

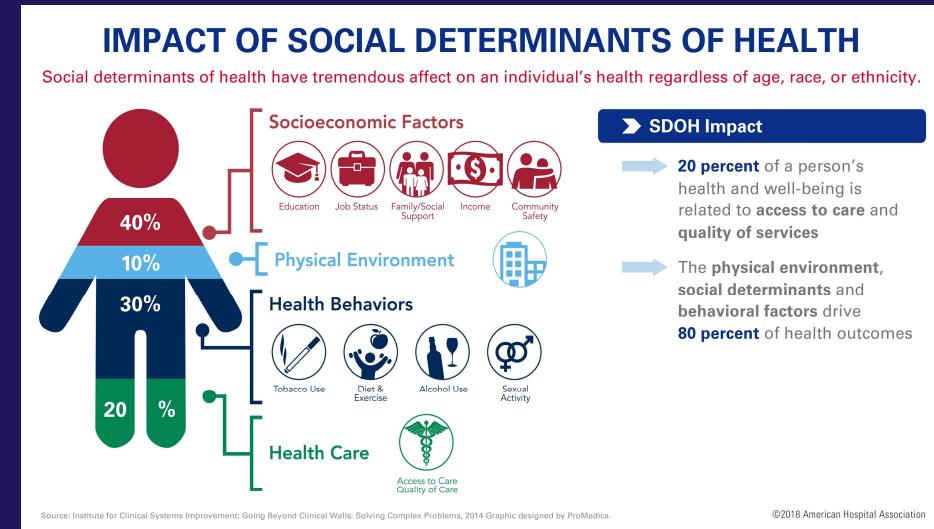


Katherine L. Wisner, MD, MS
Professor of Psychiatry and Pediatrics, Developing Brain Institute
Perinatal Mental Health, Developing Brain Institute
Professor of Obstetrics and Gynecology, George Washington University School of Medicine

**Il trattamento psicofarmacologico nel periodo perinatale:
un aggiornamento orientato al futuro**

Concetti di salute mentale perinatale: sfide per il futuro

1. Integrare i determinanti sociali della salute nella concettualizzazione e cura delle persone con disturbi mentali



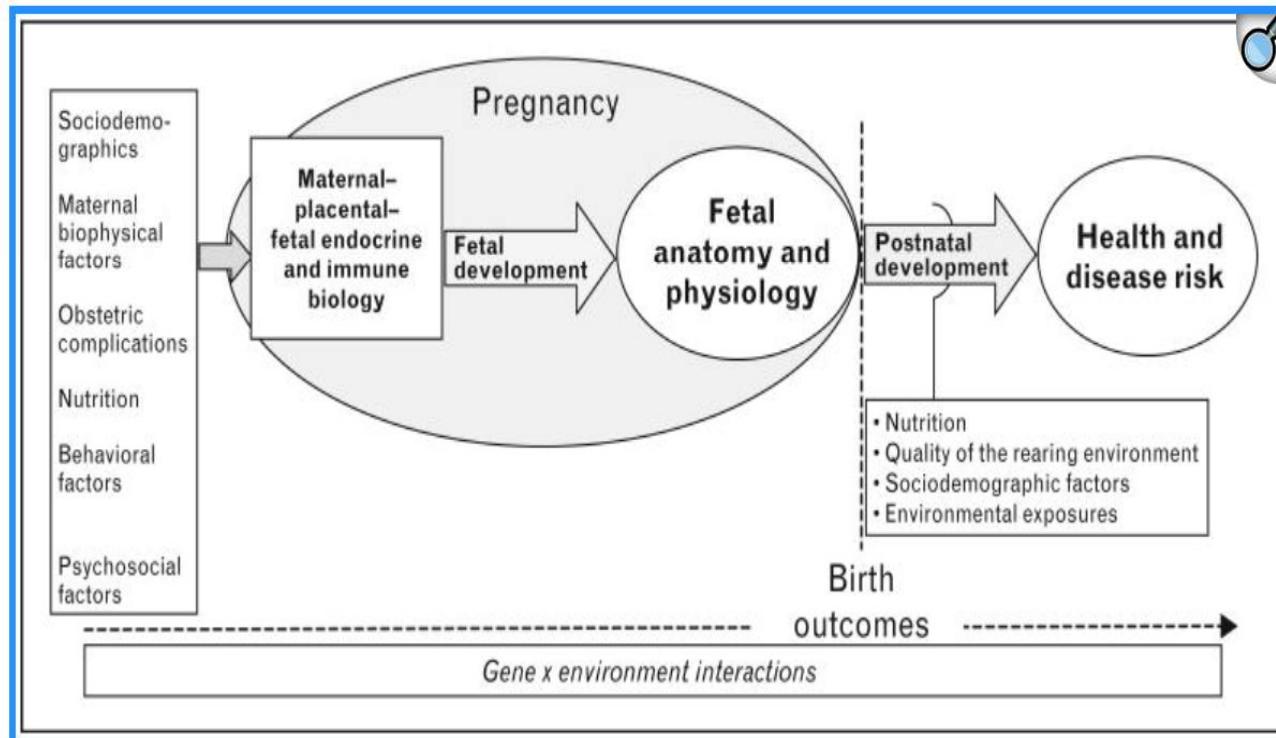
2. L'impatto della qualità dell'ambiente fetale sulla salute futura della prole

