

Differentialindikation rTMS, EKT, Ketamin

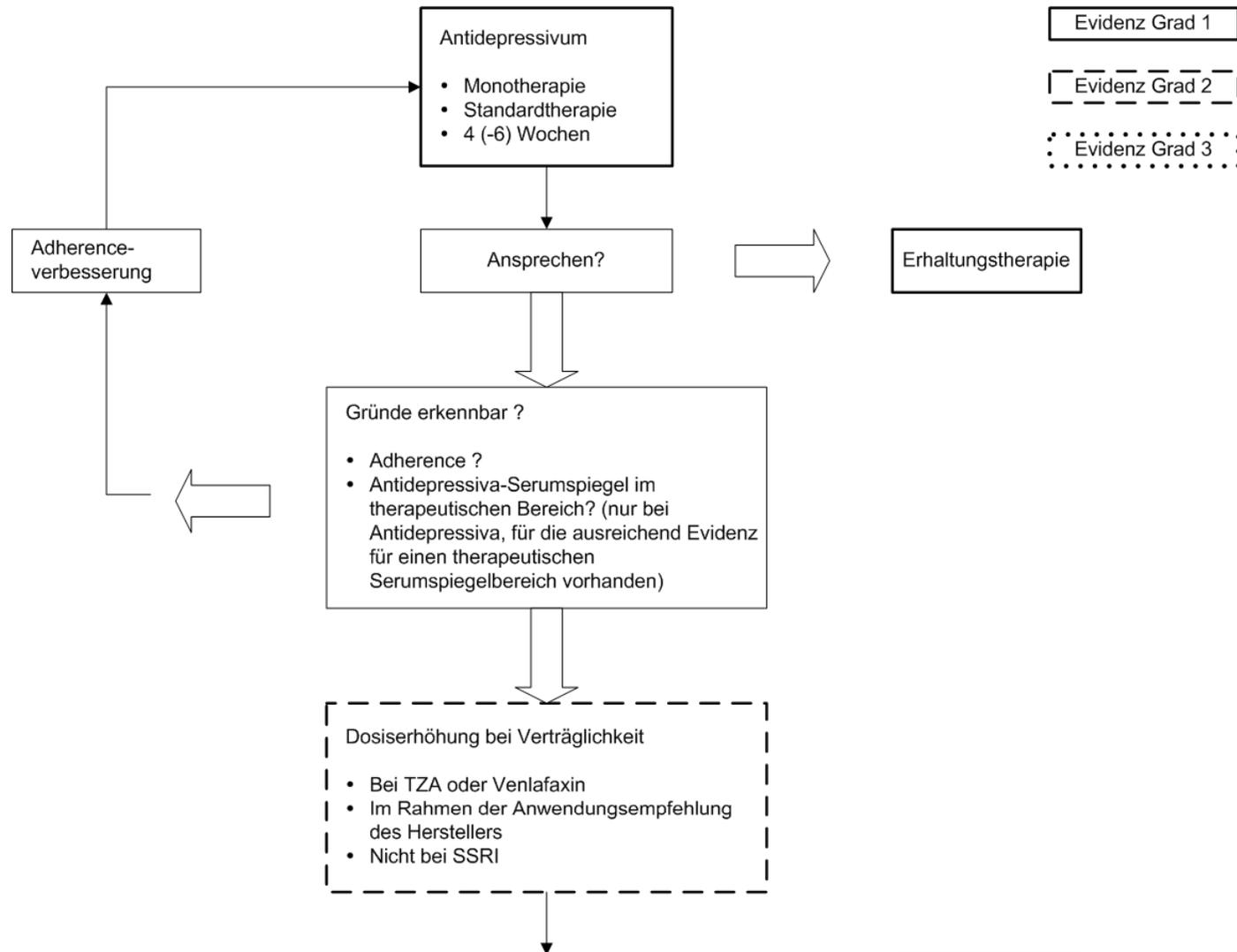
Prof. Dr. med. Michael Landgrebe

Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

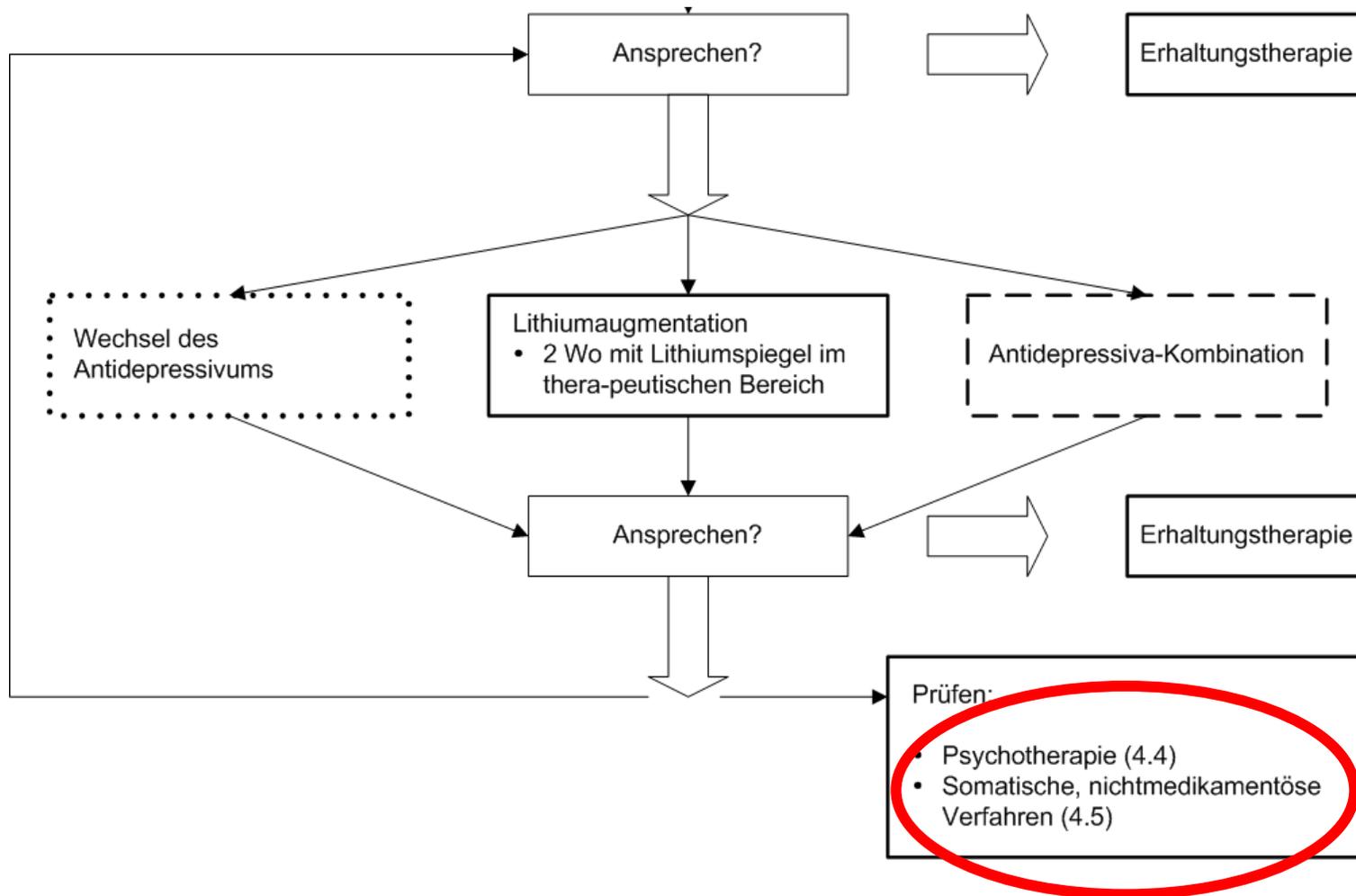
der kbo Lech-Mangfall-Klinik Agatharied

Akademisches Lehrkrankenhaus der technischen Universität München

Leitlinien-gerechte Depressionstherapie



Leitlinien-gerechte Depressionstherapie



Wirksamkeit - EKT

EKT vs. Placebo

Trial	Number of participants	Standardised effect size (95% CI)
Wilson 1963 ¹⁰	12	-1.078 (-2.289 to 0.133)
West 1981 ¹¹	25	-1.255 (-2.170 to -0.341)
Lambourn 1978 ¹⁵	40	-0.170 (-0.940 to 0.600)
Freeman 1978 ¹²	40	-0.629 (-1.264 to 0.006)
Gregory 1985 ¹³	69	-1.418 (-2.012 to -0.824)
Johnstone 1980 ¹⁴	70	-0.739 (-1.253 to -0.224)
Pooled fixed effects		-0.911 (-1.180 to -0.645)
Pooled random effects		-0.908 (-1.270 to -0.537)

