



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

TRASLAZIONALE

Scuola di Medicina

**Corso di Laurea Magistrale a ciclo unico in Medicina e Chirurgia**

Tesi di Laurea

**ESKETAMINA NELLA GESTIONE DELLA DEPRESSIONE BIPOLARE E  
POTENZIALE RUOLO NELLA PREVENZIONE DEL SUICIDIO NEGLI  
ISTITUTI PENITENZIARI**

Relatore: Chiar.mo Prof. Donato COLANGELO

Candidato: Domenico SERGI

Matricola: 20020168

Anno accademico: 2023/2024

## **ABSTRACT**

Il disturbo bipolare o psicosi maniaco-depressiva è una patologia che porta all'alterazione dell'umore, alternando fasi depressive a fasi euforiche. È un disturbo poco diffuso nella popolazione che si caratterizza per una forte connotazione familiare ed ambientale. L'organizzazione mondiale della Sanità (OMS) valuta questa patologia come uno dei disturbi psichiatrici più invalidanti e che più impatta sulla vita del paziente. La sintomatologia clinica può essere gestita con un'ampia gamma di farmaci che sono stati introdotti in epoca recente. Lo scopo di questa tesi è stato quello di valutare, attraverso una revisione bibliografica, l'efficacia delle nuove terapie in uso nella gestione del paziente bipolare, in particolare quelle che agiscono mediante la modulazione del sistema glutammatergico e i possibili impieghi anche su pazienti particolari, come quelli detenuti nei penitenziari affetti da disturbo bipolare. I risultati che sono stati ottenuti mediante l'analisi bibliografica dimostrano che, nonostante i numerosi studi, ad oggi, siano ancora sconosciuti i meccanismi eziopatogenetici alla base della patologia. La letteratura relativa al ruolo dei recettori glutammatergici, in particolare quelli ionotropici, ha permesso di dimostrare un chiaro ruolo nella patologia a causa dei loro legami con i meccanismi di eccito/neurodegenerazione. Un nuovo farmaco, la S-ketamina o esketamina, si è dimostrato in numerosi studi clinici controllati in grado di indurre azioni antidepressive rapide e prolungate ed un possibile ruolo nella rigenerazione neuronale e nella riduzione dell'ideazione suicidaria. Inoltre, la S-ketamina, anche in combinazione con la terapia tradizionale, sembra offrire una copertura anche per i pazienti resistenti alle terapie tradizionali. I risultati della nostra revisione offrono una visione approfondita dei problemi legati alla salute mentale nei penitenziari italiani ed offrono spunti per una gestione farmacologica di situazioni psichiatriche specifiche, anche mediante l'utilizzo di modulatori del sistema glutammatergico. La letteratura fa emergere come esistano implicazioni etiche, legali e pratiche associate alla gestione farmacologica del paziente bipolare in strutture di contenimento e che vi sia la necessità di coinvolgere esperti e organizzazioni competenti per affrontare in modo adeguato queste problematiche.

## INDICE

<b>1.INTRODUZIONE</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>1.1 Generalità</b> .....	<b>- 3 -</b>
<b>1.2 Epidemiologia</b> .....	<b>- 4 -</b>
<b>1.3 Eziopatogenesi del disturbo bipolare</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>1.4 Tipi di Disturbo bipolare e diagnosi</b> .....	<b>- 7 -</b>
<b>1.5 Trattamento Farmacologico</b> .....	<b>- 8 -</b>
<b>1.5.1 Stabilizzatori dell'umore</b> .....	<b>- 9 -</b>
<b>1.5.2 Gli Anticonvulsivanti</b> .....	<b>- 11 -</b>
<b>1.5.3 Gli Antidepressivi</b> .....	<b>- 13 -</b>
<b>1.6 Patogenesi del suicidio</b> .....	<b>- 14 -</b>
<b>2. OBIETTIVI DEL LAVORO</b> .....	<b>- 17 -</b>
<b>3.MATERIALI E METODI</b> .....	<b>- 17 -</b>
<b>4.RISULTATI</b> .....	<b>- 20 -</b>
<b>4.1 Meccanismi Neuroendocrini e Trascrizionali associati alla esketamina</b> .....	<b>- 20 -</b>
<b>4.2 Il disturbo bipolare e l'influenza sulle strutture encefaliche</b> .....	<b>- 24 -</b>
<b>4.3 Esketamina e le sue caratteristiche farmacologiche</b> .....	<b>- 26 -</b>
<b>4.3.1 Gli studi a breve termine</b> .....	<b>- 30 -</b>
<b>4.3.2 Gli studi a lungo termine</b> .....	<b>- 34 -</b>
<b>4.3.3 Trattamento acuto di breve termine dell'emergenza psichiatrica con esketamina nasale</b> .....	<b>- 36 -</b>
<b>4.4 Efficacia della esketamina sull'ideazione suicidaria</b> .....	<b>- 38 -</b>
<b>4.5 Esketamina e trattamento nel disturbo bipolare</b> .....	<b>- 46 -</b>
<b>4.6 La problematica dei suicidi negli istituti penitenziari</b> .....	<b>- 48 -</b>
<b>5. DISCUSSIONE</b> .....	<b>- 54 -</b>
<b>6. CONCLUSIONI</b> .....	<b>- 58 -</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>- 60 -</b>

# **1.INTRODUZIONE**

## **1.1 Generalità**

Il disturbo bipolare o malattia maniaco-depressiva è un disturbo psichiatrico complesso che, senza un trattamento adeguato, è invalidante e si caratterizza dall'alternanza di episodi maniacali/ipomaniacali e depressivi.

Il disturbo bipolare occupa uno dei primi posti tra i disturbi mentali ereditari e ha un decorso cronico che, in assenza di un trattamento iniziato in età precoce ed effettuato in modo adeguato, porta a gravi disabilità fisiche e a morte prematura (morbo di Parkinson, suicidio, malattie cardiovascolari).

Il Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (DSM-V) distingue due categorie di disturbi dell'umore, e di conseguenza, della sfera affettiva (American Psychiatric Association, DSM-V, 2022).

## **DISTURBI UNIPOLARI**

- **Disturbo da Deregolazione dell'umore dirompente (<18 Anni)**
- **Disturbo Depressivo Maggiore (Depressione endogena)**
- **Disturbo Depressivo Persistente (Distimia)**
- **Disturbo Disforico Premestruale**
- **Disturbo Depressivo:**
  - o Indotto da Sostanze/Farmaci
  - o Dovuto ad un'altra condizione medica

Questi disturbi costituiscono circa l'85% dei casi.

## **DISTURBI BIPOLARI**

- **Disturbo Bipolare (Psicosi Maniaco-Depressiva):**
  - o Tipo I
  - o Tipo II
  - o Indotto da Sostanze/Farmaci
  - o Dovuto a un'altra Condizione Medica
  
- **Disturbo Ciclotimico**

Questi disturbi rappresentano circa il 15% dei disturbi dell'umore (Humphrey R. *et al.*, 2016).

### **1.2 Epidemiologia**

Il disturbo bipolare ha un'incidenza nella popolazione mondiale tra l'1 e il 2% (Figura 1). Il disturbo bipolare di tipo I colpisce in egual modo sia gli uomini che le donne, mentre il disturbo bipolare di tipo II è più comune nel sesso femminile. In genere il primo episodio si verifica dopo la maggiore età, tra i 18 e i 30 anni, per poi ripresentarsi nel corso dell'arco della vita. L'età media di esordio del disturbo bipolare è 20 anni (Murru *et al.*, 2011).

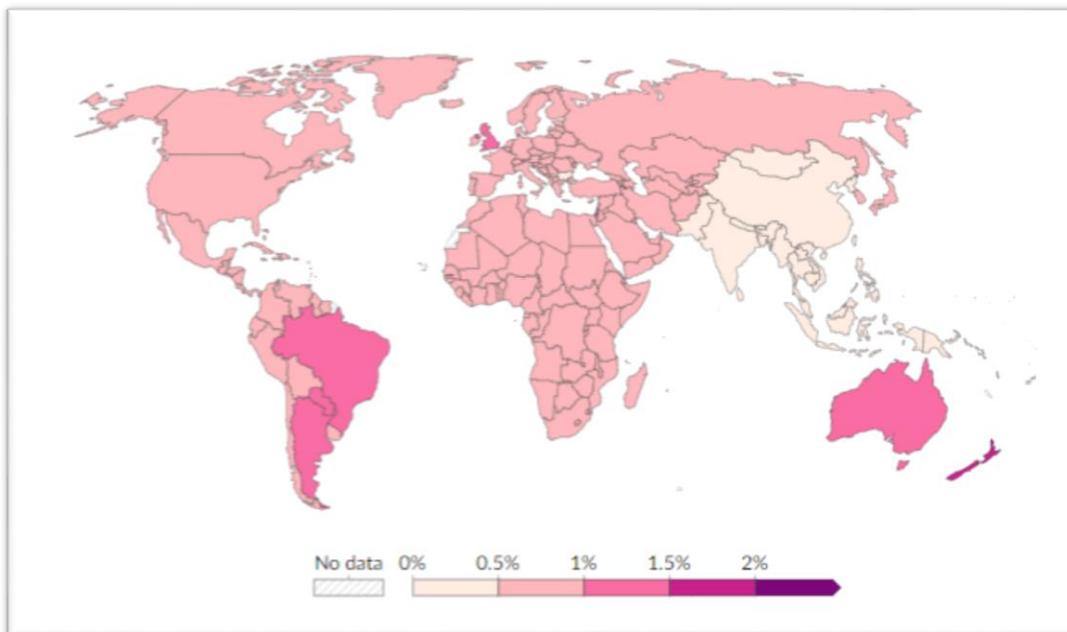


Figura 1. Prevalenza del disturbo bipolare nel mondo (IHME, 2019)

Secondo quanto emerge dai dati provenienti da studi di comunità nei Paesi dell'Unione europea, il 27% della popolazione adulta tra i 18 e 65 anni ha sperimentato almeno un episodio di disturbo mentale nell'ultimo anno (inclusi problemi derivanti dall'uso di sostanze, psicosi, depressione, ansia e disturbi alimentari). Queste cifre rappresentano un enorme peso per la salute della popolazione europea, con circa 83 milioni di persone colpite.

Secondo la relazione annuale sulla salute mentale in Italia, nel 2021 gli utenti psichiatrici assistiti dai servizi specialistici sono stati 778.737, con tassi standardizzati che vanno da 113,7 per 10.000 abitanti adulti nel Lazio fino ai 363,2 di Bolzano (valore totale Italia 158,4). Il 53,6% degli utenti sono donne, mentre la composizione per età riflette l'invecchiamento della popolazione generale, con un'alta percentuale di pazienti con età superiore ai 45 anni (67,3%). In entrambi i sessi risultano meno numerosi i pazienti al di sotto dei 25 anni, mentre la più alta concentrazione si ha nelle classi 45-54 anni e 55-64 anni (47,1% in entrambi i sessi); una percentuale maggiore di donne, rispetto agli uomini, si trova nella fascia di età superiore a 75 anni (5,6% negli uomini e 9,0% nelle donne). Nel 2021 i pazienti che sono entrati in contatto per la prima volta in quell'anno con i Dipartimenti di Salute Mentale ammontano a 289.871 unità e per il 94,8% era la prima volta nella vita (Epicentro portale epidemiologico per la sanità, 2021) (Figura 2).

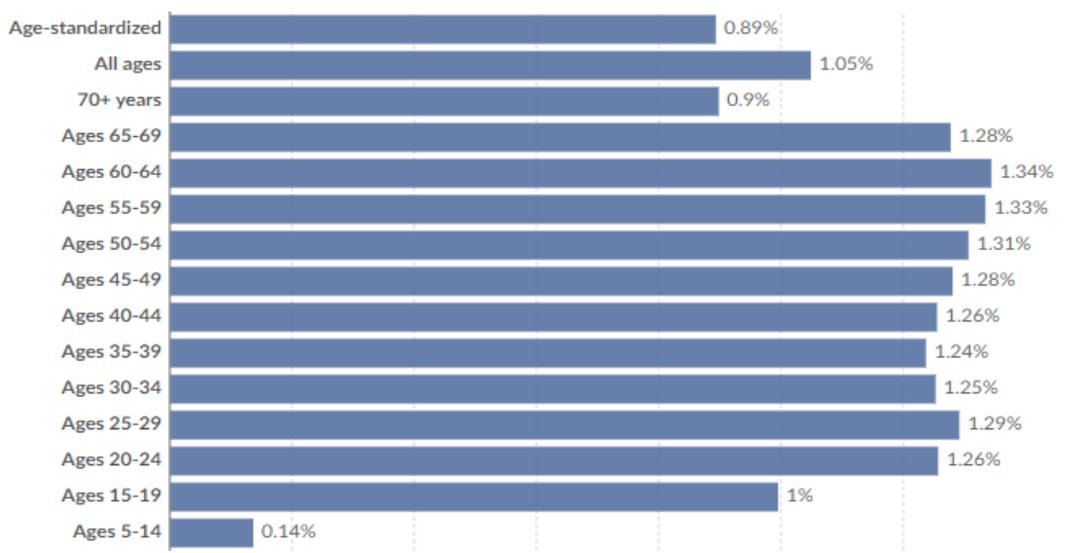


Figura 2. Prevalenza disturbo bipolare per fasce d'età in Italia (IHME, 2019)

I servizi territoriali hanno erogato 9.148.068 prestazioni nel 2021, con una media di 12,6 prestazioni per utente. Complessivamente, l'83,1% degli interventi è effettuato in sede, l'8,3% a domicilio e il resto in una sede esterna; gli operatori prevalenti sono rappresentati da medici (34,4%) ed infermieri (41,1%). Il 30,7% degli interventi è rappresentato da attività infermieristica a domicilio e nel territorio, il 27,4% da attività psichiatrica, l'11,0% da attività di riabilitazione e risocializzazione territoriale, il 6,4% da attività di coordinamento e il 5,5% da attività di supporto alla vita quotidiana, il 6,5% da attività psicologica-psicoterapica; la quota restante riguarda attività rivolta alla famiglia e attività di supporto. L'OMS intende intervenire attuando i programmi e interventi specifici, come auspicato dal Mental Health Action Plan.

### **1.3 Eziopatogenesi del disturbo bipolare**

La complessa eziopatogenesi del disturbo bipolare è influenzata da fattori biologici, psicologici, genetici e ambientali, che costituiscono sia aspetti di vulnerabilità che di persistenza (American Psychiatric Association, DSM-V, 2022).

È stato dimostrato come ci sia una forte correlazione genetica dato che una storia familiare di disturbo bipolare aumenta il rischio di sviluppare la malattia di oltre 10 volte, in particolare se ad essere malato è un parente prossimo, come la madre o il padre. Anche altri fattori, come la presenza di emozioni altamente espresse o eventi traumatici, hanno un ruolo significativo. Il modello biologico completo include molti sistemi di neurotrasmettitori (come serotonina, dopamina, adrenalina, glutammato e GABA), nonché sistemi neuronali ed endocrini.

Negli ultimi anni la letteratura ha dimostrato un ruolo importante nei complessi quadri della psicosi maniaco-depressiva anche per gli aspetti metacognitivi interpersonali, che sono caratterizzati dalla difficoltà nel riconoscere le emozioni altrui o regolare le proprie, così come le alterazioni delle funzioni neuropsicologiche, come l'attenzione, la memoria, la capacità di pianificazione, la flessibilità cognitiva e di astrazione.

## 1.4 Tipi di Disturbo bipolare e diagnosi

Per la diagnosi di **disturbo bipolare di tipo I** è sufficiente la presenza di almeno un episodio maniacale. L'eventuale presenza di episodi depressivi (precedenti o susseguenti l'episodio maniacale), nonostante non sia necessaria per la diagnosi, è altamente probabile. Lo stesso **DSM-V** chiarisce che la stragrande maggioranza di pazienti che sperimentano un episodio maniacale vivono, nell'arco della loro vita, episodi depressivi maggiori (Torre *et al.*, 2010; American Psychiatric Association, DSM-V, 2022). In genere, gli episodi maniacali sono preceduti e seguiti da episodi depressivi o da episodi ipomaniacali.

### Episodio maniacale e ipomaniacale nel DSM-V

Il **DSM-V** definisce un episodio maniacale come un periodo di tempo di almeno 7 giorni nel quale si osserva un tono dell'umore eccessivamente elevato, espanso, eccitato o irritabile e un conseguente aumento anormale ed eccessivo delle normali attività quotidiane. Se l'intensità dei sintomi è tale da richiedere il ricovero ospedaliero, il criterio dei 7 giorni non è più necessario (American Psychiatric Association, DSM-V, 2022).

L'episodio ipomaniacale invece si differenzia dall'episodio maniacale in quanto deve durare almeno 4 giorni e le condizioni cliniche non rendono necessario un ricovero.

### Disturbo bipolare II

Il DSM-V stabilisce che per poter fare diagnosi di **disturbo bipolare di tipo 2** siano necessari un episodio di depressione maggiore (recente o passato) e almeno un episodio ipomaniacale (recente o passato).

Il disturbo depressivo maggiore deve durare almeno due settimane mentre l'episodio ipomaniacale almeno 4 giorni. La presenza anche solo di un episodio maniacale nel corso dell'intero arco di vita impedisce di formulare la diagnosi di **disturbo bipolare II** e definisce invece la diagnosi di **disturbo bipolare I**.

## **Depressione e disturbo bipolare**

Sia nel **disturbo bipolare I** che nel **disturbo bipolare II** i momenti di elevazione del tono dell'umore si alternano ad episodi depressivi che spesso sono molto pesanti e invalidanti, anche per la loro durata.

I criteri del DSM-V per diagnosticare una fase depressiva in un disturbo bipolare sono sovrapponibili a quelli del disturbo depressivo maggiore (umore depresso, mancanza di sonno, pensieri ricorrenti di morte, etc.)

È durante le fasi depressive che pazienti con disturbo bipolare II vengono perlopiù diagnosticati. Durante le fasi ipomaniacali, infatti, caratterizzate da scarsa o assente consapevolezza di malattia, il paziente tende a non richiedere aiuto.

**Il disturbo distimico** si definisce per la presenza di umore depresso quasi tutti i giorni per un periodo di almeno due anni.

## **Disturbo Ciclotimico e DSM-V**

Il **disturbo ciclotimico**, detto anche *ciclotimia*, fa parte dei **disturbi bipolari** ed è caratterizzato da frequenti alterazioni del tono dell'umore (per almeno due anni) che però non raggiungano l'intensità dei sintomi del **disturbo bipolare II**. Il DSM-V stabilisce che, per poter fare diagnosi di **disturbo ciclotimico**, è necessario che il soggetto, nel corso della sua vita, non abbia mai soddisfatto i criteri per l'episodio depressivo maggiore, per l'ipomania o per la mania.

