

La Farmacoterapia nella Prospettiva della Psicoterapia

Emanuela Mundo

Psichiatra- Psicoterapeuta

Scuola di Specializzazione in Psicologia Clinica

Facoltà di Medicina e Psicologia

“Sapienza” Università di Roma

Sintesi

- **Obiettivi** del trattamento farmacologico nei DGP: il caso del DBP;
- **Sintomi “bersaglio”** del trattamento farmacologico: trattiamo la comorbidità psichiatrica o trattiamo i disturbi di personalità;
- Principali **trattamenti** utilizzati nel DBP (utilizzo “in label” e “off-label”);
- Gli “antidepressivi” nel DBP, il ruolo della serotonina, la psicoterapia e il trauma: un modello di sinergia;
- Studi clinici recenti e **meta-analisi**: utili o inutili alla pratica clinica? Forse adattabili;
- Linee guida per il trattamento del DBP “adattate”;
- Conclusioni.

Obiettivi del Trattamento Farmacologico nel DBP

- Il trattamento del DBP **non è farmacologico** e le linee-guida sono inadeguate (*Oldham et al., 2004; Kendall et al., 2009; Mundo, 2010*)
- Il trattamento farmacologico, nell'ambito del progetto terapeutico più ampio serve per:
 - Rafforzare la “**cornice terapeutica**” (deve avere un approccio sostanzialmente **relazionale**) ;
 - **Limitare i sintomi** che possono portare il paziente ad abbandonare il percorso terapeutico integrato;
 - **Stabilizzare** il quadro clinico e aiutare a prevenire le “crisi”;
 - **Evitare le complicanze** dei sintomi psicopatologici nel breve-medio termine (es. abuso di sostanze, impulsività autolesiva, anomalie condotta alimentare).

Sintomi “Bersaglio” del Trattamento Farmacologico del DBP

- Disregolazione affettiva: instabilità dell'umore/sintomi depressivi;
- Impulsività;
- Comportamenti suicidari;
- Gravi sintomi dissociativi/sintomi psicotici in reazione ad eventi stressanti
- Sintomi post-traumatici
- **Altro: sintomi molto polimorfi.**

Sintomi “Bersaglio” del Trattamento Farmacologico- Instabilità dell’Umore

- Relazione (clinica, di decorso e, forse, di suscettibilità genetica) tra **DBP e disturbi dell’umore** (*McGlashan, 1983; Torgersen, 1994; Klein et al, 2001; Henry et al, 2001; Paris, 2004; Smith et al, 2004*);
- Sintomi **depressivi frequenti ma con caratteristiche peculiari** (es. pochi o assenti sintomi vegetativi, rare le forme melancoliche “pure”) (*Gunderson & Phillips, 1991*);
- **Risposta agli antidepressivi imprevedibile e variabile** con maggiore rischio di **viraggio** (*Gunderson & Phillips, 1991; Mundo et al, 1993, 2010*).

L'Uso degli Stabilizzatori dell'Umore

- Controllo di **impulsività e aggressività**;
- Effetto **antidepressivo** per alcuni stabilizzatori;
- Evitare gli antidepressivi in monoterapia (**rischio di viraggio**).

Stabilizzatori dell'Umore nel DBP

- **Litio** (*Hirschfeld, 1997; Soloff, 2000; APA, 2001*);
- **Valproato** (*Stein et al, 1995; Townsend et al, 2001; Hollander et al, 2001, 2005; Lieb et al, 2010*);
- **Carbamazepina** (*de la Fuente & Lotstra, 1994; Hori, 1998*);
- **Oxcarbazepina** (*Bellino et al, 2005*);
- **Lamotrigina** (*Pinto & Akiskal, 1998; Tritt et al, 2005; Reich et al, 2009; Lieb et al, 2010*);
- **Topiramato** (*Lieb et al, 2010*).

Antipsicotici Atipici

L'Uso degli Antipsicotici Atipici nel DBP

- Sintomi psicotici;
- Impulsività/aggressività;
- Disregolazione affettiva;
- Comportamenti suicidari;
- Comorbilità con Disturbo Bipolare.

Antipsicotici Atipici nel DBP

- **Clozapina** (*Frankenburg & Zanarini, 1993; Benedetti et al, 1998; Chengappa et al, 1999; Parker et al, 2002; Ferreri et al, 2004*);
- **Olanzapina** (*Zullino et al, 2002; Zanarini & Frankenburg, 2004; Zanarini et al, 2004, 2011; Bogenschultz et al, 2004; Soler et al, 2005; Lieb et al, 2010*);
- **Quetiapina** (*Hilger et al, 2003; Grootens & Verkes, 2005; Villeneuve & Lemelin, 2005*);
- **Risperidone** (*Khouzam & Donnelly, 1997; Rocca et al, 2002; Hallmayer, 2003; Grooten & Verkens, 2005*);
- **Aripiprazolo** (*Nickel et al, 2006; Lieb et al, 2010*).

“Antidepressivi”

L'Uso degli “Antidepressivi” Nel DBP

- Sintomi depressivi;
- Impulsività;
- Comportamenti suicidari;
- Sintomi post-traumatici;
- Depersonalizzazione/derealizzazione.

