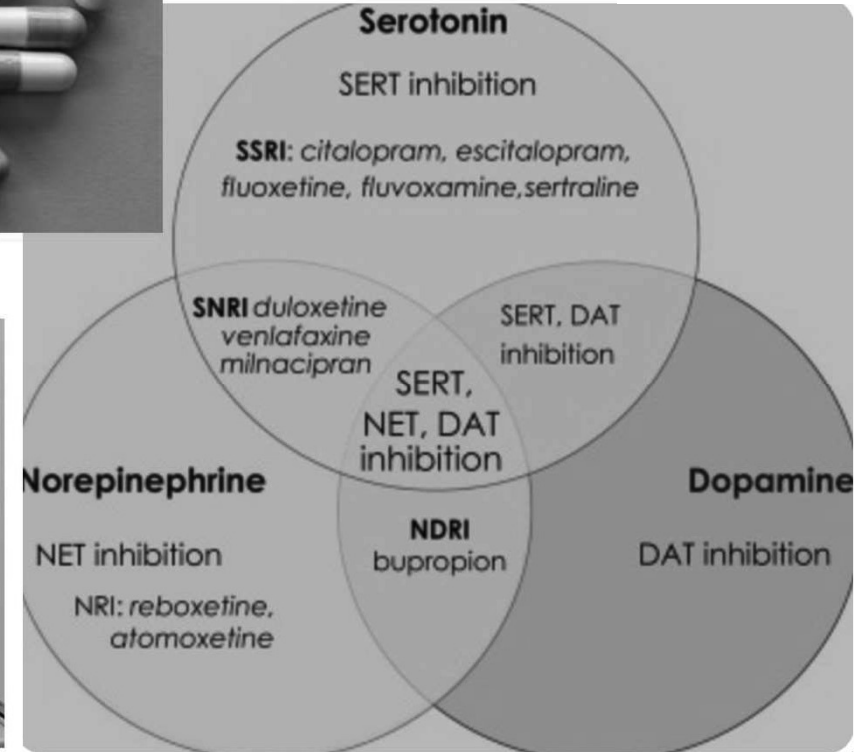
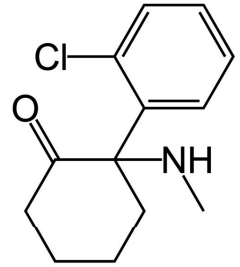
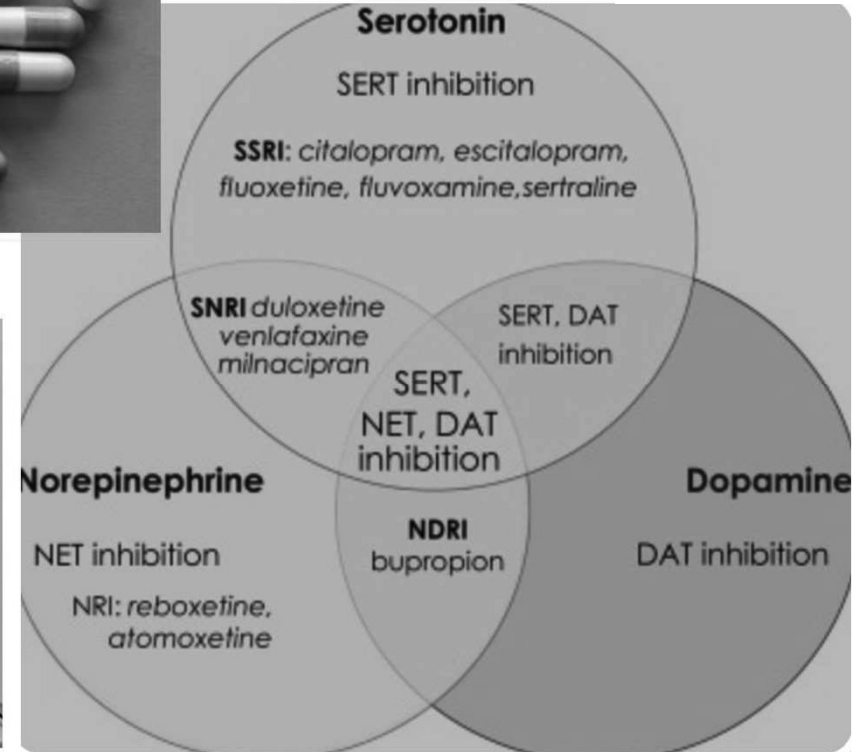
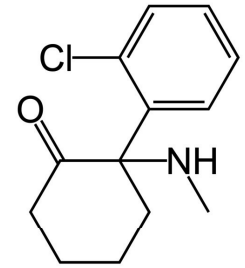


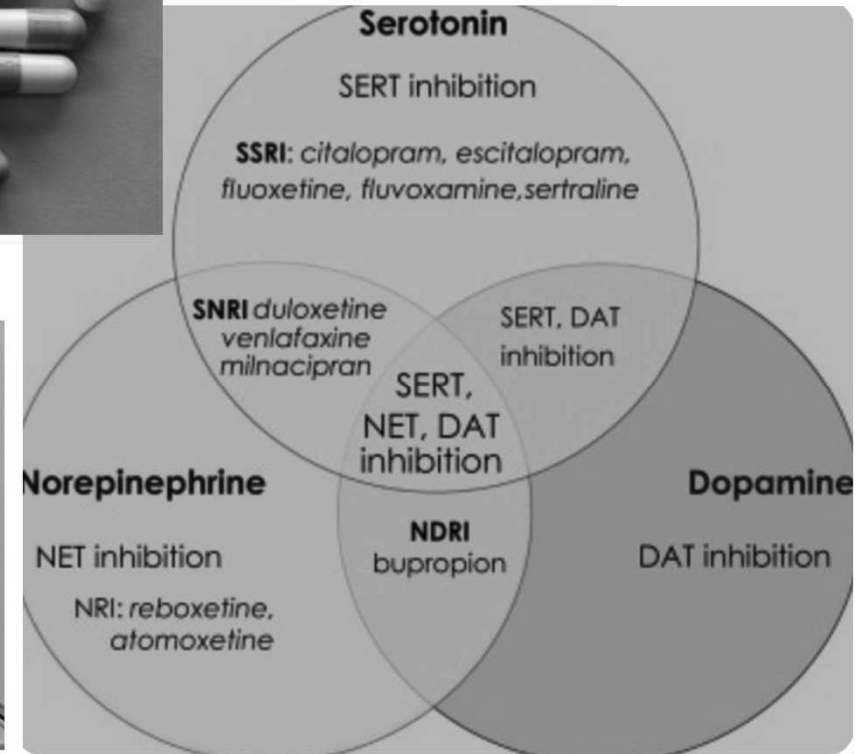
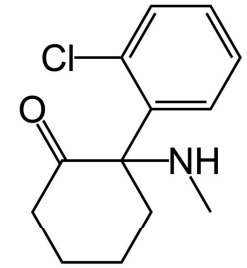
Eine Vielzahl effektiver Therapiemöglichkeiten



Eine Vielzahl effektiver Therapiemöglichkeiten

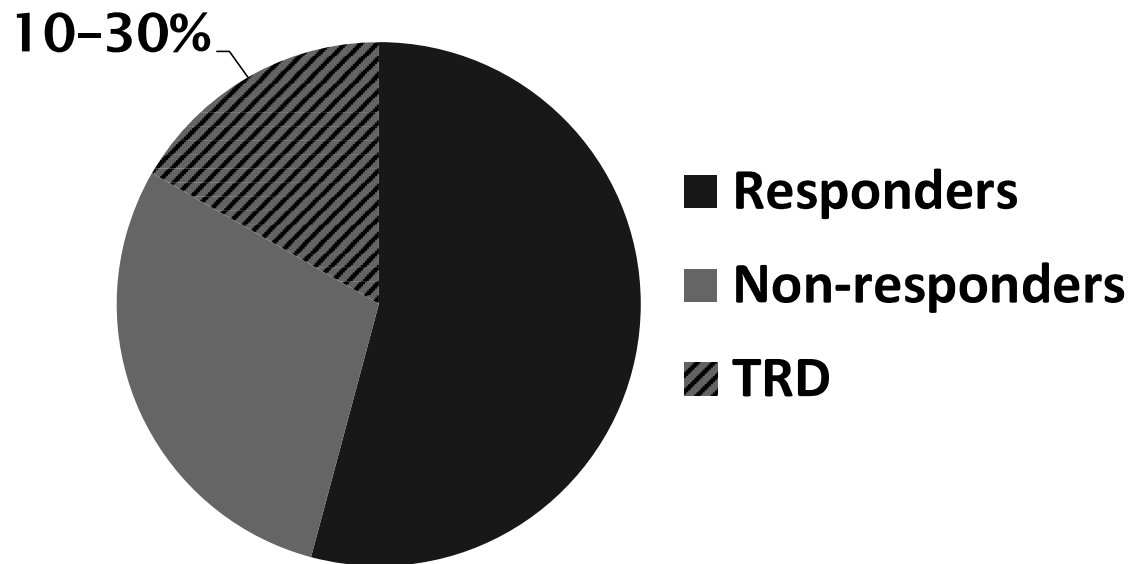


Eine Vielzahl effektiver Therapiemöglichkeiten



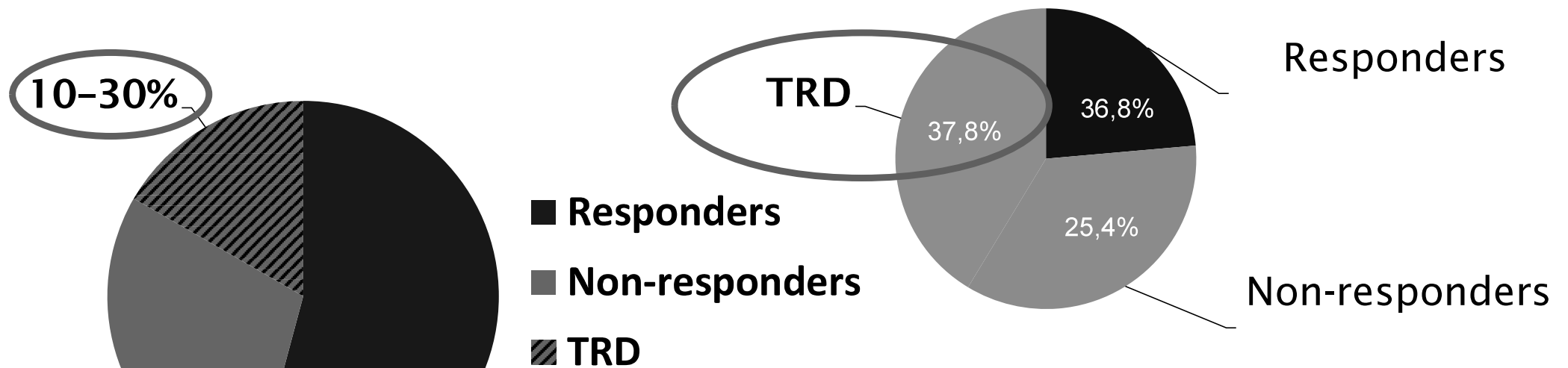
Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

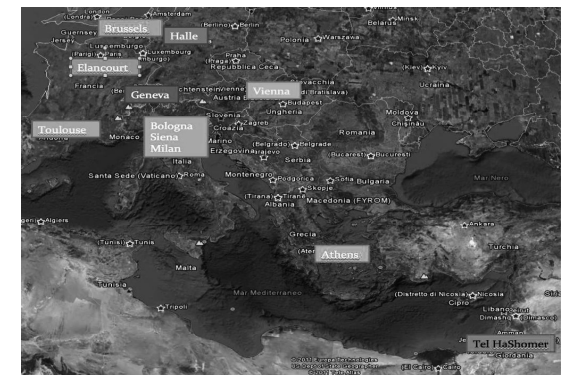


Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.
Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.

Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

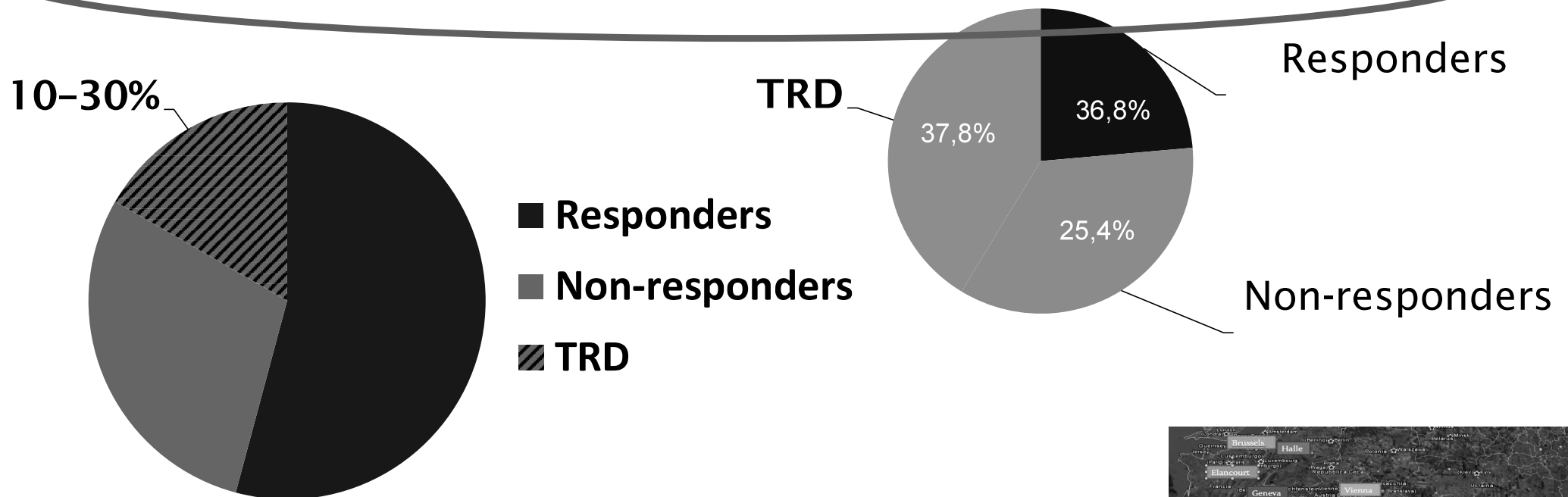


Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.
Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.



Therapieansprechen bei der unipolaren Depression

- Bei adäquater Behandlung ist die Prognose sehr gut.

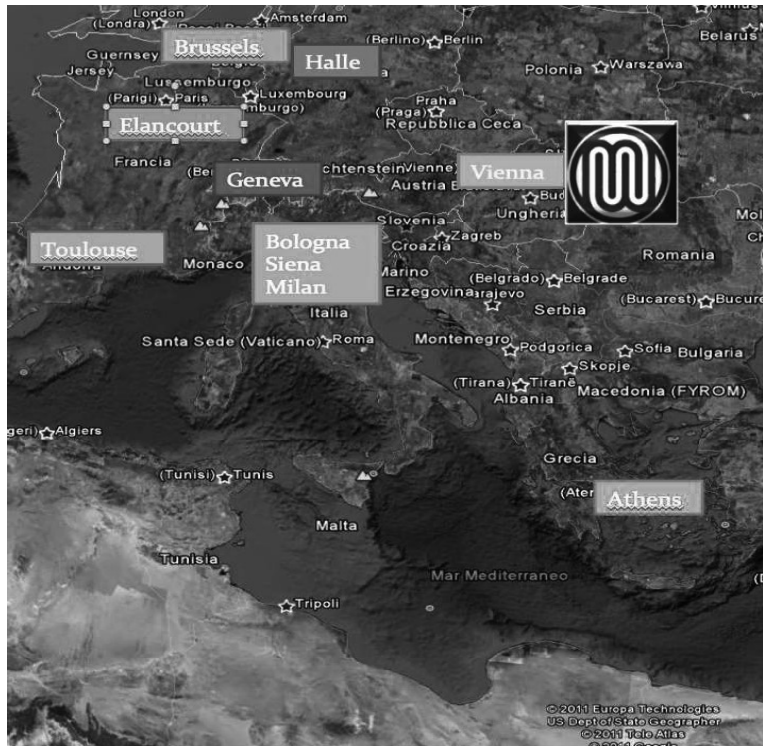


Al-Harbi KS. Patient Pref Adherence. 2012;6:369-88.
Otte C. Dialogues Clin Neurosci. 2008;10:453-60.



Gibt es eine genaue Definition für die TRD?

Gibt es eine genaue Definition für die TRD?



THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY
<https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1635270>



Taylor & Francis
 Taylor & Francis Group

REVIEW ARTICLE

Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) — basis for further research and clinical practice

Lucie Bartova^a, Markus Dold^a, Alexander Kautzky^a, Chiara Fabbrì^{b,c}, Marie Spies^a, Alessandro Serretti^b, Daniel Souery^d, Julien Mendlewicz^e, Joseph Zohar^f, Stuart Montgomery^g, Alexandra Schosser^{h,i} and Siegfried Kasper^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bDepartment of Biomedical and NeuroMotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy; ^cInstitute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, United Kingdom; ^dUniversité Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium; ^ePsychiatric Division, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel; ^fImperial College, University of London, London, UK; ^gZentrum für seelische Gesundheit Leopoldau, BBRZ-MED, Vienna, Austria

ABSTRACT

Objectives: The overview outlines two decades of research from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) that fundamentally impacted evidence-based algorithms for diagnostics and psychopharmacotherapy of treatment-resistant depression (TRD).

Methods: The GSRD staging model characterising response, non-response and resistance to antidepressant (AD) treatment was applied to 2762 patients in eight European countries.

Results: In case of non-response, dose escalation and switching between different AD classes did not show superiority over continuation of original AD treatment. Predictors for TRD were symptom severity, duration of the current major depressive episode (MDE), suicidality, psychotic and melancholic features, comorbid anxiety and personality disorders, add-on treatment, non-response to the first AD, adverse effects, high occupational level, recurrent disease course, previous hospitalisations, positive family history of MDD, early age of onset and novel associations of single nucleotide polymorphisms (SNPs) within the *PPP3CC*, *ST83A2*, *CHL1*, *GAP43* and *ITGB3* genes and gene pathways associated with neuroplasticity, intracellular signalling and chromatin silencing. A prediction model reaching accuracy of above 0.7 highlighted symptom severity, suicidality, comorbid anxiety and lifetime MDEs as the most informative predictors for TRD. Applying machine-learning algorithms, a signature of three SNPs of the *BDNF*, *PPP3CC* and *HTR2A* genes and lacking melancholia predicted treatment response.

Conclusions: The GSRD findings offer a unique and balanced perspective on TRD representing foundation for further research elaborating on specific clinical and genetic hypotheses and treatment strategies within appropriate study-designs, especially interaction-based and randomized controlled trials.

ARTICLE HISTORY

Received 29 March 2019
 Revised 28 May 2019
 Accepted 18 June 2019

KEYWORDS

Depression;
 psychopharmacotherapy;
 response treatment;
 resistance; predictor





Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH





Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- Nichtansprechen auf zumindest 2 konsekutive Behandlungen



Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Nichtansprechen auf zumindest 2 konsekutive Behandlungen**
- **mit Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen,**



Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Nichtansprechen auf zumindest 2 konsekutive Behandlungen**
 - mit **Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen,**
 - welche über einen **ausreichenden Behadlungszeitraum (> 4 Wochen)**



Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Nichtansprechen auf zumindest 2 konsekutive Behandlungen**
 - mit **Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen,**
 - welche über einen **ausreichenden Behadlungszeitraum (> 4 Wochen)**
 - und in einer **ausreichenden Tagesdosis**



Die aktuelle Definition der TRD



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

- **Nichtansprechen auf zumindest 2 konsekutive Behandlungen**
 - mit **Antidepressiva gleicher oder unterschiedlicher Wirkstoffklassen,**
 - welche über einen **ausreichenden Behadlungszeitraum (> 4 Wochen)**
 - und in einer **ausreichenden Tagesdosis**
 - bei **therapieadhärenten** Patient:innen verabreicht wurden.

Pseudoresistenz

Pseudoresistenz



Kraus et al. *Translational Psychiatry* (2019)9:127
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE-INVITED

Open Access

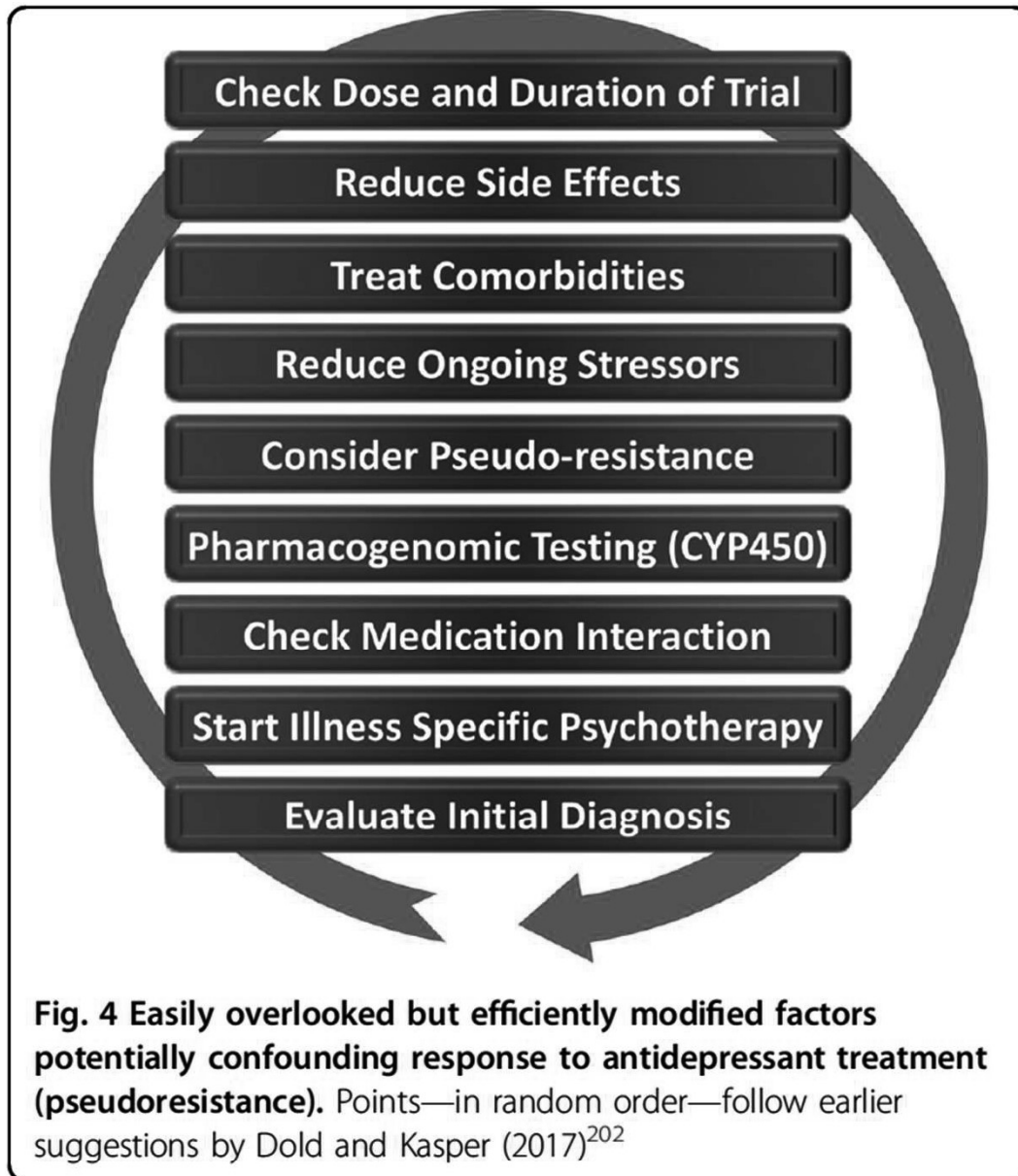
Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Christoph Kraus^{1,2}, Bashkim Kadriu², Rupert Lanzenberger¹, Carlos A. Zarate Jr.² and Siegfried Kasper¹

Abstract

Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Presently, no clinically relevant tools have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and summarize 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 improvement is associated with response and remission, while comorbidities prolong course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volumes, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and central and peripheral inflammatory markers (e.g., translocator protein (TSPO), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNFα)). However, their integration into routine clinical care has not yet been fully elucidated, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP450 isoenzyme activity may improve treatment outcomes. Strategies such as managing risk factors, improving clinical trial methodology, and designing 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 chronically ill patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel transcranial stimulation methods such as theta-burst stimulation (TBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment optimization for MDD.

Pseudoresistenz



Kraus et al. *Translational Psychiatry* (2019)9:127
<https://doi.org/10.1038/s41398-019-0460-3>

Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE-INVITED

Open Access

Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Christoph Kraus^{1,2}, Bashkim Kadriu², Rupert Lanzenberger¹, Carlos A. Zarate Jr.² and Siegfried Kasper¹

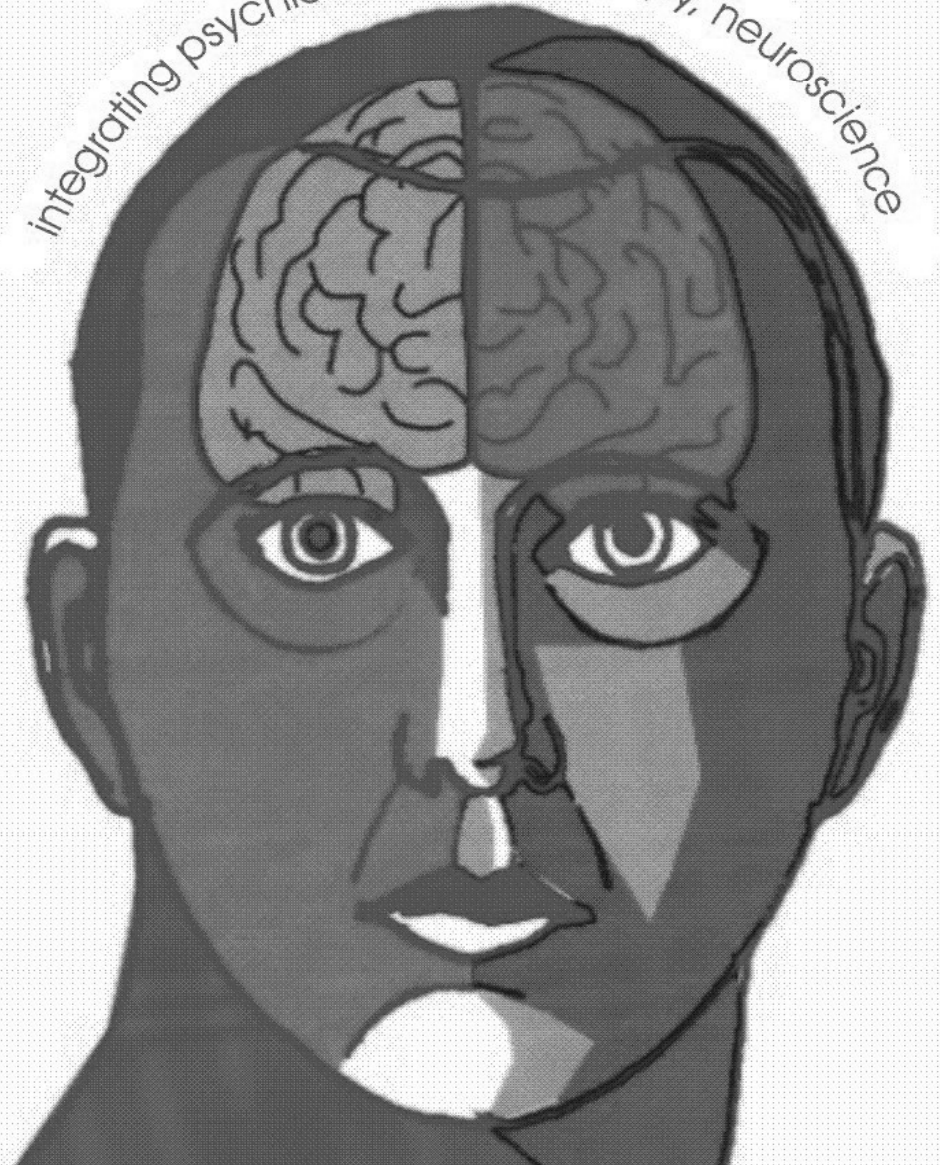
Abstract

Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Presently, no clinically relevant tools have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and summarize 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 improvement is associated with response and remission, while comorbidities prolong course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volumes, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and central and peripheral inflammatory markers (e.g., translocator protein (TSPO), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNFα)). However, their integration into routine clinical care has not yet been fully elucidated, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP450 isoenzyme activity may improve treatment outcomes. Strategies such as managing risk factors, improving clinical trial methodology, and designing 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 chronically ill patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel transcranial stimulation methods such as theta-burst stimulation (TBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment optimization for MDD.



mind meets **brain** and Genes

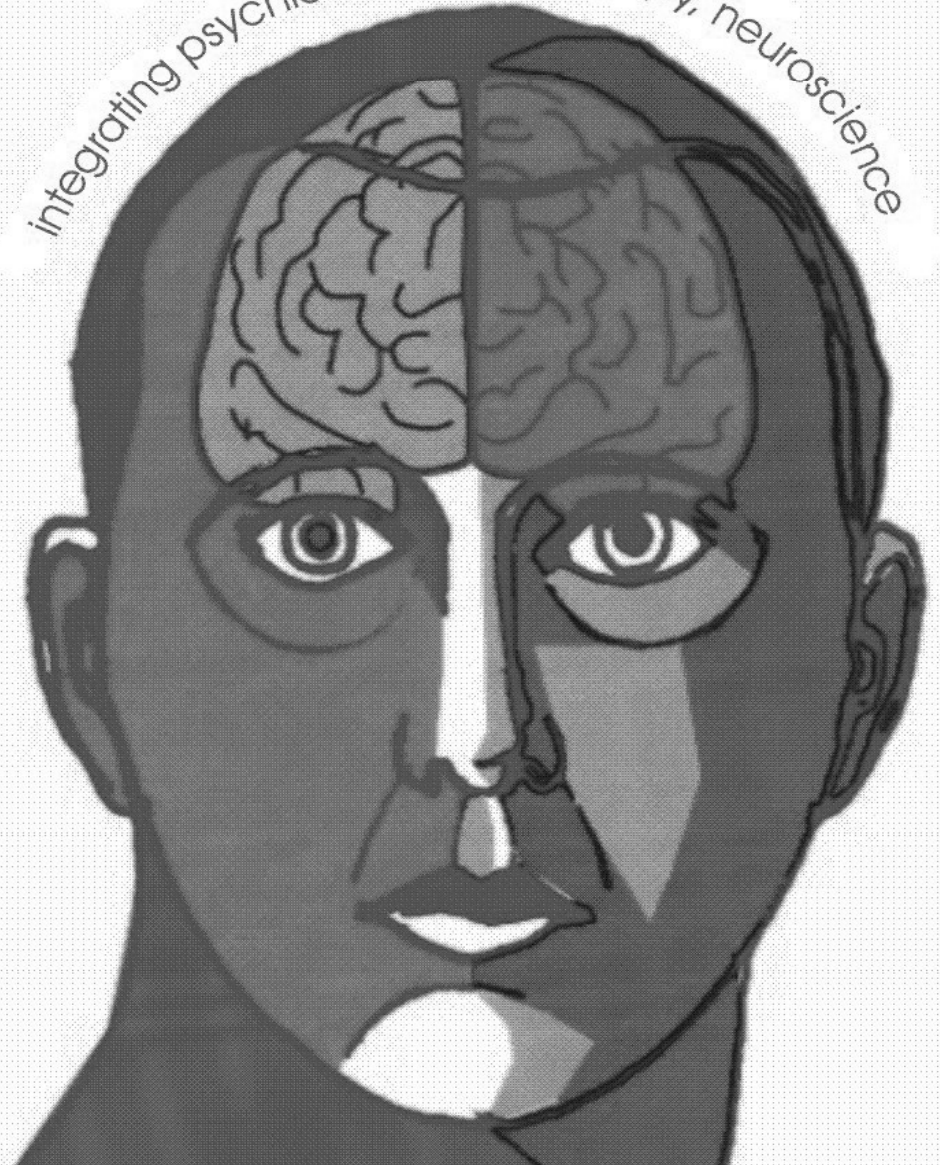
integrating psychiatry, psychotherapy, neuroscience





mind meets **brain** and Genes

integrating psychiatry, psychotherapy, neuroscience



Psychotherapie bei der Depression

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement.
Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

Psychotherapie bei der Depression

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Tiefenpsychologisch-psychodynamische PT
- Systemische PT
- Humanistisch-existentiell orientierte PT
-
- Weitere supportive Strategien wie z.B.
Musiktherapie, körperorientierte Verfahren

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement.
Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

Psychotherapie bei der Depression

- Kognitive Verhaltenstherapie
- Tiefenpsychologisch-psychodynamische PT
- Systemische PT
- Humanistisch-existentiell orientierte PT
-
- Weitere supportive Strategien wie z.B. Musiktherapie, körperorientierte Verfahren



Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement.
Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

