

RELAZIONE FINE II ANNO DOTTORATO IN MEDICINA MOLECOLARE (XXI Ciclo)

Dott. Francesco Taranto
Attività scientifica svolta nel 2° anno di Dottorato

Ketamina e trattamento dei disturbi psichiatrici: aspetti terapeutici nella Depressione Resistente e nel Disturbo Bipolare e prospettive di utilizzo nel DOC e nei Disturbi d'Ansia e Stressor-related

• INTRODUZIONE

La Ketamina rappresenta uno dei più noti e diffusi antagonisti non-competitivi del recettore N-Metil-D-Aspartato del Glutammato ed è ampiamente utilizzata in ambito anestetico e nella gestione del dolore in quanto dotata di caratteristiche, quali ad esempio la notevole rapidità di azione o la ampia varietà di vie di somministrazione (intravenosa, intranasale, sublinguale, etc.), che ne consentono un duttile ed efficace impiego clinico (Tawfic, 2013).

Partendo dalla necessità di individuare un nuovo approccio terapeutico per la cura della Depressione Maggiore e degli Episodi Depressivi nel Disturbo Bipolare (gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della ricaptazione della serotonina-norepinefrina attualmente in uso presentano evidenti limitazioni in termini di efficacia e rapidità d'azione) ed in considerazione dei primi promettenti risultati che ipotizzavano un ruolo determinante dei percorsi glutammatergici nel trattamento dei Disturbi dell'Umore (Berman et al., 2000), la Ketamina è stata utilizzata in un numero crescente di trial clinici ed ha evidenziato una rapida e duratura efficacia antidepressiva, anche quando somministrata in singole dosi subanestetiche (Xu et al., 2016; Lally et al., 2014).

Nella letteratura scientifica internazionale sono oramai diversi gli studi sulla Depressione che evidenziano l'efficacia dei nuovi trattamenti basati sull'utilizzo di antagonisti del recettore NMDA ed, inoltre, recentemente si è ipotizzato che la Ketamina possa rappresentare una nuova prospettiva di trattamento anche per altre patologie psichiatriche quali ad esempio il Disturbo Ossessivo-Compulsivo ed il Disturbo Post-Traumatico da Stress (Newport et al., 2015; Rodriguez et al., 2013; Feder et al., 2014).

• METODICHE UTILIZZATE e RISULTATI OTTENUTI

In collaborazione con la U.O.C. della Psichiatria Universitaria di Siena, stiamo conducendo uno studio di efficacia e sicurezza dell'utilizzo di Ketamina intranasale in una batteria di soggetti con diagnosi di Depressione Resistente al Trattamento. Dopo adeguato screening, ai pazienti arruolati vengono somministrati test specifici atti a valutare la sintomatologia depressiva e le eventuali variazioni cliniche dall'inizio del trattamento. Si esplorano, inoltre, una serie di biomarkers tra cui il BDNF ed i fattori di crescita e di infiammazione alla ricerca di correlazioni tra questi marcatori, la patologia e la risposta al trattamento effettuato.

Al momento il farmaco è stato somministrato ad 11 pazienti (di cui 8 di sesso maschile; età media 53 anni). Di questi, 6 hanno ultimato la fase di induzione (esketamina somministrata 2 volte a settimana) e 3 sono passati alle fasi di ottimizzazione e mantenimento (esketamina 1 volta a settimana o ogni 2 settimane); 2 pazienti hanno abbandonato lo studio clinico. Dai risultati preliminari si evince una significativa risposta in termini di miglioramento sintomatologico in più del 70% dei soggetti dei casi (8 soggetti). Per quanto concerne la tollerabilità, si segnalano leggeri

rialzi pressori (in media 15-20 punti) in meno del 40% dei soggetti e fenomeni dissociativi di lieve entità, già ampiamente riportati in letteratura.

Contestualmente stiamo effettuando una ricerca sistematica della letteratura internazionale al fine di valutare i dati fin qui ottenuti riguardanti l'efficacia e la tollerabilità dell'utilizzo di Ketamina nei pazienti affetti da Depressione Resistente al Trattamento e negli Episodi Depressivi del Disturbo Bipolare ed, inoltre, abbiamo avviato una nuova ricerca riguardante gli studi clinici sull'impiego e l'efficacia di Ketamina in altre patologie psichiatriche: nello specifico stiamo studiando la possibilità che tale antagonista recettoriale dell'NMDA svolga una azione terapeutica nei confronti di diffusi disturbi clinici quali il Disturbo Ossessivo-Compulsivo, i Disturbi d'Ansia e quello da Stress Post-traumatico.

• **BIBLIOGRAFIA PARZIALE**

Berman et al. *Antidepressant effects of ketamine in depressed patients*. Biol Psychiatry 47, 351–354; 2000.

Feder et al. *Efficacy of Intravenous Ketamine for Treatment of Chronic Posttraumatic Stress Disorder: a Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry 71 (6), 681-8; 2014.

Lally et al. *Anti-anhedonic effect of ketamine and its neural correlates in treatment-resistant bipolar depression*. Translational Psychiatry 4, e469; 2014.

Newport et al. *Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression*. American Journal of Psychiatry 172, 950-956; 2015.

Rodriguez et al. *Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept*. Neuropsychopharmacology 38 (12), 2475-83; 2013.

Tawfic Q.A. *A review of the use of ketamine in pain management*. Journal of Opioid Management 9 (5), 379-88; 2013.

Xu et al. *Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis*. The international journal of neuropsychopharmacology 20, 19 (4); 2016.

Dott. Francesco Taranto
Dottorando in Medicina Molecolare

Prof. Andrea Fagiolini
Docente del Dottorato in Medicina
Molecolare e Tutor dello studente