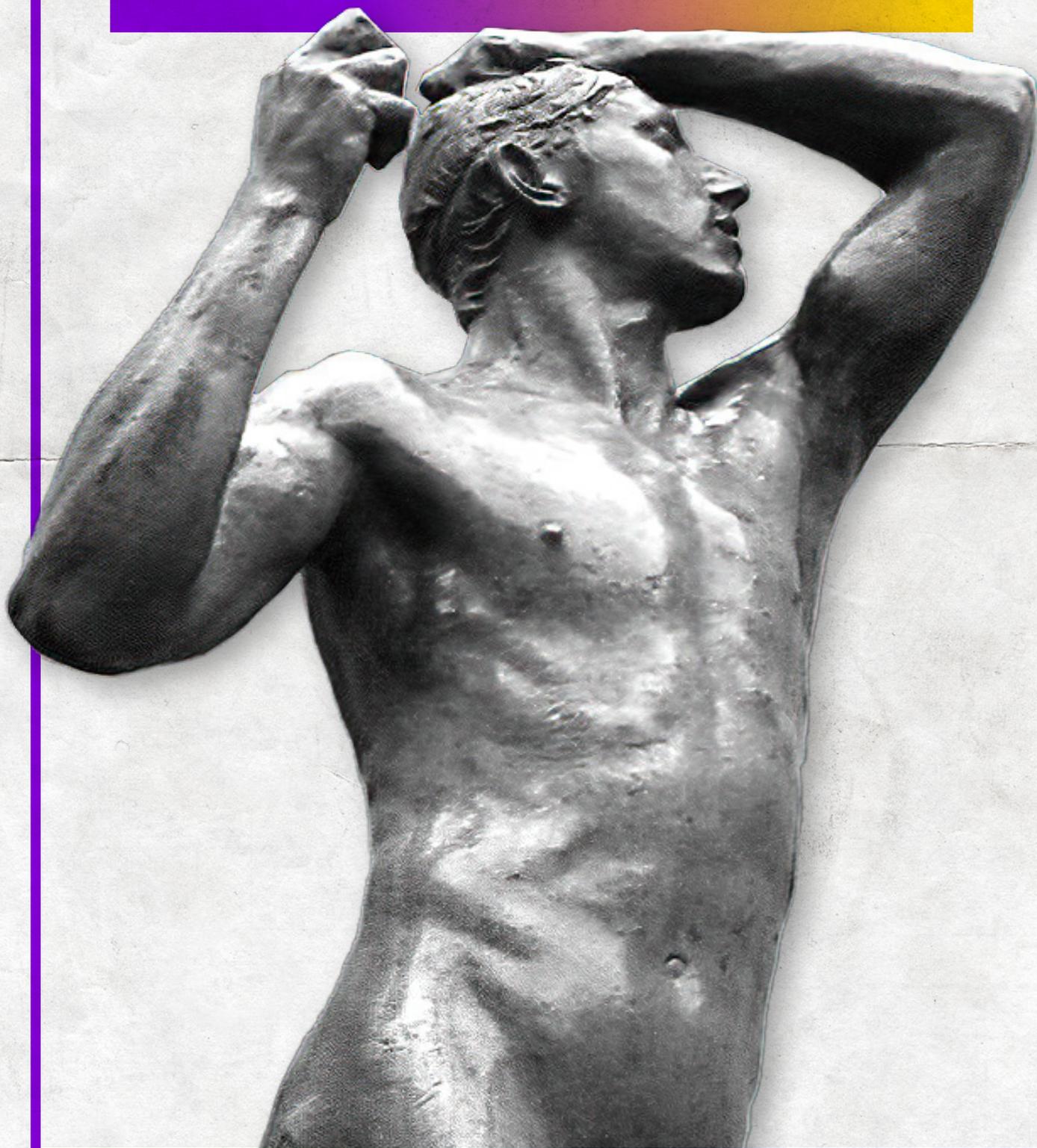




PSICHIATRIA OGGI

Fatti e opinioni dalla Lombardia

Organo della Sezione Regionale Lombarda della Società Italiana di Psichiatria (SIP-Lo)



Utilizzo di Esketamina nel trattamento della Depressione Resistente: dati preliminari sull'esperienza del Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze ASST LODI.

Pinto M., Arienti V., Ferrari M., Magnani G., Marasco M., Vercesi M., Saenz M. e Cerveri G.

