

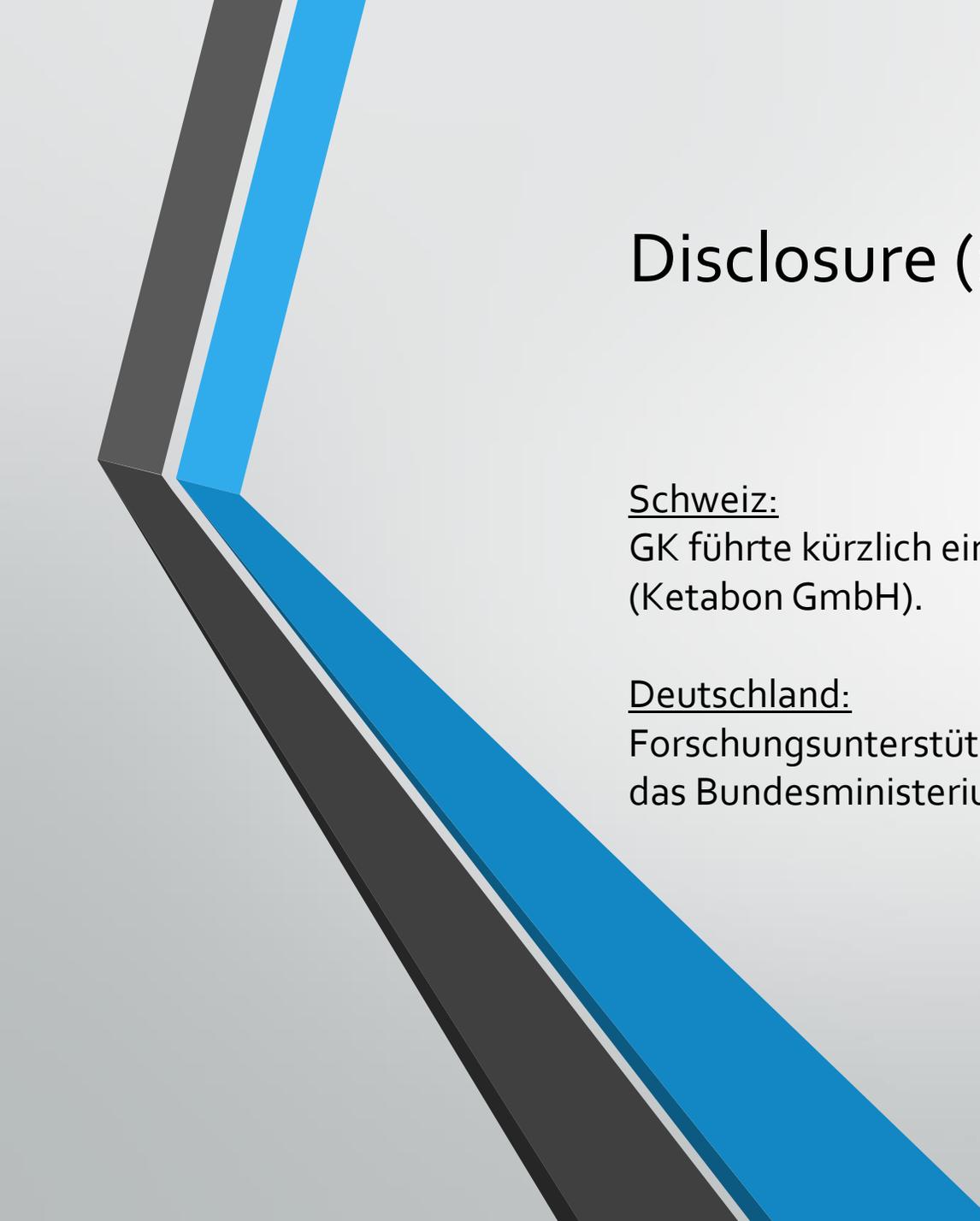
Therapieresistente Depression: Wie behandeln ?

Mittagsseminar

Continuum Psychiatrie & Psychotherapie im Fokus

Golo Kronenberg

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich



Disclosure (2018 – 2023)

Schweiz:

GK führte kürzlich eine klinische Studie zur Wirksamkeit von oralem Ketamin durch (Ketabon GmbH).

Deutschland:

Forschungsunterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft & das Bundesministerium für Bildung und Forschung

«State-of-the-art»-Psychopharmakotherapie und Zukunftsperspektiven

Therapieresistente Depression

Chronische depressive Syndrome sind häufig und sprechen auf eine antidepressive Therapie oft nur unzureichend an. Spätestens mit der Zulassung des «atypischen» Antidepressivums Esketamin ist es Zeit, gebräuchliche Therapiealgorithmen anzupassen und die Weiterentwicklung von Leitlinien zu diskutieren.

Prof. Dr. med. Golo Kronenberg, PD Dr. med. Michael Colla, Dr. med. Benjamin Offenhammer, Prof. Dr. med. Sebastian Olbrich,
Prof. Dr. med. Erich Seifritz

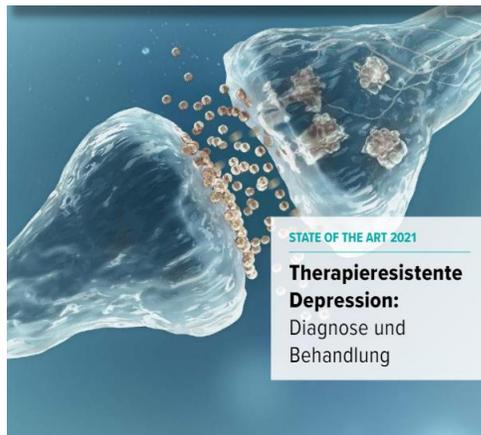
Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Zürich

SWISS
MEDICAL FORUM

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie
und Biologische Psychiatrie (ÖGPB)



Konsensus
Statement



JATROS Neurologie & Psychiatrie

Stellungnahmen und fundierte Meinungen zu aktuellen medizinischen Fachthemen

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft für Neuropsychopharmakologie
und Biologische Psychiatrie (ÖGPB)



