

# ALLEGATO 1

## PALLIATIVE CARE - END OF LIFE

### Psilocibina

[Beaussant Y, Tarbi E, Nigam K, et al. Acceptability of psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer and major depressive disorder: Qualitative analysis. \*Cancer\*. 2024;130\(7\):1147-1157. doi:10.1002/cncr.35024](#)

28 partecipanti con cancro e depressione maggiore. Psilocybin-assisted group therapy come metodo di somministrazione della terapia: aumentata percezione di sicurezza da parte dei partecipanti.

[Agrawal M, Richards W, Beaussant Y, et al. Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. \*Cancer\*. 2024;130\(7\):1137-1146. doi:10.1002/cncr.35010](#)

**Studio di fase 2**, open label (Trial ID: NCT04593563).

Singola dose di psilocibina 25mg con psicoterapia singola e in gruppo. 30 pazienti con cancro sia terminale che non terminale e depressione maggiore. 80% dei pazienti ha mostrato risposta duratura a trattamento, il 50% ha mostrato remissione ad 1 settimana e fino a 8 settimane.

[Lewis BR, Garland EL, Byrne K, et al. HOPE: A Pilot Study of Psilocybin Enhanced Group Psychotherapy in Patients With Cancer. \*J Pain Symptom Manage\*. 2023;66\(3\):258-269. doi:10.1016/j.jpainsymman.2023.06.006](#)

Studio pilota, open label (Trial ID: NCT05557643).

12 pazienti con cancro e depressione maggiore. Singola dose di psilocibina 25mg e psicoterapia di gruppo. A 2 due settimane: 50% in remissione.

Dello stesso studio pilota: <https://doi.org/10.1556/2054.2022.00222>

[Shnayder S, Ameli R, Sinaii N, Berger A, Agrawal M. Psilocybin-assisted therapy improves psycho-social-spiritual well-being in cancer patients. \*J Affect Disord\*. 2023;323:592-597. doi:10.1016/j.jad.2022.11.046](#)

**Studio di fase 2**, open label (Trial ID: NCT04593563).

30 pazienti con cancro e depressione maggiore. Singola dose di psilocibina 25mg con psicoterapia singola ed in gruppo.

All three factors of the NIH-HEALS (Connection, Reflection & Introspection, and Trust & Acceptance) demonstrated positive change by 12.7 %, 7.7 %, and 22.4 %, respectively.

[Ross S, Agin-Liebes G, Lo S, et al. Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential](#)

[Distress in Life-Threatening Cancer. \*ACS Pharmacol Transl Sci.\* 2021;4\(2\):553-562. Published 2021 Mar 18. doi:10.1021/acsptsci.1c00020](#)

Riduzione significativa di ideazione suicidaria e perdita di significato dopo 4 anni e mezzo di follow up.

Follow up di questo studio crossover in doppio cieco del 2016: [Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. \*Journal of Psychopharmacology.\* 2016;30\(12\):1165-1180. doi:10.1177/0269881116675512](#)

29 pazienti con ansia e depressione correlate a cancro. Singola dose di psilocibina (0,3 mg/Kg) e psicoterapia. A 6,5 mesi: 60-80% dei pazienti con riduzione significativa di ansia e depressione.

Stesso studio, follow up a 3,8 anni: <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>

[Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. \*Arch Gen Psychiatry.\* 2011;68\(1\):71-78. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.116](#)

Il primo studio moderno, del 2011 (ancora criteri del DSM-IV).

[Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. \*J Psychopharmacol.\* 2016;30\(12\):1181-1197. doi:10.1177/0269881116675513](#)

Studio crossover doppio cieco, randomizzato (Trial ID: NCT00465595).

51 pazienti con depressione e/o ansia da cancro terminale. Alta dose di psilocibina (30mg/70Kg). A 6 mesi: 80% dei pazienti con riduzione significativa di ansia e depressione. Participants attributed improvements in attitudes about life/self, mood, relationships, and spirituality to the high-dose experience, with >80% endorsing moderately or greater increased well-being/life satisfaction. Community observer ratings showed corresponding changes.

## **Ketamina**

[Rosenblat JD, deVries FE, Doyle Z, McIntyre RS, Rodin G, Zimmermann C, Mak E, Hannon B, Schulz-Quach C, Kindy AA, et al. A Phase II, Open-Label Clinical Trial of Intranasal Ketamine for Depression in Patients with Cancer Receiving Palliative Care \(INKeD-PC Study\). \*Cancers.\* 2023; 15\(2\):400. <https://doi.org/10.3390/cancers15020400>](#)

**Studio di fase 2**, open label (Trial ID: NCT03410446).

20 pazienti con cancro terminale e depressione maggiore, 3 dosi di ketamina intranasale (50-150mg) per una settimana. 70% di risposta e 45% di remissione a 8 giorni. Gli effetti diminuiscono dalla seconda settimana in poi.

### **Review**

<https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1482261>

<https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>

# ALLEGATO 2

## PTSD IN VETERANS

### MDMA

[Mithoefer MC, Mithoefer AT, Feduccia AA, et al. 3,4 methylenedioxyamphetamine \(MDMA\)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. \*Lancet Psychiatry\*. 2018;5\(6\):486-497. doi:10.1016/S2215-0366\(18\)30135-4](#)

Studio di fase 2 randomizzato in doppio cieco (Trail ID: [NCT01211405](#)).

