxetine combination and quetiapine are superior to placebo in the acute treatment of bipolar depression. Limited studies with dopamine agonists such as pramipexole and ropinirole show some promise; therefore, the potential role of this group of drugs, in depressed patients, requires further investigation. Electroconvulsive therapy remains an option for treatment-refractory patients and those intolerant to pharmacologic treatment, as well as patients at high risk of suicide. Retrospective and prospective studies show that extended antidepressant treatment (6 months or more) in combination with mood stabilizers may reduce the risk of depressive relapse (Table III). The major concerns regarding the use of antidepressants in bipolar depression are the risk of switch in (hypo)mania in the short-term, and the development of a rapid cycling course in the long-term (Table IV). Selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine and bupropion are probably as effective as tricyclic antidepressants with a lower risk of inducing (hypo)mania switch. It is not clear if switch can be prevented by the combination of an antidepressant and a mood stabilizer, mostly lithium. Long-term studies demonstrate that lamotrigine is better than placebo and lithium in preventing depressive relapse. There is also some evidence that psycho-education, cognitive-behavioural therapy and interpersonal therapy decrease the risk of relapse into depression.

Conclusions

Despite the considerable burden of bipolar depression, the literature on acute and long-term treatment of this phase of bipolar disorder is significantly limited. From current evidence, the most effective pharmacological treatment is that with antidepressants. Lamotrigine, atypical antipsychotics and dopamine agonists seem to be the more promising alternative treatments to antidepressants.

Introduzione

I disturbi bipolari sono una patologia cronica, con prevalente espressione depressiva¹⁻⁵ avendo le fasi depressive una frequenza e una durata maggiore rispetto alle fasi (ipo)maniacoali^{12,67}. A questo proposito in due studi prospettici Judd et al.¹² riscontrano che, durante un periodo di *follow-up* di 13,4 anni, i soggetti con disturbo bipolare I (BP-I) trascorrono il 32% del tempo in depressione contro il 9% in (ipo)mania; tale differenza è ancora più marcata nei soggetti con disturbo bipolare II (BP-II) (Fig. 1). Dati simili emergono da uno studio di Calabrese et al.⁶ che evidenzia un'incidenza dei sintomi depressivi 1,5 volte superiore a quella dei sintomi maniacoali. Nello stesso studio gli autori rilevano che la sintomatologia depressiva, rispetto a quella maniacoale, causa un grado di disabilità maggiore sul piano del funzionamento sociale, lavorativo e familiare confermando precedenti osservazioni di Bauer et al.⁸. Le fasi depressive sono inoltre correlate a un rischio di suicidio 34 volte maggiore rispetto a quello delle fasi maniacoali⁹⁻¹².

Sebbene quindi i disturbi bipolari siano caratterizzati prevalentemente da episodi depressivi e questi comportino un alto rischio di condotte autolesive e un alto grado di disabilità, il trattamento della depressione bipolare rimane ad oggi controverso.

Alcuni clinici e ricercatori statunitensi¹³ e le linee guida dell'*American Psychiatric Association* (APA)¹⁴ propongono un approccio conservativo, riservando gli antidepressivi (AD) agli episodi di maggiore gravità, suggerendo di associarli sempre agli stabilizzatori dell'umore e di sospenderli rapidamente alla risoluzione dell'episodio. Il trattamento di prima scelta per le forme di lieve e media gravità sarebbero invece i sali di litio o la lamotrigina. L'uso restrittivo degli AD è giustificato dalla possibilità di induzione di una

fase espansiva e di un'accelerazione dei cicli fino alla rapida ciclicità. Secondo alcuni autori¹⁵, inoltre, gli AD non sarebbero efficaci nella depressione bipolare o comunque non efficaci quanto nella depressione unipolare.

Al contrario, alcuni clinici europei^{16,17} ritengono che gli AD siano una pietra miliare nella moderna terapia combinata per il trattamento della depressione bipolare in quanto i dati di efficacia in acuto sono superiori a quelli disponibili per gli stabilizzatori dell'umore e il rischio di accelerazione dei cicli è sopravvalutato rispetto al rischio di suicidio.

Obiettivo di questo studio è di dare una risposta ai seguenti quesiti, alla luce dei dati di letteratura filtrati dall'esperienza personale:

1. Gli AD sono efficaci nel trattamento acuto della depressione bipolare?
2. Gli AD sono efficaci nella depressione bipolare come nella depressione unipolare?
3. Quali sono i rischi di un trattamento a breve termine con AD nella depressione bipolare?
4. La prescrizione a lungo termine di AD è efficace per prevenire le recidive depressive del disturbo bipolare?
5. Quali sono i rischi di un trattamento a lungo termine con AD nella depressione bipolare?
6. Quali sono e quanto sono efficaci le alternative agli AD per il trattamento della depressione bipolare?

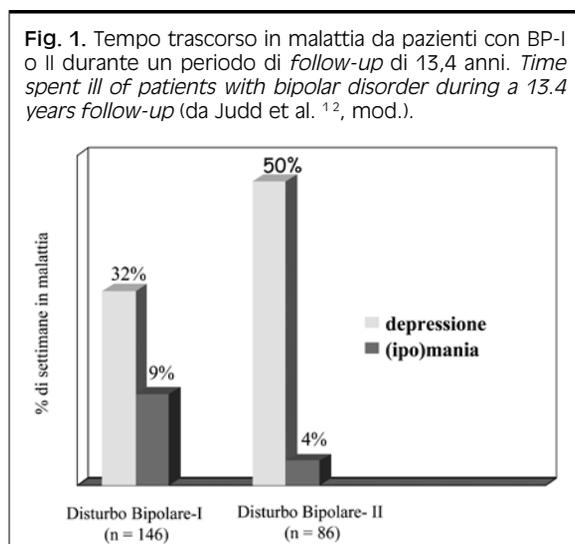
Metodologia

È stata condotta una revisione della letteratura pubblicata dal 1972 al 2006, mediante MEDLINE, *Pubmed*, utilizzando i termini *bipolar disorder*, *unipolar major depression*, *rapid cycling*, *switch*, *antidepressant*, *anticonvulsant*, *antipsychotics*, *dopamine agonists*, *lithium*, *electroconvulsive therapy*.

Dalla bibliografia contenuta in questi studi sono stati identificati ulteriori articoli di interesse.

1. GLI AD SONO EFFICACI NEL TRATTAMENTO ACUTO DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE?

Come riportato in una recente metanalisi di Gijzman et al.¹⁸, ci sono cinque studi in doppio cieco controllato randomizzati metodologicamente più validi¹⁹⁻²³ che confrontano l'efficacia a breve termine, da 4 a 10 settimane, degli AD vs. il placebo (PLC) in pazienti con depressione bipolare (Tab. I). I risultati degli studi indicano che tutti gli AD considerati (selegilina, tranilcipromina, fluoxetina, imipramina, paroxetina) hanno un'efficacia superiore al placebo. La metanalisi comprende uno studio di Nemeroff et al.²² da cui risulta che l'attività antidepressiva di paroxetina e imipramina è superiore a quella del PLC solo nei pazienti che



Tab. I. Efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare. *Efficacy of antidepressants on bipolar depression* (da Gijsman et al. ¹⁸, mod.).

Studio	N.	Antidepressivo	Stabilizzatore	Risultato*
Mendlewicz et al. ¹⁹	34	Selegilina	No	AD > PLC
Himmelhoch et al. ²⁰	29	Tranilcipromina	No	AD > PLC
Cohn et al. ²¹	89	Fluoxetina, imipramina	Litio (25%)	AD > PLC; FLX > IMI
Nemeroff et al. ²²	117	Paroxetina, imipramina	Litio (100%)	PRX = IMI > PLC (per LTM < 0,8 mEq/l)
Tohen et al. ²³	456	Fluoxetina	Olanzapina (100%)	AD > PLC

AD = Antidepressivo; PLC = Placebo; FLX = Fluoxetina; IMI = Imipramina; PRX = Paroxetina; LTM = litiemia.
* Effetto globale $p < 0,000$; test di eterogeneità: NS.

assumono una quantità di litio insufficiente per raggiungere un livello sierico \geq a 0,8 mEq/L. Per questo gli autori concludono che gli AD sono utili come terapia aggiuntiva nella depressione bipolare solo per quei pazienti che non tollerano alti livelli di litiemia. Dalla metanalisi Gijsman et al. escludono due studi ^{24 25} che confrontano il bupropione con PLC, utilizzati da altri autori ^{26 27} per supportare l'uso di questo AD come prima scelta nella depressione bipolare. Motivo dell'esclusione è che la sperimentazione è condotta su pazienti con una diagnosi di "depressione maniaco-depressiva" secondo i criteri del DSM-II, allora in vigore, che corrisponde alla depressione maggiore ricorrente degli attuali criteri.

