

Impiego di mirtazapina in pazienti oncologici

Massimo Pasquini¹, Isabella Berardelli¹, Ambra Craba¹

Abstract

The rate of depression in the general population is estimated as high as 15% and is at least two to three times more common in patients with cancer. Due to the complexity and constraints of cancer care, depression is often under-recognised and under-treated. Antidepressants are the most commonly used medications, however among cancer patients there are few randomised trials comparing antidepressants to placebo. Mirtazapine is an effective antidepressant with unique and special mechanism of action characterised by high response and remission rates, relatively early onset of action and favourable side-effect profile. Several studies reported that mirtazapine has a receptor-binding profile that may be suitable for use in controlling appetite loss and nausea of cancer patients. We conducted a review of the literature on the use of mirtazapine in cancer patients. We evaluated the effectiveness of mirtazapine for the management of depressive and anxiety symptoms and for several distressing symptoms such as pain, nausea, appetite loss, and sleep disturbances.

Keywords: depression, cancer care, distressing symptoms, mirtazapine
Usefulness of mirtazapine in cancer patients
CMI 2010; 4(3): 91-95

¹ Dipartimento di Scienze Psichiatriche e Medicina Psicologica, Sapienza Università di Roma

INTRODUZIONE

La prevalenza dei disturbi depressivi in pazienti affetti da patologie neoplastiche varia tra il 40% e il 60% [1-4]. L'esperienza della malattia neoplastica è associata a elevati livelli di distress psicologico in grado di provocare o aggravare alcuni sintomi frequentemente descritti da questi pazienti. Tra questi si annoverano l'insonnia, la cui prevalenza varia dal 30% al 50% [5], la perdita di appetito, la nausea, il vomito e l'astenia [6], con prevalenza fino all'80% in alcune patologie oncologiche [7] e numerosi sintomi algici [8,9]. Identificare l'eziologia di tali sintomi non sempre risulta agevole: questi possono derivare dalla patologia neoplastica primaria, possono rappresentare sintomi di disturbi dell'umore e d'ansia oppure possono essere secondari all'eventuale trattamento chemioterapico o radioterapico in atto.

Troppo spesso la presenza dei disturbi depressivi in pazienti oncologici, specialmente negli anziani, è sottostimata [10] e, anche quando vengono riconosciuti, solo una parte dei pazienti riceve un trattamento adeguato, sia che si tratti di una psicoterapia di sostegno oppure un farmaco antidepressivo.

Attualmente sono presenti 11 studi randomizzati-controllati [11] che confrontano l'efficacia della terapia con antidepressivi *vs* placebo in pazienti oncologici che presentano sintomi depressivi e d'ansia. Una delle possibili spiegazioni a tale carenza di studi controllati è la mancata aderenza di questo sottogruppo di pazienti e dei loro familiari ai trial che utilizzano placebo. A sua volta la scarsità di trial pubblicati potrebbe essere una delle cause dell'inadeguato e mancato trattamento farmacologico dei disturbi depressivi nei pazienti oncologici. La scelta della molecola antidepressiva da somministrare non

Corresponding author
Dott. Massimo Pasquini
massimo.pasquini@uniroma1.it

Autore	n. pazienti	Tipo di studio	Misure di esito	Outcome primario	Outcome secondari
Kim et al, 2008 [20]	42	Studio in aperto	Clinical Global Impression (CGI) scale for nausea/vomiting (N/V), Chonnam National University Hospital-Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (C-LSEQ)	Miglioramento significativo della nausea e dell'insonnia	Miglioramento della sintomatologia algica, sulla qualità di vita e sui sintomi depressivi
Cankurtaran et al, 2008 [21]	20	Studio mirtazapina vs imipramina	Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)	Miglioramento significativo HADS gruppo mirtazapina	Miglioramento dell'insonnia nel gruppo mirtazapina
Ersoy et al, 2008 [22]	21	Studio in aperto	Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D-17)	Miglioramento significativo sintomi depressivi anche nel tempo	
Theobald et al, 2002 [23]	20	Studio in aperto	Zung self-rating Depression Scale, the Functional Assessment of Cancer Therapy – General Measure, Memorial Pain Assessment Card	Miglioramento significativo sintomi depressivi	Miglioramento sintomatologia algica riferita, insonnia, perdita di appetito e nausea
Biglia et al, 2007 [24]	40 (neoplasia mammella)	Studio in aperto	Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), the Menopause Rating Scale (MRS) and the SF-36 Health Survey	Miglioramento frequenza e intensità vampate di calore	Miglioramento insonnia
Perez et al, 2004 [25]	16 (neoplasia mammella)	Studio pilota		Miglioramento frequenza e intensità vampate di calore	Miglioramento insonnia e qualità di vita