## **1.5 Trattamento Farmacologico**

La scelta del trattamento farmacologico per il disturbo bipolare è difficile a causa degli effetti collaterali significativi, le frequenti interazioni farmacologiche e la variabilità dell'efficacia.

**Per la psicosi maniacale grave**, in cui la sicurezza e il controllo del paziente sono gravemente compromessi, si ricorre solitamente ad un antipsicotico di seconda generazione con attività sedativa intrinseca, talvolta integrato inizialmente con una benzodiazepina come lorazepam o clonazepam da IM o per via orale 3 volte/die.

**Per episodi acuti meno gravi** il litio è una buona prima scelta, sia per gli episodi depressivi acuti, che per quelli maniacali. Poiché il suo attacco è lento (da 4 a 10 giorni), nei pazienti più sintomatici si possono associare anticonvulsivanti come il valproato o antipsicotici di seconda generazione.

**Per la depressione bipolare**, le migliori evidenze cliniche suggeriscono l'uso di quetiapina, di cariprazina o lurasidone da soli o in combinazione con fluoxetina e olanzapina.

Una volta raggiunta la remissione, per tutti i pazienti bipolari è indicato un trattamento profilattico delle fasi maniacali con stabilizzatori dell'umore (Sali di litio). Se gli episodi si ripresentano durante il trattamento di mantenimento, bisogna valutare se l'aderenza è scarsa e, in caso affermativo, se la non aderenza abbia preceduto o seguito la recidiva. Le ragioni della scarsa aderenza devono essere indagate per determinare se una modifica del tipo di stabilizzatore dell'umore o del dosaggio possano rendere il trattamento più accettabile.

### **1.5.1 Stabilizzatori dell'umore**

Ben due terzi dei pazienti con disturbo bipolare non complicato rispondono al litio, che attenua gli sbalzi d'umore bipolari, ma non ha alcun effetto sull'umore normale. I pazienti con un'anamnesi familiare positiva per i tipici disturbi bipolari hanno maggiori probabilità di rispondere al litio. Sia che si usi il litio o un altro stabilizzatore, è più probabile che si verificano ricadute in pazienti con stati misti, con forme di disturbo bipolare a cicli rapidi (di solito definite come  $\geq 4$  episodi/anno), con disturbi d'ansia, uso di sostanze o con un disturbo neurologico (McKnight *et al.*, 2012).

Il carbonato di litio viene avviato a 300 mg per via orale 2 o 3 volte/die e titolato, sulla base dei livelli ematici steady-state e della tolleranza, a un range di 0,8-1,2 mEq/L (0,8-1,2 mmol/L). I livelli devono essere misurati dopo 5 giorni con un dosaggio stabile e 12 h dopo l'ultima dose. I livelli target di farmaco per il mantenimento sono inferiori, circa 0,6-0,7 mEq/L (Gitlin 2018).

Dosi di mantenimento più elevate sono più efficaci nel prevenire gli episodi maniacali (ma non quelli depressivi), ma hanno molti effetti collaterali. Gli adolescenti, che hanno una funzionalità glomerulare eccellente, hanno bisogno di dosi maggiori; i pazienti anziani hanno bisogno di dosi inferiori (Pawar & Kattah 2018).

Il litio può causare sedazione e deterioramento cognitivo direttamente o indirettamente (causando ipotiroidismo) e spesso peggiorano altre condizioni di natura dermatologica, come acne e psoriasi. Gli effetti collaterali più frequenti consistono in tremori fini, fascicolazioni, nausea, diarrea, poliuria, polidipsia e aumento di peso. Questi effetti sono generalmente transitori e spesso rispondono a lievi abbassamenti della dose, al suo frazionamento oppure all'uso di formulazioni a lento rilascio.

Una volta stabilizzata la dose, questa va somministrata dopo la cena. Questo dosaggio 1 volta/die può migliorare l'aderenza e possibilmente ridurre la nefrotossicità.

La tossicità acuta del litio si manifesta inizialmente con tremori macroscopici, iperreflessia profonda, cefalea persistente, vomito e confusione e può portare a stupor, convulsioni e aritmie. La tossicità è più probabile che si sviluppi nei seguenti casi:

- Pazienti anziani;
- Pazienti con ridotta clearance della creatinina;
- Pazienti in cui si riscontra perdita di sodio (p. es., a causa di febbre, vomito, diarrea, o uso di diuretici);

I diuretici tiazidici, gli ACE-inibitori e i FANS diversi dall'aspirina possono contribuire all'iper-litiemia. I livelli ematici di litio devono essere misurati ogni 6 mesi ed ogni volta che la dose viene modificata.

Gli effetti collaterali frequenti a lungo termine del litio comprendono:

- Ipotiroidismo, in particolare quando vi è una storia familiare;
- Insufficienza renale, compresa quella tubulare distale che compare dopo  $\geq 15$  anni di trattamento al litio;

I livelli di ormone stimolante la tiroide (TSH) devono quindi essere controllati quando viene iniziato il litio e successivamente una volta all'anno, se c'è un'anamnesi familiare di disfunzione tiroidea, e ogni due anni per tutti gli altri pazienti.

I valori devono essere misurati inoltre quando i sintomi suggeriscono una disfunzione tiroidea (anche in caso di una mania ricorrente), in quanto l'ipotiroidismo può attenuare l'effetto degli stabilizzatori dell'umore. Azotemia e creatininemia devono essere misurate al tempo zero, 2 o 3 volte durante i primi 6 mesi, e poi 1 o 2 volte/anno. La dose cumulativa è un fattore di rischio per il danno renale, quindi, deve essere utilizzata la dose minima efficace per un'adeguata profilassi (Presne *et al.*, 2003; McKnight *et al.*, 2012).

L'uso di litio durante la gravidanza è stato associato a un aumento del rischio di malformazioni cardiovascolari (in particolare anomalia di Ebstein). Tuttavia, il rischio assoluto di questa particolare malformazione è piuttosto basso. L'assunzione di litio durante la gravidanza sembra aumentare il rischio relativo di qualsiasi anomalia congenita di circa 2 volte, un rischio simile a quello da 2 a 3 volte associato all'uso di carbamazepina o lamotrigina, ed è sostanzialmente più basso del rischio associato all'uso di valproato.

L'uso di farmaci (in particolare inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e litio prima del parto può avere effetti post-partum sui neonati (Huybrechts *et al.*, 2016)

### **1.5.2 Gli Anticonvulsivanti**

**Gli anticonvulsivanti** che agiscono come stabilizzatori dell'umore, come il valproato e la carbamazepina, sono spesso utilizzati per gli stati acuti di mania e per stati misti (mania e depressione). La lamotrigina, ad esempio, è efficace per le fluttuazioni dell'umore e la depressione. L'esatto meccanismo d'azione degli anticonvulsivanti nel disturbo bipolare è sconosciuto, ma è possibile che coinvolga i circuiti del GABA-Glutammato e in via finale i sistemi di segnalazione di membrana mediati dal proteina G. I loro principali vantaggi sul litio comprendono un margine terapeutico più largo e la mancanza di nefrotossicità (Presne *et al.*, 2003).

Per il valproato, viene somministrata una dose di carico di 20-30 mg/kg, seguita da 250 a 500 mg per via orale 3 volte/die; i livelli ematici target sono compresi tra 50 e 125 mcg/ml. Gli effetti collaterali comprendono nausea, mal di testa, sedazione, vertigini e aumento di peso; le reazioni avverse gravi comprendono epatotossicità e pancreatite.

Con la carbamazepina non deve essere usata una dose di carica; si deve iniziare con 200 mg per via orale 2 volte/die e aumentare gradualmente in incrementi di 200 mg/die fino ai livelli obiettivo di 4-12 mcg/ml. Gli effetti collaterali comprendono nausea, vertigini, sedazione, e instabilità. Effetti molto gravi comprendono aplasia midollare e agranulocitosi.

La lamotrigina viene somministrata ad una dose di 25 mg per os per 2 settimane, poi 50 mg/die per 2 settimane, poi 100 mg/die per 1 settimana, per poi essere aumentata di 50 mg ogni settimana, se necessario fino a 200 mg 1 volta/die. La dose deve essere ridotta per i pazienti che assumono valproato e aumentata per i pazienti che assumono carbamazepina. La lamotrigina può causare eruzioni cutanee e, raramente, la potenzialmente fatale sindrome di Stevens-Johnson, in particolare se il dosaggio viene aumentato più rapidamente di quanto raccomandato; perciò, durante il trattamento con questo farmaco, i pazienti devono riferire ogni nuova eruzione cutanea, orticaria, febbre, ingrossamento delle ghiandole linfatiche, infiammazioni della bocca e degli occhi, e gonfiore delle labbra o della lingua.

La psicosi maniacale acuta è sempre più gestita con antipsicotici di seconda generazione:

- Aripiprazolo (10-30 mg per via orale 1 volta/die)
- Cariprazina (da 1,5 a 3,0 mg 1 volta/die)
- Olanzapina (in genere da 5 a 10 mg per via orale 2 volte/die)
- Quetiapina (da 200 a 400 mg per via orale 2 volte/die)
- Lurasidone (da 20 a 120 mg 1 volta/die)
- Risperidone (di solito da 2 a 3 mg per via orale 2 volte/die)
- Ziprasidone (da 40 a 80 mg per via orale 2 volte/die)

Inoltre, questi farmaci possono aumentare gli effetti degli stabilizzatori dell'umore nella fase acuta e oltre e può avere effetti avversi extrapiramidali e causare acatisia (il rischio è più basso con farmaci più sedativi come quetiapina e olanzapina). Effetti collaterali meno immediati comprendono l'aumento di peso sostanziale e lo sviluppo della sindrome metabolica (che si manifesta con aumento di peso, eccesso di grasso addominale, insulino-resistenza e dislipidemia); il rischio può essere inferiore con gli antipsicotici di seconda generazione meno sedativi, come aripiprazolo e ziprasidone.

Nel caso di pazienti psicotici estremamente iperattivi con scarsa assunzione di cibo e acqua, un antipsicotico somministrato IM con sostegno delle funzioni vitali, in aggiunta al litio o a un anticonvulsivante, può essere appropriato.

Con il valproato, il rischio di difetti del tubo neurale o altre malformazioni congenite appare essere 2-7 volte maggiore rispetto ad altri anticonvulsivanti di uso comune. Il valproato aumenta il rischio di difetti del tubo neurale, difetti cardiaci congeniti, anomalie genitourinarie, anomalie muscoloscheletriche, e labbro leporino o palatoschisi. Il valproato inoltre sembra aumentare il rischio di disturbo da deficit di attenzione/iperattività e di disturbi dello spettro autistico.

### **1.5.3 Gli Antidepressivi**

Alcuni antidepressivi (come gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina) possono essere aggiunti in caso di depressione grave, anche se la loro efficacia è controversa. Essi non sono generalmente raccomandati come monoterapia per gli episodi depressivi, anche se ci sono prove che un inibitore della ricaptazione della serotonina (in particolare la sertralina) possa essere sicuro ed efficace come monoterapia per la depressione bipolare di tipo II (Gitlin.,2018).

L'ampio studio dell'uso di antipsicotici di prima generazione e degli antidepressivi triciclici durante le prime fasi della gravidanza non ha evidenziato motivi di preoccupazione. Vi sono prove che gli antipsicotici di seconda generazione sono sicuri, con la possibile eccezione del risperidone. Lo stesso sembra essere vero per gli SSRI, eccetto la paroxetina. I dati sui rischi per il feto degli antipsicotici di seconda generazione sono ancora scarsi, anche se questi farmaci vengono sempre più ampiamente utilizzati per tutte le fasi del disturbo bipolare (Huybrechts *et al.*, 2016; Tomson *et al.*, 2016)

Le indicazioni terapeutiche per ogni fase sono riassunte in Figura 3.

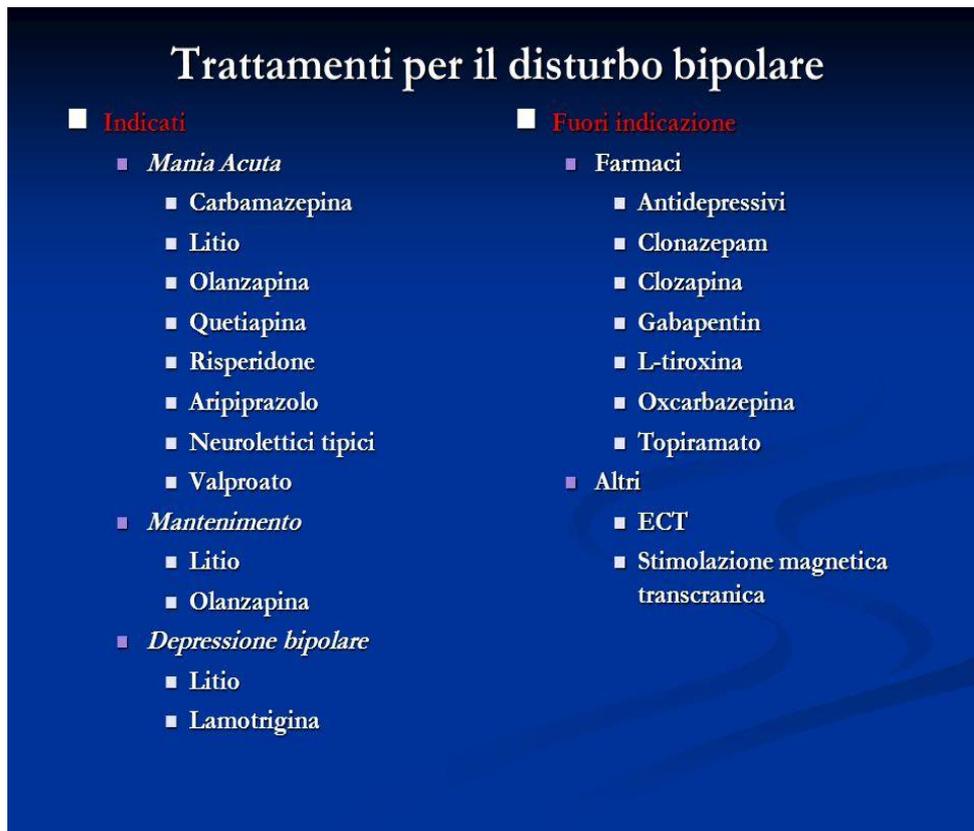


Figura 3. Trattamento Disturbo bipolare, principali terapie (Micale, 2008)

## 1.6 Patogenesi del suicidio

Il suicidio è la morte causata da un atto di autolesionismo. Il comportamento suicida comprende uno spettro di comportamenti che vanno dal tentativo di suicidio e da comportamenti propedeutici al suicidio completato. L'ideazione suicidaria si riferisce al processo del pensare, considerare o pianificare il suicidio (Ahmad & Anderson 2021; Moutier *et al.*, 2021).

L'organizzazione mondiale della sanità (WHO) stima che il tasso globale di mortalità sia di 16 suicidi per ogni 100 mila individui, ovvero un decesso ogni 40 secondi. Oltre il 90% dei casi totali di suicidio sono associati a disordini psichiatrici e il 50% delle vittime è affetto dal disturbo della depressione maggiore. Nonostante il tasso di suicidi sia sempre stato più alto fra gli anziani di sesso maschile, le percentuali sono cresciute notevolmente fra i giovani, che oggi rappresentano il gruppo a maggior rischio in un terzo dei Paesi occidentali. Una delle cause principali è rappresentata da fattori

socioeconomici come la disoccupazione, la povertà e la discriminazione (Ahmad & Anderson, 2021; Stone *et al.*, 2023).

Il suicidio è considerato una delle tre principali cause di morte fra gli individui di età compresa tra i 15 e i 44 anni, in entrambi i sessi. Senza contare i tentati suicidi, fino a 20 volte più frequenti.

Insonnia prolungata, forte agitazione interiore e cambi repentini di umore sono i tre ‘campanelli d’allarme’ che rivelano il rischio di un gesto estremo per i pazienti con disturbo bipolare. Assicurare il controllo di tutti i sintomi per ridurre il rischio di comportamenti violenti verso sé e verso gli altri è fondamentale.

Le stime più recenti, infatti, parlano chiaro: gli italiani che soffrono di disturbo bipolare sono circa 1 milione, con un tasso di suicidio 21 volte più alto rispetto alla popolazione generale. Il suicidio è la principale causa di morte nei pazienti con disturbo bipolare e si stima che 1 paziente su 5 muoia a causa di un gesto estremo. Inoltre, una diagnosi non corretta e una terapia errata aumentano di circa 4 volte il rischio suicidario.

Sebbene la fisiopatologia non sia ancora del tutto chiara, recenti studi hanno dimostrato che la serotonina e la noradrenalina possono avere un ruolo importante, in quanto sono particolarmente basse in coloro che muoiono per suicidio. Il basso tono serotoninergico cerebrale modula l’intenzionalità e gli aspetti impulsivi della predisposizione al comportamento suicidario. Al contrario, un deficit della noradrenalina produce atteggiamenti e comportamenti di disperazione. Le aree cerebrali principalmente coinvolte sono la corteccia prefrontale e l’ippocampo (Schrijvers *et al.*, 2012; Bernstein *et al.*, 2013; Zalsman *et al.*, 2016).

Un elemento chiave che riguarda i comportamenti suicidari è legato anche ad un difetto della trasmissione delle vie glutammatergiche e GABAergiche. Infatti, ridotti livelli di glutammato, GABA, BDNA sono stati scoperti nell’ipotalamo e nella corteccia prefrontale (Serafini *et al.*, 2015).

Nei giovani adulti con disturbo bipolare, l’abuso di alcol e la mancata aderenza ai farmaci sono emersi come predittori significativi dell’ideazione suicidaria. Inoltre, il fallimento dei processi cognitivi (percezione, memoria e funzione motoria) predice

direttamente e indirettamente l'ideazione del suicidio perlopiù in soggetti anziani con disturbo bipolare. L'invecchiamento della popolazione e malattie degenerative stanno portando a un numero sempre crescente di anziani affetti da disturbo bipolare. Sia i predittori diretti che quelli indiretti dell'ideazione suicidaria dovranno essere presi in considerazione nella futura ricerca sul disturbo bipolare e nella pianificazione del trattamento (O'Rourke *et al.*, 2017).

Un recente studio suggerisce che i pazienti con disturbo bipolare mostrano reti sociali più piccole sia nel mondo reale che su Internet. Inoltre, questi pazienti tendono ad utilizzare meno frequentemente Internet e i siti di social network, mostrando una conoscenza di Internet e dei social media inferiore rispetto a quella prevista per la loro generazione. Queste differenze significative suggeriscono che l'impatto del disturbo bipolare sulle relazioni e sul funzionamento sociale si estendono anche ai media elettronici (Martini *et al.*, 2013).

