

Schnell wirkende Antidepressiva: aktueller Stand und neue Entwicklungen

Teil 1: Einleitung und glutamaterge Substanzen

Christine Reif-Leonhard, Florian Freudenberg und Andreas Reif, Frankfurt am Main

Konventionelle, also auf die monoaminerge Signaltransduktion abzielende Antidepressiva weisen eine nur verzögerte Wirkung auf; die Latenz zwischen Eindosierung und antidepressiver Wirksamkeit beträgt zwei bis drei Wochen. Diese unbefriedigende Wirklatenz ruft seit langem die Forderung nach schnell wirkenden Antidepressiva hervor. Während solche im 20. Jahrhundert noch nicht abzusehen waren, machten die ersten klinischen Erfahrungen zur schnellen antidepressiven Wirksamkeit von intravenösem Ketamin Hoffnung. In Folge wurde intranasales Esketamin 2019 als erstes schnell wirkendes Antidepressivum (Rapid acting antidepressant, RAAD) und erste Substanz einer neuen Wirkstoffklasse zugelassen; Esketamin wirkt vor allem als Antagonist am glutamatergen NMDA-Rezeptor. In dieser Übersichtsarbeit werden weitere Pharmaka, die am glutamatergen System ansetzen, hinsichtlich ihrer Eignung als RAAD anhand

der klinischen Studienlage bewertet. Neben Esketamin sind momentan vor allem die Kombination Dextromethorphan/Bupropion, Lachgas und Esmethadon vielversprechende Substanzen. Weitere Angriffspunkte am glutamatergen System, beispielsweise die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors, metabotrope Glutamatrezeptoren oder AMPA-Rezeptoren, sind bislang überwiegend präklinisch untersucht und überzeugende Befunde aus Humanstudien liegen noch nicht vor. Diese Übersichtsarbeit wird mit einem zweiten Teil fortgesetzt, in dem nicht-glutamaterge RAAD dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Depression, Rapid acting antidepressants, Glutamat, Ketamin, NMDA, AMPA

Psychopharmakotherapie 2024;31:37–47.



Rapid acting antidepressants – current status and new developments. Part 1: Introduction and glutamatergic substances

Conventional antidepressants, i.e. those targeting monoaminergic signal transduction, exhibit only delayed effects; the latency between dosage initiation and antidepressive efficacy is two to three weeks. This unsatisfactory delay in effect has long prompted demands for rapidly acting antidepressants. While such drugs were not foreseeable in the 20th century, early clinical experiences with the rapid antidepressive efficacy of intravenous ketamine were promising. Since then, intranasal esketamine has been approved in 2019 as the first rapid acting antidepressant (RAAD) and the first substance of a new class of active ingredients; esketamine mainly acts as an antagonist at the glutamatergic NMDA receptor. In this review, other pharmaceuticals targeting the glutamatergic system are evaluated for their suitability as RAADs based on clinical trial data. Besides esketamine, currently, the combination of dextromethorphan/bupropion, nitrous oxide, and esmethadone are promising substances. Other targets in the glutamatergic system, such as the glycine-binding site of the NMDA receptor, metabotropic glutamate receptors, or AMPA receptors, have mostly been studied preclinically, and convincing findings from human studies are not yet available. This review will be continued in a second part, which will discuss non-glutamatergic RAADs.

Key words: depression, rapid acting antidepressants, glutamate, ketamine, NMDA, AMPA

Einleitung

Nach Einführung der trizyklischen Antidepressiva zu Beginn der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts kam es im Prinzip zu einem jahrzehntelangen Stillstand in der Entwicklung neuer Substanzen mit anderen Wirkungsmechanismen. Zwar folgten tetrazyklische Antidepressiva, Monoaminoxidase-(MAO-)Inhibitoren sowie Serotonin-, Noradrenalin- und Dopamin-Wiederaufnahmehemmer (in unterschiedlichen Kombinationen). All diesen Molekülen ist jedoch gemeinsam, dass ihr Wirkungsmechanismus (Mechanism of action; MoA) im Wesentlichen auf der Modulation monoaminerger Signaltransduktion beruhte. Mit Ausnahme des Antagonismus an Alpha-Rezeptoren (z. B. bei Amitriptylin, Doxepin und Mirta-

Prof. Dr. med. Andreas Reif, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Heinrich-Hoffmann-Straße 10, 60528 Frankfurt am Main und Fraunhofer Institut für Translationale Medizin und Pharmakologie ITMP, Theodor-Stern-Kai 760596 Frankfurt am Main, E-Mail: reif@med.uni-frankfurt.de

Dr. med. Christine Reif-Leonhard, Priv.-Doz. Dr. Florian Freudenberg, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie, Heinrich-Hoffmann-Straße 10, 60528 Frankfurt am Main

zapin) beruht der MoA dieser Substanzen vor allem auf einer Erhöhung der Konzentration von Serotonin, aber auch Noradrenalin oder Dopamin im synaptischen Spalt. Auch ist diesen Substanzen gemeinsam, dass eine Wirklatenz im Hinblick auf einen antidepressiven Effekt von mehreren Wochen besteht, obwohl die Steigerung der monoaminergen Neurotransmission mehr oder weniger sofort einsetzt. Wie lang diese Wirklatenz tatsächlich ist, wurde im Verlauf der letzten Jahrzehnte unterschiedlich bewertet: Während ursprünglich eine Wirklatenz von bis zu sechs Wochen angenommen wurde, legten spätere Metaanalysen [62, 77] eine Latenz bis zum Einsetzen der antidepressiven Wirkung von ungefähr zwei Wochen nahe. Die molekulare Grundlage für diesen verzögerten Wirkungseintritt könnte sein, dass nicht die direkte monoaminerge Wirkung entscheidend ist, sondern die durch sie angestoßenen neurotrophen Effekte via BDNF (Brain-derived neurotrophic factor) [36]. Alternativ wurde in den letzten Jahren die Hypothese einer direkten Transaktivierung des BDNF-Rezeptors trkB vorgeschlagen [6].

Abkürzungsverzeichnis

AMPA	Alpha-Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isooxazolpropionsäure
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
CADSS	Clinician-Administered Dissociative State Scale
CKAMP	Cystine-knot AMPA receptor-modulating protein
CYP	Cytochrom P450
D2TD	Difficult-to-treat depression
DXM	Dextromethorphan
EKT	Elektrokonvulsionstherapie
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Aminobuttersäure
kOR-A	Kappa-Opioid-Rezeptor-Antagonist
LSD	Lysergsäurediethylamid
MAO	Monoaminoxidase
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDMA	3,4-Methylenedioxyamphetamin (Ecstasy)
mGlu	Metabotroper Glutamatrezeptor
MoA	Mode of action, Wirkungsmechanismus
mOR-pA	My-Opioid-Rezeptor-Partialagonist
NAM	Negativ allosterischer Modulator
NMDA	N-Methyl-D-aspartat
PAM	Positiv allosterischer Modulator
RAAD	Rapid acting antidepressant, schnell wirkendes Antidepressivum
SNRI	Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer
SSRI	Selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer
TARP	Transmembrane AMPA-receptor regulatory protein
TRD	Therapieresistente Depression

Ganz gleich jedoch, ob die Wirklatenz nun ein, zwei oder drei Wochen beträgt, bleibt aus klinischer Perspektive die unbefriedigende Tatsache bestehen, dass eine klinisch relevante Besserung erst nach längerer Zeit eintritt, insbesondere wenn man die Eindosierungsphase hinzurechnet. Die Entwicklung neuartiger Substanzen mit innovativem MoA und schnellem Wirkungseintritt ist daher eines der wichtigsten Ziele in der Psychopharmakotherapie. Mit der Zulassung von intranasalem Esketamin im Jahr 2019 wurde dann auch erstmalig ein Antidepressivum mit neuartigem MoA und schnellem Wirkungseintritt auf den Markt gebracht. Parallel zu Esketamin wurden auch weitere Substanzen mit ähnlichem als auch grundsätzlich unterschiedlichem MoA entwickelt, die das Kriterium eines schnell wirkenden Antidepressivums (Rapid acting antidepressant, RAAD) erfüllen. In dieser und einer folgenden Übersichtsarbeit soll der aktuelle Stand der Entwicklung von RAAD dargestellt werden. Der Fokus liegt dabei auf Substanzen, für die aussagekräftige Daten aus klinischen Studien vorliegen; auf lediglich präklinisch erfolgreiche Moleküle, Fallberichte/-serien o. Ä. wird nur am Rande eingegangen.

Was ist ein RAAD?

