

21. maggio

**I placebo possono causare effetti collaterali? Se è così, gli effetti collaterali sono reali?**

*Drugs are not always necessary  
but belief in recovery always is.*

Norman Cousins

La **ketamina** è un potente anestetico e talvolta una droga ricreativa che induce le persone a sentirsi dissociate dal proprio corpo. Studi recenti suggeriscono che il farmaco può aiutare a curare le persone con depressione che hanno provato trattamenti più convenzionali senza successo. Ma ci sono domande importanti su ciò che lo fa funzionare.



*È la strana esperienza dissociativa?*

*Qualche effetto molecolare sul cervello?*

*O solo l'esperienza di essere in una sperimentazione clinica?*

Un team di ricercatori della **Stanford University** coordinati dall'anestetista **Theresa Lii**



In un nuovo studio

*Lii TR et al.*

**Trial of Ketamine Masked by Surgical Anesthesia  
in Depressed Patients.**

**medRxiv [Preprint].**

2023 May 1:2023.04.28.23289210.

che deve ancora essere sottoposto a revisione paritaria, i ricercatori hanno tentato di trovare la risposta in un modo unico: hanno somministrato **ketamina** ai volontari mentre erano in anestesia generale, impedendo teoricamente ai partecipanti di *partire per un viaggio*.

L'approccio ha alleviato la depressione dei soggetti, ma non meglio di un placebo.

Gli autori interpretano questo come una prova che gli effetti della **ketamina** sulla depressione sono fortemente legati all'esperienza di un paziente di "essere visto" da professionisti medici. Ma altri esperti affermano che le implicazioni dello studio potrebbero essere più complicate.

La **ketamina** provoca **effetti "dissociativi" come le esperienze extracorporee**. (vedi allegato)

I pazienti a volte riferiscono anche allucinazioni visive e uditive, ad esempio le voci di amici e familiari che non ci sono. Gli effetti dissociativi della **ketamina** sono stati collegati a una più forte risposta antidepressiva, forse aiutando i pazienti a riformulare la loro esperienza da una prospettiva esterna. Ma è un problema per i ricercatori che eseguono studi clinici in doppio cieco, poiché i partecipanti di solito possono dire se hanno ricevuto ketamina o un placebo.

Per districare l'esperienza soggettiva della **ketamina** dagli effetti biochimici del farmaco, i ricercatori della **Stanford University** hanno reclutato **40 partecipanti** che si stavano preparando a sottoporsi a chirurgia generale e che soffrivano anche di depressione da lieve a moderata.

Gli scienziati hanno somministrato ai volontari **ketamina** o **soluzione salina come placebo** subito dopo che erano stati sottoposti ad anestesia, ma prima dell'intervento chirurgico, essenzialmente rendendoli "ciechi" a qualsiasi effetto psichedelico o dissociativo.

Quindi, per i successivi 3 giorni, i ricercatori hanno intervistato i partecipanti sui loro sintomi di depressione, assegnando loro un punteggio su fattori come **tristezza, perdita di appetito e mancanza di sonno**.

Dopo le procedure, circa il **40%** dei partecipanti ha indovinato correttamente se avevano ricevuto **un placebo** o **ketamina** - non meglio del caso, cioè - indicando che l'anestesia aveva fatto il suo lavoro nel mascherare gli effetti dissociativi del farmaco.

Entrambi i gruppi hanno sperimentato un calo di 15 punti nei loro punteggi di depressione e circa il **40%** dei pazienti in entrambi i gruppi ha avuto ancora un calo di oltre 12 punti 3 giorni dopo l'infusione, il che significa che erano in remissione per la loro depressione.

Una possibile interpretazione è che l'anestesia stessa abbia alleviato la depressione. L'anestesia ha dimostrato di aiutare la depressione in altri studi. Tuttavia, le dosi di anestesia utilizzate in questo studio erano molto inferiori a quelle utilizzate in altri studi antidepressivi, osservano gli autori. Tutto ciò suggerisce che né la **ketamina** né l'anestesia da sole possono fare molto per alleviare la depressione

semplicemente passare attraverso la complessa e ordinata procedura di trattamento stessa, durante la quale *i partecipanti ricevono attenzione e interazioni individuali con medici e psichiatri*, avvantaggia le persone. Semplicemente partecipando a questo studio, i partecipanti di entrambi i gruppi **ketamina** e placebo potrebbero aver creato l'aspettativa che sarebbero migliorati, e lo hanno fatto.