Alcuni autori valutano l'efficacia delle diverse classi di AD nel trattamento della depressione bipolare. Limitando l'analisi agli studi in doppio cieco controllato randomizzati si osserva che la tranilcipromina è superiore all'imipramina ^{28 29} (75% e 81% di risposte positive vs. 48% e 50%) mentre hanno una pari efficacia moclobemide e imipramina ^{30 31} (69% e 53% vs. 74% e 60%), bupropione e desipramina ³² (63% vs. 71%), venlafaxina e paroxetina ³³ (48% vs. 43%), sertralina, venlafaxina e bupropione (55% vs. 43% vs. 48%) ³⁴.

I risultati degli studi esaminati indicano che le diverse classi di AD hanno un'efficacia significativamente superiore a quella del placebo e pari tra loro nel trattamento a breve termine della depressione bipolare. Sono auspicabili ulteriori indagini per individuare l'eventuale presenza di sottopopolazioni di pazienti non rispondenti.

2. GLI AD SONO EFFICACI NELLA DEPRESSIONE BIPOLARE COME NELLA DEPRESSIONE UNIPOLARE?

Secondo alcuni autori ^{13 15} gli AD sarebbero meno efficaci nella depressione bipolare che in quella unipolare (UP). Tale impressione clinica sarebbe supportata dall'ipotesi che si tratti di due entità nosologiche distinte sottese da un substrato biologico differente come evidenziato da studi genetici ³⁵ e di *neuroimaging* ³⁶.

A nostra conoscenza, esistono tuttavia scarse evidenze circa l'efficacia relativa degli AD nei due sottotipi di depressione.

In uno studio in doppio cieco controllato verso placebo ³⁷ l'efficacia a 6 settimane della venlafaxina risulta equivalente in 17 soggetti con depressione BP-II e 31 soggetti con depressione UP e questo dato è confermato in un successivo studio degli stessi autori ³⁸.

Bottlender et al. ³⁹ in uno studio naturalistico prospettico confrontano due gruppi di soggetti ospedalizzati rispettivamente con depressione BP-I (n = 50) e UP (n = 50), con *matching* sulle variabili età, sesso e durata della malattia. Tutti i soggetti sono in trattamento con AD (triciclici, [TC]; inibitori della ricaptazione della serotonina [SSRI]; inibitori delle monoamino ossidasi [MAO]) mentre i soggetti con disturbo bipolare assumono contemporaneamente stabilizzatori dell'umore o neurolettici. Considerando come *outcome* di risposta i tempi di remissione, gli autori dimostrano una sovrapponibilità dei risultati nei due gruppi esaminati (14,14 settimane nei pazienti con depressione UP vs. 15,22 settimane nei pazienti con BP-I). I risultati, in accordo con quelli di un precedente lavoro dello stesso gruppo ⁴⁰, non sono influenzati dalle variabili età, sesso e durata della malattia e, per i soggetti con disturbo bipolare, dall'assunzione o meno di stabilizzatori. Pertanto, gli autori non confermano l'ipotesi, suggerita da alcuni esperti ^{13 27}, che gli AD in acuto siano meno efficaci nella depressione bipolare che nella depressione unipolare, né che gli stabilizzatori aumentino il potere antidepressivo degli AD nei pazienti con disturbo bipolare.

A conclusioni opposte giunge il gruppo di Ghaemi et al. ¹⁵ che effettua uno studio naturalistico retrospettivo su 41 soggetti con depressione BP-I e II e 37 soggetti con depressione unipolare, tutti in trattamento con AD. Gli autori riscontrano che nei pazienti con depressione bipolare è più elevata la percentuale di mancata risposta a un mese (anche se la differenza non è statisticamente significativa) e di perdita di risposta dopo un mese e più di benessere pur proseguendo le cure, mentre in quelli con depressione unipolare è più

Tab. II. Confronto dell'efficacia degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare e unipolare. *Outcome of antidepressant treatment in bipolar and unipolar depression* (da Ghaemi et al.¹⁵, mod).

Outcome	Depressione bipolare		Depressione unipolare		p
	n/totale	%	n/totale	%	
Non risposta a 4 settimane	20/39	51%	6/19	32%	NS
Perdita di risposta dopo 1 mese di benessere	21/39	54%	3/19	16%	0,01
Ricaduta dopo interruzione	6/34	18%	5/6	83%	0,004

frequente la recidiva dopo l'interruzione degli AD (Tab. II). I risultati non sono influenzati dalla classe di AD utilizzata e, per i pazienti con depressione bipolare, dall'assunzione o meno di stabilizzatori dell'umore. Gli autori concludono che i miglioramenti ottenuti nel sottogruppo con depressione bipolare sono indipendenti dall'uso di AD.

I dati disponibili, per quanto contrastanti, sono a favore dell'ipotesi di una pari efficacia degli AD nella depressione unipolare e bipolare; dato l'esiguo numero di studi sono necessarie ulteriori ricerche per confermare questa conclusione.

3. QUALI SONO I RISCHI DI UN TRATTAMENTO A BREVE TERMINE CON AD DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE?

Switch

Nella metanalisi precedentemente citata, Gjsman et al.¹⁸ rilevano che il trattamento a breve termine con AD è correlato a un rischio di *switch* non significativamente differente rispetto al placebo (3,8% vs. 4,7%; effetto globale: $p < 0,99$; test di eterogeneità: NS). A conclusioni analoghe giungono Bauer et al.⁴¹⁻⁴² che, in due studi naturalistici prospettici, trovano che la frequenza di *switch* non è influenzata dall'assunzione di AD.

La letteratura non randomizzata mostra tuttavia un'eterogeneità di risultati con una frequenza di viraggio che varia dal 6,5%⁴³ al 95%⁴⁴ in relazione alla distinzione tra *switch* spontaneo e indotto, alle caratteristiche del campione (BP-I e/o BP-II, rapidi ciclici/non rapidi ciclici), alla durata del *follow-up*, alla classe di AD. Importante sembra la distinzione tra mania e ipomania: per esempio, Post et al.⁴⁵, riesaminando 175 *trials* di confronto bupropione vs. venlafaxina vs. sertralina, trovano che la frequenza di *switch* è di circa il 10% se si considera la mania ma sale al 25% se si includono anche gli episodi ipomaniacali. Limitando l'analisi agli studi a breve termine e che utilizzano criteri più omogenei, le variazioni della frequenza sono più contenute. Non è chiaro se l'uso di stabilizzatori possa, almeno in parte, ridurre il rischio di viraggio. In alcuni studi l'azione protettiva sembra

infatti attribuibile solo al litio⁴⁶, mentre in altri è estesa anche agli antiepilettici³⁹⁻⁴⁷; e ancora, alcuni autori ritengono che la terapia profilattica prevenga solo gli *switch* spontanei²² e altri solo quelli indotti da AD⁴⁸. Per quanto i dati disponibili siano eterogenei, il rischio di induzione di (ipo)mania sembra differente per le diverse classi di AD essendo più alto per i TC (11,2-33%), intermedio per gli IMAO (8,5-35%) e più basso per gli SSRI (3,7-12%)³⁹⁻⁴⁴⁻⁴⁷⁻⁴⁹, in particolare per la paroxetina quando usata in combinazione con stabilizzatori²²⁻³³⁻⁵⁰. Contrastanti sono i risultati relativi alla venlafaxina che in 3 studi ha mostrato un tasso di *switch* rispettivamente assente³⁸, superiore a quello della paroxetina³³ e superiore a quello della sertralina e del bupropione³⁴.

Diversi studi in aperto⁵¹⁻⁵³, ma non tutti⁵⁴⁻⁵⁵, che coinvolgono un limitato numero di pazienti, propongono il bupropione come un AD con basso rischio di induzione di *switch* e accelerazione dei cicli. In due studi in doppio cieco controllati, randomizzati, l'incidenza di mania indotta da bupropione risulta significativamente inferiore a quella indotta da desipramina e venlafaxina³²⁻⁵⁴.