Tabella I
Studi sull'efficacia di mirtazapina su depressione e sintomi accessori

sempre risulta agevole: alcune variabili, quali l'effetto anticolinergico degli antidepressivi triciclici (TCA), l'effetto pro-emetico degli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), le potenziali interazioni farmacocinetiche con altri farmaci, rendono difficile la scelta del farmaco che deve essere prescritto. Pertanto in questi casi viene attuata la strategia della *tailored therapy*, ovvero della terapia personalizzata. Questa strategia prescrittiva tiene conto non solo delle dimensioni psicopatologiche prevalenti, ma anche delle interazioni farmacodinamiche e farmacocinetiche, e tende a trarre vantaggio da alcuni effetti collaterali dei farmaci. Un farmaco che ben si presta a questo tipo di strategia terapeutica è mirtazapina. Scopo di questa rassegna è quello di fornire al clinico le più recenti informazioni sull'impiego di mirtazapina in questo gruppo di pazienti.

CARATTERISTICHE FARMACOLOGICHE DI MIRTAZAPINA

Mirtazapina, introdotta in commercio alla fine degli anni Novanta per il trattamento dei disturbi depressivi, è un farmaco appartenente alla classe degli antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici (*Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant*, NaSSA), le cui proprietà far-

macologiche dipendono dalla modulazione operata sia sulla trasmissione noradrenergica che su quella serotoninergica senza interferire con i meccanismi di ricaptazione delle monoamine [12]. L'azione di controllo sul rilascio di noradrenalina è mediata dal blocco a livello degli auto- ed etero-recettori α_2 mentre l'azione sul sistema serotoninergico è in parte correlata alla modulazione del sistema noradrenergico e in parte mediata dall'elevata affinità per i recettori serotoninergici 5HT₂ e 5HT₃. L'interazione con tali sistemi recettoriali è responsabile dell'effetto antidepressivo primario del farmaco e di alcuni effetti secondari quali le proprietà antidolorifiche e antiemetiche [13]. In aggiunta il farmaco presenta una notevole affinità per i recettori istaminergici H₁, responsabili di alcune caratteristiche farmacologiche quali l'effetto sedativo, l'incremento dell'appetito e l'incremento ponderale [14,15]. Le suddette caratteristiche farmacologiche giustificano l'impiego di tale molecola nei pazienti oncologici [16] che frequentemente presentano complessi quadri psicopatologici.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI MIRTAZAPINA NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

Mirtazapina, al pari di diversi farmaci antiemetici [17], agisce come antagonista dei

recettori serotoninergici 5HT₃ e può essere utilizzata per le sue proprietà antiemetiche in pazienti affetti da patologia neoplastica; tuttavia pochi sono i trial che indagano l'efficacia di tale strategia terapeutica [18,19].

Alcuni studi hanno valutato l'efficacia di mirtazapina (Tabella I) in pazienti affetti da patologia neoplastica maligna che presentavano sintomi depressivi, nausea, vomito, perdita dell'appetito, insonnia e numerosi sintomi algici [20-22].

Tre studi in aperto e uno di confronto con imipramina hanno evidenziato una buona efficacia sui sintomi depressivi, anche se al momento ancora mancano studi randomizzati controllati *vs* placebo. Tra i sintomi frequentemente associati alla patologia neoplastica si evidenziano, inoltre, l'anoressia e la cachessia. Questa sindrome colpisce l'87% circa dei pazienti affetti da patologia neoplastica ospedalizzati causando un significativo peggioramento della qualità della vita, una minor risposta alle terapie farmacologiche e un aumento degli effetti collaterali da radioterapia e da chemioterapia. L'utilità di mirtazapina nei pazienti affetti da patologia neoplastica avanzata che presentavano cachessia e anoressia è stato valutato positivamente da quattro lavori [26-29].

