



LA DIMENSIONE DEPRESSIVA NEI DISTURBI DA DIPENDENZA. QUANDO E COME TRATTARE

Gerardo Di Carlo
Responsabile del Servizio per le Dipendenze Patologiche
AUSL Valle d'Aosta

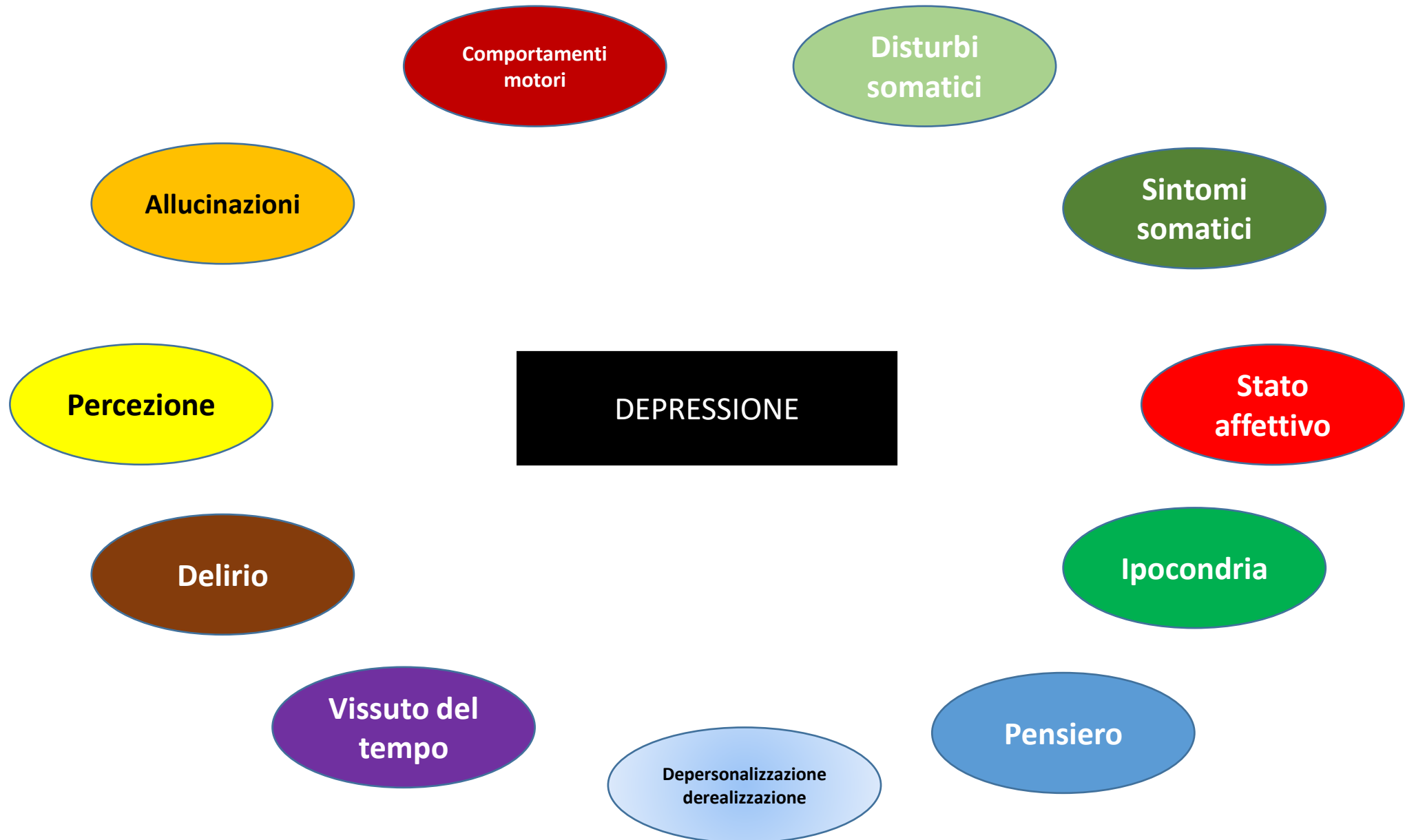
PREVALENZA DEPRESSIONE E SUD

- 350 milioni di persone con DM prepandemia (OMS, 2018)
- + 53 milioni post pandemia (Santomauro et al. 2021, Lancet)
- Italia 2,8 milioni
- Burden da 326 miliardi di dollari (Goldberg et al. 2023); 62% comorbidità
- Tra 1/4 e 1/3 dei pazienti con disturbo mentale hanno SUD
- 1/3 degli AUD e 40-60% dei SUD hanno disturbi mentali
- Alta prevalenza DM, specie in AUD
- Comorbidità earlier onset e rischio suicidio
- Prognosi sfavorevole