INTRODUZIONE

Il disturbo depressivo maggiore è una delle principali cause di disabilità nel mondo, con una prevalenza del 5% (OMS, 2017) ed un impatto economico molto rilevante. Nel nostro Paese la depressione, che in tutte le sue forme, colpisce più di 3 milioni di pazienti (di cui circa 2 milioni sono donne), ha un costo sociale complessivamente pari a 4 miliardi di euro l'anno. A questi costi si aggiungono quelli legati ai caregiver, tenendo conto che per ogni paziente sono coinvolti almeno 2-3 familiari (Fisher et al., 2023).

Benché i trattamenti farmacologici più utilizzati (SSRI, SNRI) abbiano in genere buoni risultati in termini di tollerabilità ed efficacia, circa il 30% dei pazienti affetti da Depressione Maggiore non risponde alle terapie (Depressione Resistente al Trattamento) (Cristancho et al., 2024)

Nel 2019 la statunitense Food and Drug Administration (FDA), e, dal 2021, anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno approvato l'utilizzo di Esketamina spray nasale in combinazione con un antidepressivo orale per il trattamento della depressione negli adulti che non hanno tratto beneficio da altri trattamenti farmacologici.

Esketamina (enantiomero S di ketamina racemica) è un antagonista non selettivo e non competitivo del recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), recettore ionotropico glutammatergico. Attraverso l'antagonismo del recettore NMDA esketamina produce un aumento transitorio del rilascio di glutammato, con conseguente aumento della

stimolazione del recettore dell'acido α -amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolepropionico (AMPA) e del segnale neurotrofico. L'effetto finale è il ripristino della funzione sinaptica nelle regioni cerebrali coinvolte nella regolazione di umore e comportamento emotivo. Il ripristino della neurotrasmissione dopaminergica nelle regioni cerebrali coinvolte nel meccanismo di motivazione e ricompensa, e la ridotta stimolazione delle regioni cerebrali coinvolte nell'anedonia potrebbero contribuire alla risposta rapida (nell'arco di ore/giorni) (Di Vincenzo et al., 2024).

OBIETTIVI

All'interno dell'ASST di Lodi è stato iniziato uno studio open label sull'utilizzo di Esketamina intranasale nella terapia delle depressioni resistenti al trattamento, con l'obiettivo primario di verificarne efficacia e tollerabilità in base alla risposta clinica.

MATERIALI E METODI

Disegno dello studio

La fase di induzione prevede la somministrazione di Esketamina 2 volte a settimana per 4 settimane al dosaggio di 56 mg (2 puff da 28 mg) per i pazienti fino a 65 anni, di 28 mg per i pazienti over 65. La fase di mantenimento comporta la somministrazione di 56mg o 84mg una volta a settimana per 4 settimane, per poi proseguire con 56mg o 84mg una volta a settimana oppure ogni 2 settimane per 6 mesi dall'inizio della risposta clinica.

Le somministrazioni si sono svolte nell'infermeria dei CPS previa rilevazione della pressione arteriosa e frequenza cardiaca; l'osservazione clinica è stata svolta da personale infermieristico e, laddove possibile, medico, con controlli dei parametri a 20-40-60 minuti.

Partecipanti e criteri di inclusione/esclusione

Il reclutamento dei pazienti è avvenuto attraverso la segnalazione dei singoli casi candidabili allo psichiatra referente da parte dei curanti del CPS; per l'inclusione nel progetto ci si è basati su criteri di inclusione riguardanti età (18-65)

e diagnosi di Disturbo Depressivo Maggiore, con attuale Episodio moderato-grave (punteggi > 18 alla HAM-D; > 25 alla BDI; > 5 alla PSQI) in assenza di risposta clinica soddisfacente al trattamento con almeno due antidepressivi diversi, assunti regolarmente a dosaggi e per tempi adeguati; sono stati esclusi pazienti con gravi patologie cardio-vascolari ed epatiche e con comorbidità psichiatriche quali abuso attuale di sostanze, spettro della schizofrenia. Il reclutamento dei pazienti si è svolto attraverso un colloquio clinico con lo psichiatra referente, nel corso del quale è stata fatta una raccolta anamnestica personale e farmacologica e sono state illustrate le caratteristiche del farmaco, inclusi i possibili effetti collaterali, basandosi sulla scheda tecnica. Sono state inoltre spiegate modalità e frequenza di somministrazione con relative raccomandazioni (ad es non utilizzare veicoli nel giorno della somministrazione).