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



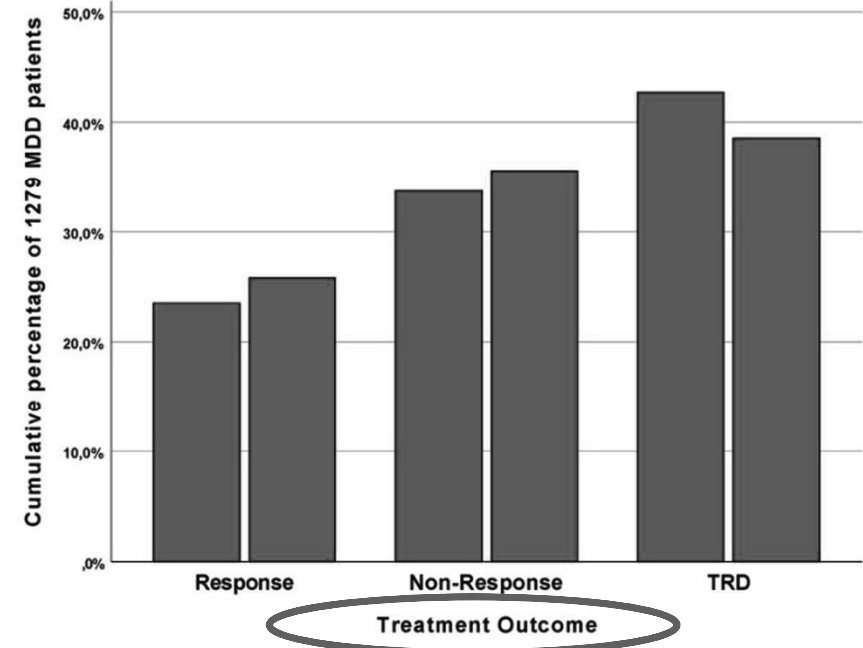
Combining psychopharmacotherapy and psychotherapy is not associated with better treatment outcome in major depressive disorder - evidence from the European Group for the Study of Resistant Depression

Lucie Bartova^{a,b,1}, Gernot Fugger^{a,b,1}, Markus Dold^a, Marleen Margret Mignon Swoboda^a, Joseph Zohar^c, Julien Mendlewicz^d, Daniel Souery^{d,e}, Stuart Montgomery^f, Chiara Fabbri^{b,g}, Alessandro Serretti^b, Siegfried Kasper^{a,h,*}

Psychotherapy status

- no additional MDP
- additional MDP

Treatment Outcome	MDD patients with known status of additional MDP (n = 1279)	MDD patients receiving MDP (n = 399)	MDD patients lacking MDP (n = 880)	χ^2	p-value
Response	310 (24.2)	103 (25.8)	207 (23.5)	2.0	.369
Non-response	439 (34.3)	142 (35.6)	297 (33.8)		
TRD	530 (41.4)	154 (38.6)	376 (42.7)		





Die Lichttherapie als chronobiologisches antidepressives Therapieverfahren



Lichttherapie *(Bright Light Therapy; BLT)*

- Sichtbares Licht, das mit Ausnahme des UV Spektrums das gesamte Spektrum enthält.
- **Der antidepressive Effekt** wird nicht über die Haut, sondern **über die Augen** vermittelt.
- Die **morgendliche Lichttherapie** ist der abendlichen überlegen.

Ketamin: Verwendung

- Anästhesie und Notfallmedizin
- Schmerztherapie
- Psychiatrie

- Verabreichungsart: intravenös, intramuskulär, oral, intranasal
- Verwendung ebenfalls bei Kindern möglich

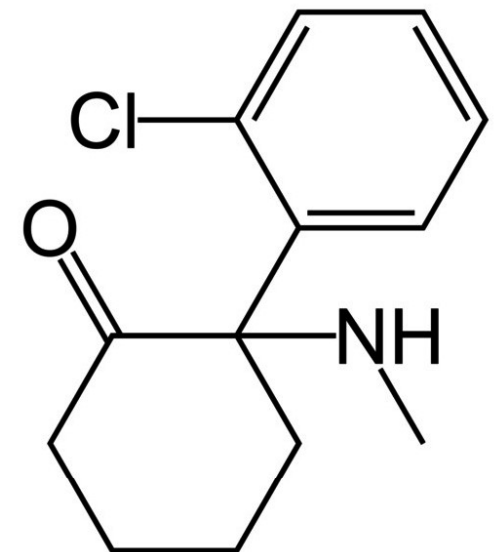
Ketamin in der Notfallmedizin/ Anästhesie

- Als Analgetikum und zur Sedierung
 - bei starken Schmerzen (Verbrennungen, Polytrauma)
 - wenn Atemwege nicht gesichert sind (Eingeklemmter Patient)
 - 1-2 mg/kg KG, evtl. alle 10-20 Minuten wiederholbar
- Status Asthmaticus (β -adrenerge Wirkung)
 - 1-1.5 mg/kg KG, bei Bedarf bis zu 5 mg/kg KG
- Sedoanalgesie und Narkoseeinleitung
 - bis 1 mg/kg KG S-Ketamin i.v., bei i.m. doppelte Dosis

Hamp T., Weidenauer D.: Lehrbuch Tertiäre Notfall- und Intensivmedizin. Springer-Verlag/Wien, ISBN 978-3-211-75604-1, 2010.

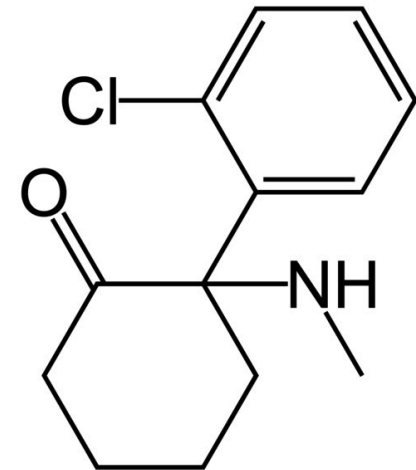
Ketamin - Pharmakologie

- Arylcyclohexylamin (Phencyclidin-Derivat) mit einem komplexeren Wirkmechanismus
- Nicht-kompetitiver Antagonist an glutamatergen NMDA-Rezeptoren (Phencyclidin-Binding Site)
- Mäßige Opioidrezeptor-Bindung (μ, κ)
- Monoamin-Wiederaufnahmehemmung?



Ketamin: Pharmakologie

- Arylcyclohexylamin (Phencyclidin-Derivat)
- Nicht-kompetitiver Antagonist an glutamatergen NMDA-Rezeptoren (Phencyclidin-Binding Site)
- Mäßige Opioidrezeptor-Bindung (μ, κ)
- Monoamin-Wiederaufnahmehemmung?



Himmelseher, Pfenninger: The clinical use of S-(+)-ketamine - a determination of its place. *Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 33(12): 764-770, 1998; Tso MM, Blatchford KL, Callado LF, McLaughlin DP, Stamford JA. Stereoselective effects of ketamine on dopamine, serotonin and noradrenaline release and uptake in rat brain slices. *Neurochemistry international*. 2004;44(1):1-7; Nishimura M, Sato K. Ketamine stereoselectively inhibits rat dopamine transporter. *Neuroscience letters*. 1999;274(2):131-4.

Ketamin: Pharmakokinetik

- Ketamine is extensively metabolized
- Some metabolites active

Drug / Metabolite	Abbreviation	Cytochrome P450 (CYP) Enzymes Involved in Formation of Ketamine Metabolites
(R,S) Ketamine	Ketamine	
(R,S) Norketamine	NK	CYP2B6, CYP3A, CYP2A6, CYP2C8, CYP2D6, CYP2C9
(R,S) Dehydronorketamine	DHNK	CYP2B6, CYP2A6, CYP2C8
(2S,6S; 2R,6R)-hydroxynorketamine	HNK4a	CYP2B6, CYP2A6, CYP3A, CYP2C19, CYP2C8
(2S,6R; 2R,6S)-hydroxynorketamine	HNK4b	
(2S,5S; 2R,5R)-hydroxynorketamine	HNK4c	
(2S,4S; 2R,4R)-hydroxynorketamine	HNK4d	
(2S,4R; 2R,4S)-hydroxynorketamine	HNK4e	
(2S,5R; 2R,5S)-hydroxynorketamine	HNK4f	
(2S,6S; 2R,6R)-hydroxyketamine	HK5a	CYP2A6, CYP2C19, CYP3A
(2S,6R; 2R,6S)-hydroxyketamine	HK5b	



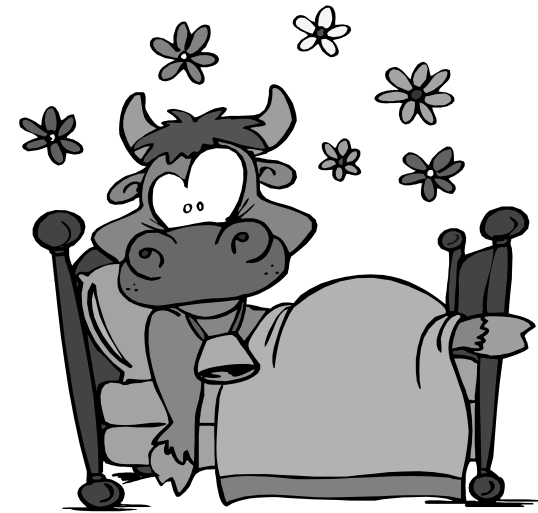
Ketamin

Wirkung & UAW

- „Dissoziativ“
- Stark analgetisch
- Narkotisch
- Nicht atemdepressiv
- Bronchodilatatorisch
- Psychotomimetisch/
Delirogen
- Hypertonie, Herzfrequenzerhöhung
- Hypersalivation
- Übelkeit, selten Erbrechen
- Schwindel, Sehstörungen
- Erhöht Augeninnen-, Hirndruck
- Angstreaktionen/Alpträume/
Bad Trips

Ketamin: Dissoziative Anästhesie

- Starke Analgesie
- Amnesie
- Bewegungslosigkeit
- Weitgehende Erhaltung der Reflexe
- Bewusstseinsverschiebung (Gefühl der Umgebung zu entrücken)
- Bewusstsein quantitativ höchstens bis zur Sedierung getrübt



Ketamin als Antidepressivum

- Seit 15 Jahren zunehmende Rolle in der Psychiatrie
- Studien in Tiermodellen und bei unipolaren sowie bipolaren Patienten mit einer therapieresistenten Depression
- Meistens i.v. oder intranasale Verabreichung in subanästhetischer Dosierung
 - 0,2 - 0,5 mg/kg KG i.v.
 - bis zu 84 mg tgl. intranasal

Krystal et al, 2013, *Biol Psychiatry* 73: 1133-1141; aan het Rot et al, 2010; Berman et al, 2000; Ghasemi et al, 2014; Lapidus et al, 2014; Larkin & Beautrais, 2011; Mathew et al, 2010; Murrough et al, 2013; Price et al, 2009; Sos et al, 2013; Thakurta et al, 2012; Zarate et al, 2006. Zarate et al. *Biol Psych* 2012; Diazgranados et al, 2010; Rybakowski et al, 2013

Ketamin i.v. als Antidepressivum

- Rasch einsetzende und meistens robuste antidepressive Wirkung
- Hohe Response-Raten (bis zu 88% während der ersten 24h)
- Gute antisuizidale Wirksamkeit (auch bei PTSD, F60.3)
- Begrenzte Wirkdauer (Stunden bis max. 7-14 Tage)
- Hohe Rückfallrate (bis zu 90% während der ersten 2 Wochen)
- Wiederholte Gabe notwendig (bis zu 3 x wöchentlich)

Zarate et al. Biol Psych 2012; Murrough et al. Biol Psychiatry. 2013 Aug 15;74(4):250-6; Lapidus et al. Biol Psychiatry 2014; Coyle & Laws, 2015; Price et al, 2009; Murrough et al, 2015; Caddy et al, 2015.

Ketamin i.v. als Antidepressivum

- Bessere Response-Raten bei
 - Unipolarer vs. Bipolarer Depression?
 - Männern?
 - Höherem BMI?
 - Negativer Anamnese bzgl. Suizidalität?
 - Positiver Alkohol-Familienanamnese bei Verwandten 1. Grades?
 - Höherer Vitamin B12 Konzentration?
 - Intravenöser vs. intranasaler Verabreichung?
 - Response nach 1. Verabreichung?

Niciu et al. J Clin Psych 2014; Fond et al. J Clin Psych 2014; Permoda-Osip et al, 2014; Coyle & Laws, 2015; Luckenbaugh et al, 2012; Murrough et al, 2013.

Ketamin i.v. als Antidepressivum

- Aufgrund der dissoziativen Symptome Verblindung schwierig
 - Expectancy Bias bei Ratings?
- Größere Effekte im Vergleich zum Placebo
- Größere Effekte auch im Vergleich mit aktiven Kontrollen
 - Benzodiazepine (Midazolam)
 - EKT

Ghasemi et al, 2014; Murrough et al, 2013.

Ketamin i.v.: Praktische Anwendung

- Off-label Treatment mit gutem Sicherheitsprofil
- Einverständniserklärung!



UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE
Leitung: O.Univ.-Prof. Dr.h.c.mult Dr.med. Siegfried Kasper



2 von 2

Einverständniserklärung

S-Ketamin bei therapieresistenter Depression

Aufklärung zur Behandlung mit Ketamin bei therapieresistenter Depression

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie wurden zur stationären Behandlung einer seelischen Erkrankung an unserer Klinik aufgenommen. Die Mehrzahl dieser Erkrankungen ist medikamentös und psychotherapeutisch gut und erfolgreich zu behandeln. Ein Teil der Patientinnen und Patienten spricht auf die Therapie jedoch nicht ausreichend an, sodass andere Behandlungsformen in Betracht gezogen werden müssen.

Im Rahmen erster wissenschaftlicher Untersuchungen konnte eine antidepressive Wirkung des Narkosemittels Ketamin nachgewiesen werden. Ketamin wird häufig für intravenöse Kurzzeitharkosen verwendet.

In mehreren kontrollierten Studien bei therapieresistenten depressiven Patienten konnte eine antidepressive Wirkung von Ketamin nach einmaliger Verabreichung nachgewiesen werden. Während des Infusionszeitraumes, entsprechend der psychotropen Wirkung von Ketamin, wurden in diesen Studien vorübergehende leicht- bis mäßiggradige Entfremdungserlebnisse oder ein traumähnlicher Zustand beschrieben, die keiner weiteren Intervention bedurften. Vorübergehende Nebenwirkungen in Form von Abfall oder Anstieg des Blutdruckes, Verlangsamung oder Beschleunigung des Herzschlages, sowie Abfall des Blut-Sauerstoffgehaltes während der Infusion von Ketamin bedurften ebenso keiner weiteren Intervention.

Herzfrequenz, sowie Abfall der Sauerstoffsättigung. Gelegentlich Übelkeit, Erbrechen, vermehrter Speichelfluss, Sehstörungen, Schwindel und Unruhe. Selten Hautrötung, in Einzelfällen allergischen Reaktionen. Es können Schmerzen und Hautrötungen an der Injektionsstelle auftreten.

Die Ketamin-Dosis, die Sie erhalten werden, richtet sich unter anderem nach dem Körpergewicht (S-Ketamin: ca. 0,25 bis 0,50 mg/kg Körpergewicht). Das entspricht meist einer Dosis von 25-50 mg, die in einer Kurzinfusion über eine Vene verabreicht wird. Die Behandlung dauert jeweils ca. 50 Minuten. In dieser Zeit werden Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung mit Hilfe eines Monitors überwacht.

Unter Abwägung von Nutzen und Risiko wurde Ihnen eine Behandlung mit Ketamin vorgeschlagen. Ketamin ist allerdings derzeit in Österreich zur Behandlung von Depressionen noch **nicht zugelassen** (so genannter „off-label use“), so dass die Behandlung im Rahmen eines therapeutischen Heilversuches erfolgt.

Einverständniserklärung:

Über den geplanten Heilversuch wurde ich von Frau Dr. / Herrn Dr. _____ in einem Aufklärungsgespräch ausführlich aufgeklärt, ebenso über die Ziele, die Dauer, den Ablauf, den Nutzen sowie sämtliche Risiken und Nebenwirkungen des Heilversuches. Eine Kopie der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Wien, _____
(Datum, Unterschrift behandelnde Ärztin / Arzt)

Ich erkläre mich bereit, an dem oben genannten therapeutischen Heilversuch teilzunehmen. Ich wurde über die Therapie und den Therapieablauf unterrichtet und hatte ausreichend Gelegenheit, Unklarheiten und Fragen mit meiner behandelnden Ärztin / meinem behandelndem Arzt zu besprechen.