Uno studio interessante condotto su pazienti affetti da depressione unipolare e disturbo bipolare, ha dimostrato che essere affetti da tali disturbi non era associato al tempo trascorso sui social media rispetto ai controlli. Tuttavia, l'uso dei social media e delle app di incontri online sembra essere correlato al peggioramento dei sintomi nelle persone con disturbi dello spettro affettivo; tale uso risulta essere ridotto e più passivo durante gli episodi depressivi e maggiore, e più attivo invece durante gli episodi ipomaniacali/maniacali. Tra gli intervistati con una storia di disturbi affettivi, il 51% ha riferito che l'uso dei social media ha avuto un effetto aggravante sui sintomi durante gli episodi maniacali e/o depressivi, mentre il 10% ha riportato un effetto benefico. Nel caso delle app per appuntamenti online, le proporzioni equivalenti erano rispettivamente del 49% aggravamento, e del 20%, beneficio (Rydahl *et al.*, 2021).

## 2. OBIETTIVI DEL LAVORO

I meccanismi molecolari alla base del disturbo bipolare rimangono ancora poco compresi e gli attuali trattamenti presentano problematiche importanti come il tempo di latenza della risposta, la resistenza e l'imprevedibilità delle ricadute.

Recenti studi evidenziano come l'enantiomero (S) della ketamina, un anestetico generale, produce effetti antidepressivi rapidi. L'obiettivo della tesi è quello di analizzare la bibliografia per definire i meccanismi cellulari e molecolari alla base degli effetti antidepressivi della S-ketamina o esketamina e valutare le differenze del meccanismo d'azione rispetto ai farmaci tradizionali, nonché valutare i possibili effetti sulla riduzione dell'ideazione suicidaria dati dal farmaco e le possibili applicazioni future del farmaco.

L'altro scopo della tesi è quello di analizzare il fenomeno del suicidio, e in particolare quello inerente agli istituti penitenziari italiani, nonché le prospettive future di utilizzo dell'esketamina all'interno delle carceri per ridurre il numero dei suicidi nei detenuti.

## 3. MATERIALI E METODI

Per lo studio è stata condotta una revisione della letteratura scientifica che prevede la selezione delle fonti e l'utilizzo di tabelle di estrazione dati su cui costruire la relazione di revisione. Sono state interrogate la banche dati PubMed, Scopus e Cochrane al fine di reperire i dati e le evidenze sperimentali sul tema in oggetto. Inoltre, sono stati utilizzati diversi libri di testo e portali epidemiologici.

<b>Parole chiave</b>	<b>Keywords</b>	<b>MeSH</b>
Disturbo bipolare	<i>Bipolar disorder</i>	Bipolar disorder
Ideazione suicidaria	<i>Suicidal ideation</i>	Suicidal ideation
Ketamina	<i>Ketamine</i>	Ketamine

Tabella 1. Parole chiave

I termini MeSH sono stati correlati tra loro utilizzando gli operatori booleani "AND" e "OR", in modo da formulare una stringa di ricerca che ha portato all'individuazione di 679 articoli.

<b>Banca dati</b>	<b>Stringa di ricerca</b>	<b>Limiti</b>
Pubmed	(((((depression) OR (depressive)) OR (disorder)) OR (disability)) OR (bipolar "disease"[MeSH Terms])) OR (disease)) OR (disorder)) OR (disorders) AND (esketamine[MeSH Major Topic]) OR (esketamine)) OR (ketamine) (((suicide) OR (ideation)) OR (suicide "ideation"[MeSH Terms])) AND (esketamine[Supplementary Concept])) OR (esketamine)) OR (ketamine)) OR (ketamin)	NO
Articoli totali 2494		

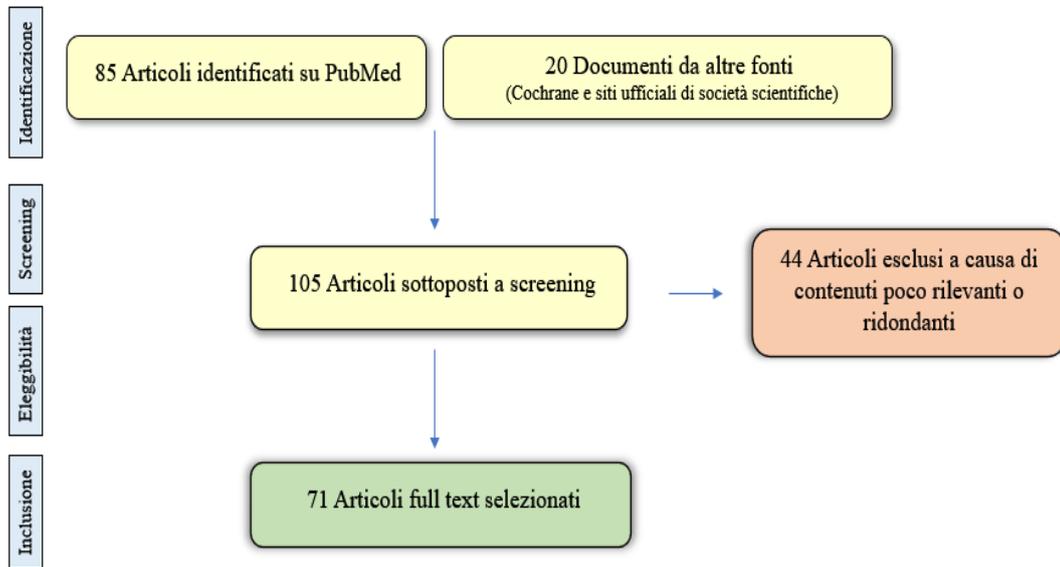
Tabella 2. Cronologia delle ricerche

Gli articoli selezionati dalla ricerca bibliografica sono stati poi selezionati secondo criteri di inclusione e di esclusione. L'applicazione dei seguenti criteri ha permesso di selezionare un totale di 100 articoli e, dopo selezione ragionata, sono stati selezionati 71 articoli da includere nell'elaborato di tesi.

<b>CRITERI DI INCLUSIONE</b>	<b>CRITERI DI ESCLUSIONE</b>
Pertinenza con l'obiettivo della tesi Nessun limite temporale	Ridondanza o non pertinenza con la tesi

Tabella 3. Criteri di inclusione ed esclusione

## Flowchart della ricerca bibliografica:



## 4.RISULTATI

### 4.1 Meccanismi Neuroendocrini e Trascrizionali associati alla esketamina

Il meccanismo d'azione della ketamina vede coinvolti i recettori glutammatergici. Il blocco dei recettori N-metil D-aspartato (NMDA) localizzati sui neurotrasmettitori  $\gamma$ -amminobutirrico (GABA) attiva una cascata di eventi significativa. Il recettore NMDA è un recettore ionotropico del glutammato presente sulla membrana di cellule nervose. È costituito da diverse subunità: GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A e GluN3B. La ketamina ha un'affinità maggiore per la subunità GluN2D. Presenta vari siti di legame e si possono suddividere in quattro categorie:

- Sito attivo e siti per agonisti: siti di legami per protoni che stimolano positivamente l'azione del recettore;
- Siti per inibitori e antagonisti: in questi siti possono legarsi vari inibitori come  $Mg^{2+}$  e  $Zn^{2+}$ , o antagonisti del glutammato che generano modifiche nella struttura della proteina tali da impedire il legame col neurotrasmettitore;
- Sito intracellulare fosforilabile dalla PKC;
- Sito riducibile dai derivati del nitrossido sul versante intracitoplasmatico che regola ulteriormente l'attività ionotropica in senso negativo

L'assunzione della ketamina riduce anche la funzione del recettore  $GABA_A$  che è uno dei due recettori per il GABA presenti a livello del sistema nervoso.

I recettori postsinaptici ionotropici del glutammato  $\alpha$ -amino-3-idrossi-5-metilsossazolo-4-propionico (AMPA) sono spesso associati ai NMDA e sono responsabili della depolarizzazione rapida a causa dell'ingresso di ioni sodio e del rilascio del fattore neurotrofico (BDNF). Alcuni metaboliti della ketamina sembrano legare i recettori AMPA inducendo effetti antidepressivi, indicando così un ruolo diretto anche per questi recettori (Derkach *et al.*, 2007).

Attraverso i trattamenti antidepressivi viene ripristinato l'equilibrio a livello dell'ippocampo e della corteccia prefrontale delle trasmissioni glutammatergiche e GABAergiche. Gli effetti antidepressivi sostenuti dalla esketamina sono mediati da un aumento dell'espressione di BDNF e anche dal fattore trascrizionale CREB (Gass & Riva 2007; Bjorkholm & Monteggia 2016)

Il recettore NMDA è il recettore postsinaptico ionotropico per il glutammato importante per la trasmissione sinaptica eccitatoria prolungata. Il legame con il ligando induce l'ingresso massiccio di ioni calcio. Molto importanti sono le subunità GluA1 e GluA2 che hanno un'affinità maggiore per la ketamina. I recettori NMDA e AMPA sono frequentemente associati e contribuiscono ai processi di plasticità sinaptica coinvolti nell'apprendimento, memoria e neuroprotezione (De Kloet *et al.*, 2005; Duman & Voleti 2012; Humphrey *et al.*, 2012).

Contemporaneamente all'attivazione di questi recettori viene attivato anche la tropomiosina chinasi B (TrkB), che ha il compito di trasdurre il segnale. Il legame BDNF-TrkB media il reclutamento del PI3K, un secondo messaggero per BDNF. L'attivazione del PI3K recluta la serin-treonina chinasi o PKB (Akt) che viene successivamente attivata tramite fosforilazione. A sua volta Akt fosforila i suoi substrati, tra cui glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK-3) che viene inattivato. Successivamente avviene l'attivazione del complesso rapamicin 1 (mTORC1), composto da una serin-treonina protein chinasi (mTOR o bersaglio della rapamicina nei mammiferi) che modula molte funzioni cellulari come il metabolismo, la proliferazione, la morte e la sintesi proteica (Zhang *et al.*, 2016) (Figura 4).

L'attivazione può anche avvenire attraverso la via di segnalazione MEK/ERK. Questo complesso è alla base dei meccanismi di plasticità sinaptica e, grazie all'azione della ketamina, può svolgere le sue funzioni. Il blocco del recettore NMDA postsinaptico disattiva il fattore di allungamento eucariotico 2 (eEF2), utile alla sintesi proteica con conseguente riduzione della fosforilazione e inibizione della traduzione di BDNF.

La ketamina blocca anche i recettori extra sinaptici NMDA che normalmente sono attivati da bassi livelli di glutammato extracellulare e trasportati attraverso i GLT-1 (o EAAT2) ad alta affinità presenti sugli astrociti. Gli EAAT giocano un ruolo chiave nel mantenimento di una adeguata funzione neuronale attraverso la riduzione dei livelli di

glutammato extracellulari potenzialmente tossici. L'inibizione del NMDA postsinaptico ed extracellulare promuove la sintesi proteica da parte di mTORC-1 e induce l'azione antidepressiva (Guo *et al.*, 2003; Park *et al.*, 2008)(Figura 4).

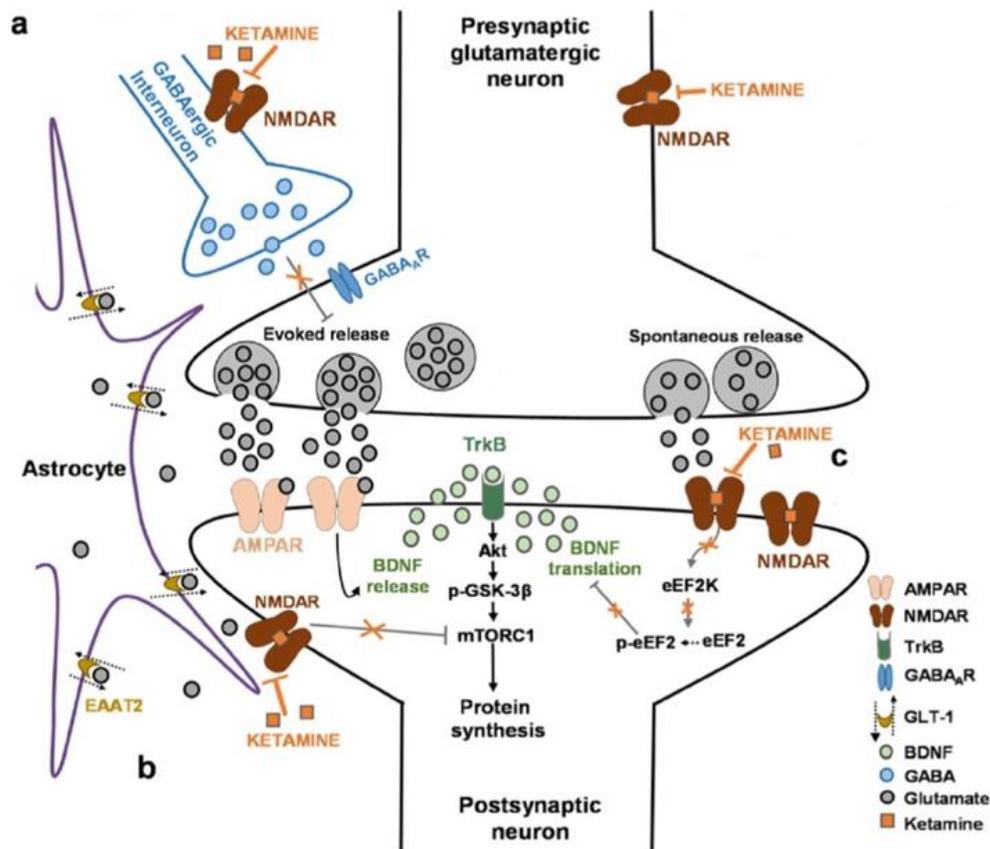


Figura 4. Meccanismo antidepressivo della Ketamina: a) blocco dei recettori NMDA espressi sui neurotrasmettitori GABA con conseguente rilascio del glutammato, dell'attivazione dei recettori AMPA e del rilascio BDNF. Questo porta all'attivazione del complesso mTORC1. b) blocco dei recettori NMDAR extracellulari. c) inibizione del fattore eEF2K con aumento della traduzione del BDNF (Zanos *et al.*, 2018)

Il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) gioca un ruolo importante nella neurogenesi e la sua espressione è regolata da molteplici vie di segnalazione, inclusa la connessione con la proteina di legame dell'elemento di risposta cAMP (CREB), localizzata nel nucleo e funge da fattore di trascrizione cellulare (Rothstein *et al.*, 1996). L'attività di CREB nei neuroni è stata correlata a vari processi intracellulari, tra cui proliferazione, differenziazione, sopravvivenza, potenziamento sinaptico a lungo termine, neurogenesi e plasticità neuronale. Una minore concentrazione provoca la degenerazione neuronale contribuendo alla patogenesi delle malattie neurodegenerative e disturbi dell'umore (Hardingham *et al.*, 2010).

Il BDNF lega e attiva sia a livello presinaptico che postsinaptico i recettori appartenenti alla famiglia tirosin chinasi correlati alla tropomiosina (Trk). Esistono diverse vie di trasduzione del segnale attivate dal legame del BDNF con TrkB: la via della fosfatidi inositolo 3 chinasi (PI3K) e quella delle chinasi regolate da segnali extracellulari (ERK) che sono membri della famiglia delle proteine chinasi attivate dai mitogeni (MAPK). Il legame con BDNF provoca la dimerizzazione del recettore TrkB e l'auto fosforilazione di residui specifici presenti sul dominio chinasi citoplasmatico. Questo porta a un aumento del  $Ca^{2+}$  intracellulare e alla conseguente attivazione della chinasi dipendente da calcio-calmodulina chinasi II (CaMK II). A sua volta, attiva il fattore trascrizionale CREB nel nucleo che, oltre ad attivare la trascrizione di diversi geni, riconosce alcune sequenze di DNA definite elementi di risposta cAMP (CREB) (Figura 5) (Murakami *et al.*, 2005; Inoki *et al.*, 2006; Aleksandrova *et al.*, 2017).

La fosforilazione di TrkB determina l'attivazione delle vie di segnale mediate da PI3K e ERK, avviando la cascata del segnale che coinvolge le chinasi RAS, Raf, MEK e ERK. Quest'ultimo, una volta fosforilato, trasloca nel nucleo e attiva una serie di fattori trascrizionali che regolano l'espressione genica (Figura 5) (Li *et al.*, 2010).

Le proteine ERK rappresentano un nodo importante d'interazione di diverse cascate di segnale coinvolte nella regolazione di processi cellulari, quali la funzionalità dei recettori del glutammato. La PI3K è un secondo messaggero per BDNF. TrkB è un substrato per la fosforilazione della protein chinasi B (Akt). Uno dei substrati più studiati di Akt è il glicogeno sintasi chinasi 3 (GSK-3).

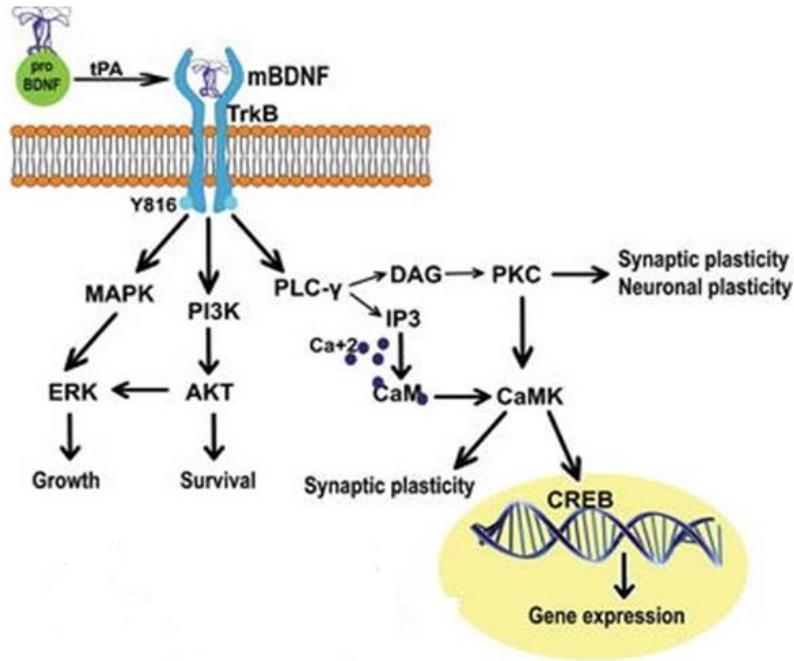


Figura 5. Fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF) e le vie di segnalazione intracellulare (Mantamadiotis et al., 2012)

## 4.2 Il disturbo bipolare e l'influenza sulle strutture encefaliche

Un recente studio ha dimostrato un cambiamento del volume sottocorticale inferiore e tassi di variazione ventricolare più ampi nei pazienti con disturbo bipolare rispetto ai soggetti del gruppo controllo. Entrambi i gruppi hanno mostrato aumenti ventricolari nel tempo (positivi tassi di cambiamento), ma ingrandimenti ventricolari bilaterali più rapidi erano tipici nel disturbo bipolare (Abè et al., 2022). Inoltre, è emersa una correlazione negativa tra i tassi di variazione ventricolare e lo spessore corticale, indicando così che i pazienti affetti da disturbo bipolare mostrano un ventricolo più dilatato del normale e un maggiore declino sottocorticale nel tempo (Figura 6).

