

*26. Substitutions-Forum  
Plattform für Drogen-Therapie  
Schlosshotel Mondsee  
05.05.2024*

# *Psychopharmakotherapeutische Anwendung von (Es)ketamin in der klinischen Routine*



*Priv.-Doz. Dr.med.univ. Dr.scient.med. Lucie Bartova*

*Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie  
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Medizinische Universität Wien*











# The European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)



# Österreichische **Gesellschaft** für **Neuropsychopharmakologie** und **Biologische** **Psychiatrie**

<https://oegpb.at>



EUROPEAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION



THE INTERNATIONAL COLLEGE OF  
NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY



# Österreichische Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie und Biologische Psychiatrie

<https://oegpb.at>



# *Potentieller Interessenskonflikt*

- Lucie Bartova erhielt Honoraria von:
  - Market Access Transformation,
  - Alpine Market Research,
  - Medizin Medien Austria,
  - Universimed,
  - Vertretungsnetz,
  - Diagnosia,
  - Dialectica,
  - EQT,
  - AOP Orphan,
  - Schwabe,
  - Janssen,
  - Angelini,
  - Lundbeck,
  - Novartis,
  - Biogen.













# *Verschiedene Patient:innen = verschiedene Symptome*



# *Verschiedene Patient:innen = verschiedene Symptome*



## Sorgenspirale



# *Verschiedene Patient:innen = verschiedene Symptome*



Sorgenspirale



Innere Unruhe



# *Verschiedene Patient:innen = verschiedene Symptome*

Sorgenspirale



Innere Unruhe



Schlafstörungen



# *Verschiedene Patient:innen = verschiedene Symptome*



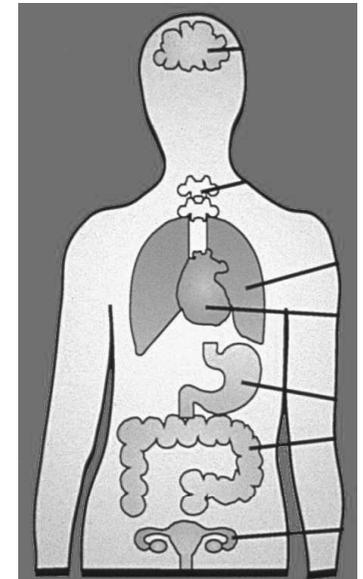
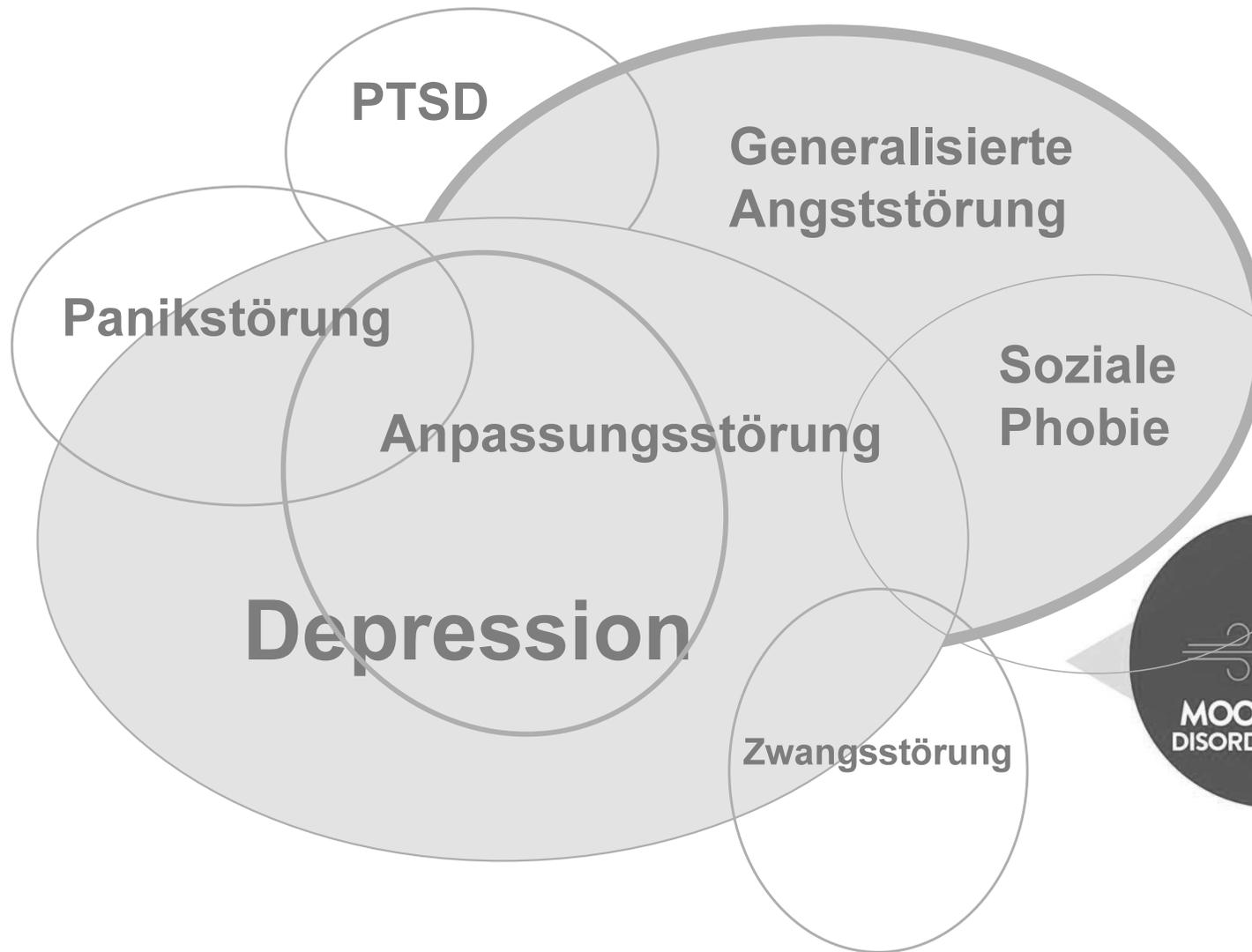
Sorgenspirale

Innere Unruhe

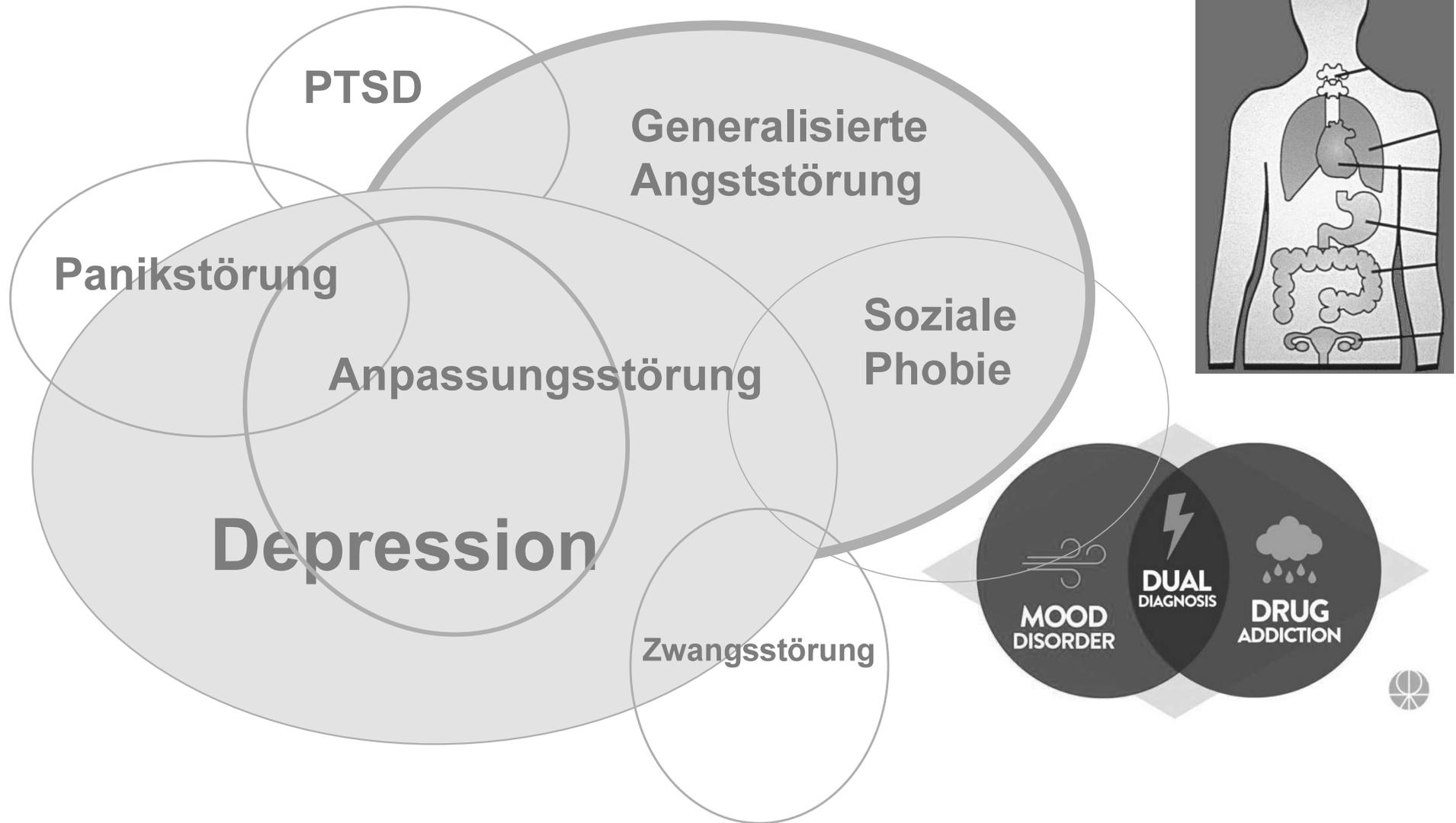
Schlafstörungen

Somatische  
Beschwerden

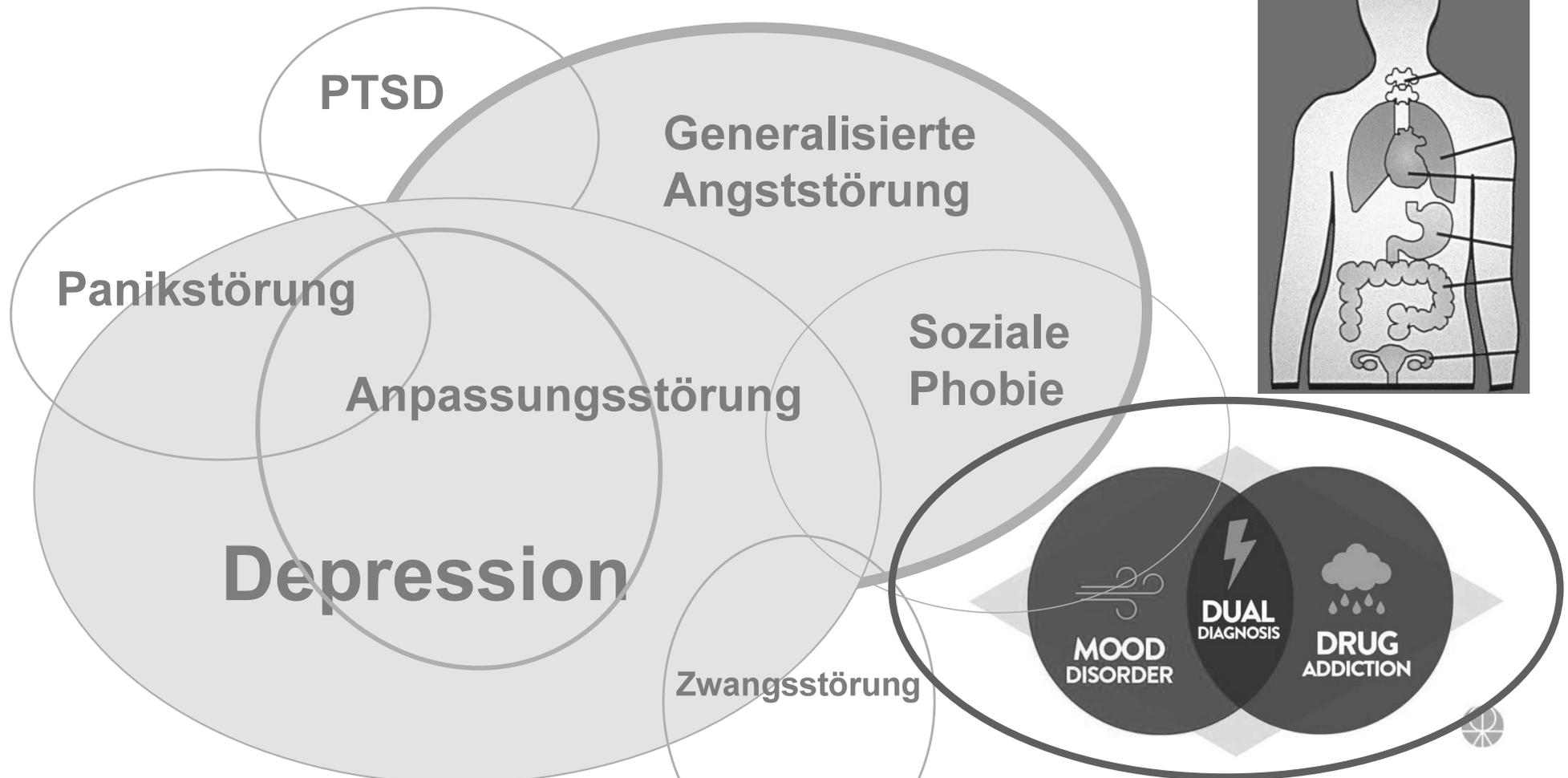




# ... häufige Überlappungen von Symptomen bei psychiatrischen Erkrankungen



# *... häufige Überlappungen von Symptomen bei psychiatrischen Erkrankungen*



# *... häufige Komorbiditäten bei psychiatrischen Erkrankungen*





# *Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten*

# *Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten*



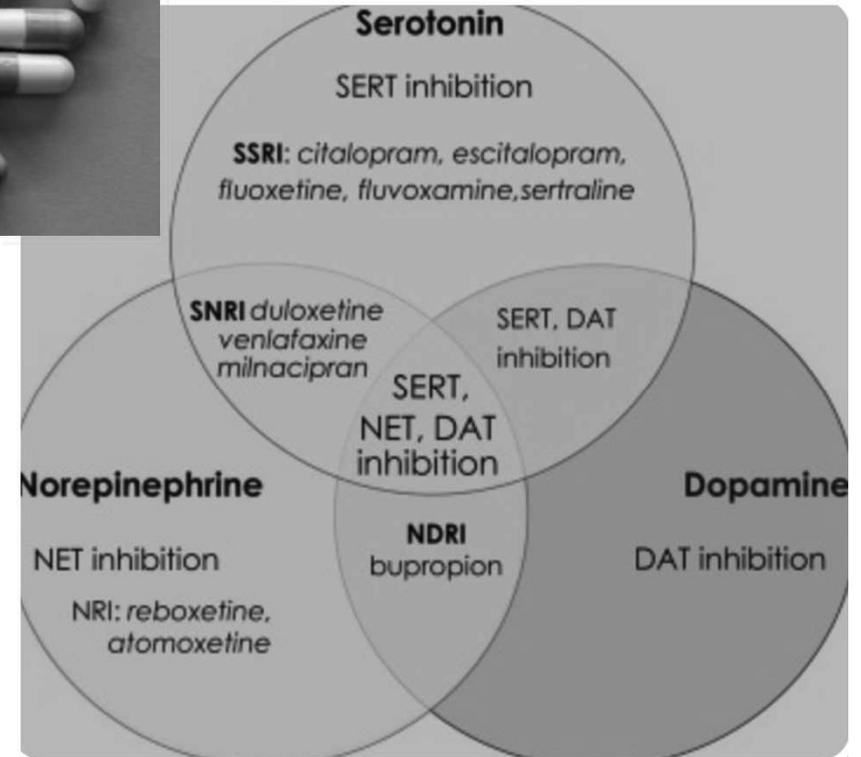
# *Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten*