3. Sofisticazione dei dati osservazionali per separare gli effetti della malattia da quelli dell'esposizione ai farmaci

4. Migliorare la qualità del trattamento farmacologico

Origini evolutive della salute e della malattia

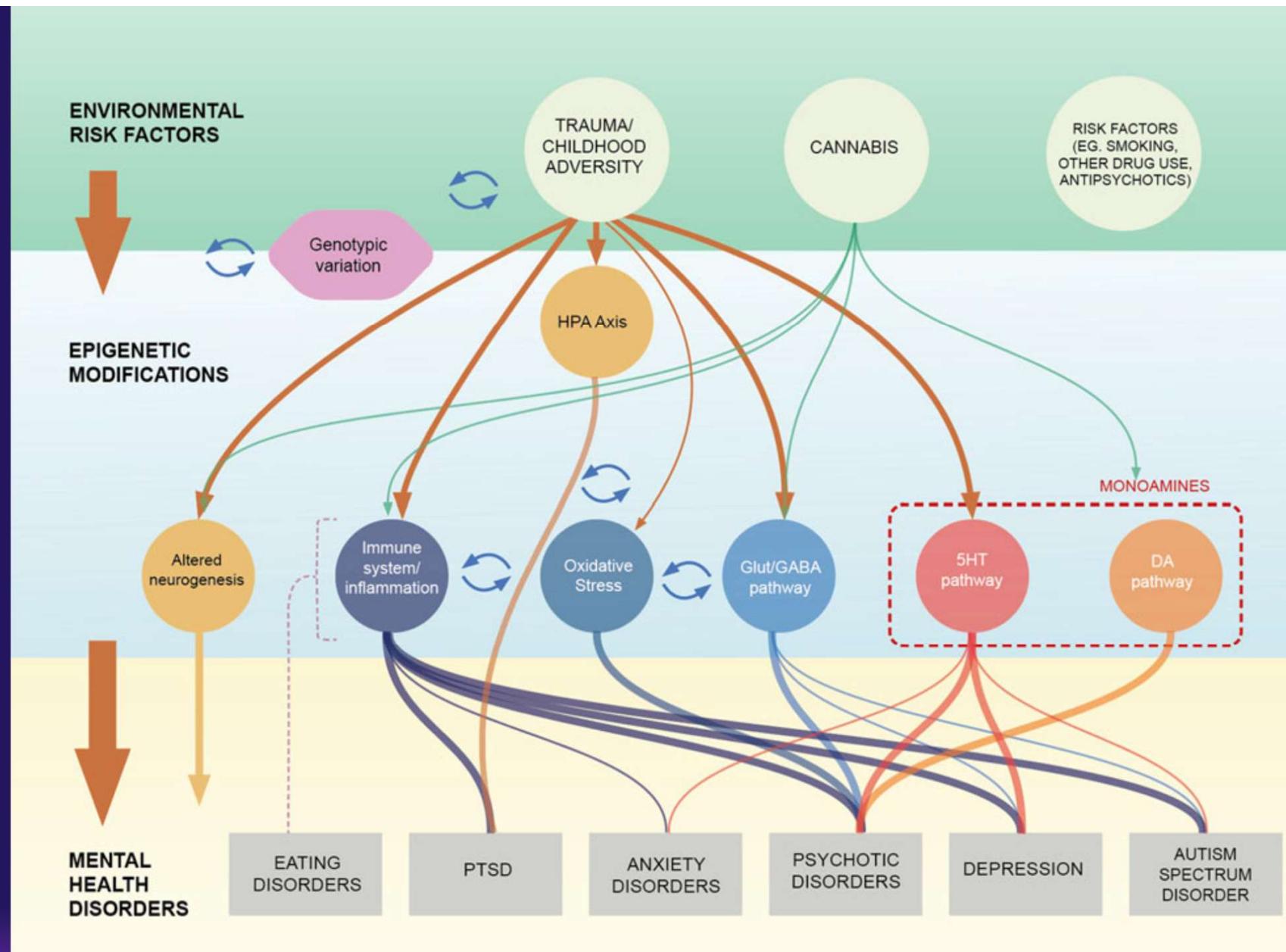
Figure 1. Conceptual framework of a biobehavioral model in humans of prenatal stress-related maternal-placental-fetal endocrine and immune processes and programming of health and disease risk.



L'**epigenetica** è lo studio dei cambiamenti ereditari nell'espressione genica (indipendentemente dal fatto che un gene sia attivato o disattivato) che si verificano senza alterazioni della sequenza del DNA stesso, influenzate da fattori come l'ambiente e l'esposizione allo stile di vita.

From Entringer S et al, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17: 507–516, 2015

Alameda L et al (2022):
Can epigenetics shine a
light on the biological
pathways
underlying major mental
disorders?
Psychological Medicine
52, 1645–1665.



