

Depressione ed efficacia terapeutica degli psichedelici: la psilocibina ad alte dosi ha dimostrato dei benefici nel miglioramento dei sintomi

Depression and effectiveness of psychedelics: high-dose psilocybin has shown benefits in improving symptoms.

VIVIANA FORTE¹, ALLEN F. SHAUGHNESSY², PETER K. KUROTSCSKA³

¹Dipartimento di Scienze mediche e sanità pubblica, Università di Cagliari, Italia; ²Department of Family medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, Usa; ³Department of General practice, University Hospital Würzburg, Germany.

E-mail: kurotschka_p@ukw.de

Domanda clinica. Gli psichedelici sono efficaci per il trattamento della depressione?

Punto chiave. La ricerca clinica sugli psichedelici non è più vietata da un po' di tempo, ragion per cui si sta testando questa categoria di farmaci per il trattamento di diverse problematiche. La depressione, a quanto pare, non è uno dei problemi che tutti gli psichedelici possono trattare, con una eccezione: la psilocibina ad alte dosi è risultata più efficace del placebo e forse leggermente migliore, in media, del trattamento con un antidepressivo inibitore del reuptake della serotonina (Ssri).

Finanziamento: pubblico.

Disegno dello studio: meta-analisi di studi randomizzati controllati (Rct).

Livello di evidenza: 1a-.

Setting: qualsiasi (meta-analisi).

Sinossi. La depressione maggiore è altamente diffusa a livello globale, si stima che affligga circa 280 milioni di persone, e le donne sono più colpite rispetto agli uomini. I disturbi depressivi sono al 13° posto come causa di disabilità e mortalità, con una prevalenza nel corso della vita del 12%¹. Inoltre, i sintomi depressivi tendono a essere ricorrenti e alcune persone sono resistenti ai trattamenti standard^{2,3}. Negli ultimi anni, gli psichedelici cosiddetti "classici" sono sempre più studiati per queste problematiche e iniziano a emergere studi randomizzati e controllati (Rct) che hanno dimostrato che gli psichedelici potrebbero essere efficaci per ridurre i sintomi di persone affette da depressione^{4,5}. Ricordiamo che gli psichedelici "classici" sono tutti agonisti parziali dei recettori della serotonina 2A e includono la psilocibina, la dietilamide dell'acido lisergico (nota come Lsd), l'ayahuasca e gli entactogeni, quali la 3,4-metilendiossimetanfetamina (Mdma) che agiscono anche sui recettori dopaminergici. I ricercatori di questo studio⁶ hanno cercato in 4 database di letteratura, tra cui Cochrane CEN-

TRAL, e in 2 database di studi clinici. Hanno identificato 15 Rct sugli psichedelici che avevano incluso un totale di 811 adulti con sintomi depressivi. Hanno inoltre incluso 4 studi su escitalopram da utilizzare come confronto indiretto in questa meta-analisi. Due autori hanno estratto i dati in modo indipendente e hanno valutato gli studi inclusi per il rischio di bias. In questo studio, i ricercatori, attraverso analisi specifiche, hanno scoperto che la risposta al placebo era, sorprendentemente, minore negli studi sugli psichedelici rispetto a quelli sull'escitalopram, cosa probabilmente legata al fatto che gli psichedelici hanno un effetto molto marcato, cosicché i placebo valutati negli studi non hanno sortito effetti paragonabili a quelli somministrati negli studi con farmaci diversi.

Per quanto riguarda l'esito primario - un cambiamento nei sintomi nella depressione, misurato dalla scala di valutazione della depressione di Hamilton^{7*} - la psilocibina ad alte dosi, che è il farmaco psichedelico incluso nel maggior numero di studi, è risultata migliore del placebo e solo leggermente migliore (dimensione dell'effetto: 0,31)** dell'escitalopram nei pazienti con depressione da moderata a grave. Altri psichedelici, tra cui la 3,4-metilendiossimetanfetamina (Mdma), la dietilamide dell'acido lisergico (Lsd) e l'ayahuasca, non sono risultati più efficaci del placebo.