Circa il 30-40% di tutti i pazienti oncologici presenta sintomi algici in grado di interferire con la percezione della qualità di vita dei pazienti stessi. L'efficacia del trattamento del dolore da cancro rimane uno tra i più importanti e pressanti problemi medici. Pochi sono gli studi randomizzati controllati che hanno dimostrato l'efficacia di mirtazapina nella riduzione dei sintomi algici (Tabella I).

Tre trial condotti su pazienti affette da neoplasia mammaria hanno valutato l'efficacia di mirtazapina sulle vampate di calore [24,30,31]. Lo studio condotto da Perez e collaboratori ha dimostrato una riduzione significativa della frequenza e della severità delle vampate di calore in pazienti affette da patologia neoplastica [25]. A questo proposito va ricordato che l'utilizzo di alcuni SSRI è sconsigliato in pazienti che assumono tamoxifene, a causa dell'induzione enzimatica citocromiale che determina una riduzione

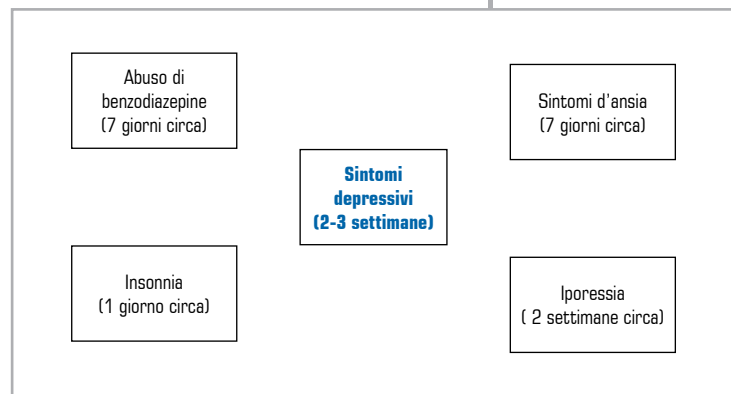


Figura 1
Latenza di efficacia di mirtazapina per i singoli sintomi target

della concentrazione ematica del metabolita attivo endoxifen, che ha come conseguenza una diminuzione dell'efficacia sulla prevenzione delle recidive [32].

Risultati incoraggianti sembrano emergere per il trattamento della nausea, della perdita di appetito e dell'insonnia [33,34]. Mirtazapina è stata impiegata con successo anche per la disassuefazione da benzodiazepine [35], frequentemente usate in eccesso da questi pazienti. L'effetto collaterale più comune riportato di mirtazapina è la sonnolenza mattutina nei primi giorni di assunzione del farmaco, meno frequente è la piastrinopenia (> 1/10.000), mentre sono stati riportati alcuni casi di iponatriemia [36,37] e peggioramento della sindrome delle gambe senza riposo in pazienti anziani [38].

Va ricordato che, se si impiega tale farmaco avendo come obiettivo primario l'insonnia, la dose da utilizzare è di 15 mg; incrementando la dose generalmente si riduce l'effetto ipnoinducente ma si potenzia l'effetto antidepressivo. La latenza di efficacia di mirtazapina sui diversi sintomi target è illustrata nella Figura 1.

In conclusione, tra i vari antidepressivi utilizzati in ambito oncologico, mirtazapina, oltre all'effetto sull'umore, ha dimostrato di avere notevoli vantaggi su altri sintomi quali nausea, dolore e insonnia.