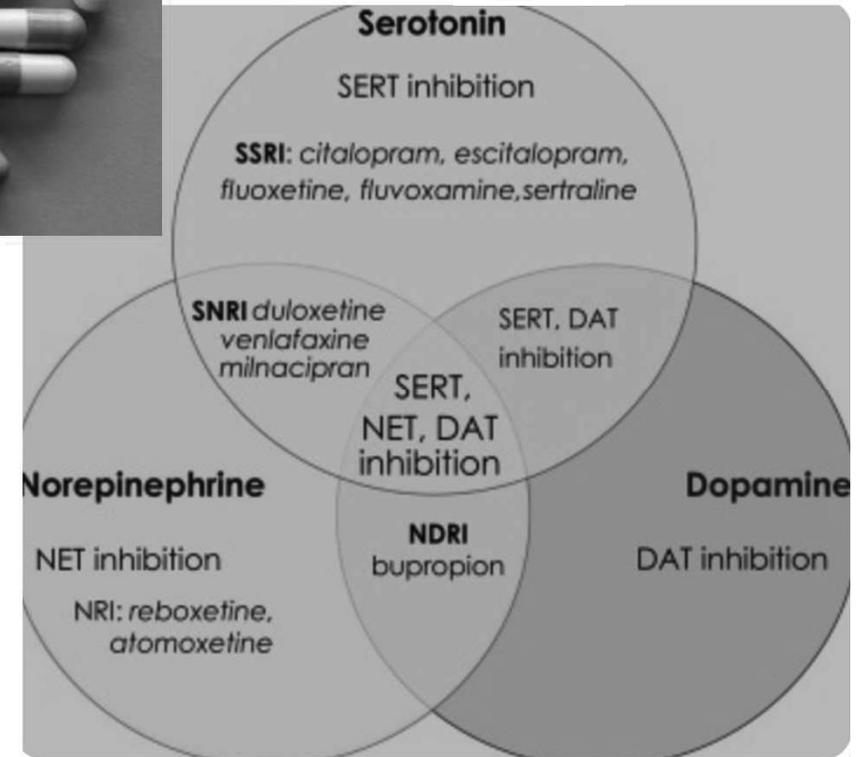
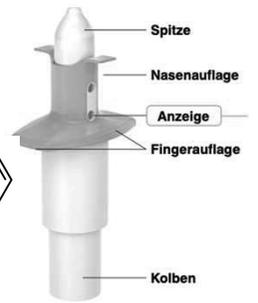
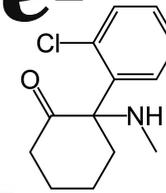
# *Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten*



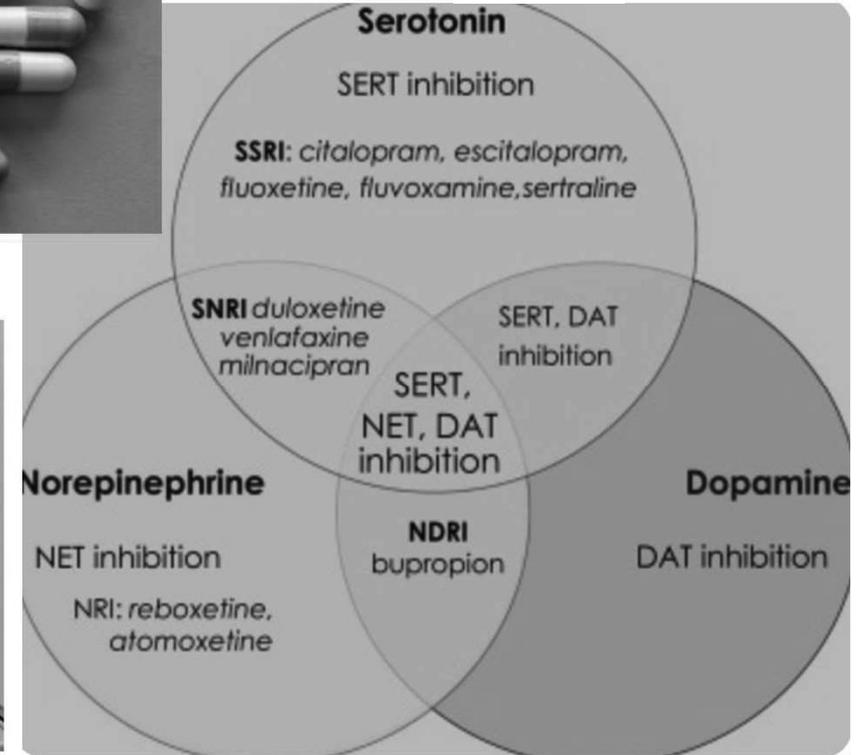
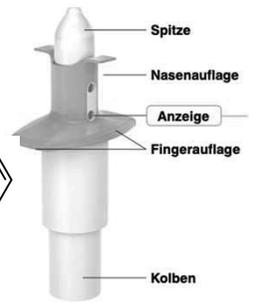
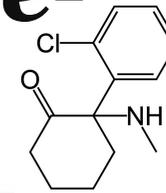
# Eine Vielzahl effektiver Therapiemöglichkeiten



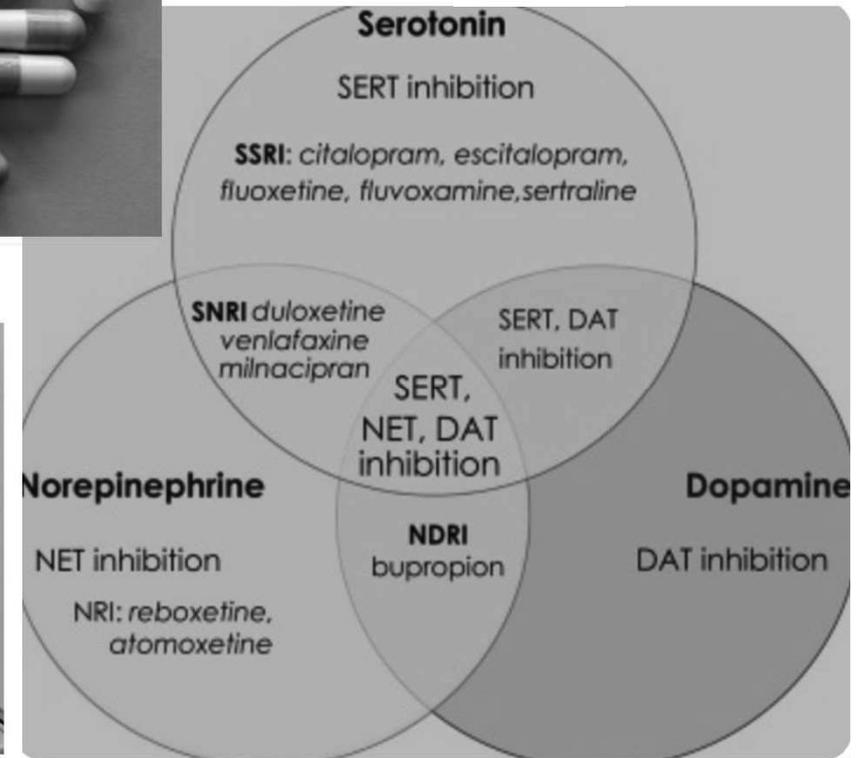
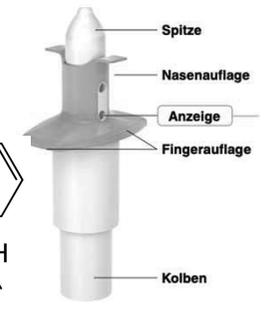
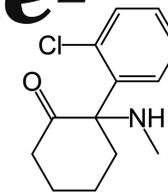
# Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten



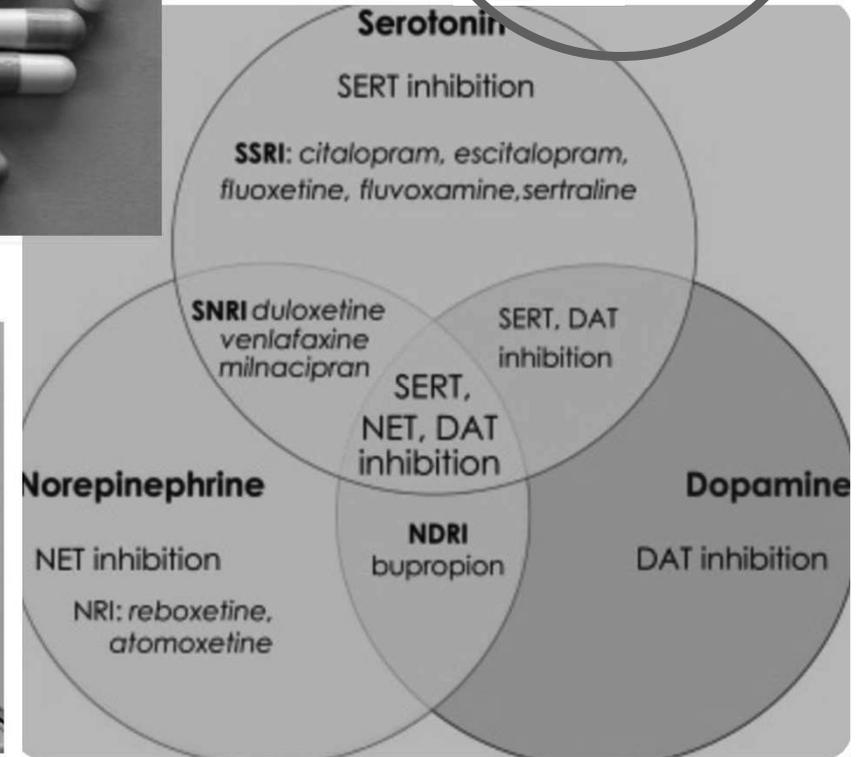
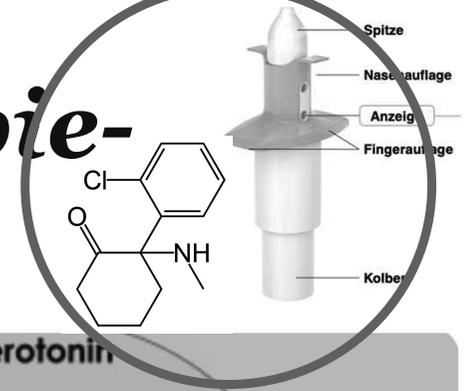
# Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten



# Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten

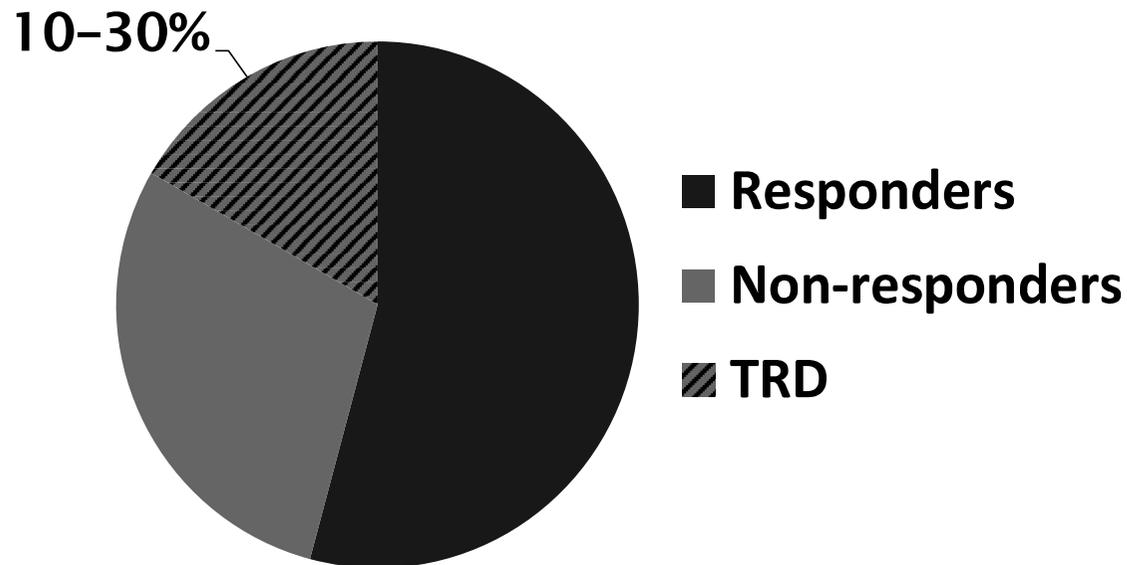


# Eine Vielzahl effektiver Therapie- möglichkeiten



# *Therapieansprechen bei der unipolaren Depression*

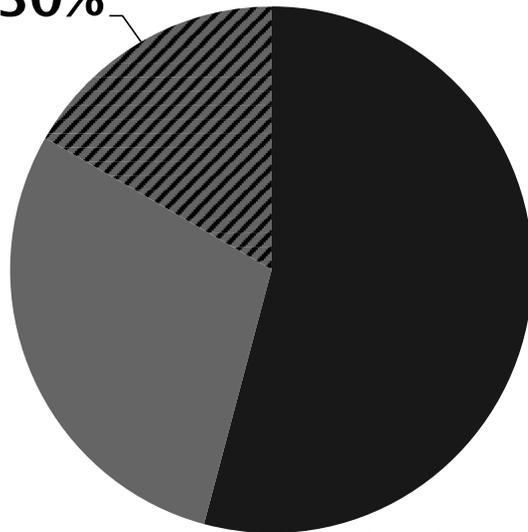
# *Therapieansprechen bei der unipolaren Depression*



Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.  
Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.

# Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

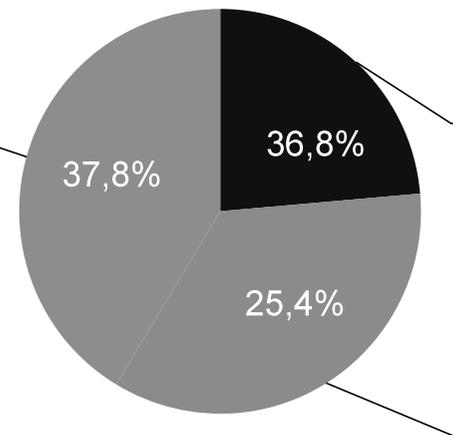
10-30%



- Responders
- Non-responders
- ▨ TRD

Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.  
Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.