PATOGENESI

1. Il disturbo dell'umore motiva ripetuto uso di sostanze (Gómez-Coronado et al., 2018; Volkow, 2004). I cambiamenti neurobiologici associati al disturbo dell'umore possono predisporre ad una maggiore reattività agli effetti di alcune droghe (National Institute on Drug Abuse, 2018)
2. I sintomi sono un effetto collaterale dell'astinenza acuta e del life impairment associato al SUD (Quello, Brady, & Sonne, 2005); il SUD può indurre modifiche neuroplastiche che conducono a vulnerabilità per disturbi dell'umore (Gómez-Coronado et al., 2018; National Institute on Drug Abuse, 2018)
3. Cooccorrenza con meccanismi neurobiologici indipendenti
4. Fattori di rischio condivisi contribuiscono ad entrambi disturbi

DEPRESSIONE: LA SINDROME COMPLETA



RITRATTO DEL DEPRESSO DA ABUSATORE

1. Earlier onset
2. Sintomatologia più grave
3. Più elevate comorbidità per disturbi d'ansia
4. Peggior funzionamento sociale (pre e post)
5. Frequente presenza di sintomi attribuibili allo spettro ossessivo, al DAP, alla fobia sociale e al PTSD
6. Il pattern di presentazione è caratterizzato da maggiori fluttuazioni del tono timico e diminuzione dell'autostima
7. Maggiore ipersonnia, agitazione e ideazione suicidaria
8. Alto tasso di disforia e comportamenti violenti (specialmente con AUD)

RITRATTO DEL DEPRESSO DA ABUSATORE

Psicopatologia e comorbidità psichiatriche

- Quadri psicopatologici caratterizzati generalmente da vissuti di fallimento e incapacità (soprattutto con AUD) o autentica sindrome «da svuotamento» (soprattutto con gli stimolanti);
- La presenza di discontrollo, impulsività e labilità umorale può mascherare/fuorviare dalla corretta diagnosi;
- La presenza di DP modifica patoplasticamente la presentazione clinica:
 1. Borderline: la temporalità dell'angoscia è incentrata sul presente, non sul passato e permette diagnosi differenziale; polarizzazione su temi e vicissitudini relazionali; scarsa o insufficiente risposta agli AD da soli
 2. Istrionico/narcisista: quadro spesso eclatante, tende a riprodurre aspetti somatici e ansiosi della endogena, ma manca l'inibizione motoria e la tristezza vitale (differentemente strato affettivo colpito); percepita inautenticità o eccessiva teatralizzazione dei sintomi; spesso segue a cambiamenti che minano sentimenti dell'io (di valore, ruolo etc.); non sottovalutare la possibilità di agiti autolesivi e rischio suicidario (soprattutto nel narcisista); difficile trattamento, con risposta incostante agli AD

PROLEGOMENI AD UNA TIPOLOGIA

APATICO

Prevalgono anedonia,
appiattimento affettivo
e ritiro sociale
Elevato rischio suicidario

Potenzialmente
responsivo a non SSRI e
combinazioni
Esketamina? rTMS?

DISFORICO

Prevalgono irritabilità,
discontrollo, agitazione
e instabilità timica
Elevato rischio
parasuicidario/acting
out

Scarsa risposta agli SSRI
da soli, necessari add on
rTMS?

ANSIOSO

Prevalgono ansia
psichica e somatica,
alterazioni del sonno,
abuso di BDZ
Rischio suicidario e
sovradosaggio farmaci

Risposta incostante agli
SSRI, necessari add on
Esketamina? rTMS?

ANEDONIA, IL FIL ROUGE (IL TARGET?)

- L'anedonia è implicata in disturbi delle vie centrali dopaminergica, mesolimbica e mesocorticale del circuito della ricompensa (spinta edonica, motivazione, cognizione e percezione)
- L'emotional blunting (appiattimento/ottundimento affettivo) è fenotipicamente sovrapponibile all'anedonia e si caratterizza come indifferenza/bassa reattività emotiva (a tutto il range delle esperienze)
- Compaiono (o persistono) nella fase di recupero e sono causa di discontinuazione della terapia
- Concorrono alla incompleta remissione
- Spesso EB causata da trattamento con AD, specie SSRI (fino a 2/3 dei pazienti trattati con SSRI/SNRI)
- Nella popolazione con SUD lo stesso uso di sostanze è causa di entrambe e complica il trattamento
- Anedonia da astensione frequentemente intrattabile (neuromodulazione? rTMS?)

QUANTO LA TRATTIAMO?