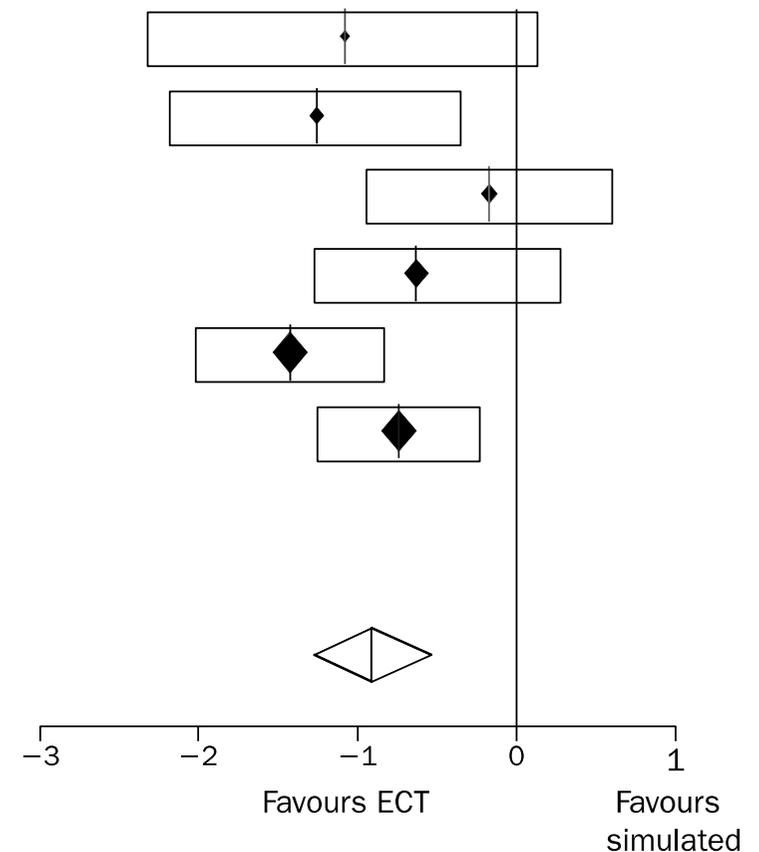
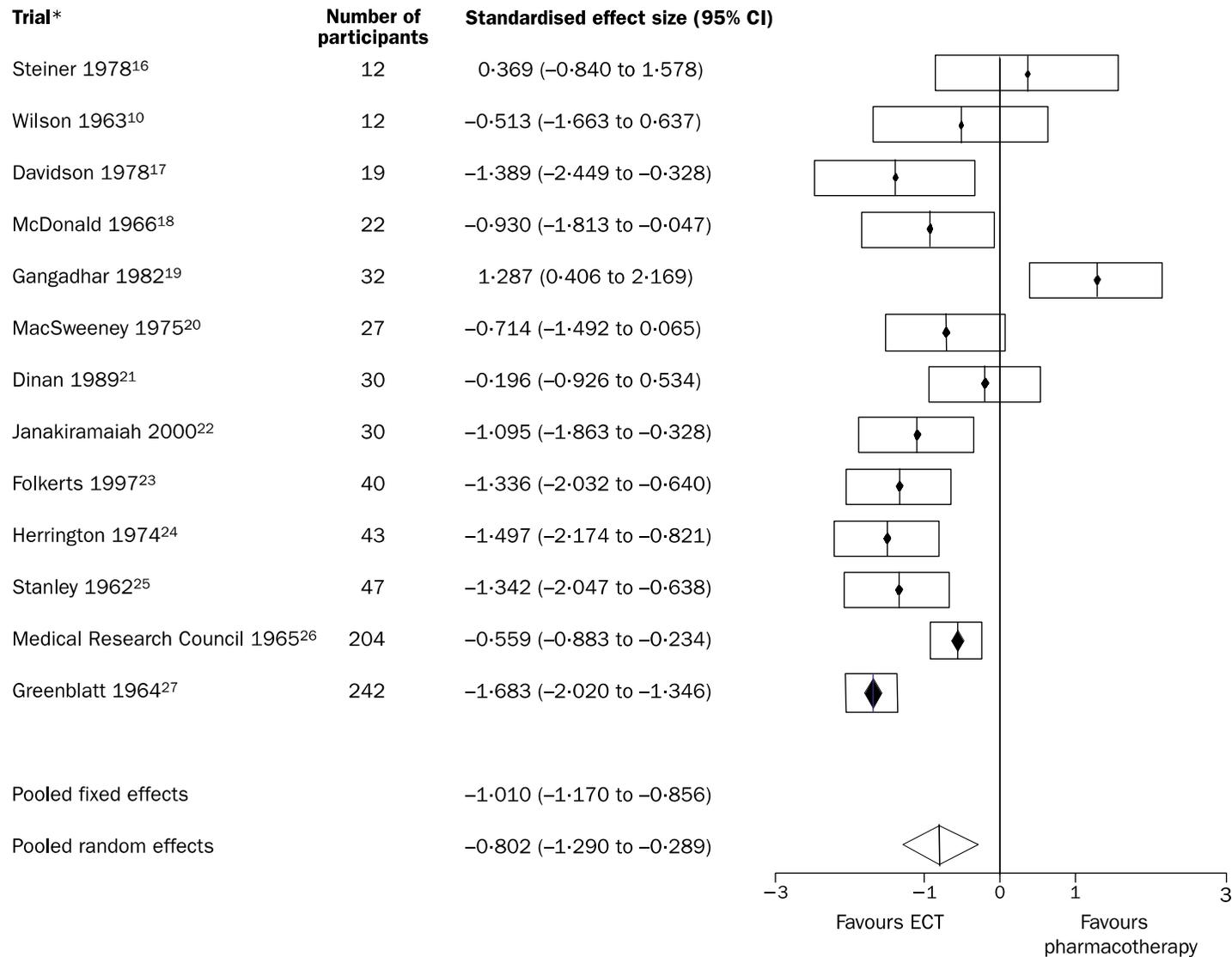


Figure 1: **Effect of ECT versus simulated ECT on depressive symptoms**

Wirksamkeit - EKT

EKT vs. Antidepressiva



Leitlinien-Empfehlungen: EKT

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
3-50 EKT soll bei schweren, therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht gezogen werden.	A
3-51 EKT kann auch zur Erhaltungstherapie eingesetzt werden bei Patienten, die <ul style="list-style-type: none">• während einer Krankheitsepisode auf EKT angesprochen haben;• nicht angesprochen haben auf eine andere leitliniengerechte antidepressive Therapie;• psychotische Merkmale aufweisen oder• eine entsprechende Präferenz haben.	0