**Matthew Butler**, neuropsichiatra del King's College di Londra



Lo studio suggerisce che gli effetti della **ketamina** sulla depressione non si basano solo sull'agente farmacologico e stravolgono così la “narrazione classica” intorno al placebo, Intanto mentre gli studi approfondiscono il funzionamento biologico della **ketamina** negli Stati Uniti le cliniche che forniscono il farmaco ai pazienti stanno chiudendo

*Alla fine dello scorso anno le cliniche della catena **Field Trip** che somministravano e vendevano **ketamina** ha iniziato a sfornare strategie aziendali a un ritmo sempre più rapido.*

*Tuttavia gli introiti andavano progressivamente finendo, le cliniche erano piene per metà e il vicepresidente dei servizi clinici dell'azienda, sotto pressione attivò un servizio di **ketamina a domicilio**, lontano dalla supervisione della clinica. Alla fine, la nuova offerta, durata appena un mese prima si mostrò non abbastanza redditizia. A marzo, **Field Trip**, che aveva una dozzina di cliniche negli Stati Uniti e in Canada e piani ambiziosi di espandersi a 75 entro il prossimo anno, ha iniziato a chiudere le cliniche, lasciandone solo quattro attualmente ancora in funzione. Lo stesso mese **la Ketamine Wellness Center** un'altra catena con più di una dozzina di cliniche negli Stati Uniti, ha cessato l'attività*



*Queste chiusure hanno segnato una brusca interruzione di una corsa per dominare il mercato nordamericano per la somministrazione di ketamina, come trattamento per la depressione grave.*

## Conclusioni e considerazioni.

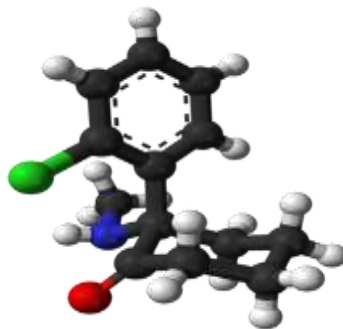
È possibile, che i volontari della sperimentazione abbiano avuto un'esperienza soggettiva, come un *viaggio psichedelico o dissociativo*, che avrebbe potuto influenzare i risultati, ma gli autori non l'hanno verificato.

Molti esperti sottolineano che sotto anestesia le persone spesso riferiscono esperienze oniriche e visive, uditive e affettive. Nell'esperienza di Stanford le persone che hanno avuto esperienze oniriche durante l'anestesia hanno avuto un miglioramento maggiore rispetto alle persone che non l'hanno fatto..

Anche se è solo l'effetto placebo in gioco, lo studio evidenzia quanto questo possa essere potente e che, in definitiva, riflette un senso di *speranza e convinzione* che qualcuno possa migliorare. E questo è l'aspetto incredibilmente più importante del processo clinico.

## Allegato: Ketamina

La ketamina (o più raramente ketamina o chetamina) è un farmaco analgesico-dissociativo, unico composto della classe delle arilcicloesilammine approvato per uso medico, utilizzato per l'induzione e il mantenimento dell'anestesia a oggi perlopiù in ambito veterinario, pediatrico e traumatologico.



La ketamina è segnalata dalla World Health Organization nel suo Listino dei medicinali essenziali, una lista che elenca i farmaci efficaci e sicuri indispensabili ad un ospedale. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense ne ha autorizzato l'uso negli USA come anestetico dissociativo generale a partire dagli anni 70. A dosi subanestetiche, maggiori di quelle antidepressive, è utilizzata a scopo stupefacente per via dei suoi effetti allucinogenici di tipo dissociativo, nonché forte analgesia, e trova perciò ampio uso specie nella scena rave.

È attualmente in sperimentazione in ambito psichiatrico per via dei promettenti effetti nei confronti di diverse patologie, in particolare depressione ma anche disturbo da stress post-traumaticoansia e disturbi dell'umore, disturbo bipolare e dipendenze.[6][7][8] A marzo 2019 l'ente del farmaco statunitense (FDA) ha approvato una formulazione di spray nasale a base di Ketamina per il trattamento della depressione in pazienti con patologia resistente ad altri trattamenti.

È commercializzata dalla società farmaceutica Parke-Davis con il nome di *Ketalar*, e da altre società con i nomi di *Ketanest* e *Ketaset*.