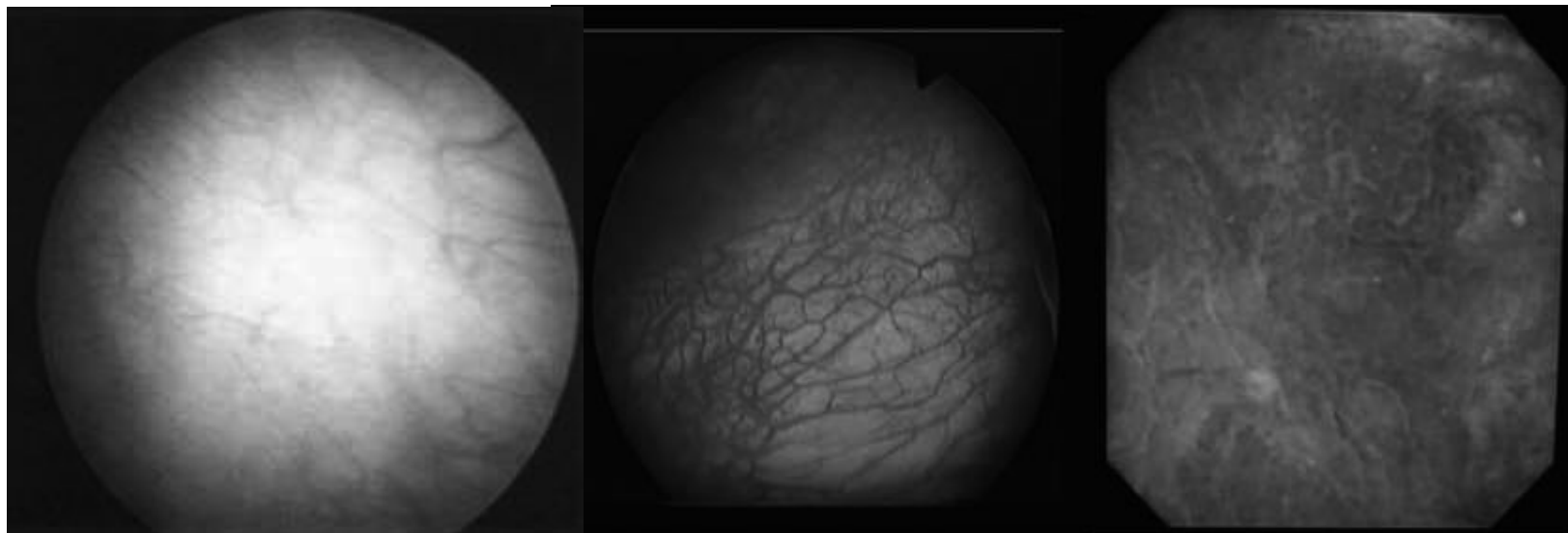
Ketamin-assoziierte ulcerative Cystitis

Cystoscopischer Befund bei einem langjährigen täglichen Ketamin-Missbrauch: Entzündungszeichen und Neo-Vaskularisation

Gesund

4 Jahre

7 Jahre



Kohrs R, Durieux ME (1998) Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 87: 1186-1193;
Middela S, Pearce I (2011) Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *International journal of clinical practice* 65: 27-30;
Jhang et al; 2015; Wan et al, 2015.

Anwendungsempfehlungen für Ketamin i.v.

INTERNATIONAL JOURNAL OF PSYCHIATRY IN CLINICAL PRACTICE, 2017
VOL. 21, NO. 1, 2–12
<http://dx.doi.org/10.1080/13651501.2016.1254802>



REVIEW ARTICLE

Administration of ketamine for unipolar and bipolar depression

Christoph Kraus^a, Ulrich Rabl^a, Thomas Vanicek^a, Laura Carlberg^a, Ana Weidenauer^a, Marie Spies^a, Lucie Bartova^a, Gregor Gryglewski^a, Konstantinos Papageorgiou^a, Rupert Lanzenberger^a, Matthäus Willeit^a, Dietmar Winkler^a, Janusz K. Rybakowski^b and Siegfried Kasper^a

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ^bDepartment of Adult Psychiatry, Poznan University of Medical Sciences, Poznan, Poland

ABSTRACT

Objective: Clinical trials demonstrated that ketamine exhibits rapid antidepressant efficacy when administered in subanaesthetic dosages. We reviewed currently available literature investigating efficacy, response rates and safety profile.

Methods: Twelve studies investigating unipolar, seven on bipolar depression were included after search in medline, scopus and web of science.

Results: Randomized, placebo-controlled or open-label trials reported antidepressant response rates after 24 h on primary outcome measures at 61%. The average reduction of Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) was 10.9 points, Beck Depression Inventory (BDI) 15.7 points and Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) 20.8 points. Ketamine was always superior to placebo. Most common side effects were dizziness, blurred vision, restlessness, nausea/vomiting and headache, which were all reversible. Relapse rates ranged between 60% and 92%. To provide best practice-based information to patients, a consent-form for application and modification in local language is included.

Conclusions: Ketamine constitutes a novel, rapid and efficacious treatment option for patients suffering from treatment resistant depression and exhibits rapid and significant anti-suicidal effects. New administration routes might serve as alternative to intravenous regimes for potential usage in outpatient settings. However, long-term side effects are not known and short duration of antidepressant response need ways to prolong ketamine's efficacy.

ARTICLE HISTORY

Received 16 March 2016
Revised 6 October 2016
Accepted 24 October 2016

KEYWORDS

Ketamine; depression; rapid antidepressant; glutamate; NMDA-receptor

Lichttherapie mit einer Lichtlampe

- **1 x tägliche Behandlung** in den dunklen Monaten
 - Meistens **Oktober - Februar**
- **Morgendliche** Behandlung für **mindestens 30 min tgl.**
- Im Sitzen, **Abstand zur Lichtlampe etwa 60-80 cm**
- Patient:innen instruieren, in **Richtung Lichtlampe zu sehen**
- **10 000 lux**

Lichttherapie mit einer Lichtlampe



Slide courtesy: Prof. Siegfried Kasper (adapted)

Lichttherapie mit einer Lichtlampe



Slide courtesy: Prof. Siegfried Kasper (adapted)

Lichttherapie mit einer Lichtlampe

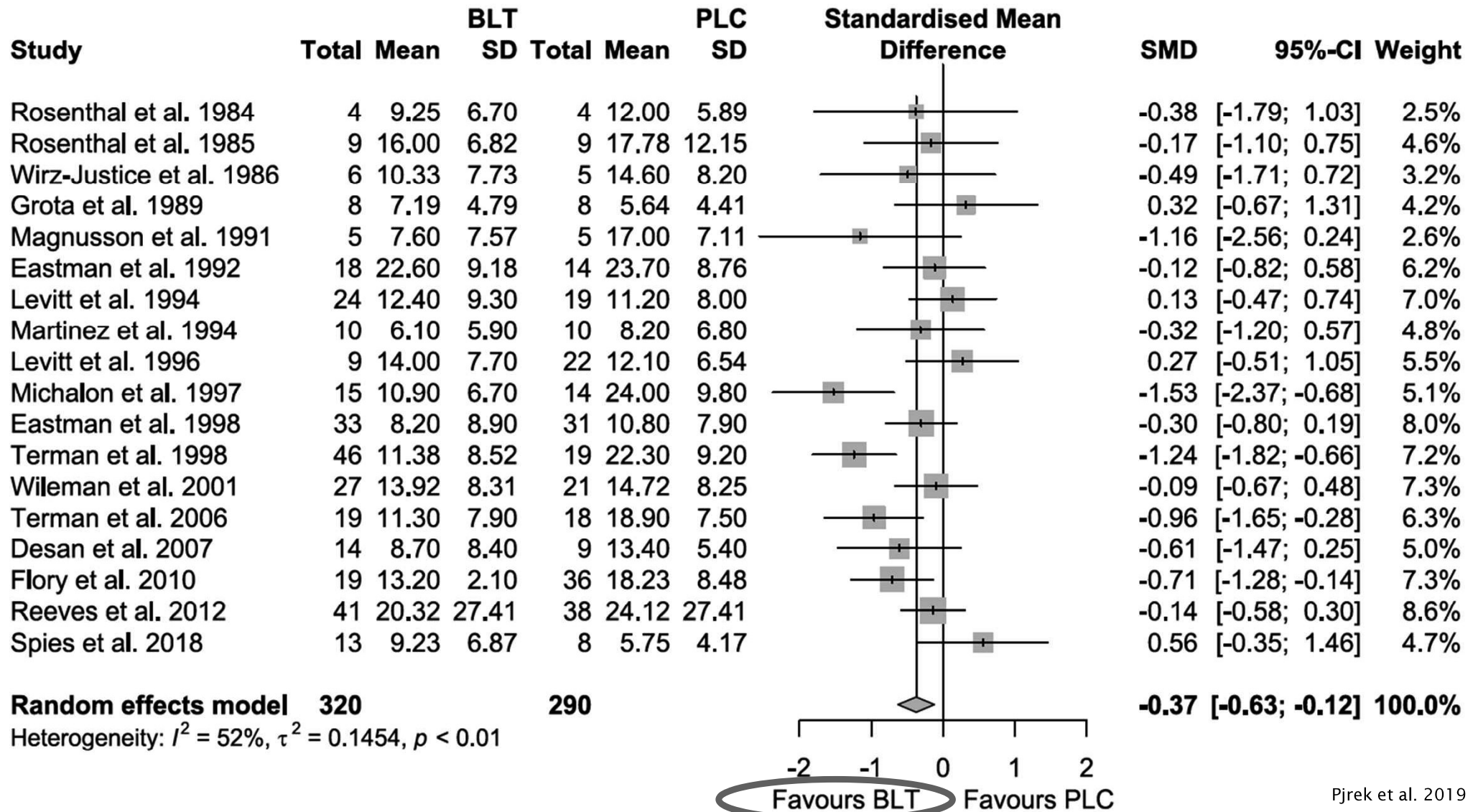
- Viele Patient:innen zeigen ein **erstes Ansprechen innerhalb von 4-6 Tagen.**
- Einige sprechen erst nach mindestens 4 Wochen an.
- Nach **Absetzen der Lichttherapie** kann es zu einem raschen Rückfall kommen.

Wirksamkeit der Lichttherapie ?

Wirksamkeit der Lichttherapie ?

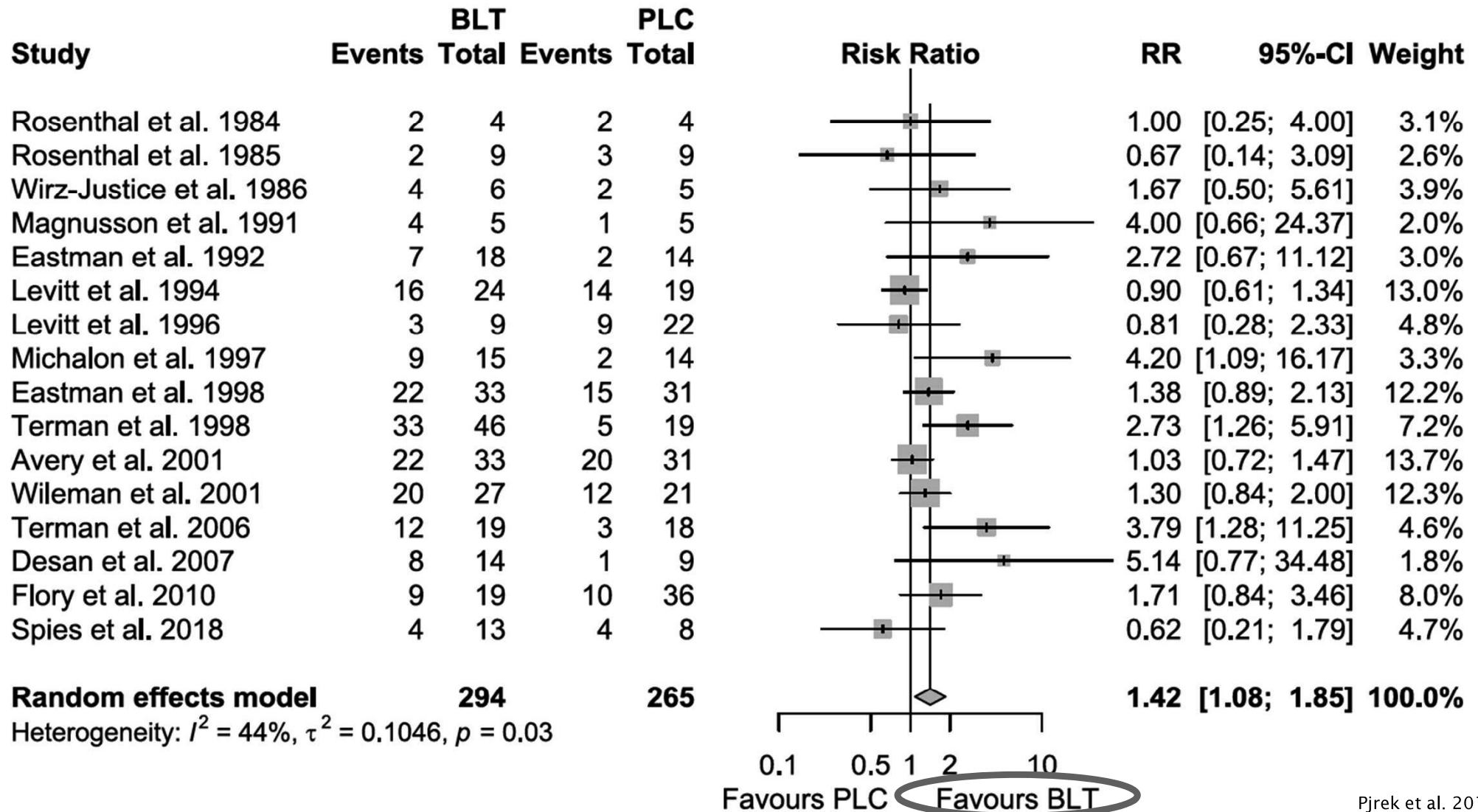


Wirksamkeit der Lichttherapie (Depressionsskalen)



Pjrek et al. 2019

Wirksamkeit der Lichttherapie (Ansprechraten)



Pjrek et al. 2019



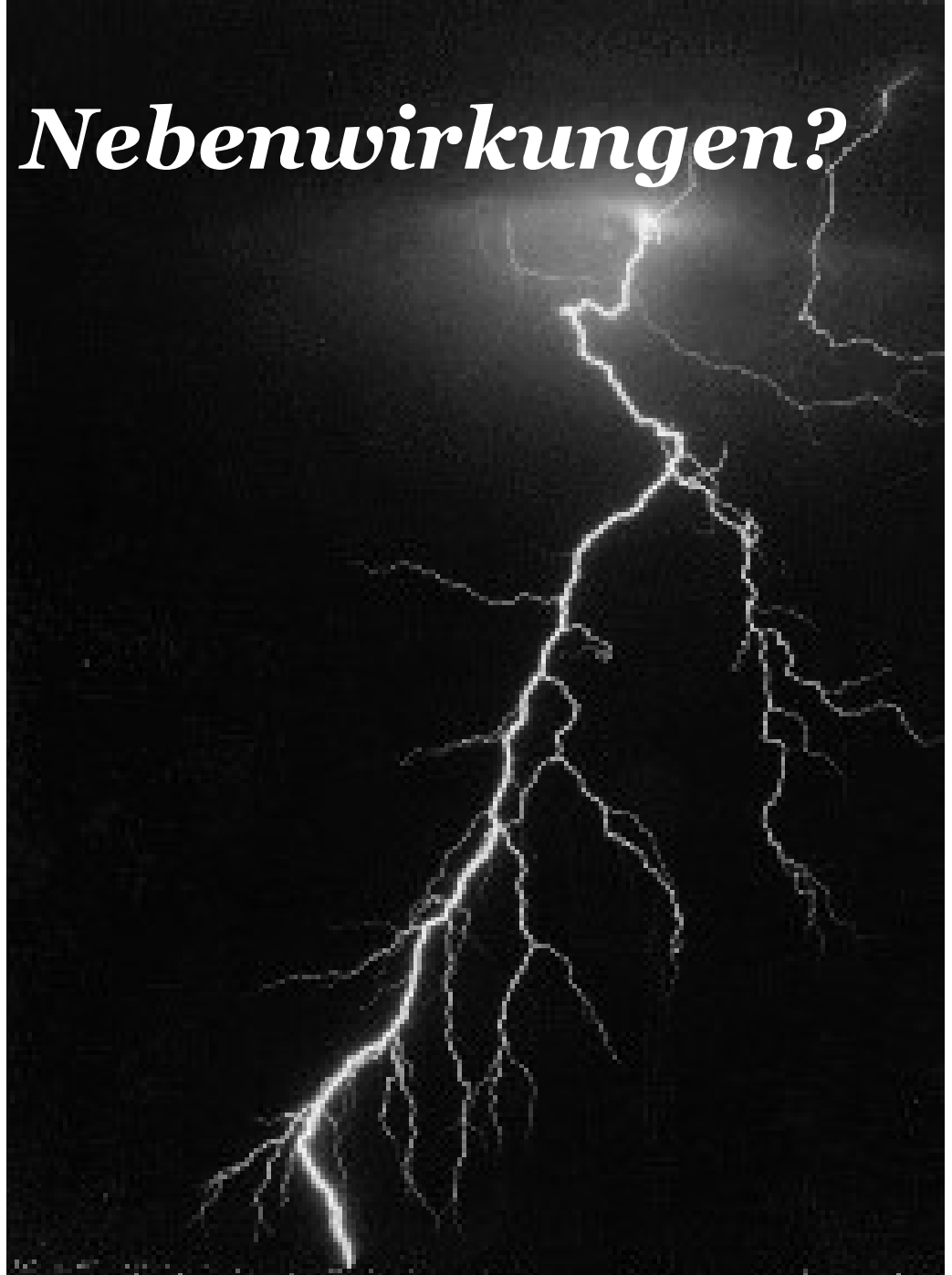
***SAD Ambulanz
an der Univ. Klinik
für Psychiatrie und
Psychotherapie
MUW
AKH Wien***

 **+43 (1) 40 400 35470**



Hat Lichttherapie Nebenwirkungen?