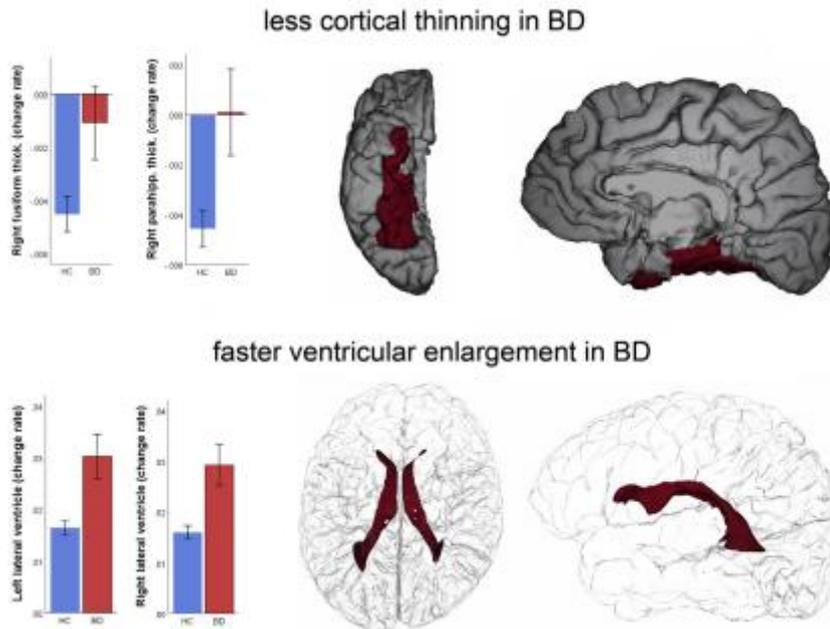


Figura 6. Alterazione ventricolare cerebrale in pazienti affetti da disturbo bipolare (Abè *et al.*, 2022)

Questi risultati supportano l'idea che la neuro-progression può verificarsi nel disturbo bipolare, caratterizzata prevalentemente dalla dilatazione ventricolare ed in minor misura dall'assottigliamento di corticale e sottocorticale (Abè *et al.*, 2022).

Studi precedenti hanno proposto che il maggior numero di episodi maniacali/ipomaniacali siano associati al declino corticale, in particolare della corteccia prefrontale (Figura 7) (Moorhead *et al.*, 2007; Abè *et al.*, 2020).

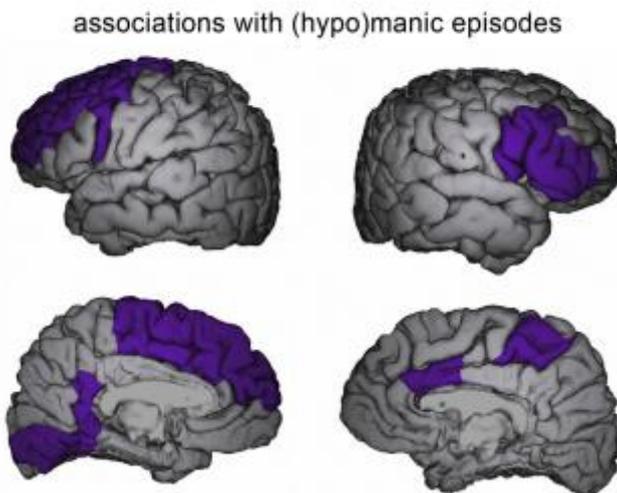


Figura 7. Aree encefalo interessate durante gli episodi ipomaniacali (Abè *et al.*, 2022)

I meccanismi alla base della perdita patologica di materia grigia possono portare ad aumento della neurodegenerazione, apoptosi neuronale, suscettibilità neurotossica e alterata neuroplasticità influenzata da processi neuro-infiammatori e/o stress ossidativo durante gli episodi maniacali/ipomaniacali. Non è chiaro se gli episodi maniacali precedano la perdita di materia grigia o viceversa, o se c'è un altro fattore causale che favorisce sia gli episodi maniacali che i cambiamenti della materia grigia (Lim *et al.*, 2013; Abè *et al.*, 2015).

Inoltre, i risultati indicano come i pazienti che sperimentano episodi maniacali tra due punti temporali mostrano assottigliamento corticale prefrontale, mentre quelli che non hanno avuto episodi maniacali non hanno mostrato nessun cambiamento corticale significativo o aumento di spessore.

Sebbene anomalie fronto-corticali siano state osservate in numerosi studi sul disturbo bipolare, ciò in parte può riflettere un tratto statico. Recenti studi suggeriscono che alcune di queste anomalie potrebbero derivare da progressivi cambiamenti nel corso tempo, che possono essere associati all'evento maniacale. Questo sottolinea l'importanza dell'identificazione di ulteriori fattori di rischio.

### **4.3 Esketamina e le sue caratteristiche farmacologiche**

Nel 2019 l'agenzia americana Food and Drug Administration (FDA) ha approvato il farmaco esketamina in formulazione spray nasale (*Spravato*<sup>TM</sup>) come antidepressivo utile nelle forme resistenti a tutti gli altri farmaci. In Italia, AIFA ha approvato il suo uso nel giugno 2022, seguendo l'approvazione di EMA del 2021 (Cristea & Naudet 2019).

Questo farmaco è l'enantiomero (S) dell'anestetico generale ketamina. A causa della potenziale comparsa di effetti collaterali di rilevanza clinica, quali l'eccessiva sedazione, la comparsa di fenomeni dissociativi, il potenziale abuso e/o dipendenza, la formulazione è disponibile solo in strutture cliniche controllate e somministrabile da personale sanitario mediante una osservazione e monitoraggio clinico costante, nonché controlli periodici. Per tale ragione, a seguito della somministrazione della

formulazione spray, il paziente va monitorato per almeno due ore dopo aver ricevuto la dose del farmaco (Figura 8).

**SPRAVATO  
(esketamina)  
Dispositivo spray nasale**



**28 mg per dispositivo**

Figura 8. Dosatore con esketamina intranasale (Banca dati Farmaci AIFA)

La ketamina è un composto chirale e utilizzato come miscela racemica formato da due enantiomeri: R(-)-ketamina (o arketamina) e S(+)-ketamina (o esketamina) (Figura 9). È un antagonista competitivo del recettore NMDA, approvato nel 1970 e impiegata come anestetico generale dissociativo (El Iskandrani *et al.*, 2015).

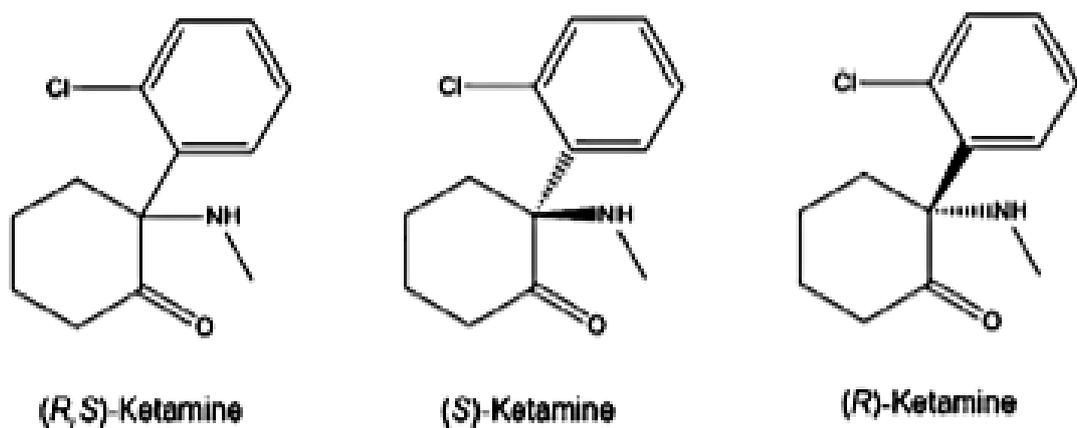


Figura 9. Struttura chimica della ketamina e dei suoi enantiomeri (S)-Ketamina e (R)-Ketamina (Hashimoto, 2019)

Diversi studi hanno messo a confronto i due enantiomeri. Si è scoperto che l'enantiomero S(+) possiede una maggiore affinità per il recettore NMDA rispetto all'enantiomero R(-). L'enantiomero S(+) esercita effetti antidepressivi duraturi e meno effetti collaterali rispetto alla miscela racemica o al (R)-ketamina.

L'esketamina, in combinazione con un SSRI o un SNRI, è indicato per adulti con disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento (compresi pz con disturbo bipolare durante la fase depressiva), che non hanno risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'episodio depressivo, da moderato a grave. L'esketamina, in combinazione con una terapia antidepressiva orale, è indicata negli adulti con un episodio da moderato a grave di disturbo depressivo maggiore, come trattamento acuto di breve termine, per la rapida riduzione dei sintomi depressivi, che in base al giudizio clinico costituiscono una emergenza psichiatrica.

Una sessione di trattamento prevede la somministrazione nasale di esketamina e un periodo di osservazione post-somministrazione. Sia la somministrazione sia il periodo di osservazione post-somministrazione di esketamina devono essere eseguiti in contesti clinici appropriati. Inoltre, prima e dopo la somministrazione (circa dopo 40 minuti) deve essere misurata la pressione arteriosa. Le raccomandazioni sulla dose di esketamina per il disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento mostrate nella Tabella 4 e nella Tabella 5.

**Tabella 4. Raccomandazioni terapeutiche per Esketamina in pz con età inferiore a 65 anni (Banca dati Farmaci AIFA)**

<b>Fase di induzione</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
<b>Settimane 1-4:</b> Dose iniziale per il giorno 1: 56mg Dosi successive: 56mg o 84mg due volte a settimana	<b>Settimane 5-8:</b> 56mg o 84mg una volta a settimana <b>Dalla settimana 9:</b> 56mg o 84mg una volta ogni 2 settimane o 1 volta a settimana
L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.	La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.

**Tabella 5. Raccomandazioni terapeutiche per Esketamina con età maggiore o uguale a 65 anni (Banca dati Farmaci AIFA)**

<b>Fase di induzione</b>	<b>Fase di mantenimento</b>
<p><b>Settimane 1-4:</b> Dose iniziale per il giorno 1: 28mg Dosi successive: 28mg, 56mg o 84mg una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28mg</p>	<p><b>Settimane 5-8:</b> 28mg, 56mg o 84mg una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28mg <b>Dalla settimana 9:</b> 28mg, 56mg o 84mg una volta ogni 2 settimane o una volta a settimana; tutte le modifiche della dose devono essere eseguite con incrementi di 28mg</p>
<p>L'evidenza del beneficio terapeutico deve essere valutata alla fine della fase di induzione per determinare la necessità di continuare il trattamento.</p>	<p>La necessità di continuare il trattamento deve essere rivalutata periodicamente.</p>

Eventuali aggiustamenti della dose devono essere effettuati in base all'efficacia e alla tollerabilità alla dose precedente. Durante la fase di mantenimento, la somministrazione di esketamina deve essere personalizzata alla frequenza più bassa per mantenere la remissione/risposta.

La biodisponibilità media assoluta di esketamina 84 mg somministrata come spray nasale è pari a circa il 48%.

Esketamina viene assorbita rapidamente dalla mucosa nasale dopo la somministrazione nasale e può essere misurata nel plasma entro 7 minuti dopo una dose di 28 mg. Il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (T<sub>max</sub>) varia tipicamente da 20 a 40 minuti dopo l'ultimo utilizzo dello spray nasale di una sessione di trattamento.

Dosi di 28 mg, 56 mg e 84 mg determinano aumenti dose-dipendenti della concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) e dell'area sotto la curva (AUC<sub>∞</sub>) di esketamina.

Il volume di distribuzione medio allo stato stazionario di esketamina somministrata per via endovenosa è 709 L/70 Kg. La proporzione della concentrazione totale di esketamina legata alle proteine nel plasma umano varia in media dal 43 al 45 %. Il grado a cui esketamina è legata alle proteine plasmatiche non dipende dalla funzione

epatica o renale. Esketamina viene metabolizzata prevalentemente nel fegato. La principale via metabolica di esketamina nei microsomi epatici umani è l'N-demetilazione che porta alla formazione di noresketamina (Hashimoto 2019).

I principali enzimi del citocromo P450 (CYP) responsabili dell'N-demetilazione di esketamina sono CYP2B6 e CYP3A4. Altri enzimi CYP, compresi CYP2C19 e CYP2C9, contribuiscono in misura di gran lunga inferiore. La noresketamina viene successivamente metabolizzata mediante vie CYP-dipendenti in altri metaboliti, alcuni dei quali vanno incontro a glucuronidazione (McIntyre *et al.*, 2021).

La clearance media di esketamina somministrata per via endovenosa era di circa 89 L/ora. Una volta raggiunta la Cmax dopo somministrazione nasale, la riduzione delle concentrazioni plasmatiche di esketamina è risultata rapida nelle prime ore e successivamente più graduale. L'emivita terminale media dopo somministrazione come spray nasale variava generalmente da 7 a 12 ore.

In seguito a somministrazione endovenosa di esketamina radiomarcata, circa il 78% e il 2% della radioattività somministrata è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. In seguito a somministrazione orale di esketamina radiomarcata, circa l'86% e il 2% della radioattività somministrata è stato ritrovato rispettivamente nelle urine e nelle feci. La radioattività ritrovata era costituita principalmente da metaboliti di esketamina. Per le vie di somministrazione endovenosa e orale, <1% della dose è stato escreto nelle urine come farmaco non modificato (McIntyre *et al.*, 2021).

#### **4.3.1 Gli studi a breve termine**

Esketamina è stato soggetto a valutazione in tre studi di fase 3, ciascuno della durata di 4 settimane, che sono stati randomizzati, condotti in doppio cieco e con un gruppo di controllo attivo. Due di questi studi, denominati TRANSFORM-1 (TRD-3001) e TRANSFORM-2 (TRD-3002), coinvolgevano adulti tra i 18 e i meno di 65 anni, mentre il terzo studio, TRANSFORM-3 (TRD-3005), riguardava adulti di 65 anni o più (Fedgchin *et al.*, 2019; Ochs-Ross *et al.*, 2020).

Nel caso dei primi due studi, i pazienti hanno avviato il trattamento con Esketamina a 56 mg in aggiunta a un nuovo antidepressivo orale oppure con un nuovo antidepressivo orale e un placebo sotto forma di spray nasale, il tutto il giorno 1 del trattamento. Le

dosi di Esketamina sono state poi mantenute a 56 mg o aumentate a 84 mg, oppure è stato somministrato un placebo corrispondente in forma di spray nasale due volte a settimana durante un periodo di 4 settimane in doppio cieco. Nel TRD3001, le dosi di Esketamina erano fisse, mentre nel TRD3002 erano flessibili e potevano essere adattate in base alle esigenze dei pazienti.

Per quanto riguarda il terzo studio, TRD-3005, i pazienti di 65 anni o più hanno iniziato il trattamento con Esketamina a 28 mg insieme a un nuovo antidepressivo orale o con un nuovo antidepressivo orale e un placebo in forma di spray nasale, il giorno 1 del trattamento. Le dosi di Esketamina sono state quindi aumentate a 56 mg o 84 mg, oppure è stato somministrato il corrispondente placebo in forma di spray nasale due volte a settimana per un periodo di 4 settimane in doppio cieco (Ochs-Ross *et al.*, 2020)

Nel caso degli studi con dosi flessibili, la decisione di aumentare o diminuire la dose di Esketamina è stata basata sul giudizio clinico e sulla tollerabilità del paziente. Il giorno 1 in tutti e tre gli studi si è iniziato con l'utilizzo di un antidepressivo orale, come gli inibitori della ricaptazione della serotonina-norepinefrina o gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina, in base alla storia terapeutica del paziente. In tutti e tre gli studi, l'indicatore principale di efficacia è stata la variazione nel punteggio totale della Scala di valutazione della depressione formulata da Montgomery-Åsberg (MADRS) dallo stato iniziale al giorno 28 (Fedgchin *et al.*, 2019; Ochs-Ross *et al.*, 2020).

La Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) è un questionario diagnostico composto da dieci items (Tristezza apparente; Tristezza riferita; Tensione interiore; Sonno ridotto; Appetito ridotto; Difficoltà di concentrazione; Stanchezza; Incapacità di sentire; Pensieri pessimistici; Pensieri suicidi) che gli psichiatri utilizzano per misurare la gravità degli episodi depressivi in pazienti con disturbi dell'umore. È stata progettata nel 1979 da ricercatori britannici e svedesi come aggiunta alla scala di valutazione Hamilton per la depressione (HAMD), che sarebbe più sensibile ai cambiamenti indotti dagli antidepressivi e da altre forme di trattamento rispetto alla scala Hamilton (Hudgens *et al.*, 2021).

Ciascun item dà un punteggio da 0 a 6; il punteggio complessivo varia quindi da 0 a 60. Un punteggio MADRS più alto indica una depressione più grave. I normali punti di interruzione sono:

- Da 0 a 6: normale /sintomi assenti
- Da 7 a 19: depressione lieve
- Da 20 a 34: depressione moderata
- Da 35 a 60: grave depressione

La Tabella 6 descrive le caratteristiche demografiche per singolo studio.