Condizioni mentali: la causa più comune di decessi correlati alla gravidanza

American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG): "I disturbi dell'umore e dell'ansia perinatale sono associati ad un aumento dei rischi di mortalità e morbilità materna e infantile e sono riconosciuti come **un problema significativo per la sicurezza dei pazienti.**" *Obstetrics & Gynecology* 2017;129:422–430

HEALTH AFFAIRS 40
NO. 10 (2021): 1551–1559
©2021

- Complicanze ostetrico-neonatali
impatto socio-emotivo
- 53% di decessi
- 7-365 giorni dopo il parto
- 80% di decessi prevenibili



Table 4. Underlying causes of pregnancy-related deaths*, overall and by race-ethnicity¹, data from Maternal Mortality Review Committees in 36 US states, 2017-2019.¹

Condition	Non-Hispanic													
	Total	Hispanic	AIAN	Asian	Black	NHOPI	White							
N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%			
Mental health conditions ²	224	22.7	34	24.1	2	-	1	3.1	21	7.0	0	-	159	34.8
Hemorrhage ³	135	13.7	30	21.3	2	-	10	31.3	33	10.9	1	-	53	11.6
Cardiac and coronary conditions ⁴	126	12.8	15	10.6	1	-	7	21.9	48	15.9	0	-	49	10.7
Infection	91	9.2	15	10.6	1	-	0	0.0	23	7.6	0	-	49	10.7
Embolism-thrombotic	86	8.7	9	6.4	0	-	2	6.3	36	11.9	0	-	34	7.4
Cardiomyopathy	84	8.5	5	3.6	0	-	2	6.3	42	13.9	0	-	33	7.2
Hypertensive disorders of pregnancy	64	6.5	7	5.0	0	-	1	3.1	30	9.9	1	-	22	4.8

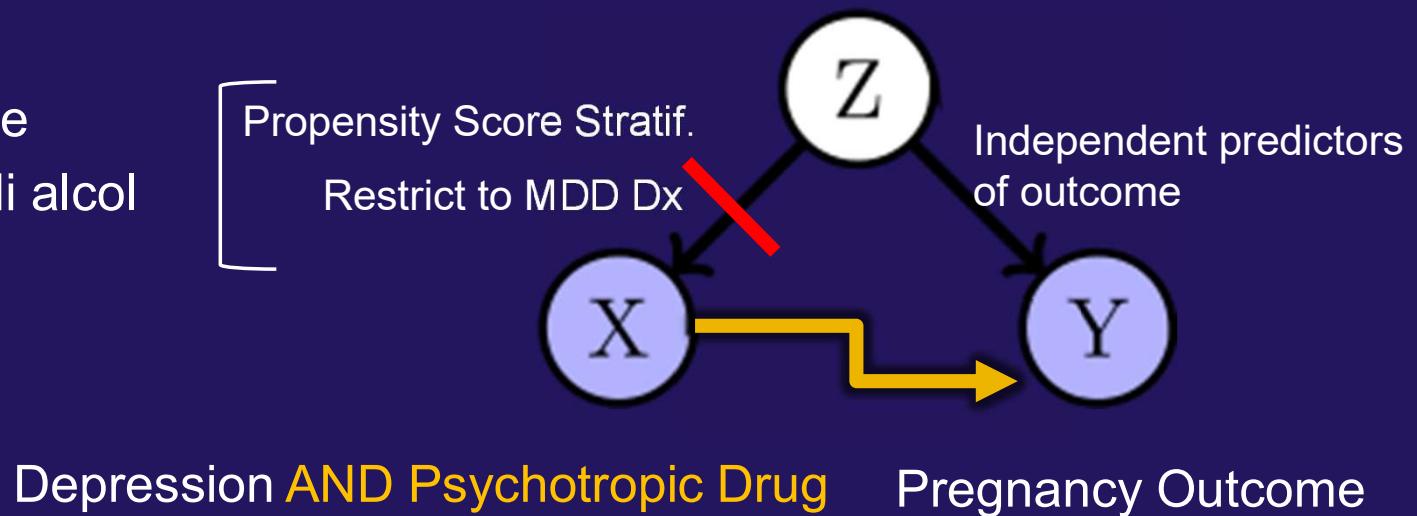
**I rischi della terapia farmacologica sono minori di quelli
dei disturbi psichiatrici:
bilancia la bilancia!**



Studi osservazionali per esplorare le esposizioni e l'impatto sugli esiti della gravidanza

- Una variabile confondente (Z) è correlata sia con la variabile dipendente (X) che con la variabile indipendente (Y) in un modo che "spiega" la correlazione tra di esse.
- Variabili comunemente non misurate (Z):

- Gravità della malattia psichiatrica materna
- Disturbi medici
- Complicanze ostetriche
- Tabacco, droga, uso di alcol
- Povertà
- Trauma



La malattia o il farmaco? Trattamento con SSRI durante la gravidanza

I fattori confondenti sono responsabili della maggior parte del rischio di esiti avversi nelle donne in gravidanza trattate con SRI per:

- Aborto spontaneo, natimortalità, crescita fetale, difetti congeniti, ipertensione polmonare persistente del neonato, emorragia postpartum e parto pretermine

Sindrome da adattamento neonatale associata all'esposizione a SRI in utero:

- Distress respiratorio neonatale(OR=2.20; 95% CI, 1.81-2.66), Tremori (OR=7.89; 95% CI, 3.33-18.73) e ricovero in NICU (OR=1.5; 95% CI, 1.4–1.5).
- Breve terapia di supporto per il neonato
- Aumento del rischio con benzodiazepine più trattamento con SSRI
-

Moses-Kolko et al, JAMA 293:2372-2382, 2005

Uso di antidepressivi in gravidanza e rischio di Disturbi del Neurosviluppo nei bambini