- **Häufig:**
 - Kopfschmerzen
 - Augenüberlastung
 - Irritabilität
 - Schlafstörung
- **Selten:**
 - Hypomanie
 - Menstruationsbeschwerden
 - Suizidalität



Slide courtesy: Prof. Dietmar Winkler (adapted)

Prädiktoren für das Ansprechen auf Lichttherapie

- Vorhandensein atypischer Symptome, vor allem:
 - **Hyperphagie**
 - **Hypersomnie**
 - **Kohlenhydrateisshunger**
- Jüngerer Alter
- Komorbidität mit Persönlichkeitsstörung ist ein negativer Prädiktor.

Oren 1992, Terman 1996, Levitt 1993, Reichborn-Kjennerud 1996.



Wachtherapie (Schlafentzug)



Wachtherapie

- Wachtherapie wirkt bei unterschiedlichsten depressiven Syndromen:

- **Unipolare Depression**
- **Bipolare Depression**
- **Schizodepressive Störung**
- **Depression bei Schizophrenie**



- Bei älteren Menschen und Kindern, Depression bei M. Parkinson, Schwangerschaftsdepression, postpartaler Depression, prämenstrueller dysphorischer Störung.

Wachtherapie

1. Totaler Schlafentzug
2. Partieller Schlafentzug
3. Schlafphasen-Vorverlagerung



Cave:

Nach wieder „krankhaft“ durchschlafener Nacht lässt der Effekt anfangs häufig nach → daher ist die Wachtherapie **immer eine Serienbehandlung (z. B. 2x wöchentlich)**, wodurch Stabilität eintritt.

Wachtherapie kann bei bipolaren PatientInnen potentiell den Wechsel in eine Manie provozieren (manic switch)

Ansprechen auf die Wachtherapie

Positive Prädiktoren

- „Melancholischer“ Subtyp
- Bipolare Störung
- Tagesschwankungen mit Morgenpessimismus
- Variabilität der Stimmung

Kein Einfluss

- Alter, Geschlecht
- Schweregrad, Dauer, Anzahl der Episoden
- Vorbehandlungen
- Erwartungshaltung der PatientInnen

Slide courtesy: Prof. Nicole Praschak-Rieder (adapted)

60 Years of Combining Tranylcypromine: A Systematic Review of Available Evidence

60 Years of Combining Tranylcypromine: A Systematic Review of Available Evidence



Wagner E, Seemüller F, Hasan A. 60 Years of Combining Tranylcypromine: A Systematic Review of Available Evidence. *J Clin Psychopharmacol.* 2022 Jan-Feb 01;42(1):51-70. doi: 10.1097/JCP.0000000000001498. PMID: 34928561.

Abstract

Background: Tranylcypromine is the only irreversible monoamine oxidase inhibitor that is approved in the United States and in Europe for the management of treatment-resistant major depressive disorder. Comprehensive data in the literature regarding the efficacy and tolerability of tranylcypromine (TCP) combination strategies have not been systematically investigated yet.

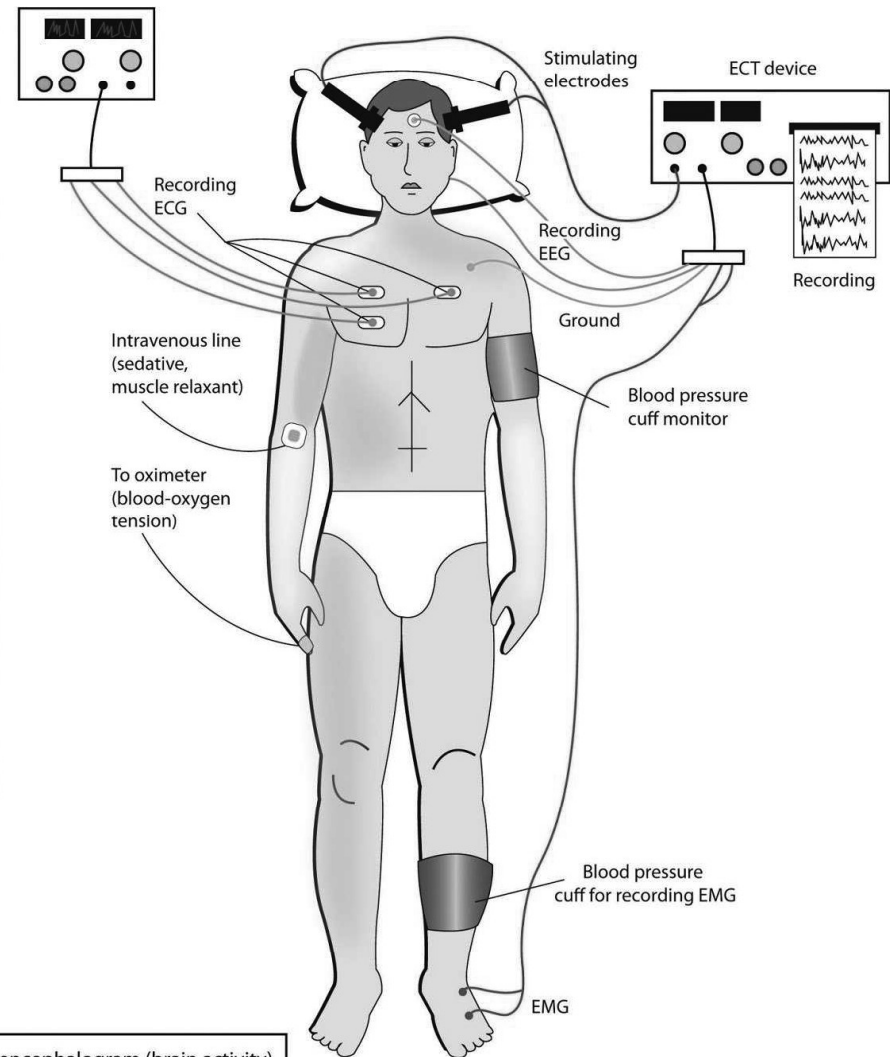
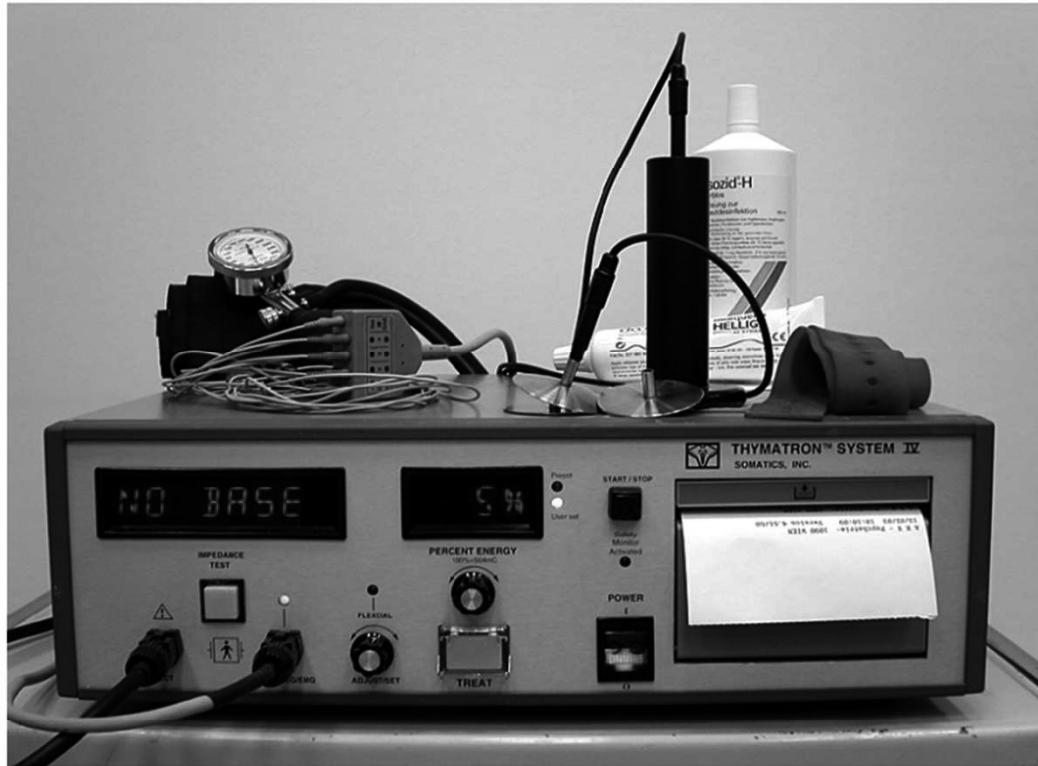
Methods: We conducted a systematic review of available literature based on the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Study types considered eligible for inclusion were studies that reported information on efficacy and/or tolerability/adverse effects of pharmacological TCP add-on or coadministration strategies among people with psychiatric disorders.

Results: Ninety-six articles were included in qualitative analyses. A relevant body of evidence shows that TCP combined with first- and second-generation antipsychotics seems relatively safe and might have beneficial effects in some patients with depressive disorders, although caution is needed with some second-generation antipsychotics that have proserotonergic activity. Although evidence is not entirely consistent, amitriptyline as add-on agent might be efficacious and associated with a low rate of severe adverse events. Although available data from case reports are scarce, certain other agents, such as trazodone, but also lithium, seem to have a good risk-benefit profile with regard to TCP that should be further investigated in the context of high-quality studies.

Conclusions: Any combination of a psychotropic with TCP should be preceded by an evaluation of drug-to-drug interaction and an informed consent process and followed by close monitoring. Before any combination strategy, doctors should reevaluate factors of pseudo-treatment resistance, such as rapid-metabolizing status, noncompliance, trauma, alternative diagnosis, or drug abuse.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)



EEG, electroencephalogram (brain activity)
 ECG, electrocardiogram (heart rate)
 EMG, electromyogram (muscle activity)

Slide courtesy: Priv.Doz. DDr. Thomas Vanicek (adapted)

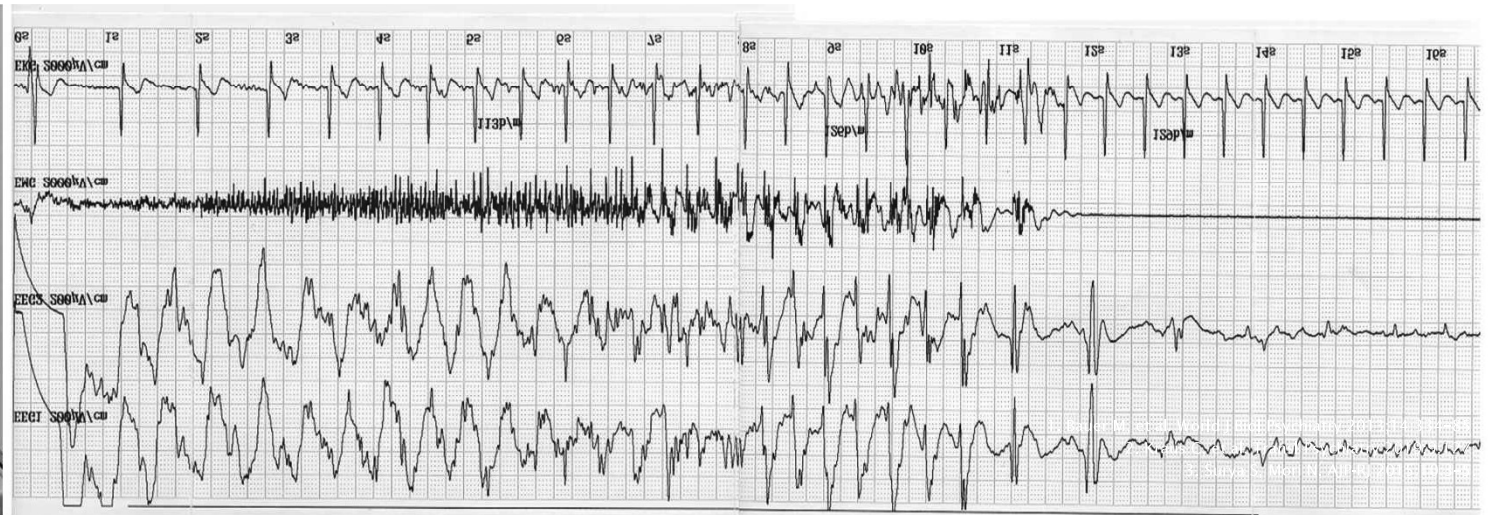
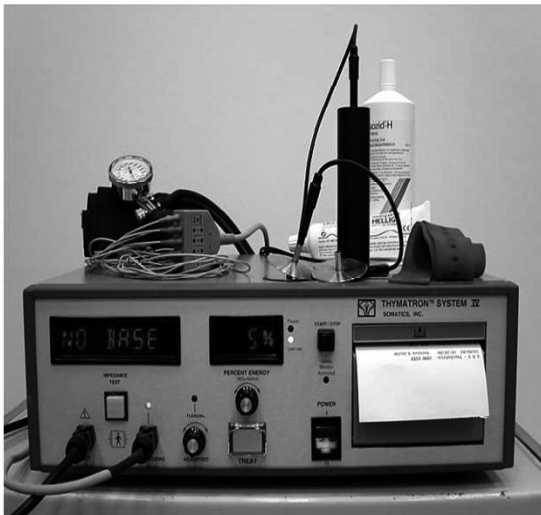
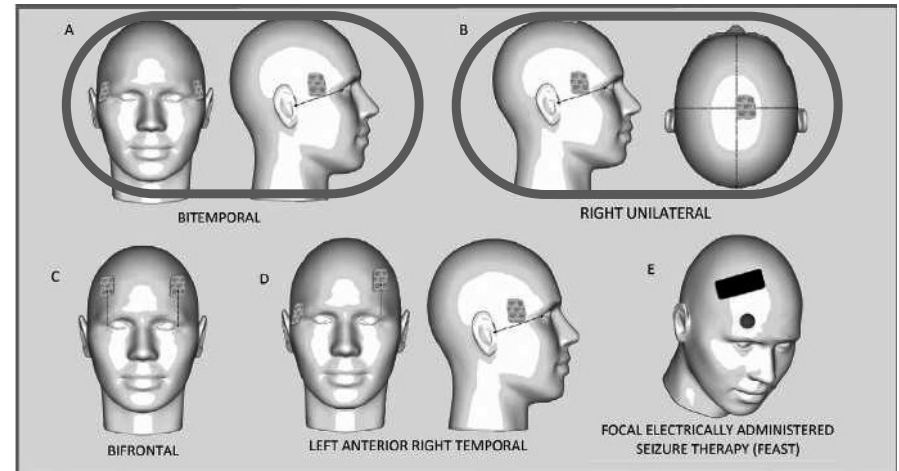


Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

= First-line Therapie:

- Schwere depressive Episode
- Depression mit Suizidalität
- Depression mit psychotischen Symptomen
- Depression mit katatonen Symptomen
- “gold standard” für TRD

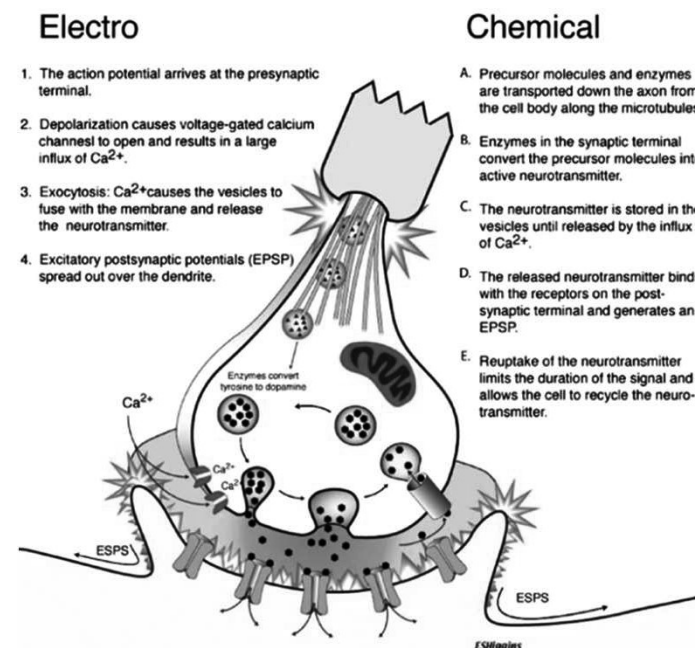
Elektrodenplatzierung



Slide courtesy: Priv.Doz. DDr. Thomas Vanicek (adapted)

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

- Die antidepressive und antipsychotische Wirkweise der EKT wird derzeit u. a. durch
 - eine Veränderung verschiedener Neurotransmittersysteme
 - bzw. durch eine Zunahme neurotropher Faktoren erklärt.