**Tabella 6. Caratteristiche demografiche degli studi considerati (Banca dati Farmaci AIFA)**

	<b>Studio TRD3001 (N=342)</b>	<b>Studio TRD3002 (N=223)</b>	<b>Studio TRD3005 (N=137)</b>
<b>Età, mediana (intervallo)</b>	47,0 (19;64)	47,0 (18;64)	69 (65;86)
<b>Sesso, n (%)</b>			
Maschi	101 (29,5%)	85 (38,1%)	52 (38,0%)
Femmine	241 (70,5%)	138 (61,9%)	85 (62,0%)
<b>Razza, n (%)</b>			
Bianca	262 (76,6%)	208 (93,3%)	130 (94,9%)
Nera o afroamericana	19(5,6%)	11 (4,9%)	--
<b>Precedente uso di AD per os senza alcuna risposta</b>			
<b>Numero di AD specifici, n (%)</b>			
2	167 (48,8%)	136 (61,0%)	68 (49,6%)
3 o più	167 (48,8%)	82 (36,8%)	58 (42,3%)
<b>Antidepressivo per os iniziato ex novo avviato alla randomizzazione, n (%)</b>			
SNRI	196 (57,3%)	152 (68,2%)	61 (44,5%)
SSRI	146 (42,7%)	71 (31,8%)	76 (55,5%)
Ritiro dallo studio per qualsiasi motivo, n/N (%)	27/342 (7,89%)	26/223 (11,66%)	15/137 (10,95%)

Nello studio a dose flessibile TRD3002, il giorno 28, il 67% dei pazienti randomizzati a Esketamina era in terapia con una dose di 84 mg. Nello studio TRD3002, il trattamento con esketamina più un antidepressivo orale iniziato ex novo ha dimostrato una superiorità clinicamente e statisticamente significativa rispetto a un antidepressivo

orale iniziato ex novo (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale e la riduzione dei sintomi è stata osservata già a 24 ore post-dose (Bozymski *et al.*, 2020; Jones *et al.*, 2022).

Nello studio TRD3001, è stato osservato un effetto terapeutico clinicamente significativo nella variazione dei punteggi MADRS totali rispetto al basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane a favore di Esketamina più antidepressivo orale iniziato ex novo rispetto a un antidepressivo orale iniziato ex novo (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale. Nello studio TRD3001, l'effetto del trattamento per il gruppo con Esketamina 84 mg più un antidepressivo orale rispetto al gruppo con un antidepressivo orale più placebo non è risultato statisticamente significativo (Fedgchin *et al.*, 2019)

Nello studio TRD3005, al giorno 28, il 64% dei pazienti randomizzati a Esketamina era in terapia con una dose di 84 mg, il 25% con una dose di 56 mg e il 10% con una dose di 28 mg. Nello studio TRD3005, è stato osservato un effetto terapeutico clinicamente significativo ma non statisticamente significativo nella variazione dei punteggi MADRS totali rispetto al basale alla fine della fase di induzione di 4 settimane a favore di Esketamina più AD orale iniziato ex novo rispetto a un AD orale iniziato ex novo (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale (Ochs-Ross *et al.*, 2020).

Le analisi di sottogruppo suggeriscono un'efficacia limitata nella popolazione di età superiore a 75 anni (Jones *et al.*, 2022). La Tabella 7 riassume i risultati di efficacia del farmaco dopo 4 settimane di trattamento mediante la variazione del punteggio MADRS. La risposta è stata definita come una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale rispetto al basale della fase di induzione.

In base alla riduzione del punteggio MADRS totale rispetto al basale, la percentuale di pazienti negli studi TRD3001, TRD3002 e TRD3005 che hanno dimostrato risposta al trattamento con Esketamina più AD orale era maggiore rispetto a quella di pazienti trattati con AD orale più placebo spray nasale per tutta la fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane.

**Tabella 7. Variazione punteggio MADRS a 4 settimane dall'inizio del trattamento (Banca dati Farmaci AIFA)**

Nome studio	Gruppo di trattamento	Numero di pz	Punteggio MADRS medio al basale	Variazione media dal basale alla fine della settimana 4
<b>TRD3001</b>				
	Esketamina 56mg+AD orale	115	37,4	-18,9
	Esketamina 84mg+AD orale	114	37,8	-16,2
	AD orale+ placebo spray nasale	113	37,5	-14,7
<b>TRD3002</b>				
	Esketamina (56mg o 84mg)+AD orale	114	37,0	-17,7
	AD orale+ placebo spray nasale	109	37,3	-14,3
<b>TRD3005</b>				
	Esketamina (28mg, 56mg o 84mg)+AD orale	72	35,5	-10,1
	AD orale+ placebo spray nasale	65	34,8	-6,8

La remissione era definita come un punteggio MADRS totale  $\leq 12$ . In tutti e tre gli studi, una percentuale maggiore di pazienti trattati con Esketamina più AD orale era in remissione al termine della fase di induzione in doppio cieco di 4 settimane rispetto ad orale più placebo spray nasale.

#### **4.3.2 Gli studi a lungo termine**

Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato dimostrato in uno studio di prevenzione delle ricadute. SUSTAIN-1 (TRD3003) era uno studio a lungo termine randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, con controllo attivo, multicentrico, di prevenzione delle ricadute. La misura di esito primaria, ovvero la prevenzione della ricaduta depressiva, è stata misurata come tempo intercorso fino alla ricaduta (Figura 10) (Castro *et al.*, 2023).

Complessivamente, sono stati arruolati un totale di 705 pazienti: 437 arruolati direttamente, 150 trasferiti dallo studio TRD3001 e 118 trasferiti dallo studio TRD3002. I pazienti arruolati direttamente sono stati trattati con Esketamina (56 mg o 84 mg due volte a settimana) più AD orale in una fase di induzione in aperto di 4 settimane. Alla fine della fase di induzione in aperto, il 52% dei pazienti era in

remissione (punteggio MADRS totale  $\leq 12$ ) e il 66% era costituito da pazienti rispondenti (miglioramento  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale) (Castro *et al.*, 2023).

I pazienti rispondenti (455) hanno continuato a ricevere il trattamento con Esketamina più AD orale in una fase di ottimizzazione della durata di 12 settimane. Dopo la fase di induzione, i pazienti hanno ricevuto Esketamina una volta a settimana per 4 settimane e, a partire dalla settimana 8, è stato impiegato un algoritmo (in base al punteggio MADRS) per determinare la frequenza di somministrazione; i pazienti in remissione (ovvero, punteggio MADRS totale  $\leq 12$ ) hanno ricevuto il trattamento a settimane alterne. Tuttavia, se il punteggio MADRS totale aumentava fino a  $>12$ , la frequenza veniva aumentata a una somministrazione settimanale per le successive 4 settimane con l'obiettivo di mantenere il paziente alla frequenza di somministrazione più bassa per mantenere la risposta/remissione (Doty *et al.*, 2021).

Alla fine delle 16 settimane del periodo di trattamento, i pazienti in remissione stabile ( $n = 176$ ) o risposta stabile ( $n = 121$ ) sono stati randomizzati a continuare il trattamento con Esketamina o interromperlo e passare al placebo spray nasale. La remissione stabile era definita come un punteggio MADRS totale  $\leq 12$  in almeno 3 delle 4 settimane della fase di ottimizzazione e la risposta stabile era definita come una riduzione  $\geq 50\%$  del punteggio MADRS totale rispetto al basale per le ultime 2 settimane della fase di ottimizzazione, ma in assenza di remissione stabile.

I pazienti in remissione stabile che hanno continuato il trattamento con Esketamina più AD orale presentavano un tempo alla ricaduta dei sintomi depressivi che, dal punto di vista statistico, era significativamente più lungo di quanto osservato nei pazienti in terapia con un AD orale iniziato ex novo (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale. La ricaduta era definita come un punteggio MADRS totale  $\geq 22$  per 2 settimane consecutive o il ricovero per un peggioramento della depressione o qualsiasi altro evento clinicamente rilevante indicativo di ricaduta (Figura 10) (Castro *et al.*, 2023).

La mediana del tempo alla ricaduta per il gruppo in terapia con un AD orale iniziato ex novo (SNRI: duloxetina, venlafaxina a rilascio prolungato; SSRI: escitalopram, sertralina) più placebo spray nasale era di 273 giorni, mentre per Esketamina più AD orale non è stato possibile stimare la mediana in quanto questo gruppo non ha mai raggiunto il 50% di ricadute.

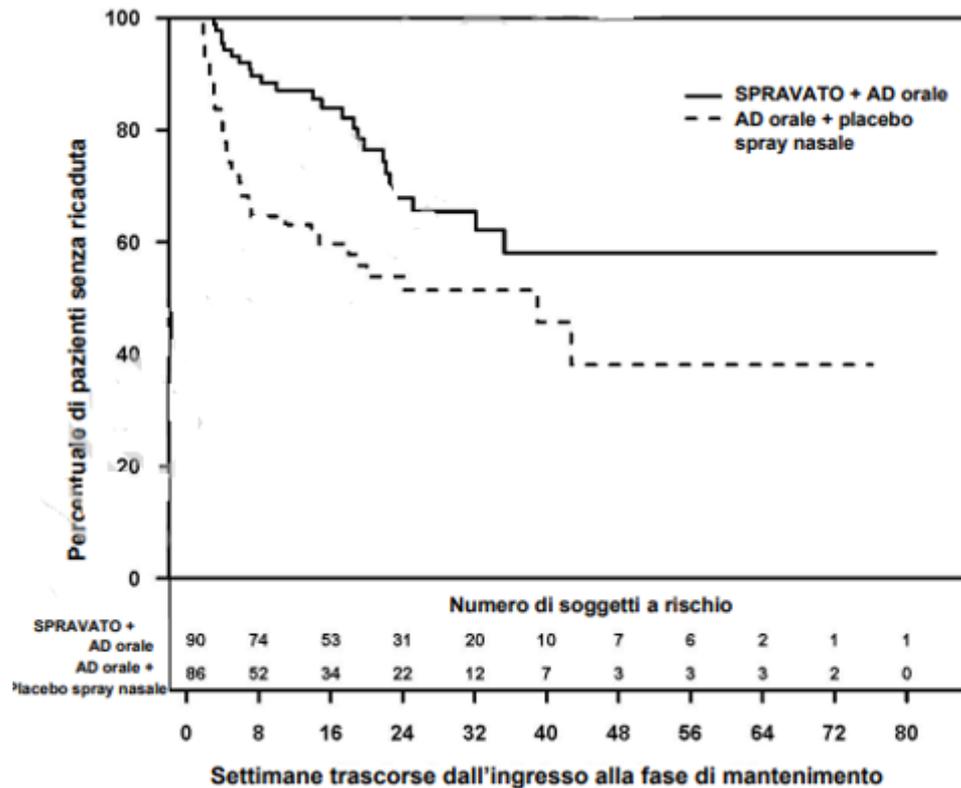


Figura 10. Tempo della ricaduta dei pazienti in remissione stabile nello studio TRD3003; (a) Esketamina + AD orale; (b) AD orale + placebo spray nasale (Banca dati Farmaci AIFA)

### 4.3.3 Trattamento acuto di breve termine dell'emergenza psichiatrica con esketamina nasale

Esketamina è stato soggetto a valutazione in due studi di fase 3, chiamati Aspire I (SUI3001) e Aspire II (SUI3002), che erano identici, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, e controllati con placebo, con una durata di 4 settimane ciascuno. Questi studi hanno coinvolto pazienti adulti che stavano affrontando un episodio di depressione maggiore (MDD) di gravità moderata o grave, con un punteggio superiore a 28 sulla scala di valutazione della depressione Montgomery-Åsberg (MADRS). Inoltre, i pazienti dovevano rispondere positivamente a due domande specifiche riguardanti il pensiero suicida (Fu *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2021).

Nei suddetti studi, i pazienti hanno ricevuto Esketamina a 84 mg o un placebo sotto forma di spray nasale, due volte a settimana per 4 settimane. Inoltre, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento completo secondo le linee guida standard di cura, che includeva l'ospedalizzazione iniziale e una terapia antidepressiva (AD) per via orale. La scelta del trattamento antidepressivo, se iniziato ex novo o ottimizzato, è stata effettuata dal medico sperimentatore in base alla situazione clinica. Il ricovero psichiatrico acuto è stato ritenuto giustificato per i pazienti con un rischio imminente di suicidio. Inoltre, è stata prevista la possibilità di ridurre la dose di Esketamina da 84 mg a 56 mg dopo la prima somministrazione per i pazienti che non riuscivano a tollerare la dose più elevata (Fu *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2021).

I pazienti coinvolti nei due studi presentavano caratteristiche simili in termini di malattia e profilo demografico all'inizio dello studio. L'età media dei pazienti era di 40 anni, con un'età compresa tra 18 e 64 anni, la maggior parte erano di sesso femminile (61%), la maggioranza era di etnia caucasica (73%), e una percentuale significativa (63%) aveva già avuto almeno un tentativo di suicidio in passato. Prima di entrare nello studio, la stragrande maggioranza (92%) dei pazienti stava già seguendo una terapia antidepressiva. Durante il periodo dello studio, come parte del trattamento standard di cura, una parte dei pazienti ha continuato con una terapia antidepressiva singola (40%), mentre altri hanno ricevuto una combinazione di terapia antidepressiva e potenziamenti (54%). Un piccolo gruppo ha ricevuto entrambe le modalità di trattamento (6%) (Fu *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2021).

La misura di efficacia primaria è stata la riduzione dei sintomi di MDD misurata dalla variazione del punteggio totale MADRS rispetto al basale 24 ore dopo la prima somministrazione (Giorno 2), come riassunto nella Tabella 8.

Negli studi di fase 3 la percentuale di pazienti che ha ottenuto la remissione (punteggio MADRS totale  $\leq 12$  in qualsiasi momento durante lo studio) è stata maggiore nel gruppo Esketamina + SOC rispetto al gruppo placebo + SOC a tutti gli intervalli di osservazione durante la fase di trattamento in doppio cieco di 4 settimane.

*Tabella 8. Risultati efficacia primaria di Esketamina a 24h dalla prima somministrazione (Banca dati Farmaci AIFA)*

Nome studio	Gruppo di trattamento	Numero di pazienti	Punteggio medio MADRS al basale	Variazione del punteggio MADRS rispetto al basale a 24 ore dalla prima somministrazione
<b>SUI3001</b>	Esketamina 84mg + SOC	112	41,2	-15,7
	Placebo spray nasale + SOC	112	41,0	-12,1
<b>SUI3002</b>	Esketamina 84mg + SOC	114	39,5	-15,9
	Placebo spray nasale + SOC	113	39,9	-12,0
<b>Totale</b>	Esketamina 84mg + SOC	226	40,3	-15,8
	Placebo spray nasale + SOC	225	40,4	-12,1

#### **4.4 Efficacia della esketamina sull'ideazione suicidaria**

L'efficacia di Esketamina nella prevenzione del suicidio o nella riduzione dell'ideazione o di comportamenti suicidari non è stata dimostrata chiaramente. L'uso di Esketamina non preclude la necessità di ricovero, se clinicamente giustificato, anche se i pazienti presentano un miglioramento dopo una dose iniziale di Esketamina (Canuso *et al.*, 2018).

Come visto in precedenza, chi è affetto dal disturbo della depressione maggiore può avere comportamenti suicidari quindi, grazie all'azione della ketamina si è dimostrato come la somministrazione riduce rapidamente questi pensieri nelle prime 24 ore e i suoi benefici possono durare fino a una settimana. La riduzione di questi pensieri rende questo farmaco una delle scoperte più importanti in questo campo.

Una stretta supervisione dei pazienti, e in particolare di quelli ad alto rischio, deve accompagnare il trattamento, soprattutto nelle sue prime fasi e dopo eventuali variazioni della dose. I pazienti (e le persone che se ne prendono cura) devono essere avvertiti della necessità di monitorare qualsiasi peggioramento clinico,

comportamento o pensiero suicidario e cambiamenti comportamentali insoliti, e di consultare immediatamente un medico qualora si manifestino tali sintomi.

La depressione è associata a un aumento del rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Questo rischio persiste finché non si verifica una remissione significativa; pertanto, i pazienti devono essere monitorati scrupolosamente. In base all'esperienza clinica generale, è noto che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi della guarigione.

I pazienti con un'anamnesi di eventi correlati al suicidio, o quelli che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento sono noti per essere a maggior rischio di pensieri suicidari o tentativi di suicidio e devono essere monitorati accuratamente durante il trattamento.

I caratteristici effetti collaterali dissociativi dell'esketamina sono difficili da mascherare anche quando una benzodiazepina viene utilizzata come placebo psicoattivo. Di conseguenza, un certo grado di svelamento funzionale potrebbe avere risultati distorti nello studio. Nonostante queste limitazioni, un recente studio ha rivelato nuove importanti informazioni riguardanti la rapida riduzione dei sintomi depressivi e il potenziale miglioramento della tendenza suicidaria con esketamina intranasale in pazienti a rischio imminente di suicidio. Tuttavia, i risultati dello studio non devono essere considerati prova dell'efficacia clinica nella popolazione generale (Canuso *et al.*, 2018).

Sono necessarie ulteriori indagini per determinare il rapido effetto di esketamina sulle misurazioni dell'ideazione suicidaria nonché il beneficio di dosi ripetute di esketamina sui sintomi della depressione in questa popolazione di pazienti affetti da patologie acute. Sono in corso studi pilota a livello mondiale sull'esketamina intranasale per la rapida riduzione dei sintomi depressivi, inclusa l'ideazione suicidaria, in pazienti valutati a rischio imminente di suicidio. I risultati suggeriscono che una singola dose di ketamina IV/esketamina IN è associata a forti riduzioni dei pensieri suicidari a 2 ore, 4 ore e 24 ore dopo l'intervento (Zanos *et al.*, 2018; Xiong *et al.*, 2020).

Un recente studio randomizzato e controllato ha confermato che la ketamina è un trattamento efficace e ad azione rapida dell'idea suicidaria. In questa popolazione ad

altissimo rischio di suicidio, il 63,0% ha raggiunto la remissione completa tre giorni dopo due infusioni nel gruppo ketamina rispetto al 31,6% nel gruppo placebo (Abbar *et al.*, 2022). Questo effetto è stato rapido, con una remissione del 43,8% solo due ore dopo la prima infusione rispetto al 7,3% del gruppo placebo. La ketamina è stata ben tollerata senza gravi effetti collaterali. I principali effetti collaterali, tra cui sedazione, depersonalizzazione/derealizzazione, nausea e vertigini, sono stati di breve durata e si sono verificati in circa il 10% o meno dei partecipanti. Inoltre, l'effetto è persistente per sei settimane nel 69,5% dei soggetti trattati con ketamina (rispetto al 56,3% di quelli trattati con placebo). Questo studio evidenzia un importante effetto moderatore sui disturbi mentali primari. Un forte effetto della ketamina rispetto al placebo è stato riscontrato nel gruppo con disturbo bipolare, mentre l'effetto è stato moderato e non ha raggiunto la significatività nel gruppo con "altri disturbi psichiatrici" e non è stato significativo nei disturbi depressivi maggiori. In particolare, non è stato osservato alcun cambiamento di umore nei 26 pazienti con disturbo bipolare trattati con ketamina (Figura 11). Anche i risultati nei soggetti che non soddisfano i criteri per un episodio depressivo maggiore completo (sia bipolare che disturbo depressivo maggiore) supportano l'osservazione che la ketamina è efficace indipendentemente dagli episodi depressivi, come suggerito dagli autori precedenti (Wilkinson *et al.*, 2017).