Wenig überraschend sind schnell wirkende Antidepressiva, also RAAD, gekennzeichnet durch ein schnelles Einsetzen der antidepressiven Wirkung, d. h. innerhalb von Stunden bis Tagen. Weitere Merkmale sind eine hohe Wirksamkeit, eine Wirksamkeit nach nur einer (oder wenigen) Anwendungen und eine gute Wirksamkeit gegen „therapieresistente“ Depression (TRD [47]) bzw. bei schwer zu behandelnder Depression (Difficult-to-treat depression, D2TD [46]). Jedes einzelne dieser intuitiv eingängigen Merkmale kann jedoch kritisch gesehen werden; unklar ist beispielsweise, ob es tatsächlich in jedem Fall einen schnell eintretenden, anhaltenden antidepressiven Effekt gibt („schnell wirksam“) oder ob dieser erst später eintritt, bei gleichzeitigem Vorliegen von raschen, aber vorübergehenden stimmungsaufhellenden Effekten („schnell wirkend“). Auch der Terminus „TRD“ ist im Grunde unzutreffend, da er der gängigen EMA-Definition („unzureichendes Ansprechen auf zwei sequenzielle Antidepressiva unterschiedlicher Klassen in ausreichender Dosis und Dauer“) zufolge *eigentlich* bedeutet: „therapieresistent hinsichtlich auf das monoaminerge System zielender Antidepressiva“. Ob RAAD eine höhere Wirksamkeit als andere Antidepressiva haben, ist letztlich nicht geklärt, da es kaum Head-to-Head-Vergleichsstudien von RAAD mit konventionellen Antidepressiva gibt. Zu guter Letzt muss angesichts neuerer Langzeitstudien [68] auch hinterfragt werden, ob eine ein- oder zweimalige RAAD-Gabe tatsächlich ausreichend ist, zumal sich der antidepressive Effekt erst nach mehreren Gaben zu konsolidieren scheint [71]. Aufgrund der Heterogenität von RAAD sind diese Punkte bei unterschiedlichen Substanzklassen wohl auch unterschiedlich zu bewerten.

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

Welche RAAD-Klassen gibt es?

In einer 2018 publizierten Übersichtsarbeit [83] wurden folgende Substanzklassen (gemäß ihres MoA) für RAAD gelistet: NMDA(N-Methyl-D-aspartat)-Rezeptor-Antagonisten, Antagonisten der metabotropen Glutamat-Rezeptoren mGlu2/3, Scopolamin, negativ-allosterische Modulatoren (NAM) von $\alpha 5$ -Untereinheit-haltigen GABA_A-Rezeptoren (GABA-NAM) sowie Psychedelika (zu denen in dieser Übersicht Psilocybin, LSD [Lysergsäurediethylamid], Ayahuasca und MDMA [3,4-Methylenedioxyamphetamin] gezählt wurden). Fünf Jahre später sollte man dieser Liste noch direkte AMPA-Rezeptor-Agonisten (AMPAkine), positiv-allosterische Modulatoren (PAM) von GABA-Rezeptoren (GABA-PAM), My-Opioid-Rezeptor-Partialagonisten (mOR-pA) sowie Kappa-Opioid-Rezeptor(kOR-A)-Antagonisten hinzufügen. In einer eigenen, im Juli 2022 durchgeführten, Datenbankabfrage bei *clinicaltrials.gov* bezüglich aktuell aktiver, rekrutierender sowie noch nicht rekrutierender Phase-II- und -III-Antidepressiva-Studien wurden folgende Substanzen identifiziert, die zu den RAAD gerechnet werden können: Arketamin, AXS-05 (Auvelity®; Bupropion/Dextromethorphan-Fixkombination), Esketamin (Spravato®), Esmethadon, Ketamin, Lachgas (N₂O), Onfasprodil, NRX101 (Cycloserin/Lurasidon-Fixkombination) (allesamt NMDA-Antagonisten); TS-161 (mGlu2/3 Antagonist); NBI-1 065 845/TAK-653 (AMPAkin); Aticaprant, Navacaprant (kOR-A); Buprenorphin (mOR-pA); PRAX-114, Propofol, Zuranolon (Zurzuvae®) (GABA-PAM); DMT, LSD, Psilocybin und Abwandlungen (Psychedelika im engeren Sinne, also 5-HT_{2A}-Agonisten). Zusammengefasst ergeben sich daraus also glutamaterge, GABAerge, serotonerge (= psychedelische) und andere Substanzen. Im ersten Teil dieser Artikelserie wird auf glutamaterge Substanzen eingegangen, während im zweiten Teil Psychedelika, opioiderge und GABAerge Substanzen und sonstige Wirkungsmechanismen dargestellt werden.

Die Neuroplastizitätshypothese der Depression

Die ersten konkreten Hinweise für eine Beteiligung der glutamatergen Neuroplastizität bei der Depression wurden Ende der 80er-, Anfang der 90er-Jahre durch präklinische Studien erbracht. Diese Studien konnten zeigen, dass hippocampale Langzeitpotenzierung durch unausweichbaren Stress abgeschwächt wird [72] und dass die Hemmung von NMDA-Rezeptoren vergleichbare Effekte zu klassischen Antidepressiva hat [79]. Seitdem wurde die glutamaterge Neuroplastizitätshypothese der Depression durch unzählige präklinische und klinische Studien gestützt. So wurde in Magnetresonanzspektroskopie-Studien eine moderate Reduktion der Glx-Level (d. h. die gesamte Menge an Glutamat und Glutamin) im medialen präfrontalen Kortex von medikamentös behandelten (nicht aber bei unmedizierten) Patienten mit Depression nachgewiesen [49]. Außerdem wurde in Tiermodellen (z. B. nach akutem

oder chronischem Stress) eine veränderte Expression von Glutamatrezeptoren gefunden, und in verschiedenen Glutamatrezeptor-Mausmutanten wurden depressionsähnliche Verhaltensänderungen beobachtet [25, 51, 78]. Ebenfalls konnte eine veränderte Expression von Glutamatrezeptoren nach Behandlung mit Antidepressiva im Tiermodell gezeigt werden. Eine veränderte Expression von Glutamatrezeptor-Genen, insbesondere bei Frauen mit Depression, wurde darüber hinaus auch in Post-mortem-Gehirnproben gezeigt [27]. Entsprechend wurden in genomweiten Assoziationsstudien verschiedene Glutamatrezeptor-Gene (z. B. *GRIK5*, *GRM5*, *GRM8*) mit Depression assoziiert; interessanter noch ist jedoch die Assoziation mit Signalwegen, die mit synaptischer Plastizität im Zusammenhang stehen [32]. Als Folge dieser gesammelten Evidenz wurde die glutamaterge Neuroplastizitätshypothese der Depression vor allem in einer Reihe von Übersichtsartikeln ausformuliert [60, 67, 70]. Spätestens seit der Entdeckung der antidepressiven Wirksamkeit des NMDA-Rezeptorantagonisten Ketamin, ist ein Zusammenhang des glutamatergen Systems und glutamaterger Neuroplastizität bei der Depression nicht mehr wegzudenken; im Gegenteil, die Beteiligung glutamaterger Neuroplastizität als mechanistische Grundlage der Depression ist gegenüber der monoaminergen Hypothese naheliegender und möglicherweise sogar überlegen.

Kern der Neuroplastizitätshypothese ist, dass verschiedene pathologische Stimuli, zum Beispiel Stress oder Inflammation, Signalkaskaden auslösen, die zu einer pathologischen Veränderung der glutamatergen Signalgebung führen und so langfristig die neuronale Plastizität glutamaterger Synapsen abschwächen. Konkret kommt es unter pathologischen Bedingungen in Astrozyten zu einer reduzierten Aufnahme von Glutamat und erhöhter Glutamat-Freisetzung. Dies führt zu einer erhöhten extrasynaptischen Diffusion von Glutamat (dem sogenannten Spillover), was präsynaptisch eine erhöhte Aktivierung metabotroper Glutamatrezeptoren und eine Enthemmung GABAerger Interneuronen (durch Aktivierung von NMDA-Rezeptoren auf diesen Interneuronen) verursacht. Dies resultiert in einer verringerten präsynaptischen Glutamat-Freisetzung, was wiederum zu einer reduzierten Aktivierung synaptischer NMDA- und AMPA-Rezeptoren und entsprechend einer Reduktion protektiver Signalkaskaden (v. a. via BDNF) führt. Postsynaptisch werden durch das Spillover von Glutamat extrasynaptische NMDA-Rezeptoren angeregt, welche zur Inhibition des mTOR-Signalwegs und somit Verringerung der BDNF-vermittelten Neuroprotektion führen. Die beschriebenen Veränderungen führen zu einer Abnahme synaptischer AMPA-Rezeptoren, was die glutamaterge Signalgebung weiter abschwächt, sodass es langfristig zu einer strukturellen Verkleinerung glutamaterger Synapsen kommt (Abb. 1).