- Suarez EA, et al. JAMA Intern Med. 2022. PMID: 36190722
- GRUPPO ESPOSTO: prescrizione di antidepressivi 19 settimana di gravidanza - parto.
DISEGNO: Studio di coorte di banche dati assicurative pubbliche e private
- Bambini seguiti fino all'esito della diagnosi, disiscrizione, morte, fine dello studio(max 14 y)
- RISULTATO: Qualsiasi disturbo dello sviluppo neurologico, disturbo dello spettro autistico, ADHD, apprendimento, disturbi dello sviluppo, disturbo del linguaggio, disturbo dello sviluppo della coordinazione, disabilità intellettiva, disturbi comportamentali.
- RISULTATI: 145.702 gravidanze esposte ad antidepressivi e >3 milioni di gravidanze non esposte
- I risultati grezzi hanno suggerito un rischio 2 volte maggiore di disturbi dello sviluppo associati all'esposizione
- **CONCLUSIONI: Nessuna associazione osservata nelle analisi una volta considerati fattori confondenti.**
- Quando si confrontano i fratelli esposti agli antidepressivi e quelli non esposti, i rapporti di rischio erano tutti compresi tra 0,77 e 1,01, **nessuna associazione significativa!**

La sfida

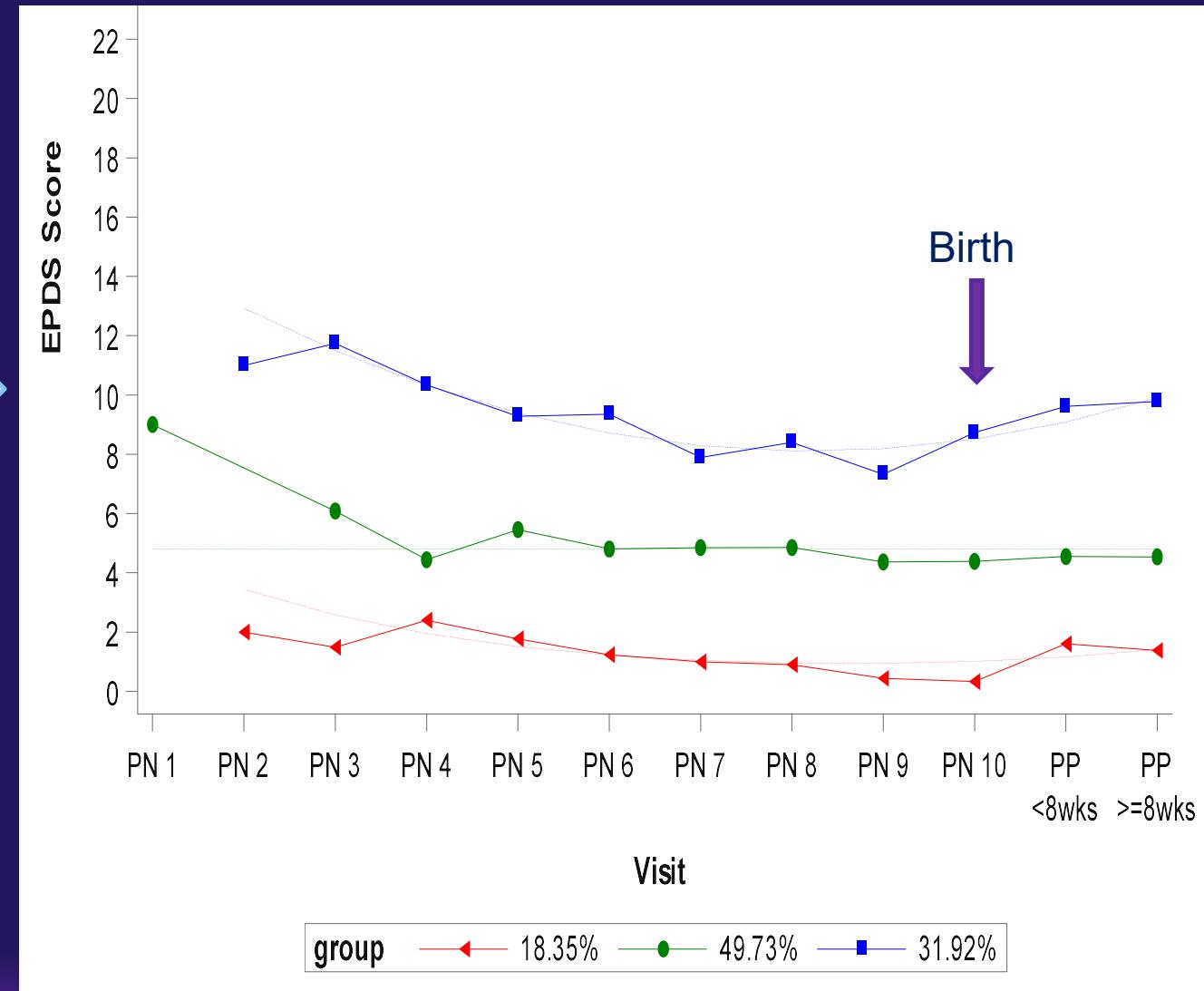
- L'esposizione sia agli antidepressivi che alle malattie psichiatriche influisce sullo sviluppo materno, fetale e infantile
- Includere variabili per definire **il beneficio del trattamento farmacologico**, non solo i rischi!
- Gli esiti materni e/o fetali (e quali?) sono migliori con il trattamento farmacologico a causa della riduzione dell'effetto della malattia?
- Per rispondere a questa domanda dobbiamo mettere a **punto strategie per ottimizzare il trattamento delle donne in gravidanza!**
- Dobbiamo ridurre al massimo il carico di malattia che giustifica l'uso del farmaco.