“Antidepressivi” nel DBP

- **IMAO**
- **Triciclici** (*Soloff et al, 1989; Bellino et al, 2008*)
- **SSRIs:**
 - ✓ **Fluoxetina** (*Salzman et al, 1995; Coccaro, 1998; Simpson et al, 2004*);
 - ✓ **Fluvoxamina** (*Rinne et al, 2002*);
 - ✓ **Sertralina** (*Schatzberg et al, 2000*);
 - ✓ **Paroxetina** (*Schatzberg et al, 2000*);
- **SNRIs:**
 - ✓ **Venlafaxina** (*Markovitz, Wagner, 1995*)
 - ✓ **Duloxetina** (*Bellino et al, 2010*)

Serotonergic Cell Body

short promoter allele:
weak down-regulation
by sequestered ST

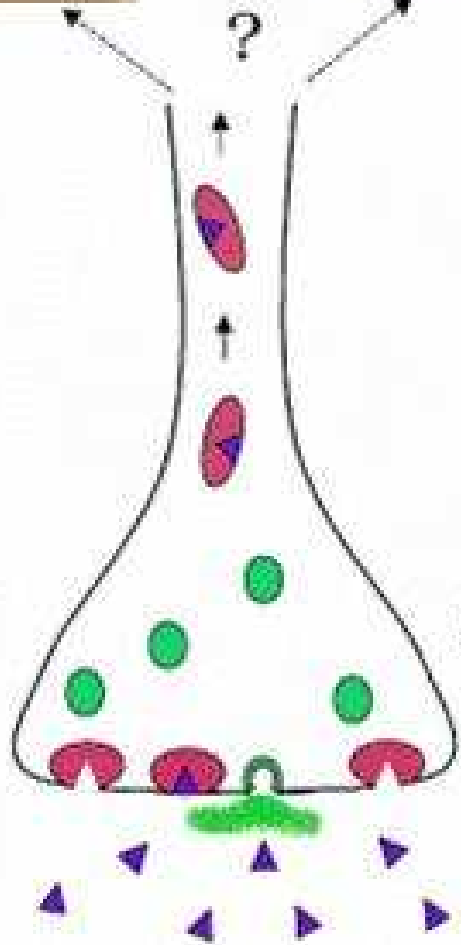
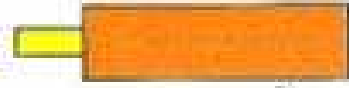
long promoter allele:
strong down-regulation
by sequestered ST

serotonin
transporter
gene

serotonin
vesicle

serotonin
transporter
(ST)

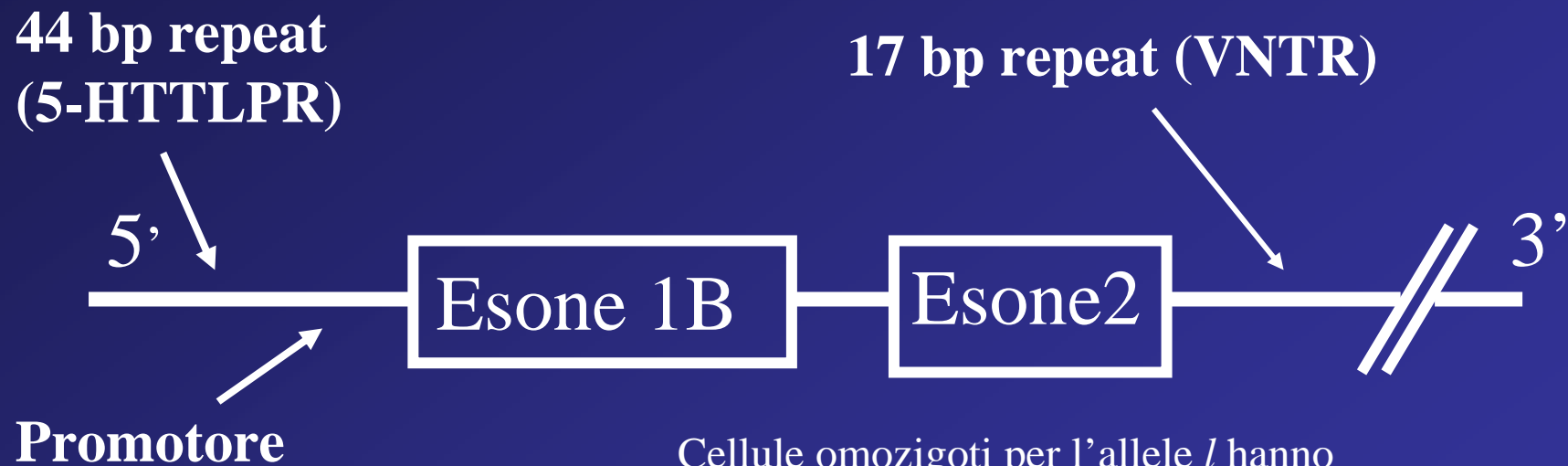
SSRI drug



Axon

Serotonergic
Synapse

Polimorfismi comuni del gene SERT(*SLC6A4*) (17q11.1-q12)



S (deleted) = C14
L (inserted) = C16

Cellule omozigoti per l'allele *l* hanno concentrazioni più alte di mRNA per il 5-HTT ed esprimono fino al doppio dei siti per la ricaptazione che le cellule eterozigoti o omozigoti per l'allele *s* (Lesch et al, 1996); Differenze molto simili in studi post-mortem (Little et al, 1998; Lesch et al, 1998).