- Spesso i clinici sono riluttanti a trattare la depressione in SUD senza una sufficiente tempo di astensione
- I pazienti con SUD manifestano farmacodiffidenza/farmacofobia e sono spesso poco complianti a prescrizioni complesse/di lunga durata
- Gli outcomes del trattamento in questi pazienti mancano di validazione a causa di ricerche sistematiche assai limitate
- In particolare la maggior parte degli studi sul trattamento del MDD escludono i pazienti con SUD recenti

**Clinical practice guideline on pharmacological
and psychological management of adult patients with
depression and a comorbid substance use disorder**

1. AUD: la somministrazione di AD non SSRI è raccomandata (strong recommendation). SSRI e non SSRI non sono raccomandati per ridurre il consumo di alcool
2. CannUD: l'uso di venlafaxina non è raccomandato (weak recommendation).
3. CUD: l'uso di SSRI per il DDM o per ridurre l'uso di cocaina non è raccomandato. L'uso di non SSRI è raccomandato per il DDM
4. L'uso di bupropione per ridurre l'uso di nicotina non è raccomandato
5. Per l'AUD è raccomandato il trattamento combinato con CBT (weak)
6. Pochissimi dei trials affettuati hanno dato evidenze consistenti nel trattamento di DDM e SUD. Nei pazienti depressi con uso di cannabis è stata testata solo la venlafaxina. Necessaria ricerca in questo ambito con studi ampi e multicentrici per fornire evidenze utilizzabili nella pratica.

VORTIOXETINA, ANEDONIA ED EMOTIONAL BLUNTING

The Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia in Patients With Major Depressive Disorder

Bing Cao^{1,2}, Caroline Park^{2,3}, Mehala Subramaniapillai², Yena Lee^{2,3}, Michelle Iacobucci², Rodrigo B. Mansur², Hannah Zuckerman², Lee Phan² and Roger S. McIntyre^{2,4,5,6*}

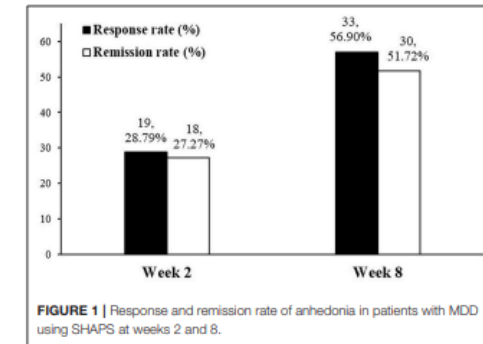
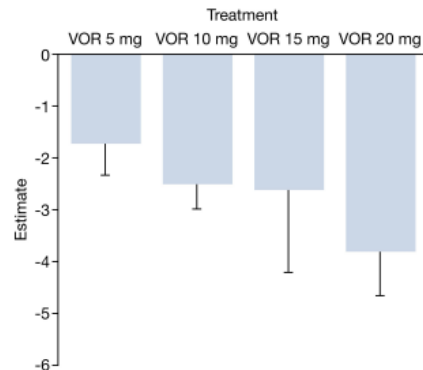


FIGURE 1 | Response and remission rate of anhedonia in patients with MDD using SHAPS at weeks 2 and 8.

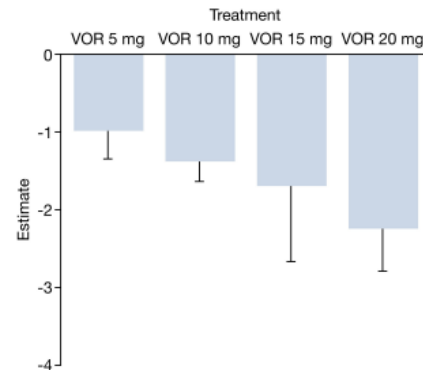
Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder

This article was published in the following Dove Press journal:
Neuropsychiatric Disease and Treatment