TRD



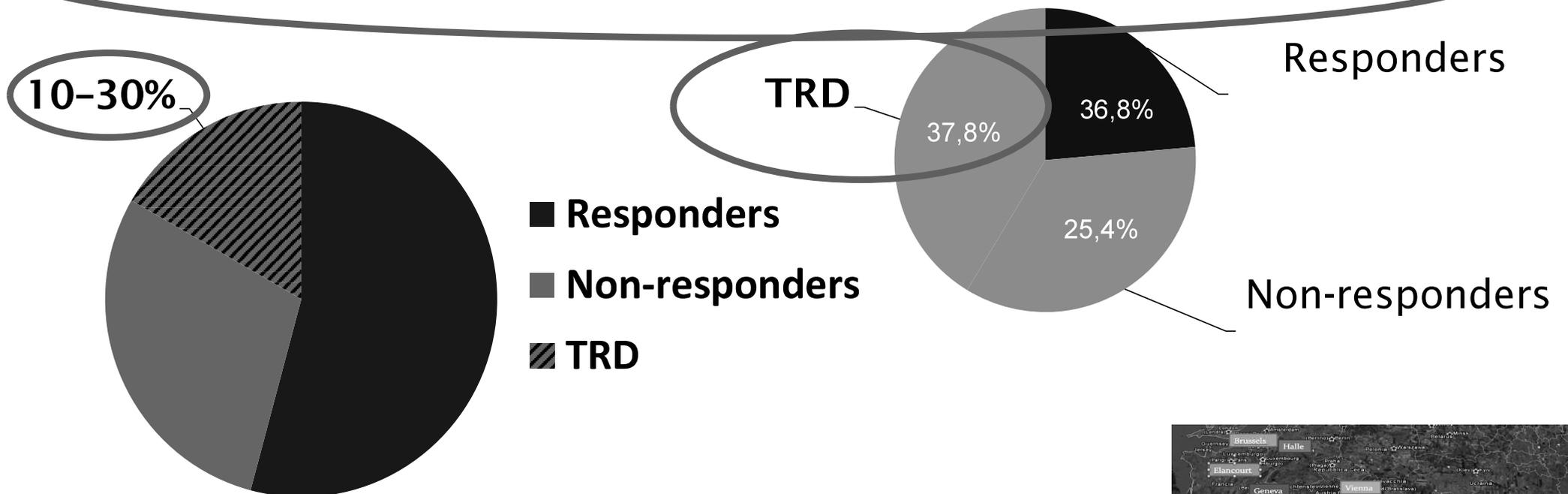
Responders

Non-responders

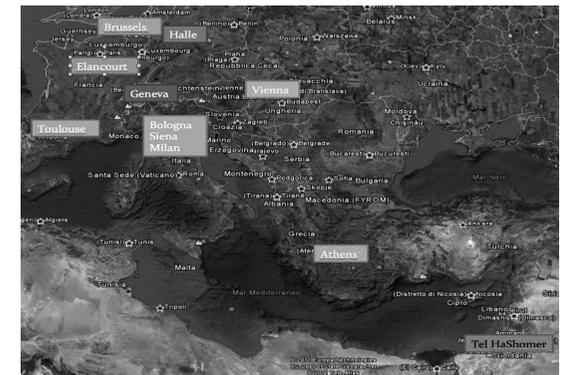


# Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

- Bei adäquater Behandlung ist die Prognose sehr gut.



Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.  
 Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.



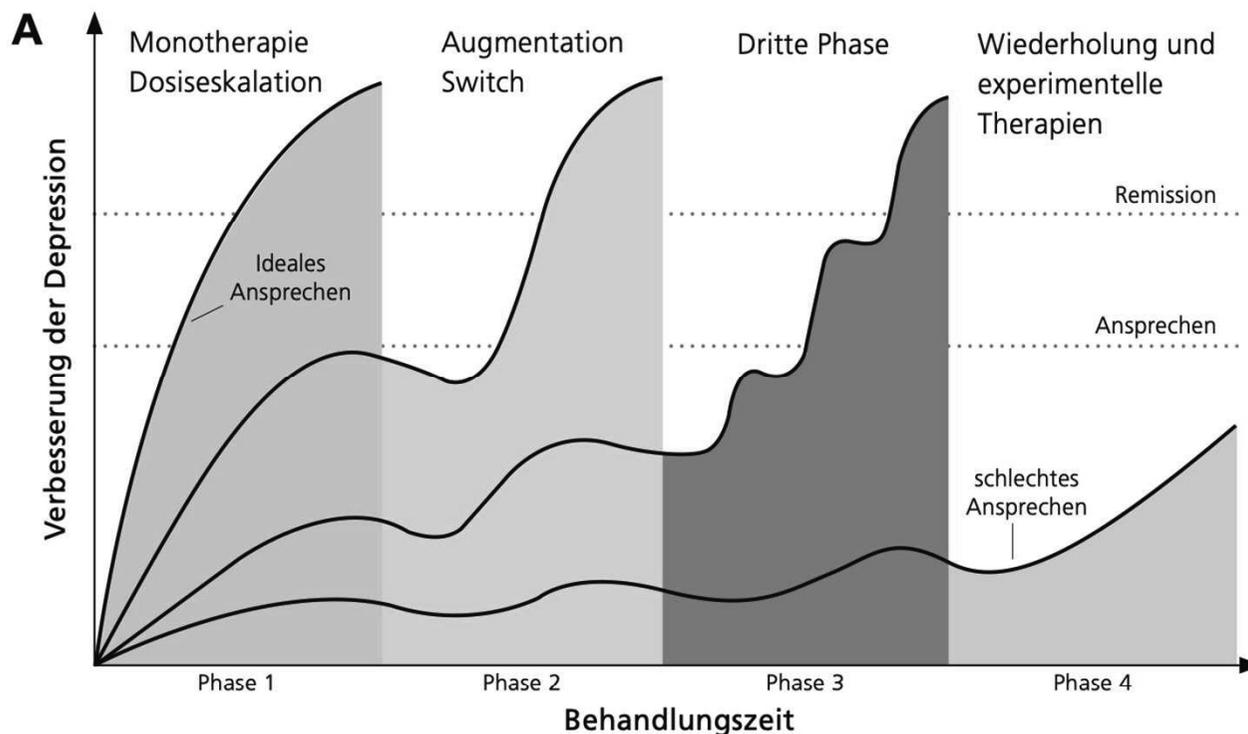
# *Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression*

# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression



# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression

## Sequenzielles Therapieschema



Wax, et al. *Translational Psychiatry* 2019, 8:107  
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0540-0>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE INVITED Open Access

Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Christopher Isaac<sup>1,2</sup>, Barbara Kuch<sup>1,2</sup>, Robert Lorenzberger<sup>1,2</sup>, Carlos A. Zlate<sup>3,4</sup> and Siegfried Kasper<sup>1,2</sup>

**Abstract**  
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Recently no clinically relevant tests have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and suitable testing and novel strategies for improvement. The results show that early recognition and treatment are crucial, as duration of untreated depression correlates with worse outcomes. Early engagement is associated with reduced relapse and remission, while comorbidity prolongs course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volume, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of transcriptional neurotrophic factor (BDNF) and several gene and proteomic biomarkers (e.g., transcription factor 12L (TF12L), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF-α)). However, their prognostic value is not clear and further validation is needed. Genetic findings suggest that testing for CYP2D6 genotype may improve treatment outcome. Strategies such as managing side effects, improving clinical trial methodology, and developing structured step-by-step treatments are also beneficial. Finally, drawing on existing guidelines, we outline a sequential treatment optimization paradigm for selecting first, second, and third-line treatments for acute and chronic MDD patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel neuromodulation methods such as deep-brain stimulation (DBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment approaches for MDD.

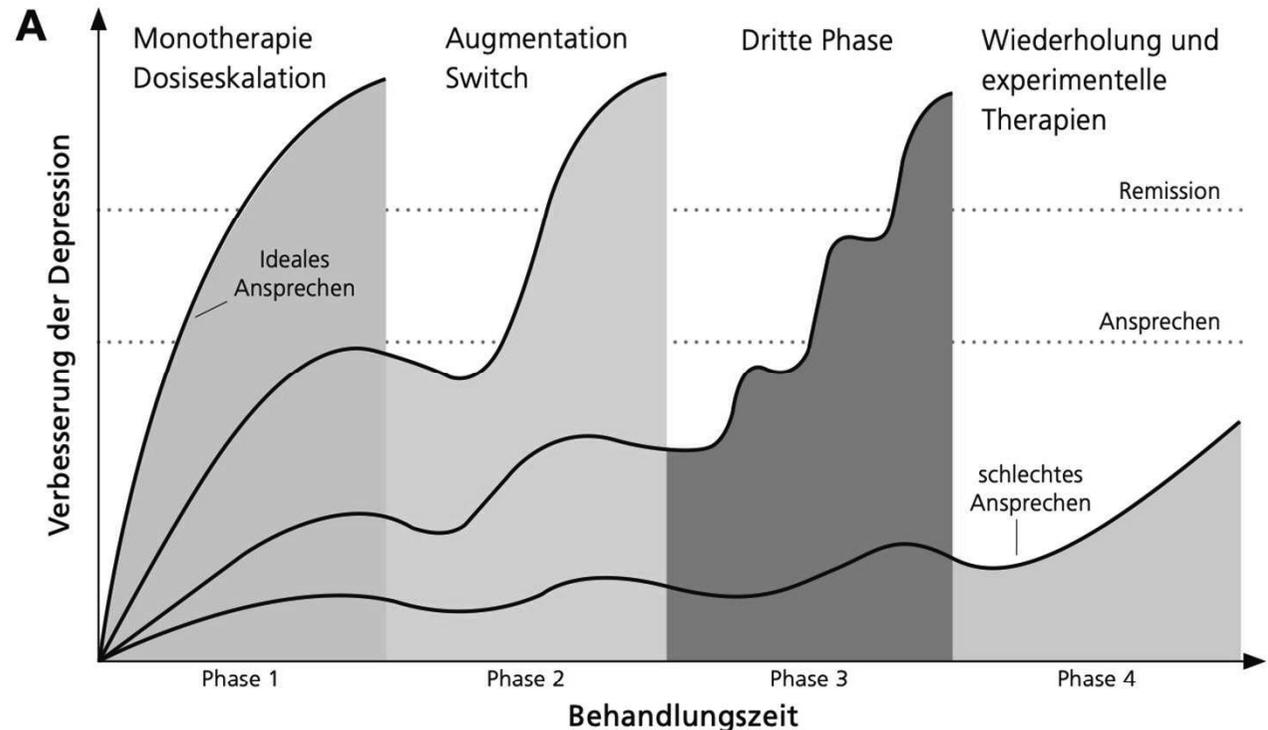


# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression

## Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation

- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist ( $\alpha$ -2, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) – Agomelatin

## Sequenzielles Therapieschema



Wang et al. *Translational Psychiatry* 2019 | 10:12  
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0500-0>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE INVITED Open Access

Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Chengshou Yuan<sup>1,2</sup>, Baolin Ashby<sup>1,2</sup>, Rupert Lüscherberger<sup>1,2</sup>, Carlos A. Zlate<sup>3,4</sup> and Siegfried Kasper<sup>1,2</sup>

**Abstract**  
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Recently no clinically relevant tests have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and suitable testing and novel strategies for improvement. The results show that early recognition and treatment are crucial, as duration of untreated depression correlates with worse outcomes. Early engagement is associated with remission and remission, while comorbidity predicts course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volume, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of transcriptional regulatory factor (SRF) and neural and peripheral inflammatory markers (e.g., transcription factor (TF) NF- $\kappa$ B, interleukin-6, IL-6, C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )). However, their prognostic value is unclear and not fully characterized, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP2D6 genotype activity may improve treatment outcome. Strategies such as managing side effects, improving clinical trial methodology, and developing structured step-by-step treatments are also beneficial. Finally, drawing on existing guidelines, we outline a sequential treatment optimization paradigm for selecting first, second, and third-line treatments for acute and chronic MDD patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel neuromodulation methods such as deep-brain stimulation (DBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment approaches for MDD.



# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression

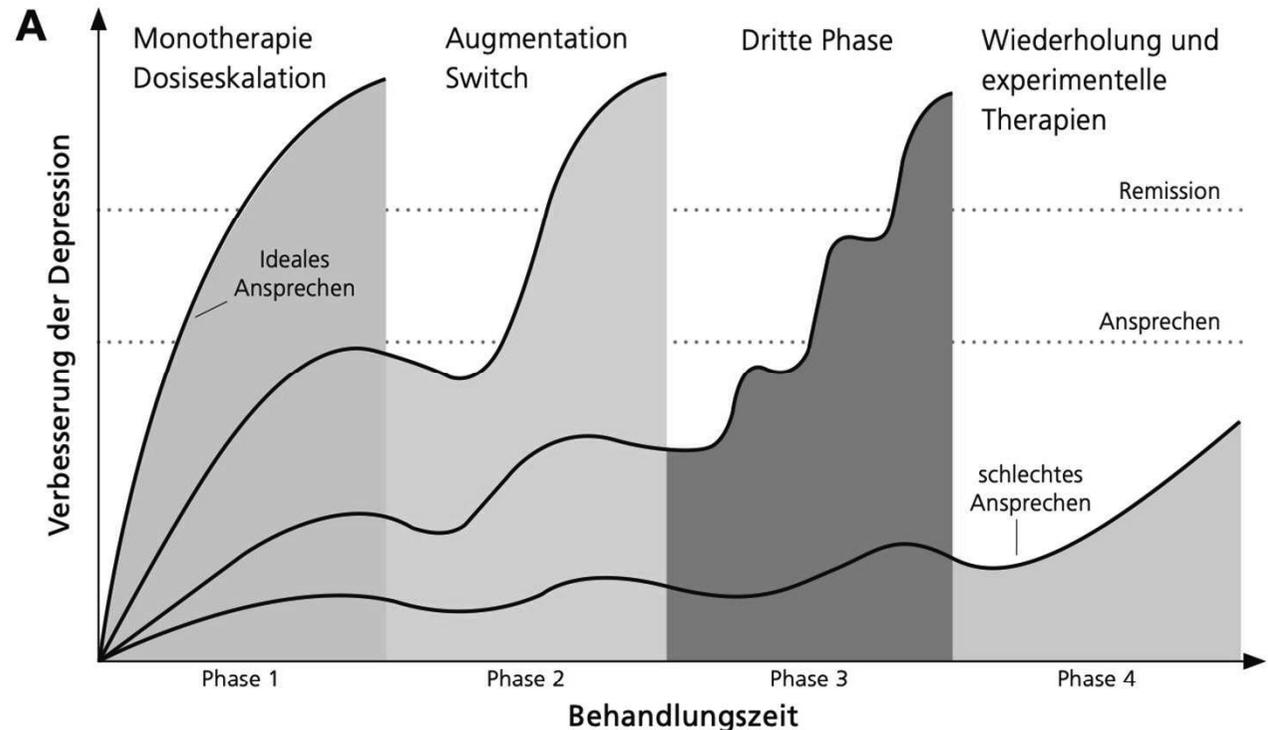
## Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation

- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist ( $\alpha$ -2, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) – Agomelatin

## Phase 2 – Augmentation/Switch

- Augmentation
  - Rezeptorantagonist (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) – Quetiapin, Olanzapin
  - partieller Agonist (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>) – Aripiprazol
  - Enzym-Wechselwirkungen – Lithium
- Kombination zweier Medikamentenklassen aus Phase 1
- Switch innerhalb derselben Klasse von Wiederaufnahmehemmern
- EKT in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Esketamin/Ketamin in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS

## Sequenzielles Therapieschema



Wang et al. *Translational Psychiatry* 2019, 9:107  
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0540-0>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE INVITED

Open Access

### Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Christopher Isaac<sup>1,2</sup>, Barbara Raddish<sup>1</sup>, Robert Lorenzberger<sup>1</sup>, Carlos A. Zlate<sup>3,4</sup> and Siegfried Kasper<sup>1</sup>

**Abstract**  
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Recently no clinically relevant link have been established for identifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and normalize existing and novel strategies for improvement. The results show that early recognition and treatment are crucial, as duration of untreated depression correlates with worse outcomes. Early engagement is associated with reduced relapse and remission, while comorbidity predicts course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volume, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of transcriptional neurotrophic factor (BDNF) and several gene and proteomic biomarkers (e.g., transcription factor 1 (TF1), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )). However, their prognostic value is unclear and needs further validation, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP2D6 genotype may improve treatment outcome. Strategies such as managing side effects, improving clinical trial methodology, and developing structured step-by-step treatments are also beneficial. Finally, drawing on existing guidelines, we outline a sequential treatment optimization paradigm for selecting first, second, and third-line treatments for acute and chronic MDD. Novel, well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel neuromodulation methods such as deep-brain stimulation (DBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment approaches for MDD.



# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression

## Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation

- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist ( $\alpha$ -2, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) – Agomelatin

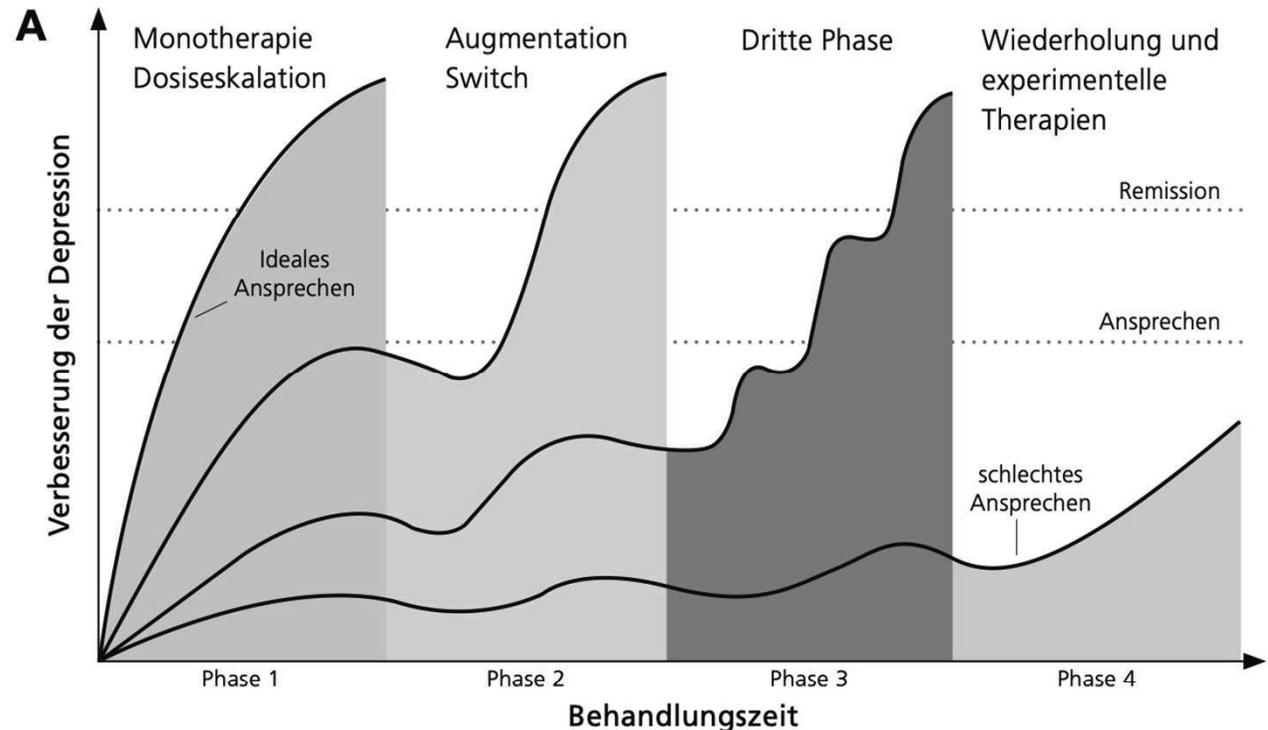
## Phase 2 – Augmentation/Switch

- Augmentation
  - Rezeptorantagonist (D<sub>2</sub>,5-HT<sub>2</sub>) – Quetiapin, Olanzapin
  - partieller Agonist (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>) – Aripiprazol
  - Enzym-Wechselwirkungen – Lithium
- Kombination zweier Medikamentenklassen aus Phase 1
- Switch innerhalb derselben Klasse von Wiederaufnahmehemmern
- EKT in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Esketamin/Ketamin in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS

## Phase 3

- MAO-Inhibitoren – Tranylcypromin
- EKT
- Esketamin/Ketamin
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS
- Vagusnervstimulation

## Sequenzielles Therapieschema



Wang et al. *Translational Psychiatry* 2019, 9:107  
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0540-0>

REVIEW ARTICLE INVITED Open Access

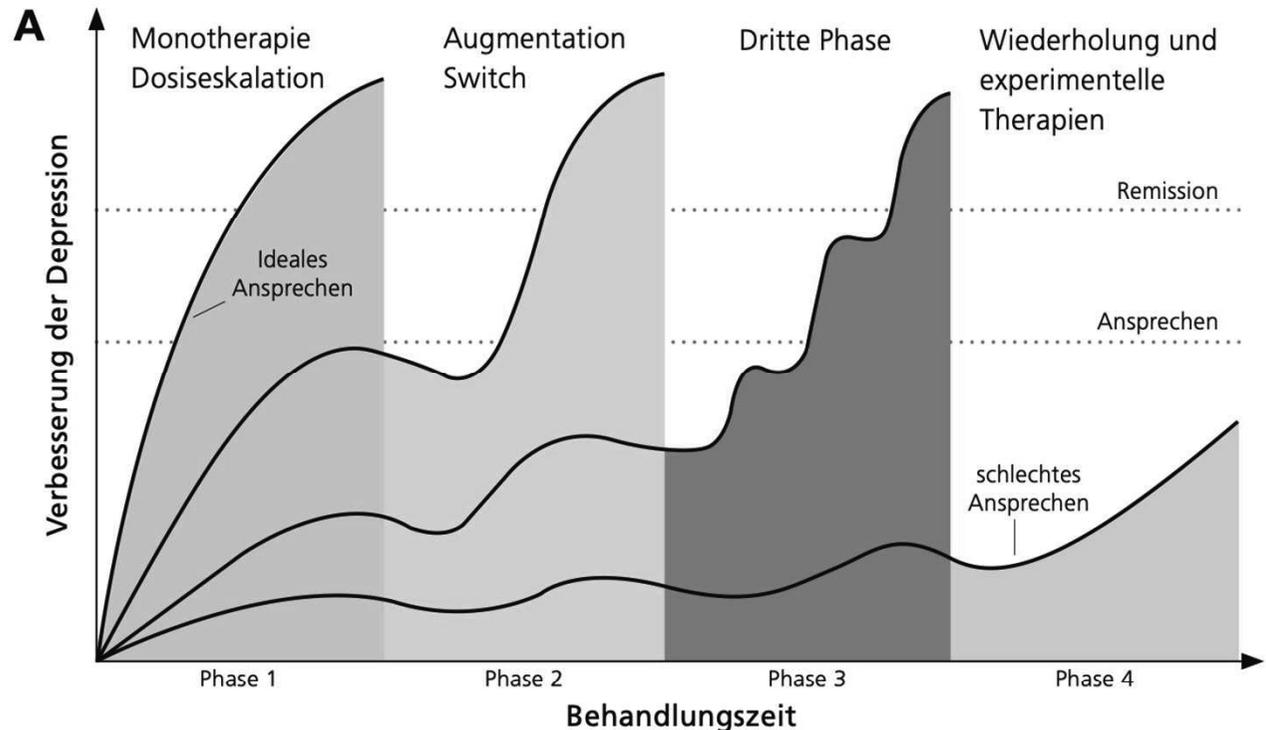
Prognosis and improved outcomes in major depression: a review  
 Christoph Kraus<sup>1,2</sup>, Barbara Kölsch<sup>1,2</sup>, Robert Lorenzberger<sup>1,2</sup>, Carin A. Zeeb<sup>3,4</sup> and Siegfried Kasper<sup>1,2</sup>

**Abstract**  
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Recently, no clinically relevant tests have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and suitable testing and novel strategies for improvement. The results show that early recognition and treatment are crucial, as duration of untreated depression correlates with worse outcomes. Early involvement is associated with reduced relapse and recidivism, while comorbidity prolongs course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volume, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of transcriptional regulatory factor (SRF) and neural and peripheral inflammatory markers (e.g., interleukin protein (IL-1), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )). However, their prognostic value is unclear and needs further validation, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP2D6 genotype may improve treatment outcomes. Strategies such as managing side effects, improving clinical trial methodology, and developing structured step-by-step treatments are also beneficial. Finally, drawing on existing guidelines, we outline a sequential treatment optimization paradigm for selecting first, second, and third-line treatments for acute and chronic MDD patients. Well-established interventions such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel neuromodulation methods such as deep-brain stimulation (DBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment approaches for MDD.



# Therapiealgorithmus bei unipolarer Depression

## Sequenzielles Therapieschema



### Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation

- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist ( $\alpha$ -2, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>3</sub>) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT<sub>1A</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub>) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2</sub> und D<sub>2</sub>) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT<sub>1</sub>, MT<sub>2</sub>), Rezeptorantagonist (5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>) – Agomelatin

### Phase 2 – Augmentation/Switch

- Augmentation
  - Rezeptorantagonist (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2</sub>) – Quetiapin, Olanzapin
  - partieller Agonist (D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>) – Aripiprazol
  - Enzym-Wechselwirkungen – Lithium
- Kombination zweier Medikamentenklassen aus Phase 1
- Switch innerhalb derselben Klasse von Wiederaufnahmehemmern
- EKT in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Esketamin/Ketamin in wiederkehrenden/schweren Episoden und Suizidkrisen
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS

### Phase 3

- MAO-Inhibitoren – Tranylcypromin
- EKT
- Esketamin/Ketamin
- Non-invasive Gehirnstimulation – r-TMS, TBS
- Vagusnervstimulation

### Phase 4 – Wiederholung und experimentelle Therapien

- Wiederholung von vorhergehenden Therapien
- experimentelle Therapiemethoden (DBS)
- Augmentation (Buprenorphin)
- klinische Studien an spezialisierten Zentren

Wang et al. *Translational Psychiatry* 2019 | 10:107  
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0540-8>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE • INVITED Open Access

Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

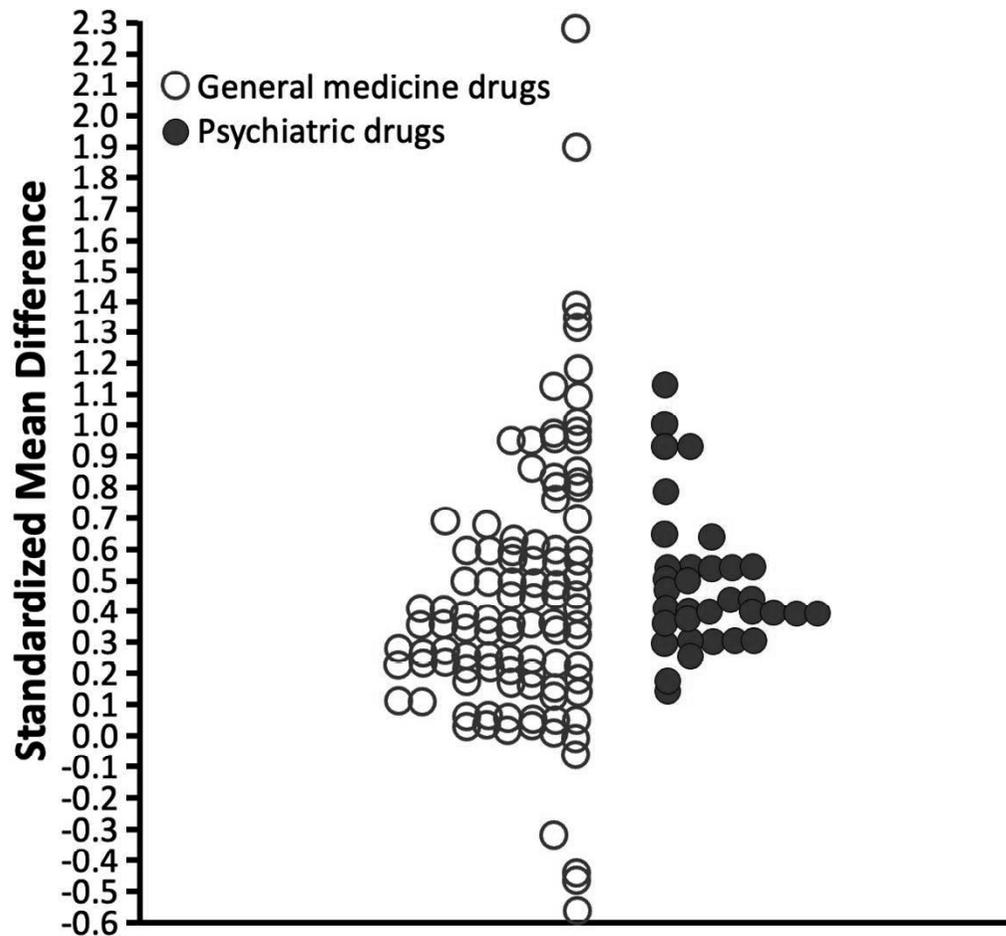
Christoph Krauss<sup>1,2</sup>, Barbara Kölsch<sup>1,2</sup>, Robert Lorenzberger<sup>1,2</sup>, Carin A. Zaitseva<sup>1,2</sup> and Siegfried Kasper<sup>1,2</sup>

**Abstract**  
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Recently, no clinically relevant tests have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and stratify patients and novel strategies for improvement. The results show that early recognition and treatment are crucial, as duration of untreated depression correlates with worse outcomes. Early remission is associated with reduced relapse and recidivism, while continuation prolongs course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volume, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of transcriptional neurotrophic factor (BDNF) and central and peripheral serotonergic markers (5-HT<sub>1A</sub> receptor protein (5-HT<sub>1A</sub>), 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2D</sub>, 5-HT<sub>2E</sub>, 5-HT<sub>2F</sub>, 5-HT<sub>2G</sub>, 5-HT<sub>2H</sub>, 5-HT<sub>2I</sub>, 5-HT<sub>2J</sub>, 5-HT<sub>2K</sub>, 5-HT<sub>2L</sub>, 5-HT<sub>2M</sub>, 5-HT<sub>2N</sub>, 5-HT<sub>2O</sub>, 5-HT<sub>2P</sub>, 5-HT<sub>2Q</sub>, 5-HT<sub>2R</sub>, 5-HT<sub>2S</sub>, 5-HT<sub>2T</sub>, 5-HT<sub>2U</sub>, 5-HT<sub>2V</sub>, 5-HT<sub>2W</sub>, 5-HT<sub>2X</sub>, 5-HT<sub>2Y</sub>, 5-HT<sub>2Z</sub>). However, their prognostic value is unclear and needs further validation, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP2D6 genotype may improve treatment outcomes. Strategies such as managing side effects, improving clinical trial methodology, and developing structured step-by-step treatments are also beneficial. Finally, drawing on existing guidelines, we outline a sequential treatment algorithm paradigm for selecting first, second, and third-line treatments for acute and chronic MDD patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel non-invasive stimulation methods such as deep-brain stimulation (DBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment algorithms for MDD.



