

psychiatrie
st.gallen
nord

Neue Wege in der Behandlung der Depression

Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Standort Will, 16.11.2023

1

psychiatrie
st.gallen
nord

Agenda

1. Ausgangslage
2. Pathophysiologie der Depression
3. RAAD- Rapid Acting Antidepressants
 - Psychedelika
 - Ketamin
4. Zusammenfassung

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkktion, Abteilung

2

psychiatrie
st.gallen
nord

Abbildung 2
Modell des typischen Verlaufes einer depressiven Störung und deren Behandlung nach Kupfer [14].

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkktion, Abteilung

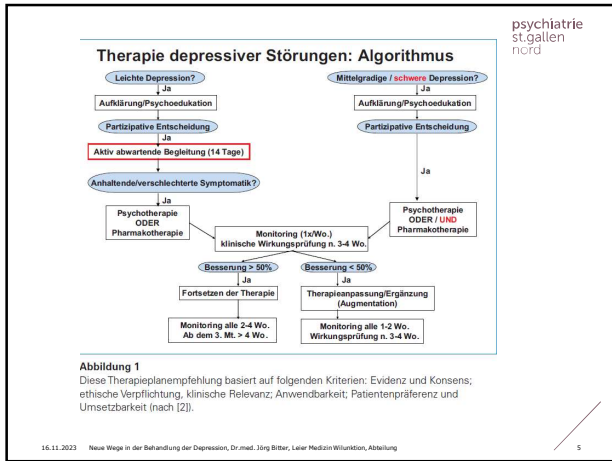
3

psychiatrie
st.gallen
nord

- Klassische Antidepressiva
- Monoaminhypothese
 Serotonin, Noradrenalin, Dopamin
- Wirkmechanismus über Blockade des Transporters und Rezeptoren
- Verzögerter Wirkeintritt

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkktion, Abteilung

4



5

psychiatrie
st.gallen
nord

Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR*D Report

A. John Rush, M.D. Harold A. Sackeim, Ph.D.
 Madhukar H. Trivedi, M.D. David J. Kupfer, M.D.
 Stephen R. Wisniewski, Ph.D. James Luther, M.A.
 Andrew A. Nierenberg, M.D. Maurizio Fava, M.D.
 Jonathan W. Stewart, M.D. **Objective:** This report describes the participants and compares the acute and longer-term treatment outcomes associated with each of four successive steps in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) trial.
 Diane Warden, Ph.D., M.B.A. **Method:** A broadly representative adult outpatient sample with nonpsychotic major depressive disorder received one (n=3,671) to four (n=123) successive acute treatment steps. Those not achieving remission with or unable to tolerate a treatment step were encouraged to move to the next step. Those with an acceptable benefit, preferably symptom remission, from any particular step could enter a 12-month naturalistic follow-up phase. A score of ≤ 5 on the Quick Inventory of Depressive
 George Niederehe, Ph.D. **Results:** The QIDS-SR₁₆ remission rates were 36.0%, 30.6%, 19.7%, and 13.0% for the first, second, third, and fourth acute treatment steps, respectively. The overall cumulative remission rate was 87%. Overall, those who required more treatment steps had higher relapse rates during the naturalistic follow-up phase. In addition, lower relapse rates were found among participants who were in remission at follow-up entry than for those who were not after the first three treatment steps.
 Michael E. Thase, M.D. **Conclusions:** When more treatment steps are required, lower acute remission rates (especially in the third and fourth treatment steps) and higher relapse rates during the follow-up phase are to be expected. Studies to identify the best multi-step treatment sequences for individual patients and the development of more broadly effective treatments are needed.
 Philip W. Lavori, Ph.D. *(Am J Psychiatry 2006; 163:1905-1917)*
 Barry D. Lebowitz, Ph.D.
 Patrick J. McGrath, M.D.
 Jerrold F. Rosenbaum, M.D.

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin/Wirksamkeit, Abteilung 6

6

psychiatrie
st.gallen
nord

Star*D Study

National Institute of Mental Health (NIMH) 35 Millionen US Dollar aufgewendet, damit während der **sechsjährigen** Laufzeit an 14 regionalen Behandlungszentren in den USA **2 876 Patienten** mit mittelschwerer bis schwerer Major Depression behandelt werden konnten.