Nei primi anni duemila, furono notate quasi per caso le proprietà antidepressive della ketamina nei pazienti in cui veniva utilizzata come anestetico. Da allora numerosi studi sono stati condotti, che hanno confermato la notevole efficacia di dosi subanestetiche e suballucinogeniche di ketamina (alle dosi utilizzate genera una lieve sedazione che perdura alcune ore), che è in grado di generare consistenti (si stima un miglioramento dei sintomi almeno doppio a quello generato mediamente dai classici antidepressivi) e rapidi (poche ore contro le settimane richieste dai classici antidepressivi monoaminergici) e persistenti (alcune settimane a seguito di una singola somministrazione) effetti antidepressivi e antisuicidari.

Un'ampia letteratura scientifica riporta studi in cui viene usata per trattare il disturbo depressivo. La ketamina è un antagonista non selettivo ad alta affinità per il recettore N-metil-D-aspartato (NMDA), essa viene comunemente usata in ambito pediatrico e in veterinaria. Ha trovato un largo uso come sostanza psicotropa per le sue attività eccitanti ed allucinogene.

L'interesse all'uso della ketamina come un antidepressivo, nasce per la sua azione molto rapida e perché non agisce sui recettori monoaminergici "classici"; oltre che aumentare la risposta alla terapia elettroconvulsiva, inoltre, potenzialmente potrebbe avere anche un ruolo come anestetico chirurgico elettivo nei pazienti depressi. Il limite di questa terapia è dato dal fatto che la ketamina dà risultati clinici temporanei, che scompaiono dopo giorni o poche settimane, pur con alcune eccezioni segnalate da alcuni autori. Verosimilmente essa sarà il capostipite di una nuova classe di farmaci da sintetizzare e studiare.

#### **Allegato:**

*Lii TR et al. Trial of Ketamine Masked by Surgical Anesthesia in Depressed Patients.*

[medRxiv \[Preprint\]](#). 2023 May 1:2023.04.28.23289210

#### **Abstract**

**Contesto:** la ketamina può avere proprietà antidepressive, ma i suoi effetti psicoattivi acuti complicano il mascheramento di successo negli studi controllati con placebo.

**Metodi:** In uno studio in triplo cieco, randomizzato, controllato con placebo, 40 pazienti adulti con disturbo depressivo maggiore sono stati randomizzati a una singola infusione di ketamina (0,5 mg/kg) o placebo (soluzione fisiologica) durante l'anestesia per un intervento chirurgico di routine. L'outcome primario era la gravità della depressione misurata dalla Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) a 1, 2 e 3 giorni dopo l'infusione. L'esito secondario era la percentuale di partecipanti con risposta clinica (riduzione  $\geq 50\%$  dei punteggi MADRS) a 1, 2 e 3 giorni dopo l'infusione. Dopo tutte le visite di follow-up, ai partecipanti è stato chiesto di indovinare quale intervento hanno ricevuto.

**Risultati:** i punteggi medi MADRS non differivano tra i gruppi allo screening o al basale pre-infusione. Il modello a effetti misti non ha mostrato alcuna evidenza dell'effetto dell'assegnazione di gruppo sui punteggi MADRS post-infusione da 1 a 3 giorni dopo l'infusione (-5,82, IC 95% da -13,3 a 1,64,  $p=0,13$ ). I tassi di risposta clinica erano simili tra i gruppi (60% contro 50% il giorno 1) e paragonabili a precedenti studi sulla ketamina nelle popolazioni depresse. Gli esiti secondari ed esplorativi non hanno trovato prove di beneficio per la ketamina. Il 36,8% dei partecipanti ha indovinato correttamente l'assegnazione del trattamento; entrambi i gruppi hanno assegnato le loro ipotesi in proporzioni simili.

**Conclusione:** una singola dose di **ketamina** per via endovenosa rispetto al placebo non ha alcun effetto a breve termine sulla gravità dei sintomi della depressione negli adulti con disturbo depressivo maggiore. Questo studio ha mascherato con successo l'assegnazione del trattamento in pazienti depressi da moderati a gravi utilizzando l'anestesia chirurgica. Sebbene non sia pratico utilizzare l'anestesia chirurgica per la maggior parte degli studi controllati con placebo, studi futuri su nuovi antidepressivi con effetti psicoattivi acuti dovrebbero compiere sforzi per mascherare completamente l'assegnazione del trattamento al fine di ridurre al minimo il pregiudizio dell'aspettativa del soggetto. (Numero ClinicalTrials.gov, [NCT03861988](#) ).