# *Die Effektivität der Psychopharmakotherapie*

# Die Effektivität der Psychopharmakotherapie



Comparison of 91 meta-analyses in somatic diseases with 33 meta-analyses in psychiatric disorders

	General Medicine Drugs (N = 91)	Psychiatric Drugs (N = 33)
SMD (median)	0.37	0.41
SMD (median)	0.45	0.49
95% CI	0.37-0.53	0.41-0.57

Leucht et al. Br J Psychiatry. 2012;200:97.

# *Die Effektivität der antidepressiven Psychopharmakotherapie*

# Die Effektivität der antidepressiven Psychopharmakotherapie

## Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis



Andrea Cipriani, Toshi A Furukawa\*, Georgia Salanti\*, Anna Chaimani, Lauren Z Atkinson, Yusuke Ogawa, Stefan Leucht, Henricus G Ruhe, Erick H Turner, Julian P T Higgins, Matthias Egger, Nozomi Takeshima, Yu Hayasaka, Hissei Imai, Kiyomi Shinohara, Aran Tajika, John P A Ioannidis, John R Geddes

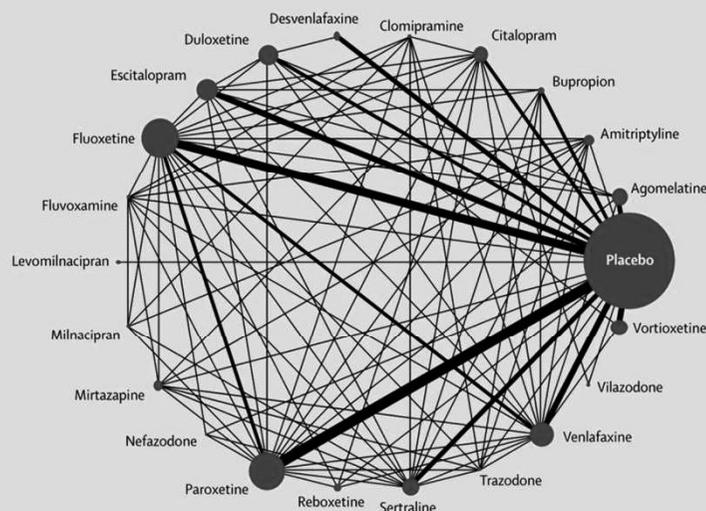


522 trials comprising 116 477 participants

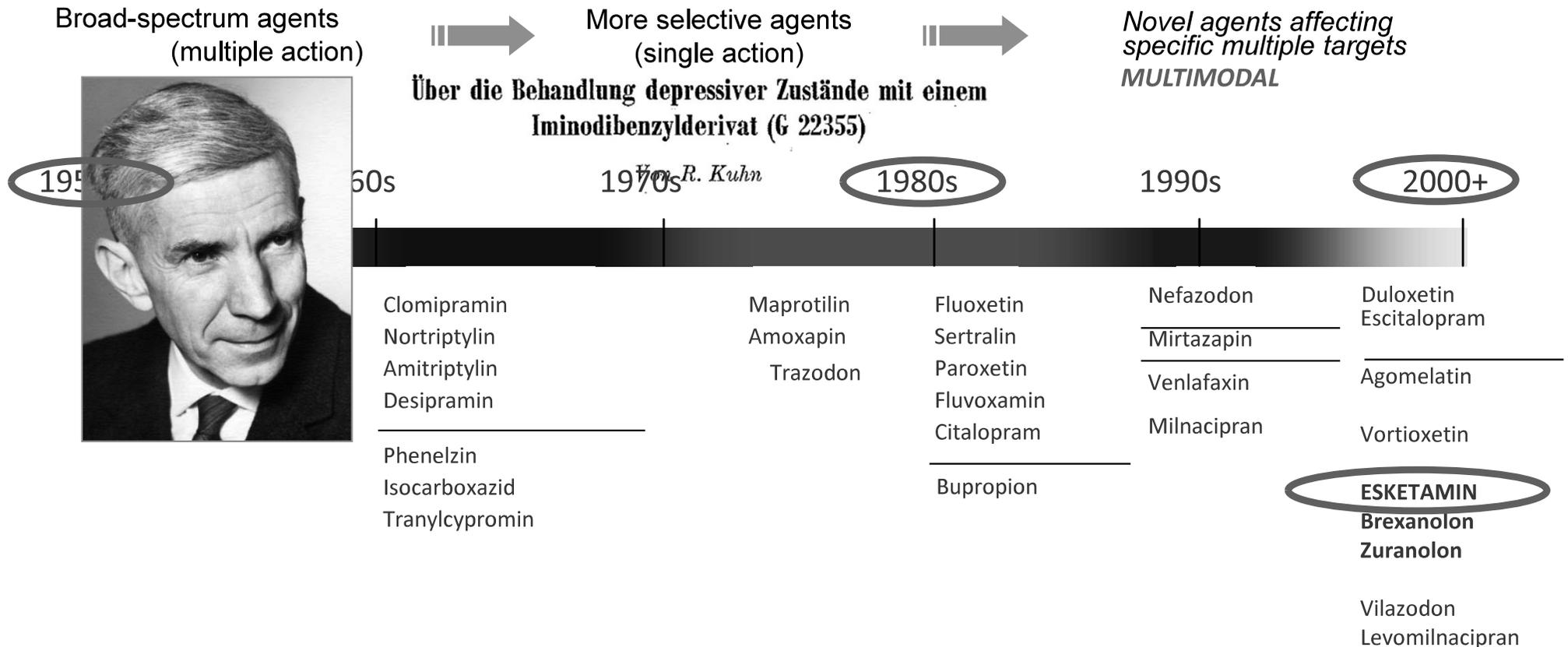
placebo-controlled and head-to-head trials

Primary outcomes were

efficacy (response rate) and acceptability (treatment discontinuations due to any cause)

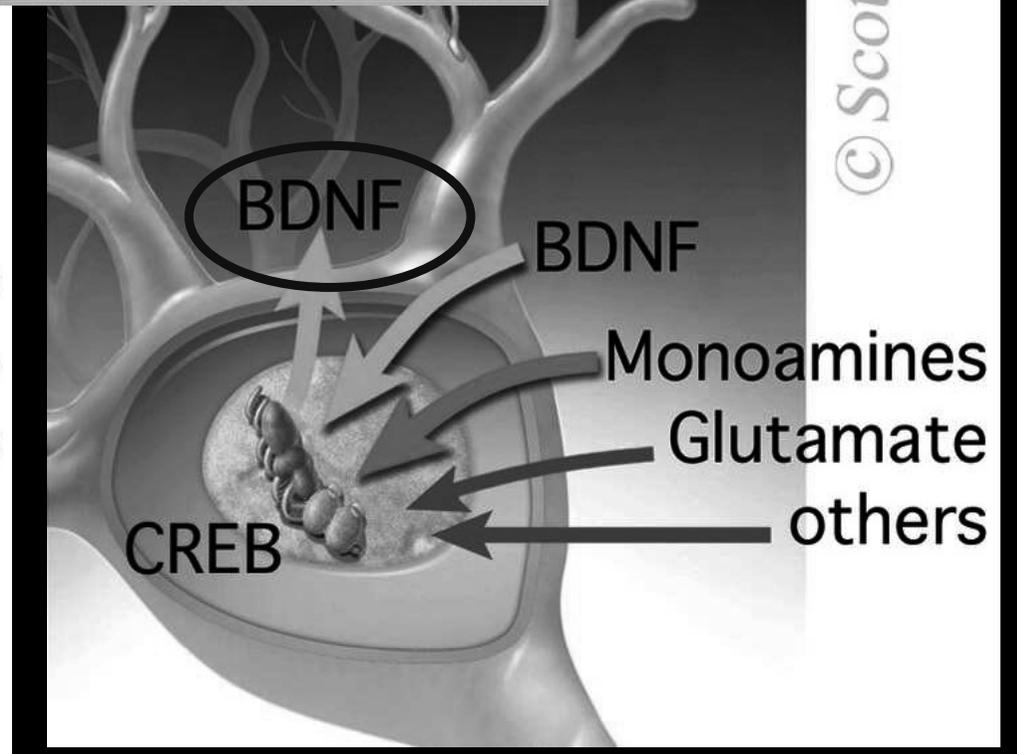
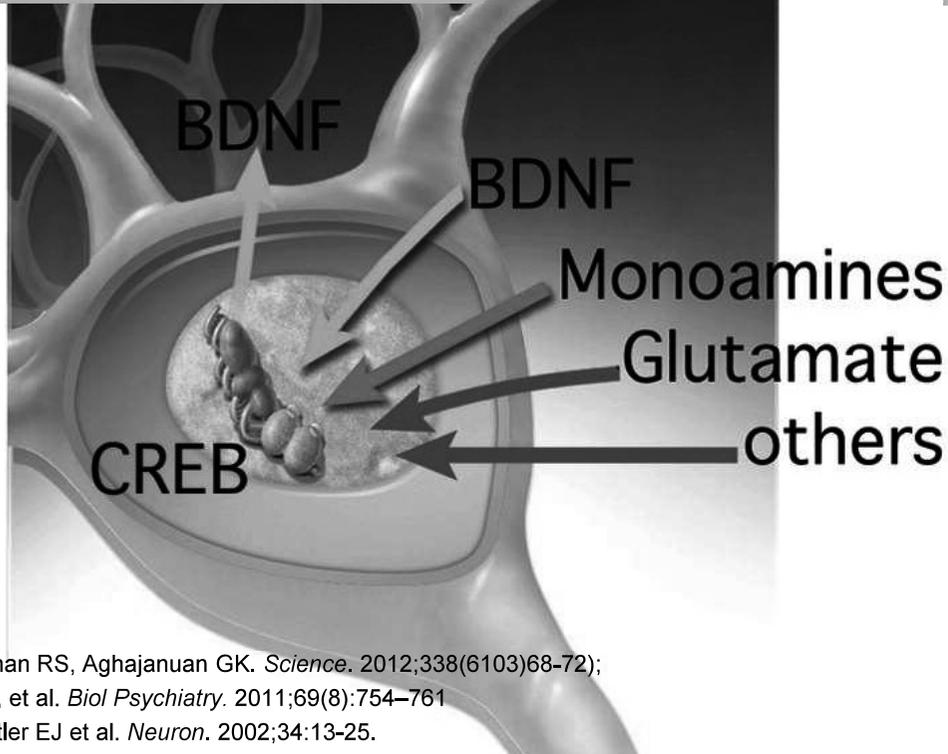
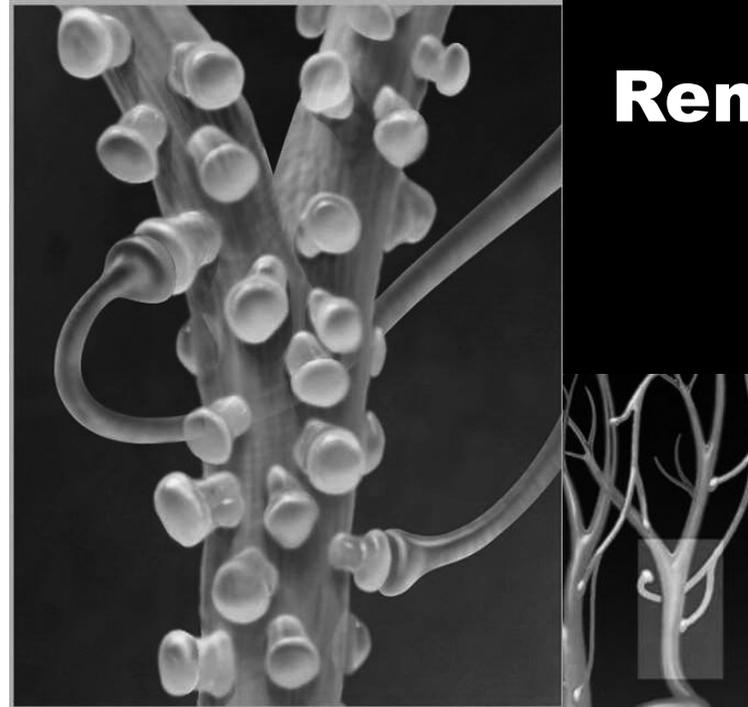
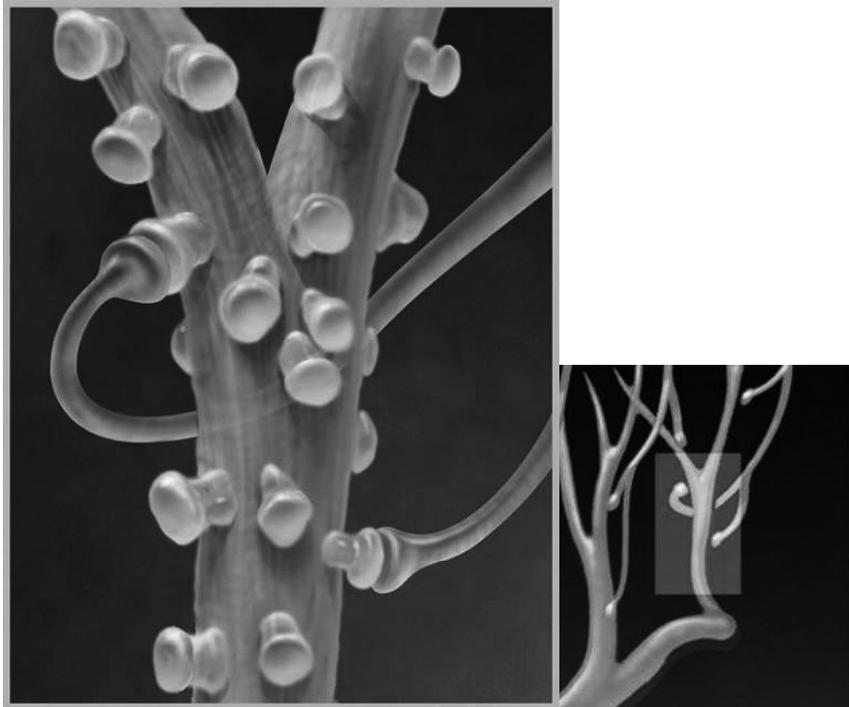


# Die (R)evolution in der antidepressiven Psychopharmakotherapie



Roland Kuhn, Schweiz. Med. Wochenschr., 1957 (35/36, 1135-1140)

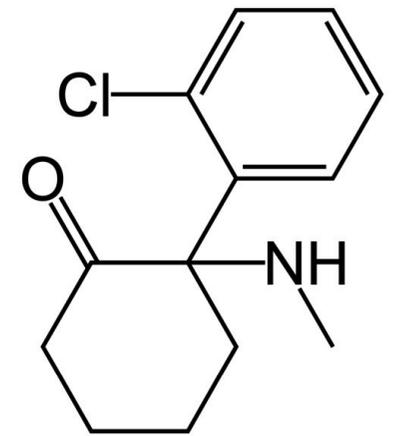
# Remission



© Scott Bodel '01

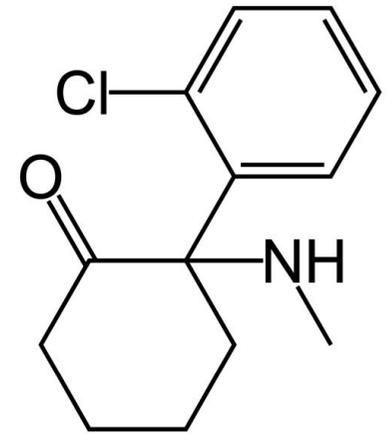
Duman RS, Aghajanian GK. *Science*. 2012;338(6103):68-72;  
Li N, et al. *Biol Psychiatry*. 2011;69(8):754-761  
Nestler EJ et al. *Neuron*. 2002;34:13-25.