Contesto italiano. Si stima che la depressione maggiore costituisca la prima causa di disabilità nel nostro Paese, colpisce 7,5 milioni di italiani, il 12,5% della popolazione, e si tratta probabilmente di numeri sottostimati⁸. L'aderenza alla terapia farmacologica è pari a circa il 63% dei casi; ovvero il 37% dei pazienti affetti da depressione registrano un basso livello di aderenza al trattamento farmacologico⁹. In Italia l'unica molecola psichedelica approvata dall'Aifa come farmaco è l'esketamina cloridrato (antagonista del recettore N-metil-D-aspartato Nmda), spray nasale prescrivibile in regime di totale rimborsabilità nei centri specialistici psichiatrici (Fascia H) con ricetta RM -

medicinali soggetti a prescrizione medica a ricalco¹⁰. L'indicazione per cui è prescrivibile è il disturbo depressivo maggiore resistente al trattamento che non ha risposto ad almeno due diversi trattamenti con antidepressivi nel corso dell'attuale episodio depressivo da moderato a grave. Le altre molecole psichedeliche, compresa la psilocibina, sono illegali in Italia.

Una selezione di POEMs è gratuitamente concessa a Il Pensiero Scientifico Editore da Wiley-Blackwell Inc. È possibile abbonarsi alla newsletter Va' Pensiero per ricevere i POEMs del mese in lingua italiana direttamente sul proprio indirizzo e-mail (<https://pensiero.it/va-pensiero>).

Per avere accesso a tutti i POEMs in lingua inglese e ad altre risorse per un aggiornamento professionale basato sulle evidenze, quelle che vale la pena conoscere, informati su Essential Evidence Plus (<https://EssentialEvidencePlus.com>).

Note

*La scala di Hamilton classica indaga 21 elementi determinanti per la valutazione dello stato depressivo di una persona. Gli elementi sono: umore depresso, senso di colpa, idee di suicidio, insonnia iniziale, insonnia intermedia, insonnia prolungata, lavoro e interessi, rallentamento di pensiero e parole, agitazione, ansia di origine psichica, ansia di origine somatica, sintomi somatici gastrointestinali, sintomi somatici generali, sintomi genitali, ipocondria, introspezione, perdita di peso, variazione diurna della sintomatologia, depersonalizzazione, sintomatologia paranoide, sintomatologia ossessiva. Ciascuno dei 21 elementi ha un punteggio che a seconda dei casi orienterà l'operatore nella valutazione di una possibile depressione (lieve, moderata, grave).

**La dimensione dell'effetto (*effect size*) serve per misurare la forza della relazione statistica tra due variabili, ovvero si utilizza per indicare l'entità dell'effetto di un intervento o di un trattamento. Spesso la si trova espressa come la "d" di Cohen oppure la "g" di Hedge. In questo studio la dimensione dell'effetto è espressa attraverso "g" di Hedge (la quale confronta la variazione media di una misura di risultato); in questo caso la g ha confrontato il punteggio della scala Hamilton tra i gruppi di tutti gli studi inclusi (il gruppo di trattamento con psichedelici e quello di controllo con placebo o escitalopram). Si tratta di un valore che aiuta il professionista nel valutare l'importanza clinica; in questo studio la g era di 0,31. Un valore di g= 0,2 è considerato una dimensione di effetto piccola, 0,5 è moderata e 0,8 o superiore è considerata grande.

Bibliografia

1. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396: 1223-49.
2. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, et al. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 262.
3. Ko K, Kopra EI, Cleare AJ, Rucker JJ. Psychedelic therapy for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2023; 322: 194-204.
4. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357-66.
5. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The therapeutic potential of psychedelic drugs: past, present, and future. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42: 2105-13.
6. Hsu TW, Tsai CK, Kao YC, et al. Comparative oral monotherapy of psilocybin, lysergic acid diethylamide, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, ayahuasca, and escitalopram for depressive symptoms: systematic review and Bayesian network meta-analysis. *BMJ* 2024; 386: e078607.
7. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
8. Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto OsMed 2022. L'uso dei farmaci in Italia. Disponibile su: <https://lc.cx/LITkys> [ultimo accesso 3 novembre 2024].
9. Agenzia Italiana del Farmaco. Depressione: colpiti 7,5 milioni di italiani. Il ruolo delle agenzie regolatorie. Disponibile su: <https://lc.cx/FvCzK0> [ultimo accesso 3 novembre 2024].
10. Agenzia Italiana del Farmaco. Classificazione di medicinali per uso umano ai sensi dell'art. 12 comma 5 del decreto-legge 13 settembre 2012 n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012 N. 189. Esketamina. Disponibile su: <https://lc.cx/8U-cqq> [ultimo accesso 3 novembre 2024].