Slide courtesy: Priv.Doiz. DDr. Thomas Vanicek (adapted)

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

- Die **Ansprechraten** reichen bei MDD bis zu **80%**, bei einer TRD bis zu **60%**.
- **EKT-Serie** (8-12 Behandlungen 2-3 x Woche)
- Bei Therapieansprechen ist ggf. eine **EKT-Erhaltungstherapie** (**langfristig 1 EKT im Monat**) notwendig, um die erzielte klinische Verbesserung aufrechtzuerhalten.
- Anwendung auch im **hohem Alter**, in der **Schwangerschaft**, bei Herzschrittmacher, Osteoporose, Glaukom, und Epilepsie!

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)

- **Potentielle Nebenwirkungen:**
 - temporäre postiktale Verwirrtheit,
 - reversible antero-und retrograde amnestische Störungen,
 - Kopfschmerzen,
 - Übelkeit,
 - Switch in manische Symptomatik,
 - Zahnschädigung durch direkte Depolarisation der temporalen Muskulatur,
 - kardiovaskuläre NW (Cave: arterieller Hypertonus)

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)



@EPA Congress 2018

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

- Seit 1993 wird TMS als ein **nicht invasives Stimulationsverfahren** in der Behandlung der **TRD** eingesetzt, **seit 2008 FDA Zulassung**.
- **Bei wachen Patient:innen** wird eine Magnetspule direkt über den zu stimulierenden kortikalen Bereichen platziert.
- Mittels eines **repetitiv induzierten Stromimpulses**
 - wird die **neuronale Aktivität dieser kortikalen Areale** (v. A. im präfrontalen Kortex) verändert,
 - wodurch die **tiefer liegenden Strukturen** (v. A. limbisches System) **beeinflusst werden**
 - und die **Reduktion der depressiven Symptomatik** erreicht wird.

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement.
Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

Transkranielle Magnetstimulation (TMS)

- **Responseraten ca. 30% und Remissionsraten ca. 20%.**
- **Die EKT ist der TMS in Bezug auf die Ansprechraten überlegen.**
- **Ev. Nebenwirkungen:** Kopfschmerzen, selten epileptische Anfälle
- **Bei guter Response bzw. erneutem Rückfall**
kann eine **Erhaltungs-TMS** erwogen werden.

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement.
Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021

Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

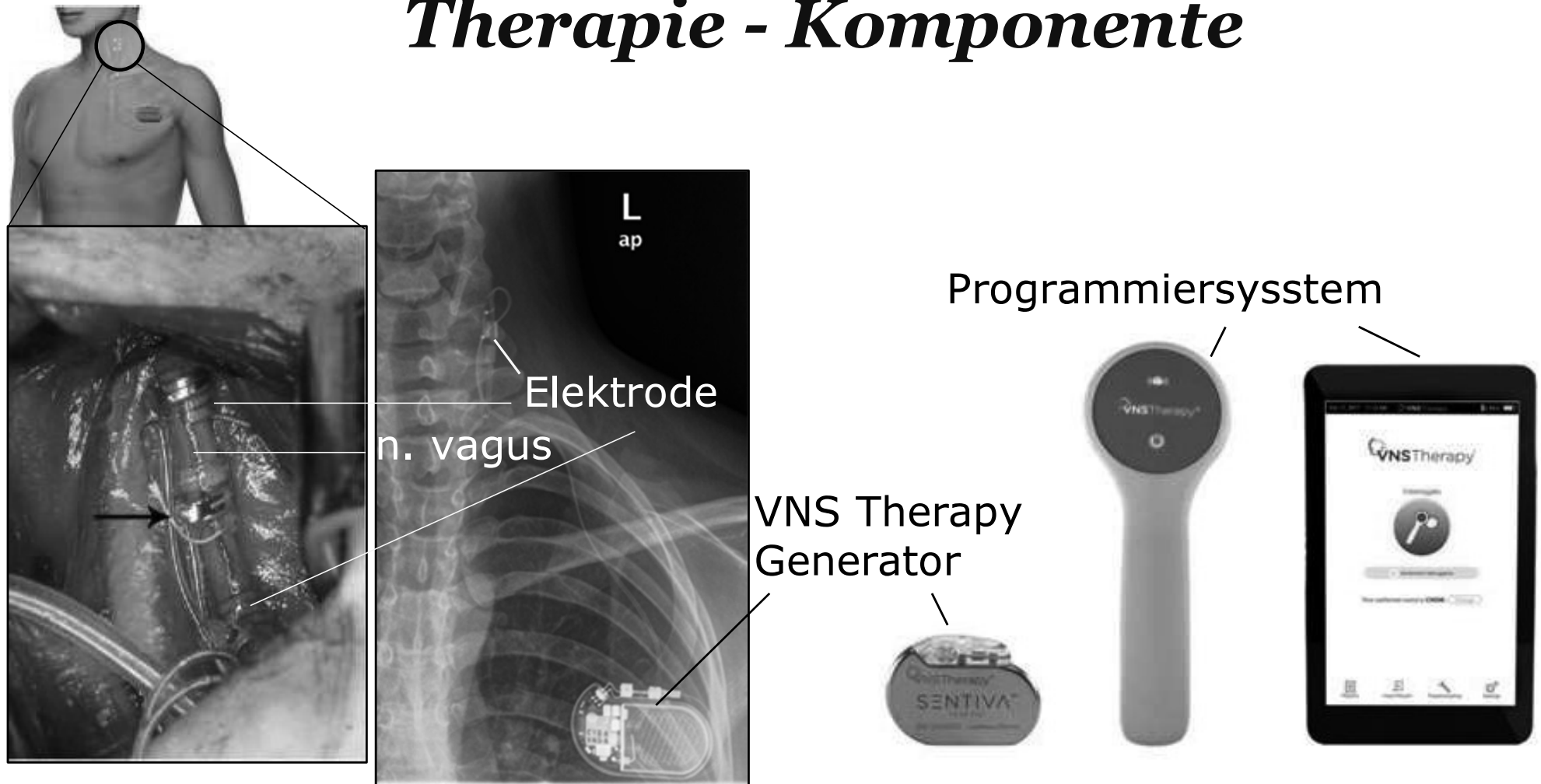
Vagus-Nerv-Stimulation (VNS)

- Anfangs zur Behandlung bestimmter Epilepsieformen entwickelt (90er Jahre).
- **Zugelassen für TRD und therapieresistente Epilepsie.**
- Nervus vagus sendet autonome elektrische Signale über das Mittelhirn zum limbischen System und zu kortikalen Gebieten.



Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. *Jatros Neurologie & Psychiatrie*

Vagus-Nerv-Stimulation (VNS): Therapie - Komponente



OP-Dauer ca. 60-120 min in Vollnarkose, mind. 3 Tage stationär

Slide courtesy: Ap.Prof. Priv.Doz. DDr. Christoph Kraus (adapted)

Phase 1 – Monotherapie/Dosiseskalation

- Wiederaufnahmehemmer (SERT, NET, DAT) – z.B. Escitalopram, Sertralin, Bupropion
- Rezeptorantagonist (α -2, 5-HT₂, 5-HT₃) – Mirtazapin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT und NET), Rezeptorantagonist (5-HT₂) – Amitriptylin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), partieller Agonist (5-HT_{1A}), Rezeptorantagonist (5-HT₃) – Vortioxetin
- Wiederaufnahmehemmer (SERT), Rezeptoragonist (5-HT_{1A}), Rezeptorantagonist (5-HT₂) – Trazodon
- Rezeptorantagonist (5-HT₂ und D₂) – Trimipramin
- Rezeptoragonist (MT₁, MT₂), Rezeptorantagonist (5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}) – Agomelatin

Phase 2 – Augmentation/Switch

- Augmentation
 - Rezeptorantagonist (D₂, 5-HT₂) – Quetiapin, Olanzapin
 - partieller Agonist (D₂, 5-HT_{1A}) – 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

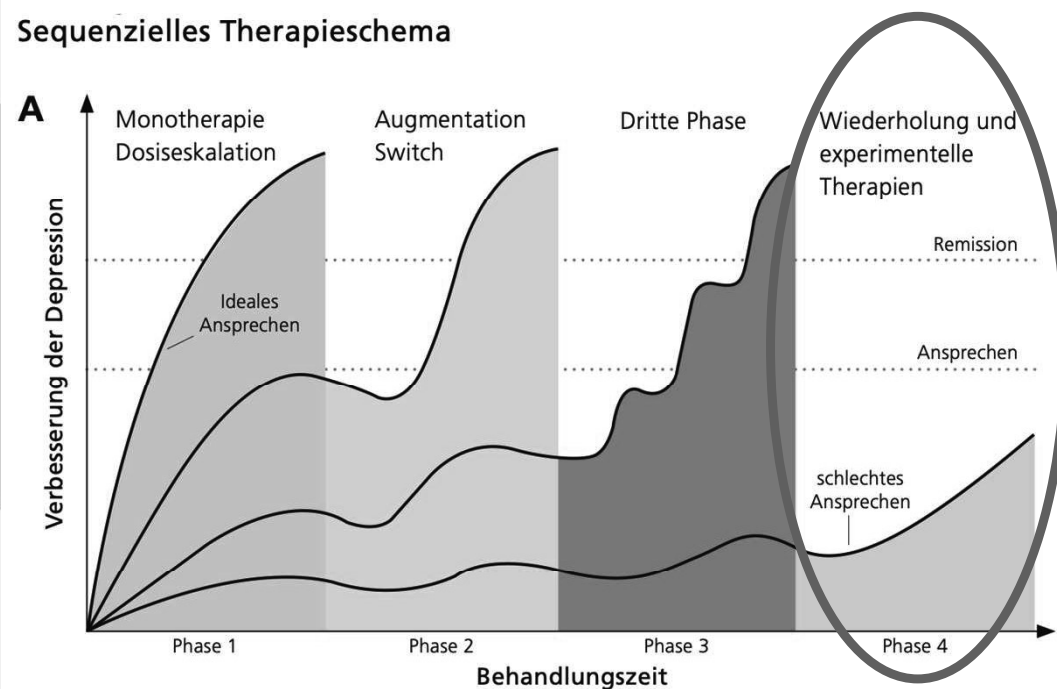
Phase 4 – Wiederholung und experimentelle Therapien

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

Therapiealgorithmus bei der Depression:

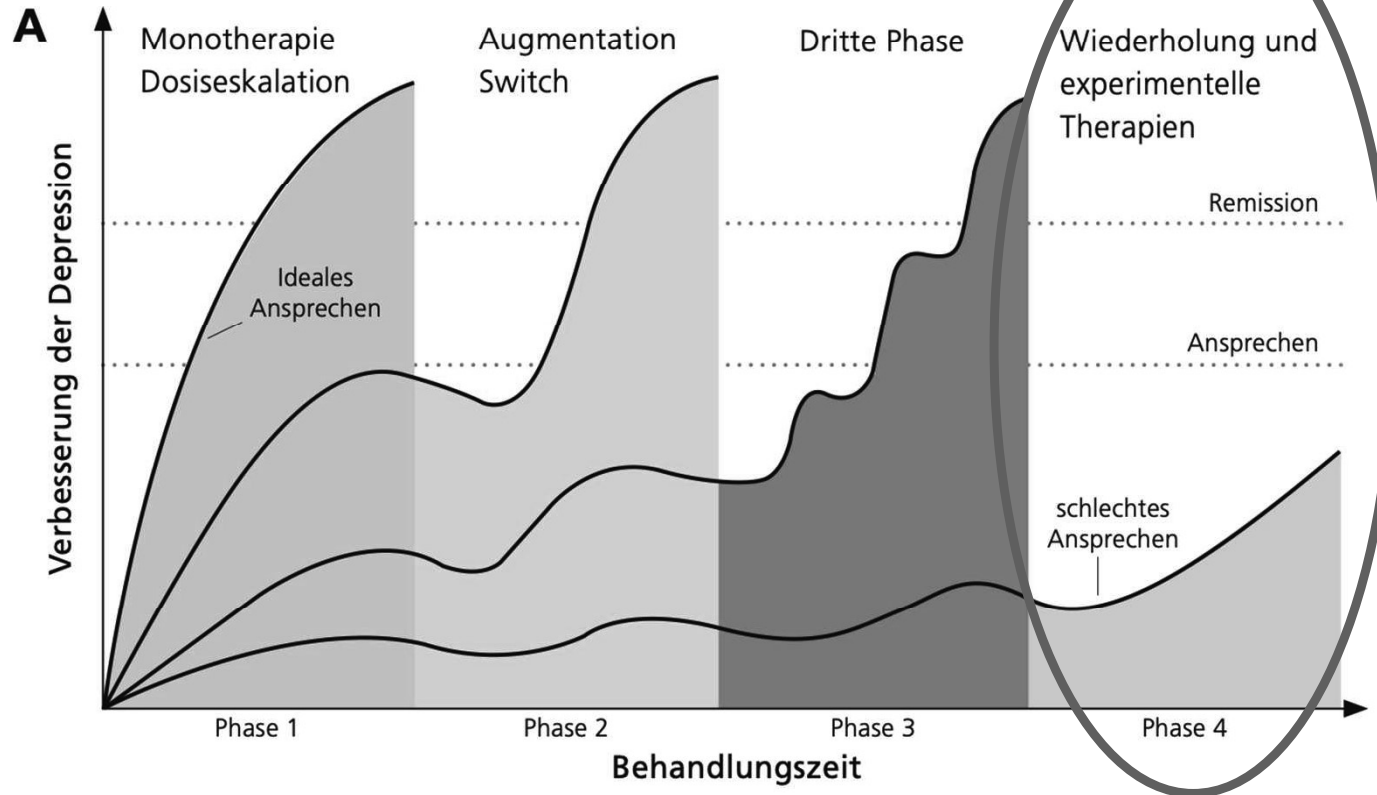
Phase 4

Sequenzielles Therapieschema



Kraus et al. Translational Psychiatry (2019) 9:127

Sequenzielles Therapieschema



Therapiealgorithmus bei der Depression: Phase 4

- Phase 4 – Wiederholung und experimentelle Therapien**
- Wiederholung von vorhergehenden Therapien
 - experimentelle Therapiemethoden (DBS)
 - Augmentation (Buprenorphin)
 - klinische Studien an spezialisierten Zentren

Kraus et al. *Translational Psychiatry* (2019) 9:127
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0603-3> Translational Psychiatry

REVIEW ARTICLE · INVITED Open Access

Prognosis and improved outcomes in major depression: a review

Christoph Kraus^{1,2}, Bashim Kadriu³, Rupert Lanzenberger⁴, Carlos A. Zarate Jr⁵ and Siegfried Kasper⁶

Abstract
 Treatment outcomes for major depressive disorder (MDD) need to be improved. Presently, no clinically relevant tools have been established for stratifying subgroups or predicting outcomes. This literature review sought to investigate factors closely linked to outcome and summarize 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 improvement is associated with response and remission, while comorbidities prolong course of illness. Potential biomarkers have been explored, including hippocampal volumes, neuronal activity of the anterior cingulate cortex, and levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and central and peripheral inflammatory markers (e.g., translocator protein (TSPO), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor alpha (TNFα)). However, their integration into routine clinical care has not yet been fully elucidated, and more research is needed in this regard. Genetic findings suggest that testing for CYP450 isoenzyme activity may improve treatment outcomes. Strategies such as managing risk factors, improving clinical trial methodology, and designing 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 chronically ill patients. Well-established treatments such as electroconvulsive therapy (ECT) are clinically relevant for treatment-resistant populations, and novel transcranial stimulation methods such as theta-burst stimulation (TBS) and magnetic seizure therapy (MST) have shown promising results. Novel rapid-acting antidepressants, such as ketamine, may also constitute a paradigm shift in treatment optimization for MDD.