Donne trattate con antidepressivi in gravidanza davvero migliorano?

32% sono positivi sullo schermo -EPDS ~10



Mesches GA et al. Psychiatr Res Clin Pract. 2022 Mar 4;4(2):32-41. PMID: 36254188



Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum. Clinical Practice Guideline No. 5. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2023; 141:1262-88.

Dose media

Poiché la remissione non
è la dose iniziale!

Per esempio
massima dose di
sertralina per la
depressione è 200
mg/die

La dose deve essere
aumentata per ottenere
la remissione.

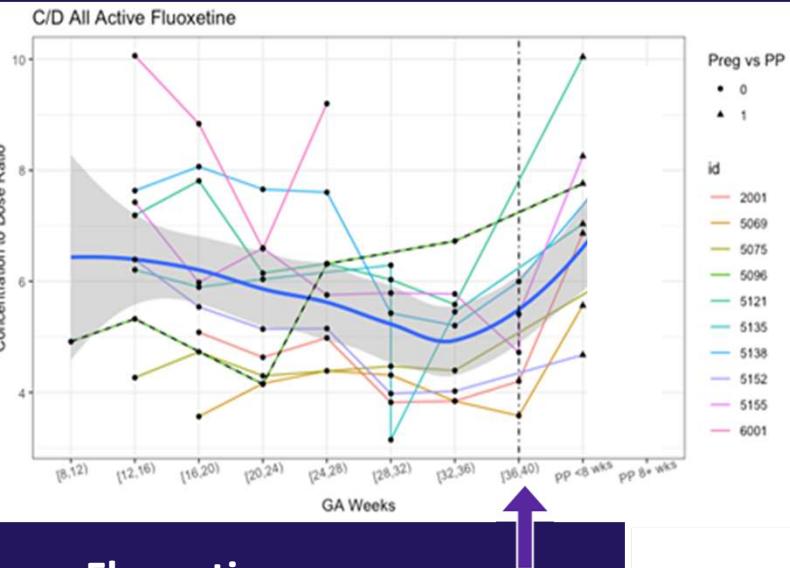
Utilizzare una misura per
valutare la risposta:
ripetere EPDS, PHQ9,
GAD7. Punteggi per
calcolare la dose per
remissione

- Untreated/inadequately treated illness is an exposure
- Use lowest effective doses
- Minimize switching of medications
- Monotherapy preferred, when possible

First-line Treatment Options for Mild, Moderate, or Severe Depression, Anxiety Disorder, and PTSD

Medication	sertraline*	fluoxetine	citalopram**	escitalopram**
Starting dose and timing	25 mg qAM (if sedating, change to qHS)	10 mg qAM	10 mg qAM	5 mg qAM
Initial increase after 4 days	↑ to 50 mg	↑ to 20 mg	↑ to 20 mg	↑ to 10 mg
Second increase after 7 more days	↑ to 100 mg			
Reassess Monthly (increase as needed until symptoms remit)	↑ by 50 mg	↑ by 20 mg	↑ by 10 mg	↑ by 10 mg
Therapeutic range***	50-200 mg	20-80 mg	20-40 mg	10-20 mg
Individualized approach to titration	Slower titration (e.g., every 10-14-days) is often needed for patients who are antidepressant naïve or with anxiety symptoms			

Declino delle concentrazioni di SSRI (dose-corretto) in gravidanza

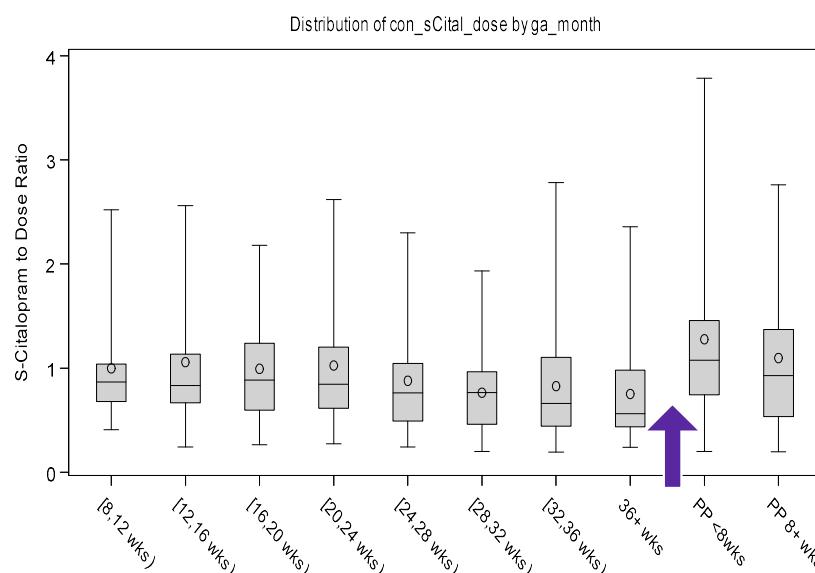
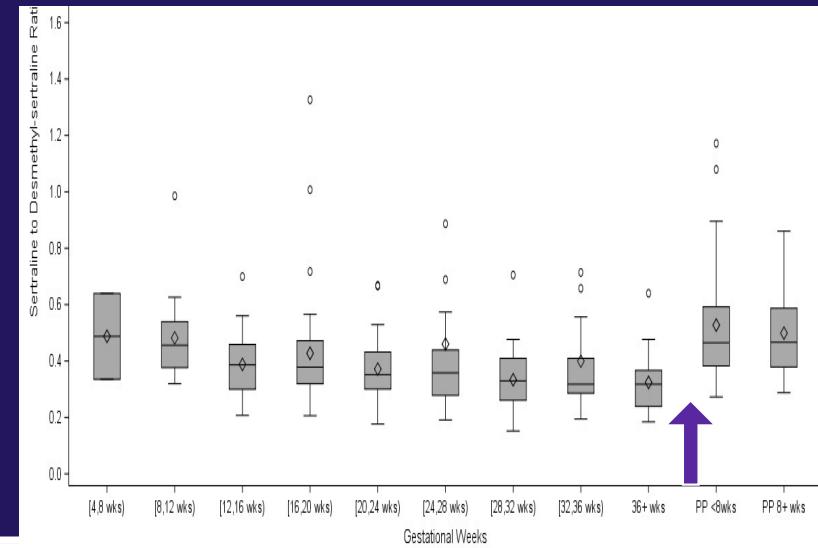