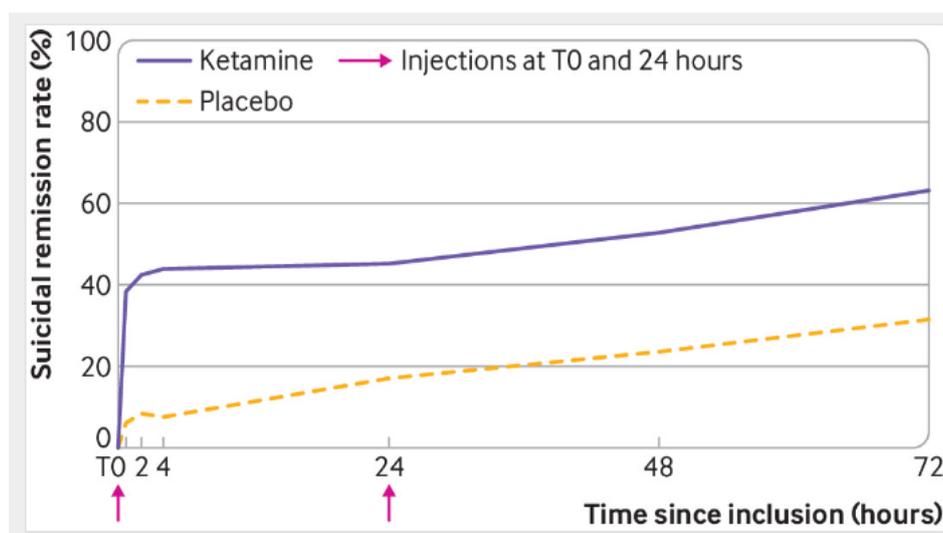


Figura 11. Tasso di remissione dell'ideazione suicidaria dopo 72h dall'inizio del trattamento (Abbar *et al.*, 2022).

I risultati non significativi nei disturbi depressivi sono più difficili da interpretare. Questo gruppo ha mostrato il più alto effetto placebo (36% contro 28% nel disturbo bipolare e 31% in altre diagnosi). Questo effetto placebo è anche superiore a quello riscontrato in una metanalisi di 10 studi che hanno analizzato 157 pazienti con tendenze suicide con tassi di remissione complessivi (misure valutate dal medico) di circa il 30% nel gruppo di controllo. Inoltre, l'effetto della ketamina (42%) è stato inferiore rispetto agli altri due gruppi di questo studio (84% e 62%) e della metanalisi (circa 55%). Tale studio, quindi, potrebbe non avere la capacità di rilevare un effetto in questo particolare gruppo con disturbi depressivi. Inoltre, uno studio sulla depressione resistente al trattamento suggerisce che dosi ripetute di ketamina potrebbero essere necessarie per alcuni pazienti al fine di ottenere la remissione di gravi idee suicide (De Bernardis *et al.*, 2018; Witt *et al.*, 2020; Abbar *et al.*, 2022).

Pertanto, questo gruppo potrebbe essere particolarmente eterogeneo, con più pazienti sensibili all'effetto placebo e più pazienti che necessitano di infusioni ripetute di ketamina. La persistenza dell'effetto della ketamina a sei settimane di assunzione non è in linea con gli studi precedenti e la relativa metanalisi, ma questi tre studi insieme hanno analizzato solo 63 pazienti. Sono necessari ulteriori studi a lungo termine.

Durante il periodo di sei settimane, l'8,2% dei pazienti trattati con ketamina e il 9,8% in quello trattato con placebo hanno tentato il suicidio, incluso un atto fatale (Figura 12). Un esame dettagliato di questi eventi nel gruppo di intervento ha mostrato che (a) nessuno di essi aveva esacerbato i punteggi di depressione o ideazione suicidaria dopo l'infusione, suggerendo che la ketamina non aveva alcun effetto negativo diretto; (b) tutti questi pazienti hanno risposto scarsamente alla ketamina durante i primi tre giorni, come indicato dai punteggi relativi alla depressione e all'ideazione suicidaria, e (c) alcuni di loro hanno finalmente raggiunto la remissione delle idee suicide dopo diversi giorni, il che potrebbe aver portato ad una diminuzione della vigilanza. Va ricordato che la risoluzione di una crisi suicidaria richiede qualcosa di più dei soli farmaci (Abbar *et al.*, 2022).

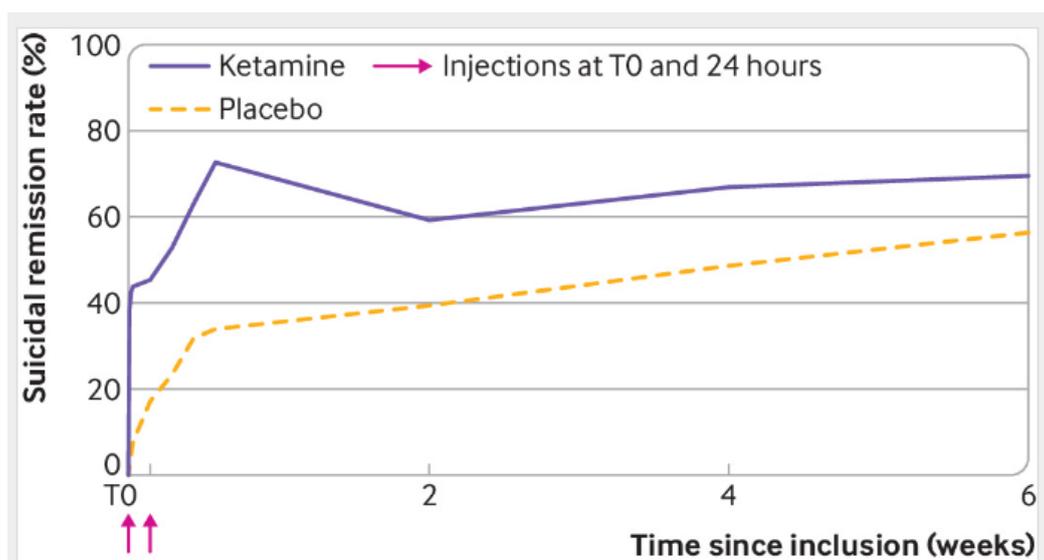


Figura 12. Tasso di remissione dell'ideazione suicidaria dopo 6 settimane dall'inizio del trattamento (Abbar *et al.*, 2022)

L'assistenza e il sostegno psicologico, sociale e familiare dovrebbero sempre essere abbinati alla farmacoterapia. Infine, questo studio non è stato progettato per valutare i benefici della ketamina per la prevenzione di un atto suicidario e saranno necessari studi e metanalisi più ampi. Da notare che una recente revisione ha suggerito che nel breve termine non si sono verificati più atti suicidi nel gruppo trattato con ketamina rispetto al gruppo placebo (Abbar *et al.*, 2022).

Gli effetti avversi più comuni della ketamina non sono stati considerati problematici negli studi clinici randomizzati, anche se gli effetti avversi dissociativi e psicomimetici si sono verificati più comunemente con la ketamina rispetto ai comparatori (midazolam o placebo) (Grunebaum *et al.*, 2017; Grunebaum *et al.*, 2018).

Nel complesso, la tolleranza alla ketamina è stata buona, poiché tre quarti dei pazienti non hanno avuto effetti collaterali e se ce ne sono stati, erano in gran parte di lieve entità e di breve durata. Questo risultato è in linea con una recente revisione della letteratura che sottolinea che la tolleranza alla ketamina è buona.

Le prove di due recentissimi studi (ASPIRE I e ASPIRE II) suggeriscono che esketamina spray nasale può soddisfare il bisogno di un antidepressivo ad azione rapida in pazienti sottoposti a crisi acuta di ideazione e intento suicidario, affrontando

la limitazione dell'insorgenza ritardata dell'efficacia antidepressiva osservata con i trattamenti farmacologici esistenti (Fu *et al.*, 2020; Ionescu *et al.*, 2021).

Complessivamente i pazienti in trattamento hanno avuto un miglioramento nella gravità della loro suicidalità, come da misurazione tramite la scala modificata di Impresione Clinica Globale – Gravità della suicidalità (CGI-SS-r) all'endpoint di 24 ore.

Il CGI è stato sviluppato per l'uso negli studi clinici sponsorizzati dal NIMH (National Institute of Mental Health) per fornire una breve valutazione autonoma del punto di vista del medico sul funzionamento globale del paziente prima e dopo l'inizio di un farmaco in studio. Il CGI fornisce una misura riassuntiva complessiva determinata dal medico che tiene conto di tutte le informazioni disponibili, inclusa la conoscenza della storia del paziente, delle circostanze psicosociali, dei sintomi, del comportamento e dell'impatto dei sintomi sulla capacità di funzionamento del paziente (Busner & Targum, 2007).

Il CGI in realtà comprende due misure complementari di un elemento che valutano quanto segue: gravità della psicopatologia da 1 a 7 e cambiamento dall'inizio del trattamento su una scala simile a sette punti. Dopo una valutazione clinica, il modulo CGI può essere completato in meno di un minuto da un valutatore esperto. In pratica, la CGI cattura impressioni cliniche che trascendono le semplici liste di controllo dei sintomi. È facilmente comprensibile e può essere utilizzato con relativa facilità dal medico non ricercatore. Oltre a ciò, il CGI può monitorare i progressi clinici nel tempo ed è stato dimostrato che è correlato con strumenti di valutazione più lunghi, noiosi e dispendiosi in termini di tempo in un'ampia gamma di diagnosi psichiatriche.

Nella ricerca clinica, il CGI viene somministrato da un medico esperto che ha familiarità con la malattia in studio e la probabile progressione del trattamento. Di conseguenza, il valutatore CGI può esprimere un giudizio clinico globale esperto sulla gravità della malattia in vari momenti temporali nel contesto di tale esperienza clinica. Il medico formula un giudizio sul quadro generale del paziente ad ogni visita: la gravità della malattia, il livello di disagio del paziente e altri aspetti di compromissione, e l'impatto della malattia sul funzionamento. Il CGI viene valutato senza tener conto

della convinzione del medico che eventuali cambiamenti clinici siano o meno dovuti ai farmaci e senza considerare l'eziologia dei sintomi (Spearing *et al.*, 1997).

Il CGI ha dimostrato di essere ben correlata con le scale di efficacia dei farmaci standard e ben note nella ricerca (Hamilton Rating Scale for Depression, Hamilton Rating Scale for Anxiety, Positive and Negative Syndrome Scale, Leibowitz Social Anxiety Scale, Brief Psychiatric Rating Scale, Scale for the Assessment of Negative Symptoms e altri) in un'ampia gamma di indicazioni psichiatriche. Come notato sopra, il CGI ha due componenti: la gravità CGI, che valuta la gravità della malattia, e il miglioramento CGI, che cambia dall'inizio (baseline) del trattamento.

Il CGI-Severity (CGI-S) pone al medico una domanda: "Considerando la tua esperienza clinica totale con questa particolare popolazione, quanto è malato di mente il paziente in questo momento?". Questa valutazione si basa sui sintomi, sul comportamento e sulle funzioni osservati e segnalati negli ultimi sette giorni. Chiaramente, i sintomi e il comportamento possono variare nell'arco di una settimana; il punteggio dovrebbe riflettere il livello di gravità medio nei sette giorni.

Il miglioramento CGI (CGI-I) è altrettanto semplice nel suo formato. Ogni volta che il paziente viene visitato dopo l'inizio del trattamento, il medico confronta le condizioni cliniche generali del paziente con il periodo di una settimana immediatamente precedente all'inizio dell'uso del farmaco (la cosiddetta visita di base). Il punteggio CGI-S ottenuto durante la visita di base (iniziazione) costituisce una buona base per effettuare questa valutazione. Ancora una volta, solo la seguente domanda viene valutata su una scala a sette punti: "Rispetto alla condizione del paziente al momento dell'ammissione al progetto, la condizione di questo paziente è?"

Il punteggio CGI-I generalmente segue quello CGI-S in modo tale che il miglioramento in uno segua quello dell'altro. Gli ancoraggi per il punteggio, tuttavia, sono piuttosto diversi e il CGI-I si basa sui cambiamenti dall'inizio del trattamento in contrasto con i cambiamenti rispetto alla settimana precedente di trattamento. Di conseguenza, i due punteggi CGI possono occasionalmente essere dissociati in modo tale che un medico possa notare cambiamenti nel CGI-I rispetto al basale nonostante non ve ne siano di cambiamenti recenti nel punteggio di gravità CGI complessivo o viceversa.

Per i ricercatori, il CGI ha un'utilità straordinaria. È applicabile a tutti gli studi sul sistema nervoso centrale, inclusi depressione, schizofrenia, ansia, indipendentemente dalla popolazione, dal farmaco o dalle altre principali misure dello studio. Fornisce una misura di efficacia facilmente riconoscibile e universalmente conosciuta che la distingue dalle scale di efficacia più complesse, lunghe e talvolta difficili da gestire (Tabella 9 e Tabella 10).

*Lasso di tempo.* Il CGI viene solitamente valutato rispetto agli ultimi sette giorni (compreso il giorno della visita fino e durante la visita). A questo proposito, la CGI è una misura dipendente dallo stato che riassume una settimana piuttosto che una vita intera di sintomi e comportamenti.

*Fonti di informazione.* Il CGI è progettato per utilizzare tutte le informazioni disponibili. Pertanto, un colloquio clinico con il paziente dovrebbe essere combinato con qualsiasi altra informazione disponibile per il periodo di tempo in studio (ultimi 7 giorni) da fonti quali note sulla cartella clinica, membri della famiglia, assistenti sociali, infermieri di reparto, insegnanti scolastici, per i bambini o informazioni significative altri.

*Domande da porre.* Per valutare CGI-S e CGI-I, è importante stabilire la presenza di sintomi rilevanti, la frequenza con cui si verificano nell'arco di sette giorni di valutazione, l'intensità o la gravità dei sintomi e l'effetto dei sintomi sul funzionamento nelle principali aree della vita del paziente: lavoro, casa, scuola e relazioni.

**Tabella 9. Linee guida Clinica Globale – Gravità della suicidalità pretrattamento (Busner & Targum, 2007)**

<b>Linee guida CGI-S</b>
1= Normale
2= Disturbo borderline
3=Lievemente malato: sintomi chiaramente accertati con disagio o difficoltà minime nelle funzioni sociali e lavorative
4=Moderatamente malato: sintomi evidenti che causano compromissione funzionale o disagio evidenti, ma modesti; il livello dei sintomi può giustificare la terapia
5=Marcatamente malato: sintomi intrusivi che compromettono chiaramente la funzione sociale/lavorativa o causano livelli intrusivi di disagio
6=Gravemente malato: patologia, comportamento e funzionalità distruttivi sono spesso influenzati dai sintomi e possono richiedere l'assistenza di altri
7=Tra i pazienti più gravemente malati: la patologia interferisce drasticamente in molte funzioni vitali; potrebbe essere ricoverato in ospedale

**Tabella 10. Linee guida Clinica Globale – Gravità della suicidalità post-trattamento** (Busner & Targum, 2007)

<b>Linee guida CGI-I</b>
1=Molto migliorato, buon livello di funzionamento; sintomi minimi; rappresenta un cambiamento molto sostanziale
2=Molto migliorato, con una significativa riduzione dei sintomi; aumento del livello di funzionamento ma permangono alcuni sintomi
3=Minimamente migliorato, con una riduzione dei sintomi scarsa o nulla clinicamente significativa. Rappresenta un cambiamento minimo nello stato clinico di base, nel livello di assistenza o nella capacità funzionale
4=Nessun cambiamento: i sintomi rimangono sostanzialmente invariati
5=leggermente peggiore ma potrebbe non essere clinicamente significativo; può rappresentare un cambiamento minimo nello stato clinico di base o nella capacità funzionale
6=Molto peggio: aumento clinicamente significativo dei sintomi e diminuzione del funzionamento
7=Molto molto peggio: grave esacerbazione dei sintomi e perdita di funzionalità

#### **4.5 Esketamina e trattamento nel disturbo bipolare**

Due linee di evidenza supportano il ruolo critico della disfunzione glutammatergica nel disturbo bipolare. In primo luogo, diversi studi di neuroimaging indicano la compromissione della neurotrasmissione del glutammato nelle diverse fasi del disturbo bipolare, coinvolgendo specificamente la corteccia prefrontale dorso-laterale e la corteccia cingolata anteriore (ACC), due aree del cervello con un ruolo critico nei disturbi dell'umore. In secondo luogo, la ketamina, un altro agente glutammatergico, ha mostrato una buona efficacia clinica e tollerabilità come antidepressivo nel disturbo bipolare. Inoltre, come già accennato, uno dei principali fattori che contribuiscono alla resistenza al trattamento nella depressione è rappresentato dal disturbo bipolare, che spesso viene erroneamente diagnosticato come disturbo depressivo maggiore. Considerando queste ultime prove, possiamo ipotizzare che la disfunzione glutammatergica possa essere una caratteristica del disturbo bipolare. Pertanto, l'esketamina e altri agenti glutammatergici possono essere opzioni primarie per il trattamento degli sbalzi d'umore nel disturbo bipolare. Tuttavia, per convalidare tale

ipotesi, questi risultati dovrebbero essere confermati da studi randomizzati e controllati con campioni più ampi di pazienti e controllo placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità dell'esketamina intra-nasale nei soggetti affetti da disturbo bipolare, essi hanno mostrato livelli inferiori di effetti collaterali rispetto a quelli affetti da disturbo depressivo maggiore. Inoltre, gli effetti avversi correlati all'esketamina sono stati ridotti dopo il trattamento senza comportare conseguenze significative. Non sono state riscontrate differenze nei cambiamenti affettivi tra i gruppi TRD e B-TRD, con un solo caso nel gruppo B-TRD di interruzione correlato a sintomi maniacali e agitazione psicomotoria. Oltre al rischio molto basso di passaggio maniacale, la sicurezza dell'esketamina nei pazienti bipolari è confermata dall'assenza di un aumento della tendenza suicidaria o della necessità di ricovero acuto (Tabella 11)(Martinotti *et al.*, 2023).

Tabella 11. Valutazione scala MADRS ed HAM-A in pz affetti da TRD e B-TRD, al tempo T0, T1 e T2 (Martinotti *et al.*, 2023).