Misure di outcome

Oltre ad una valutazione clinica di tipo qualitativo, al fine di valutare l'efficacia del farmaco lo studio comprendeva l'utilizzo di scale autosomministrate per valutare i sintomi depressivi, l'insonnia, la qualità di vita percepita. Tali scale sono state somministrate a T₀, e dopo una, due, quattro e otto settimane dall'inizio del trattamento. Ad ognuno dei time-point i questionari venivano compilati dal paziente prima della somministrazione intranasale del farmaco.

Per la valutazione della tollerabilità, dopo ogni seduta, veniva inoltre compilata insieme al paziente una checklist dei possibili effetti collaterali (dissociazione, ansia, euforia o irritabilità, confusione/derealizzazione, alterata percezione del tempo, vertigini, parestesie, sonnolenza/sedazione, tachicardia e ipertensione, pollachiuria e urgenza minzionale).

RISULTATI

Di 9 pazienti segnalati dagli psichiatri curanti per il reclutamento, due sono stati esclusi per abusi etilici in atto; due non hanno accettato di partecipare al trattamento

per ragioni lavorative (impossibilità di assentarsi due giorni a settimana nelle prime quattro settimane della fase di induzione); uno ha iniziato le somministrazioni durante il ricovero in SPDC, ma il trattamento è stato sospeso per un dubbio viraggio maniacale del timismo con l'instaurarsi di confusione e affaccendamento (a fronte di valori pressori ben controllati con amlodipina). Allo stato attuale quindi i pazienti che hanno completato la fase di induzione e sono in terapia di mantenimento con Esketamina sono 4 (2 del CPS di Lodi e 2 del CPS di Casalpusterlengo), di età compresa tra i 44 e i 55 anni. Per quanto riguarda le comorbidità psichiatriche, due pazienti presentano disturbo di personalità misto/non specificato, e un paziente un disturbo d'ansia.

Per uno dei due pazienti con disturbo di personalità sono però disponibili i dati solo fino a T₁.

Nell'ultima fase di trattamento due pazienti hanno mantenuto il dosaggio di 56 mg ogni 2 settimane, mentre a 2 pazienti il dosaggio è stato aumentato a 84mg ogni 2 settimane.

Dal punto di vista della compliance, è stata riscontrata una buona adesione al trattamento da parte dei pazienti, che si sono sempre presentati puntuali alle sedute concordate, rispettando le raccomandazioni legate, ad es, al non utilizzo di veicoli e al non mangiare/bere prima della seduta. Tutti i pazienti coinvolti nel trattamento, inoltre, hanno preferito iniziare l'induzione in ambulatorio, piuttosto che effettuare un breve ricovero in SPDC (proposto per un più stretto monitoraggio di eventuali effetti avversi). Un ruolo importante nella rassicurazione dei pazienti lo ha avuto sicuramente l'assistenza infermieristica durante le sedute di trattamento, soprattutto nelle fasi iniziali: i pazienti hanno riferito di sentirsi tranquillizzati dalla presenza dell'infermiere (e dove possibile del medico) per il monitoraggio dello stato di benessere e dell'eventuale insorgenza di effetti collaterali.

Dal punto di vista clinico-sintomatologico, i pazienti sottoposti a trattamento con Esketamina intranasale in aggiunta ad un antidepressivo orale hanno riferito un

soggettivo miglioramento dell'ansia già dopo le prime somministrazioni; la mimica è apparsa più mobile e vivace, e, in particolar modo in una paziente, si è assistito ad un evidente miglioramento nella cura di sé e del proprio aspetto, che prima appariva più trascurato.

Nel complesso le social skills, pur in misura differente nei vari casi, sono migliorate, con una riferita maggior spinta ed iniziativa personale verso le interazioni sociali, sia in ambito lavorativo che extra-lavorativo, con riferita (anche dai caregivers) minor tendenza al ritiro e all'isolamento.

Tali miglioramenti sono diventati più evidenti soprattutto verso la fine della fase di induzione (prime 4 settimane) e l'inizio della fase di mantenimento; ciò è verificabile anche dagli esiti delle scale autosomministrate: per quanto riguarda i sintomi depressivi si è verificata una riduzione dei punteggi alla scala Hamilton maggiore del 25% in 2 casi su 4. Gli altri 2 pazienti hanno avuto una riduzione di un solo punto (va però sottolineato che per uno di questi i dati sono disponibili solo fino a T1).