Auf das Glutamat-System wirkende RAAD

Die Gruppe der glutamatergen RAAD ist sicherlich die momentan Größte, was unter anderem darauf zurückzuführen

sein dürfte, dass Ketamin schon seit nunmehr 30 Jahren [37] als schnellwirksames Antidepressivum postuliert wird (die erste, kleine Placebo-kontrollierte Studie an sieben Pa-

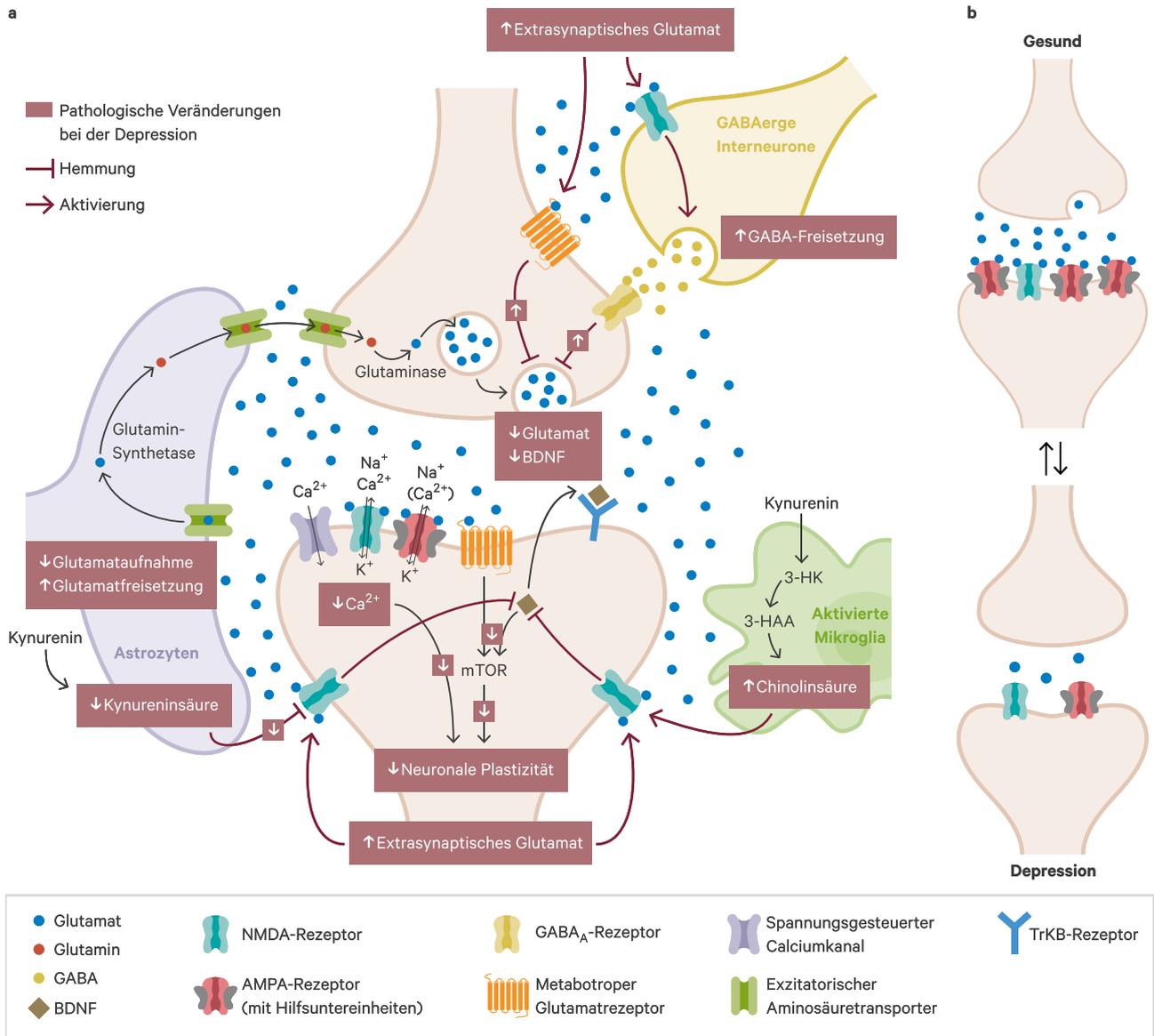


Abb. 1. Veränderungen der Signalgebung in glutamatergen Synapsen bei der Depression. **(a)** Schematische Darstellung einer glutamatergen Synapse einschließlich wichtiger Signalmechanismen und -moleküle. Bei der Depression beschriebene pathologische Veränderungen sind in Rotbraun dargestellt. Durch Anreicherung von extrasynaptischem Glutamat (u.a. durch reduzierte Glutamataufnahme und erhöhte Glutamatfreisetzung in Astrozyten) kommt es zu einer Hemmung der präsynaptischer Glutamatfreisetzung (durch erhöhte Aktivierung präsynaptischer metabotroper Glutamatrezeptoren und GABA_A-Rezeptoren) und somit reduzierter Aktivierung postsynaptischer AMPA- und NMDA-Rezeptoren, was wiederum zu einer reduzierten Aktivierung nachgeschalteter Signalwege (u.a. via BDNF/mTOR und via Calcium-aktivierter Signalwege) und letztendlich reduzierter neuronaler Plastizität führt. Eine Hemmung von BDNF auf postsynaptischer Seite erfolgt zudem durch erhöhte Aktivierung extrasynaptischer NMDA-Rezeptoren (durch erhöhtes extrasynaptisches Glutamat und erhöhte Synthese von Chinolinsäure in aktivierten Mikroglia). **(b)** Die Reduktion der Neuroplastizität durch die beschriebenen Mechanismen führt langfristig zu einer Reduktion postsynaptischer AMPA-Rezeptoren und somit verminderter synaptischer Effektivität und daraus folgend einer strukturellen Verkleinerung der Synapse. Für verschiedene glutamaterg wirksame Substanzen wurde eine antidepressive Wirksamkeit gezeigt, indem sie verschiedene der gezeigten pathologischen Veränderungen abschwächen, verhindern oder umkehren. So inhibiert Ketamin vor allem die extrazellulären NMDA-Rezeptoren und verhindert so die GABAerg vermittelte Reduktion der Glutamatfreisetzung und die Hemmung der BDNF-Expression. Zudem erhöht Hydroxynorketamin, der Metabolit von Ketamin, die synaptische Aktivität durch Aktivierung von AMPA-Rezeptoren. Auch AMPakine entfalten ihre Wirksamkeit durch erhöhte AMPA-Rezeptoraktivität, während Inhibitoren metabotroper Glutamatrezeptoren die Hemmung der präsynaptischen Glutamatfreisetzung verhindern sollen. (Die Abbildungsvorlage wurde mit Biorender.com erstellt.)

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder einem Intranet ohne Zustimmung des Verlags! © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart

tienten erschien im Jahr 2000 [5]) und als S-Enantiomer in intranasaler Galenik auch in der Indikation TRD zugelassen ist. Ketamin wie auch Esketamin wirken als nichtkompetitive Antagonisten des NMDA-Rezeptors auf hemmenden, GABAergen Interneuronen im Hippocampus. Durch diese Hemmung kommt es zu einer verringerten GABA-Freisetzung – also zu einer Hemmung der Hemmung des präsynaptischen, erregenden glutamatergen Neurons. Zumindest pharmakothoretisch würde eine gleichzeitige Behandlung mit Benzodiazepinen diese verringerte Hemmung funktionell aufheben, weshalb man von einer zeitgleichen Gabe von Benzodiazepinen und (Es)Ketamin absehen sollte; erste klinische Daten unterstützen dieses Vorgehen [24]. Infolge der (Es)Ketamin-bedingten verringerten Hemmung des exzitatorischen Neurons kommt es zu einer gesteigerten Glutamat-Freisetzung, was zu einer Aktivierung postsynaptischer AMPA-Rezeptoren führt. Dadurch, aber auch durch direkte NMDA-Hemmung kommt es durch Hemmung intrazellulärer Signalkaskaden (CaMKIII-Deaktivierung) zu einer gesteigerten BDNF-Freisetzung [3]. Andere Arbeiten zeigten, dass Ketamin zu einer schnellen mTOR-Aktivierung und darüber zu einer Bildung neuer Synapsen führt [41]. Beides resultiert in erhöhter neuronaler Plastizität, die der stressbedingt verminderten Neuroplastizität (s. o.) bei der Depression [14] entgegenwirkt [38]. Die reine NMDA-Blockade allein erklärt jedoch nicht hinreichend den antidepressiven Effekt, da andere NMDA-Antagonisten wie Memantin [88] keine entsprechende Wirkung zeigen.