A MADRS total score



B MADRS anhedonia subscale score



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Affective Disorders

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jad

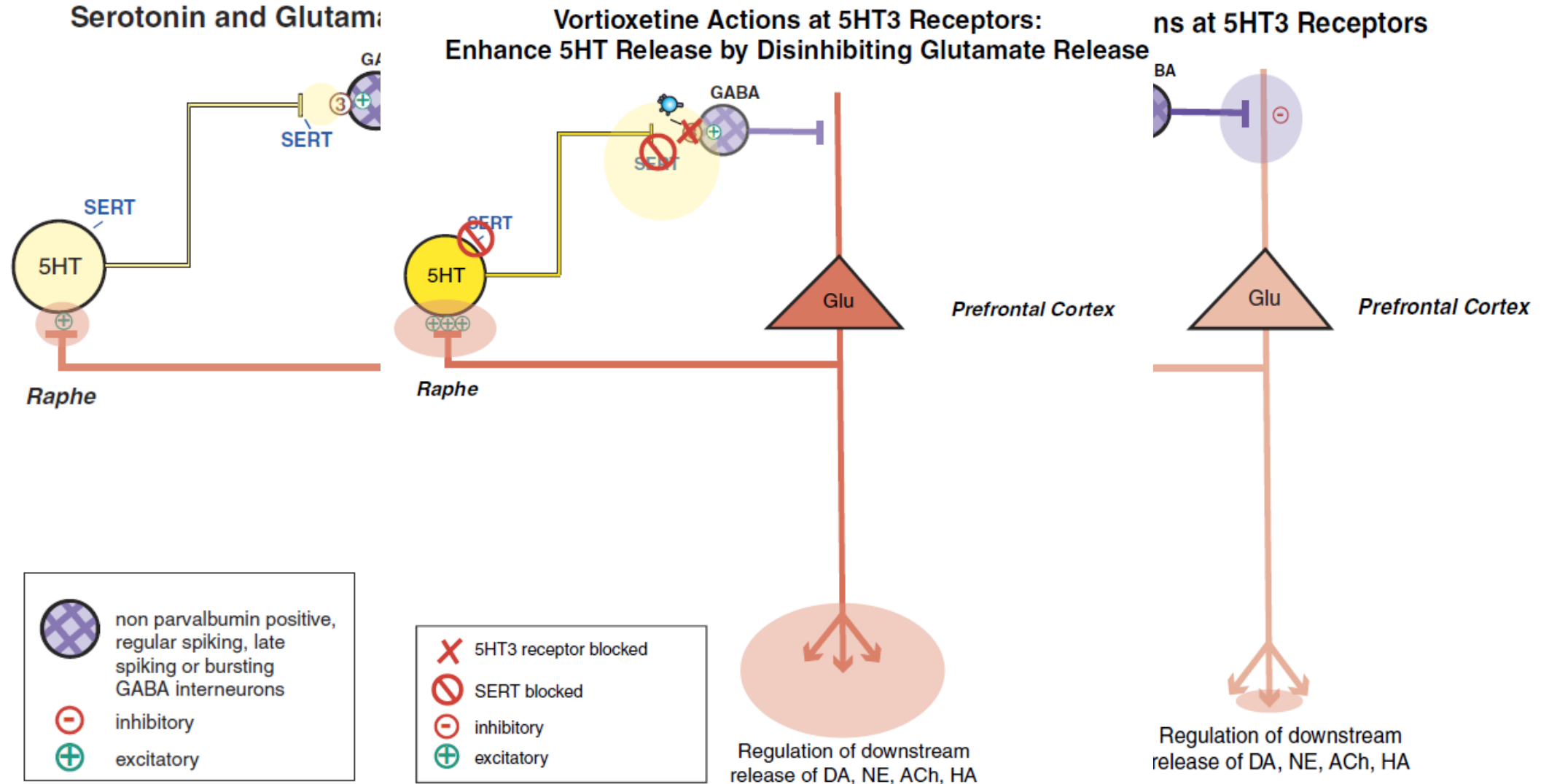
Research paper

Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment

Andrea Fagiolini, MD^a, Ioana Florea, MD^b, Henrik Loft^b, Michael Cronquist Christensen, DrPH^{b,*}

Conclusion: Vortioxetine 10-20 mg effectively improved emotional blunting, overall functioning, motivation and energy, cognitive performance, and depressive symptoms in patients with MDD with partial response to SSRI/SNRI therapy and emotional blunting.

SEROTONINA E GLUTAMMATO NELLA COGNIZIONE



VORTIOXETINA

- L'effetto della tecnica
- L'EB e per un
- Pazien

Neuropsychiatric Disease and Treatment

Dovepress

Open Access to Mind, Brain, and Behavioral Research

OPEN ACCESS FOR ALL ARTICLES

ORIGINAL RESEARCH

A Feasibility Study of Patients with Major Depression and Substance Use Disorders: Vortioxetine as Maintenance Treatment

Ignacio Basurte-Villamor¹, Pablo Vega², Carlos Roncero³⁻⁵, José Martínez-Raga⁶, Lara Grau-López⁷⁻¹⁰, Lourdes Aguilar³⁻⁵, Marta Torrens¹, Nestor Szerman¹²

Background: Limited studies have evaluated the effectiveness of vortioxetine in real-world settings, and none of them has involved patients with dual depression (major depressive disorder [MDD] and substance use disorder [SUD]). The objective of the study was to describe the effectiveness of vortioxetine in clinical practice and determine its effect on affective symptoms, cognitive function, quality of life, and substance use in patients with MDD and SUD.