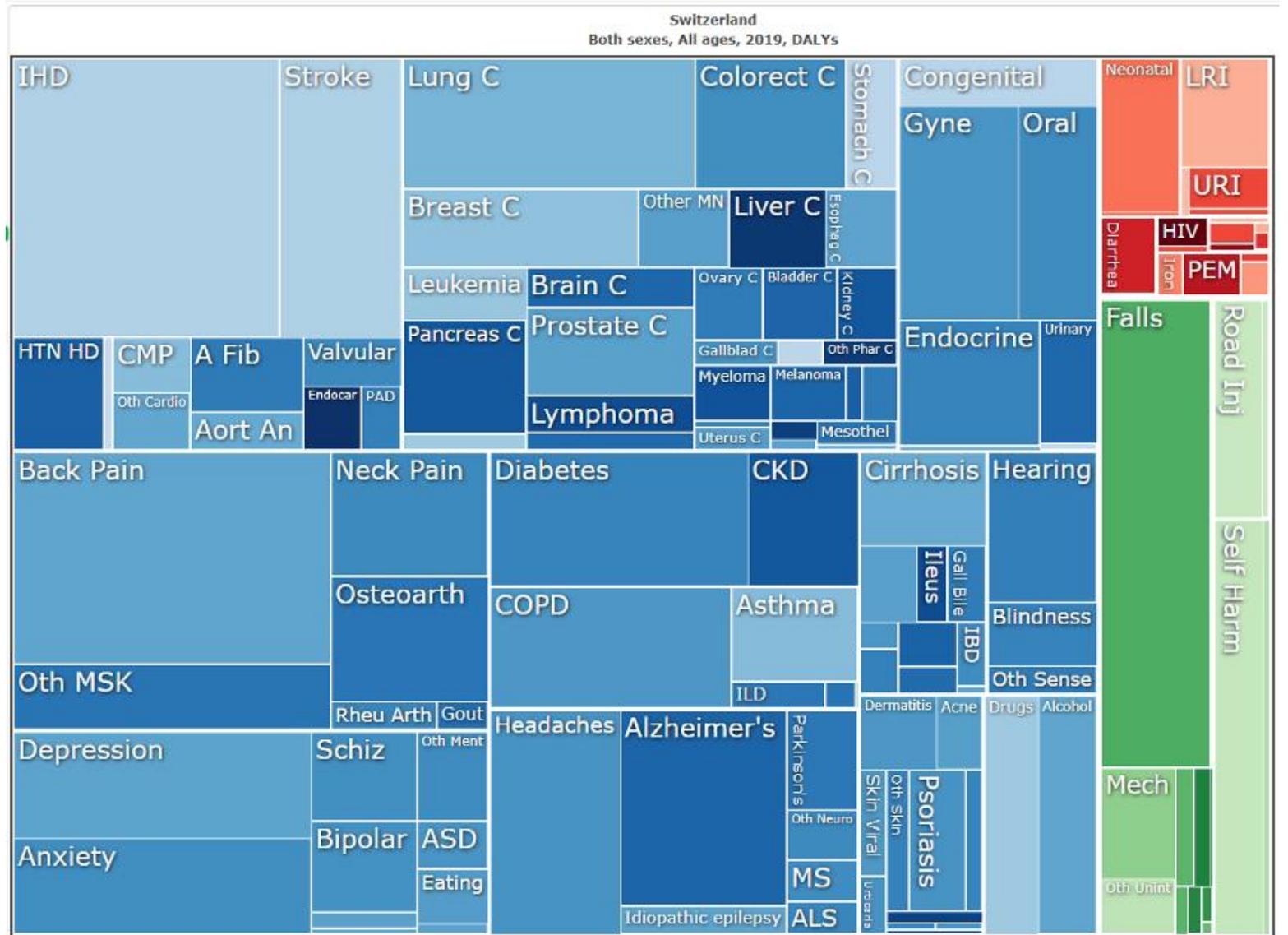
WHO Factsheet Depression



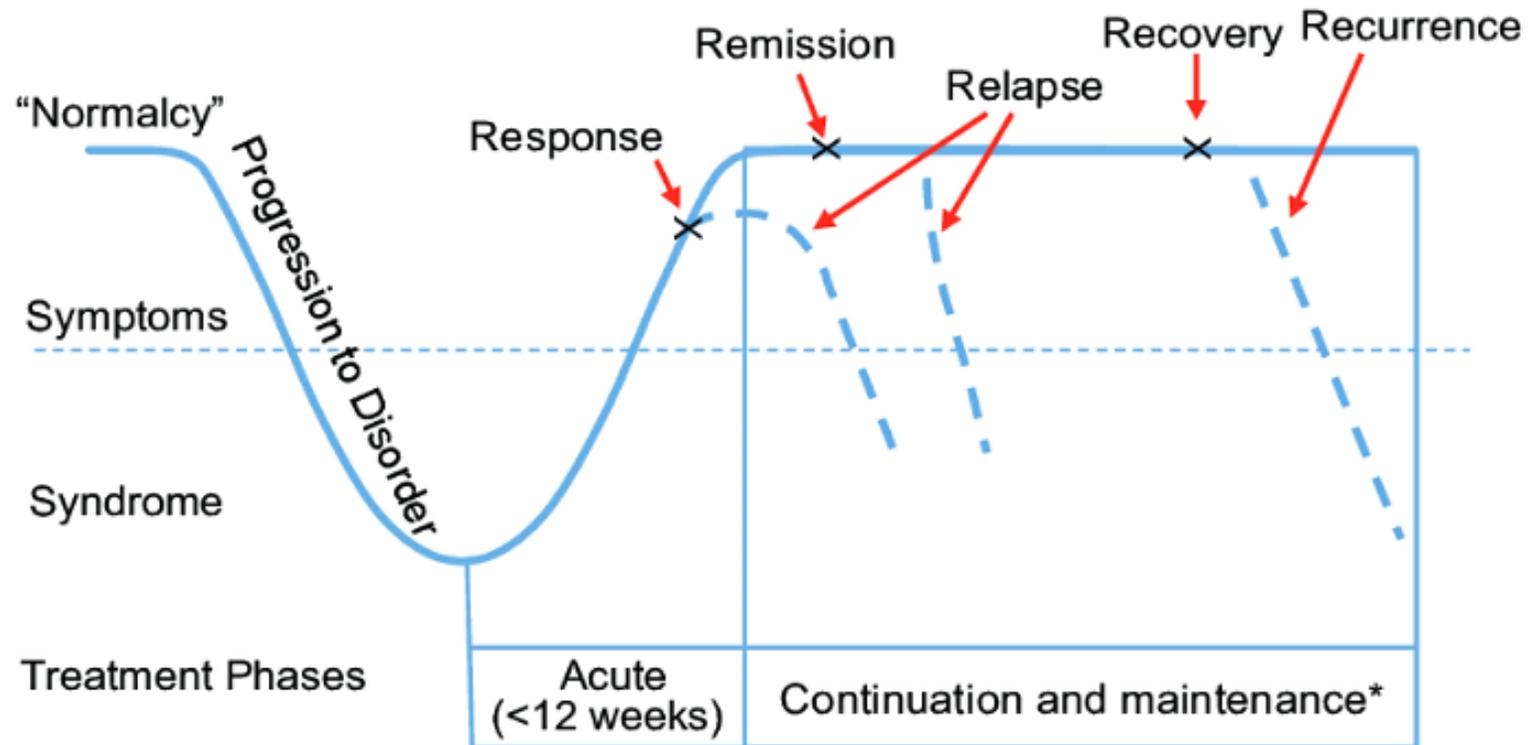
Key facts

- Depression ist eine «Volkskrankheit». Weltweit ca. 5% aktuell betroffen.
- Einer der Hauptgründe für Behinderung & Invalidität weltweit. Trägt erheblich zur generellen «Krankheitslast» (burden of disease) bei.
- Betrifft mehr Frauen als Männer.
- Hohes Suizidrisiko
- Es gibt effektive Behandlungsverfahren.

Disability-adjusted life years (DALYs), CH 2019



Klinischer Verlauf einer depressiven Störung



Definition wesentlicher Begriffe antidepressiver Pharmakotherapie

Therapieansprechen («response»)	Abnahme der Symptomschwere um mindestens 50%
Therapieversagen («non-response»)	Abnahme der Symptomschwere um weniger als 25%
Partial-«response»	Abnahme der Symptomschwere um mehr als 25%, aber um weniger als 50%
Remission	Symptomfreiheit (üblicherweise definiert als ≤ 7 Punkte gemessen mit der 17-Hamilton-Depressionsskala)
«Recovery»	(Weitgehende) Remission, die über einen Zeitraum von mindestens zwei Monaten anhält
Chronische Depression	Depressive Episode über mehr als 24 Monate; hiervon abzugrenzen ist die Dysthymie, die eine chronische, wenigstens mehrere Jahre andauernde leichte depressive Verstimmung darstellt, welche die Kriterien einer Depression aber nicht erfüllt
Therapieresistenz («treatment resistance»)	Therapieversagen trotz zweier adäquater antidepressiver Therapieversuche (Dosierung und Dauer)

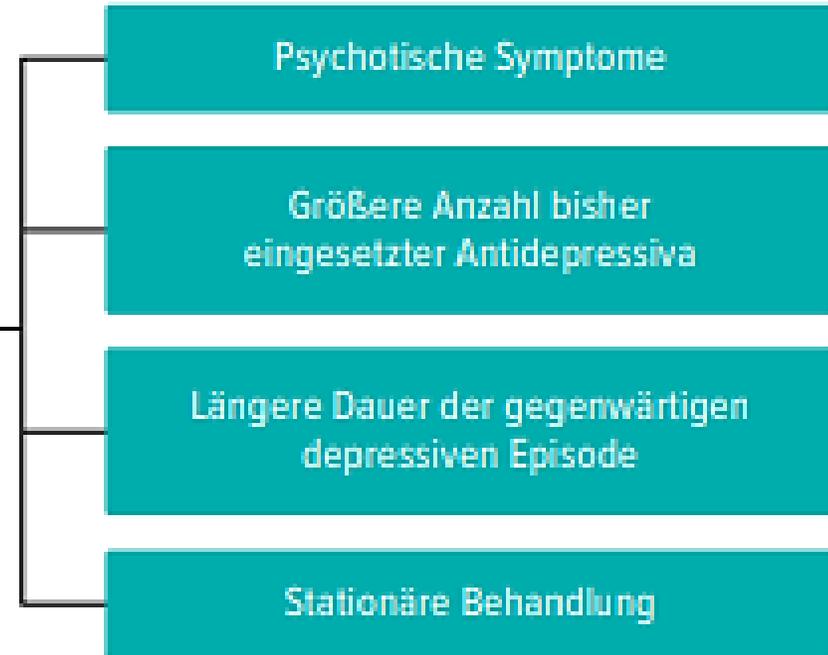
Nichtansprechen / schwaches Ansprechen auf Therapie

-  Eine Fehldiagnose der zugrundeliegenden Erkrankung
-  Inadequate Dosierung oder Behandlungsdauer
-  Fehlende Adhärenz des Patienten
-  Komorbide psychiatrische Erkrankung/zeitgleiche medizinische Krankheit
-  Pharmakokinetische/dynamische Interaktionen
-  Iatrogene Gründe
-  Kompromittierte Absorption

Prominente Risikofaktoren



Weitere Risikofaktoren



- Klinische Charakteristika TRD, die als *Prädiktoren und für den Behandlungsverlauf* herangezogen werden können und in der Routine leicht zu erheben sind

Konsequenzen von Therapieresistenz

Erhöhtes Suizidrisiko

- Suizidgedanken 1% Normalbevölkerung, 6% Depression, 15% TRD
- Ca. 17% der Patienten mit TRD Suizidversuch in der Anamnese