# *(Es)ketamin - Geschichte*



# *(Es)ketamin - Geschichte*

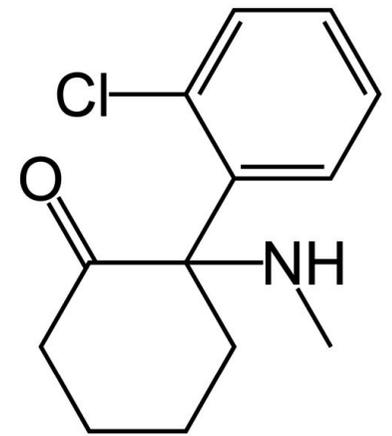
- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert



Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

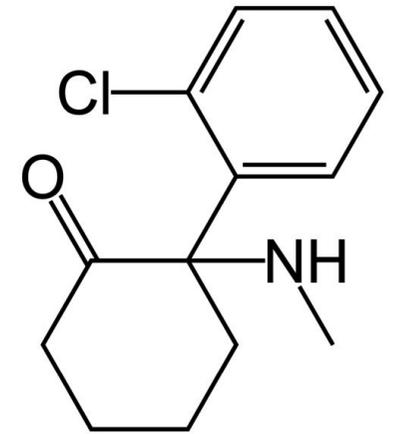
# *(Es)ketamin - Geschichte*

- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert
- Im Vietnamkrieg erstmals häufig verwendet



Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

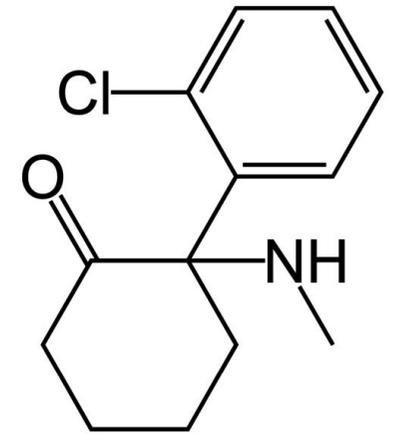
# *(Es)ketamin - Geschichte*



- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert
- Im Vietnamkrieg erstmals häufig verwendet
- Seit ca. Mitte der 1970er Jahre Missbrauch als Rauschdroge

Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

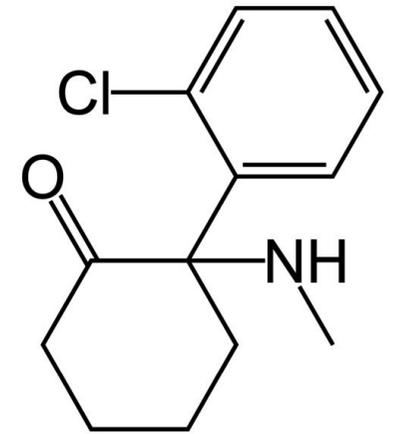
# *(Es)ketamin - Geschichte*



- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert
- Im Vietnamkrieg erstmals häufig verwendet
- Seit ca. Mitte der 1970er Jahre Missbrauch als Rauschdroge
- Bereits Ende des 20. Jahrhunderts fiel die antidepressive Wirkung von Ketamin in der Anästhesie auf, 1999 Class III controlled substance in den USA

Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

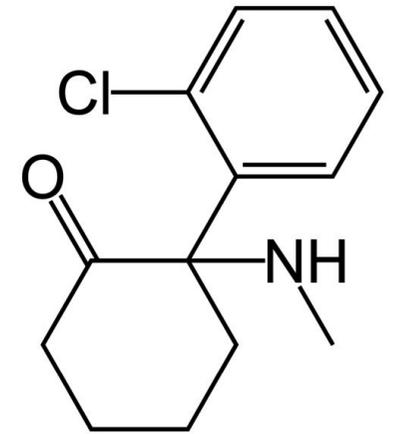
# *(Es)ketamin - Geschichte*



- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert
- Im Vietnamkrieg erstmals häufig verwendet
- Seit ca. Mitte der 1970er Jahre Missbrauch als Rauschdroge
- Bereits Ende des 20. Jahrhunderts fiel die antidepressive Wirkung von Ketamin in der Anästhesie auf, 1999 Class III controlled substance in den USA
- Untersuchung von Ketamin in dieser Indikation in verschiedenen Formulationen: i.v., oral, i.n., i.m., s.c.

Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

# *(Es)ketamin - Geschichte*

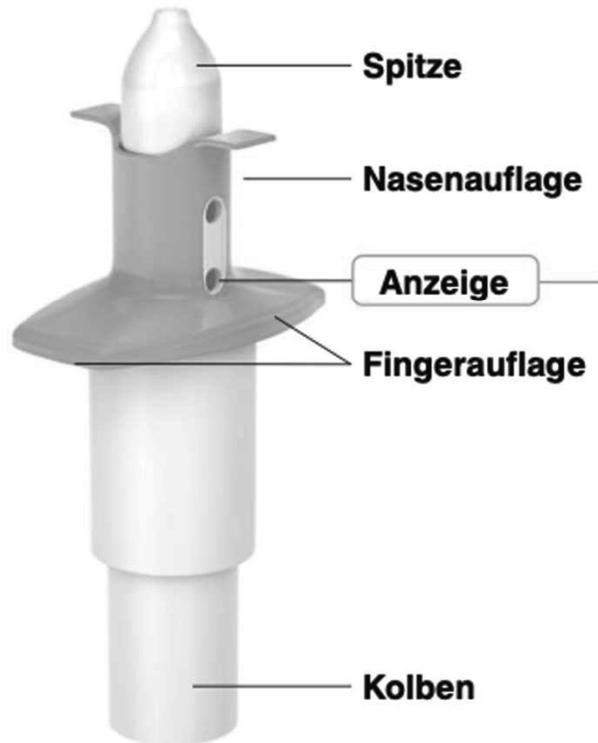


- Erstmals 1962 als Analogon zu Phencyclidin (PCP) synthetisiert
- Im Vietnamkrieg erstmals häufig verwendet
- Seit ca. Mitte der 1970er Jahre Missbrauch als Rauschdroge
- Bereits Ende des 20. Jahrhunderts fiel die antidepressive Wirkung von Ketamin in der Anästhesie auf, 1999 Class III controlled substance in den USA
- Untersuchung von Ketamin in dieser Indikation in verschiedenen Formulationen: i.v., oral, i.n., i.m., s.c.
- **2019 Zulassung in den USA und der EU als intranasale add-on antidepressive Therapie.**

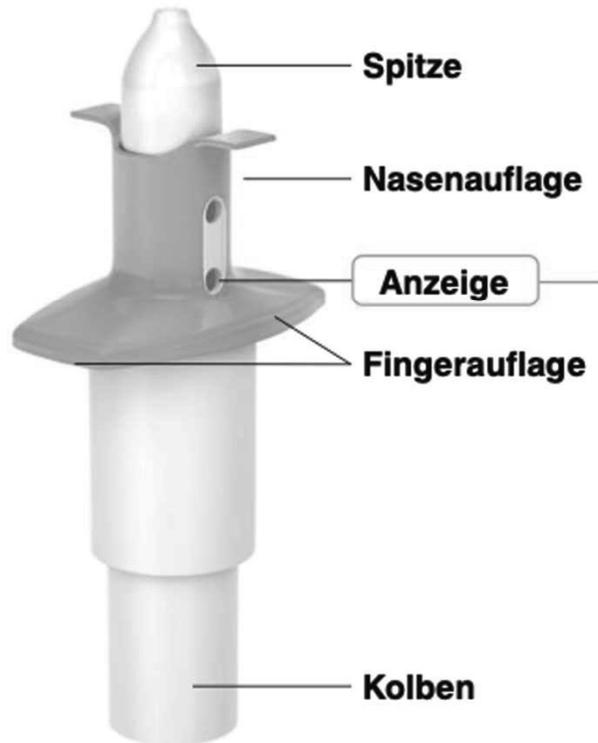
Kraus et al. (2017) International Journal of Psychiatry in Clinical Practice.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*

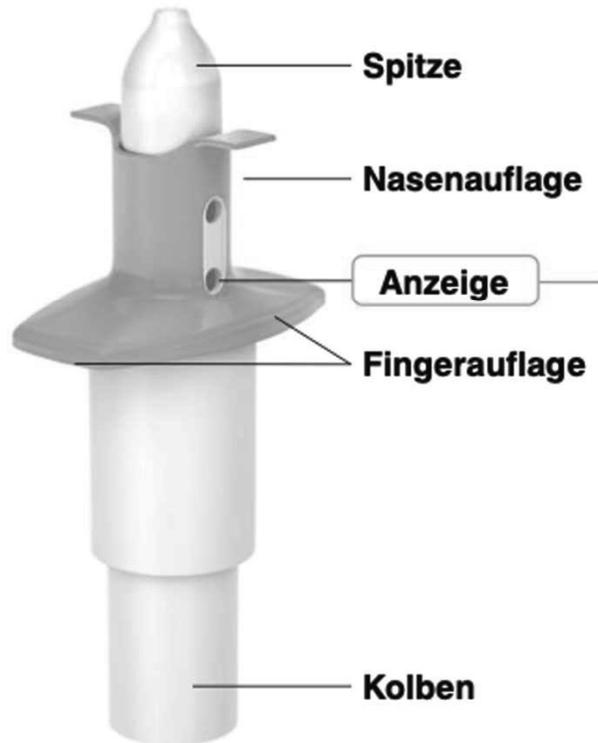
# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*

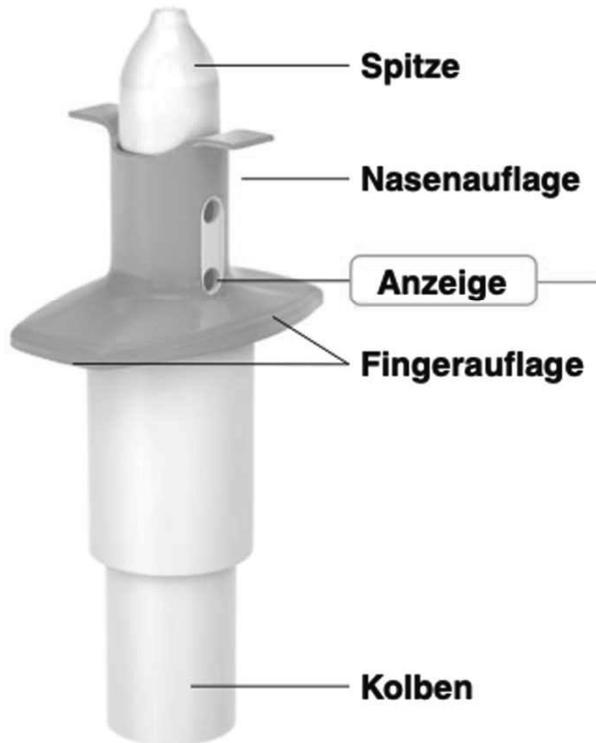


# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



**1. TRD**

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



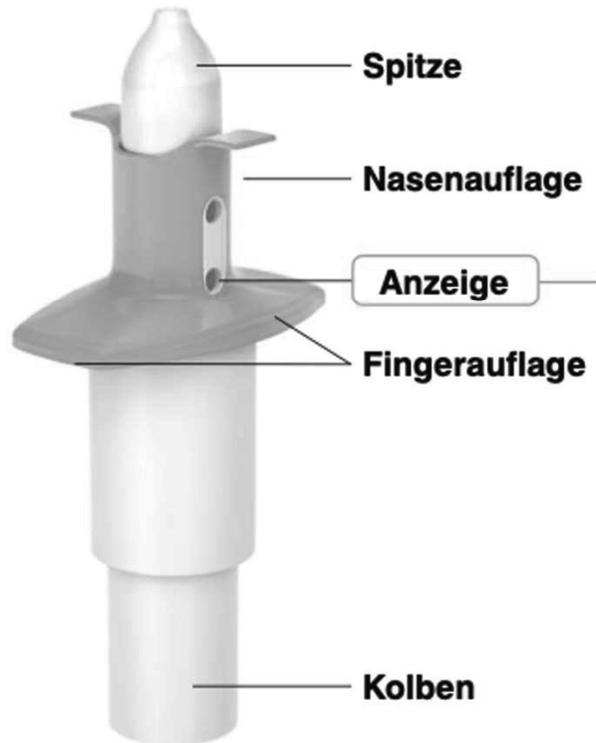
## **1. TRD**

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



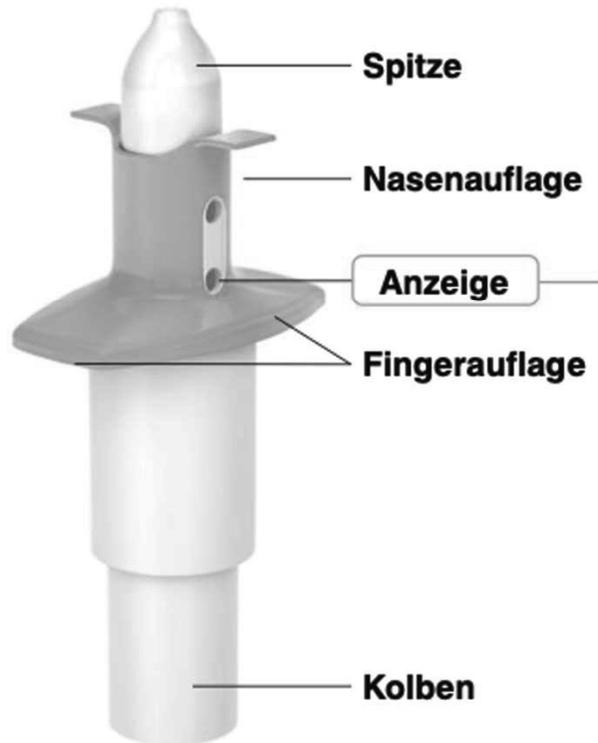
## **1. TRD**

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

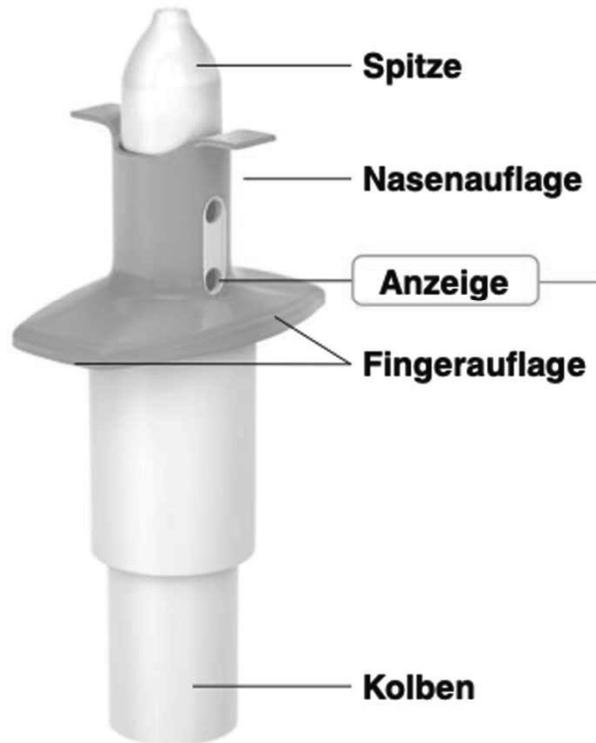
Spravato, in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wird bei Erwachsenen mit therapieresistenter Major Depression angewendet, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



## *2. Psychiatrischer Notfall*

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*

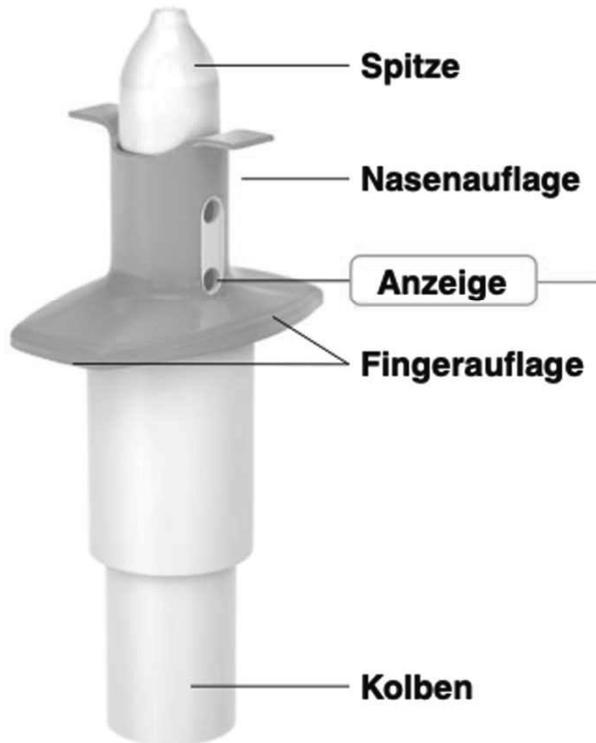


## 4. KLINISCHE ANGABEN

## 2. Psychiatrischer Notfall

Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n.*



## 4. KLINISCHE ANGABEN

## 2. Psychiatrischer Notfall

Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.



Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie  
Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie  
Medizinische Universität Wien  
Universitätsklinikum AKH Wien  
[gen-psychiatry@meduniwien.ac.at](mailto:gen-psychiatry@meduniwien.ac.at)





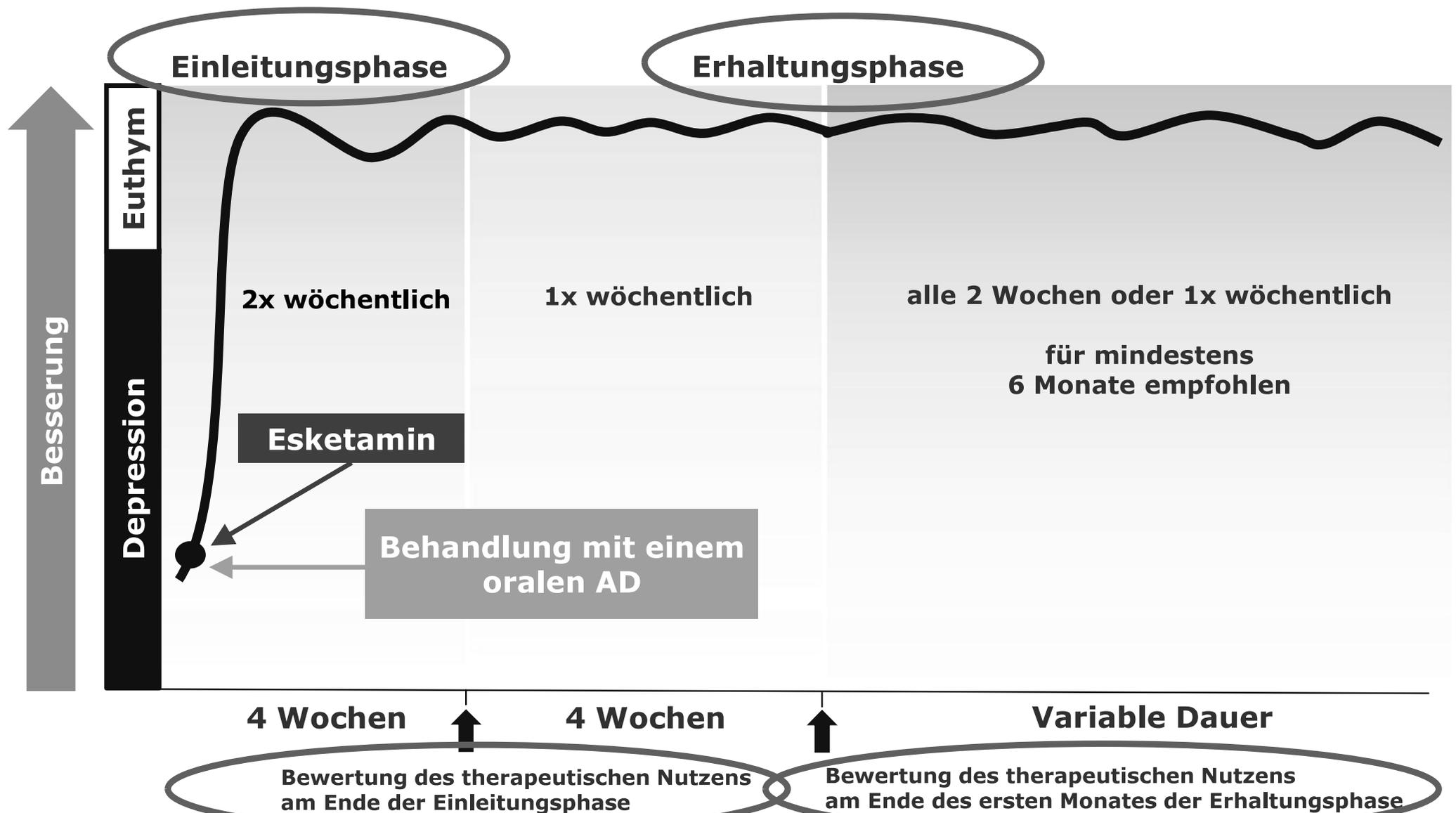
## Spezialambulanz

für therapieresistente Depressionen (TRD)

Klinische Abteilung für Allgemeine Psychiatrie

Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation
  - Ausschluss potentieller Kontraindikationen



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation
  - Ausschluss potentieller Kontraindikationen
  - Aufklärung der Patient:innen



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation
  - Ausschluss potentieller Kontraindikationen
  - Aufklärung der Patient:innen
  - Ablauf und logistische Aspekte



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation
  - Ausschluss potentieller Kontraindikationen
  - Aufklärung der Patient:innen
    - Ablauf und logistische Aspekte
    - Wirkung & etwaige Nebenwirkungen



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Zu Beginn:**
  - Überprüfung der Indikation
  - Ausschluss potentieller Kontraindikationen
  - Aufklärung der Patient:innen
    - Ablauf und logistische Aspekte
    - Wirkung & etwaige Nebenwirkungen



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**
  - **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile**

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**
  - **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile**
  - **Wenn Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:**

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**
  - **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile**
  - **Wenn Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:**
    - Gefäßaneurysma

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**
  - **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile**
  - **Wenn Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:**
    - Gefäßaneurysma
    - Intrazerebrale Blutung in der Anamnese

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Kontraindikationen:**
  - **Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Ketamin oder einen der sonstigen Bestandteile**
  - **Wenn Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko darstellt:**
    - Gefäßaneurysma
    - Intrazerebrale Blutung in der Anamnese
    - Kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Nebenwirkungen: Blutdruckanstieg**

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

- Potentielle Nebenwirkungen: Blutdruckanstieg

**3%**

der Patienten zeigten einen Anstieg des SBD auf  $\geq 180$  mmHg<sup>1</sup>

**4%**

der Patienten zeigten einen Anstieg des DBD auf  $\geq 110$  mmHg<sup>1</sup>

Maximale mittlere BD-Erhöhung bei Erwachsenen (18-64 J.) und älteren Patienten ( $\geq 65$  J.) über alle Behandlungstage hinweg in den Kurzzeitstudien<sup>1</sup>

Zeit nach der Verabreichung	SPRAVATO® + orales AD	
	Systolischer Anstieg ggü. vor der Verabreichung (mmHg)	Diastolischer Anstieg ggü. vor der Verabreichung (mmHg)
40 Minuten	7-9	4-6
90 Minuten	2-5	1-3

Der Blutdruck muss nach der Anwendung überwacht werden. Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden bis ein akzeptabler Wert erreicht ist.<sup>1</sup>

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

- Potentielle Nebenwirkungen: Blutdruckerhöhung



## Grenzwerte für erhöhten Blutdruck:

- Patienten  $\leq 65$  J.  
Systolischer Blutdruck  $\leq 140$  oder Diastolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg
- Patienten  $\geq 65$  J.  
Systolischer Blutdruck  $\leq 150$  oder Diastolischer Blutdruck  $\leq 90$  mmHg



Maximale mittlere BD-Erhöhung bei Erwachsenen (18-64 J.) und älteren Patienten ( $\geq 65$  J.) über alle Behandlungstage hinweg in den Kurzzeitstudien<sup>1</sup>

Zeit nach der Verabreichung	SPRAVATO® + orales AD	
	Systolischer Anstieg ggü. vor der Verabreichung (mmHg)	Diastolischer Anstieg ggü. vor der Verabreichung (mmHg)
40 Minuten	7-9	4-6
90 Minuten	2-5	1-3

Der Blutdruck muss nach der Anwendung überwacht werden. Der Blutdruck sollte etwa 40 Minuten nach Anwendung sowie anschließend nach klinischem Ermessen erneut kontrolliert werden bis ein akzeptabler Wert erreicht ist.<sup>1</sup>

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation**

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

- Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation



der Patienten litten an dissoziativen UE<sup>2-6</sup>

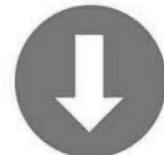
Dissoziative UE waren vorübergehender Natur:<sup>1</sup>



Zeit bis zur Spitzenintensität<sup>2-5</sup>



Zeit bis zum **Abklingen**<sup>1</sup>



**Reduzierte Intensität** bei **wiederholter Verabreichung**<sup>1</sup>



Wenn Patienten in der ersten Woche keine Dissoziation erlebten, erlebten sie auch in späteren Wochen keine.

Wenn Patienten jedoch in der ersten Woche an Dissoziation litten, war es wahrscheinlicher, dass sie auch in späteren Wochen daran litten.\*<sup>7</sup>

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

- Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation



der Patienten litten an dissoziativen UE<sup>2-6</sup>

Dissoziative UE waren vorübergehender Natur:<sup>1</sup>



Zeit bis zur Spitzenintensität<sup>2-5</sup>



Zeit bis zum **Abklingen**<sup>1</sup>



**Reduzierte Intensität bei wiederholter Verabreichung**<sup>1</sup>



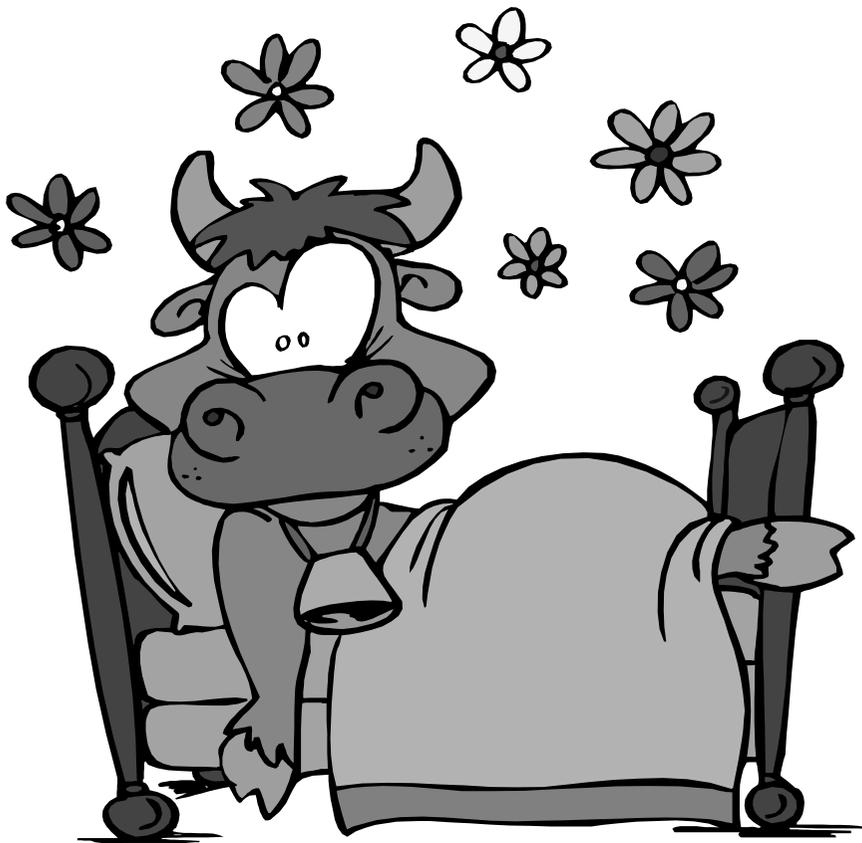
Wenn Patienten in der ersten Woche keine Dissoziation erlebten, erlebten sie auch in späteren Wochen keine.