Fluoxetina
Concentrazione/Dose
Rapporti Declino del
25%

Wisner KL et al. J Clin Psychopharmacology 2024 44(2):100-106. PMID: 38421920.

Rapporti medi
concentrazione/dose di
S-citalopram Declino
del 26%

Stika CS et al, *Clin Pharmacol Ther.* 2025 Mar 18. PMID: 40099712



Rapporto medio
sertralina/DM-
Sertralina Declino
del 38%

Stika CS, Wisner KL et al. *J Clin Pharmacol Ther* 2022; 112:1280-1290. PMID: 36094046.

Diagnosi DSM nel periodo post-parto

Primary Diagnoses, N = 826		
	N	%
Depressive Disorders	566	68.5
Major Depression- Recurrent	368	65.0
Major Depression - Single Episode	146	25.8
Depressive Disorder NOS	38	6.7
Adjustment Disorder With Depressed Mood	11	1.9
Mood Disorder NOS	2	0.4
Dysthymic Disorder	1	0.2
Bipolar Disorders	187	22.6
Bipolar 2 Disorder	58	31.0
BPD1-Recent Episode Depressed	54	28.9
Bipolar Disorder NOS	35	18.7
BPD1-Recent Episode Mixed	32	17.1
BPD1-Single Manic Episode	7	3.7
Schizoaffective Disorder	1	0.5
Anxiety Disorders	46	5.6
Generalized Anxiety Disorder	24	52.2
Obsessive-Compulsive Disorder	8	17.4
Anxiety Disorder NOS	8	17.4
Adjustment Disorder With Anxiety	3	6.5
Panic Disorder Without Agoraphobia	1	2.2
Post-traumatic Stress Disorder	1	2.2
Specific Phobia	1	2.2
Substance Use Disorders	4	0.5
Substance-Induced Mood Disorder	1	25.0
Alcohol Abuse/Dependence	1	25.0
Opioid Abuse/Dependence	1	25.0
Polysubstance Dependence	1	25.0
Other Disorders	6	0.7
No Diagnosis	17	2.1

Disturbi dello spettro bipolare

Rischio più elevato di insorgenza o recidiva nel corso della vita delle donne.

Il disturbo bipolare comporta il più alto tasso di suicidio tra tutte le condizioni psichiatriche

Obiettivo: Distinguere la depressione unipolare da quella bipolare

- Lo screening per la depressione perinatale è in espansione
- L'episodio perinatale più comune è depressione/misto
- Il trattamento antidepressivo da solo rischia l'agitazione/ciclo rapido senza uno stabilizzatore dell'umore
- La psicosi postpartum è un'espressione del disturbo bipolare
- **Screening per il disturbo bipolare con MDQ** (Mood Disorders Questionnaire) www.dbsalliance.org/pdfs/MDQ.pdf
- Nuovo strumento, 6-item Rapid Mood Screener, non ancora studiato nella popolazione perinatale.
<https://www.rapidmoodscreener.com/>

Screening Disturbo Bipolare : Mood Disorders Questionnaire

Disturbo Bipolare 1 o Schizoaffettivo
cut-off di 6 :
--sensitività = 0.76
--specificità=0.86

Disturbo Bipolare 2
cut-off di 6:
--sensitività=0.55
--specificità=0.65

Clark CT et al. Does screening with the MDQ and EPDS improve identification of bipolar disorder in an obstetrical sample? Depression & Anxiety 32(7):518-26, 2015.

QUESTIONARIO PER I DISTURBI DELL'UMORE

Versione italiana a cura di Maria Carolina Hardoy, Mauro Giovanni Carta, PierLuigi Morosini.