Ketamin und Esketamin

Die erste randomisierte, kontrollierte Studie zu intravenösem Ketamin bei TRD wurde 2006 von Zarate und Mitarbeitern publiziert [87]; es handelte sich um eine kleine ($n = 18$) Cross-over-Studie an unmedizierten Patienten. Es zeigte sich ein großer ($d = 1,5$), rasch einsetzender (zwei Stunden post infusionem) und anhaltender (eine Woche signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Ketamin) Effekt. Da Ketamin also auch als Monotherapie effektiv ist, sollte die Kombination mit anderen Antidepressiva als Kombination und nicht etwa Augmentation bezeichnet werden. Dieselbe Gruppe publizierte vier Jahre später auch positive Daten zu therapieresistenter bipolarer Depression [11]. Diesen ersten bahnbrechenden Studien folgte eine große Zahl von sowohl kontrollierten als auch offenen Studien zu Ketamin und Esketamin als Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Suizidalität, TRD und bipolarer Depression. In allen Indikationen konnten systematische Reviews bzw. Metaanalysen eine schnelle (2 bis 24 Stunden nach der Infusion), deutliche [1, 4, 55] und anhaltende [9] Überlegenheit von Ketamin gegen Placebo zeigen; die antidepressive Effektstärke im Zeitraum bis drei Wochen lag dabei um $d = 1$ [48]. Hinweise für klinisch relevante Prädiktoren für das Ansprechen bzw. Moderatoren für den Therapieerfolg

wurden jedoch auch in einer großen Metaanalyse individueller Patientendaten nicht gefunden [66].

Aufgrund der einfacheren Applikation im Vergleich zur i. v.-Anwendung und möglicherweise milderer Nebenwirkungen im Vergleich zu racemischem Ketamin wurde intranasales Esketamin als Pharmakon entwickelt (Zulassungsstudien bei TRD [22, 56, 61]) und 2019 sowohl von der FDA als auch der EMA in der Indikation TRD zugelassen (Handelsname „Spravato“). Die metaanalytische Zusammenfassung von Studien zu intranasalem Esketamin bei TRD zeigte ebenfalls eine Überlegenheit gegen Placebo [34, 81]. Eine direkte, randomisierte und kontrollierte Vergleichsstudie zwischen intravenösem Ketamin und Esketamin in der jeweils identischen Galenik erbrachte keine Unterlegenheit von Esketamin [10]; eine große retrospektive Analyse konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen intranasalem Esketamin und intravenösem Ketamin aufzeigen [54]. Ketamin als auch Esketamin werden momentan vor allem in den USA in unterschiedlichen Formulierungen, vor allem oralen Galeniken (z. B. orales Esketamin, Entwicklungsname CLE100) untersucht bzw. sogar vermarktet; inwieweit eines dieser Medikamente hierzulande auf den Markt kommen wird, bleibt abzuwarten, darf aber zumindest für die nähere Zukunft bezweifelt werden.

Da die genannten Studien im Wesentlichen gegen Placebo erfolgten, entspann sich (auch und gerade in den sozialen Medien) eine Debatte, ob durch die sofort einsetzenden psychoaktiven Effekte von Ketamin eine funktionelle Entblindung erfolgt, die – in Kombination mit einer hohen Erwartungshaltung – allein schon den schnellen und großen Behandlungserfolg im Sinne eines großen Placebo-Effekts erklärt. Obgleich Letzterer sicherlich vorhanden ist, zeigt sich jedoch auch in Studien mit aktiven, antidepressiv inerten Vergleichssubstanzen (wie Midazolam) eine Überlegenheit von Ketamin [16, 15, 20, 23, 43, 58, 59, 73], was gegen diese Hypothese spricht.

Ketamin versus EKT oder Zweitgenerations-Antipsychotika

Direkte Vergleichsstudien zwischen (Es)Ketamin und anderen antidepressiven Strategien in der Indikation TRD sind selten. In zwei größere Studien wurde intravenöses Ketamin mit Elektrokonvulsionstherapie (EKT) verglichen. Eine Studie (ELEKT-D) konnte hier einen signifikanten Vorteil für Ketamin finden [2], wobei jedoch ältere Patienten, als auch solche mit psychotischen Symptomen, aus der Studie ausgeschlossen waren, sodass man gerade diejenigen Patienten nicht berücksichtigte, bei denen EKT am erfolgversprechendsten ist. Hinzu kommt, dass die durchschnittliche Zahl der EKT-Behandlungen in dieser Studie mit maximal neun Sitzungen relativ niedrig war und die EKT-Parameter eher vorsichtig gewählt wurden. Anhand der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) zeigte sich ein vergleichsweise hoher Anteil von Patienten, die gemäß eines Cut-off von 10 Punkten

im Ketamin-Arm remittierten (38 %, vs. 22 % im EKT-Arm). In einer schwedischen Studie (KetECT [18]), bei der die Ausgangsbedingungen den deutschen ähnlicher waren und die auch ältere Patienten sowie psychotische Depressionen mit einschloss, fand sich jedoch eine Remissionsrate von 63 % im EKT-Arm, verglichen mit 46 % im Ketamin-Arm (ebenfalls MADRS < 10). Die Ketamin-Responderaten waren also in beiden Studien relativ gleich (und im Vergleich zu doppelblinden Studien vergleichsweise hoch), während sich die EKT-Responderaten deutlich unterschieden – wohl am ehesten als Ausdruck der unterschiedlichen Patientenselektion als auch Art und Weise der EKT-Durchführung [19]. Eine Metaanalyse, in der zwar die schwedische und einige kleinere Studien, nicht aber die US-amerikanische Studie von Anand et al. eingeschlossen wurden [69], kommt zum Ergebnis, dass EKT der Ketamin-Behandlung überlegen ist; Einschluss der genannten Studie dürfte das Ergebnis aber eher in Richtung Gleichwertigkeit verschieben. Relevant für den Kliniker ist jedoch ohne Zweifel, dass ältere Patienten oder solche mit psychotischen Symptomen eher von EKT profitieren, jüngere Patienten jedoch möglicherweise besser von Ketamin-basierten Verfahren. Das Nebenwirkungsspektrum beider Verfahren ist deutlich unterschiedlich und sollte in die partizipative Entscheidungsfindung unbedingt einbezogen werden. Abgesehen davon gibt es noch keine differenziellen Therapieprädiktoren, und aus der klinischen Erfahrung lässt sich sagen, dass es nicht wenige Patienten gibt, die auf EKT, nicht aber Ketamin ansprechen – und vice versa.

Im Hinblick auf medikamentöse Verfahren ist vor allem die ESCAPE-TRD [68] zu nennen. Hier wurde eine Kombination aus selektivem Serotonin- oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI/SNRI) und Esketamin mit einer SSRI/SNRI-Quetiapin Augmentation verglichen. Der primäre Endpunkt lag bei acht Wochen, der wichtigste sekundäre Endpunkt bei 32 Wochen. Es zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Esketamin nach acht Wochen (27 % vs. 18 % in Remission; MADRS < 10); auch blieben mehr Patienten rückfallfrei, nachdem sie remittiert waren. Insgesamt erreichten im Esketamin-Arm signifikant mehr Patienten nach 32 Wochen die Remission (49 %) als im Quetiapin-Arm (33 %). Entsprechende direkte Vergleiche gegen andere Pharmaka stehen derzeit aus; eine Metaanalyse, in der indirekt Esketamin-Kombination und Augmentation mit Zweitgenerations-Antipsychotikum (SGA) verglichen wurden [13], fand eine fast doppelt so hohe Effektstärke für Esketamin versus Antipsychotika. Die aktuelle Evidenz zusammenfassend, scheinen Ketamin-basierte Kombinationstherapien anderen Augmentationsverfahren bei TRD überlegen und sollten daher zumindest der SGA- und Lithium-Augmentation als gleichwertig, wenn nicht überlegen angesehen werden.

Arketamin

Neben Esketamin wurde auch Arketamin, also das R-Enantiomer von Ketamin, auf Basis von präklinischen Studien als mögliches Antidepressivum untersucht [89]. Verbunden war dies mit großen Hoffnungen auf eine mindestens ebenso gute antidepressive Wirksamkeit, bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen, insbesondere im Hinblick auf Dissoziation. Eine pilotierende Open-Label Phase-II-Studie an sieben Patienten mit TRD [39] zeigte einen schnell eintretenden und großen antidepressiven Effekt; eine weitere, kleine, doppelblinde Cross-over-Studie derselben Forschergruppe [40] zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied zu Placebo. Zu Beginn des Jahres 2023 verkündete atai Life Sciences, dass eine Phase-IIa-Studie, in der zwei Dosierungen von Arketamin gegen Placebo in der Indikation TRD verglichen wurden, hinsichtlich des primären Endpunkts (statistisch signifikante MADRS-Reduktion 24 Stunden nach Infusion) negativ verlief. Momentan ist daher unklar, ob die Entwicklung von Arketamin als Antidepressivum weiter vorangetrieben wird.