I dati della letteratura non sono confrontabili mancando una definizione condivisa di switch e una chiara differenziazione tra forme indotte e spontanee. Lo switch probabilmente è correlato a una specifica predisposizione presente in una sottopopolazione di pazienti con disturbo bipolare, le cui caratteristiche non sono state ancora individuate. Il rischio di passaggio a una fase (ipo)maniacale risulta più alto per i TC che per le altre classi di AD e non è chiaro se può essere prevenuto dalla contemporanea somministrazione di stabilizzatori dell'umore, soprattutto di litio.

Suicidio

Alcuni recenti studi⁵⁶⁻⁵⁹, ma non tutti⁶⁰⁻⁶², suggeriscono che gli AD, e in particolare gli SSRI, possono essere associati con un aumentato rischio di suicidio sia nei bambini e negli adolescenti, sia negli adulti. Poiché i pazienti con disturbo bipolare in fase depressiva presentano un elevato rischio di condotte suicidarie,

Ghaemi et al.¹³ invitano alla prudenza nell'uso degli AD in questa popolazione, consigliando in alternativa i sali di litio che hanno invece un ruolo protettivo⁶³. Di contro, secondo Möller & Grunze¹⁶ la presenza di un'ideazione suicidaria dovrebbe indirizzare alla scelta degli AD che consentono una più rapida risoluzione della sintomatologia depressiva mentre l'attività dei sali di litio si manifesta solo dopo 6-8 settimane.

A nostra conoscenza ci sono solo due studi che valutano specificatamente l'influenza degli AD sulla suicidalità nei pazienti con depressione bipolare e in entrambi questi lavori non si evidenzia una significativa correlazione tra l'assunzione di AD e ideazione suicidaria o tentativi di suicidio^{64 65}.

L'ipotesi che gli AD aumentino il rischio di suicidio in soggetti adulti con depressione bipolare non è supportata dalle evidenze, che sono comunque limitate.

4. LA PRESCRIZIONE A LUNGO TERMINE DI AD È EFFICACE PER PREVENIRE LE RECIDIVE DEPRESSIVE DEL DISTURBO BIPOLARE?

Alcune linee guida per il trattamento dei disturbi bipolari suggeriscono di sospendere gli AD 2-6 mesi dopo la remissione dell'episodio depressivo proseguendo il trattamento solo con gli stabilizzatori^{14 66}. Nella pratica è tuttavia frequente l'uso a lungo termine di AD in quanto gli stabilizzatori, con l'eccezione della lamotrigina, sono più efficaci nel prevenire le recidive espansive che quelle depressive^{40 67}.

In letteratura ci sono sette studi in doppio cieco controllati sull'utilità a lungo termine degli AD nei disturbi bipolari^{32 44 68-72}, peraltro in gran parte datati e relativi ai TC (Tab. III). Ghaemi et al.⁷³, analizzando questi studi, concludono che le informazioni disponibili non supportano l'efficacia e la sicurezza a lungo termine degli antidepressivi. Nella letteratura più recente sono reperibili solo studi naturalistici prospettici e retrospettivi.

Altshuler et al.⁷⁴ osservano il rischio di recidiva in 84 soggetti con depressione BP-I e II i quali dopo la

remissione proseguono il trattamento o solo con stabilizzatori o con stabilizzatori e AD per un anno. Gli autori trovano che coloro che interrompono gli AD entro sei mesi dalla remissione, come suggerito dalle linee guida, hanno un rischio di recidiva depressiva significativamente superiore rispetto a coloro che proseguono (70% vs. 36%) mentre l'insorgenza di episodi maniacali non differisce nei due gruppi. Questi risultati sono in linea con quelli di un precedente lavoro degli stessi autori⁷⁵ e con quelli di un successivo lavoro di Joffe et al.⁷⁶ dove si evidenzia una correlazione inversa tra durata della terapia antidepressiva (inferiore a 6 mesi, da 6 a 12 mesi, superiore a 12 mesi) e probabilità di comparsa di un nuovo episodio depressivo (90%, 75%, 44%, rispettivamente) sebbene la contemporanea assunzione di stabilizzatori. Il rischio di recidiva maniacale non sembra correlato alla prosecuzione della terapia con AD e i risultati non sono influenzati dalle variabili sesso e sottotipo di disturbo bipolare.

Il principale limite di questi studi naturalistici e non randomizzati è l'elevata selettività del campione (pazienti con risposta positiva in acuto agli AD e che a giudizio del curante necessitano di un trattamento a lungo termine con AD) e l'utilizzo prevalente di SSRI o di AD di nuova generazione. I risultati non sono pertanto estensibili a tutti i soggetti con disturbo bipolare e a tutte le classi di AD⁷⁷, come peraltro sottolineato dagli stessi autori⁷⁸.

I risultati degli studi naturalistici sono opposti a quelli degli studi controllati per cui la prescrizione a lungo termine di AD rimane un punto controverso del trattamento dei pazienti con disturbi bipolari.

5. QUALI SONO I RISCHI DI UN TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON AD DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE?

Accelerazione dei cicli. Rapida ciclicità

L'uso a lungo termine degli AD nei pazienti con disturbo bipolare è potenzialmente problematico a causa del rischio di indurre una destabilizzazione

Tab. III. Efficacia a lungo termine degli antidepressivi nel trattamento della depressione bipolare: studi randomizzati, controllati. *Efficacy of long-term antidepressant treatment of bipolar depression: randomized, controlled trials* (da Ghaemi et al.⁷³, mod.).

Studio	n	Disturbo	Durata (mesi)	Risultato
Prien et al. ⁶⁸	44	BP-I	24	Li > IMI
Wehr & Goodwin ⁴⁴	8	BP-I	26	Li = Li + IMI
Quitkin et al. ⁶⁹	75	BP-I	18	Li = Li + IMI
Kane et al. ⁷⁰	27	BP-II	11	Li > IMI
Prien et al. ⁷¹	117	BP-I	24	Li = Li + IMI > IMI
Sachs et al. ³²	5	BP-I/II	12	Li + BUP = Li + DMI
Amsterdam et al. ⁷²	10	BP-II	14	FLX: BP II = UP

Li = Litio; IMI = Imipramina; BUP = Bupropione; FLX = Fluoxetina; BP-I = Disturbo bipolare I; BP-II = Disturbo bipolare II; UP = Disturbo unipolare.

dell'umore, cioè un aumento della frequenza delle recidive fino a raggiungere i quattro episodi per anno e oltre (rapida ciclicità) ⁷¹. Tre studi clinici randomizzati ^{44 69 79}, datati e relativi esclusivamente ai TC, supportano questa possibilità (Tab. IV).

La letteratura non randomizzata giunge a conclusioni contrastanti, anche se un maggior numero di studi evidenzia un'associazione tra l'uso degli AD e l'accelerazione dei cicli ^{7 15 80-82} rispetto a quelli che escludono quest'associazione ^{52 53 83 84}. La mancata conferma di una relazione tra AD e aumento della frequenza in due studi è probabilmente dovuta all'uso di SSRI o AD di nuova generazione e all'associazione di stabilizzatori in oltre il 90% dei casi.

È probabile che l'uso a lungo termine di antidepressivi, e in particolare di TC, possa causare un'accelerazione dei cicli fino alla rapida ciclicità. Il fenomeno riguarda tuttavia un limitato numero di soggetti con una specifica predisposizione dal momento che solo il 5-15% dei pazienti con disturbi bipolari va incontro a questo tipo di decorso.

6. QUALI SONO E QUANTO SONO EFFICACI LE ALTERNATIVE AGLI AD PER IL TRATTAMENTO DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE?

Sali di litio

Il litio, secondo le linee guida dell'APA, è il farmaco di prima scelta nel trattamento della depressione bipolare ¹⁴. Un iniziale studio in aperto ⁸⁵, su un piccolo campione (n = 10), riporta una frequenza di risposta positiva nel 70% dei casi. Cinque studi in doppio cieco controllati indicano che il litio ha un effetto antidepressivo superiore al placebo sebbene l'efficacia clinica sia modesta ⁸⁶⁻⁹⁰. Per un'attività antidepressiva ottimale sembra opportuno raggiungere livelli sierici $\geq 0,8$ mEq/l che sono d'altro canto associati a un basso profilo di tollerabilità ²². Il litio è l'unico farmaco che ha mostrato una specifica efficacia nel ridurre il rischio suicidario in soggetti con depressione bipolare ⁹¹. Nell'insieme questi studi suggeriscono che il litio è superiore al placebo nel trattamento della depressione bipolare, ma la sua efficacia è modesta e, che ci risulti, non è mai stata direttamente confrontata con quella degli AD.