Methods: Post-authorization, retrospective, multicenter, descriptive, and observational study in 80 patients with MDD and SUD receiving a maintenance treatment with vortioxetine for six months between January 2017 and April 2021.

Results: Compared with baseline, scores significantly decreased after 3 and 6 months of treatment in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total (from 28.9 to 17.7 and 12.0), and global functional impairment of the Sheehan Disability Inventory (from 26.3 to 19.1 and 16.7). The number of correct answers in the symbol digit modalities test significantly improved during vortioxetine treatment (from 40.4 to 43.8 and 48.4). Regarding the clinical global impression scale, the score for disease severity significantly decreased from 3.8 to 3.0 and 2.4. Compared with baseline, there was a significant reduction in consumption of practically all substances, especially of alcohol, cannabis, and cocaine.

Conclusion: Vortioxetine was effective in clinical practice for alleviating depressive symptoms and functional impairment, and in improving cognitive and executive functions and disease severity in patients with MDD and SUD. Moreover, the treatment with vortioxetine favored a reduction in substance use and the severity of the SUDs.

Keywords: vortioxetine, major depressive disorder, substance use disorder, dual disorder, major dual depressive disorder, real-world evidence

controllo
ng (vedi

ostanze

VORTIOXETINA

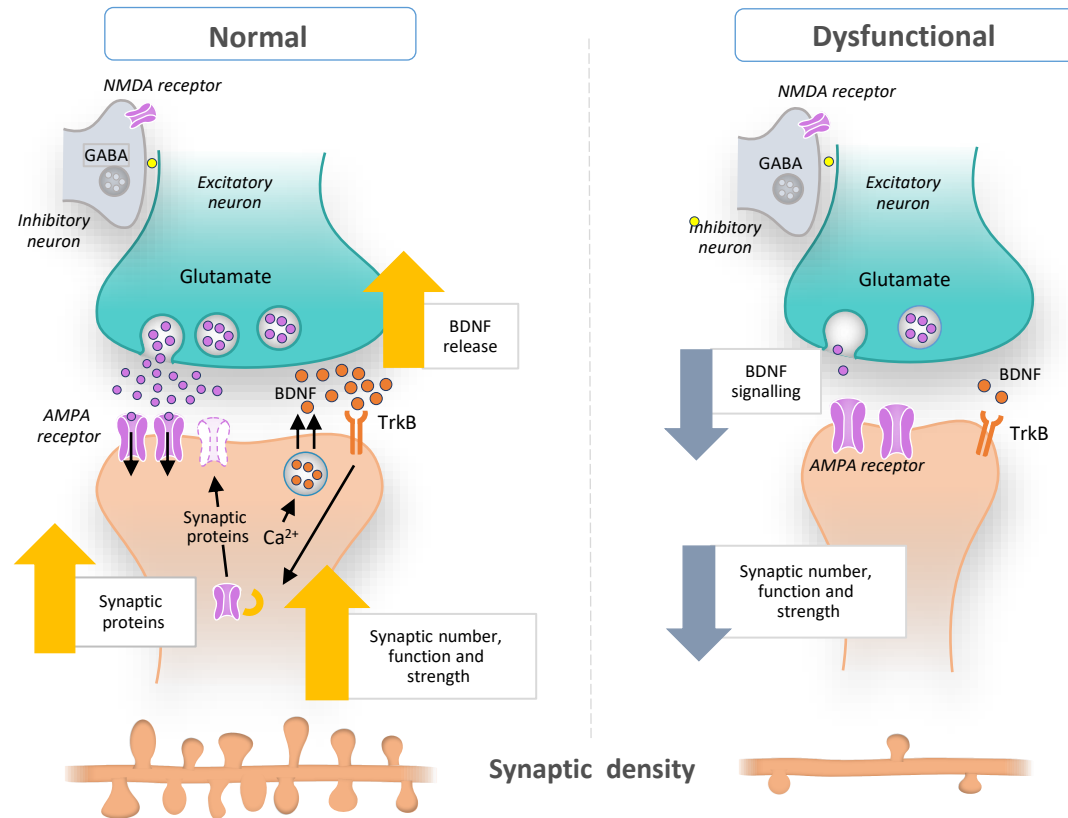
PRO

- No effetti su QTc e pressione
- Non disfunzioni sessuali
- Basso incremento del peso
- No interazioni su citocromi
- No influenza su metabolismo lipidico o glucidico
- Effetto sui sintomi cognitivi
- Effetto su anedonia