Die Rolle von Dissoziation hinsichtlich der antidepressiven Wirksamkeit von Ketamin

Eine der Haupt-Nebenwirkungen von Ketamin und Esketamin ist Dissoziation. Nach wie vor ist unklar, ob Dissoziation und antidepressiver Effekt Hand in Hand gehen – also Teilaspekte desselben MoA sind – oder ob es voneinander trennbare, unterschiedliche Phänomene sind. Eine häufige Meinung ist, dass Dissoziation mit dem antidepressiven Effekt korreliert; die Datenlage widerspricht dem allerdings, wie drei unabhängige Studien zeigen [8, 17, 45]. Unterschieden werden muss hier zwischen kurz- und langfristigen Effekten. Die Stärke der Dissoziation geht zwar möglicherweise mit einem besseren antidepressiven Ansprechen nach einem Tag einher [45] (wobei in einer Studie eine sehr starke Dissoziation [CADSS > 15] mit schlechterem Ansprechen einherging [17]), langfristig (nach Tag 3, Tag 7, Tag 28) zeigte sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen Dissoziation und antidepressivem Effekt. Dies legt nahe, dass der akut antidepressive Effekt (post infusionem bis max. 24 Std. nach Infusion) von Esketamin auf einen akuten „Trip“ zurückzuführen sein könnte (der einer akuten NMDA-Antagonisierung entsprechen könnte); der langfristig antidepressive Effekt korreliert jedoch nicht mit Dissoziation und könnte eher auf neuroplastische, AMPA- bzw. BDNF-induzierte Phänomene zurückzuführen sein. Aufgrund dessen ist die Suche nach anderen am Glutamat-System ansetzenden Substanzen, die zwar die antidepressive Wirksamkeit von (Es)Ketamin aufweisen, nicht jedoch die Dissoziation als Nebenwirkung haben, in vollem Gange. Hier sind als vielversprechende Kandidaten vor allem AXS-05, Esmethadon und Lachgas (N₂O) zu nennen.

AXS-05 (Auvelity®; Bupropion/Dextromethorphan-Fixkombination)

Dextromethorphan (DXM) wird rezeptfrei als Hustenstiller vertrieben und gelangt in dieser Indikation bei üblichen Dosierungen nicht über die Blut-Hirn-Schranke. Ist der Blutspiegel hinreichend groß (z. B. bei missbräuchlicher Einnahme), lässt sich DXM jedoch im Liquor nachweisen. DXM fungiert dann als NMDA-Rezeptor-Antagonist, Sigma-1-Rezeptor-Agonist und Monoamin-Reuptake-Inhibitor [44]. Um ausreichend hohe Spiegel zu erreichen, wird DXM mit einem Inhibitor von Cytochrom P450-2D6 (dem DXM metabolisierenden Enzym), wie Chinidin oder Bupropion, kombiniert, um den Abbau von DXM zu hemmen. Während mehrere Studien zu DXM bei bipolarer Depression negativ waren [44] – wohl wegen fehlender Kombination mit einem CYP2D6-Inhibitor –, war eine erste, sehr kleine Open-Label-Studie bei TRD positiv [50]. Dies führte zu einem klinischen Studienprogramm der Firma Axsome mit einer Fixkombination von 45 mg DXM und 105 mg Bupropion (Entwicklungsname: AXS-05). Zwei kontrollierte Studien mit AXS-05, ASCEND (gegen Bupropion allein [76]) und GEMINI (gegen Placebo [33]), verliefen positiv. In GEMINI zeigte sich eine signifikante Separierung zwischen Verum- und Placebo-Arm im Hinblick auf MADRS-Differenz als auch Remission nach einer Woche; 40 % der Patienten im Verum-Arm waren nach sechs Wochen remittiert (MADRS < 10). Ob der Wirkeintritt nach einer Woche schon das Label „schnell wirksam“ rechtfertigt, ist eher eine theoretische Frage; im Vergleich zu konventionellen Antidepressiva ist diese Zeitspanne jedenfalls deutlich kürzer. Das Nebenwirkungsprofil entspricht grundsätzlich dem anderer NMDA-Antagonisten, jedoch mit generell weniger unerwünschten Wirkungen, insbesondere im Hinblick auf Dissoziation. Auf Basis der beiden genannten Studien wurde AXS-05 im Jahr 2022 durch die FDA zugelassen und ist in den USA unter dem Handelsnamen „Auvelity“ auf dem Markt. Ob und wann Auvelity® in Deutschland erhältlich sein wird, ist aktuell unklar. Andere Variationen von DXM-Kombinationen, wie deuteriertes DXM (Entwicklungsname: AVP-786) oder eine Kombination mit Chinidin („Nuedexta“), sind ebenfalls in klinischer Entwicklung [30].

Esmethadon (REL-1017)

Esmethadon (auch: Dextromethadon; als Prüfsubstanz der Firma Relmada: REL-1017) ist das S-Enantiomer von Methadon und besitzt, anders als dieses, eine nur sehr geringe und vermutlich irrelevante Affinität zu Opioidrezeptoren. Vielmehr wirkt Esmethadon als NMDA-Rezeptor-Antagonist, der mit vergleichsweise hoher Affinität die MK-801-Bindungsstelle des Rezeptors blockiert. Wie auch bei anderen RAAD, scheint eine Wirkung von Esmethadon in präklinischen Modellen einerseits von mTOR abhängig und andererseits durch BDNF vermittelt zu sein. Erstaunlich wenig präliminäre Daten

wurden bislang zu Esmethadon publiziert, obwohl Relmada ein umfangreiches Studienprogramm (Reliance-II und OLS; Relight) aufgelegt hat. Die erste klinische Studie [21] wurde jedoch 2022 publiziert; es handelte sich um eine Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie bei Patienten mit mindestens moderater Depression. Neben guter Verträglichkeit zeigt sich bereits am vierten Tag eine Überlegenheit beider getesteter Esmethadon-Dosierungen (25 bzw. 50 mg/Tag peroral) in Bezug auf Reduktion des MADRS, mit vergleichsweise hoher Effektstärke ($d = 0,8$ bzw. $0,9$). Der Effekt hielt noch eine Woche nach Gabe der letzten Dosis an, bei einem Dosierungszeitraum von ebenfalls einer Woche. Mit Spannung werden die Daten der aktuell laufenden Phase-III-Studie erwartet.

Lachgas (N₂O, Stickoxydul)

Wie der Name schon vermuten lässt, hat Lachgas eine akute (wenngleich nur kurzfristige) stimmungsaufhellende Wirkung auch bei Gesunden, weshalb es in letzter Zeit vor allem bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen zunehmend missbräuchlich verwendet wird [74]. Lachgas ist ein nichtkompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor, hat darüber hinaus aber noch eine ganze Reihe anderer molekularer Targets [90]. In einer ersten Pilotstudie an 20 Patienten mit TRD [52], die in einem randomisierten, Placebo-kontrollierten Cross-over-Design über eine Stunde mit einem 50%/50% Lachgas/Sauerstoff-Gemisch behandelt wurden, zeigte sich nach zwei als auch 24 Stunden ein signifikanter Unterschied zwischen Verum und Placebo im Hamilton-Depressionsscore. Die Items, die dabei am meisten ansprachen, waren depressive Stimmung, Schuldgefühle, psychische Angst und, interessanterweise, Suizidgedanken. Drei Patienten zeigten gemäß Hamilton-Skala eine Remission der Depression. Dieselbe Arbeitsgruppe konnte in einer späteren Phase-II-Studie die Effektivität von Lachgas bestätigen [53] und dahingehend ergänzen, dass auch 25 % Lachgas vergleichbar gut wirkte, jedoch mit weniger Nebenwirkungen einherging. Die Studie konnte zudem zeigen, dass die Effekte der Lachgas-Behandlung (sowohl 50 % als auch 25 %) über zwei Wochen anhielten. Dies konnte in einer anderen randomisierten kontrollierten Studie aus China nicht bestätigt werden; hier wurde nur eine Wirksamkeit nach zwei und 24 Stunden gefunden [85]. Eine brasilianische Studie untersuchte den Effekt von wiederholten (zweimal wöchentlich, über vier Wochen) Inhalationen und konnte eine bemerkenswerte Besserung bei nicht therapieresistenten, depressiven Patienten finden [28]. Ein kürzlich publizierter systematischer Review identifizierte zehn weitere, aktuell laufende Studien [42] in unterschiedlichen Indikationsbereichen. Da die bisher publizierten Studien vergleichsweise wenige Patienten umfassen, ist eine Bewertung von Lachgas als RAAD noch verfrüht; es handelt sich jedoch um eine gut zu kontrollierende Substanz mit überschaubarem Nebenwirkungsprofil, und weitere Studien sind sicherlich gerechtfertigt.