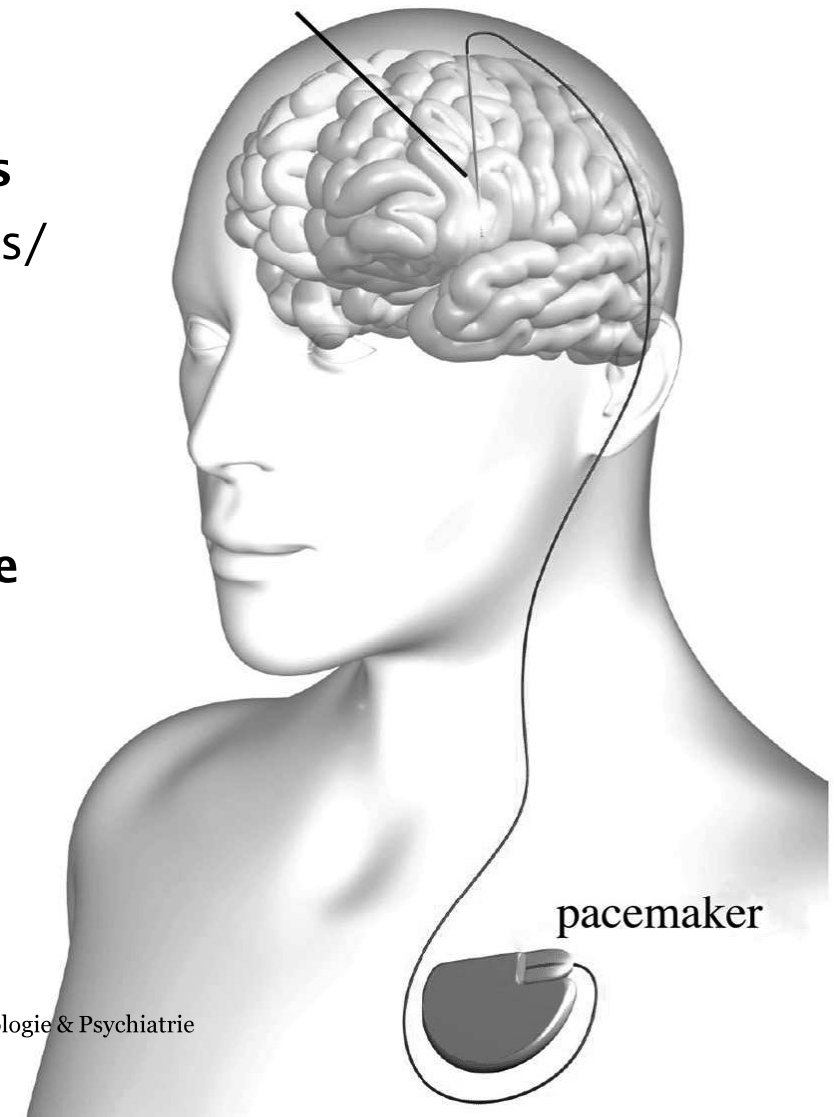
Kraus et al. *Translational Psychiatry* (2019) 9:127

Deep Brain Stimulation (DBS) *= Tiefe Hirnstimulation*

Deep Brain Stimulation (DBS) *= Tiefe Hirnstimulation*

- In einem **neurochirurgischen Eingriff** werden **bilateral Elektroden in die Zielregion des Gehirns** (subgenuales Gyrus cinguli oder Nucleus accumbens/ventrales Striatum/Capsula interna) **implantiert**.
- Ein **Neurostimulator, platziert in einer Hauttasche unterhalb des Schlüsselbeins**, stimuliert über **4 Stimulationkontakte die implantierten Elektroden kontinuierlich in der Zielregion**.

electrode



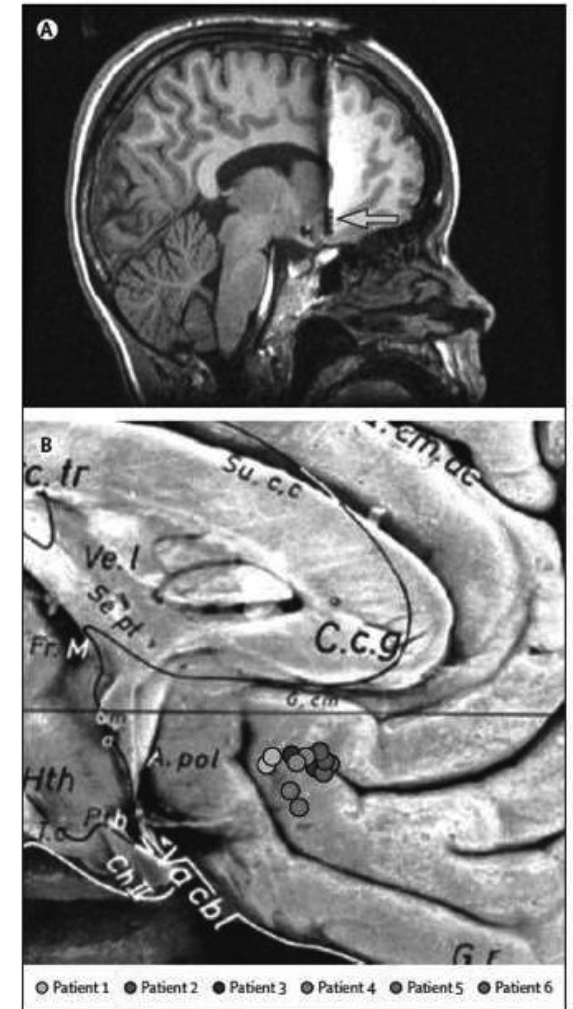
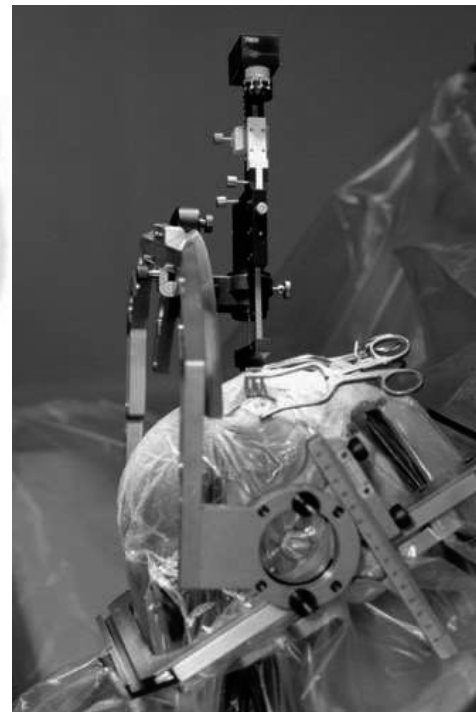
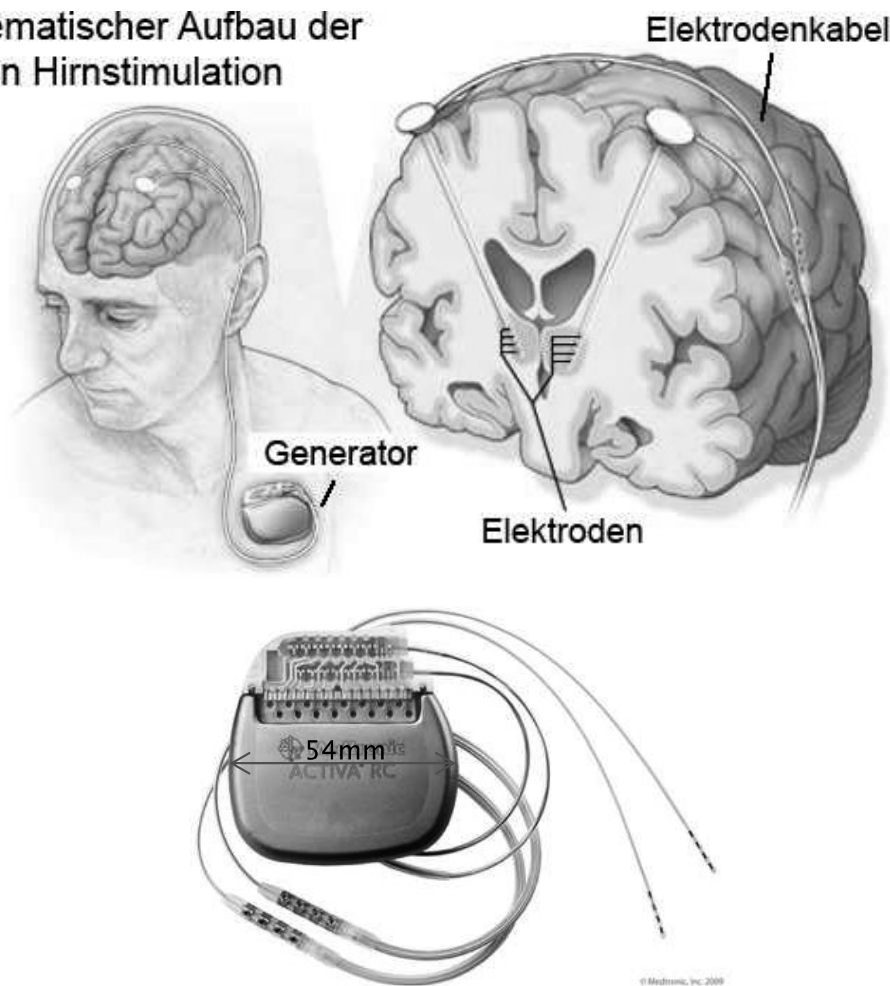
pacemaker

Hitti FL et al. (2020) Deep Brain Stimulation Is Effective for Treatment-Resistant Depression: A Meta-Analysis and Meta-Regression. J Clin Med. 2020 Aug 30;9(9).

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Deep Brain Stimulation (DBS) = Tiefe Hirnstimulation

Schematischer Aufbau der
Tiefen Hirnstimulation



Slide courtesy: Ap.Prof. Priv.Do. DDr. Christoph Kraus (adapted)

Conclusio

- **Die fachärztlich-psychiatrische Untersuchung stellt ein zentrales Element bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen dar und ermöglicht**

Conclusio

- **Die fachärztlich-psychiatrische Untersuchung stellt ein zentrales Element bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen dar und ermöglicht**
 - **eine frühzeitige und korrekte diagnostische Zuordnung,**

Conclusio

- **Die fachärztlich-psychiatrische Untersuchung stellt ein zentrales Element bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen dar und ermöglicht**
 - **eine frühzeitige und korrekte diagnostische Zuordnung,**
 - **optimale Behandlung.**

Conclusio

- **Die fachärztlich-psychiatrische Untersuchung** stellt ein **zentrales Element bei der Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen** dar und ermöglicht
 - **eine frühzeitige und korrekte diagnostische Zuordnung,**
 - **optimale Behandlung.**
- **Psychoedukation** und eine **tragfähige Arzt-Patient:innen-Beziehung** wirken sich signifikant auf die Aufrechterhaltung der **Therapieadhärenz** und auf den **Therapieerfolg** aus.

Conclusio

Conclusio

- **Ähnlich wie in der Behandlung sonstiger medizinischer Erkrankungen, wie z.B. der arteriellen Hypertonie, ist in der Behandlung der Depression meistens eine medikamentöse Basistherapie unentbehrlich.**

Conclusio

- Ähnlich wie in der Behandlung sonstiger medizinischer Erkrankungen, wie z.B. der arteriellen Hypertonie, ist in der Behandlung der Depression meistens eine medikamentöse Basistherapie unentbehrlich.

THE WORLD JOURNAL OF BIOLOGICAL PSYCHIATRY
<https://doi.org/10.1080/15622975.2019.1585947>



COMMENTARY



On the suitability of medical analogies, from hypertension to broken leg

Georg S. Kranz^{a,b,c} and Siegfried Kasper^c

^aDepartment of Rehabilitation Sciences, The Hong Kong Polytechnic University, Hong Kong; ^bThe State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, The University of Hong Kong, Hong Kong; ^cDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Conclusio

Conclusio

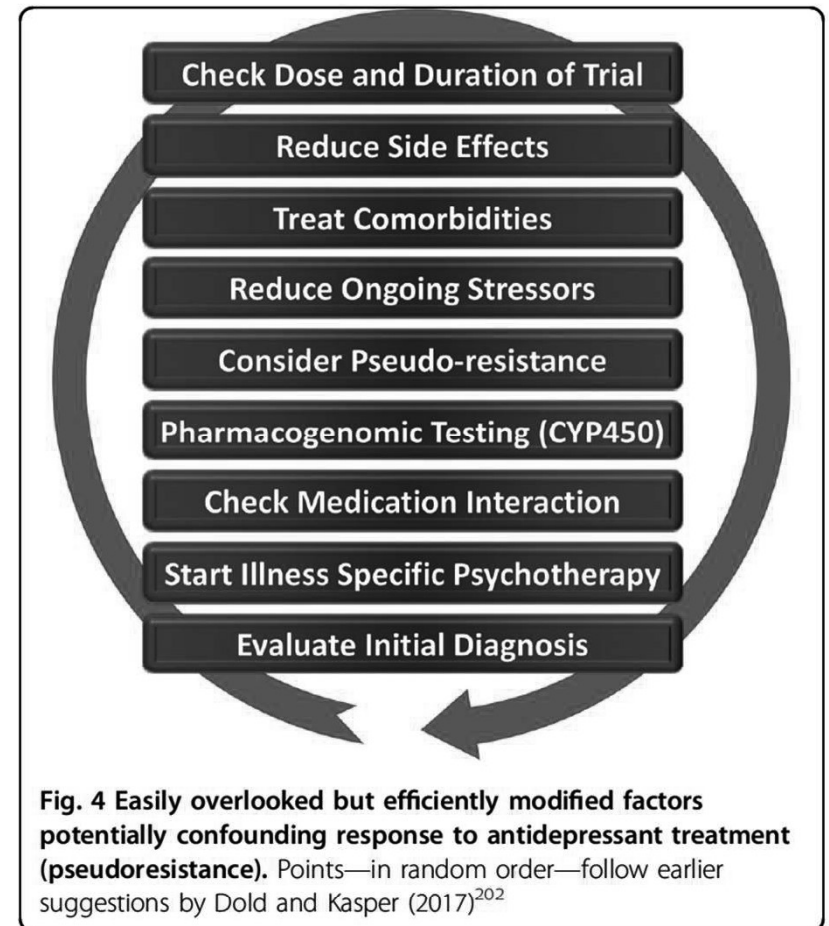
- Bei unzureichendem Ansprechen handelt es sich nicht immer um eine TRD, die **etwa 1/3 aller depressiven Patient:innen** entwickeln.

Conclusio

- Bei unzureichendem Ansprechen handelt es sich nicht immer um eine **TRD**, die **etwa 1/3 aller depressiven Patient:innen** entwickeln.
- Der **Ausschluss** der sogenannten **Pseudoresistenz** zählt zu den **ersten diagnostischen Maßnahmen**.

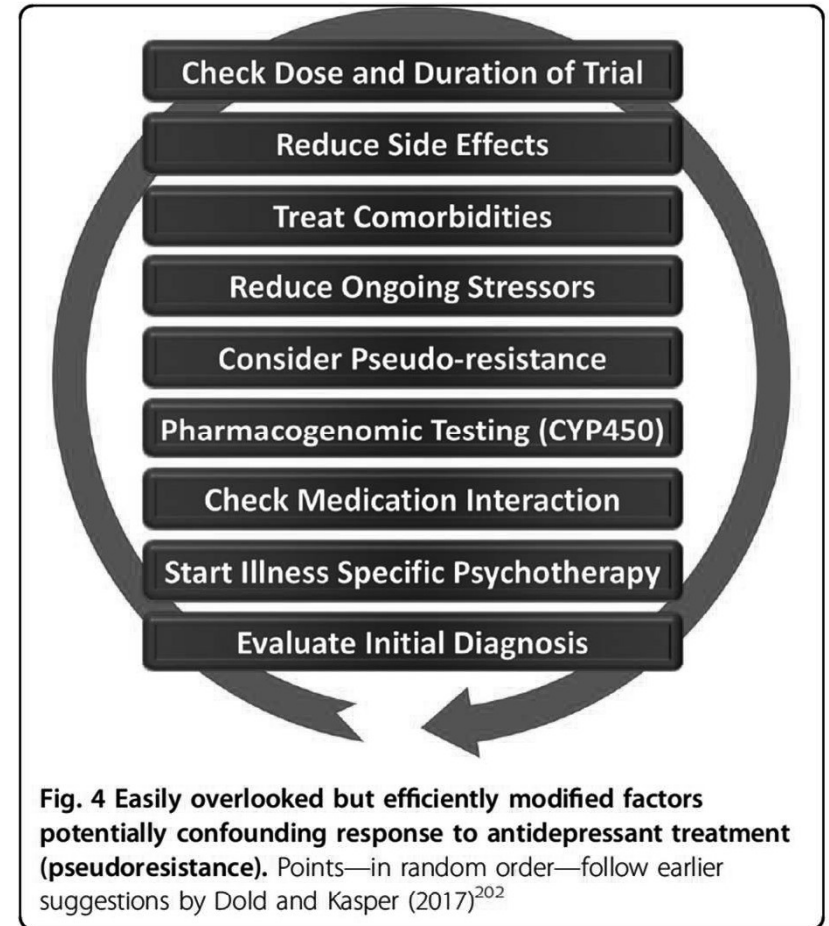
Conclusio

- Bei unzureichendem Ansprechen handelt es sich nicht immer um eine TRD, die **etwa 1/3 aller depressiven Patient:innen** entwickeln.
- Der **Ausschluss** der sogenannten **Pseudoresistenz** zählt zu den **ersten diagnostischen Maßnahmen**.