Deutlich geringere Lebensqualität im Vergleich zu anderen depressiven Patienten

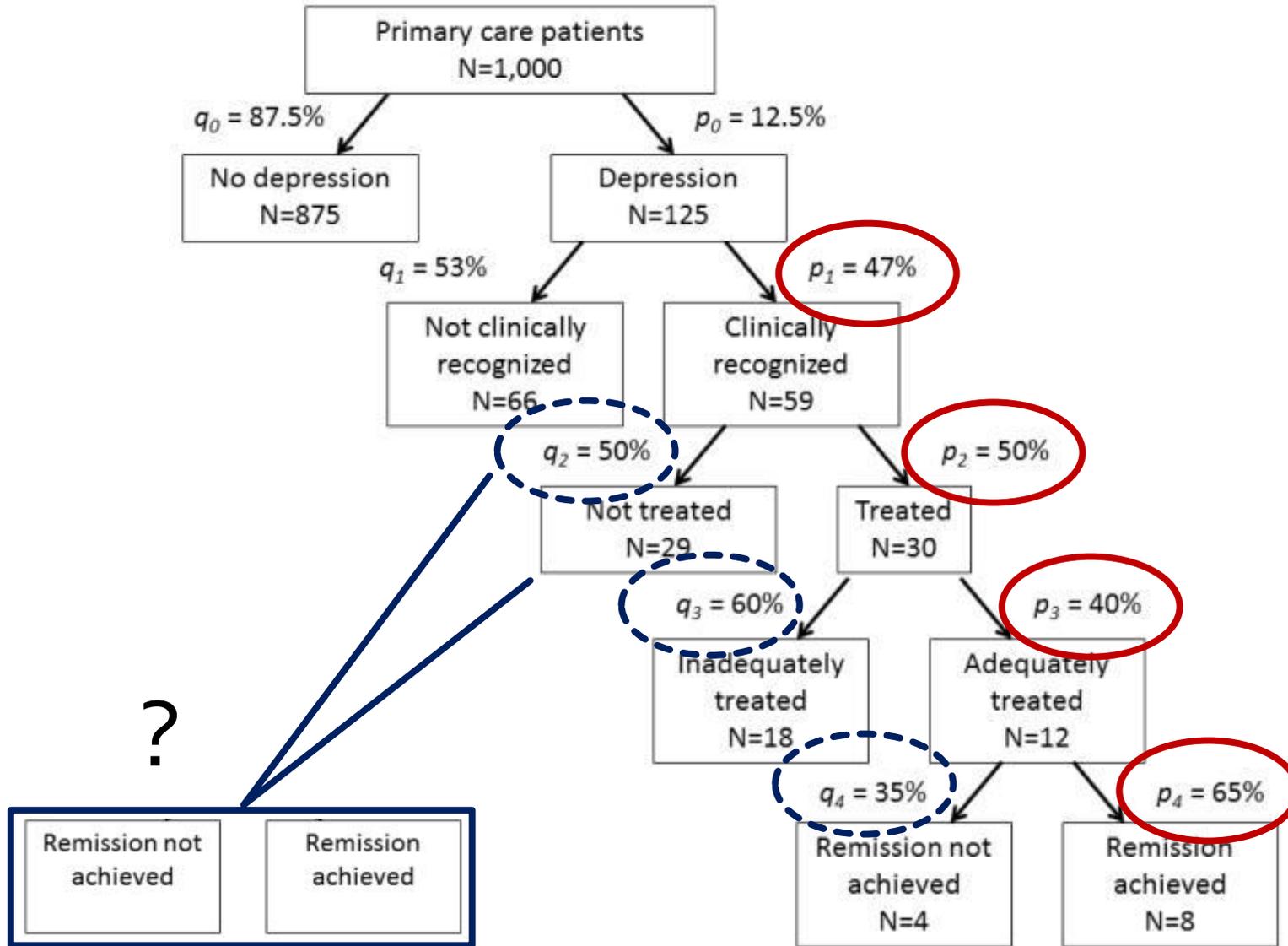
Geringere soziale Teilhabe

Doppelt so hohe sozioökonomische Kosten im Vergleich zu anderen depressiven Patienten

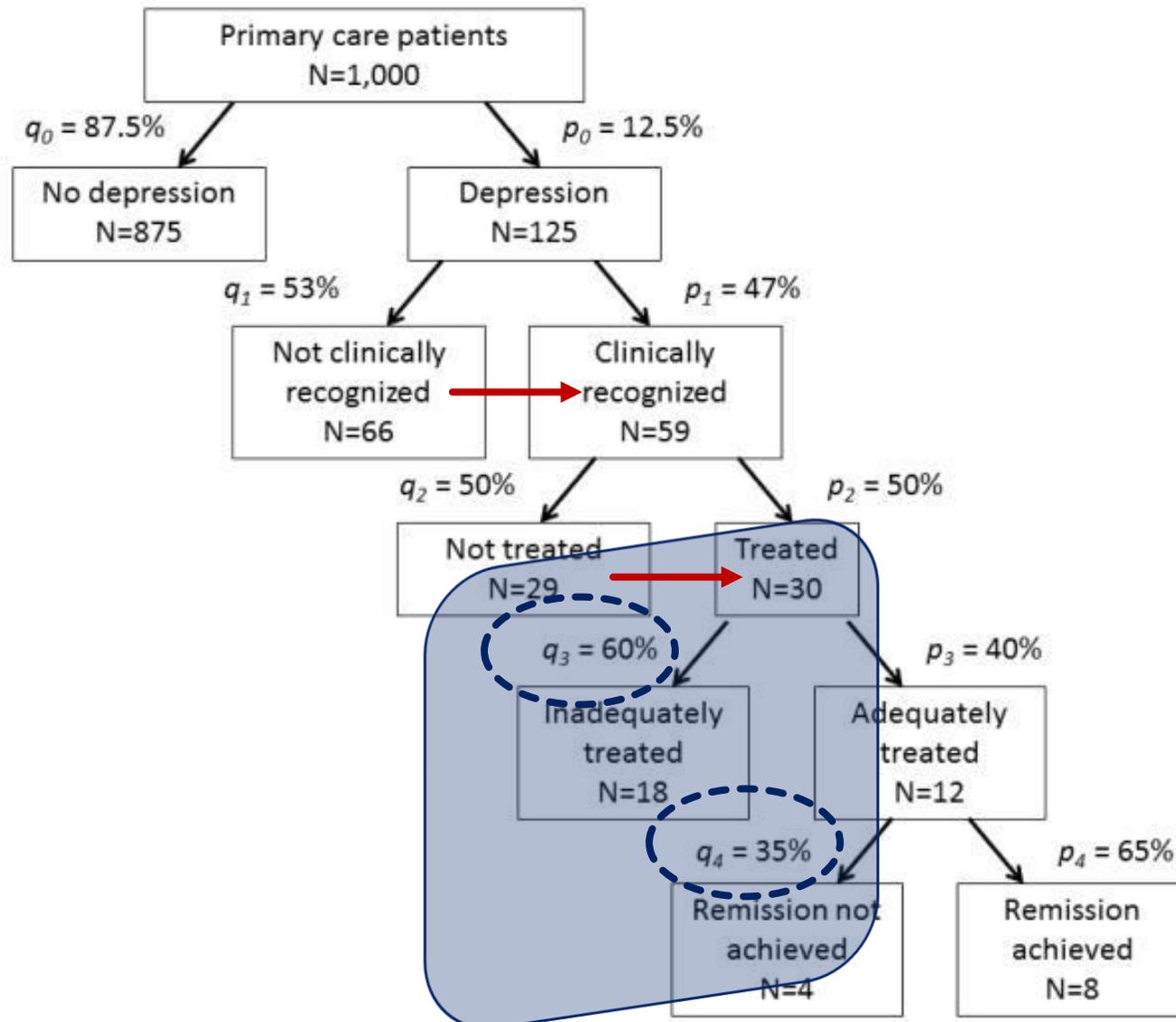
Höhere Hospitalisierungsraten

Residualsymptome → schneller und häufiger «Relapse»/«Recurrence», stärkere funktionelle Beeinträchtigung, höheres Chronifizierungsrisiko