CONTRO

- Necessità di alti dosaggi (occupazione SERT dd), anche per ansia
- Nausea dose dipendente
- Difficoltà di trattamento di gravi depressioni in monoterapia

EVIDENZE DI UN ALTERATO SIGNALLING DEL GLUTAMMATO NELLA PATOFISIOLOGIA DEL MDD¹⁻⁴



- I neuroni glutamatergici superano i neuroni monoaminergici e giocano un ruolo importante nella processazione di informazioni e nella regolazione dell'umore²
- L'attivazione dei recettori glut. stimola diversi pathways che influenzano la connettività sinaptica nei circuiti implicati nella depressione^{3,4}
- Sempre maggiori evidenze indicano un alterato signalling glutamatergico nella patofisiologia del MDD^{3,4}

Figure adapted from Duman RS, et al. 2016.

AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GABA, gamma-aminobutyric acid; MDD, major depressive disorder; NMDA, N-methyl-D-aspartate; TrkB, tropomyosin receptor kinase B.

1. Murrough JW, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 472–486; 2. Sanacora G, et al. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63–77;

3. Duman RS. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 11–27; 4. Duman RS, et al. *Nat Med* 2016; 22: 238–249.

MECCANISMO DI ESKETAMINA SULLA FUNZIONALITA' SINAPTICA¹⁻⁵

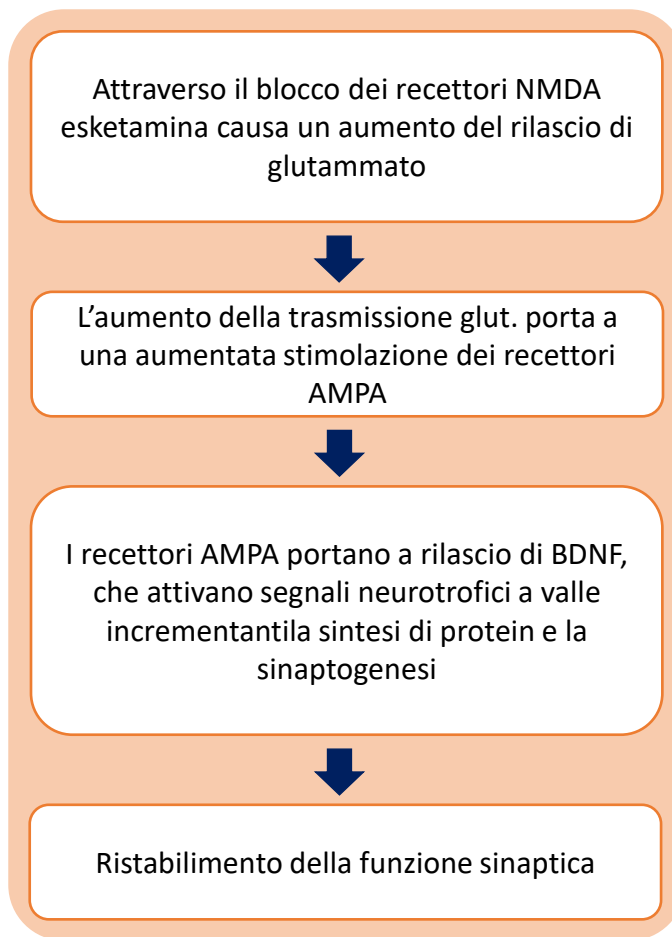
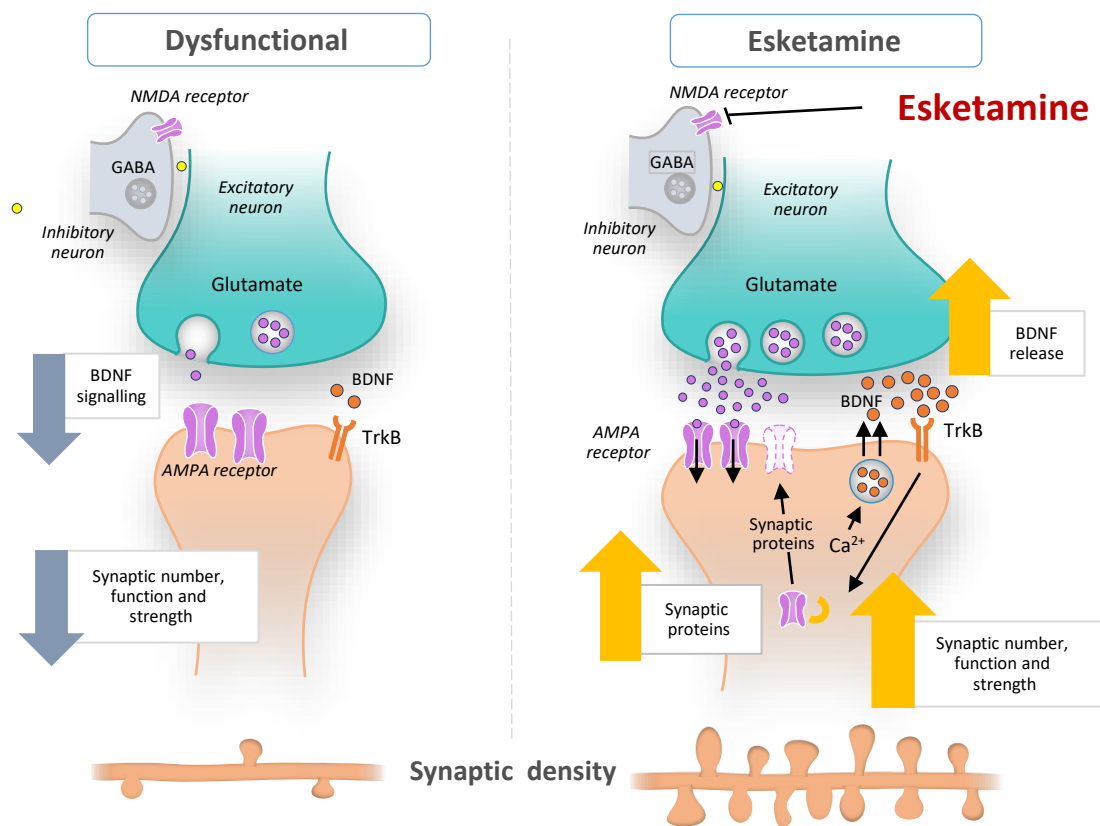