**repetitive transkranielle
Magnetstimulation (rTMS)**

Wirksamkeit rTMS

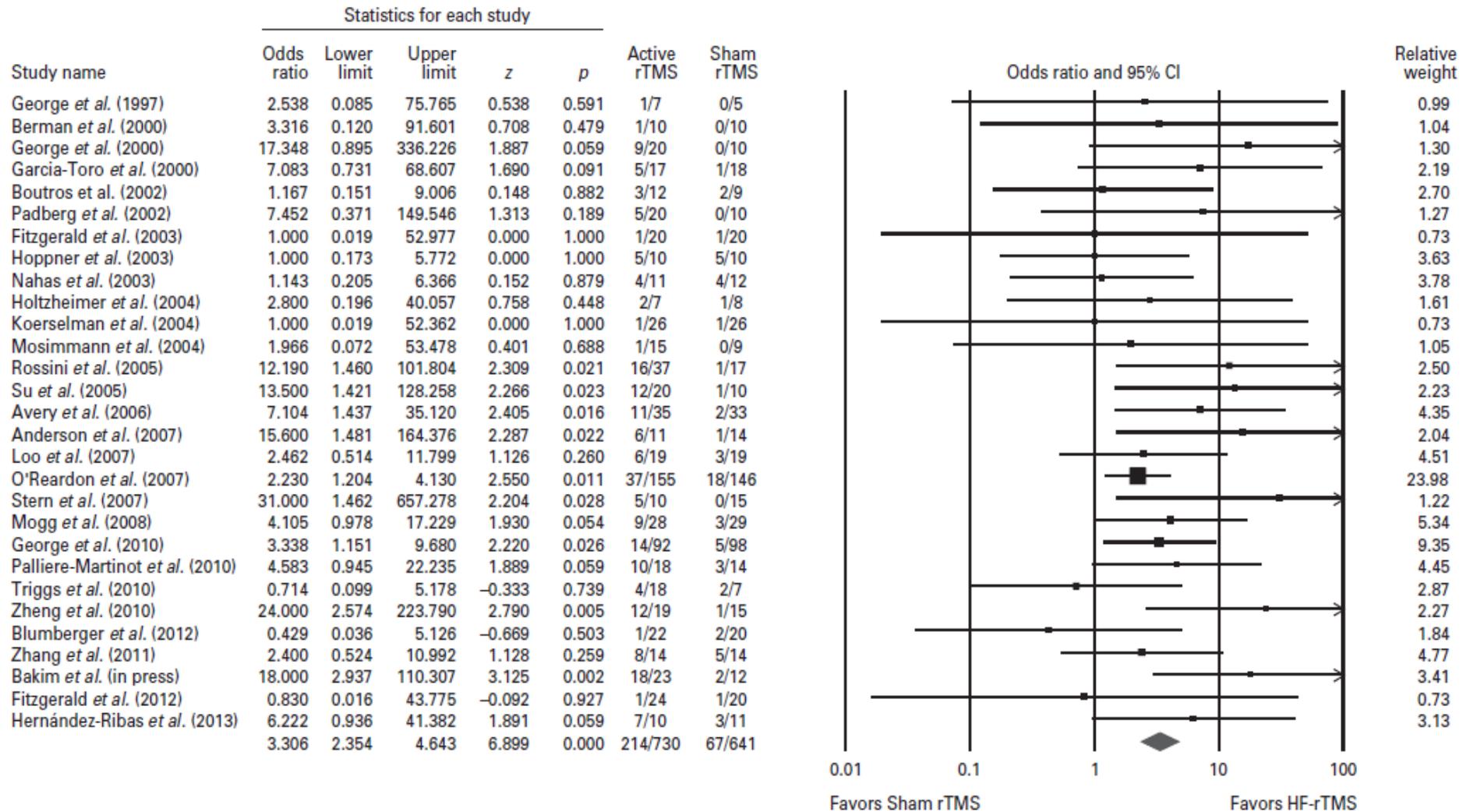
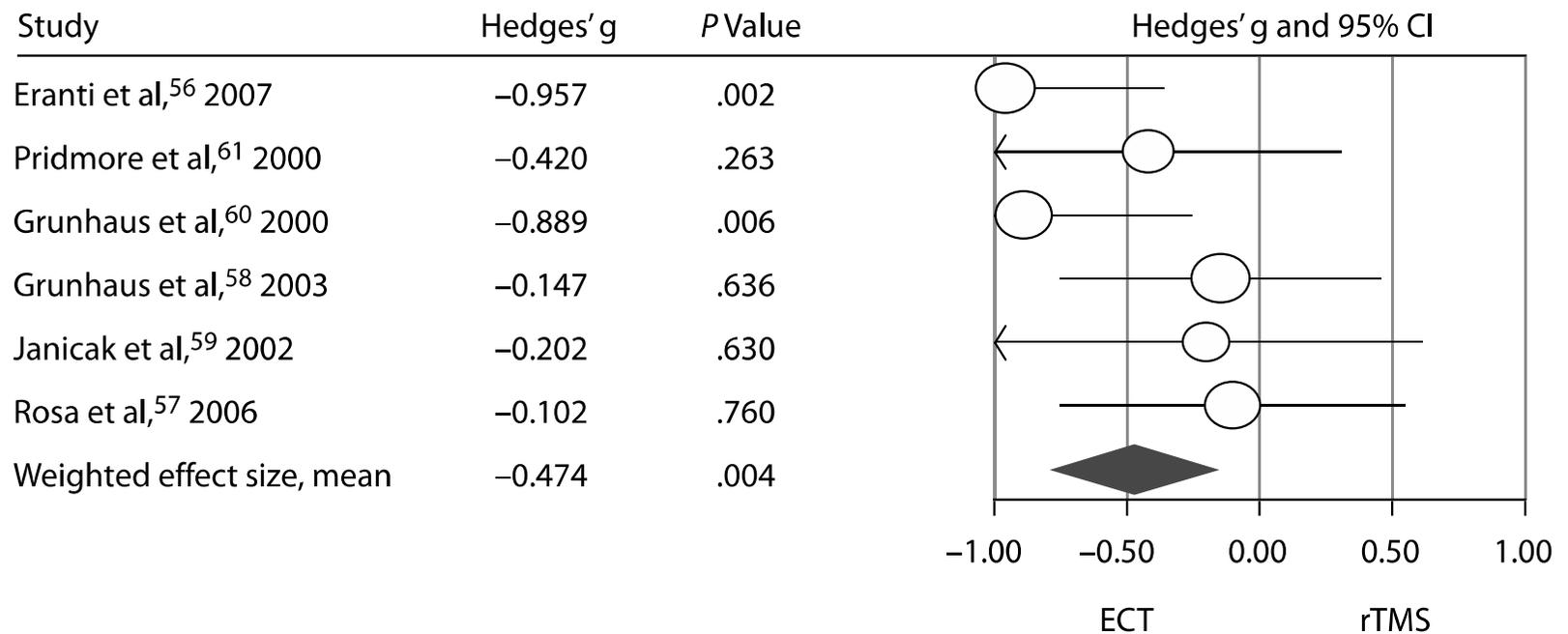