DISCLOSURE

Gli Autori dichiarano di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Massie MJ. Prevalence of depression in patients with cancer. *Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 57-71
2. Payne DK, Hoffman RG, Theodoulou M, Dosik M, Massie MJ. Screening for anxiety and depression in women with breast cancer. Psychiatry and medical oncology gear up for managed care. *Psychosomatics* 1999; 40: 64-9
3. Pasquini M, Biondi M. Depression in cancer patients: a critical review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2007; 3: 2
4. Pirl WF, Greer J, Temel JS, Yeap BY, Gilman SE. Major Depressive disorder in long-term cancer survivors: analysis of the National Comorbidity Survey Replication. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4130-4
5. Theobald DE. Cancer pain, fatigue, distress, and insomnia in cancer patients. *Clin Cornerstone* 2004; 6 (Suppl 1D): S15-21
6. So WK, Marsh G, Ling WM, Leung FY, Lo JC, Yeung M et al. The symptom cluster of fatigue, pain, anxiety, and depression and the effect on the quality of life of women receiving treatment for breast cancer: a multicenter study. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: E205-E214
7. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: a prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 372-82
8. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Galanos A, Vlahos L. Depression, hopelessness, and sleep in cancer patients' desire for death. *Int J Psychiatry Med* 2007; 37: 201-11
9. Alacacioglu A, Binicier O, Gungor O, Oztop I, Dirioz M, Yilmaz U. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 2010; 18: 417-21
10. Sharpe M, Strong V, Allen K, Rush R, Postma K, Tulloh A et al. Major depression in outpatients attending a regional Cancer Centre: screening and unmet treatment needs. *Br J Cancer* 2004; 90: 314-20
11. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004; 32: 105-11
12. Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine: a review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009; 23: 427-52
13. Aapro M. 5-HT₃-receptor antagonists in the management of nausea and vomiting in cancer and cancer treatment. *Oncology* 2005; 69: 97-109
14. Gorman JM. Mirtazapine: clinical overview. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 17: 9-13
15. Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001; 9: 469-70
16. Davis MP, Dickerson ED, Pappagallo M, Benedetti C, Grauer PA, Lycan J. Mirtazapine: heir apparent to amitriptyline? *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 42-6
17. Eisensamer B, Rammes G, Gimpl G, Shapa M, Ferrari U, Hapfelmeier G et al. Antidepressants are functional antagonists at the serotonin type 3 (5-HT₃) receptor. *Mol Psychiatry* 2003; 8: 994-1007
18. Ito T, Okubo Y, Roth A. Efficacy of mirtazapine for appetite loss and nausea of the cancer patient—from clinical experience in Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Gan To Kagaku Ryobo* 2009; 36: 623-6
19. Thompson DS. Mirtazapine for the treatment of depression and nausea in breast and gynecological oncology. *Psychosomatics* 2000; 41: 356-9
20. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Kim YC, Kim KS, Kim KM et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci* 2008; 62: 75-83
21. Cankurtaran ES, Ozalp E, Soygur H, Akbiyik DI, Turhan L, Alkis N. Mirtazapine improves sleep and lowers anxiety and depression in cancer patients: superiority over imipramine. *Support Care Cancer* 2008; 16: 1291-8
22. Ersoy MA, Noyan AM, Elbi H. An open-label long-term naturalistic study of mirtazapine treatment for depression in cancer patients. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 113-20
23. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 442-7
24. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, Ponzzone R, Marengo D, Peano E et al. Mirtazapine for the treatment of hot flushes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J* 2007; 13: 490-5

25. Perez DG, Loprinzi CL, Barton DL, Pockaj BA, Sloan J, Novotny PJ et al. Pilot evaluation of mirtazapine for the treatment of hot flashes. *J Support Oncol* 2004; 2: 50-6
26. Cardona D. Pharmacological therapy of cancer anorexia-cachexia. *Nutr Hosp* 006; 21 (Suppl 3): 17-26
27. Mattox TW. Treatment of unintentional weight loss in patients with cancer. *Nutr Clin Pract* 2005; 20: 400-10
28. Raji MA. Management of chemotherapy-induced side-effects. *Lancet Oncol* 2005; 6: 357
29. Davis MP, Khawam E, Pozuelo L, Lagman R. Management of symptoms associated with advanced cancer: olanzapine and mirtazapine. A World Health Organization project. *Expert Rev Anticancer Ther* 2002; 2: 365-76
30. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1482-99
31. Carroll DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician* 2006; 73: 457-64
32. Henry NL, Stearns V, Flockhart DA, Hayes DF, Riba M. Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1251-5
33. Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer* 2001; 9: 469-70
34. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2007; 16: 351-4
35. Chandrasekaran PK. Employing mirtazapine to aid benzodiazepine withdrawal. *Singapore Med J* 2008; 49: e166-7
36. Famularo G, Gasbarrone L, De Virgilio A, Minisola G. Mirtazapine-associated hyponatremia in an elderly patient. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1144-5
37. Cheah CY, Ladhams B, Fegan PG. Mirtazapine associated with profound hyponatremia: two case reports. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008; 6: 91-5
38. Kim SW, Shin IS, Kim JM, Park KH, Youn T, Yoon JS. Factors potentiating the risk of mirtazapine-associated restless legs syndrome. *Hum Psychopharmacol* 2008; 23: 615-20