Depression Treatment Cascade



Depression Treatment Cascade

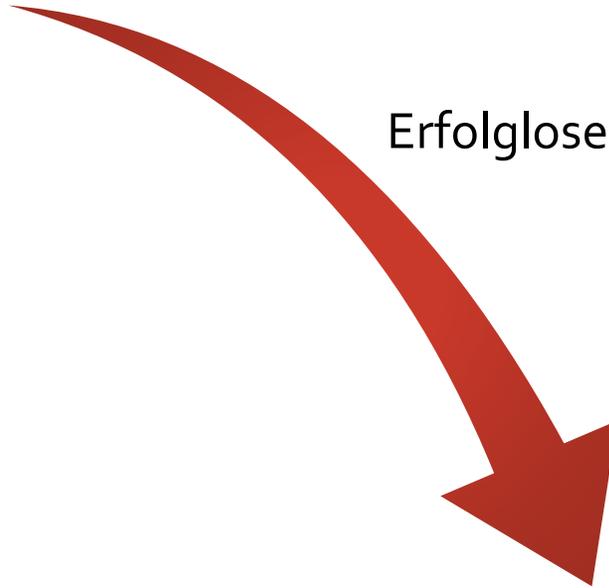


Kategoriale Perspektive

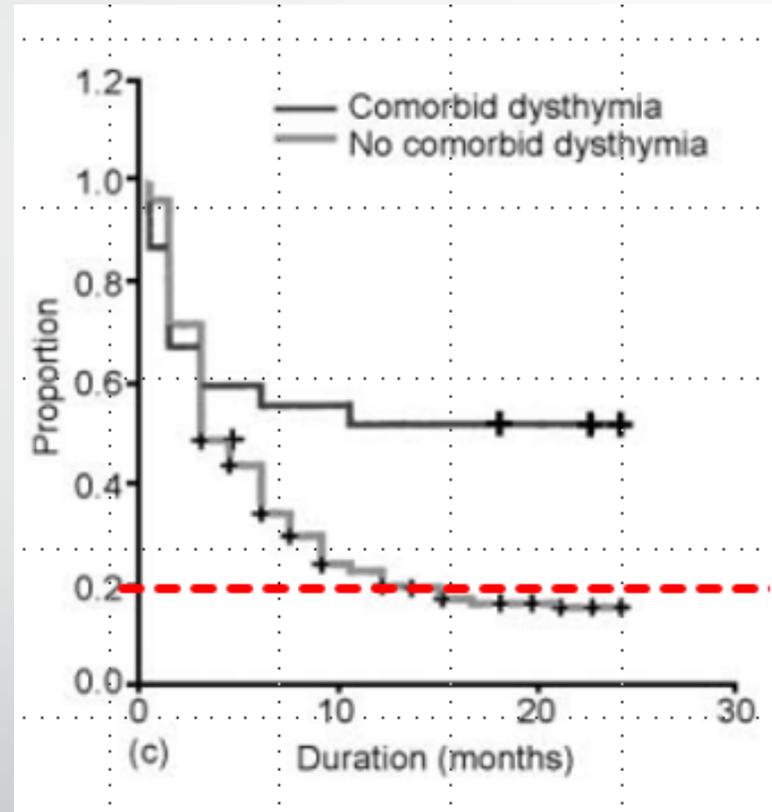
Depressive
Episode

Erfolglose
Behandlungsversuche

Therapieresistente
Depression

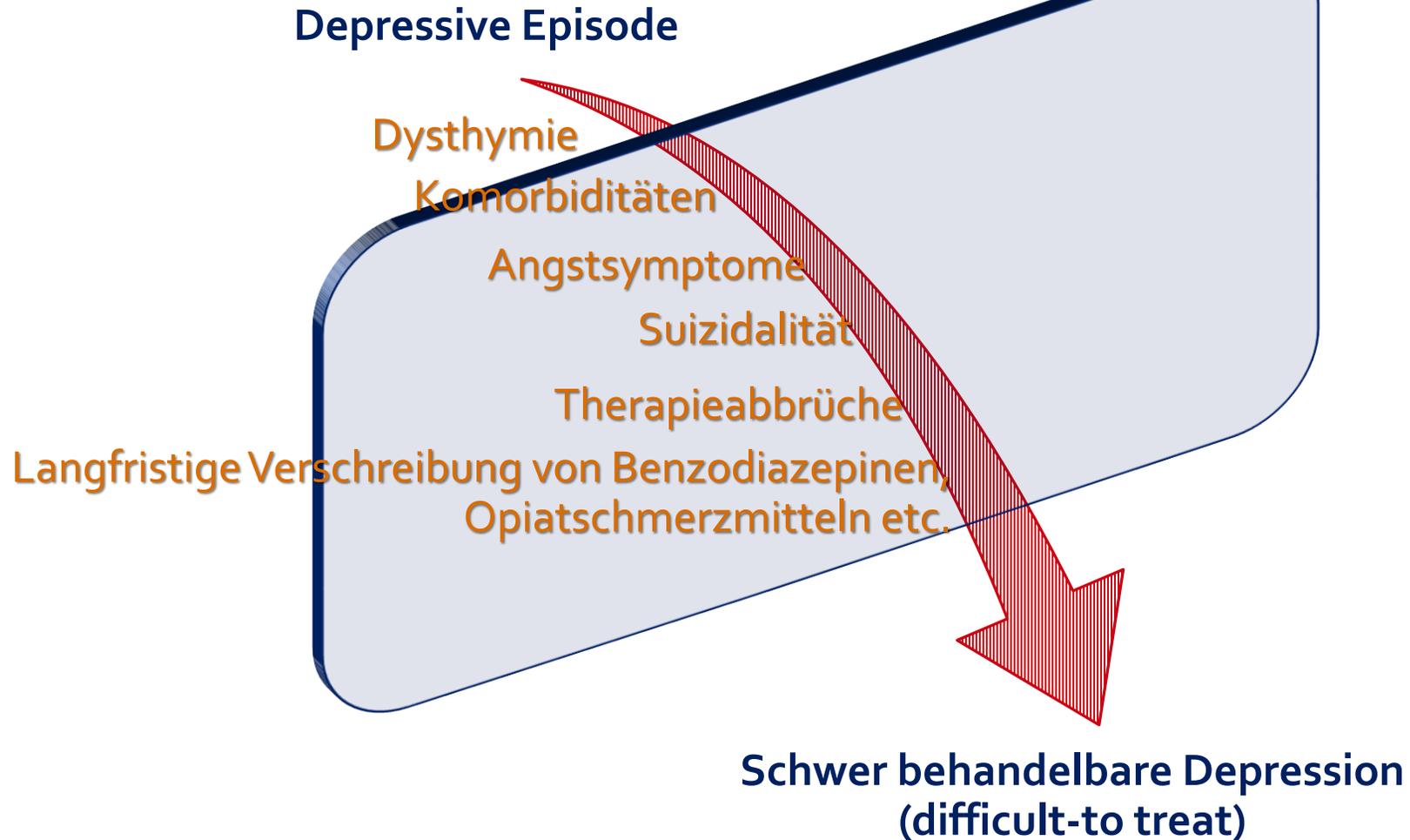


Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS)



Spijker et al., Br J Psychiatry, 2002

Dimensionale Perspektive



**Komplizierter
Behandlungsverlauf**

... wie vernünftig und zielführend ist die bestehende Polypharmazie
... kann man eventuell jemanden um Rat fragen ("second opinion")?

McAllister et al., J Affect Disord, 2020

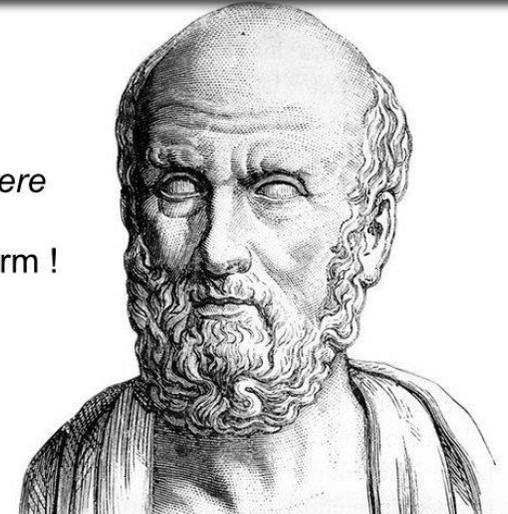
** psychopharmakotherapie@pukzh.ch **

Beachte: Polypharmazie kann ein unabhängiger Risikofaktor
für die chronische Depression sein

Wiersema et al., Acta Psychiatrica Scand, 2022

Primum non nocere

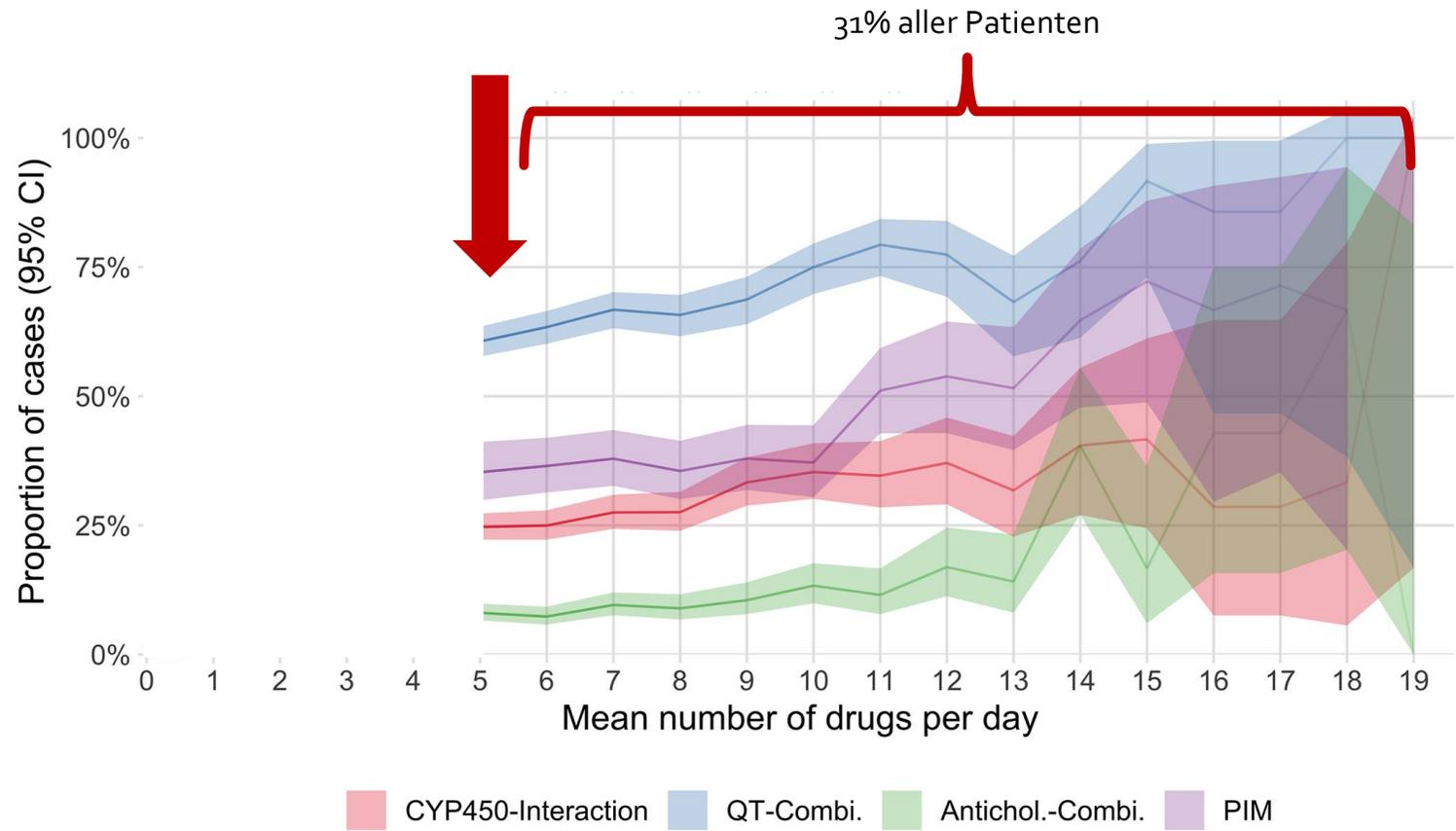
First, do no harm !