Serotonin Transporter Genetic Variation and the Response of the Human Amygdala

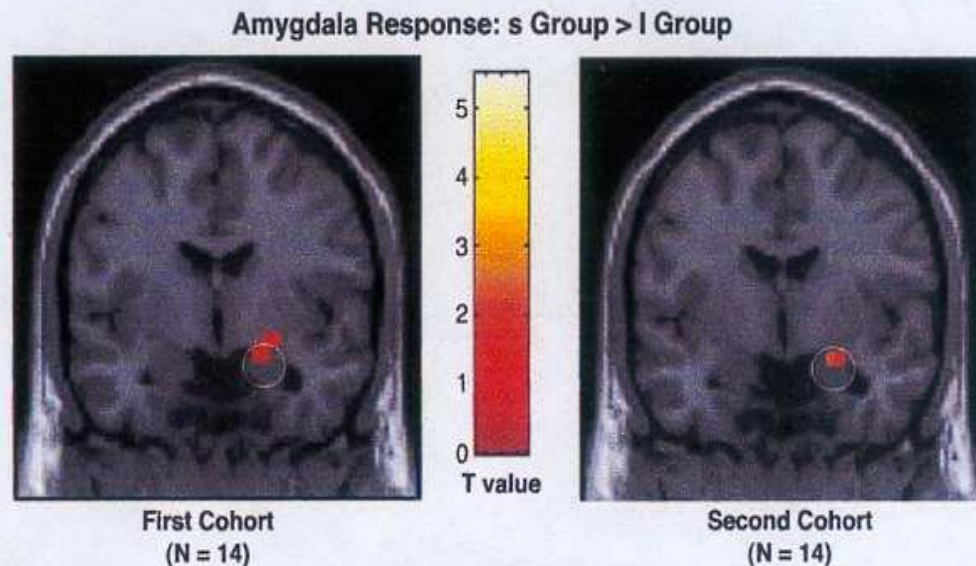


Fig. 2. Genotype-based parametric comparisons illustrating significantly greater activity in the right amygdala of the s group versus the l group in both the first and second cohort. BOLD fMRI responses in the right amygdala (white circle) are shown overlaid onto an averaged structural MRI in the coronal plane through the center of the amygdala. Talairach coordinates and voxel level statistics ($P < 0.05$, corrected) for the maximal voxel in the right amygdala for the first and second cohort are as follows: $x = 24$ mm, $y = -8$ mm, $z = -16$ mm; cluster size = 4 voxels; voxel level corrected P value = 0.021; T score = 2.89, and $x = 28$ mm, $y = -4$ mm, $z = -16$ mm; cluster size = 2 voxels; voxel level corrected P value = 0.047; T score = 2.03, respectively.

Individuals carrying the s variant of the 5HTTLPR exhibit an increased amygdala response to fearful stimuli when compared to those carrying the l variant.

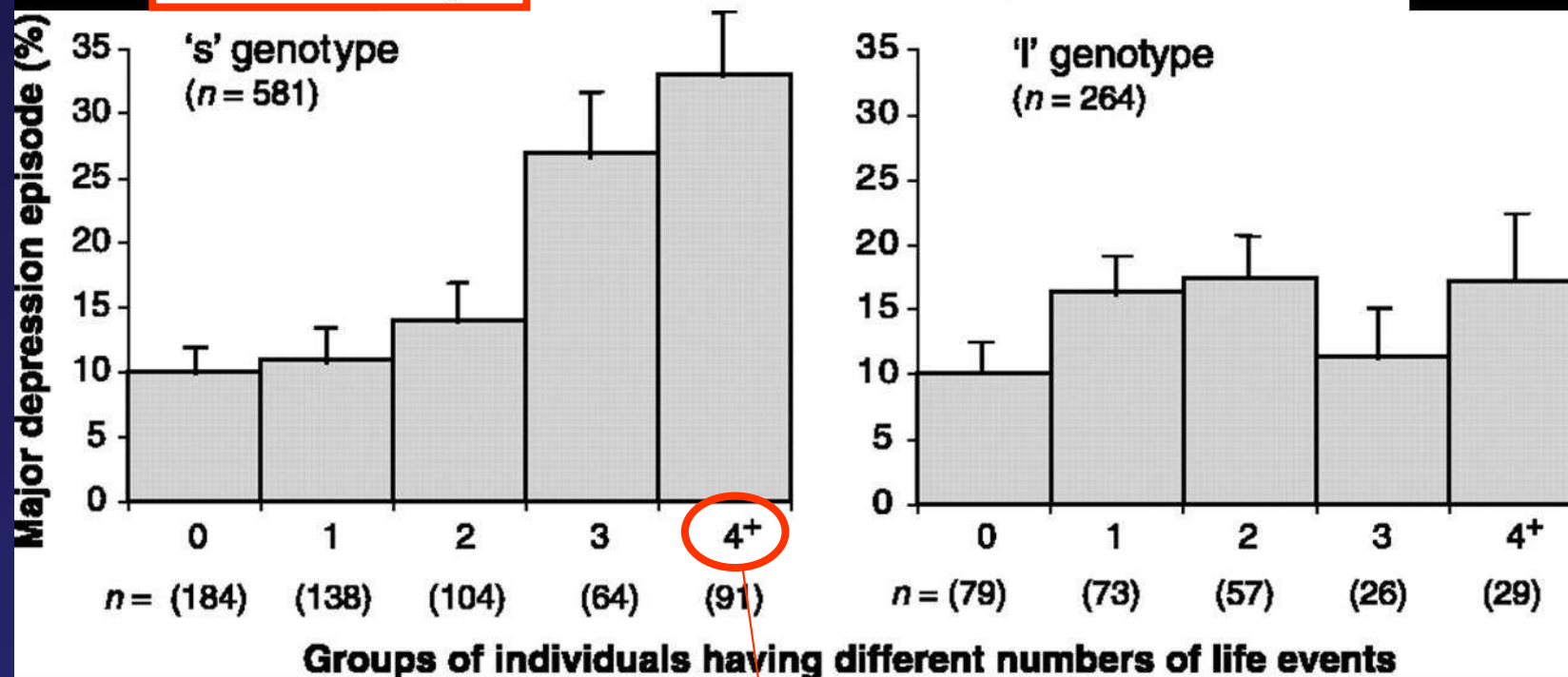
A.R. Hariri, V.S. Mattay, A. Tessitore, B. Kolachana, F. Fera, D. Goldman, M.F. Egan, D.R. Weinberger. *Science*, 297: 400-403 (2002).

Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene

Avshalom Caspi,^{1,2} Karen Sugden,¹ Terrie E. Moffitt,^{1,2*}
Alan Taylor,¹ Ian W. Craig,¹ HonaLee Harrington,²
Joseph McClay,¹ Jonathan Mill,¹ Judy Martin,
Antony Braithwaite,⁴ Richie Poulton³

Individui SS/SL

Individui LL



**INTERAZIONE SIGNIFICATIVA FRA NUMERO
DI EVENTI STRESSANTI E GENOTIPO SS/SL
(P = 0,05)**

Ipotesi Esplicativa

Pazienti omozigoti per l'allele s del SERTPR avranno un'espressione genica minore e, quindi, meno siti di 5HTT



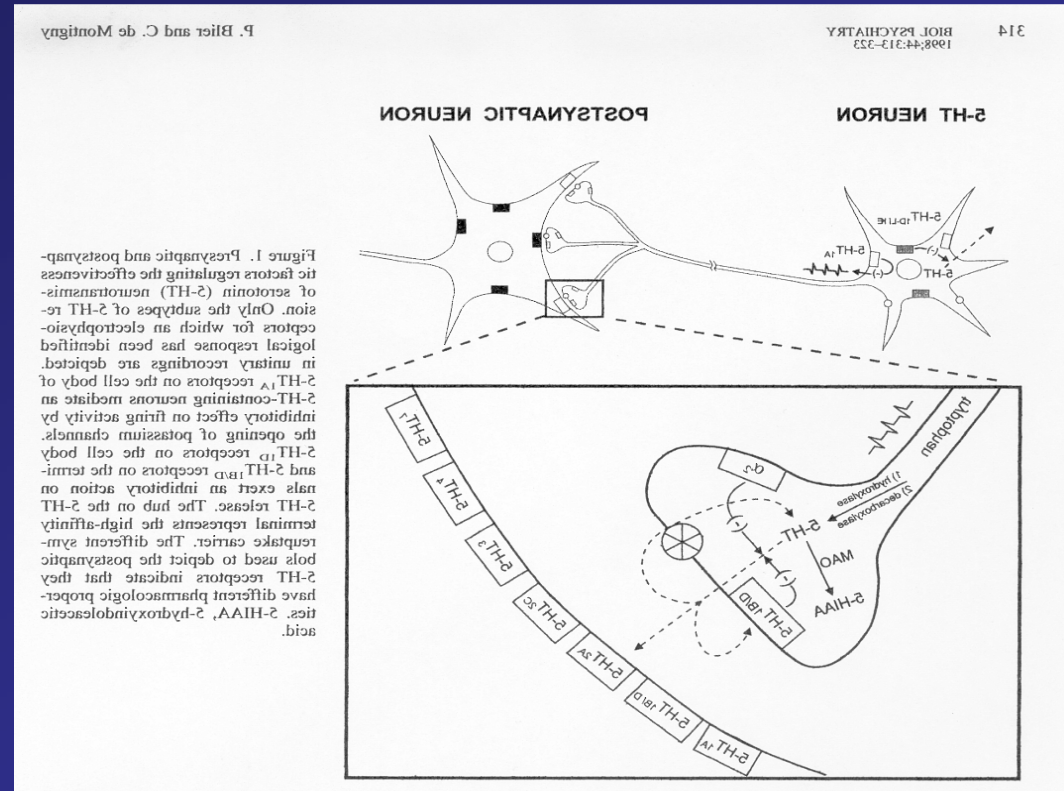
Un minor numero di siti 5HTT implica una piu' alta concentrazione di 5HT nel vallo sinaptico (minor ricaptazione)



Maggiore "instabilita'" e maggiore "sensibilita'" ai bloccanti che aumentano ulteriormente la concentrazione sinaptica di 5HT.



Mania indotta, Cicli Rapidi, Comportamento suicidario, impulsività?



DBP, Trauma, Amigdala (e Psicoterapia): La Serotonina Come “Ponte”?

- Relazione tra sviluppo di **DBP** ed **esperienze traumatiche** (*Stein et al, 2007; Driessen et al, 2000; Gilbertson et al, 2002; Schmahl et al, 2003; Brambilla et al, 2004*);
- Effetto del trauma sul **circuito ipotalamo-amigdala** (e connessioni corticali) (*Driessen et al, 2000; Rauch et al, 2000; Shin et al, 2004*);
- Effetto delle esperienze traumatiche sull'asse **HPA** (e relazione con amigdala e ippocampo) in DBP (*Rinne et al, 2002*);
- Effetto dell'**esperienza psicoterapica** su **amigdala e corteccia** (*Elkin et al, 2005; Mundo, 2009, 2011*).