26 veterani (militari, pompieri, poliziotti) con PTSD. 3 dosaggi di MDMA e psicoterapia.

Al follow up di 12 mesi, il 67% non rientrava più nei criteri diagnostici del PTSD.

### Ketamine

[Bentley S, Artin H, Mehaffey E, et al. Response to intravenous racemic ketamine after switch from intranasal \(S\)-ketamine on symptoms of treatment-resistant depression and post-traumatic stress disorder in Veterans: A retrospective case series. \*Pharmacotherapy\*. 2022;42\(3\):272-279. doi:10.1002/phar.2664](#)

Studio retrospettivo, 15 veterani con PTSD e depressione resistente a trattamento. Dopo 6 somministrazioni intranasali di esketamina, somministrazione di almeno 2 dosi di ketamina racemica endovena.

L'aggiunta di ketamina endovena migliora significativamente i sintomi depressivi e di PTSD che non avevano visto miglioramenti con l'intranasale.

[Abdallah CG, Roache JD, Gueorguieva R, et al. Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of](#)

[posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial \[published correction appears in Neuropsychopharmacology. 2022 May 11;:\]. Neuropsychopharmacology. 2022;47\(8\):1574-1581. doi:10.1038/s41386-022-01266-9](#)

Studio randomizzato in doppio cieco (Trial ID: NCT02655692). 158 veterani con PTSD e depressione resistente a trattamento. 8 infusioni di ketamina.

Miglioramento significativo dei sintomi depressivi.  
(Opinione personale: risultati non brillantissimi).

[Ross C, Jain R, Bonnett CJ, Wolfson P. High-dose ketamine infusion for the treatment of posttraumatic stress disorder in combat veterans. Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists. 2019 Nov;31\(4\):271-279. PMID: 31675388](#)

Studio open label. 30 veterani con PTSD. 6 infusioni di 1 ora di ketamina.

Diminuzione significativa di sintomi PTSD e depressivi.

## **Ayahuasca**

[Weiss B, Dinh-Williams LL, Beller N, Raugh IM, Strauss GP, Campbell WK. Ayahuasca in the treatment of posttraumatic stress disorder: Mixed-methods case series evaluation in military combat veterans. Psychol Trauma. Published online December 7, 2023. doi:10.1037/tra0001625](#)

8 veterani con PTSD, 3 giorni di ritiro ayahuasca.

87,5% (7 su 8) di miglioramento clinico significativo post trattamento, 70% (5 su 7) mantenuto al follow up di 3 mesi. Broad themes characterizing the perceived benefits of ayahuasca included deep positive emotions, decentering/acceptance, and purpose in life.

## Ibogaine

Clinicamente è conosciuta la sua potenzialità nel trattamento della dipendenza da sostanze, ma il disegno di studi clinici appropriati è difficoltoso per la neurotossicità e cardiotoxicità della molecola. È stato però visto che somministrando magnesio, si previene l'allungamento dell'intervallo Q-T, permettendo quindi di avere cardioprotezione e maggiore sicurezza per il paziente. A partire da queste osservazioni, un gruppo di ricercatori americani ha studiato la somministrazione di ibogaina insieme a magnesio in 30 veterani con lesioni cerebrali da combattimento. Da un punto di vista clinico queste lesioni cerebrali provocano numerosi disturbi, tra cui disturbo post traumatico da stress (PTSD), depressione maggiore, disturbo d'ansia e numerosi alterazioni neuronali tra cui memoria, attenzione ecc.

Tutte le scale di valutazione utilizzate hanno dimostrato una riduzione significativa, sia subito dopo il trattamento che a un mese di distanza. Si tratta di una risposta generale del 93% e di un tasso di remissione medio dell'83%. Oltre a questo, l'ideazione suicidaria è passata dal 47% iniziale allo 0% post trattamento e al 7% a un mese di distanza.

[Cherian, K.N., Keynan, J.N., Anker, L. et al . Magnesium–ibogaine therapy in veterans with traumatic brain injuries. \*Nat Med\* 30, 373–381 \(2024\). <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02705-w>](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02705-w)

## Ibogaine + 5-MeO-DMT

[Davis, A. K., Xin, Y., Sepeda, N., & Averill, L. A. \(2023\). Open-label study of consecutive ibogaine and 5-MeO-DMT assisted-therapy for trauma-exposed male Special Operations Forces Veterans: prospective data from a clinical program in Mexico. \*The American Journal of Drug and Alcohol Abuse\*, 49\(5\), 587–596. <https://doi.org/10.1080/00952990.2023.2220874>](https://doi.org/10.1080/00952990.2023.2220874)

86 veterani con PTSD. Retreat di 3 giorni: giorno 1 ibogaina orale 10mg/Kg, giorno 2 integrazioni, giorno 3 5-meO-DMT inalata (3 dosi incrementali 5, 15, 30 mg)



Ibogaina e 5-MeO-DMT producono miglioramenti significativi fino a 6 mesi (picco ad 1 mese dal trattamento) in: PTSD symptoms, depression, anxiety, insomnia severity, post-concussive symptoms, satisfaction with life, psychological flexibility, and cognitive functioning.

Estensione dello stesso studio: <https://psycnet.apa.org/record/2024-04577-001>

Ulteriore estensione:

<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08995605.2022.2156200>