	MADRS			HAM-A		
	T0	T1	T2	T0	T1	T2
TRD	34 (9.54)	21.79 (11.51)	14.97 (9.99)	30.9 (11.81)	21.4 (10.09)	16.2 (11.17)
B-TRD	37.07 (8.11)	24.04 (11.58)	12.78 (10.17)	29.88 (9.39)	19.8 (12.19)	11.2 (10.12)

Abbreviations: B-TRD, bipolar treatment-resistant depression; TRD, treatment-resistant depression.

Nel complesso, non vi è stato alcun aumento del rischio di ipomania o psicosi o dissociazione emergenti dal trattamento nei soggetti con B-TRD rispetto a quelli con TRD, in linea con le prove precedenti riportate negli studi sulla ketamina nel BD, un risultato molto rilevante, considerando le precedenti preoccupazioni sui possibili rischi dell'uso di esketamina nella BD. Tuttavia, i soggetti B-TRD dello studio sono stati tutti trattati con stabilizzatori dell'umore quando hanno iniziato l'esketamina (Tabella 12). Sebbene l'uso di stabilizzatori dell'umore sia previsto in contesti del mondo reale, potrebbe rappresentare un bias di studio essenziale per valutare il rischio complessivo di cambiamento affettivo indotto dall'esketamina intra-nasale (Martinotti *et al.*, 2023).

Tabella 12. Effetti collaterali nei due gruppi di studio (Martinotti et al., 2023)

Adverse event	B-TRD group		TRD group	
	n	%	n	%
Increased blood pressure	0	0	3	8.57
Dissociation	11	31.4	14	40
Sedation	10	28.57	16	45.71
Manic symptoms	1	2.85	1	2.85
Anxiety	1	2.85	0	0
Dizziness, headache	1	2.85	1	2.85
Subjects with any side effect	20	57.14	27	77.14

Abbreviations: B-TRD, bipolar treatment-resistant depression; TRD, treatment-resistant depression.

#### 4.6 La problematica dei suicidi negli istituti penitenziari

La ricerca epidemiologica nelle carceri non è ancora sufficientemente sviluppata, a livello nazionale. Tale situazione è simile in molti altri Paesi.

Il livello deteriorato di salute mentale dei detenuti dà luogo a difficoltà di interpretazione, influenzato da due possibili variabili interagenti: il ruolo patogeno del carcere da un lato, lo scarso livello di salute mentale (e di salute più in generale) prima dell'ingresso in carcere, dall'altro. La mole di studi circa la relazione fra il cosiddetto "gradiente sociale" e le disuguaglianze nella salute suggerirebbe di appuntare l'attenzione sul rapporto fra il deterioramento della salute e il disagio sociale da cui proviene gran parte della popolazione detenuta.

Osservando le tipologie di disturbo prevalenti sul totale dei detenuti e delle detenute arruolati, al primo posto troviamo la dipendenza da sostanze psicoattive (23,6), disturbi nevrotici e reazioni di adattamento (17,3%), disturbi alcol correlati (5,6%), disturbi affettivi psicotici (2,7%), disturbi della personalità e del comportamento (1,6%), disturbi depressivi non psicotici (0,9%), disturbi mentali organici senili e presenili (0,7%), disturbi da spettro schizofrenico (0,6%). Per la scarsità dei casi, non è possibile calcolare la percentuale delle oligofrenie e del ritardo mentale, dei disturbi alimentari (Report Annuale Salute Mentale dei detenuti Associazione Antigone., 2022).

Passando alla distribuzione per genere delle diagnosi, prevale tra gli uomini la diagnosi di dipendenza da sostanze psicoattive (50, 8% degli uomini e 32,5% delle donne), e tra le donne la diagnosi di "disturbi nevrotici e reazioni di adattamento" (36,6% delle

diagnosi femminili e 27,1% delle diagnosi maschili); seguite fra gli uomini dai “disturbi alcol correlati (9,1 % degli uomini e 6,9% delle donne), e fra le donne dai disturbi affettivi psicotici (10,1% delle donne e 4,1% degli uomini), dai disturbi della personalità e del comportamento (2,4% degli uomini e 3,4% delle donne), disturbi depressivi non psicotici (1,3% degli uomini e 2,8% delle donne). Seguono nella classifica i disturbi mentali organici senili e presenili, i disturbi da spettro schizofrenico, oligofrenie e ritardo mentale.

Queste differenze di per sé richiederebbero studi mirati per specificità di genere e in particolare sulle donne detenute, che approfondiscano sia lo stato di salute mentale all’entrata in carcere, sia le differenti capacità e strategie di resistenza allo stress della detenzione.

Come si vede, circa la metà delle diagnosi riguarda i disturbi legati alle sostanze psicoattive (abuso e dipendenza), il che non stupisce considerato che nel carcere una larga fetta della popolazione è reclusa direttamente per violazione della legge antidroga.

Vengono poi i “disturbi nevrotici e le reazioni di adattamento”, che suggeriscono un ruolo rilevante dello stress dell’incarcerazione nello sviluppo e/o nella emersione del disturbo. Da notare la maggiore significativa presenza di questi disturbi fra le donne detenute: lo stesso si può dire per i “disturbi affettivi psicotici” e per i “disturbi depressivi non psicotici”.

Dalla rilevazione dell’associazione Antigone nel corso del 2022 emerge che le diagnosi psichiatriche gravi ogni 100 detenuti erano 9,2 (quasi il 10%).

Accanto ai numeri delle persone con una diagnosi medicalmente definita, vi sono il 20% dei detenuti che assume stabilizzanti dell’umore, antipsicotici o antidepressivi ed addirittura il 40,3% sedativi o ipnotici. A fronte di questo le ore di servizio degli psichiatri erano in media 8,75 ogni 100 detenuti, quelle degli psicologi 18,5 ogni 100 detenuti.

Scorporando i numeri per genere, si scopre che il disagio psichico sia maggiore tra le donne detenute piuttosto che tra gli uomini. Le donne con diagnosi psichiatriche gravi rappresentavano il 12,4% delle presenti, contro il 9,2% della rilevazione complessiva;

le donne che facevano regolarmente uso di psicofarmaci rappresentavano invece il 63,8% delle presenti, contro il 41,6% complessivo.

Si tratta di numeri molto rilevanti, che non trovano minimamente corrispettivo nella popolazione generale e che indicano che la strada verso “carceri psichiatrizzate” sembra ormai senza ritorno.

Oltre al numero in termini assoluti, un importante indicatore dell’ampiezza del fenomeno è il cosiddetto tasso di suicidi, ossia la relazione tra il numero di decessi e le persone detenute mediamente presenti nel corso dell’anno. Nel 2020 con 61 suicidi tale tasso era pari a 11 casi ogni 10.000 persone detenute, registrando il valore più alto dell’ultimo ventennio. Nel 2021, seppur in calo rispetto all’anno precedente, il tasso è restato particolarmente alto con 10,6 suicidi ogni 10.000 persone detenute (Tabella 13).

Tabella 13. Numero di suicidi negli istituti penitenziari italiani nel periodo 1992- Marzo 2024 (Centro Studi di ristretti Orizzonti, 2024)

Anni	Suicidio	Altre cause*	Totale
2024	21*	31	52
2023	69	88	157
2022	84	87	171
2021	57	92	149
2020	61	93	154
2019	53	90	143
2018	61	100	161
2017	48	78	126
2016	39	64	103
2015	39	69	108
2014	43	48	91
2013	42	111	153
2012	56	97	153
2011	63	102	165
2010	55	108	163
2009	58	100	158
2008	46	96	142
2007	45	76	121
2006	50	81	131
2005	57	115	172
2004	52	104	156
2003	57	100	157
2002	52	108	160
2001	69	108	177
2000	56	104	160
1999	53	83	136
1998	51	78	129
1997	55	67	122
1996	45	78	123
1995	50	79	129
1994	50	86	136
1993	61	111	172
1992	47	89	136
<b>Totale</b>	<b>1.745</b>	<b>2.921</b>	<b>4.666</b>

A questi dati vanno aggiunti 169 Agenti di Polizia Penitenziaria suicidatisi tra il 1992 e il 2023 (Centro Studi di Ristretti Orizzonti 2024).

A riprova della natura strutturale del fenomeno, è il confronto con quanto accade fuori dagli istituti di pena. Con 0,67 casi di suicidi ogni 10.000 abitanti, l'Italia è in generale considerato un Paese con un tasso di suicidi basso, uno tra i più bassi a livello europeo.

Secondo l'ultimo report dell'OMS (Suicide Worldwide-2019), con dati relativi al 2019, il tasso di suicidi in Italia è pari a 0,67 ogni 10.000 persone, ben inferiore ad altre realtà europee come la Francia (1,38); la Germania (1,23); la Polonia (1,13); la Romania (0,97); la Spagna (0,77); e gli UK (0,79). Secondo gli ultimi dati del Consiglio d'Europa, l'Italia si colloca invece al decimo posto tra i paesi con il più alto tasso di suicidi in carcere.

Mettendo quindi in relazione l'ultimo dato disponibile della popolazione detenuta con quello della popolazione libera vediamo l'enorme differenza tra i due fenomeni: in carcere ci si leva la vita ben 16 volte in più rispetto alla popolazione generale (Figura 13) (Figura 14).

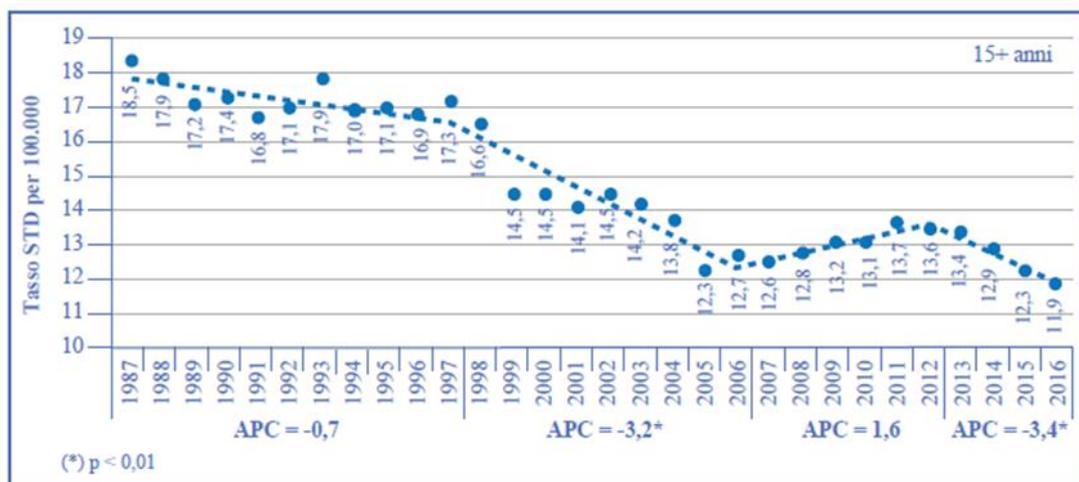


Figura 13. Tasso standardizzato dei suicidi in soggetti di sesso maschile nel periodo 1987-2016 in Italia (Ghirini et al., 2020)

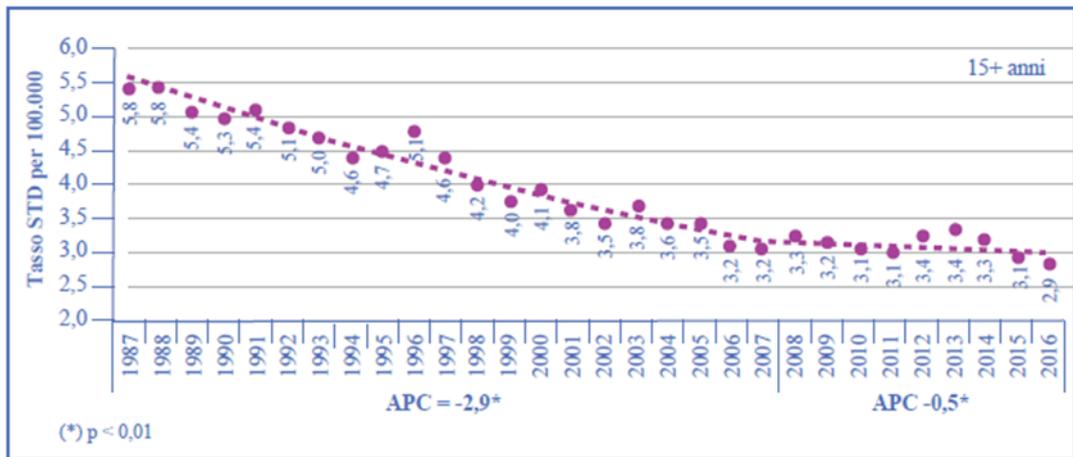


Figura 14. Tasso standardizzato dei suicidi in soggetti di sesso femminile nel periodo 1987-2016 in Italia (Ghirini et al.,2020)

## 5. DISCUSSIONE

Il disturbo bipolare rientra nei disturbi dell'umore e si caratterizza per gravi alterazioni delle emozioni, dei pensieri e dei comportamenti. Il suo tasso di incidenza, nella popolazione italiana varia tra l'1% e l'1,35%.

Il disturbo bipolare, secondo il DSM-V, può essere distinto in: in disturbo bipolare di tipo 1, disturbo bipolare di tipo 2 e disturbo ciclotimico. Per fare diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo 1 è necessario e sufficiente che vi sia un episodio maniacale nell'anamnesi purché tale episodio non sia meglio spiegato da schizofrenia e relativo spettro, associato ad eventi depressivi. Per la diagnosi di Disturbo Bipolare di tipo 2 è necessaria la presenza di almeno un episodio ipomaniacale ed uno depressivo maggiore. Per la diagnosi di Disturbo Ciclotimico è necessario per almeno due anni avere numerosi periodi con sintomi ipomaniacali che non soddisfano i criteri per l'episodio maniacale e numerosi periodi con sintomi depressivi che non soddisfano i criteri per l'episodio depressivo maggiore. Tali sintomi non scompaiono per più di due mesi ogni volta.

Molto spesso, i soggetti che soffrono di bipolarismo hanno avuto episodi simili in famiglia. I geni, però, non rappresentano l'unica causa; in particolare, sono emersi livelli molto alti di cortisolo, quello che viene chiamato ormone dello stress. Nella vita di ciascun soggetto, predisposto o non, possono presentarsi delle situazioni a rischio che potrebbero favorire l'insorgenza del disturbo. Tra queste spiccano: stress, abuso di sostanze, assunzione di farmaci, cambiamenti stagionali, mancanza di sonno, uso improprio dei social media e soprattutto l'ambiente familiare e sociale con il quale il paziente è venuto a contatto.

L'encefalo dei pazienti colpiti da tale disturbo mostra oltre che squilibri mentali anche mutamenti fisici dello stesso (come perdita di sostanza cerebrale in seguito a episodi ipo/maniacali e dilatazione dei ventricoli cerebrali) oppure squilibri nei neurotrasmettitori, nel funzionamento della tiroide e nei ritmi circadiani. I sintomi variano in base alla cronicità del disturbo e alla fase di avanzamento della maniacalità del disturbo.

Il trattamento farmacologico del disturbo bipolare è assai complesso, e si basa principalmente sull'utilizzo degli stabilizzatori dell'umore (Es: Sali di litio), gli anticonvulsivanti (valproato, carbamazepina e lamotrigina) con il ruolo di stabilizzatori, gli antipsicotici (soprattutto durante le fasi maniacali) e in minor misura gli antidepressivi.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di analizzare i meccanismi che hanno permesso di sviluppare recentemente nuovi approcci farmacologici che si integrano con la terapia antidepressiva tradizionale, nonché valutare i possibili effetti sulla riduzione dell'ideazione suicidaria in pazienti affetti da disturbo bipolare e depressione maggiore.

Nella prima parte abbiamo analizzato il meccanismo d'azione della ketamina nel trattamento dei pazienti con tendenze suicide coinvolge diversi percorsi ma, innanzitutto, il sistema glutammatergico sembra svolgere un ruolo fondamentale. Infatti, è stato suggerito che una deregolazione della neurotrasmissione del glutammato possa essere alla base di bias cognitivi suicidi, spiegando i benefici del trattamento con ketamina. La ketamina è un antagonista del recettore NMDA che agisce sui canali aperti, ma diversi studi hanno identificato molteplici interazioni recettoriali della ketamina con altri recettori (oppioidi, catecolamine, 5-HT<sub>3</sub>, etc.), localizzando i principali siti d'azione di questo composto nelle aree cerebrali prefrontali e ippocampali. Pertanto, tutte queste azioni della ketamina sui neurotrasmettitori e su aree cerebrali selezionate possono contribuire ulteriormente alle sue proprietà antidepressive e anti-suicidarie.

Inoltre, per spiegare i suoi ben noti rapidi effetti antidepressivi e antisuicidi, bisogna rifarsi a due processi trasduzionali considerati fondamentali: le vie GSK3 e BDNF, a cui si aggiunge l'azione della ketamina sui percorsi dipendenti da mTOR che può contribuire ulteriormente ai suoi effetti rapidi. In particolare, BDNF ha mostrato effetti anti-apoptotici e neuro-rigenerativi a 21 giorni dall'inizio della terapia con esketamina intra-nasale.

Per quanto riguarda gli studi clinici, i risultati di questa revisione hanno dimostrato un'efficacia notevole e rapida di ketamina ed esketamina (entro 24 ore in più della metà dei pazienti e con benefici osservati fino a 1 settimana) nel ridurre l'idea

suicidaria nei pazienti con disturbo depressivo maggiore, depressione bipolare, affetti da tumore o altre condizioni.

Tuttavia, nonostante i potenziali benefici della esketamina come trattamento di “crisi” di soggetti ad alto rischio di suicidio, ci sono ancora diverse preoccupazioni sul suo utilizzo: le principali potrebbero essere il potenziale abuso di questo composto e la mancanza di molteplici studi su larga scala che ne determinino la durata e la sicurezza del trattamento a lungo termine, in particolare sul controllo della pressione arteriosa.

L'esketamina e altri agenti glutammatergici possono essere opzioni primarie per il trattamento degli sbalzi d'umore nel disturbo bipolare. Tuttavia, per convalidare tale ipotesi, questi risultati dovrebbero essere confermati da studi randomizzati e controllati con campioni più ampi di pazienti e controllo placebo.

Per quanto riguarda la sicurezza e la tollerabilità dell'esketamina intra-nasale nei soggetti affetti da disturbo bipolare, essi hanno mostrato livelli inferiori di effetti collaterali rispetto a quelli affetti da disturbo depressivo maggiore.