Ergebnisse

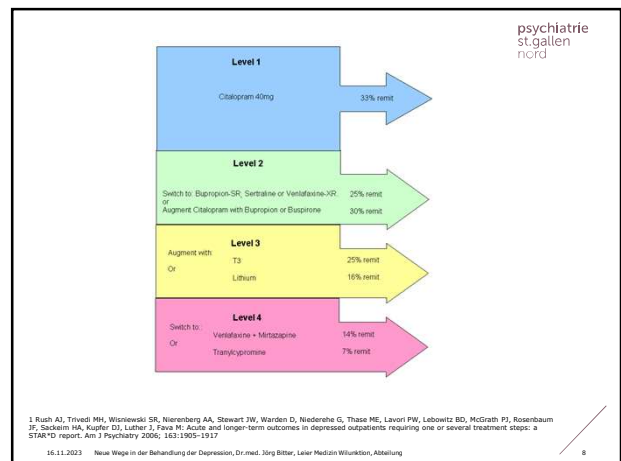
Ein **Drittel der Patientinnen** mit Major-Depression wird unter einer Erstbehandlung mit einem selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) symptomfrei,

Bei Nichtansprechen auf Erstbehandlung erreichen nach Intensivierung der Therapie immer weniger eine Remission

1 Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JP, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. Am J Psychiatry 2006; 163:1905-1917

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin/Wirksamkeit, Abteilung 7

7



8

psychiatrie
st.gallen
nord

„klassische“ Psychedelika

- Lysergsäurediethylamid (LSD) - Psilocybin
- Meskalin - Dimethyltryptamin (DMT)
- (partielle) Agonisten am 5-HT_{2A}-Serotoninrezeptor
- charakteristische „psychodelischen“ Erfahrung mit tiefgreifenden Veränderungen der Wahrnehmung, des emotionalen und des Ich-Erlebens.
- Die psychedelische Erfahrung lässt sich durch 5-HT_{2A}-Antagonisten vollständig blockieren

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkstoffe, Abteilung

17

psychiatrie
st.gallen
nord

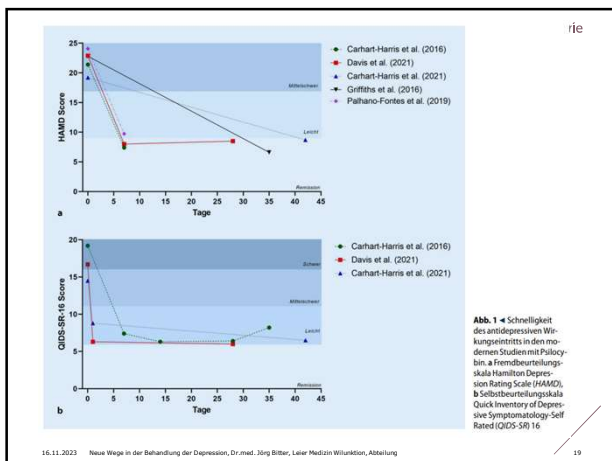
Psilocybin



- Pilze der Gattung Psilocybe – magic mushroom
- Studien zur Behandlung von Depressionen
- Sichere Anwendung im therapeutischen Setting
Vorbereitung, enge psychotherapeutische Begleitung

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkstoffe, Abteilung

18



19

psychiatrie
st.gallen
nord

Ketamin

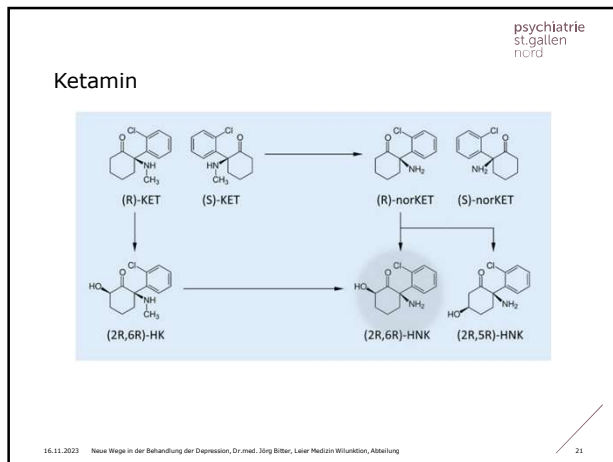
Seit den 60er Jahren gebräuchliches Anästhetikum und Analgetikum

dissoziative Anästhesie (bewirkt Schlaf und Schmerzfreiheit unter Erhaltung der Schutzreflexe)