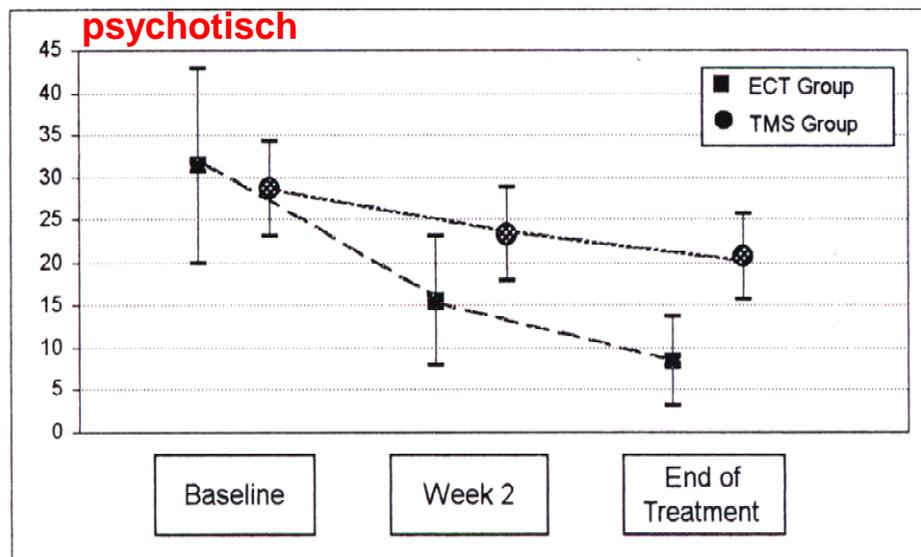
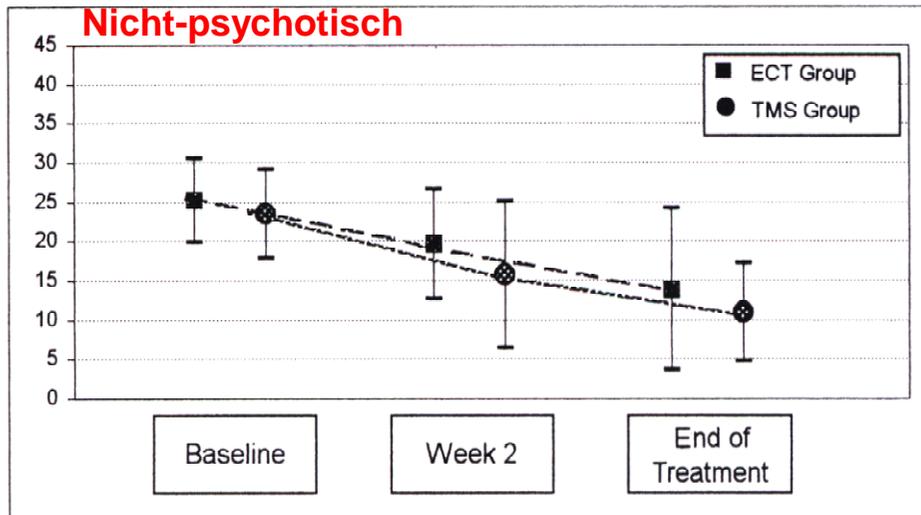
Fig. 2. Meta-analysis of high-frequency (HF) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) *versus* sham rTMS for major depression: response rates. CI, Confidence interval.