Gli stessi due pazienti che hanno avuto un miglioramento più netto dei sintomi depressivi, hanno visto una riduzione maggiore del 25% anche dei sintomi ansiosi (punteggi scala Beck), e un trend di miglioramento della qualità del sonno (riduzione dei punteggi alla scala Pittsburgh).

Infine, rispetto alla percezione della qualità di vita, 3 pazienti su 4 hanno riscontrato un lieve miglioramento in almeno uno dei 5 domini della scala WHO-QOL.

Per quanto riguardagli effetti avversi osservati e riportati dai pazienti, nella nostra casistica si sono verificati episodi di lieve dissociazione, descritta prevalentemente come alterata percezione del tempo dopo le prime due somministrazioni di Esketamina (3 pazienti su 4). Due pazienti hanno riportato sensazione di capogiro/vertigine a T1 e T2; in un caso è stata riscontrata urgenza minzionale durante il periodo di osservazione dopo le somministrazioni; in un caso parestesie agli arti per le prime 4 settimane. Ad eccezione dell'urgenza minzionale, tali effetti sono scemati a partire dalla terza settimana di trattamento.

Si è verificato un unico ma significativo caso di ipotensione (valori pressori 80/45 mmHg), riscontrato prima di procedere con la somministrazione dopo la nona settimana di trattamento. In tale situazione è stata precauzionalmente rimandata la somministrazione (data assenza, in scheda tecnica, di dati relativi a eventuale rischio ipotensivo) di due settimane.

CONCLUSIONI

Nella nostra esperienza è stata osservata, in conclusione, una risposta al trattamento con esketamina in aggiunta all'assunzione dell'antidepressivo orale per due dei 4 pazienti affetti da depressione resistente. Il grado di miglioramento percepito dai pazienti, come emerge dagli scoring delle scale autosomministrate, è stato probabilmente influenzato dalle comorbidità psichiatriche. Infatti, 3 pazienti su 4 presentavano tratti personologici disfunzionali. Il miglioramento più evidente è stato riscontrato per la paziente che non presentava comorbidità psichiatriche significative, in accordo con diversi dati di letteratura (Dvorak et al 2024). Le circostanze ambientali/relazionali hanno infatti influenzato il grado di benessere soggettivo riportato dai pazienti nella compilazione dei questionari.

Non sono state riscontrate gravi e marcate collaterali cardio-vascolari o internistiche di sorta, cosa che suggerisce di fatto una buona tollerabilità della molecola.

Risulta interessante in questa raccolta di dati assolutamente preliminari la possibilità di realizzare trattamenti specifici per la depressione resistente nel contesto di un servizio territoriale diffuso come i Centri Psicosociali. Tale aspetto risulta di cruciale importanza al fine di poter aumentare l'accessibilità a trattamenti specifici per la Depressione Resistente che, soprattutto in un ambito territoriale così esteso, come quello della provincia di Lodi, renderebbe difficoltosa l'erogazione del trattamento in modo continuativo tramite servizi specialistici di terzo livello distanti dalla residenza dei pazienti.

Altro aspetto significativo di questo tipo di attività è stata la sfida organizzativa e formativa posta ai servizi

ambulatoriali territoriali. Attivare tale servizio ha reso infatti necessario identificare spazi adeguati e confortevoli per il monitoraggio dei pazienti, ha spinto ad un'attività formativa formale ed informale rivolta al personale medico ed infermieristico finalizzata all'acquisizione delle necessarie skills per gestire questa nuova strategia trattamentale in un contesto organizzativo spesso poco incline ai cambiamenti.