Figure adapted from Duman RS, et al. 2016.

AMPA, α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; GABA, gamma-aminobutyric acid; NMDA, N-methyl-D-aspartate; TrkB, tropomyosin receptor kinase B.

1. Murrough JW, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 472–486; 2. Sanacora G, et al. *Neuropharmacology* 2012; 62: 63–77; 3. Duman RS. *Dialogues Clin Neurosci* 2014; 16: 11–27; 4. Duman RS, et al. *Nat Med* 2016; 22: 238–249; 5. Dale E. *Biochem Pharmacol* 2015; 95: 81–97.

LA NOSTRA ESPERIENZA

- 10 pazienti, 3 M/7F (7 Psichiatria, 3 SerD)
- Un drop out (Psic.) per comparsa di AP
- Prima del trattamento somministrazione di HAM-D e retest ogni mese
- 3 pazienti F di cui due con AUD (61 aa e 48 aa) ed una con SUD (56 aa) in trattamento con buprenorfina
- HAM-D all'inizio del trattamento (26; 34; 31) con notevole miglioramento a tre mesi (14; 15; 11), a tutt'oggi stabile (non ricoveri, TS o modifiche farmacoterapia)
- Principali collateralità: lieve rialzo sistolico senza necessità di terapia; dissociazione e sedazione autolimitantesi durante l'osservazione