Conclusio

- Bei unzureichendem Ansprechen handelt es sich nicht immer um eine TRD, die **etwa 1/3 aller depressiven Patient:innen** entwickeln.
- Der **Ausschluss** der sogenannten **Pseudoresistenz** zählt zu den **ersten diagnostischen Maßnahmen**.
- Bei adäquater Behandlung ist die **Prognose sehr gut**.



Antidepressiva als Basistherapie

Antidepressive Substanzklassen	Tagesdosis zu Beginn (mg)	Empfohlene Tagesdosis (mg)
SSRI		
Citalopram	20	20-40
Escitalopram	10	10-20
Fluvoxamin	50	100-300
Fluoxetin	20	20-80
Paroxetin	20	20-50
Sertralin	50	50-200
SNRI		
Milnacipran	50	100
Venlafaxin	50	75-375
Duloxetin	60	60-120
NaSSa		
Mirtazapin	30	15-45
NARI		
Reboxetine	4	4-10
Glutamate Modulator		
Tianeptine	37,5	37,5

Antidepressive Substanzklassen	Tagesdosis zu Beginn (mg)	Empfohlene Tagesdosis (mg)
SARI		
Trazodon	50	75-600
NDRI		
Bupropion	150	150-300
RIMA		
Moclobemid	300	300-600
Sonstige		
Vortioxetin	5-10	10-20
Agomelatin	25	25-50
Mianserin	30	30-90
Trizyklika		
Irreversible MAO-I		

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie. WFSBP Guidelines, Bauer et al., 2013, World Journal of Biological Psychiatry.

Phytotherapie bei der Depression



Phytotherapie bei der Depression

European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience

<https://doi.org/10.1007/s00406-022-01390-z>

ORIGINAL PAPER

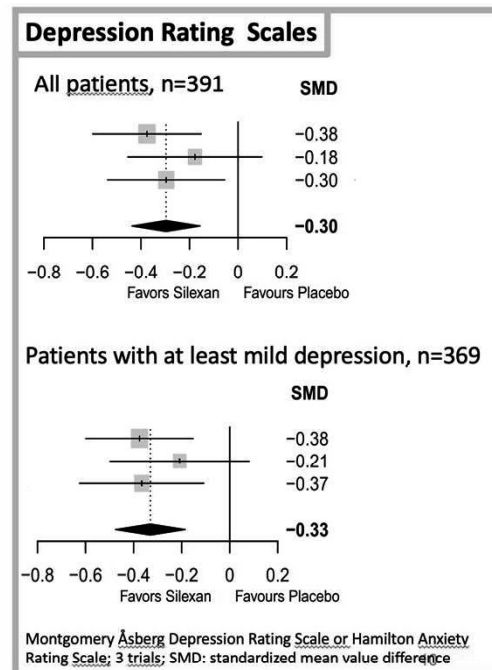


Beneficial effects of Silexan on co-occurring depressive symptoms in patients with subthreshold anxiety and anxiety disorders: randomized, placebo-controlled trials revisited

Lucie Bartova¹ · Markus Dold¹ · Hans-Peter Volz² · Erich Seifritz³ · Hans-Jürgen Möller⁴ · Siegfried Kasper^{1,5}

Received: 2 December 2021 / Accepted: 1 February 2022

© The Author(s) 2022



Augmentationstherapie

Augmentationstherapie

- Folgende **Substanzen** sind für die **Augmentationstherapie bei der TRD zugelassen:**
 - **Europa:**
Lithium, Quetiapin XR
 - **USA:**
Lithium, Quetiapin, Aripiprazol, Brexpiprazol
und die Kombination aus Olanzapin und Fluoxetin.

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Augmentationstherapie

- Empfohlene Dosierungen der **atypischen Antipsychotika**:
 - **Quetiapin XR**: 50-300mg TD
 - **Aripiprazol**: 2,5-10mg TD
 - **Olanzapin**: 2,5-10mg TD
 - **Risperidon**: 0,5mg-2mg TD

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Augmentationstherapie

- **Empfohlene Dosierungen der atypischen Antipsychotika:**
 - **Quetiapin XR: 50-300mg TD**
 - **Aripiprazol: 2,5-10mg TD**
 - **Olanzapin: 2,5-10mg TD**
 - **Risperidon: 0,5mg-2mg TD**

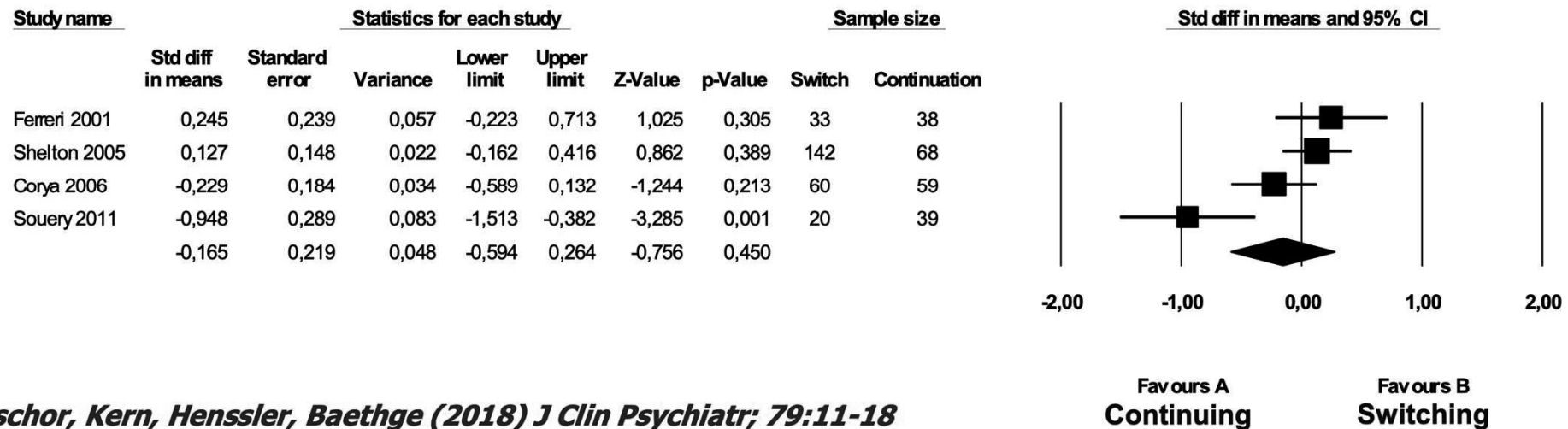
- **Empfohlener Lithium Plasmaspiegel:**
 - **0,6 – 0,8 mmol/l**

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Switching

- **Keine Überlegenheit von Switching** gegenüber Fortführung der ursprünglichen antidepressiven Substanz.
- Switching wird derzeit **nicht** als evidenzbasierte Therapieoption empfohlen.

Meta Analysis



Bschor, Kern, Henssler, Baethge (2018) J Clin Psychiatr; 79:11-18

Switching

- Switching sollte nur bei
 - **absoluter Nonresponse** oder
 - **intolerablen Nebenwirkungen**angewendet werden.
- **Nur Switching von SSRIs auf Venlafaxin oder Tranylcypromin** scheint anhand international empfohlener Therapiealgorithmen gerechtfertigt zu sein.

Dold and Kasper (2017). "Evidence-based pharmacotherapy of treatment-resistant unipolar depression." *Int J Psychiatry Clin Pract* 21(1): 13-23.

Bauer et al. & WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders (2017). "Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines." *Int J Psychiatry Clin Pract*: 1-11.

Exkurs Arzneimittelinteraktionen

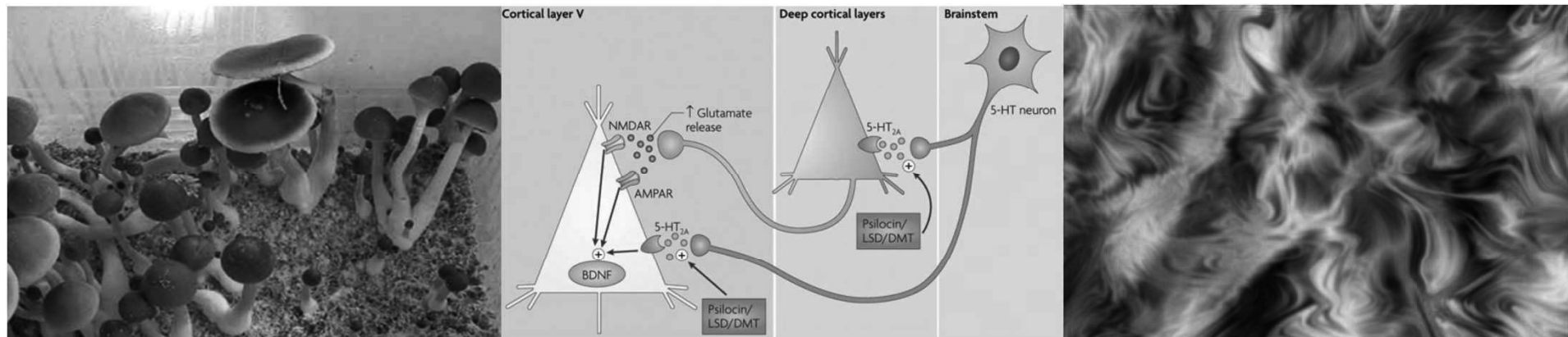
Substanz	CYP450-Metabolisierung
Agomelatin	CYP1A2 , CYP2C19, CYP3A4
Aripiprazol	CYP2D6 , CYP3A4
Bupropion (und Hydroxybupropion)	CYP2C19, CYP2B6
Citalopram/Escitalopram	CYP2C19 , CYP2D6, CYP3A4
Esketamin	CYP2D6 , CYP3A4 , CYP2C19, CYP2C9
Duloxetin	CYP1A2 , CYP2D6
Fluoxetin (und Norfluoxetin)	CYP2B6, CYP2C9 , CYP2C19 , CYP2D6
Mirtazapin	CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6
Olanzapin	CYP1A2 , CYP2D6
Paroxetin	CYP2D6 , CYP3A4
Quetiapin	CYP3A4 , CYP2D6
Risperidon (und Hydroxyrisperidon)	CYP2D6 , CYP3A4
Sertralin	CYP2B6 , CYP2C19 , CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4
Trazodon	CYP3A4 , CYP2D6
Venlafaxin (und O-Desmethylven- lafaxin)	CYP2C19 , CYP2D6 , CYP2C9, CYP3A4
Vortioxetin	CYP2D6 , CYP3A4, CYP2A6, CYP2C9
Ziprasidon	CYP3A4

- **Iso-Enzyme des Cytochrom-P450 System (CYP) bei Kombinations- und Augmentationstherapie beachten**
- **Genetisch bedingte Polymorphismen**
 - poor, intermediate, extensive oder ultrarapid metabolizer

Kasper S. et al. (2021) Therapieresistente Depression. Konsensus-Statement – State of the art 2021. Jatro Neurologie & Psychiatrie

Psilocybin

- Experimentelle Anwendung bei PatientInnen mit TRD.
- Alle klassischen Halluzinogene wirken primär über den **präfrontalen 5HT2A-Rezeptor-Agonismus** und beeinflussen weiters die **glutamaterge, serotonerge, und dopaminerge Neurotransmission**.



Vollenweider FX, Kometer M. Nature Rev Neurosci 2010;11:642-51.

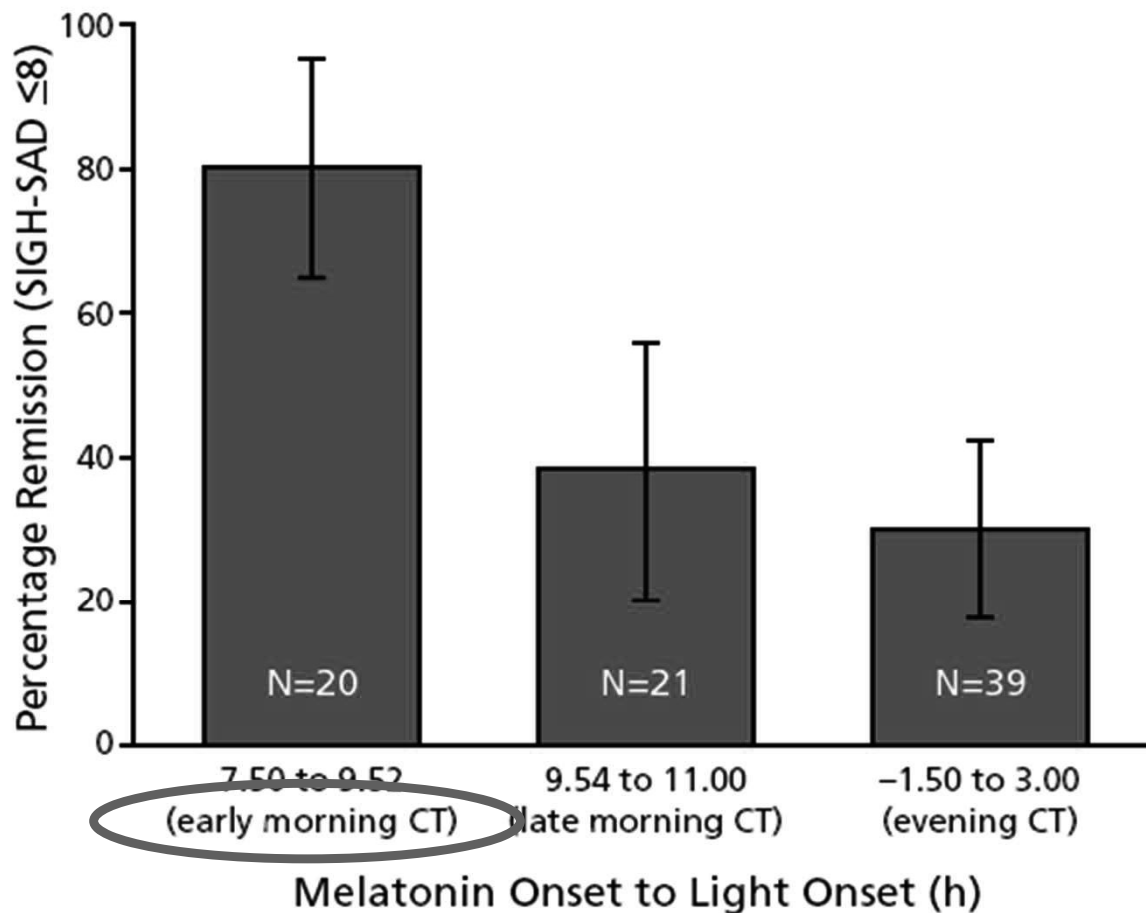
Carhart-Harris RL et al. Lancet Psychiatry 2016;3:619-27.

Vargas AS et al. Biomedicines. 2020 Sep 5;8(9):E331. doi: 10.3390/biomedicines8090331.

Adapted from Stahl SM.

BLT: Phasenverschiebungshypothese

- Bei Patienten mit SAD ist die zirkadiane Phase verschoben.



Terman et al. Archives of General Psychiatry 2001

Partieller Schlafentzug

1. Abends ev. Hypnotika mit kurzer Halbwertszeit (z.B. Zolpidem)
2. Patient:in wird um ca. 1 Uhr morgens geweckt.
3. Patient:in muss unbedingt bis zum folgenden Abend wach bleiben (keine ‚Naps‘).
4. Auch zu Hause selbstständig durchführbar.
5. Bietet sich als Kombination mit der Lichttherapie bzw. Psychopharmakotherapie an.