Nel complesso, non vi è stato alcun aumento del rischio di ipomania o psicosi o dissociazione emergenti dal trattamento nei soggetti con B-TRD rispetto a quelli con TRD, in linea con le prove precedenti riportate negli studi sulla ketamina nel BD, un risultato molto rilevante, considerando le precedenti preoccupazioni sui possibili rischi dell'uso di esketamina nella BD. Tuttavia, i soggetti B-TRD dello studio sono stati tutti trattati con stabilizzatori dell'umore quando hanno iniziato l'esketamina. Sebbene l'uso di stabilizzatori dell'umore sia previsto in contesti del mondo reale, potrebbe rappresentare un bias di studio essenziale per valutare il rischio complessivo di cambiamento affettivo indotto dall'esketamina intra-nasale.

Lo studio bibliografico sul fenomeno dei suicidi in Italia, sia dal punto di vista epidemiologico che eziopatogenetico, ha preso in analisi una popolazione specifica, quella dei detenuti negli istituti penitenziari italiani, confrontando il tasso suicidario di questa popolazione specifica rispetto a quello della popolazione generale. La bibliografia dimostra che nella popolazione detenuta essa risulta essere circa 16 volte maggiore.

Dalla revisione sono emerse due variabili potenzialmente interagenti che influenzano il deterioramento della salute mentale dei detenuti: il ruolo patogeno delle carceri da un lato e i bassi livelli di salute mentale (precedenti alla detenzione) dall'altro. Diversi studi suggeriscono la necessità di richiamare l'attenzione sulla relazione tra cattiva salute e disagio sociale per la maggior parte dei detenuti.

Dalla rilevazione dell'associazione Antigone nel corso del 2022 emerge che le diagnosi psichiatriche gravi ogni 100 detenuti sono 9,2 (quasi il 10%).

Oltre al numero di detenuti con una diagnosi medica specifica, il 20% dei detenuti assume stabilizzatori dell'umore, antipsicotici e antidepressivi, mentre il 40,3% assume sedativi e ipnotici.

In base al sesso, il disagio psichiatrico è più elevato nelle donne detenute che negli uomini. La percentuale di donne con una diagnosi psichiatrica grave rappresentano il 12,4% delle detenute, rispetto al 9,2% complessivo, e la percentuale di donne che fanno regolarmente uso di psicofarmaci rappresentano il 63,8% delle detenute, rispetto al 41,6% complessivo.

## **6. CONCLUSIONI**

In base ai dati visti finora, l'esketamina ha risolto alcuni dei problemi associati alla gestione dei pazienti con depressione maggiore e/o disturbo bipolare, tuttavia, non permette di trattare tutti i pazienti e non garantisce un'efficacia sicura a lungo termine.

L'esketamina intra-nasale ha dimostrato avere un rapido effetto antidepressivo e di riduzione dell'ideazione suicidaria quasi immediato. Da ciò desumiamo che il coinvolgimento delle vie glutammatergiche indica nuove direzioni nella ricerca e nello sviluppo di farmaci utili per i disturbi psichiatrici.

I dati della letteratura permettono di proporre l'esketamina intranasale come trattamento utile nel disturbo bipolare, della depressione maggiore, nel disturbo post-traumatico da stress, nei disturbi d'ansia, nel trattamento del dolore cronico e nel trattamento di abuso di sostanze (cocaina o eroina). Inoltre, sarebbe auspicabile l'introduzione del farmaco nel prontuario medico penitenziario e creazione di un protocollo ad hoc per l'adozione urgente di misure concrete per la tutela della salute mentale dei detenuti e per la riduzione del rischio suicidario in questa popolazione. A tal proposito sarebbe auspicabili trial clinici per valutare i rischi/benefici del farmaco nella popolazione detenuta.

In questo specifico contesto, è importante considerare attentamente le implicazioni etiche, legali e pratiche e la necessità di un coinvolgimento e supporto di esperti e organizzazioni competenti nel campo della salute mentale e della giustizia penale.



## 7. BIBLIOGRAFIA

Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, Gaillard R, Courtet P, Vaiva G, Gorwood P, Fabbro P, Jollant F. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ*. 2022 Feb 2;376:e067194. doi: 10.1136/bmj-2021-067194.

Abé C, Ekman CJ, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015 Nov;138(Pt 11):3440-8. doi: 10.1093/brain/awv266.

Abé C, Liberg B, Song J, Bergen SE, Petrovic P, Ekman CJ, Sellgren CM, Ingvar M, Landén M. Longitudinal Cortical Thickness Changes in Bipolar Disorder and the Relationship to Genetic Risk, Mania, and Lithium Use. *Biol Psychiatry*. 2020 Feb 1;87(3):271-281. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.08.015.

Abé C, Ching CRK, Liberg B, Lebedev AV, *et al.* ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. Longitudinal Structural Brain Changes in Bipolar Disorder: A Multicenter Neuroimaging Study of 1232 Individuals by the ENIGMA Bipolar Disorder Working Group. *Biol Psychiatry*. 2022 Mar 15;91(6):582-592. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.09.008.

Ahmad FB, Anderson RN. The Leading Causes of Death in the US for 2020. *JAMA*. 2021 May 11;325(18):1829-1830. doi: 10.1001/jama.2021.5469.

Aleksandrova LR, Phillips AG, Wang YT. Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *J Psychiatry Neurosci*. 2017;42(4):222-229. doi:10.1503/jpn.160175

American Psychiatric Association. (2022). *Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali (5a ed., testo rev.)*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

Banca dati farmaci AIFA, Spravato. Consultato Giugno 2024. <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>

Bernstein HG, Tausch A, Wagner R, Steiner J, Seeleke P, Walter M, Dobrowolny H, Bogerts B. Disruption of glutamate-glutamine-GABA cycle significantly impacts on suicidal behaviour: survey of the literature and own findings on glutamine synthetase. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Nov;12(7):900-13. doi: 10.2174/18715273113129990091.

Björkholm C, Monteggia LM. BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*. 2016;102:72-79. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.034

Bozyski KM, Crouse EL, Titus-Lay EN, Ott CA, Nofziger JL, Kirkwood CK. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother*. 2020 Jun;54(6):567-576. doi: 10.1177/1060028019892644. Epub 2019 Dec 4. PMID: 31795735.

Busner J, Targum SD. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. 2007 Jul;4(7):28-37. PMID: 20526405; PMCID: PMC2880930.

Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry*. 2018;175(7):620-630. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17060720

Castro M, Wilkinson ST, Al Jurdi RK, Petrillo MP, Zaki N, Borentain S, Fu DJ, Turkoz I, Sun L, Brown B, Cabrera P. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray in Patients with Treatment-Resistant Depression Who Completed a Second Induction Period: Analysis of the Ongoing SUSTAIN-3 Study. *CNS Drugs*. 2023 Aug;37(8):715-723. doi: 10.1007/s40263-023-01026-3.

Centro Studi di Ristretti Orizzonti. Morire di carcere. Aggiornamento al 16 giugno 2024: <http://www.ristretti.it/areestudio/disagio/ricerca/>

Cristea IA, Naudet F. US Food and Drug Administration approval of esketamine and brexanolone. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(12):975-977. doi:10.1016/S2215-0366(19)30292-5

De Berardis D, Fornaro M, Valchera A, *et al.* Eradicating Suicide at Its Roots: Preclinical Bases and Clinical Evidence of the Efficacy of Ketamine in the Treatment of Suicidal Behaviors. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2888. Published 2018 Sep 23. doi:10.3390/ijms19102888

De Kloet ER, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):463-475. doi:10.1038/nrn1683

Derkach VA, Oh MC, Guire ES, Soderling TR. Regulatory mechanisms of AMPA receptors in synaptic plasticity. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(2):101-113. doi:10.1038/nrn2055

Doty RL, Popova V, Wylie C, Fedgchin M, Daly E, Janik A, Ochs-Ross R, Lane R, Lim P, Cooper K, Melkote R, Jamieson C, Singh J, Drevets WC. Effect of Esketamine Nasal Spray on Olfactory Function and Nasal Tolerability in Patients with Treatment-Resistant Depression: Results from Four Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Studies. *CNS Drugs*. 2021 Jul;35(7):781-794. doi: 10.1007/s40263-021-00826-9.

Duman, R.S., Voleti, B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.*, 2012, 35(1), 47-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>

El Iskandrani KS, Oosterhof CA, El Mansari M, Blier P. Impact of subanesthetic doses of ketamine on AMPA-mediated responses in rats: An in vivo electrophysiological study on monoaminergic and glutamatergic neurons. *J Psychopharmacol*. 2015;29(7):792-801. doi:10.1177/0269881115573809

Epicentro, portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica 2021: <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/depressione#impatto>. Consultato giugno 2024

Eugenio Torre - *Appunti di Psichiatria e Psicologia Clinica*. A cura di Carmen Usai e Patrizia Zeppegno - Aracne Editrice, 2010

Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, *et al.* Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630. doi:10.1093/ijnp/pyz039

Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G, Hough D, Manji H, Drevets WC, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020 May 12;81(3):19m13191. doi: 10.4088/JCP.19m13191.

Gass P, Riva MA. CREB, neurogenesis and depression. *Bioessays*. 2007;29(10):957-961. doi:10.1002/bies.20658

Ghirini S, Vichi M. Caratteristiche e andamento temporale della mortalità per suicidio in Italia: uno studio descrittivo sugli ultimi 30 anni. *Boll epidemiol* 2020;1(2):1-8. DOI: [https://doi.org/10.53225/BEN\\_001](https://doi.org/10.53225/BEN_001)

Gitlin MJ. Antidepressants in Bipolar Depression: An Enduring Controversy. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. 2019 Jul;17(3):278-283. doi: 10.1176/appi.focus.17306.

Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, *et al*. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord* 2017;19:176-83. doi:10.1111/bdi.12487

Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, Marver JE, Burke AK, Milak MS, Sublette ME, Oquendo MA, Mann JJ. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*. 2018 Apr 1;175(4):327-335. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17060647.

Guo H, Lai L, Butchbach ME, *et al*. Increased expression of the glial glutamate transporter EAAT2 modulates excitotoxicity and delays the onset but not the outcome of ALS in mice. *Hum Mol Genet*. 2003;12(19):2519-2532. doi:10.1093/hmg/ddg267

Hardingham GE, Bading H. Synaptic versus extrasynaptic NMDA receptor signalling: implications for neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(10):682-696. doi:10.1038/nrn2911

Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(10):613-627. doi:10.1111/pcn.12902

Hudgens S, Floden L, Blackowicz M, Jamieson C, Popova V, Fedgchin M, Drevets WC, Cooper K, Lane R, Singh J. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *J Affect Disord*. 2021 Feb 15;281:767-775. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.066.

Humphrey R., Maureen D., James R., Rod F., Graeme H, Rang and Dale *farmacologia*, 2012, 7° ed

Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, Cohen JM, Panchaud A, Cohen L, Bateman BT. Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016 Sep 1;73(9):938-46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2016.1520.

Inoki K, Ouyang H, Zhu T, Lindvall C, Wang Y, Zhang X, Yang Q, Bennett C, Harada Y, Stankunas K, Wang CY, He X, MacDougald OA, You M, Williams BO, Guan KL. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell*. 2006 Sep 8;126(5):955-68. doi: 10.1016/j.cell.2006.06.055.

Ionescu DF, Fu DJ, Qiu X, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D, Drevets WC, Manji H, Canuso CM. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Jan 20;24(1):22-31. doi: 10.1093/ijnp/pyaa068.

Jones RR, Freeman MP, Kornstein SG, Cooper K, Daly EJ, Canuso CM, Nicholson S. Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials. *Arch Womens Ment Health*. 2022 Apr;25(2):313-326. doi: 10.1007/s00737-021-01185-6. Epub 2022 Jan 1.

IHME, Global Burden of Disease (2019)

Li N, Lee B, Liu RJ, *et al.* mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010;329(5994):959-964. doi:10.1126/science.1190287

Lim CS, Baldessarini RJ, Vieta E, Yucel M, Bora E, Sim K. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013 Mar;37(3):418-35. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.003.

Mantamadiotis T, Papalexis N, Dworkin S. CREB signalling in neural stem/progenitor cells: recent developments and the implications for brain tumour biology. *Bioessays*. 2012 Apr;34(4):293-300. doi: 10.1002/bies.201100133.

Martini T, Czepielewski LS, Fijtman A, Sodr e L, Wollenhaupt-Aguiar B, Pereira CS, Vianna-Sulzbach M, Goi PD, Rosa AR, Kapczynski F, Kunz M, Kauer-Sant'anna M. Bipolar disorder affects behavior and social skills on the Internet. *PLoS One*. 2013 Nov 11;8(11):e79673. doi: 10.1371/journal.pone.0079673.

Martinotti G, Dell'Osso B, Di Lorenzo G, Maina G, Bertolino A, Clerici M, Barlati S, Rosso G, Di Nicola M, Marcatili M, d'Andrea G, Cavallotto C, Chiappini S, De Filippis S, Nicol o G, De Fazio P, Andriola I, Zanardi R, Nucifora D, Di Mauro S, Bassetti R, Pettoruso M, McIntyre RS, Sensi SL, di Giannantonio M, Vita A; REAL-ESK Study Group. Treating bipolar depression with esketamine: Safety and effectiveness data from a naturalistic multicentric study on esketamine in bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Bipolar Disord*. 2023 May;25(3):233-244. doi: 10.1111/bdi.13296.

McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, Brietzke E, Dodd S, Gorwood P, Ho R, Iosifescu DV, Lopez Jaramillo C, Kasper S, Kratiuk K, Lee JG, Lee Y, Lui LMW, Mansur RB, Papakostas GI, Subramaniapillai M, Thase M, Vieta E, Young AH, Zarate CA Jr, Stahl S. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry*. 2021 May 1;178(5):383-399. doi: 10.1176/appi.ajp.2020.20081251.

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012 Feb 25;379(9817):721-8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61516-X.

Micale D, ASL Palermo 6 <https://www.slideserve.com/dalmar/il-trattamento-dei-disturbi-bipolari> (2008)

Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, McIntosh AM. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007 Oct 15;62(8):894-900. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.005.

Moutier C, Pisani A, Stahl S: *Stahl's Handbooks: Suicide Prevention*. Cambridge University Press, 2021.

Murakami S, Imbe H, Morikawa Y, Kubo C, Senba E. Chronic stress, as well as acute stress, reduces BDNF mRNA expression in the rat hippocampus but less robustly. *Neurosci Res*. 2005;53(2):129-139. doi:10.1016/j.neures.2005.06.008

Murru A, Pacchiarotti I, Nivoli AM, Grande I, Colom F, Vieta E. What we know and what we don't know about the treatment of schizoaffective disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011 Sep;21(9):680-90. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.03.001.

- Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2020 Feb;28(2):121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.
- O'Rourke N, Heisel MJ, Canham SL, Sixsmith A; BADAS Study Team. Predictors of suicide ideation among older adults with bipolar disorder. *PLoS One*. 2017 Nov 16;12(11):e0187632. doi: 10.1371/journal.pone.0187632.
- Park S, Park JM, Kim S, *et al*. Elongation factor 2 and fragile X mental retardation protein control the dynamic translation of Arc/Arg3.1 essential for mGluR-LTD. *Neuron*. 2008;59(1):70-83. doi:10.1016/j.neuron.2008.05.023
- Pawar AS, Kattah AG. Lithium-Induced Nephropathy. *N Engl J Med*. 2018 Mar 15;378(11):1042. doi: 10.1056/NEJMicm1709438.
- Presne C, Fakhouri F, Noël LH, Stengel B, Even C, Kreis H, Mignon F, Grünfeld JP. Lithium-induced nephropathy: Rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int*. 2003 Aug;64(2):585-92. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00096.x.
- Report Annuale Salute Mentale dei detenuti Associazione Antigone., 2022
- Rothstein JD, Dykes-Hoberg M, Pardo CA, Bristol LA, Jin L, Kuncl RW, Kanai Y, Hediger MA, Wang Y, Schielke JP, Welty DF. Knockout of glutamate transporters reveals a major role for astroglial transport in excitotoxicity and clearance of glutamate. *Neuron*. 1996 Mar;16(3):675-86. doi: 10.1016/s0896-6273(00)80086-0.
- Rydahl, K., Brund, R., Medici, C., Hansen, V., Straarup, K., Straszek, S., & Østergaard, S. (2021). Utilizzo dei social media e degli appuntamenti online tra individui con una storia di disturbi affettivi. *Acta Neuropsychiatrica*, 33 (2), 92-103. doi:10.1017/neu.2020.36
- Schrijvers DL, Bollen J, Sabbe BG. The gender paradox in suicidal behavior and its impact on the suicidal process. *J Affect Disord*. 2012;138(1-2):19-26. doi:10.1016/j.jad.2011.03.050
- Serafini G, Muzio C, Piccinini G, *et al*. Life adversities and suicidal behavior in young individuals: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2015;24(12):1423-1446. doi:10.1007/s00787-015-0760-y
- Spearing MK, Post RM, Leverich GS, Brandt D, Nolen W. Modification of the Clinical Global Impressions (CGI) Scale for use in bipolar illness (BP): the CGI-BP. *Psychiatry Res*. 1997 Dec 5;73(3):159-71. doi: 10.1016/s0165-1781(97)00123-6.
- Stone DM, Mack KA, Qualters J. Notes from the Field: Recent Changes in Suicide Rates, by Race and Ethnicity and Age Group - United States, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Feb 10;72(6):160-162. doi: 10.15585/mmwr.mm7206a4.
- Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol*. 2016 Feb;15(2):210-218. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00314-2.
- Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, Sos P, Wang G, Zarate CA Jr, Sanacora G. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018 Feb 1;175(2):150-158. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.

Witt K, Potts J, Hubers A, *et al.* Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust N Z J Psychiatry*2020;54:29-45. doi:10.1177/0004867419883341 pmid:31729893

Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat JD, Rodrigues NB, Carvalho I, Lui LMW, Gill H, Narsi F, Mansur RB, Lee Y, McIntyre RS. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2021 Feb;134:57-68. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.12.038.

Zalsman G, Hawton K, Wasserman D, van Heeringen K, Arensman E, Sarchiapone M, Carli V, Höschl C, Barzilay R, Balazs J, Purebl G, Kahn JP, Sáiz PA, Lipsicas CB, Bobes J, Cozman D, Hegerl U, Zohar J. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry.* 2016 Jul;3(7):646-59. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30030-X.

Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018 Apr;23(4):801-811. doi: 10.1038/mp.2017.255.

Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Brain-derived Neurotrophic Factor (BDNF)-TrkB Signaling in Inflammation-related Depression and Potential Therapeutic Targets. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(7):721-731. doi:10.2174/1570159x14666160119094646