Wenn Patienten jedoch in der ersten Woche an Dissoziation litten, war es wahrscheinlicher, dass sie auch in späteren Wochen daran litten.\*<sup>7</sup>

**Weniger als 4% der dissoziativen Nebenwirkungen, die über alle klinischen Studien hinweg beobachtet wurden, waren schwerwiegend<sup>1</sup>**

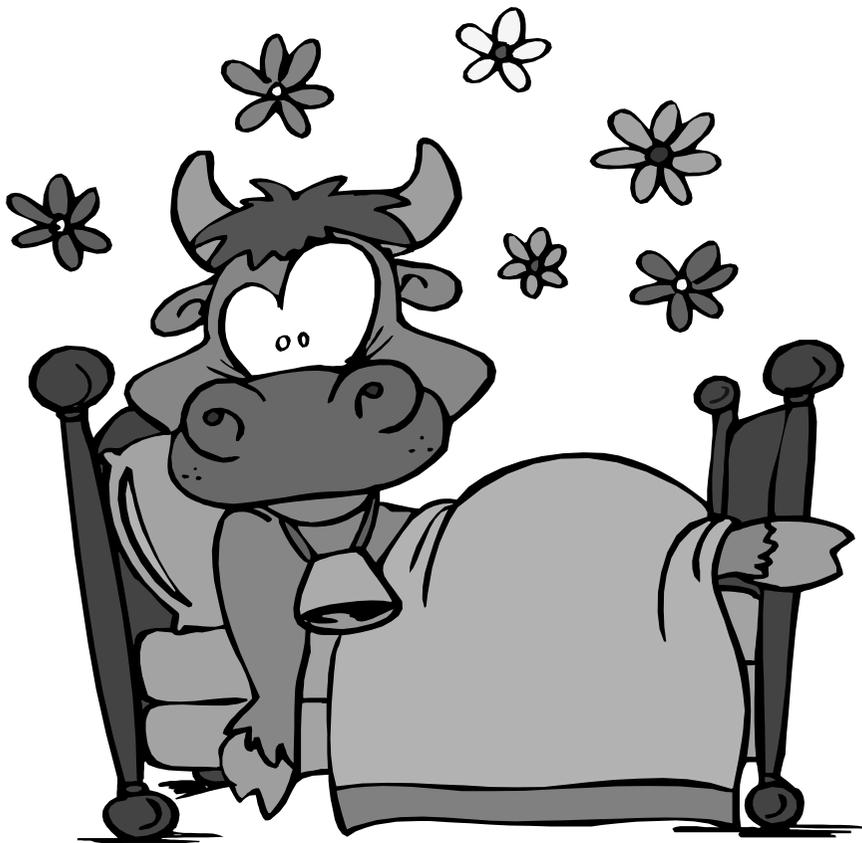
# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation



# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

- **Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation**



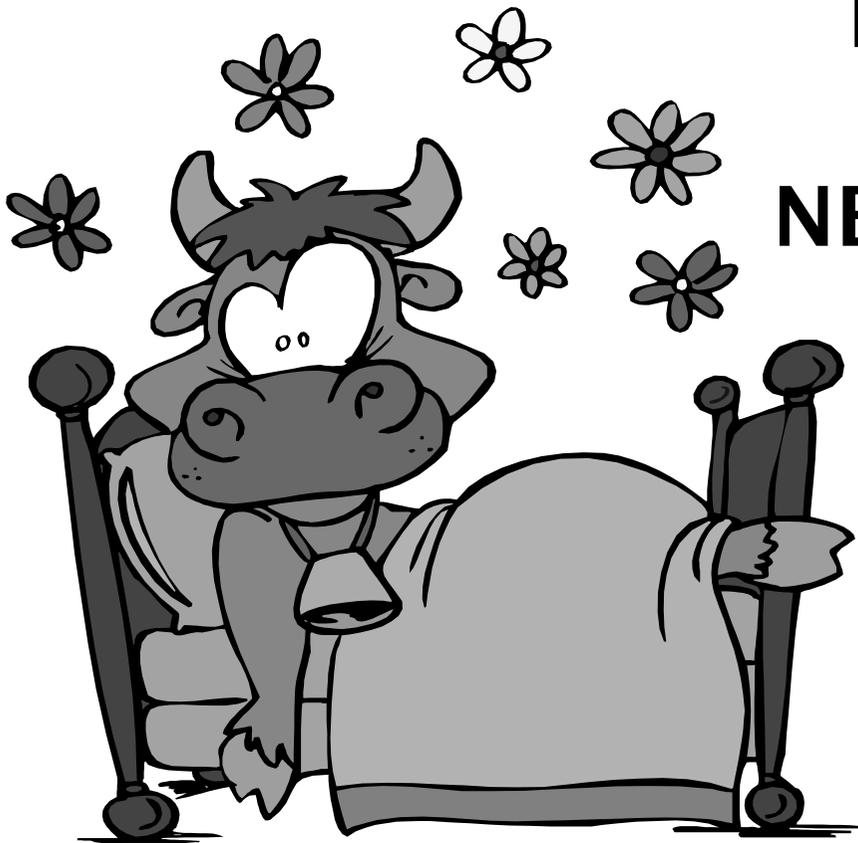
Ein Trip  
unter  
Aufsicht

Bildschirmsfoto

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

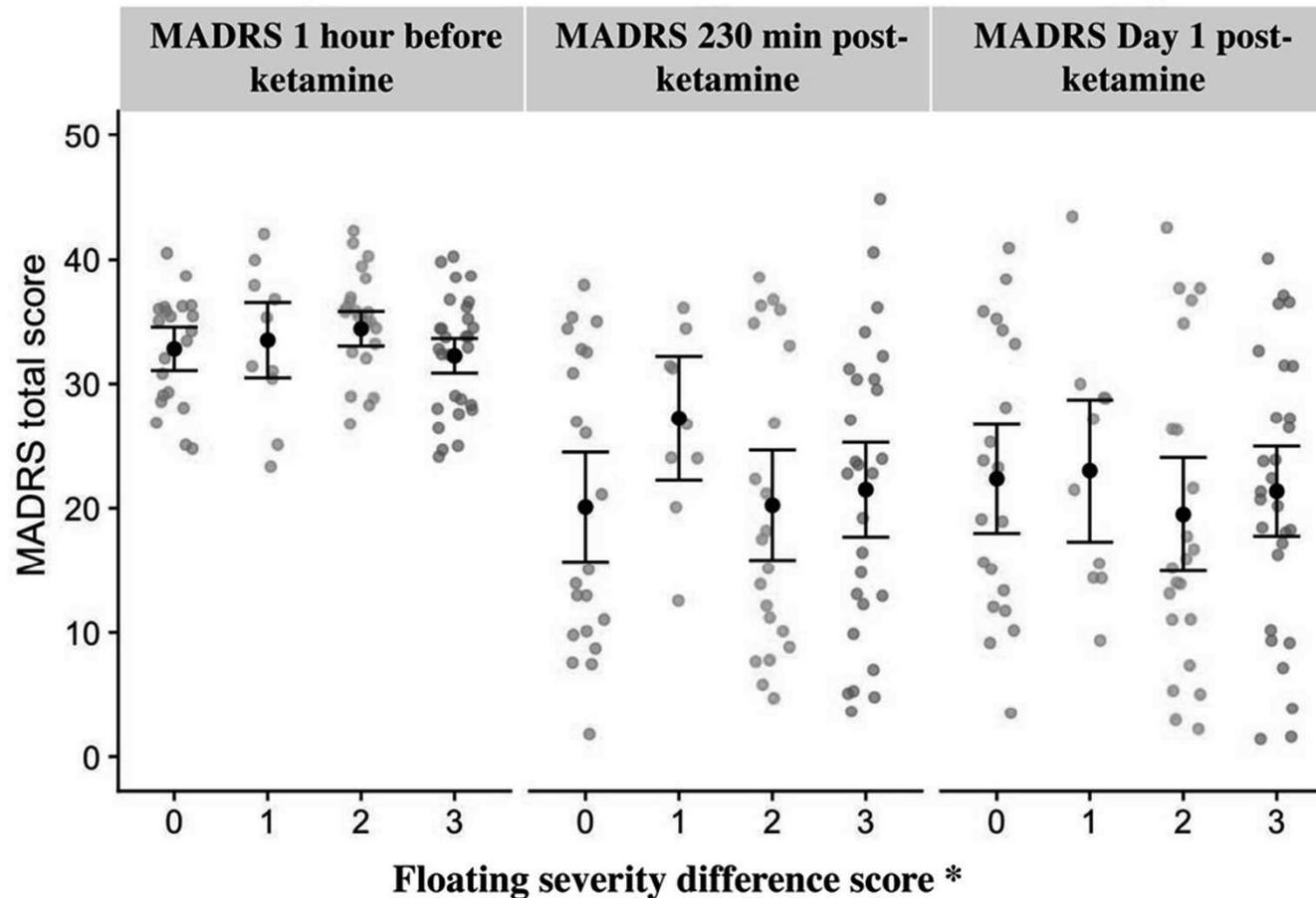
- Potentielle Nebenwirkungen: Dissoziation

**Dissoziation  
ist eine  
NEBENWIRKUNG**



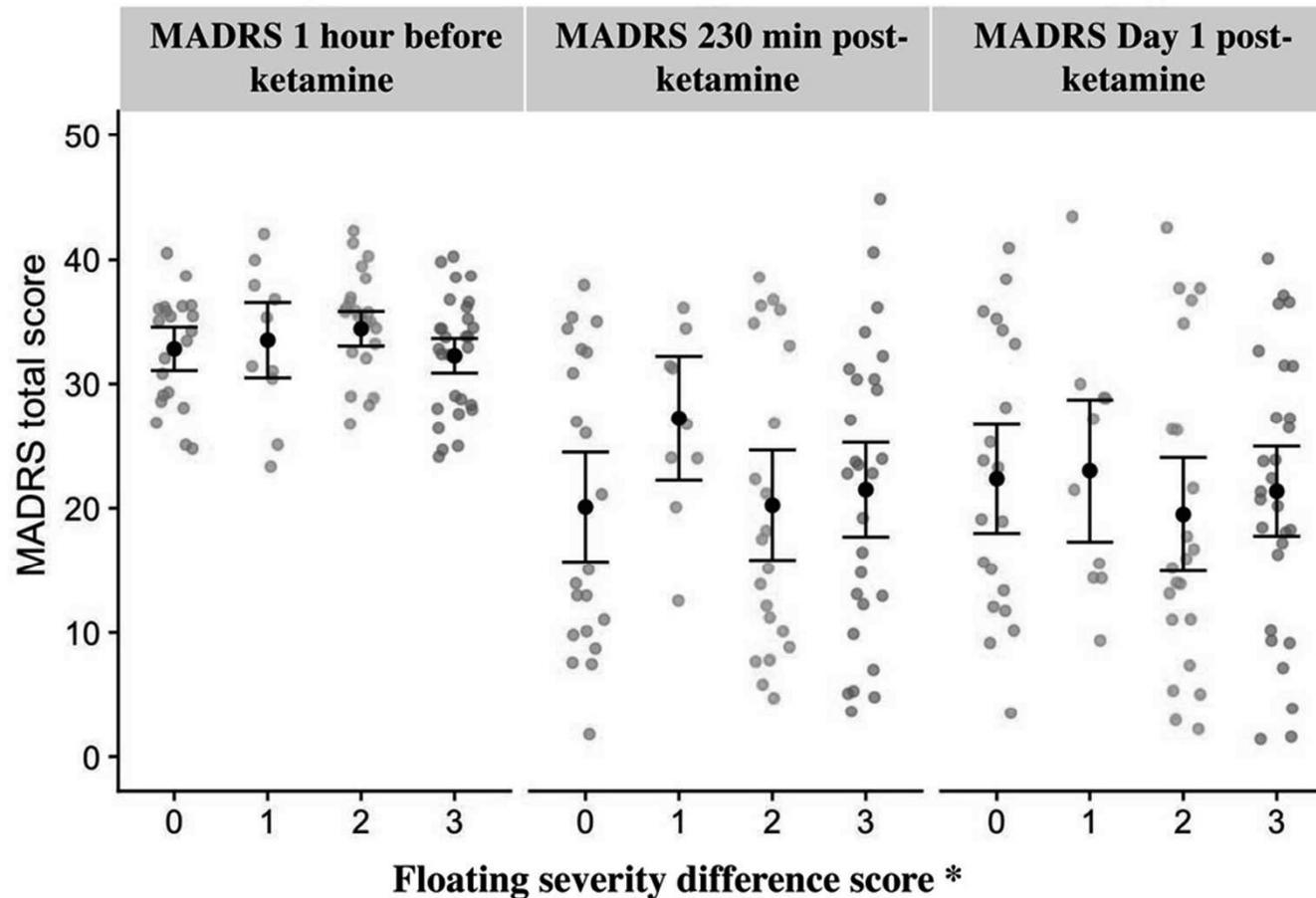
Ein Trip  
unter  
Aufsicht

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*



Acevedo-Diaz., J Psychiatr Res, 2020.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*



**Dissoziation wurde nicht mit antidepressiver Wirksamkeit assoziiert.**

Acevedo-Diaz., J Psychiatr Res, 2020.

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD



International Journal of Neuropsychopharmacology, 2024, pyae017

<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyae017>

Advance access publication 4 April 2024

Regular Research Article

## Regular Research Article

### Acute Dissociation and Ketamine's Antidepressant and Anti-Suicidal Ideation Effects in a Midazolam-Controlled Trial

Sumra Sajid, Hanga C. Galfalvy, John G. Keilp, Ainsley K. Burke, J. John Mann, Michael F. Grunebaum

New York State Psychiatric Institute, New York, New York, USA (Sajid); Columbia University Irving Medical Center and New York State Psychiatric Institute, New York, New York, USA (Drs Galfalvy, Keilp, Burke, Mann, and Grunebaum).

Correspondence: Michael F. Grunebaum, 1051 Riverside Drive, New York, NY 10032, USA ([michael.grunebaum@nyspi.columbia.edu](mailto:michael.grunebaum@nyspi.columbia.edu))

#### Abstract

**Objective:** We sought to explore relationships of acute dissociative effects of intravenous ketamine with change in depression and suicidal ideation and with plasma metabolite levels in a randomized, midazolam-controlled trial.

**Methods:** Data from a completed trial in suicidal, depressed participants (n=40) randomly assigned to ketamine was used to examine relationships between ketamine treatment-emergent dissociative and psychotomimetic symptoms with pre/post-infusion changes in suicidal ideation and depression severity. Nonparametric correlational statistics were used. These methods were also used to explore associations between dissociative or psychotomimetic symptoms and blood levels of ketamine and metabolites in a subset of participants (n=28) who provided blood samples immediately post-infusion.

**Results:** Neither acute dissociative nor psychotomimetic effects of ketamine were associated with changes in suicidal ideation or depressive symptoms from pre- to post-infusion. Norketamine had a trend-level, moderate inverse correlation with dissociative symptoms on Day 1 post-injection ( $P = .064$ ;  $P = .013$  removing 1 outlier). Dehydronorketamine correlated with Clinician-Administered Dissociative States Scale scores at 40 minutes ( $P = .034$ ), 230 minutes ( $P = .014$ ), and Day 1 ( $P = .012$ ).

**Conclusion:** We did not find evidence that ketamine's acute, transient dissociative, or psychotomimetic effects are associated with its antidepressant or anti-suicidal ideation actions. The correlation of higher plasma norketamine with lower dissociative symptoms on Day 1 post-treatment suggests dissociation may be more an effect of the parent drug.

**Keywords:** Ketamine, dissociation, depression, suicidal ideation, plasma metabolite

## Dissoziation wurde nicht mit antidepressiver Wirksamkeit assoziiert.

# *Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD*

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD



# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

## Nebenwirkungsprofil: den Patienten gut vorbereiten

Großteil der Nebenwirkungen:<sup>\*,1</sup>

Gering bis mäßig ausgeprägt

Fokussiert auf den Behandlungstag

Transient (legten sich innerhalb 2h)

Häufigste NW (bei  $\geq 10\%$  Patienten):<sup>1</sup>



Dissoziation



Erhöhter Blutdruck



Gleichgewichts-  
störung



Dysgeusie (verändertes  
Geschmackempfinden),  
Schwindelgefühl, Sedierung,  
Hypästhesie  
(herabgesetzte Druck- bzw.  
Berührungsempfindung),  
Kopfschmerzen



Übelkeit,  
Erbrechen

# Antidepressive add-on Therapie mit Esketamin i.n. bei der TRD

## Nebenwirkungsprofil: den Patienten gut vorbereiten

Großteil der Nebenwirkungen:<sup>1</sup>

Gering bis mäßig ausgeprägt

Fokussiert auf den Behandlungstag

Transient (legten sich innerhalb 2h)

Häufigste NW (bei  $\geq 10\%$  Patienten):<sup>1</sup>



Dissoziation



Erhöhter Blutdruck



Gleichgewichts-  
störung



Dysgeusie (verändertes  
Geschmackempfinden),  
Schwindelgefühl, Sedierung,  
Hypästhesie  
(herabgesetzte Druck- bzw.  
Berührungsempfindung),  
Kopfschmerzen



Übelkeit,  
Erbrechen

**Schulung des Personals, genaue Aufklärung des Patienten im Vorfeld und eine angenehme Umgebung sind Schlüsselvoraussetzungen für eine erfolgreiche Behandlung.**