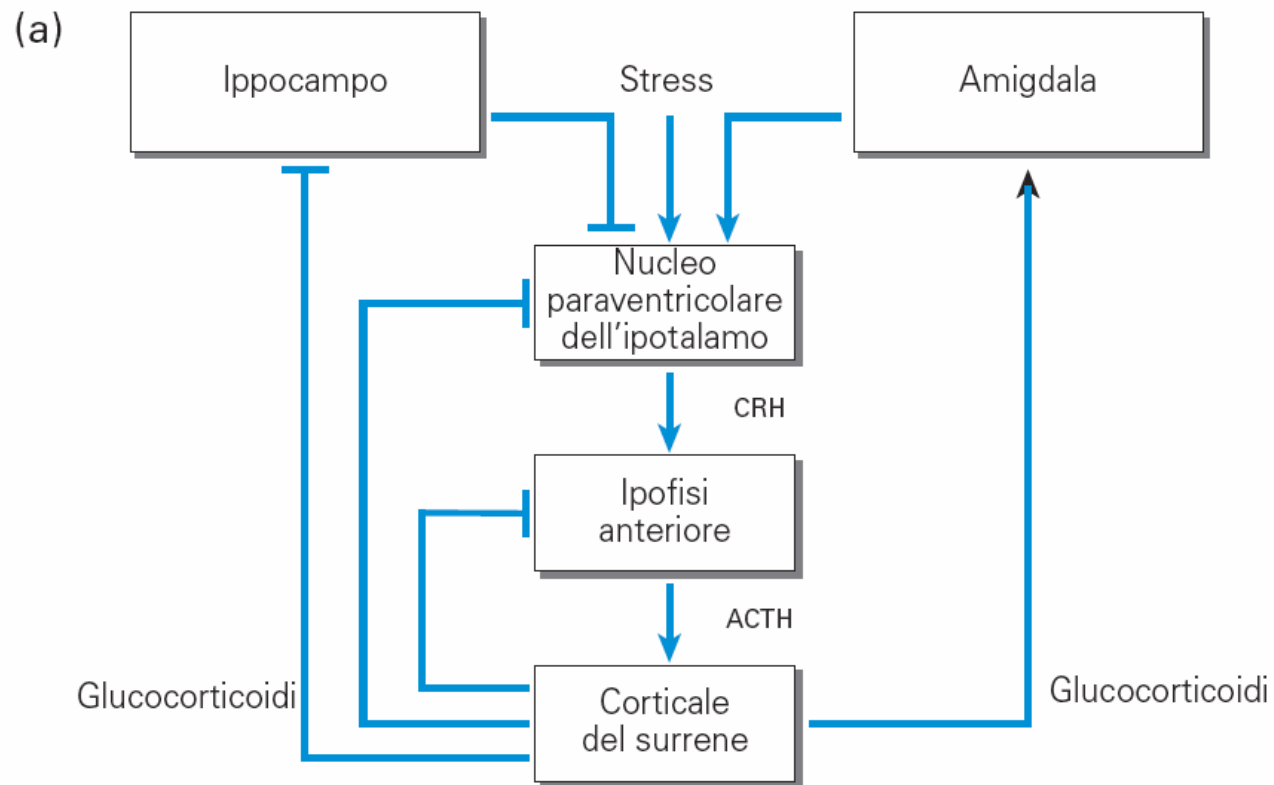


Figura 6.2 Il sistema Ipotalamo-Ipofisi-Surrene.