Centro _____ Non compilare
Identificazione _____
c) Data | | | | | | | |
d. Età anni | | | | | | | |
e. Sesso ①maschio ②femmina

a) | | | |
b) | | | |

Istruzioni. Questo questionario serve per aiutarci a capire meglio i suoi problemi e a rispondere meglio ai suoi bisogni. Per favore risponda ad ogni domanda facendo un segno sul cerchio accanto alla risposta che più corrisponde alla sua opinione o situazione

1. C'È MAI STATO UN PERIODO DI TEMPO NEL QUALE NON SI È SENTITO COME IL SOLITO E...
- a. stava così bene che gli altri pensavano che fosse troppo su di giri e che rischiava di mettersi nei guai? ①Si ②No
b. era così irritabile che strillava alle persone o litigava facilmente? ①Si ②No
c. si sentiva molto più sicuro di sé del solito? ①Si ②No
d. dormiva molto meno del solito senza sentire la mancanza di sonno? ①Si ②No
e. parlava molto di più o molto più velocemente del solito? ①Si ②No
f. aveva pensieri che si succedevano velocemente nella sua mente o non riusciva a rallentare i suoi pensieri? ①Si ②No
g. era così facilmente distratto dalle altre cose da avere difficoltà a concentrarsi in quello che stava facendo? ①Si ②No
h. aveva molta più energia del solito? ①Si ②No
i. era molto più attivo o faceva molte più cose del solito? ①Si ②No
j. era molto più socievole o espansivo del solito, per esempio poteva telefonare agli amici nel cuore della notte? ①Si ②No
k. era molto più interessato al sesso del solito? ①Si ②No
l. faceva cose che di solito non fa e che altre persone potevano giudicare eccessive, stupide o rischiose? ①Si ②No
m. spendeva troppo tanto da mettere Lei o la sua famiglia nei guai? ①Si ②No

2. Se ha barrato più di una casella della colonna Si nelle domande precedenti risponda alle domande 3 e 4:
3. Molte di queste cose le sono successe mai nello stesso periodo di ①Si ②No tempo?
4. Quanto gravi erano i problemi (sul lavoro, in famiglia, legali, litigi, ecc.) causati dalle cose di cui stiamo parlando?
Per favore faccia un segno su un solo cerchio qui sotto
- ① Nessun problema ② Problemi lievi ③ Problemi medi ④ Problemi gravi
5. Qualcuno dei suoi parenti stretti (cioè figli, fratelli, sorelle, genitori, nonni, zie, zii) ha avuto un disturbo maniaco depressivo o bipolare?
6. Un medico o uno psicologo le ha mai detto che aveva un disturbo maniaco depressivo o bipolare? ①Si ②No

Linee guida pratiche APA per il trattamento del disturbo bipolare: farmaci di prima linea

Table 20. Medications for Acute Bipolar I Depression in Pregnancy.

Line of treatment	Medications	Efficacy level of evidence		Justification for placement
		Non-perinatal	Pregnancy	
First-line	Lamotrigine			Safety data reassuring; less efficacy data than quetiapine
	Quetiapine			Safety data reassuring, despite possible increased risk for gestational diabetes
Second-line	Lithium			Elevated risk for multiple adverse outcomes and complex to manage during pregnancy (see Lithium section)
	Olanzapine			Safety data in pregnancy reasonably reassuring despite risk for gestational diabetes higher than quetiapine, should switch long-term due to metabolic effects
Third-line	Carbamazepine			Less efficacy data than higher-ranked agents, increased risk for congenital malformations and Vitamin K deficiency
Not recommended	Valproic acid	n/a	n/a	Elevated risk for congenital malformations and child developmental delay
Insufficient data	Cariprazine, lurasidone			

Note. Not recommended = not recommended due to concerns about safety in pregnancy/lactation; insufficient data = insufficient data on safety in pregnancy/lactation; n/a = not applicable as safety concerns outweigh the efficacy evidence.

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments 2024 Clinical Practice Guideline for the Management of Perinatal Mood, Anxiety, and Related Disorders:
 Vigod SN et al. *Can J Psychiatry.* 2025 Feb 12. doi: 10.1177/07067437241303031. PMID: 39936923

Depressione perinatale difficile da trattare: nuovi farmaci o combinazioni?

- Nuovi farmaci: dati minimi
- Meta-analisi di RCT di combinazioni di farmaci vs. monoterapia (non perinatale): terapia combinata associata a migliori risultati del trattamento e tasso di abbandono dei pazienti simile (*Henler J et al, JAMA Psych 2022;79:300-312*)
- Combinazione di antagonisti degli autorecettori presinaptici α_2 - piu' efficaci – trattamento iniziale o depression resistente (TRD) (mirtazapine)
- Agonisti del recettore NMDA (esketamina nasale, ketamina, dextromethorphan/bupropione)
- Steroid neuroattivi : modulatori positivi del recettore GABA_A (zuranolone)