# FOREIGN AFFAIRS

*Il nuovo significato di Hiroshima*

## **Al vertice del G-7 in Giappone, dobbiamo sia difendere l'ordine globale che affrontare le crisi globali**

**Fumio Kishida**

*Primo ministro del Giappone*

18 Marzo 2023



Dal 19 al 21 maggio ospiterò a Hiroshima i leader di Canada, Francia, Germania, Italia, Regno Unito, Stati Uniti e Unione Europea per il vertice del G-7 del 2023. Il simbolismo del luogo è sia potente che deliberato. Hiroshima, la città che ho rappresentato per tutta la mia carriera politica, fu distrutta da una bomba atomica nel 1945, la prima volta che furono utilizzate armi nucleari. Quella terribile storia mi ha portato a fare del disarmo nucleare e della non proliferazione il lavoro della mia vita, animata dall'ideale di un mondo senza armi nucleari. Oggi, il passato di Hiroshima **dovrebbe servire a ricordare ciò che può accadere quando la pace e l'ordine vengono meno e lasciano il posto all'instabilità e al conflitto, un promemoria più che mai necessario** negli ultimi decenni.

Il mondo è a un bivio storico. Sta affrontando un complesso di crisi, dai cambiamenti climatici e le pandemie all'insicurezza alimentare ed energetica all'aggressione della Russia contro l'Ucraina, che ha scosso le fondamenta stesse dell'ordine internazionale. Al vertice del G-7 di Hiroshima, tenutosi

in questo contesto, dobbiamo dimostrare con forza la nostra determinazione a sostenere un ordine internazionale libero e aperto basato sullo stato di diritto. Allo stesso tempo, dobbiamo anche rafforzare il nostro raggio d'azione verso i paesi del cosiddetto Sud del mondo. L'aggressione della Russia contro l'Ucraina ha avuto un impatto devastante sui mezzi di sussistenza delle persone in tutto il mondo, ma soprattutto nel Sud del mondo. A meno che non ascoltiamo e affrontiamo le preoccupazioni relative a tale impatto, non riusciremo a costruire la fiducia necessaria per sostenere un ordine libero e aperto.

A marzo ho visitato l'Ucraina. Nella città di Bucha ho visto con i miei occhi le conseguenze delle atrocità della Russia e ho ascoltato le storie di coloro che sono sopravvissuti a questi atti brutali.



Fumio Kishida durante la visita a Bucha

Mentre ero lì, ho invitato il presidente ucraino Volodymyr Zelensky a partecipare alle discussioni al vertice, a testimonianza dell'impegno comune dei membri del G-7 a continuare a sostenere l'Ucraina e mantenere severe sanzioni contro la Russia. A Hiroshima, inviteremo ancora una volta la Russia a ritirare immediatamente e incondizionatamente tutte le forze e le attrezzature dall'Ucraina, e ribadiremo che l'acquisizione forzata del territorio e i tentativi unilaterali di modificare con la forza i confini riconosciuti a livello internazionale non possono essere consentiti.

Essendo l'unico paese asiatico nel G-7, il Giappone è in una posizione unica per chiarire al mondo che ***l'aggressione della Russia contro l'Ucraina non è solo un problema per l'Ucraina o l'Europa, ma anche una minaccia per la sicurezza e la prosperità delle persone in tutto il mondo.*** Le azioni della Russia mettono in discussione le fondamenta stesse di un ordine internazionale basato sullo stato di diritto, violando i principi fondamentali sanciti dalla Carta delle Nazioni Unite. Se Mosca avrà successo in Ucraina, le ripercussioni mineranno la pace e la stabilità non solo in Europa ma anche nell'Indo-Pacifico e oltre.

Dobbiamo anche dimostrare che la ***retorica nucleare irresponsabile della Russia è inaccettabile.*** Ho scelto Hiroshima per ospitare il vertice del G-7 perché non c'è posto migliore per inviare un messaggio urgente, pronunciato a una voce dai sette leader: che dobbiamo fare tutto il possibile ***per continuare il record di 77 anni di non utilizzo delle armi nucleari dai bombardamenti***

*di Hiroshima e Nagasaki.* A tal fine, ho reso prioritario concentrarmi su sforzi pratici e realistici per andare verso un mondo senza armi nucleari, sancito dal Piano d'azione di Hiroshima. Il piano prevede un riconoscimento condiviso dell'importanza di continuare a registrare il mancato uso di armi nucleari; aumentare la trasparenza; ridurre ulteriormente le scorte nucleari globali; garantire la non proliferazione nucleare e promuovere gli usi pacifici dell'energia nucleare su tale base;

Il Giappone è anche in una posizione unica per spiegare perché un "Indo-Pacifico libero e aperto" è essenziale non solo per i paesi della nostra regione. Proprio come il destino dell'Ucraina è inseparabile dal destino dell'ordine globale, lo è anche il futuro della nostra regione, un futuro in cui dobbiamo garantire che la cooperazione trionfi sullo scontro e sulla divisione. L'Indo-Pacifico guida la crescita economica globale, ma deve anche affrontare una serie di sfide economiche e di sicurezza.