ESKETAMINA

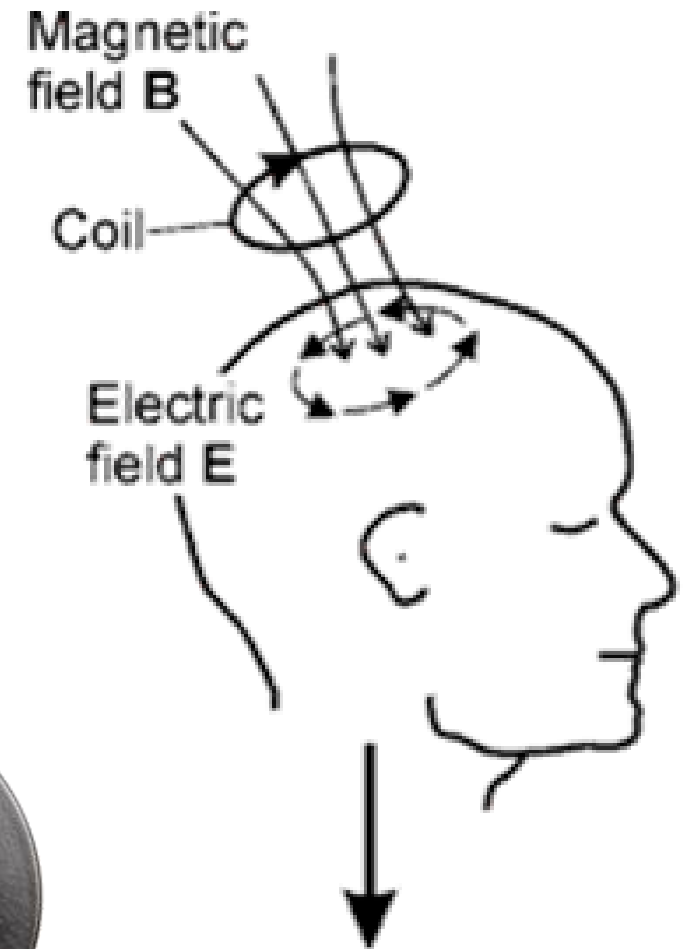
PRO

- Ben tollerata
- Ottima efficacia
- Rapidità di azione
- Monitoraggio sanitario
- Flessibilità di utilizzo
- Basso rischio di abuso e dipendenza (dosaggio)
- Nessun rischio di diversione

CONTRO

- Trattamento di terza linea
- Necessità di permanenza
- Valutazione empirica sulla prosecuzione oltre i limiti della scheda tecnica
- Inizio dopo ricadute

rTMS

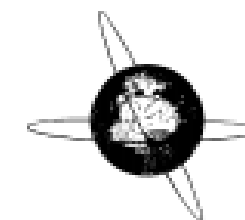




Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Neurophysiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/clinph



Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018)



Jean-Pascal Lefaucheur^{a,b,*}, André Aleman^c, Chris Baeken^{d,e,f}, David H. Benninger^g, Jérôme Brunelin^h, Vincenzo Di Lazzaroⁱ, Saša R. Filipović^j, Christian Grefkes^{k,l}, Alkomiet Hasan^m, Friedhelm C. Hummel^{n,o,p}, Satu K. Jääskeläinen^q, Berthold Langguth^r, Letizia Leocani^s, Alain Londero^t, Raffaele Nardone^{u,v,w}, Jean-Paul Nguyen^{x,y}, Thomas Nyffeler^{z,aa,ab}, Albino J. Oliveira-Maia^{ac,ad,ae}, Antonio Oliviero^{af}, Frank Padberg^m, Ulrich Palm^{m,ag}, Walter Paulus^{ah}, Emmanuel Poulet^{h,ai}, Angelo Quartarone^{aj}, Fady Rachid^{ak}, Irena Rektorová^{al,am}, Simone Rossi^{an}, Hanna Sahlsten^{ao}, Martin Schecklmann^r, David Szekely^{ap}, Ulf Ziemann^{aq}

Theta Burst	5 Hz 3x50Hz	2	10 (30)	8	20
-------------	----------------	---	------------	---	----

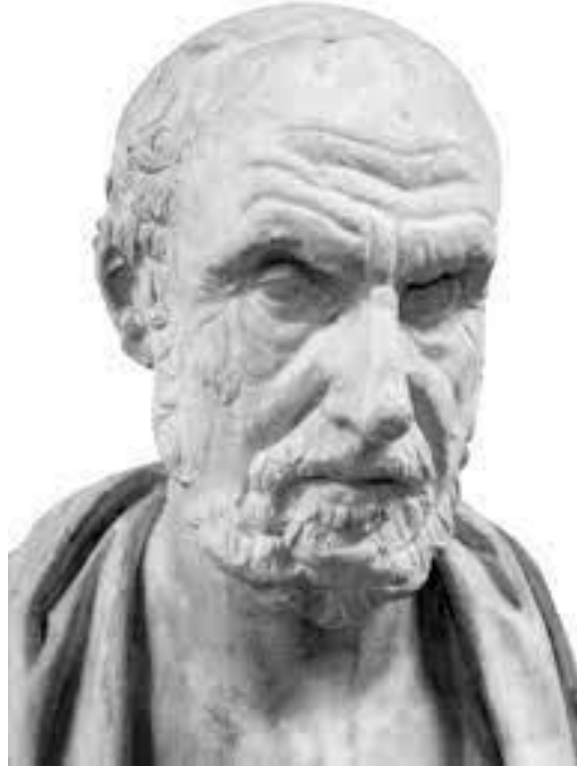
rTMS

PRO

- Ben tollerata e accettata
- Effetti collaterali gestibili
- Monitoraggio sanitario
- Stessa area di stimolazione per MDD e SUD (protocolli differenti)
- Rapidità di azione

CONTRO

- Costo elevato
- Scarsa disponibilità
- Trattamento extra LEA
- Operatore dipendente
- Controindicazioni
- Rare crisi convulsive (0,014%)
- Rari switch



«È in definitiva il trattamento che rivela la natura della malattia»

Ippocrate di Kos