Law of Diminishing Marginal Returns

[lò əv də-'mi-nish-ij 'māj-nəl
ri-'tərnz]

A theory in economics that predicts that after some optimal level of capacity is reached, adding an additional factor of production will actually result in smaller increases in output.



F32 und F33, 14418 stationäre Patienten, 2017-2019, Hessen

Wolf et al., Plos One, 2021

Benzodiazepine & Depression

Starke Hinweise dafür, dass langfristige Einnahme von Benzodiazepinen zu kognitiven Defiziten führt

- Barker et al., CNS Drugs, 2004 (Meta-Analyse)

Starke Hinweise auf depressiogene Effekte bei Langzeitgebrauch

- Hall & Joffe, Am J Psychiatry, 1972
- Michelini et al., Pharmacopsychiatry, 1996

Der Gebrauch von Benzodiazepinen und z-Substanzen erhöht das Risiko für (schwere) Verkehrsunfälle

- Barbone et al., Lancet, 1998

Mehrere Fall-Kontrollstudien zeigen Assoziation zwischen Benzodiazepingebrauch von psychiatrischen Patienten und Tod durch Suizid

- Neuner et al, Pharmacopsychiatry, 2011: 53% vs 38%, $p = 0.027$
- Taiminen et al., Acta Psychtr Scand, 1993 72% vs 44%, $p < 0.05$
- Cato et al., BMC Psychiatry, 2019 42% vs 28%, $p = 0.009$

das Nutzen-Risiko-Profil von Benzodiazepinen ist positiv bei zeitlich befristeter Behandlung (2–4 Wochen)

... aber sehr fraglich, bei unbegrenzter Fortführung der Akutbehandlung

Lader, Addiction, 2011

Management von Suizidalität

12.3.2 Lithium

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-14 modifiziert 2022 Wenn die Indikation für eine Rezidivprophylaxe besteht, sollte bei suizidgefährdeten Patient*innen zur Reduzierung suizidaler Handlungen (Suizidversuche und Suizide) eine Medikation mit Lithium angeboten werden.	↑

12.3.5 Esketamin intranasal

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-16 neu 2022 Im Notfall, insbesondere bei akuter Suizidalität, kann im (teil-)stationären Setting zusätzlich zu einem Antidepressivum Esketamin in intranasaler Applikation angeboten werden.	↔

12.4 Neurostimulatorische Verfahren

Empfehlung	Empfehlungsgrad
12-17 neu 2022 Eine Elektrokonvulsionstherapie kann bei akuter Suizidalität zusätzlich zu einer psychotherapeutischen Krisenintervention angeboten werden.	↔

Risk of suicide death following electroconvulsive therapy treatment for depression: a propensity score-weighted, retrospective cohort study in Canada

Tyler S Kaster, Daniel M Blumberger, Tara Gomes, Rinku Sutradhar, Duminda N Wijeysondera, Simone N Vigod

Summary

Background Previous studies examining the risk of suicide death after treatment with electroconvulsive therapy have been confounded and the resulting uncertainty around the risk-benefit profile of electroconvulsive therapy might contribute to its underuse. We aimed to compare the risk of death by suicide after psychiatric hospitalisation among individuals with depression who had been exposed to electroconvulsive therapy with those who had not.

Methods This was a propensity score-weighted, retrospective cohort study using linked population-level administrative health data for adults with depression who had been admitted to a designated psychiatric bed in Ontario, Canada for more than 3 days between April 1, 2007 and Dec 31, 2017. Electroconvulsive therapy exposure was defined as one or more physician billing procedure codes during hospitalisation. The primary outcome was death by suicide identified using administrative health records within 365 days following discharge. We used cause-specific Cox proportional hazards model to estimate the cause-specific hazard ratio (csHR) for electroconvulsive therapy-exposed and electroconvulsive therapy-unexposed individuals. Secondary outcomes were non-suicide death and all-cause mortality.

Findings In the analytic cohort, there were 67 327 psychiatric hospitalisation records (27 231 men and 40 096 women; mean age 45·1 years [SD 16·8; range 18–103]), of whom 4982 were exposed to electroconvulsive therapy and 62 345 were not exposed to electroconvulsive therapy. No ethnicity data were available. In propensity-score weighted analyses, electroconvulsive therapy was associated with a significantly reduced risk of suicide death (csHR 0·53 [95% CI 0·31–0·92]). Accounting for non-suicide death as a competing risk had no effect on the findings. Electroconvulsive therapy was also associated with a significantly reduced risk of all-cause mortality (0·75 [0·58–0·97]), but not non-suicide death (0·83 [0·61–1·12]).

Interpretation Among individuals admitted to hospital with depression, electroconvulsive therapy is associated with a significantly reduced risk of death by suicide in the year after discharge. This study reinforces the importance of electroconvulsive therapy, particularly for people with severe depression.

SSRI und Opioide – ein unterschätztes Risiko

Reference	Patient ^a gender, age	Maximum tramadol dose, mg/d	Antidepressant(s), mg/d ^b	Time to onset	Sign and symptoms	Outcome
Peacock and Wright ³³	Female, 78	NR	Citalopram; dose NR	NR; occurred after tramadol started	Tachycardia, global myoclonus, increased tone, hyperreflexia, bilateral upgoing plantars	Resolved upon d/c of both drugs
Houlihan ³⁴	Caucasian male, 47	400	Mirtazapine 30; venlafaxine XR 300 for 4 months	~ 40 days after tramadol dose increased	Agitation, confusion, shivering, diaphoresis, myoclonus, hyperreflexia, mydriasis, tachycardia, fever	Resolved over 36 hours with IV hydration and d/c of all 3 drugs
Mahlberg et al ³⁵	Caucasian female, 70	50	Citalopram 10	NR; tramadol started after citalopram	Tremors, restlessness, fever, confusion, visual hallucinations	Resolved after d/c of tramadol
Mittino et al ³⁶	Female, 75	50	Sertraline 50	After first sertraline dose	Confusion, myoclonic jerks	Resolved after d/c of sertraline
Gonzalez-Pinto et al ³⁷	Female, 72	150	Fluoxetine 20 for 10 years	18 days after tramadol started	Agitation, fever, piloerection, muscular contractions	Resolved after d/c of tramadol
Kesavan and Sobala ³⁸	Female, 31	200 mg, then 400 mg 2 weeks later	Fluoxetine 20 for 3 years	~ 4 weeks after tramadol started	Agitation, distress, facial twitching, arm tremor, fever, diaphoresis, anxiety, shivering	Discharged after 7 days; recovered fully 2 months after d/c of both drugs
Lantz et al ³⁹	White female, 78	150	Paroxetine 20	3 days after tramadol started	Nausea, diaphoresis, irritability, muscle weakness, confusion, fever, agitation, restlessness, confusion	Symptoms resolved over 4-5 days after d/c both drugs
	White female, 88	200	Paroxetine 10 for 2 years	2 days after tramadol started	Nausea, diaphoresis, vomiting, confusion, insomnia, dizziness	Symptoms resolved over 4-5 days after d/c both drugs and treatment with cyproheptadine
Egberts et al ⁴⁰	Male, 47	100	Paroxetine 20 for 4 months	12 hours after first tramadol dose	Shivering, diaphoresis, myoclonus, subcomatose state	Resolved in 1 week after d/c of tramadol and paroxetine dose halved
Mason and Blackburn ¹⁸	White female, 42	300 for 3 weeks	Sertraline 100 for 1 year	NR	Confusion, psychosis, sundowning, agitation, diaphoresis, tremor	Resolved 24-36 hours after d/c of tramadol and sertraline dose halved

Abbreviations: NR, not reported; d/c, discontinuation; IV, intravenous

^aPatient's ethnicity listed if reported in the case.

^bDuration of antidepressant therapy listed if reported in the case.

FDA Safety Announcement

Safety Announcement

The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is warning about several safety issues with the entire class of **opioid pain medicines**. These safety risks are potentially harmful interactions with numerous other medications, problems with the adrenal glands, and decreased sex hormone levels. We are requiring changes to the labels of all opioid drugs to warn about these risks.

- **Opioids can interact with antidepressants** and migraine medicines to cause a serious central nervous system reaction called serotonin syndrome, in which high levels of the chemical serotonin build up in the brain and cause toxicity (see List of Serotonergic Medicines).
- Taking opioids may lead to a rare, but serious condition in which the adrenal glands do not produce adequate amounts of the hormone cortisol. Cortisol helps the body respond to stress.
- Long-term use of opioids may be associated with decreased sex hormone levels and symptoms such as reduced interest in sex, impotence, or infertility.