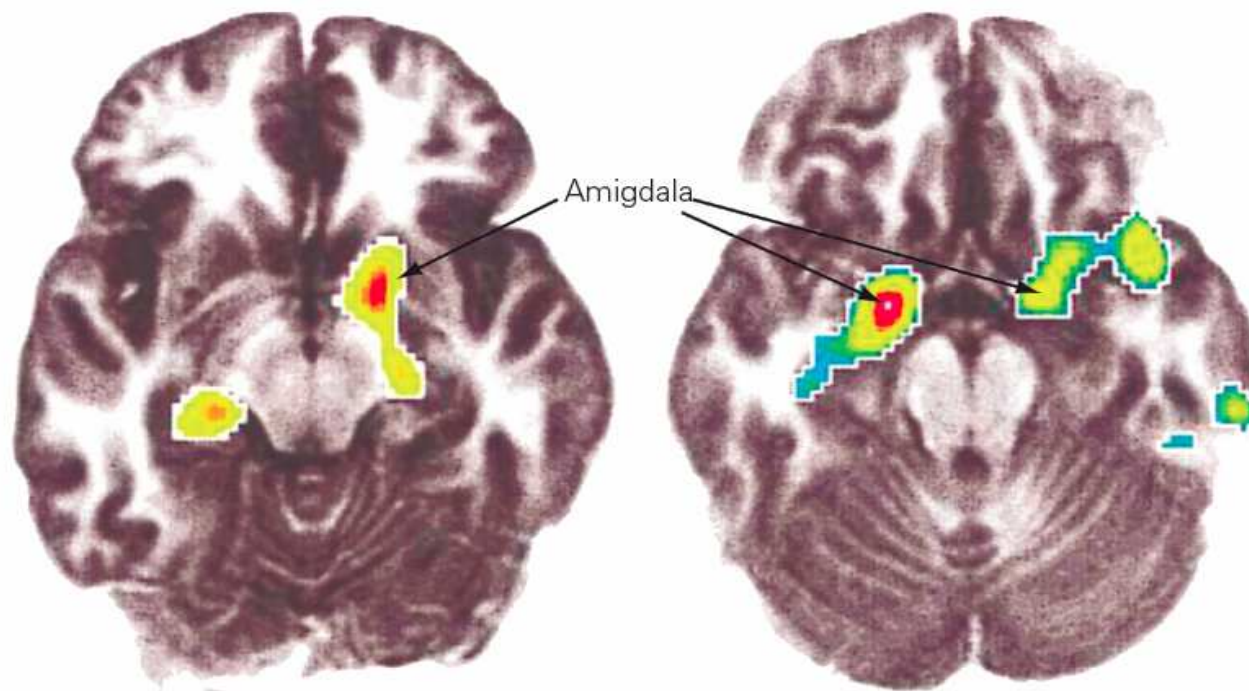


Figura 4.1 Effetti della terapia cognitivo-comportamentale o del trattamento con un SSRI (citalopram) sull'attività cerebrale di pazienti con fobia sociale esposti a uno specifico stimolo fobico (fare un discorso in pubblico). La terapia cognitivo-comportamentale (sinistra) e quella con citalopram (destra) sono entrambe associate a una diminuzione dell'iperattività dell'amigdala che si osservava durante l'esposizione allo stimolo fobico (fare un discorso in pubblico) prima del trattamento. Nella figura sono evidenziate le aree che mostrano una significativa variazione dell'attività nel confronto pre- e post-trattamento. Modificata da Tillfors, M., Furmark, T., Marteinsdottir, I. et al. (2001), "Common changes in cerebral blood flow in patients with social phobia treated with citalopram or cognitive-behavioral therapy." In *Archives of General Psychiatry*, 59(5), pp. 425-433.

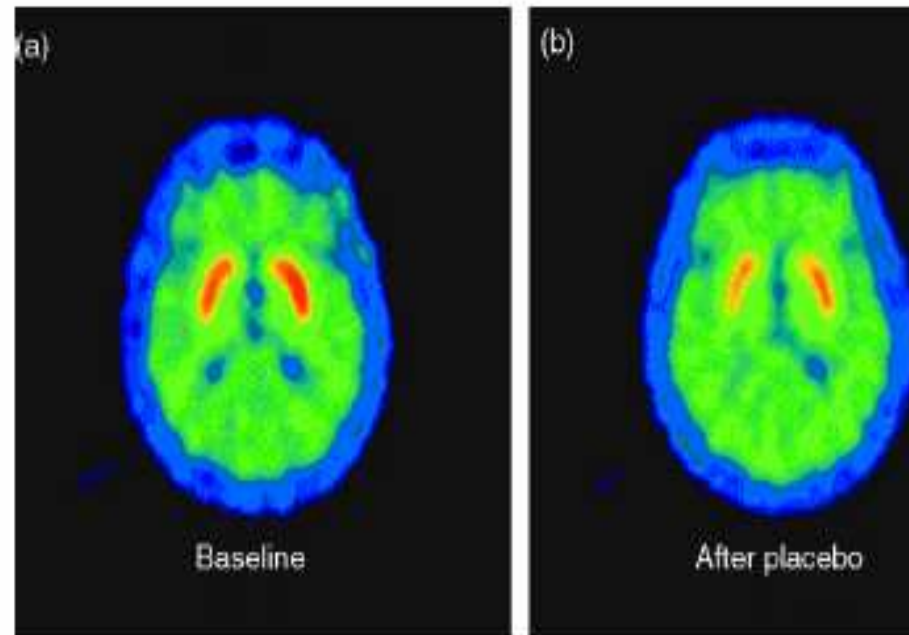
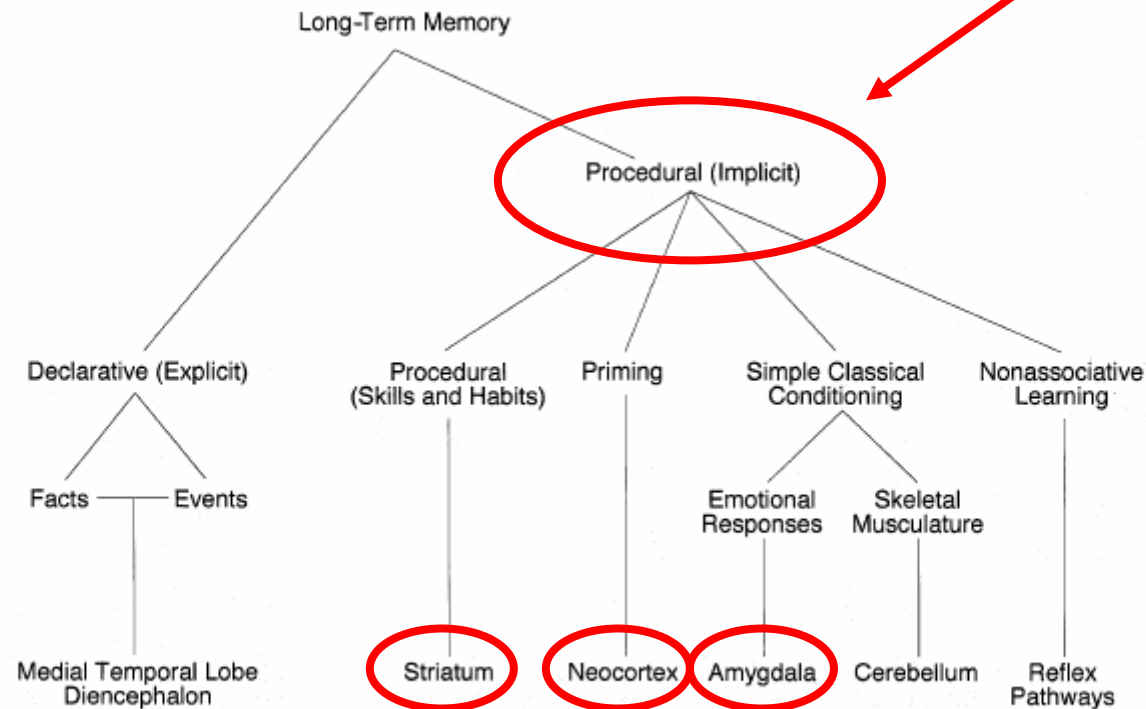