Weitere, am NMDA-Rezeptor ansetzende Moleküle

Zahlreiche weitere Moleküle, die auf den NMDA-Rezeptor abzielen, wurden als potenzielle Antidepressiva im Tiermodell oder in Phase-I/II-Studien am Menschen untersucht (Übersicht in [30]). Die wenigsten jedoch konnten einen überzeugenden, schnellen und anhaltenden antidepressiven Effekt erbringen. Zum einen dürfte dies darauf zurückzuführen sein, dass die Substanzen ganz unterschiedlich am NMDA-Rezeptor ansetzen, was Ort und Mechanismus angeht; zum anderen ist es gut möglich, dass der nichtkompetitive NMDA-Antagonismus von (Es)Ketamin (das im Gegensatz zu anderen Substanzen den Rezeptor nur in offenem Zustand besetzen kann) nur ein Teilaspekt eines komplizierten MoA mit mehreren molekularen Targets darstellt. Zu den Substanzen, die zwar auch den NMDA-Rezeptor hemmen und in Pilotstudien effektiv waren, dann jedoch in konfirmatorischen Studien scheiterten, gehört unter anderem der niedrig-affine, „Low-trapping“-NMDA-Rezeptor-Antagonist Lanicemin (Entwicklungsname: AZD6765) [86]. Der GluN2B-selektive Antagonist Traxoprodil (Entwicklungsname: CP-101,606) war ebenfalls in einer Pilotstudie erfolgreich [65], wurde jedoch wegen QTc-Verlängerung nicht weiterverfolgt. Auch andere GluN2B-Antagonisten wie Eliprotil (Entwicklungsname: EVT-101) oder Risle-nemdaz (Entwicklungsnamen: MK-0657, CERC-301) werden momentan wegen negativer Daten nicht weiterentwickelt [83]. Der gut verträgliche [26], negativ-allosterische GluN2B-Modulator Onfasprodil (Entwicklungsname: MIJ-821) wurde von Novartis als RAAD bei TRD und suizidaler Ideation getestet. Während eine Phase-II-Studie bei TRD positiv verlief, wurde die Studie zu schneller Wirkung bei Suizidalität vorzeitig abgebrochen. Nähere Daten sind aktuell noch nicht publiziert.

An der co-agonistischen Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptors setzt unter anderem D-Cycloserin als Partialagonist an; in hohen Dosen wirkt es als NMDA-Antagonist. Es wurde unter anderem als Cognitive enhancer bei Schizophrenie oder Verstärker von Psychotherapie-Effekten untersucht, und eine präliminäre Studie zeigte positive Effekte bei TRD [31]. In einer Fixkombination mit dem Zweitgenerations-Antipsychotikum Lurasidon (Entwicklungsname: NRX-101) wird es in den Indikationen bipolare Depression und suizidale Ideation bei Stimmungserkrankungen untersucht; ein Teil der Studien ist abgeschlossen, Ergebnisse sind jedoch noch nicht publiziert. Die Studien wenden ein sequenzielles Protokoll an: zunächst eine Ketamin-Infusion zur Induktion, gefolgt vom oralen NRX-101-Kombinationspräparat zur Weiterführung der Therapie; gesetzt den Fall, dass diese Strategie erfolgreich ist, würde sie eine erhebliche Erleichterung sowohl für den Patienten als auch die Behandler darstellen.

4-Chlorokynurenin (Prüfsubstanz: AV-101; Vorläufer einer halogenierten Form von L-Kynurenin) wirkt als voller Antagonist an der Glycin-Bindungsstelle, und reiht sich in die lange Liste der Substanzen ein, die zwar in präklinischen Modellen,

nicht aber in klinischen Studien effektiv waren. Nach einer gescheiterten Phase-II-Studie [57] wird es wahrscheinlich – zumindest in der Indikation Depression – nicht weiterverfolgt. Rapastinel (Entwicklungsname: GLYX-13) bindet als positiv allosterischer Modulator (PAM) des NMDA-Rezeptors an einer anderen als der NMDA- oder Glycin-Bindungsstelle und weist eine komplexe Pharmakologie auf; im Gegensatz zu den anderen, o.g. Substanzen verstärkt Rapastinel die Glutamat-abhängige Aktivierung des Rezeptors im medialen präfrontalen Kortex [63] und erhöht darüber eventuell auch die synaptische Plastizität. In einer Pilotstudie zeigte sich ein rascher antidepressiver Effekt [64] bei Patienten, die vorher nicht auf ein anderes Antidepressivum angesprochen hatten. Drei von Allergan durchgeführte Phase-III-Studien (zusammengefasst in [35]) verliefen jedoch negativ, sodass die weitere Entwicklung von Rapastinel nicht vorangetrieben wird, wobei jedoch andere Substanzen mit vergleichbarem MoA wie Apimostinel (Entwicklungsnamen: GATE-202, NRX-1074) oder Zelquistinel (Entwicklungsname: AGN-241751) weiter untersucht werden.

Antagonisten an metabotropen Glutamat-Rezeptoren

Neben dem NMDA-Rezeptor gibt es noch weitere Glutamat-Rezeptoren: die Kainat- und die AMPA-Rezeptoren als ionotrope und acht metabotrope, G-Protein-gekoppelte Glutamat-Rezeptoren (mGlu1 bis mGlu8). mGlu2 und mGlu3 gehören zur Klasse II der metabotropen Glutamat-Rezeptoren und hemmen die Adenylatcyclase. Sie reduzieren die NMDA-Aktivität und schützen vor glutamaterger Exzitotoxizität; ihre Hemmung führte in präklinischen Studien zu einer sehr raschen, Ketamin-ähnlichen antidepressiven Wirkung [7]. Der mGlu2/3 Antagonist TS-161 ist sicher und ausreichend bioverfügbar [82] und wird derzeit in einer klinischen Studie untersucht. Eine größere Studie mit dem mGlu2/3-NAM Decoglu-rant verlief jedoch negativ [80], was auch anderen Faktoren als dem eigentlichen MoA zugeschrieben wurde.

AMPAkine (positiv-allosterische AMPA-Modulatoren)

Der MoA von (Es)Ketamin, aber auch mGlu2/3-Antagonisten konvergiert auf eine Aktivierung von AMPA-Rezeptoren [7] und dadurch erhöhte BDNF-Ausschüttung, trkB-Aktivierung und gesteigerter neuronaler Plastizität. Die Beteiligung von AMPA-Rezeptoren bei der Depression ist gut dokumentiert und in einem vorigen Übersichtsartikel von uns ausführlich dargelegt [25]. Die Hypothese, dass eine direkte Aktivierung von AMPA-Rezeptoren mittels AMPAkinen eine antidepressive Wirkung haben könnte, liegt daher nahe [25]. Trotz der guten präklinischen Evidenz gibt es nur wenig klinische Studien mit AMPAkinen; eine aktuell untersuchte Substanz ist NBI-1065845/TAK-653 (ClinicalTrials.gov ID

NCT05203341) [75], für die in ersten Studien „Target engagement“ gezeigt werden konnte und die die Eigenschaften eines Psychostimulans aufweist [12]. Ein weiteres AMPAkin ist Tulrampator (Entwicklungsnamen: S-47445, CX-1632), das in einer relativ großen Phase-II-Studie im Hinblick auf eine Wirksamkeit bei TRD untersucht wurde (NCT02805439); die Ergebnisse sind negativ, und zwar unpubliziert, jedoch online zu finden (<https://clinicaltrials.servier.com/wp-content/uploads/CL2-47445-014-synopsis-report.pdf>). Ob sich die Strategie, AMPA-Rezeptoren bzw. den BDNF-Pathway direkt zu stimulieren, als lohnenswert herausstellen wird, bleibt abzuwarten und erfordert weitere und größere klinische Studienprogramme. In diesem Zusammenhang ist es auch sinnvoll, die pharmakologische Modulation von AMPA-Rezeptor-Hilfsuntereinheiten in Betracht zu ziehen. Diese Hilfsuntereinheiten (darunter die TARP-, Cornichon und CKAMP-Proteine) interagieren direkt mit AMPA-Rezeptoren und modulieren verschiedene Eigenschaften (z. B. Rezeptortransport [Trafficking] und Rezeptorkinetik). Das Trafficking von AMPA-Rezeptoren ist auch im Zusammenhang mit der antidepressiven Wirksamkeit von Ketamin von Bedeutung. Es ist daher nicht überraschend, dass Proteininteraktionen der AMPA-Hilfsuntereinheit TARP- $\gamma 8$ zumindest präklinisch mit der Wirksamkeit von Ketamin in Verbindung gebracht wurden [29, 84]. Konkrete Studien zu AMPA-Rezeptor-Hilfsuntereinheiten als Targets bei der Depression gibt es bislang jedoch noch nicht, auch wenn mittlerweile verschiedene negative und positive Modulatoren identifiziert und entwickelt wurden.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Momentan sind Ketamin und Esketamin bereits gut als schnell wirkende Antidepressiva in der klinischen Routine implementiert und, im Falle von Esketamin, zur Anwendung bei TRD oder psychiatrischem Notfall zugelassen. In den USA ist bereits mit der Dextromethorphan/Bupropion-Kombination ein weiteres NMDA-antagonistisches Wirkprinzip mit raschem Wirkungseintritt auf den Markt. Esmethadon hat als nächste Substanz das Potenzial zur Markteinführung. Ob Lachgas angesichts der problematischeren Verabreichung und des Missbrauchspotenzials jemals die FDA- bzw. EMA-Zulassung bekommen wird, bleibt abzuwarten. Alle weiteren bislang in klinischen Studien untersuchten Substanzen, die am glutamatergen System ansetzen, konnten bislang nicht vollständig überzeugen – sowohl was die Dauer bis zum Wirkungseintritt als auch was die Wirksamkeit an sich angeht. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass eine sehr spezifische, alleinige Hemmung des NMDA-Rezeptors im Hinblick auf eine antidepressive Wirksamkeit nicht ausreicht und weitere molekulare Mechanismen, wie sie bei (Es)Ketamin vorhanden sind, noch hinzukommen müssen. Ob es daher gelingen wird, glutamaterge Substanzen mit geringerer Nebenwirkungsrate (insbesondere im Hinblick auf Dissoziationen) und/oder besserer