AFFERENZA DEGLI AUTORI

Dipartimento di Salute Mentale e Dipendenze ASST di Lodi

CORRISPONDENZA

marianna.pinto@asst-lodi.it

BIBLIOGRAFIA

1. Cristancho M, Fava M, Ingelfinger J, Nikayin S, Sanacora G. *Depression - Advanced Treatments for Treatment-Resistant Depression*. N Engl J Med. 2024 May 30;390(20):e44.
2. Di Vincenzo M, Martiadis V, Della Rocca B, Arsenio E, D'Arpa A, Volpicelli A, Luciano M, Sampogna G, Fiorillo A. *Facts and myths about use of esketamine for treatment-resistant depression: a narrative clinical review*. Front Psychiatry. 2024 May 15;15:1394787.
3. Dvorak L, Bloemhof-Bris E, Shelef A, Halperin D, Wexler G, Talmon O, Feffer K. *Efficacy of Esketamine among patients with treatment resistant depression in a 'real world' health-care setting in Israel*. J Psychiatr Res. 2024 Jun;174:66-72.
4. Fischer F, Zocholl D, Rauch G, Levis B, Benedetti A, Thombs B, Rose M, Kostoulas P. *Prevalence estimates of major depressive disorder in 27 European countries from the European Health Interview Survey: accounting for imperfect diagnostic accuracy of the PHQ-8*. BMJ Ment Health. 2023 Feb;26(1):e300675.

COME SI COLLABORA A PSICHIATRIA OGGI

Tutti i Soci e i Colleghi interessati possono collaborare alla redazione del periodico, nelle diverse sezioni in cui esso si articola.

Per dare alla rivista la massima ricchezza di contenuti, è opportuno, per chi lo desidera, concordare con la Redazione i contenuti di lavori di particolare rilevanza inviando comunicazione al Direttore o la segreteria di redazione, specificando nome cognome e numero di telefono, all'indirizzo redazione@psichiatriaoggi.it

NORME EDITORIALI

Lunghezza articoli: da 5 a 15 cartelle compresa bibliografia e figure.

Cartella: Interlinea singola carattere 12, spaziatura 2 cm sopra e sotto 2,5 cm sin/dx.

Ogni articolo deve contenere nell'ordine:

- Titolo
- Cognome e Nome di tutti gli autori (c.vo, preceduto da di e seguito da asterischi)
- Testo della ricerca
- Affiliazione di tutti gli autori
- Indirizzo email per corrispondenza da riportare nella rivista
- Eventuali figure tabelle e grafici devono trovare specifico riferimento nel testo
- Ringraziamenti ed eventuali finanziamenti ricevuti per la realizzazione della ricerca
- Bibliografia: inserire solo i riferimenti bibliografici essenziali: massimo 25 titoli, numerati, disposti secondo ordine di citazione nel testo, se citati secondo le norme dell'INDEX medico, esempio:
 1. Cummings J.L., Benson D.F., *Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic clinical features.* J Am Geriatr Soc., 1986; 34: 12-19.

Nel testo l'indicazione bibliografica dovrà essere riportata indicando tra parentesi il cognome del primo autore e l'anno di pubblicazione, ad esempio (Cummings, 1986).

I lavori vanno inviati all'indirizzo e-mail redazione@psichiatriaoggi.it in formato .doc o .odt. Nella mail dovrà essere indicato nome e cognome dell'autore che effettuerà la corrispondenza ed un suo recapito telefonico. Nella stesura del testo si chiede di evitare: rientri prima riga paragrafo, tabulazioni per allineamenti, più di uno spazio tra una parola e l'altra, a capo manuale salvo inizio nuovo paragrafo e qualunque operazione che trascenda la pura battitura del testo.



SIP-Lo

Sezione Regionale Lombardia
della Società Italiana di Psichiatria

Presidenti:

Mauro Percudani e Massimo Clerici

Segretario:

Carlo Fraticelli

Vice-Segretario:

Giovanni Migliarese

Tesoriere:

Gianluigi Tomaselli

Consiglieri eletti:

Mario Ballantini
Franco Spinogatti
Gianmarco Giobbio
Luisa Aroasio
Carla Morganti
Federico Durbano
Alessandro Grecchi
Camilla Callegari
Antonio Magnani
Laura Novel
Pasquale Campajola
Giancarlo Belloni
Marco Toscano
Antonio Amatulli
Caterina Viganò

RAPPRESENTANTI

Sezione "Giovani Psichiatri":

Francesco Bartoli
Giacomo D'Este
Filippo Dragona
Claudia Palumbo
Lorenzo Mosca
Matteo Rocchetti

Membri di diritto:

Claudio Mencacci
Giancarlo Cerveri
Emi Bondi
Pierluigi Politi
Emilio Sacchetti

Consiglieri Permanenti:

Alberto Giannelli
Simone Vender
Antonio Vita
Giuseppe Biffi
Massimo Rabboni