Fig. 3. [^{11}C]raclopride (RAC)-PET scans of a patient with Parkinson's disease at open baseline (a) and after placebo administration (i.e. saline injected) (b). The placebo-induced decrease in striatal radioactivity (indicated by the less intense red colour) is thought to reflect an increase in the synaptic level of dopamine, which inhibits RAC from binding to dopamine D2 receptor sites (reproduced with permission of Elsevier from de la Fuente-Fernandez and Stoessl, 2002).

Somministrazione di placebo a pazienti con Disturbo di Parkinson e riduzione dell'attivazione delle aree cerebrali coinvolte nella malattia (striato) corrispondente ad un aumento della dopamina e al miglioramento dei sintomi clinici. **Effetto placebo: risposte psicofisiologiche che riflettono l'interazione mente-corpo che è guidata da fattori puramente soggettivi, quali le aspettative, le credenze, il significato del gesto, e parametri relazionali (Shapiro & Shapiro, 1997)**

Attachment experiences
Traumatic experiences
Transfert

FIGURE 1. A Taxonomy of the Declarative and Procedural Memory Systems^a



^a This taxonomy lists the brain structures and connections thought to be especially important for each kind of declarative and nondeclarative memory (8; figure reprinted by permission of Cell Press).

Journal of Personality Disorders, 23(2), 156–174, 2009

© 2009 The Guilford Press

**META-ANALYSES OF MOOD STABILIZERS,
ANTIDEPRESSANTS AND ANTIPSYCHOTICS
IN THE TREATMENT OF BORDERLINE
PERSONALITY DISORDER: EFFECTIVENESS
FOR DEPRESSION AND ANGER SYMPTOMS**

Deanna Mercer, MD, FRCPC, Alan B. Douglass, MD, FRCPC,
and Paul S. Links, MD, FRCPC

Background e Razionale

- Terapia farmacologica del BPD studiata dalla fine degli anni '60 (Klein, 1967);
- A tutt'oggi solo circa 30 studi randomizzati e controllati;
- Molecole utilizzate prevalentemente: antidepressivi, stabilizzatori dell'umore, antipsicotici;
- Linee-guida (APA, 2001): fluoxetina, sertralina, venlafaxina, antipsicotici (level A);
- Risultati contrastanti;
- Campioni spesso piccoli e molto eterogenei.

Risultati

- Gli stabilizzatori dell'umore, con l'eccezione dell'acido valproico, sembrano avere un ampio effetto su diverse dimensioni sintomatologiche, tranne che sulla rabbia (-1.75, 95% CI = -2.77 - 0.74);
- Gli “antidepressivi” hanno un effetto moderato sulla riduzione della rabbia ma uno scarso effetto sulla dimensione depressiva;
- Gli “antipsicotici” hanno un effetto moderato sulla rabbia;
- **Elevata variabilità tra i diversi studi per:**
 - **Durata del trattamento** (5-24 settimane),
 - **Percentuali di drop-out** (5-65%),
 - **Percentuale di pazienti in psicoterapia** (0-100%),
 - **Percentuale di pazienti con disturbi psichiatrici in comorbidità** (0-100%),
 - La maggior parte degli studi ha escluso pazienti con abuso di sostanze, alto rischio suicidario, comportamenti autolesivi.

*da Mercer D, Douglass AB, Links PS.
J Pers Disord. 2009 Apr;23(2):156-74*

Off-Label Use of Atypical antipsychotics in Personality Disorders

Rosenbluth M, Sinyorm M

Exp Op Pharmacother 2011, *Epub ahead of print*

- Introduction: Personality disorders are among the most persistent and challenging disorders to treat within psychiatry. There is emerging evidence that some personality disorders, particularly borderline personality disorder and, to a lesser extent, schizotypal personality disorder, may benefit from treatment with atypical antipsychotics as well as mood stabilizers. This review examines the evidence for atypical antipsychotics for personality disorders and discusses strengths and limitations of this approach. Areas covered: Searches of Medline and PsycInfo yielded 57 articles related to use of atypical antipsychotics for treatment of personality disorders. Most were relatively small randomized, controlled trials examining atypical antipsychotics for borderline personality disorder; however, the search also yielded two Cochrane reviews examining pharmacotherapy for borderline personality disorder and antisocial personality disorder as well as three other meta-analyses. Expert opinion: **There is some evidence that atypical antipsychotics are effective for treating symptom domains in personality disorders, in particular psychotic-like symptoms, impulsivity, aggression and anger.** There is no evidence that they improve overall illness severity. Given the **high rate of comorbidity between personality disorders and axis I disorders**, atypical antipsychotics are best used when these symptom domains are prominent and there is a comorbid axis I condition for which an atypical antipsychotic is indicated.