Wirksamkeit als (Es)Ketamin zu entwickeln, bleibt eine spannende Frage. Im kommenden Heft werden nicht-glutamaterge RAAD vorgestellt, mit einem Fokus auf GABAerge Substanzen, Psychedelika und auf Opioid-Rezeptoren abzielende Pharmaka.

Interessenkonflikterklärung

AR: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Janssen, Boehringer Ingelheim, COMPASS, SAGE/Biogen, LivaNova, Medice, Shire/Takeda, MSD und cycleron.

CRL: Honorare für Vorträge und/oder Beratertätigkeit von Janssen, LivaNova und Das Fortbildungskolleg.

FF: keine.

Literatur

- Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E, Jawad MY, et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: a systematic review & meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2022;151:693–709.
- Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, Murrrough JW, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *N Engl J Med* 2023;388:2315–25.
- Autry AE, Adachi M, Nosyreva E, Na ES, et al. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature* 2011;475:91–5.
- Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:853–66.
- Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, et al. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
- Casarotto P, Umemori J, Castren E. BDNF receptor TrkB as the mediator of the antidepressant drug action. *Front Mol Neurosci* 2022;15:1032224.
- Chaki S, Watanabe M. mGlu2/3 receptor antagonists for depression: overview of underlying mechanisms and clinical development. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2023;273:1451–62.
- Chen G, Chen L, Zhang Y, Li X, et al. Relationship between dissociation and antidepressant effects of esketamine nasal spray in patients with treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022;25:269–79.
- Conley AA, Norwood AEQ, Hatvany TC, Griffith JD, Barber KE. Efficacy of ketamine for major depressive episodes at 2, 4, and 6-weeks post-treatment: A meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2021;238:1737–52.
- Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Affect Disord* 2020;264:527–34.
- Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, et al. A randomized add-on trial of an n-methyl-d-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:793–802.
- Dijkstra F, O'Donnell P, Klaassen E, Buhl D, et al. Central nervous system effects of TAK-653, an investigational alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole receptor (AMPA) positive allosteric modulator in healthy volunteers. *Transl Psychiatry* 2022;12:408.
- Dold M, Bartova L, Kasper S. Treatment response of add-on esketamine nasal spray in resistant major depression in relation to add-on second-generation antipsychotic treatment. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:440–5.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 2016;22:238–49.
- Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Londono Tobon A, et al. Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: A randomized midazolam-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2021;178:352–62.
- Dwyer JB, Landeros-Weisenberger A, Johnson JA, Londono Tobon A, et al. Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: A randomized midazolam-controlled trial. *Focus (Am Psychiatr Publ)* 2022;20:241–51.
- Echegaray MVF, Mello RP, Magnavita GM, Leal GC, et al. Does the intensity of dissociation predict antidepressant effects 24 hours after infusion of racemic ketamine and esketamine in treatment-resistant depression? A secondary analysis from a randomized controlled trial. *Trends Psychiatry Psychother* 2023.
- Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, et al. Racemic ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for unipolar depression: A randomized, open-label, non-inferiority trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol* 2022;25:339–49.

19. Ekstrand J, Takamiya A, Nordenskjold A, Kirov G, et al. Ketamine or ECT? What have we learned from the KetECT and ELEKT-D trials? *Int J Neuropsychopharmacol* 2023 Sep 17 [Online ahead of print], doi: 10.47626/2237-6089-2022-0593.
20. Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020;25:1592–603.
21. Fava M, Stahl S, Pani L, De Martin S, et al. REL-1017 (Esmethadone) as adjunctive treatment in patients with major depressive disorder: A phase 2a randomized double-blind trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:122–31.
22. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a new oral antidepressant in treatment-resistant depression: results of a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol* 2019;22:616–30.
23. Feeney A, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, et al. The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2021;49:122–32.
24. Feeney A, Hoepfner BB, Freeman MP, Flynn M, et al. Effect of concomitant benzodiazepines on the antidepressant effects of ketamine: findings from the RAPID intravenous ketamine study. *J Clin Psychiatry* 2022;84.
25. Freudenberg F, Celikel T, Reif A. The role of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptors in depression: central mediators of pathophysiology and antidepressant activity? *Neurosci Biobehav Rev* 2015;52:193–206.
26. Gomez-Mancilla B, Levy JA, Ganesan S, Faller T, et al. M1821 (onfaprodil) in healthy volunteers: First-in-human, randomized, placebo-controlled study (single ascending dose and repeated intravenous dose). *Clin Transl Sci* 2023;16:2236–52.
27. Gray AL, Hyde TM, Deep-Soboslay A, Kleinman JE, et al. Sex differences in glutamate receptor gene expression in major depression and suicide. *Mol Psychiatry* 2015;20:1057–68.
28. Guimaraes MC, Guimaraes TM, Hallak JE, et al. Nitrous oxide as an adjunctive therapy in major depressive disorder: a randomized controlled double-blind pilot trial. *Braz J Psychiatry* 2021;43:484–93.
29. He JG, Zhou HY, Wang F, Chen JG. Dysfunction of glutamatergic synaptic transmission in depression: focus on AMPA receptor trafficking. *Biol Psychiatry Glob Open Sci* 2023;3:187–96.
30. Henter ID, Park LT, Zarate CA, Jr. Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status. *CNS Drugs* 2021;35:527–43.
31. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:501–6.
32. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci* 2019;22:343–52.
33. Iosifescu DV, Jones A, O'Gorman C, Streicher C, et al. Efficacy and safety of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry* 2022;83.
34. Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaberi S, et al. The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2022;21:841–52.
35. Kato T, Duman RS. Rapastinel, a novel glutamatergic agent with ketamine-like antidepressant actions: convergent mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav* 2020;188:172827.
36. Krishnan V, Nestler EJ. Linking molecules to mood: new insight into the biology of depression. *Am J Psychiatry* 2010;167:1305–20.
37. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:199–214.
38. Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2024;49:41–50.
39. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, et al. Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271:577–82.
40. Leal GC, Souza-Marques B, Mello RP, Bandeira ID, et al. Arketamine as adjunctive therapy for treatment-resistant depression: A placebo-controlled pilot study. *J Affect Disord* 2023;330:7–15.
41. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, et al. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959–64.
42. Liu H, Kerzner J, Demchenko I, Wijeyesundera DN, et al. Nitrous oxide for the treatment of psychiatric disorders: A systematic review of the clinical trial landscape. *Acta Psychiatr Scand* 2022;146:126–38.
43. Loo C, Glozier N, Barton D, Baune BT, et al. Efficacy and safety of a 4-week course of repeated subcutaneous ketamine injections for treatment-resistant depression (KADS study): randomised double-blind active-controlled trial. *Br J Psychiatry* 2023;223:533–41.
44. Majeed A, Xiong J, Teopiz KM, Ng J, et al. Efficacy of dextromethorphan for the treatment of depression: a systematic review of preclinical and clinical trials. *Expert Opin Emerg Drugs* 2021;26:63–74.
45. Mathai DS, Nayak SM, Yaden DB, Garcia-Romeu A. Reconsidering “dissociation” as a predictor of antidepressant efficacy for esketamine. *Psychopharmacology (Berl)* 2023;240:827–36.
46. McAllister-Williams RH, Arango C, Blier P, Demyttenaere K, et al. Reconceptualising treatment-resistant depression as difficult-to-treat depression. *Lancet Psychiatry* 2021;8:14–5.
47. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* 2023;22:394–412.
48. McIntyre RS, Carvalho IP, Lui LMW, Majeed A, et al. The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis. *J Affect Disord* 2020;276:576–84.
49. Moriguchi S, Takamiya A, Noda Y, Horita N, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry* 2019;24:952–64.
50. Murrrough JW, Wade E, Sayed S, Ahle G, et al. Dextromethorphan/quinidine pharmacotherapy in patients with treatment resistant depression: A proof of concept clinical trial. *J Affect Disord* 2017;218:277–83.
51. Musazzi L, Treccani G, Mallei A, Popoli M. The action of antidepressants on the glutamate system: regulation of glutamate release and glutamate receptors. *Biol Psychiatry* 2013;73:1180–8.
52. Nagele P, Duma A, Kopec M, Gebara MA, et al. Nitrous oxide for treatment-resistant major depression: a proof-of-concept trial. *Biol Psychiatry* 2015;78:10–8.
53. Nagele P, Palanca BJ, Gott B, Brown F, et al. A phase 2 trial of inhaled nitrous oxide for treatment-resistant major depression. *Sci Transl Med* 2021;13.
54. Nikayin S, Rhee TG, Cunningham ME, de Fontnouvelle CA, et al. Evaluation of the trajectory of depression severity with ketamine and Esketamine treatment in a clinical setting. *JAMA Psychiatry* 2022;79:736–8.
55. Nunez NA, Joseph B, Kumar R, Douka I, et al. An update on the efficacy of single and serial intravenous ketamine infusions and esketamine for bipolar depression: A systematic review and meta-analysis. *Brain Sci* 2023;13:1672.
56. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 2020;28:121–41.
57. Park LT, Kadriu B, Gould TD, Zanos P, et al. A randomized trial of the n-methyl-D-aspartate receptor glycine site antagonist prodrug 4-chlorokynurenine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020;23:417–25.
58. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, et al. single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019;176:401–9.
59. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, et al. Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2020;45:606–12.
60. Pittenger C, Duman RS. Stress, depression, and neuroplasticity: a convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:88–109.
61. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, et al. efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *Am J Psychiatry* 2019;176:428–38.
62. Posternak MA, Zimmerman M. Is there a delay in the antidepressant effect? A meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2005;66:148–58.
63. Pothula S, Kato T, Liu RJ, Wu M, et al. Cell-type specific modulation of NMDA receptors triggers antidepressant actions. *Mol Psychiatry* 2021;26:5097–111.
64. Preskorn S, Macaluso M, Mehra DO, Zammit G, et al. Randomized proof of concept trial of GLYX-13, an n-methyl-D-aspartate receptor glycine site partial agonist, in major depressive disorder nonresponsive to a previous antidepressant agent. *J Psychiatr Pract* 2015;21:140–9.
65. Preskorn SH, Baker B, Kolluri S, Menniti FS, et al. An innovative design to establish proof of concept of the antidepressant effects of the NR2B subunit selective N-methyl-D-aspartate antagonist, CP-101,606, in patients with treatment-refractory major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28:631–7.
66. Price RB, Kissel N, Baumeister A, Rohac R, et al. International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: In search of clinical moderators. *Mol Psychiatry* 2022;27:5096–112.
67. Racagni G, Popoli M. Cellular and molecular mechanisms in the long-term action of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci* 2008;10:385–400.
68. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, et al. Esketamine nasal spray versus quetiapine for treatment-resistant depression. *N Engl J Med* 2023;389:1298–309.
69. Rhee TG, Shim SR, Forester BP, Nierenberg AA, et al. Efficacy and safety of ketamine vs electroconvulsive therapy among patients with major depressive episode: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2022;79:1162–72.