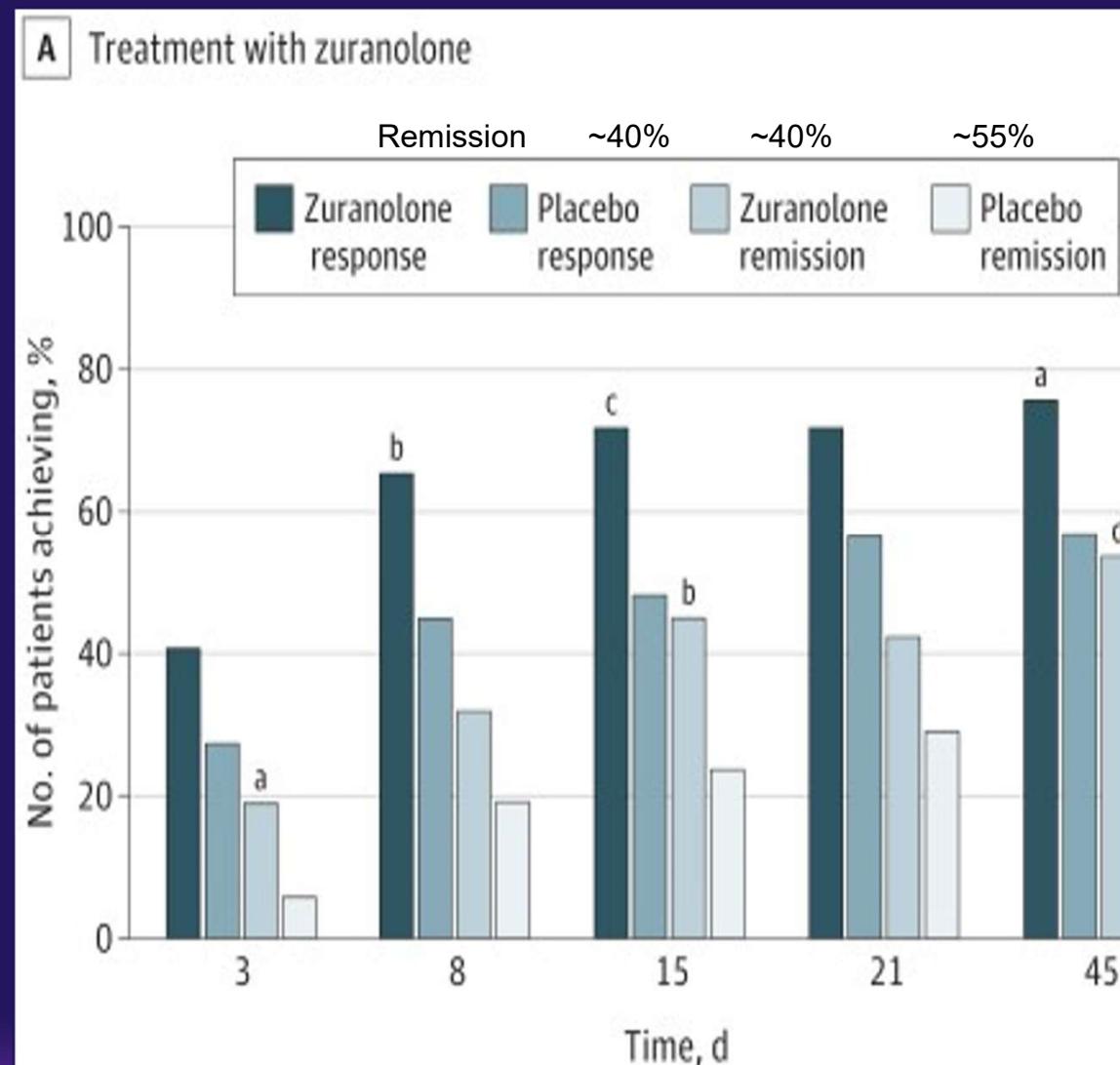
Nuovo farmaco per la depressione postpartum: Zuranolone

- Neurosteroid che potenzia la segnalazione del recettore GABA_A, sostanza controllata
- Depressione postpartum da moderata a grave
- Dose singola X 14 giorni
- Alla fine del trattamento: 70% di risposta, 45% di remissione
- Per la sertralina a 56 giorni: 56% di risposta, 46% di remissione.
- Questi sono RCT – generalizzabilità in contesti clinici?
- **Come possiamo identificare il farmaco che è efficace per un individuo piuttosto che sperimentare i farmaci fino a quando uno non funziona?**

Farmaco specifico per la depressione postpartum: Zuranolone

14 giorni di trattamento
con effetto prolungato

Deligiannidis KM, et al. Am J Psychiatry.
2023;180(9):668-675.
PMID: 37491938





Allattamento al seno e antidepressivi

- **Tutti gli antidepressivi sono accettabili per l'uso durante l'allattamento.**
- Monitoraggio pediatrico di routine per neonati a termine
- LACTMED <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
- I benefici dell'allattamento al seno sono innumerevoli e a lungo termine.
- www.cdc.gov/breastfeeding/promotion/calltoaction.htm
- Allattamento al seno (rapporto del Surgeon General; rischi eccessivi con il non allattamento al seno) www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK52680/



Il costo dei disturbi dell'umore e dell'ansia perinatali

- I PMAD sono costati 14 miliardi di dollari per la coorte di nascita del 2017 dal concepimento ai 5 anni dopo il parto.
- Il costo medio per diade madre-figlio era di circa 31.800 dollari.
- Le madri hanno sostenuto il 65% dei costi; i figli hanno sostenuto il 35%.
- I costi maggiori sono attribuibili alla ridotta produttività economica tra le madri affette, all'aumento delle nascite pretermine e all'aumento di altre spese per la salute materna.
- *Luca DL et al, Financial Toll of Untreated PMADs Among 2017 Births in the United States. Am J Public Health. 2020;110:888-896. PMID: 32298167*

La Salute mentale
è fondamentale per
la Salute