Pharmacotherapy of Borderline Personality Disorder: a Systematic review for Publication Purpose

Bellino S, Rinaldi C, Bozzotello P, Bogetto F

Curr Med Chem 2011; 18(22): 3322-3329

- Borderline Personality Disorder (BPD) is a common disorder in psychiatric practice and drugs are widely used in its treatment, targeting symptom clusters, such as affective dysregulation, impulsive-behavioural dyscontrol, and cognitive-perceptual symptoms. In last period, a growing number of studies on pharmacological treatment of BPD have been performed, but different proposals of treatment guidelines are not completely in accordance on drug indications for BPD patients. This article reviews double-blind randomized controlled trials comparing active drugs versus placebo and drugs versus drugs, published between 1990 and 2010 and focused on the treatment of borderline personality disorder. Different classes of psychoactive agents, such as antipsychotics, mood stabilizers, antidepressants, and dietary supplementation were tested in BPD patients. More recent evidences suggest that mood stabilizers (topiramate, valproate and lamotrigine), second generation antipsychotics (olanzapine and aripiprazole) and omega-3 fatty acids can be useful to treat affective symptoms and impulsive-behavioural dyscontrol in BPD patients. Moreover, antipsychotics significantly improve cognitive symptoms in patients with BPD. SSRIs were found effective in decreasing severity of depressed mood, anxiety and anger, mainly in subjects with a concomitant affective disorder. **Effects of antidepressants on impulsive behaviours are uncertain.** Further studies are needed to improve methods of trials and confirm these findings.

Differential Effectiveness of Antipsychotics in Borderline Personality Disorder: Meta-analysis of Placebo-Controlled, Randomized Trials of Symptomatic Outcome Domains.

Ingenhoven T, Duivenvoordew HJ

CJ Clin Psychopharmacol 2011; 31(4); 489-496.

- (...) Meta-analyses were conducted using 11 retrieved studies including 1152 borderline patients. Antipsychotics have a significant effect on cognitive perceptual symptoms (9 PC-RCTs; standardized mean difference [SMD], 0.23) and mood lability (5 PC-RCTs; SMD, 0.20) as well as on global functioning (8 PC-RCTs; SMD, 0.25), but these effects have to be qualified as small. Antipsychotics have a more pronounced effect on anger (9 PC-RCTs; SMD, 0.39). Antipsychotics did not have a significant effect on impulsive behavioral dyscontrol, depressed mood, and anxiety in BPD. Drug therapy tailored to well-defined symptom domains can have beneficial effects in BPD. At short term, antipsychotics can have significant effects on cognitive-perceptual symptoms, anger, and mood lability, but the wide and long-term use of antipsychotics in these patients remains controversial. The findings from this study raise questions on current pharmacological algorithms and clinical guidelines.

Linee Guida per il DBP

- La **terapia** del DBP **non è farmacologica** (*Gabbard, 2000; Kendall et al, 2009*);
- **APA** (*APA, 2001, 2005*): antipsicotici tipici e SSRIs;
- **NICE** (*Kendall et al, 2009*);
- I clinici tendono a **non seguire** le linee-guida farmacologiche (es. stabilizzatori dell'umore) (*Oldham et al, 2004*);
- DBP categoria clinicamente molto eterogenea, non si adatta ad algoritmi farmacologici pre-definiti: considerare le **esigenze del singolo caso** (trasversali e longitudinali) (*Mundo, 2010*).

Conclusioni (I)

- L'obiettivo della terapia farmacologica nel DBP è principalmente quello di limitare i sintomi che possono condizionare l'adesione e la permanenza del paziente nei programmi terapeutici non farmacologici (**rinforzare la “cornice terapeutica”**);
- Tra i sintomi psicopatologici principalmente trattare: **instabilità dell'umore, impulsività, comportamenti autolesivi, sintomi dissociativi/sintomi psicotici**;
- Trattamenti principalmente utilizzati: stabilizzatori dell'umore, SSRIs, antipsicotici atipici;

Conclusioni (II)

- Tra gli stabilizzatori dell'umore il **valproato** è forse quello più studiato: efficacia controversa sulle dimensioni **aggressività e impulsività**;
- **SSRIs** potenzialmente efficaci su molti degli aspetti sintomatologici del DBP (base biologica dell' **instabilità serotoninergica**? coinvolgimento dell' **amigdala**? relazione con il **trauma** e **l'esperienza psicoterapica**?)
- Antipsicotici **atipici** terapie promettenti perché potrebbero coprire molti aspetti sintomatologici del DBP come **monoterapia** (tra i più studiati olanzapina anche in combinazione con fluoxetina e con programmi di trattamento non farmacologico);

Conclusioni (III)

- Alcune **meta-analisi** dei migliori studi randomizzati e controllati ha mostrato risultati in parte contrastanti con quelli di studi precedenti e con alcune evidenze cliniche;
- Nello studio del trattamento farmacologico del DBP è fondamentale **tenere conto più che delle linee-guida dell'eterogenità dei pazienti e dei contesti di trattamento**;
- Nel futuro:
 - Studi su disturbi gravi della personalità senza **comorbidità psichiatrica** di Asse I;
 - Studi su **sottotipi clinici** di DBP (valutazione di efficacia specifica);
 - **Valutazione efficacia nel tempo di trattamenti integrati**;
 - Studi di **interazione gene-ambiente** e strategie di **prevenzione**.