Antiepilettici

Lamotrigina

Le linee guida dell'APA consigliano la lamotrigina come farmaco di prima scelta in alternativa al litio nella depressione bipolare ¹⁴. L'attività antidepressiva della lamotrigina è suggerita da due studi in aperto ^{92 93} e confermata in uno studio in doppio cieco controllato. In questo studio, Calabrese et al. ⁹⁴, confrontando lamotrigina, al dosaggio di 50 e 200 mg, con placebo nel trattamento in acuto della depressione in soggetti con disturbo BP-I (n = 195), rilevano una risposta a entrambi i dosaggi del farmaco attivo significativamente superiore a quella del placebo (48% e 54% vs. 29%). L'effetto antidepressivo della lamotrigina sembra mantenersi anche a lungo termine (un anno) senza provocare destabilizzazione dell'umore ⁹⁵. In un ulteriore e più recente studio, la lamotrigina risulta superiore all'inositolo e al risperidone come terapia aggiuntiva nella depressione bipolare resistente ⁹⁶.

Acido valproico

Non c'è un'evidenza certa sull'efficacia antidepressiva dell'acido valproico nella depressione bipolare. Alcune osservazioni positive vengono da studi in aperto che tendono a sovrastimarne gli effetti ⁹⁷⁻¹⁰⁰. In uno studio in doppio cieco controllato, l'acido valproico dimostra un'attività antidepressiva di poco superiore a quella del placebo (43% vs. 27%) che non raggiunge comunque la significatività statistica ¹⁰¹.

Carbamazepina

Dei tre studi randomizzati sull'uso della carbamazepina nel trattamento in acuto della depressione bipolare ¹⁰²⁻¹⁰⁴, due riportano un'efficacia superiore al placebo; nel terzo l'associazione carbamazepina litio risulta superiore all'associazione carbamazepina placebo. Sebbene questi studi forniscano qualche evidenza di un'attività antidepressiva, la carbamazepina in monoterapia non è raccomandata con questa indicazione.

Gabapentin

Studi in aperto su piccoli campioni mostrano un'efficacia antidepressiva del gabapentin ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ che non

Tab. IV. Uso di antidepressivi a lungo termine e rischio di destabilizzazione dell'umore. *Long-term antidepressants use and mood destabilization in bipolar disorder* (da Ghaemi et al. ¹⁵, mod.).

Studi	n	Terapia	Destabilizzazione dell'umore
Wehr et al. ⁴⁴	5	Li vs. Li + DMI	Li + DMI > Li
Quitkin et al. ⁶⁹	75	Li vs. Li + IMI	Li + IMI > Li
Wehr et al. ⁷⁹	59	Li + PLC vs. Li + TC	Li + TC > Li + PLC

Li = Litio; DMI = Desipramina; IMI = Imipramina; PLC = Placebo; TC = Triciclici.

è tuttavia confermata in due studi in doppio cieco placebo controllati^{108 109}.

Topiramato

Alcuni studi^{110 111}, ma non altri¹¹², suggeriscono un possibile effetto positivo del topiramato nella depressione bipolare resistente. Data la non univocità dei risultati e in considerazione della sua limitata tollerabilità, il topiramato non può essere raccomandato nel trattamento della depressione bipolare.

Pramipexolo

Il pramipexolo, un dopamino agonista con attività anche neurotrofica, ha dimostrato un'azione antidepressiva comparabile a quella della fluoxetina in soggetti con depressione unipolare¹¹³. Due studi placebo controllati^{114 115} evidenziano la sua sicurezza ed efficacia come terapia aggiuntiva agli stabilizzatori dell'umore anche nel trattamento della depressione BP-II e depressione bipolare resistente. Zarate et al.¹¹⁴ assegnano, in modo randomizzato, pramipexolo o placebo per 6 settimane a 21 soggetti con disturbo BP-II in fase depressiva già in trattamento con litio o valproato. Il pramipexolo mostra un effetto antidepressivo significativamente superiore al placebo (90% vs. 9%, $p = 0,02$) senza aumentare il rischio di viraggio ipomaniacale (un soggetto in trattamento con il farmaco attivo e due soggetti in trattamento con placebo sviluppano una fase espansiva). Questi risultati sono in accordo con quelli di uno studio preliminare di Goldberg et al.¹¹⁵ in cui il pramipexolo, in aggiunta agli stabilizzatori dell'umore, risulta superiore al placebo (48% vs. 21%, $p = 0,05$) nel trattamento di 22 soggetti con depressione bipolare resistente.

Antipsicotici atipici

Il razionale dell'impiego degli antipsicotici atipici nel trattamento della depressione bipolare trae origine dalla peculiarità del loro profilo recettoriale, dall'osservazione che alcuni farmaci di questa famiglia migliorano i sintomi depressivi nei pazienti con schizofrenia^{23 116} e dal risultato positivo ottenuto in soggetti con depressione resistente combinando olanzapina e fluoxetina¹¹⁷.

Ci sono tre studi clinici randomizzati^{23 118 119}, in doppio cieco controllato che valutano su campioni ampi l'efficacia antidepressiva rispettivamente di olanzapina e quetiapina in soggetti con depressione bipolare. Nel primo Tohen et al.²³ trattano con olanzapina o olanzapina più fluoxetina, per otto settimane, 833 pazienti con depressione BP-I. Gli autori osservano che in questo campione l'efficacia antidepressiva della combinazione olanzapina (7,4 mg/die) e fluoxetina (dosaggio medio 39,3 mg/die) è superiore a quella dell'olanzapina in monoterapia e del placebo. L'associazione di olanzapina e fluoxetina non aumenta il rischio di sviluppo di viraggi maniacali.

Thase et al.¹¹⁹ valutano l'efficacia della quetiapina nella depressione bipolare assegnando, per 8 settimane, in modo randomizzato quetiapina (600 o 300 mg/die) o placebo a soggetti con BP-I o II. Il farmaco attivo mostra, a entrambe le dosi, un'attività antidepressiva significativamente superiore a quella del placebo e la possibilità di un rapido controllo dell'ideazione suicidaria senza aumentare il rischio di *switch* in mania. Una risposta positiva si osserva anche nei soggetti con un decorso a cicli rapidi. Questo studio conferma i risultati di un precedente lavoro condotto con la stessa metodologia da Calabrese et al.¹¹⁸.

Evidenze, che necessitano di conferme in studi in doppio cieco controllati, indicano che il risperidone può migliorare i sintomi depressivi in soggetti con depressione bipolare e con disturbo schizoaffettivo¹²⁰⁻¹²². Un recente studio di Ketter et al.¹²³ segnala che anche l'aripirazolo può essere utilmente impiegato come terapia aggiuntiva nel trattamento della depressione bipolare resistente.

Terapia elettroconvulsivante

La terapia elettroconvulsivante è sicuramente la più consolidata alternativa agli AD nel trattamento della depressione bipolare con una frequenza di risposta che varia dal 43% al 100%^{124 125}. Il suo impiego è comunque oggi riservato ai quadri più gravi, con sintomi psicotici e/o alto rischio di suicidio, alle forme resistenti ai trattamenti farmacologici¹²⁶⁻¹²⁸ o quando questi non possono essere utilizzati come, per esempio, nelle donne in gravidanza¹⁴.

Stimolazione magnetica transcranica ripetuta (SMTr)

L'attività antidepressiva della SMTr non è stata confermata nell'unico studio, che ci risulti, presente in letteratura e relativo a pazienti con BP-I e II che assumono contemporaneamente stabilizzatori (carbamazepina o acido valproico)¹²⁹. Data l'esiguità del campione questo risultato dovrebbe essere interpretato con cautela.

Psicoterapia

La psicoterapia sta assumendo un ruolo di rilievo nel trattamento integrato della fase depressiva dei disturbi bipolari. Diverse tecniche, dall'approccio psicoeducazionale, alla terapia cognitiva, alla terapia interpersonale, familiare e di gruppo, aiutano il paziente a migliorare la consapevolezza di malattia e l'adesione alle cure e ciò, a sua volta, riduce la frequenza dei ricoveri e delle recidive. In un importante studio di Colom et al.¹³⁰ viene confrontata l'efficacia del trattamento psichiatrico standard associato o meno alla psicoeducazione. Dopo 2 anni di *follow-up* la frequenza delle recidive di qualsiasi polarità nei soggetti che ricevono cure psichiatriche standard è superiore

a quella dei soggetti che ricevono cure psichiatriche standard e psicoeducazione (92% vs. 67%, $p < 0,05$).