Cases of serotonin syndrome in the [FDA Adverse Event Reporting System \(FAERS\) database](#) were reported more frequently with the opioids **fentanyl** and **methadone** used at the recommended doses. Therefore, we are requiring a new statement in the Warnings and Precautions section to be added to these drug labels. Some opioids, including **tramadol**, tapentadol, and meperidine, already have warnings about serotonin syndrome. Cases were also reported with other opioids, so the labels of all these drugs will be updated to include information about serotonin syndrome in the Drug Interactions and Adverse Reactions sections.

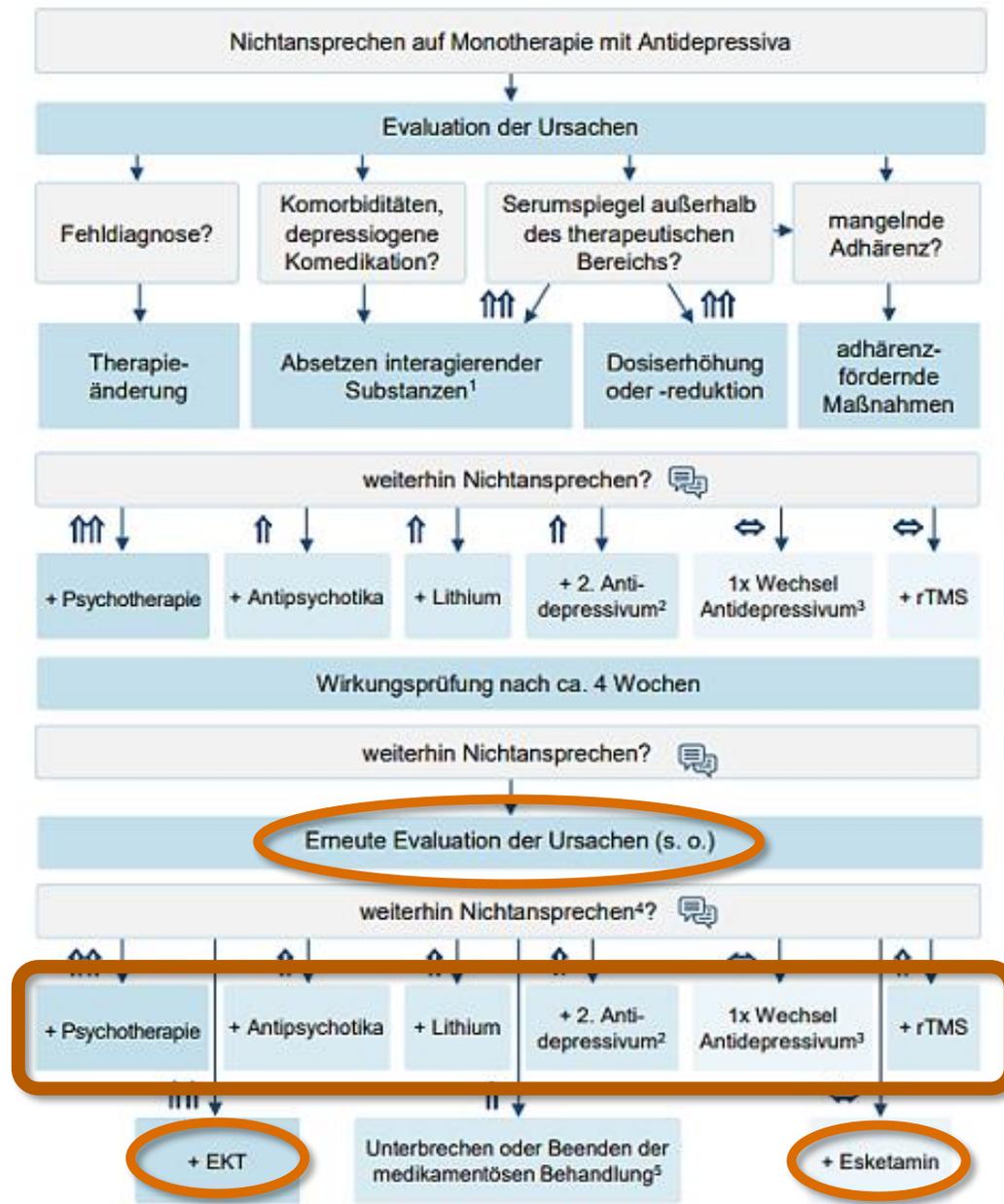
Metaanalyse zur Stimulantiengabe bei affektiven Störungen

Bahji & Mesbah-Oskui , J Affect Disord, 2021

- Wenig qualitativ hochwertige klinische Evidenz
- Heterogene Studien (Monotherapie, add-on)
- Kein Fokus auf TRD / DTD (nur 3 von 37 RCTs)
- «Publication Bias»

- **Keine Verbesserung der «Quality of Life»**
- **Keine signifikante Verbesserung der Depressionsschwere**

Empfehlung	Empfehlungsgrad
7-10 modifiziert 2022 Bei Patient*innen, die nicht auf eine Monotherapie mit Antidepressiva ansprechen, sollen stimmungsstabilisierende Antiepileptika, Dopaminagonisten oder Psychostimulanzien nicht zur Augmentation eingesetzt werden.	↓↓↓



klinisch
zugelassene
Indikation von
Esketamin

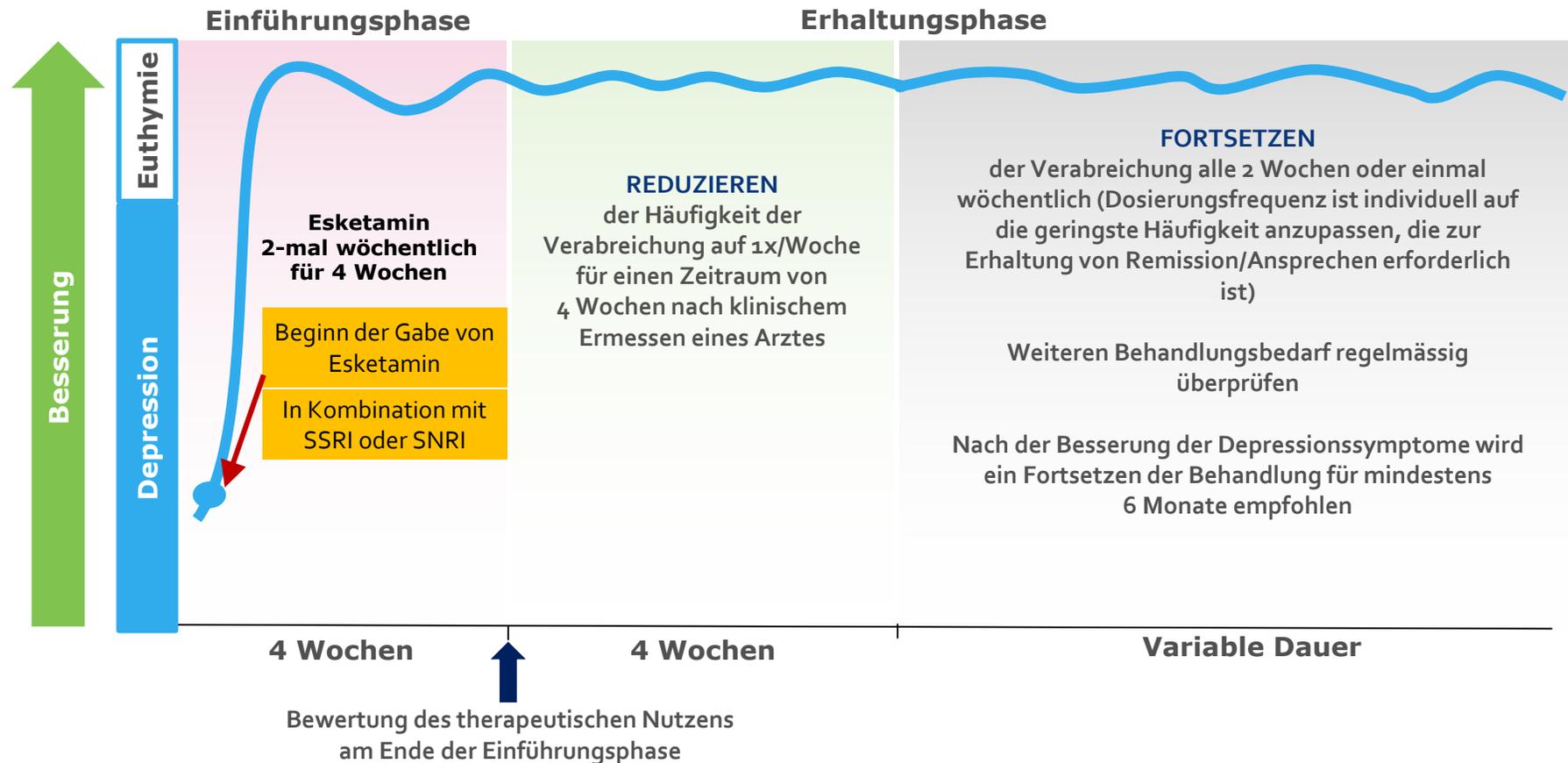
Spravato *in Kombination mit einem oralen Antidepressivum* ist indiziert zur Behandlung ...

therapieresistenter Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen, die auf mindestens zwei verschiedene Antidepressiva zur Behandlung der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nicht angesprochen haben.

Spravato in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie ist als akute Kurzzeitbehandlung zur raschen Reduktion depressiver Symptome bei erwachsenen Patienten mit einer schweren Episode einer Major Depression (ohne psychotische Symptome) indiziert, **wenn die Symptomatik nach klinischer Beurteilung als ein psychiatrischer Notfall** eingestuft wird.