Durante la mia recente visita in India, ho esposto la visione del Giappone di un Indo-Pacifico libero e aperto, una visione sostenuta dalla "creazione di regole attraverso il dialogo", che rispetta la diversità storica e culturale garantendo al contempo l'uguaglianza tra le nazioni. A Hiroshima, i leader del G-7 approfondiranno le nostre discussioni sull'Indo-Pacifico in modo che il G-7 sia allineato nel rispondere alle sfide regionali. L'attuale posizione esterna e le attività militari della Cina sono motivo di seria preoccupazione sia per il Giappone che per la comunità internazionale e rappresentano una sfida strategica senza precedenti per la pace e la stabilità. Questa sfida deve essere affrontata attraverso una solida difesa nazionale e la cooperazione tra alleati e partner che la pensano allo stesso modo, nonché attraverso un dialogo regolare con la Cina volto a costruire relazioni costruttive e stabili.

Il Giappone ha reso prioritario contribuire a far fronte ai bisogni urgenti della regione, mobilitando oltre 75 miliardi di dollari in finanziamenti pubblici e privati per progetti infrastrutturali; l'introduzione di nuovi strumenti per l'assistenza ufficiale allo sviluppo; l'avvio di una forma di cooperazione che ci consenta di sviluppare e proporre piani attraenti su misura per le esigenze di sviluppo sfruttando al contempo i punti di forza del Giappone; e consentire alla Banca giapponese per la cooperazione internazionale di utilizzare in modo più efficace i partenariati pubblico-privato per promuovere gli investimenti privati. Dimostrare che siamo impegnati a contribuire a risolvere i più grandi problemi economici e sociali è essenziale se vogliamo unire i paesi ovunque in difesa di un ordine libero e aperto.

Ma con l'aggressione della Russia contro l'Ucraina che esaspera molte sfide condivise, i paesi del G-7 devono fare di più per mitigare l'impatto sulla vita delle persone, soprattutto nel Sud del mondo. Il vertice di Hiroshima sarà un'opportunità per discutere, ad esempio, su come i paesi possono lavorare insieme per sfruttare i partenariati pubblico-privato al servizio dello sviluppo sostenibile, garantire forniture energetiche stabili e migliorare la resilienza economica e la sicurezza. Possiamo affrontare i rischi per la nostra sicurezza economica e le vulnerabilità nelle catene di approvvigionamento attraverso la diversificazione, compresi gli investimenti nelle economie emergenti, in particolare quando si tratta di dare loro un ruolo maggiore nella catena di approvvigionamento per la tecnologia dell'energia pulita .

Possiamo farlo senza sacrificare i progressi nella lotta al cambiamento climatico. ***L'aggressione della Russia contro l'Ucraina ha ricordato alla comunità internazionale l'importanza della sicurezza energetica, ma non possiamo rinunciare all'obiettivo dell'accordo di Parigi di zero emissioni nette entro il 2050.*** Credo che sia essenziale mostrare vari percorsi verso un'energia resiliente transizione tenendo conto delle circostanze nazionali. Ciò richiede di fare di più per sostenere coloro che sono vulnerabili ai cambiamenti climatici e coloro che necessitano di



assistenza per raggiungere gli obiettivi di riduzione delle emissioni. Il Giappone ha guidato questa agenda nella nostra regione attraverso la sua proposta di una comunità asiatica a emissioni zero, che sosterrrebbe le transizioni energetiche sfruttando le tecnologie e i sistemi giapponesi.

*Il vertice del G-7 di Hiroshima arriva in un momento che, in un modo o nell'altro, si rivelerà un punto di svolta per il mondo. È un'opportunità unica per esprimere la nostra determinazione a rafforzare un ordine internazionale libero e aperto, affrontando in modo proattivo le esigenze delle persone in tutto il mondo, comprese quelle del Sud del mondo .*

In qualità di presidente del vertice del G-7 di Hiroshima, mi impegno a esercitare la leadership in questo sforzo.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 21 Maggio 2021**

*L'epatite che continua ad essere "misteriosa"*

### **Due anni fa Baedeker/Replay del 21 Maggio 2022**

*La seconda dose: esitazioni e preoccupazioni*