L'alternativa agli AD di più provata efficacia per il trattamento della depressione bipolare è la terapia elettroconvulsivante; ulteriori alternative sono la lamotrigina e, fuori dalle indicazioni ministeriali, la quetiapina, l'olanzapina in associazione alla fluoxetina e il pramipexolo. La psicoterapia, in associazione ai farmaci, sembra avere un effetto preventivo sulle recidive depressive. Benché considerati di prima scelta, le evidenze a favore dei sali di litio sono modeste. Negativi o non significativi sono i risultati forniti dalle altre opzioni presenti in letteratura.

Conclusioni

Il trattamento della depressione bipolare costituisce una sfida per il clinico che deve gestire una condizione psicopatologica grave, che comporta un alto rischio di suicidio e un elevato grado di disabilità, avendo come riferimento evidenze scientifiche spesso insufficienti o contraddittorie. La scarsità di informazioni è dovuta al fatto che i pazienti con disturbi bipolari sono abitualmente esclusi, o comunque non valutati come specifica sottopopolazione, negli studi controllati sull'efficacia a breve e a lungo termine degli AD. E d'altra parte, gli studi sui trattamenti alternativi, se si eccettuano quelli sulla terapia elettroconvulsivante, sono ad oggi preliminari e coinvolgono campioni limitati e/o seguiti per brevi periodi. La contraddittorietà delle informazioni nasce dalla mancanza di una definizione condivisa di alcuni fenomeni psicopatologici, per esempio lo *switch*, e dalla non confrontabilità dei campioni degli studi naturalistici che, per esempio, possono comprendere soggetti con disturbo BP-I e/o BP-II, con o senza rapida ciclicità. Se a questo si aggiunge che talvolta le opinioni degli esperti sembrano derivare più da pregiudizi personali che da riscontri scientifici e che i pazienti trattati nella pratica differiscono sostanzialmente da quelli studiati nei *trials* che ispirano le linee guida non meraviglia che, più che per altre condizioni, esista una discrepanza tra "mondo delle evidenze" e "mondo reale".

Pur tenendo conto dei limiti appena ricordati, una serena valutazione dei dati della letteratura, supportata quando necessario dall'esperienza clinica diretta, consente di proporre alcune indicazioni utili nella pratica. Per la maggior parte dei pazienti il trattamento di prima scelta per la fase acuta della depressione bipolare è costituito dai farmaci antidepressivi la cui efficacia è superiore a quella del placebo e probabilmente equivalente a quella dimostrata nella depressione unipolare. La più valida alternativa agli AD è la terapia elettroconvulsivante. Tuttavia, per lo stigma di cui è gravata,

per il limitato numero di centri in cui viene effettuata e per la scarsa e quasi sempre indiretta esperienza che ne hanno gli specialisti più giovani è utilizzata quasi esclusivamente nelle forme resistenti o in quelle più gravi, quando sono presenti sintomi psicotici o c'è un alto rischio di suicidio. Ulteriori alternative, la cui efficacia sembra però limitata a particolari quadri clinici o sottopopolazioni di pazienti, sono i sali di litio, la lamotrigina e, fuori dalle indicazioni ministeriali, la quetiapina, l'olanzapina in associazione con fluoxetina e il pramipexolo. Ad oggi non ci sono evidenze che l'uso degli AD aumenti il rischio di suicidio negli adulti; al contrario, un trattamento precoce dell'episodio potrebbe ridurre la possibilità di condotte suicidarie in presenza delle quali si dovrebbe sempre considerare il ricorso alla terapia elettroconvulsivante in acuto e ai sali di litio per la profilassi. In soggetti predisposti gli AD, e soprattutto i TC, possono facilitare il brusco passaggio dalla depressione alla fase contropolare e non è chiaro se gli stabilizzatori dell'umore siano o meno in grado di prevenire il fenomeno. Pertanto, nei pazienti con *switch* è opportuno uno stretto monitoraggio e, se necessario, il ricorso a un trattamento alternativo come, per esempio, la lamotrigina.

Più complesso è il problema della prescrizione a lungo termine di AD. Certamente non è una strategia terapeutica applicabile a tutti i pazienti, come dimostrato dai risultati negativi ottenuti negli studi controllati. Esiste tuttavia una sottopopolazione per la quale l'assunzione prolungata di AD, in associazione a stabilizzatori, è indispensabile per prevenire le recidive depressive come evidenziato negli studi naturalistici condotti su campioni selezionati. Il problema non è quindi se, ma quando e in quali pazienti utilizzare questa strategia terapeutica. È stata posta una grande enfasi sul rischio che l'uso prolungato di AD, e in particolare di TC, possa indurre un'accelerazione dei cicli fino alla rapida ciclicità. A ben vedere, il fenomeno riguarda però solo un ristretto gruppo di soggetti con specifica predisposizione poiché il decorso a cicli rapidi si verifica nel 5-15% dei pazienti con disturbi bipolari e in oltre un terzo dei casi è indipendente dall'esposizione agli antidepressivi ("rapidi ciclici spontanei")¹³¹. Non è pertanto etico disincantare l'uso a lungo termine degli AD in quei 50 pazienti su 100 che sembrano giovare di questo trattamento⁶⁷ per un potenziale rischio che riguarda da 1,5 a 10 pazienti su 100. È preferibile monitorare l'evoluzione di coloro che sono in trattamento continuativo con AD e intervenire in caso di accelerazione dei cicli, prima comunque che si instauri la rapida ciclicità. In conclusione, per la depressione bipolare non disponiamo ancora di un trattamento ottimale per cui nella pratica questo deve essere costruito *ad personam* tenendo conto delle evidenze scientifiche da adattare, in base alla propria esperienza, alle caratteristiche cliniche (sintomatologia trasversale, decorso, tipo di ciclo, comorbidità ecc.) del singolo paziente.