Spravato darf nur in einem **Behandlungssetting** verabreicht werden, in dem die notwendigen Sicherheitsmassnahmen (einschliesslich Massnahmen der kardiopulmonalen Wiederbelebung) vor, während und nach der Verabreichung des Arzneimittels gewährleistet werden können.

Behandlungsmodell für Esketamin-Nasenspray: TRD*



Klinisches Setting

Vorgeschichte

- Allgemeine und psychiatrische Anamnese
- Spezifische Depressionsanamnese, Therapie- und Medikationsanamnese (mindestens zwei Antidepressiva in der aktuellen Episode, aktuell unter SSRI oder SNRI)
- Abklärung Komorbiditäten (z.B. Verwendung eines strukturierten Instruments wie MINI, vor allem Erfassung von **Abhängigkeitserkrankungen, Psychose, bipolarer Erkrankung, manifester Hyperthyreose**)
- Abklärung somatische Vorerkrankungen (**Kontraindikationen: Erkrankungen, bei denen ein Anstieg des Blutdrucks oder des intrakraniellen Drucks ein schwerwiegendes Risiko bedeutet**, va. aneurysmatische Gefäßerkrankung, Anamnese intrazerebraler Blutung, <6 Wochen seit kardiovaskulärem Ereignis, unkontrollierte Hypertonie; Abwägung bei Anamnese von Hirnläsionen, hypertensiver Enzephalopathie, ventrikulärem Shunt)

Klärung der Erwartungen des Patienten

Aufklärung Wirkung, Nebenwirkungen, Verlauf der Wirkung

Aufklärung Ablauf

Aufklärung & Erwartungshaltung

Information an Patienten:

Akuter Effekt ist nicht immer gleichbedeutend mit antidepressiver Wirkung (eher am nächsten Tag)

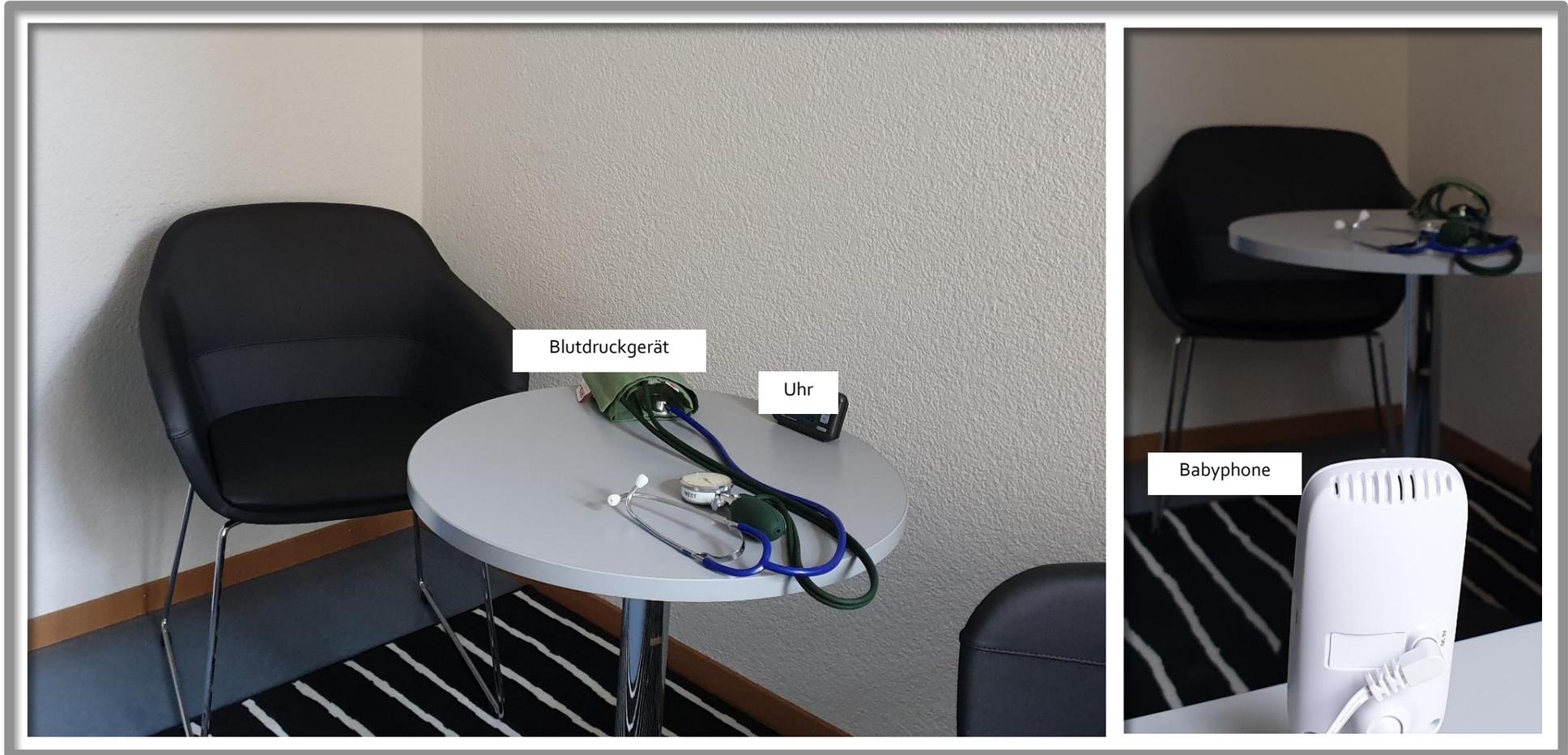
Antidepressive Wirkung baut sich bei wiederholter Gabe über ca. 2 Wochen auf

Depression ist nicht sofort komplett geheilt

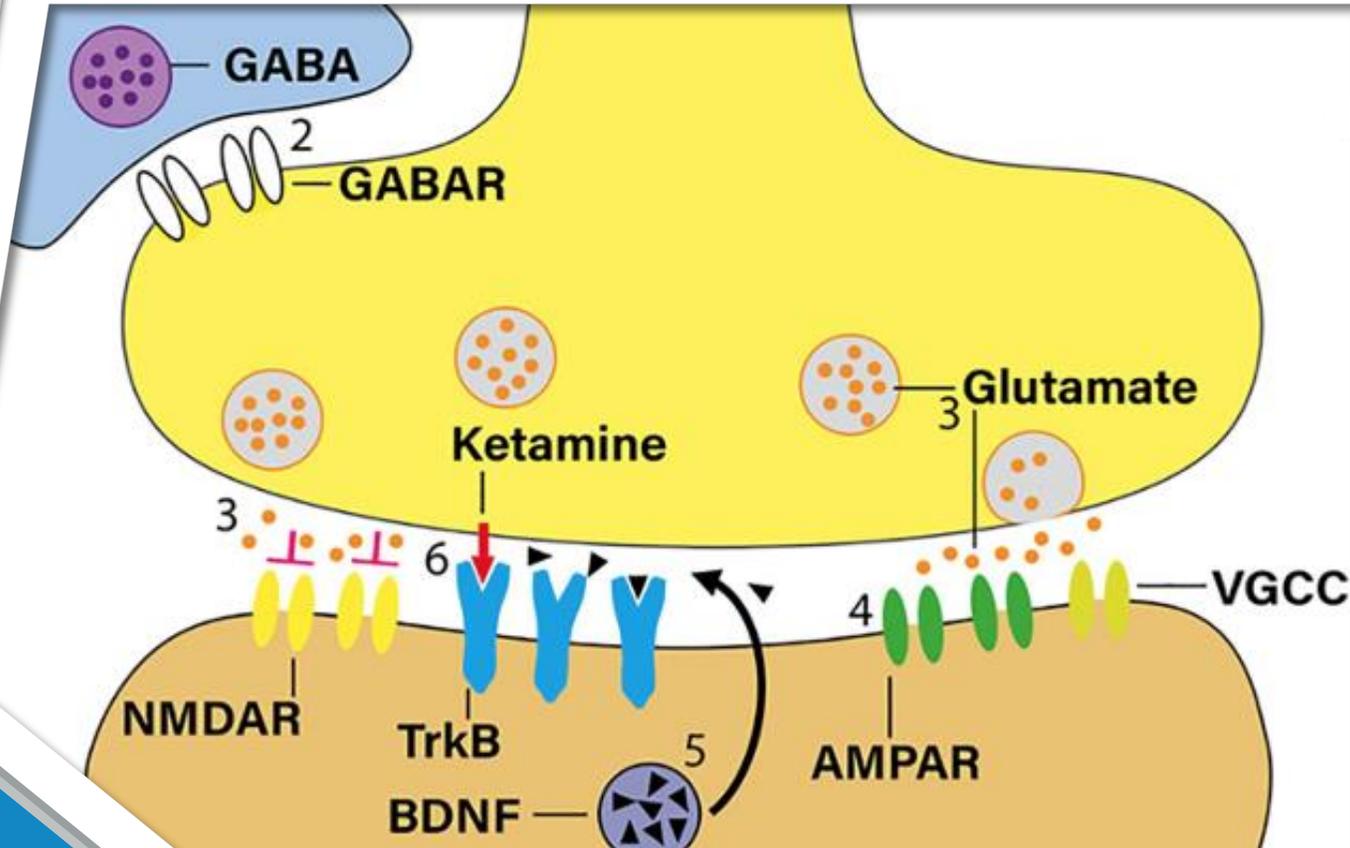
Komorbide Probleme (emotionale Instabilität, Schmerzen, Ängste, PTSD, ...) bleiben mgl. erhalten.