Wirksamkeit rTMS vs. EKT

Figure 2. Meta-Analysis of rTMS Versus ECT in the Treatment of Depression



Wirksamkeit rTMS vs EKT



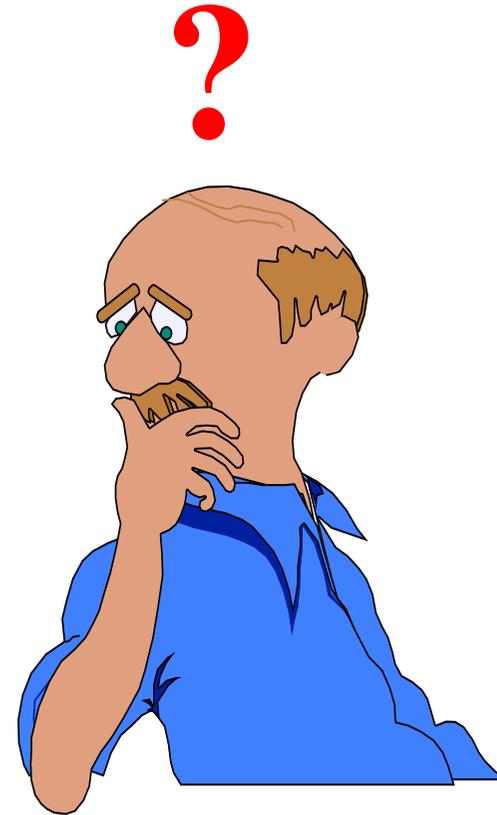
- 40 Patienten mit Major Depression
 - randomisiert zu rTMS oder EKT
 - 4 Wochen rTMS linker DLPFC
- 20 trains/d, 10 Hz, 90 % MT
- Intensität