Bibliografia

- 1 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Endicott J, Maser J, Solomon DA, et al. *The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder*. Arch Gen Psychiatry 2002;59:530-7.
- 2 Judd LL, Akiskal HS, Schettler PJ, Coryell W, Endicott J, Maser J, et al. *A prospective investigation of the natural history of the long-term weekly symptomatic status of bipolar II disorder*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:261-9.
- 3 Baldassano CF, Ballas CA, O'Reardon JP. *Rethinking the treatment paradigm for bipolar depression: the importance of long-term management*. CNS Spectrums 2004;9(Suppl.9):11-8.
- 4 Suppes T, Dennehey EB, Gibbons EW. *The longitudinal course of bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl.9):23-30.
- 5 Goodwin GM. *Prophylaxis of bipolar disorder: how and who should we treat in the long term?* Eur Neuropsychopharmacol 1999;9(Suppl.4):125-9.
- 6 Calabrese JR, Hirschfeld RMA, Frye MA, Reed ML. *Impact of depressive symptoms compared with manic symptoms in bipolar disorder: results of a U.S. community-based sample*. J Clin Psychiatry 2004;65:1499-504.
- 7 Ghaemi SN, Boiman E, Goodwin FK. *Diagnosing bipolar disorder and effect of antidepressants: a naturalistic study*. J Clin Psychiatry 2000;61:804-8.
- 8 Bauer MS, Kirk G, Gavin C, Williford WO. *Determinants of functional outcome and healthcare costs in bipolar disorder: a high intensity follow-up study*. J Affect Disord 2001;65:231-41.
- 9 Dilsaver SC, Chen YW, Swann AC, Tsai-Dilsaver Y, Krajewski KJ. *Suicidality, panic disorder and psychosis in bipolar depression, depressive-mania and pure-mania*. Psychiatry Res 1997;73:47-56.
- 10 Kupfer DJ, Frank E, Grochocinski VJ, Cluss PA, Houck PR, Stapf DA. *Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar disorder case registry*. J Clin Psychiatry 2002;63:120-5.
- 11 Isometsa ET, Henriksson MM, Aro HM, Lonnqvist JK. *Suicide in bipolar disorder in Finland*. Am J Psychiatry 1994;151:1020-4.
- 12 Leverich GS, Altshuler LL, Frye MA, Suppes T, Keck PE Jr, McElroy SL, et al. *Factors associated with suicide attempts in 648 patients with bipolar disorder in the Stanley Foundation Bipolar Network*. J Clin Psychiatry 2003;64:506-15.
- 13 Ghaemi SN, Hsu DJ, Soldani F, Goodwin FK. *Antidepressants in bipolar disorder: the case for caution*. Bipolar Disord 2003;5:421-33.
- 14 American Psychiatric Association. *Practice guidelines for the treatment of patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry 2002;159(Suppl.4):1-50.
- 15 Ghaemi SN, Rosenquist KJ, Baldessarini MD. *Antidepressant treatment in bipolar versus unipolar depression*. Am J Psychiatry 2004;161:163-5.
- 16 Möller H-J, Grunze H. *Have some guidelines for the treatment of acute bipolar depression gone too far in the restriction of antidepressants?* Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2000;250:57-68.
- 17 Grunze H, Möller H-J. *The place of antidepressants in the acute treatment of bipolar disorder*. Clinical Approaches in Bipolar Disorder 2002;1:40-6.
- 18 Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. *Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials*. Am J Psychiatry 2004;161:1537-47.
- 19 Mendlewicz J, Youdim MB. *Antidepressant potentiation of 5-hydroxytryptophan by L-deprenyl in affective illness*. J Affect Disord 1980;2:137-46.
- 20 Himmelhoch JM, Fuchs CZ, Symons BJ. *A double-blind study of tranylcypromine treatment of major anergic depression*. J Nerv Ment Dis 1982;170:628-34.
- 21 Cohn JB, Collins G, Ashbrook E, Wernicke JF. *A comparison of fluoxetine, imipramine and placebo in patients with bipolar depressive disorder*. Int Clin Psychopharmacol 1989;4:313-22.
- 22 Nemeroff CB, Evans DL, Gyulai L, Sachs GS, Bowden CL, Gergel IP, et al. *Double-blind, placebo-controlled comparison of imipramine and paroxetine in the treatment of bipolar depression*. Am J Psychiatry 2001;158:906-12.
- 23 Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, et al. *Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression*. Arch Gen Psychiatry 2003;60:1079-88.
- 24 Fabre LF, Brodie KH, Garver D, Zung WWK. *A multicenter evaluation of bupropion versus placebo in hospitalized depressed patients*. J Clin Psychiatry 1983;44:88-94.
- 25 Merideth CH, Feighner JP. *The use of bupropion in hospitalized depressed patients*. J Clin Psychiatry 1983;44:85-7.
- 26 Sachs GS. *Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment*. J Clin Psychopharmacol 1996;16(Suppl.1):32-47.
- 27 Compton MT, Nemeroff CB. *The treatment of bipolar depression*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl.9):57-67.
- 28 Himmelhoch JM, Thase ME, Mallinger AG, Houck P. *Tranylcypromine versus imipramine in anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry 1991;148:910-6.
- 29 Thase ME, Mallinger AG, McKnight D, Himmeloch JM. *Treatment of imipramine resistant recurrent depression, IV: a double-blind crossover study of tranylcypromine for anergic bipolar depression*. Am J Psychiatry 1992;149:195-8.
- 30 Silverstone T. *Moclobemide vs. imipramine in bipolar depression: a multicentre double-blind clinical trial*. Acta Psychiatr Scand 2001;104:104-9.
- 31 Baumhackl U, Biziere K, Fischbach R, Geretsegger C, Hebenstreit G, Radmayr E, et al. *Efficacy and tolerability of moclobemide compared with imipramine in depressive disorder (DSM III): an Australian double-blind multicentre study*. Br J Psychiatry 1989;155(Suppl.6):78-83.
- 32 Sachs GS, Lafer B, Stoll AL, Banov M, Thibault AB, Tohen M, et al. *A double-blind trial of bupropion vs. desipramine for bipolar depression*. J Clin Psychiatry 1994;55:391-3.
- 33 Vieta E, Martinez-Aran A, Goikolea JM, Torrent C, Colom F, Lomena F, et al. *A randomized trial comparing paroxetine and venlafaxine in the treatment of bipolar depressed patients taking mood stabilizers*. J Clin Psychiatry 2002;63:508-12.
- 34 Leverich G, Altshuler L, Frye M, Suppes T, McElroy SL, Keck PE, et al. *Risk of switch in mood polarity to hypo-*

- mania or mania in patients with bipolar depression during acute and continuation trials of venlafaxine, sertraline, and bupropion as adjuncts to mood stabilizers. *Am J Psychiatry* 2006;163:232-9.
- ³⁵ Souery D, Papadimitriou GN, Mendlewicz J. *New genetic approaches in affective disorder*. In: Papadimitriou GN, Mendlewicz J, editors. *Genetic of mental disorder - part II: clinical issue, Bailliere's clinical psychiatry, international practice and research*. London: Bailliere Tindall 1996, p. 1211.
- ³⁶ Soares JC, Mann JJ. *The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies*. *Biol Psychiatry* 1997;41:86-106.
- ³⁷ Amsterdam J. *Efficacy and safety of venlafaxine in the treatment of bipolar II major depressive episode*. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:414-7.
- ³⁸ Amsterdam JD, Garcia-Espana F. *Venlafaxine monotherapy in women with bipolar II and unipolar major depression*. *J Affect Disord* 2000;59:225-9.
- ³⁹ Bottlender R, Rudolf D, Jager M, Strauss A, Möller H-J. *Are bipolar I depressive patients less responsive to treatment with antidepressants than unipolar depressive patients? Results from a case control study*. *Eur Psychiatry* 2002;17:2005.
- ⁴⁰ Möller HJ, Bottlender R, Grunze H, Strauss A, Wittmann J. *Are antidepressants less effective in the acute treatment of bipolar I compared to unipolar depression*. *J Affect Disord* 2001;67:141-6.
- ⁴¹ Bauer M, Rasgon N, Grof P, Altshuler L, Gyulai L, Lapp M, et al. *Mood changes related to antidepressants: a longitudinal study of patients with bipolar disorder in a naturalistic setting*. *Psychiatry Res* 2005;133:73-80.
- ⁴² Bauer M, Rasgon N, Grof P, Glenn T, Lapp M, Marsh W, et al. *Do antidepressants influence mood patterns? A naturalistic study in bipolar disorder*. *Eur Psychiatry* 2006;21:262-9.
- ⁴³ Nasrallah HA, Lyskowski J, Schroeder D. *TCA-induced mania: differences between switchers and non switchers*. *Biol Psychiatry* 1982;17:271-4.
- ⁴⁴ Wehr TA, Goodwin FK. *Rapid cycling in manic-depressives induced by tricyclic antidepressants*. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:555-9.
- ⁴⁵ Post RM, Altshuler LL, Leverich GS, Frye MA, Nolen WA, Kupka RW, et al. *Mood switch in bipolar depression: comparison of adjunctive venlafaxine, bupropion and sertraline*. *Br J Psychiatry* 2006;189:124-31.
- ⁴⁶ Henry C, Sorbara F, Lacoste J. *Antidepressant-induced mania in bipolar patients: identification of risk factors*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:249-55.
- ⁴⁷ Bottlender R, Rudolf D, Strauss A, Möller HJ. *Antidepressant-associated manic states in acute treatment of patients with bipolar-I depression*. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999;248:296-300.
- ⁴⁸ Boerlin HL, Gitlin J, Zoellner LA, Hammen L. *Bipolar depression and antidepressant-induced mania: a naturalistic study*. *J Clin Psychiatry* 1998;59:374-9.
- ⁴⁹ Peet M. *Induction of mania with selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants*. *Br J Psychiatry* 1994;164:549-50.
- ⁵⁰ Young LT, Joffe RT, Robb JC, MacQueen GM, Marriott M, Patelis-Siotis I. *Double-blind comparison of addition of a second mood stabilizer versus an antidepressant to a initial mood stabilizer for treatment of patients with bipolar depression*. *Am J Psychiatry* 2000;157:124-6.
- ⁵¹ Shopsin B. *Bupropion's prophylactic efficacy in bipolar affective illness*. *J Clin Psychiatry* 1983;44:163-9.
- ⁵² Wright G, Galloway L, Kim J, Dalton M, Miller L, Stern W. *Bupropion in the long-term treatment of cyclic mood disorder: mood stabilizing effects*. *J Clin Psychiatry* 1985;46:22-5.
- ⁵³ Haykal RF, Akiskal HS. *Bupropion as a promising approach to rapid cycling bipolar II patients*. *J Clin Psychiatry* 1990;51:450-5.
- ⁵⁴ Fogelson DL, Bystritsky A, Pasnau R. *Bupropion in the treatment of bipolar disorders the same old story*. *J Clin Psychiatry* 53:443-6.
- ⁵⁵ Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Robb J, Begin H, Young LT. *Induction of mania and cycle acceleration in bipolar disorder: effect of different classes of antidepressant*. *Acta Psychiatr Scand* 2002;105:427-30.
- ⁵⁶ *Antidepressant use in children, adolescent, and adults*. U.S. Food and Drug Administration Web site. Available at: <http://fda.gov/cder/drug/antidepressants>.
- ⁵⁷ Valuck RJ, Libby AM, Sills MR, Giese AA, Allen RR. *Antidepressant treatment and risk of suicide attempt by adolescents with major depressive disorder: a propensity-adjusted retrospective cohort study*. *CNS Drugs* 2004;18:119-32.
- ⁵⁸ Jick H, Kaye JA, Jick SS. *Antidepressants and the risk of suicidal behaviors*. *JAMA* 2004;292:338-43.
- ⁵⁹ Fergusson D, Doucette S, Glass KC, Shapiro S, Healy D, Hebert P, et al. *Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials*. *BMJ* 2005;330:396-403.
- ⁶⁰ Gunnell D, Saperia J, Ashby D. *Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: a meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA's safety review*. *BMJ* 2005;330:385-90.
- ⁶¹ Gibbons RD, Hur K, Bhaumik DK, Mann JJ. *The relationship between antidepressant medication use and rate of suicide*. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:165-72.
- ⁶² Tundo A, Marchetti F, Lega I. *Mood changes and suicidality in bipolar patients in maintenance treatment with mood stabilizers and antidepressants. A naturalistic study*. *Bipolar Disord* 2006;8(Suppl.1):40.
- ⁶³ Baldessarini RJ, Tondo L, Hennen J. *Effects of lithium treatment and its discontinuation on suicidal behavior in bipolar manic-depression disorders*. *J Clin Psychiatry* 1999;60(Suppl.2):77-84.
- ⁶⁴ Bauer MS, Wisniewski SR, Kogan JN, Marangell LB, Thase ME, Sachs G. *Brief report: paroxetine in younger and adult individuals at high risk for suicide*. *Psychopharmacol Bull* 2006;39:31-7.
- ⁶⁵ Bauer MS, Wisniewski SR, Marangell LB, Chessick CA, Allen MH, Dennehy EB, et al. *Are antidepressants associated with new-onset suicidality in bipolar disorder? A prospective study of participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. *J Clin Psychiatry* 2006;67:48-55.
- ⁶⁶ Sachs GS, Printz DJ, Kahn DA, Carpenter D, Docherty JP. *The expert consensus guideline series: medication treatment of bipolar disorder 2000*. *Postgrad Med Spec Report* 2000;1-104.
- ⁶⁷ Tundo A, Marchetti F, Lega I. *Polytherapy for long term treatment of bipolar disorders in ordinary clinical conditions: preliminary data*. *Bipolar Disord* 2006;8(Suppl.1):40.