→ Hier Aufklärung und Erwartungskklärung wichtig, da zum Teil unrealistisch hohe Erwartungen mit (hintergründig) bei Nichterfüllen Suizidalität möglich («wenn das Wundermittel mir nicht hilft, dann hilft mir gar nichts mehr»).

Anwendungssetting



Modellvorstellung der Wirkweise von Ketamin



Wirkabschwächung von Ketamin
durch Benzodiazepine?

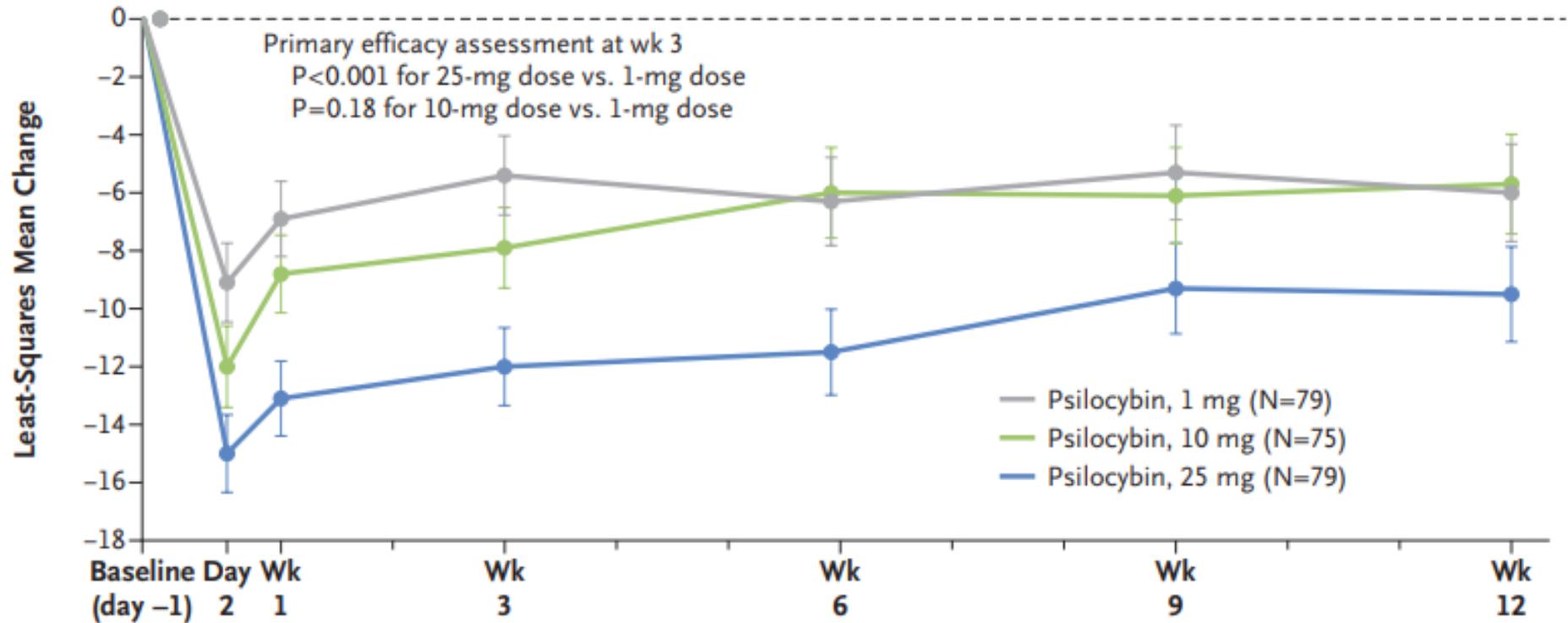
Feeney et al.,
J Clin Psychiatry, 2022
RAPID Intravenous ketamine study

aber
Diekamp et al.,
Neuropsychiatr Dis Treat 2021

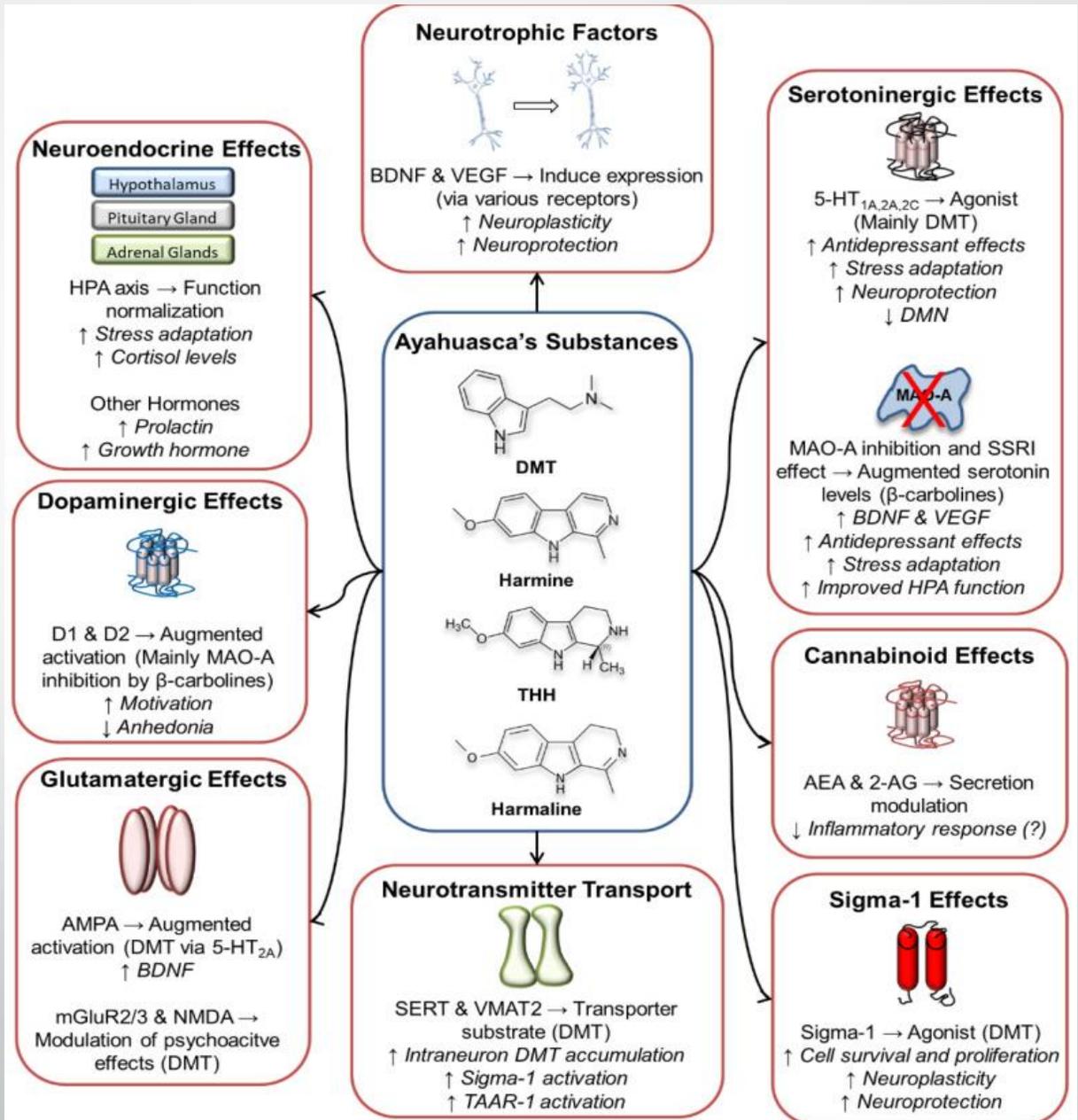
Distickstoffmonoxidtherapie als neuer Behandlungsansatz

- Hinweise für Wirkung als NMDA Antagonist
- Gute Verträglichkeit
- Gute Steuerbarkeit
- CAVE: Vitamin B12 Mangel
- zunehmende Evidenz für antidepressive Wirksamkeit bei TRD (z.B. Nagele et al., Sci Trans Med, 2022; Kronenberg et al., Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022)
- «off label» Behandlung

Einmalgabe von Psilocybin bei TRD



Ayahuasca



Zusammenfassung

- Chronische Depression / therapieresistente Depression / «Difficult-to-treat» Depression als neues Krankheitskonzept ?
- Risikofaktoren: Komorbiditäten (somatisch/psychisch), Angstsymptome, Nonadhärenz, frühere depressive Episoden, Polypharmazie
- NMDA Antagonismus als neues Therapieprinzip (Ketamin/Esketamin/Distickstoffmonoxid)
- mögliche Perspektiven: Psilocybin, Ayahuasca
- Klinischer Tip «Second Opinion»



NICE National Institute for
Health and Care Excellence



Depression in adults: treatment and management

NICE guideline
Published: 29 June 2022
www.nice.org.uk/guidance/ng222



Nationale Versorgungs Leitlinie

Unipolare Depression

Langfassung



Version 3.1

AWMF-Register-Nr. nvl-005

Träger:

Bundesärztekammer

Kassenärztliche Bundesvereinigung

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen

Medizinischen Fachgesellschaften

© 2022 NVL-Programm



...vielen Dank für Ihr Interesse

Anfragen für die Übersendung der Folien gerne unter:

golo.kronenberg@pukzh.ch