70. Sanacora G, Treccani G, Popoli M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012;62:63–77.
71. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Alcott CS, et al. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry* 2020;10:206.
72. Shors TJ, Seib TB, Levine S, Thompson RF. Inescapable versus escapable shock modulates long-term potentiation in the rat hippocampus. *Science* 1989;244:224–6.
73. Su TP, Li CT, Lin WC, Wu HJ, et al. A randomized, double-blind, midazolam-controlled trial of low-dose ketamine infusion in patients with treatment-resistant depression and prominent suicidal ideation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2023;26:331–9.
74. Sumnall H. Recreational use of nitrous oxide. *BMJ* 2022;378:e2297.
75. Suzuki A, Hara H, Kimura H. Role of the AMPA receptor in antidepressant effects of ketamine and potential of AMPA receptor potentiators as a novel antidepressant. *Neuropharmacology* 2023;222:109308.
76. Tabuteau H, Jones A, Anderson A, Jacobson M, et al. Effect of AXS-05 (dextromethorphan-bupropion) in major depressive disorder: A randomized double-blind controlled trial. *Am J Psychiatry* 2022;179:490–9.
77. Taylor MJ, Freemantle N, Geddes JR, Bhagwagar Z. Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1217–23.
78. Tokita K, Yamaji T, Hashimoto K. Roles of glutamate signaling in preclinical and/or mechanistic models of depression. *Pharmacol Biochem Behav* 2012;100:688–704.
79. Trullas R, Skolnick P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *Eur J Pharmacol* 1990;185:1–10.
80. Umbricht D, Niggli M, Sanwald-Ducray P, Deptula D, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the mGlu2/3 negative allosteric modulator decoglurant in partially refractory major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2020;81:18m12470.
81. Wang SM, Kim NY, Na HR, Lim HK, et al. Rapid onset of intranasal esketamine in patients with treatment resistant depression and major depression with suicide ideation: A meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2021;19:341–54.
82. Watanabe M, Marcy B, Hiroki A, Watase H, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and pharmacokinetic profiles of TP0473292 (TS-161), A prodrug of a novel orthosteric mGlu2/3 receptor antagonist TP0178894, in healthy subjects and its antidepressant-like effects in rodents. *Int J Neuropsychopharmacol* 2022;25:106–17.
83. Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today* 2019;24:606–15.
84. Xue SG, He JG, Lu LL, Song SJ, et al. Enhanced TARP-gamma8-PSD-95 coupling in excitatory neurons contributes to the rapid antidepressant-like action of ketamine in male mice. *Nat Commun* 2023;14:7971.
85. Yan D, Liu B, Wei X, Ou W, et al. Efficacy and safety of nitrous oxide for patients with treatment-resistant depression, a randomized controlled trial. *Psychiatry Res* 2022;317:114867.
86. Zarate CA Jr, Mathews D, Ibrahim L, Chaves JF, et al. A randomized trial of a low-trapping nonselective N-methyl-D-aspartate channel blocker in major depression. *Biol Psychiatry* 2013;74:257–64.
87. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:856–64.
88. Zarate CA Jr, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:153–5.
89. Zhang JC, Yao W, Hashimoto K. Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: A historical review and future directions. *Neuropharmacology* 2022;218:109219.
90. Zorumski CF, Nagele P, Mennerick S, Conway CR. Treatment-resistant major depression: rationale for NMDA receptors as targets and nitrous oxide as therapy. *Front Psychiatry* 2015;6:172–4.

Termine Kongresse | Symposien | Workshops

- | | | |
|---|--|---|
| <p>18. bis 19. April 2024
digital
2. Berlin Brain Summit
Information:
https://www.berlin-brain-summit.de/</p> | <p>8. bis 10. Mai 2024
Berlin
4. Gemeinsamer Kongress der AGNP und DGBP
Information:
www.agnp.de oder www.dgbp.de</p> | <p>12. bis 15. Juni 2024
Offenburg
62. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie
Information: https://epilepsie-tagung.de/</p> |
| <p>25. bis 27. April 2024
Rostock
Deutscher Kongress für Parkinson und Bewegungsstörungen
Information:
https://www.dpg-akbont-kongress.de</p> | <p>23. bis 26. Mai 2024
Tokyo (Japan)
CINP Congress (International College of Neuropsychopharmacology)
Information: https://cinp.org/congress</p> | <p>18. bis 20. September 2024
Kopenhagen (Dänemark)
ECTRIMS 2024
Information:
https://ectrims.eu/ectrims2024/</p> |
| <p>4. bis 8. Mai 2024
New York (USA)
APA Annual Meeting
Information:
https://www.psychiatry.org/psychiatrists/meetings/annual-meeting</p> | <p>5. bis 8. Juni 2024
Istanbul (Türkei)
16th World Congress of Biological Psychiatry
Information:
https://wfsbp-congress.org/</p> | <p>21. bis 24. September 2024
Mailand (Italien)
37th ECNP Congress
Information:
www.ecnp.eu/congress2024/ECNPcongress
Weitere Termine unter: www.ppt-online.de</p> |