- 68 Prien RF, Klett CJ, Caffey EM. *Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes*. Arch Gen Psychiatry 1973;29:420-5.
- 69 Quitkin FM, Kane J, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DV. *Prophylactic lithium carbonate with and without imipramine for bipolar I patients*. Arch Gen Psychiatry 1981;38:902-7.
- 70 Kane JM, Quitkin FM, Rifkin A, Ramos-Lorenzi JR, Nayak DD, Howard A. *Lithium carbonate and imipramine in the prophylaxis of unipolar and bipolar II illness: a prospective, placebo-controlled comparison*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:1065-9.
- 71 Prien RF, Kupfer DJ, Mansky PA, Small JG, Tuason VB, Voss CB, et al. *Drug therapy in the prevention of recurrences in unipolar and bipolar affective disorders: a report of the NIMH Collaborative Study Group comparing Lithium carbonate, imipramine, and a lithium carbonate-imipramine combination*. Arch Gen Psychiatry 1984;41:1096-104.
- 72 Amsterdam JD, Garcia-Espana F, Fawcett J, Quitkin FM, Reimherr FW, Rosenbaum JF, et al. *Efficacy and safety of fluoxetine in treating bipolar II major depressive episode*. J Clin Psychopharmacol 1998;18:435-40.
- 73 Ghaemi SN, Lenox MS, Baldessarini RJ. *Effectiveness and safety of long-term antidepressant treatment in bipolar disorder*. J Clin Psychiatry 2001;62:565-9.
- 74 Altshuler L, Kiriakos L, Calcagno J, Goodman BA, Gitlin M, Frye M, et al. *The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review*. J Clin Psychiatry 2001;62:612-6.
- 75 Altshuler L, Suppes T, Black D, Nolen WA, Keck PE, Frye M, et al. *Impact of antidepressant discontinuation after acute bipolar depression remission on rates of depressive relapse at 1-year follow-up*. Am J Psychiatry 2003;160:1252-60.
- 76 Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Ypung LT. *One-year outcome with antidepressant-treatment of bipolar depression*. Acta Psychiatr Scand 2005;112:105-9.
- 77 Soldani F, Ghaemi SN, Tondo L, Goodwin FK. *Relapse after antidepressant discontinuation. Letters to the editor*. Am J Psychiatry 2004;161:1312-3.
- 78 Altshuler L, Suppes T, Black D, Luckenbaugh MA, Post R. *Relapse after antidepressant discontinuation. Dr Altshuler and colleagues reply. Letters to the editor*. Am J Psychiatry 2004;161:1313.
- 79 Wehr TA, Sack DA, Rosenthal NE, Cowdry RW. *Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment response in 51 patients*. Am J Psychiatry 1988;145:179-84.
- 80 Kukopulos A, Reginaldi D, Laddomada P, Floris G, Serra G, Tondo L. *Course of the manic-depressive cycle and changes caused by treatments*. Pharmacopsychiat 1980;13:156-67.
- 81 Altshuler LL, Post RM, Leverich GS, Mikalaukas K, Rosoff A, Ackerman L. *Antidepressant-induced mania and cycle acceleration: a controversy revisited*. Am J Psychiatry 1995;152:1130-8.
- 82 Angst J. *Switch from depression to mania - a record study over decades between 1920 and 1982*. Psychopathology 1985;18:140-54.
- 83 Lewis JL, Winokur G. *The induction of mania: a natural history study with controls*. Arch Gen Psychiatry 1982;39:303-6.
- 84 Kupfer DJ, Carpenter LL, Frank E. *Possible role of antidepressants in precipitating mania and hypomania in recurrent depression*. Am J Psychiatry 1988;145:804-8.
- 85 Mendels J, Frazer A. *Intracellular lithium concentration and clinical response: towards a membrane theory of depression*. J Psychiatr Res 1973;10:9-18.
- 86 Goodwin FK, Murphy DL, Dunner DL, Bunney WE Jr. *Lithium response in unipolar versus bipolar depression*. Am J Psychiatry 1972;129:44-7.
- 87 Baron M, Gershon ES, Rudy V, Jonas WZ, Buchsbaum M. *Lithium carbonate response in depression: prediction by unipolar/bipolar illness, average-evoked response, catechol-O-methyl transferase, and family history*. Arch Gen Psychiatry 1975;32:1107-11.
- 88 Noyes R Jr, Dempsey GM, Blum A, Cavanaugh GI. *Lithium treatment of depression*. Compr Psychiatry 1974;15:187-93.
- 89 Mendels J. *Lithium in the treatment of the depression*. Am J Psychiatry 1976;133:373-8.
- 90 Donnelly EF, Goodwin FK, Waldam IN, Murphy DL. *Prediction of antidepressant response to lithium*. Am J Psychiatry 1978;135:552-6.
- 91 Tondo L, Baldessarini RJ. *Reduced suicide risk during lithium maintenance treatment*. J Clin Psychiatry 2000;61(Suppl.9):97-104.
- 92 Calabrese J, Bowden C, McElroy S, Cookson J, Anderson J, Keck P, et al. *Spectrum of activity of lamotrigine in treatment-refractory bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1999;156:1019-23.
- 93 Kusumaker V, Yatham LN. *An open study of lamotrigine in refractory bipolar depression*. Psychiatry Res 1997;72:145-8.
- 94 Calabrese JR, Bowden CL, Sachs GS, Ascher JA, Monaghan E, Rudd GD, et al.; Lamictal 602 study group. *A double-blind placebo-controlled study of lamotrigine monotherapy in outpatients with bipolar I depression*. J Clin Psychiatry 1999;60:79-88.
- 95 McElroy SL, Zarate CA, Cookson J, Suppes T, Huffman RF, Greene P, et al. *A 52-week, open-label continuation study of lamotrigine in the treatment of bipolar depression*. J Clin Psychiatry 2004;65:204-10.
- 96 Nierenberg AA, Ostacher MJ, Calabrese JR, Ketter TA, Marangell LB, Miklowitz DJ, et al. *Treatment-resistant bipolar depression: a STEP-BD equipose randomized effectiveness trial of antidepressant augmentation with lamotrigine, inositol, or risperidone*. Am J Psychiatry 2006;163:210-6.
- 97 McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Hudson JI. *Valproate in the treatment of rapid-cycling bipolar disorder*. J Clin Psychopharmacol 1988;8:275-9.
- 98 Calabrese J, Delucchi GA. *Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid cycling bipolar disorder*. Am J Psychiatry 1990;147:431-4.
- 99 Sachs GS. *Bipolar mood disorder: practical strategies for acute and maintenance phase treatment*. J Clin Psychopharmacol 1996;16(Suppl.1):32-47.
- 100 Frankenburg FR, Zanarini MC. *Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study*. J Clin Psychiatry 2002;63:442-6.
- 101 Sachs G, Altshuler L, Ketter T, Suppes T, Rasgon N, Frye M, et al. *Divalproex sodium versus placebo for the treatment of bipolar depression*. Poster presented at the American