Antagonist der glutamatergen NMDA-Rezeptoren mit der Folge einer veränderten glutamatergen Signaltransduktion

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Wirkstoffe, Abteilung

20



21

psychiatrie
st.gallen
nord

Ketamin

Dosierung in der Depressionsbehandlung

- i.v. Ketamin
Dosierung 0.5 mg/kg KG
Frequenz: 2 – 3 / Woche über 6 Wochen
- nasal Esketamin

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin-Wirkstoffe, Abteilung 22

22

psychiatrie
st.gallen
nord

Esketamin (Spravato-Nasenspr.)

Indikation:

- therapieresistente Episode einer Depression
- Kombination mit Antidepressivum
- mindestens 2 verschiedene Antidepressiva, Augmentation

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin-Wirkstoffe, Abteilung 23

23

psychiatrie
st.gallen
nord

Esketamin (Spravato-Nasenspr.)

Dosierung:

Wochen 1-4

- 2 X/ Woche Tag 1 56 mg (≥ 65 J.: 28 mg). Nachf.: 56 mg o. 84 mg. Therap. Nutzen nach 4 W. beurteilen
- Woche 5-8: 56 mg o. 84 mg pro Woche
- ab Woche 9: 56 mg o. 84 mg alle 2 W. o. 1x / W.

Notwendige Weiterbehandlung regelmässig prüfen

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin-Wirkstoffe, Abteilung 24

24

psychiatrie
st.gallen
nord

Esketamin (Spravato-Nasenspr.)

Wirkung/Nebenwirkung

- psychotrop, (Pseudo-)Halluzinationen, Dissoziation (emotional positiv vs. negativ besetzt, 80:20) *euphorisierend*
- Blutdruck- und Herzfrequenzsteigernd
- Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation, Sehstörungen etc.
- Abhängigkeitspotenzial
- Blasenentzündungen bei höheren Dosierungen

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Würtikon, Abteilung 25

25

psychiatrie
st.gallen
nord

Bewertung RAAD

- methodische Fragen
- Verblindung schwierig
- HAMD, MADRS nur bedingt geeignet (Symptome letzten 7 Tage)
- «Afterglow»
- Studienlage vielversprechend, aber noch nicht ausreichend

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Würtikon, Abteilung 26

26

psychiatrie
st.gallen
nord

Zusammenfassung

- Verzögerter und teilweise nicht ausreichender Behandlungserfolg der bekannten Antidepressiva
- Seit Jahrzehnten ausschliesslich AD mit Wirkung auf Wiederaufnahme der Monoamide
- Neue Impulse durch antidepressive Wirkung von Ketamin
- Neue pathophysiologische Erkenntnisse über die Depression
- Glutamatsystem
- Grosse Hoffnung auf RAAD (Rapid acting antidepressants)
- nasales Esketamin bereits eingeschränkt zugelassen
- weiterer Forschungsbedarf

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Würtikon, Abteilung 27

27

psychiatrie
st.gallen
nord

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin Würtikon, Abteilung 28

28

Glutamatsystem

psychiatrie
st.gallen
nord

- exzitatorisch
- prä- und postsynaptisch (autoregulativ)
- Freisetzung aus synaptischen Vesikeln
- Wiederaufnahme durch Astrozyten
- Rezeptoren komplex
 - AMPA („ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid“)-Rezeptoren
 - N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptoren
 - wichtig für viele Arten von kognitiven Prozessen wie Lernen und Gedächtnis
 - NMDA auch exzitotoxisch

16.11.2023 Neue Wege in der Behandlung der Depression, Dr.med. Jörg Bitter, Leiter Medizin-Wissenschaften, Abteilung

29