- College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, December 10-1, 2001.
- ¹⁰² Ballenger JC, Post RM. *Therapeutic effects of carbamazepine in affective illness: a preliminary report*. *Commun Psychopharmacol* 1978;2:159-75.
 - ¹⁰³ Post RM, Uhde TW, Ballenger JC, Chatterji DC, Greene RF, Bunney WE. *Carbamazepine and its-10, 11 epoxide metabolite in plasma and CSF. Relationship to antidepressant response*. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:673-6.
 - ¹⁰⁴ Kramlinger KG, Post RM. *The addition of lithium to carbamazepine. Antidepressant efficacy in treatment-resistant depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:794-800.
 - ¹⁰⁵ Young LT, Patelis-Siotis I, MacDonald C, Joffe RT. *Acute treatment of bipolar depression with gabapentin*. *Biol Psychiatry* 1997;42:851-3.
 - ¹⁰⁶ Sokolski KN, Green C, Maris DE, DeMet EM. *Gabapentin as an adjunct to standard mood stabilizers in outpatients with mixed bipolar symptomatology*. *Ann Clin Psychiatry* 1999;11:217-22.
 - ¹⁰⁷ Wang PW, Santosa C, Schumacher M, Winsberg ME, Strong C, Ketter TA. *Gabapentin augmentation therapy in bipolar depression*. *Bipolar Disord* 2002;4:296-301.
 - ¹⁰⁸ Frye MA, Ketter TA, Kimbrell TA, Dunn RT, Speer AM, Osuch EA, et al. *A placebo-controlled study of lamotrigine and gabapentin monotherapy in refractory mood disorder*. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:607-14.
 - ¹⁰⁹ Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, Werth JL, Tsaroucha G. *Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy*. *Bipolar Disord* 2000;2:249-55.
 - ¹¹⁰ Chengappa KN, Gershon S, Levine J. *The evolving role of topiramate among other mood stabilizers in the management of bipolar disorder*. *Bipolar Disord* 2001;3:215-32.
 - ¹¹¹ Vieta E, Torrent C, Garcia-Ribas G, Gilabert A, Garcia-Pares G, Rodriguez A, et al. *Use of topiramate in treatment-resistant bipolar spectrum disorders*. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:431-5.
 - ¹¹² McElroy SL, Suppes T, Keck PE, Frye MA, Denicoff KD, Altshuler LL, et al. *Open-label adjunctive topiramate in the treatment of bipolar disorders*. *Biol Psychiatry* 2000;47:1025-33.
 - ¹¹³ Corrigan MH, Danahan AQ, Wright CE, Ragual RJ, Evans DL. *Comparison of pramipexole, fluoxetine, and placebo in patients with major depression*. *Depress Anxiety* 2000;11:58-65.
 - ¹¹⁴ Zarate CA, Payne JL, Singh J, Quiroz JA, Luckenbaugh DA, Denicoff KD, et al. *Pramipexole for bipolar II depression: a placebo-controlled proof of concept study*. *Biol Psychiatry* 2004;56:54-60.
 - ¹¹⁵ Goldberg JF, Burdick KE, Endick CJ. *Preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole added to mood stabilizers for treatment-resistant bipolar depression*. *Am J Psychiatry* 2004;161:564-6.
 - ¹¹⁶ Calabrese J, Elhaj O, Gajwani P, Gao K. *Clinical highlights in bipolar depression: focus on atypical antipsychotics*. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl.5):26-33.
 - ¹¹⁷ Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Sthal S, Gannon KS, Jacobs TG, et al. *A novel augmentation strategy for treating resistant major depression*. *Am J Psychiatry* 2001;158:131-4.
 - ¹¹⁸ Calabrese J, Keck PE, Macfadden W, Minkwitz M, Ketter TA, Weisler RH, et al. *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression*. *Am J Psychiatry* 2005;162:1351-60.
 - ¹¹⁹ Thase ME, Macfadden W, Weisler RH, Chang W, Paulsson B, Khan A, et al. *Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study)*. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:600-9.
 - ¹²⁰ Shelton RC, Sthal SM. *Risperidone and paroxetine given singly and in combination for bipolar depression*. *J Clin Psychiatry* 2004;65:1715-9.
 - ¹²¹ Vieta E, Goikolea JM, Corbella B, Benabarre A, Reinares M, Martinez G, et al.; Group for the Study of Risperidone in Affective Disorders (GSRAD). *Risperidone safety and efficacy in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders: results from a 6-month, multicenter, open study*. *J Clin Psychiatry* 2001;62:812-25.
 - ¹²² McIntyre RS, Mancini DA, Srinivasan J, McCann S, Kornarski JZ, Kennedy SH. *The antidepressant effects of risperidone and olanzapine in bipolar disorder*. *Can J Clin Pharmacol* 2004;11:218-26.
 - ¹²³ Ketter TA, Wang PW, Chandler RA, Culver JL, Alarcon AM. *Adjunctive aripiprazole in treatment-resistant bipolar depression*. *Ann Clin Psychiatry* 2006;18:169-72.
 - ¹²⁴ Black DW, Winokur G, Nasrallah A. *The treatment of depression: electroconvulsive therapy versus antidepressants: a naturalistic evaluation of 1495 patients*. *Compr Psychiatry* 1987;28:169-82.
 - ¹²⁵ Zorumski CF, Rutherford JL, Burke WJ, Reich T. *ECT in primary and secondary depression*. *J Clin Psychiatry* 1986;47:298-300.
 - ¹²⁶ Russell JC, Rasmussen KG, O'Connor MK, Copeman CA, Ryan DA, Rummans TA. *Long-term maintenance ECT: a retrospective review of efficacy and cognitive outcome*. *J ECT* 2003;19:4-9.
 - ¹²⁷ UK ECT Review Group. *Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis*. *Lancet* 2003;361:799-808.
 - ¹²⁸ Prudic J, Sackeim HA, Devanand DP. *Medication resistance and clinical response to electroconvulsive therapy in community settings*. *Biol Psychiatry* 2004;55:301-12.
 - ¹²⁹ Nahas Z, Kozel FA, Anderson B, George MS. *Left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment of depression in bipolar affective disorder: a pilot study of acute safety and efficacy*. *Bipolar Disord* 2003;5:40-7.
 - ¹³⁰ Colom F, Vieta E, Martinez-Aran A, Reinares M, Goikolea JM, Benabarre A, et al. *A randomized trial on the efficacy of group psychoeducation in the prophylaxis of recurrences in bipolar patients whose disease is in remission*. *Arc Gen Psychiatry* 2003;60:402-7.
 - ¹³¹ Tundo A, Cassano GB. *Disturbi dell'umore*. In: Cassano GB, Tundo A, editors. *Psicopatologia e clinica psichiatrica*. Milano: UTET 2006, p. 291.