Bei **nicht-psychotischer** Depression ist rTMS **gleich** effektiv wie EKT, bei **psychotischer** Depression ist rTMS **unterlegen**

Leitlinien-Empfehlungen: TMS

Empfehlung/Statement	Empfehlungsgrad
<p><u>3-62 NEU 2015</u></p> <p>Eine hochfrequente repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) des linken dorsolateralen präfrontalen Cortex (DLPFC) kann bei Patienten eingesetzt werden, die primär nicht auf eine antidepressive Pharmakotherapie angesprochen haben.</p> <p>LoE Ib: Metaanalyse [1095], RCTs [1092-1094, 1096, 1097] und Referenzleitlinie [1091]</p>	<p>0</p>

Und wie sieht die
Zukunft der **rTMS**
aus ?



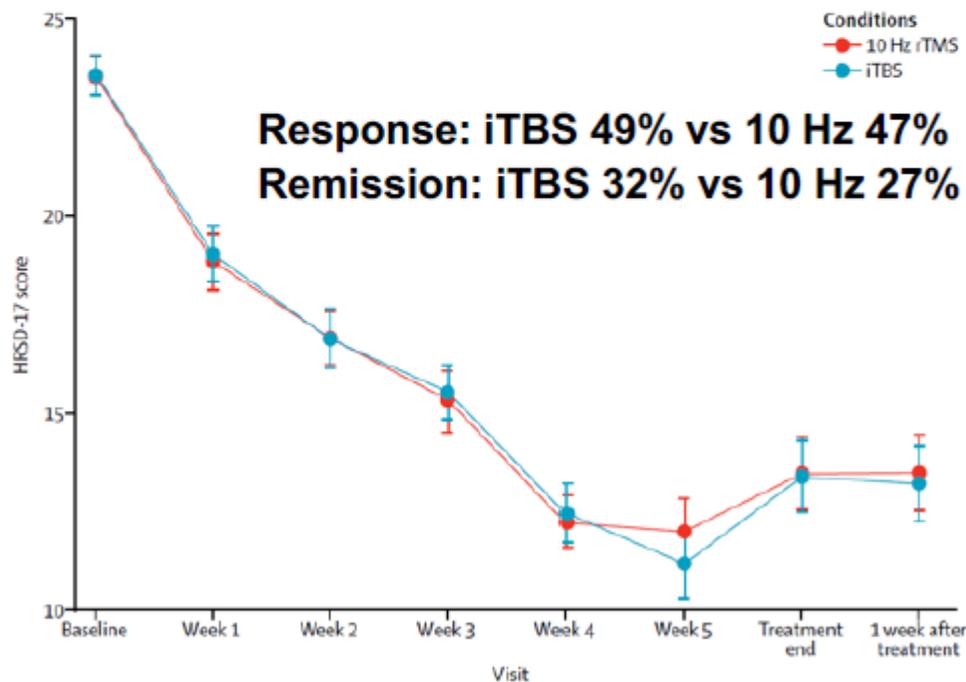
Ziel: Entwicklung effektiverer und (schnellerer)
Stimulationsprotokolle

Theta-Burst vs. 10 Hz rTMS

FDA Clears 3-Minute Brain Stimulation Protocol for Depression

Megan Brooks

DISCLOSURES | August 22, 2018



Effectiveness of Theta Burst Stimulation (TBS) versus 10 Hz rTMS in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial (N=414)

Theta-Burst

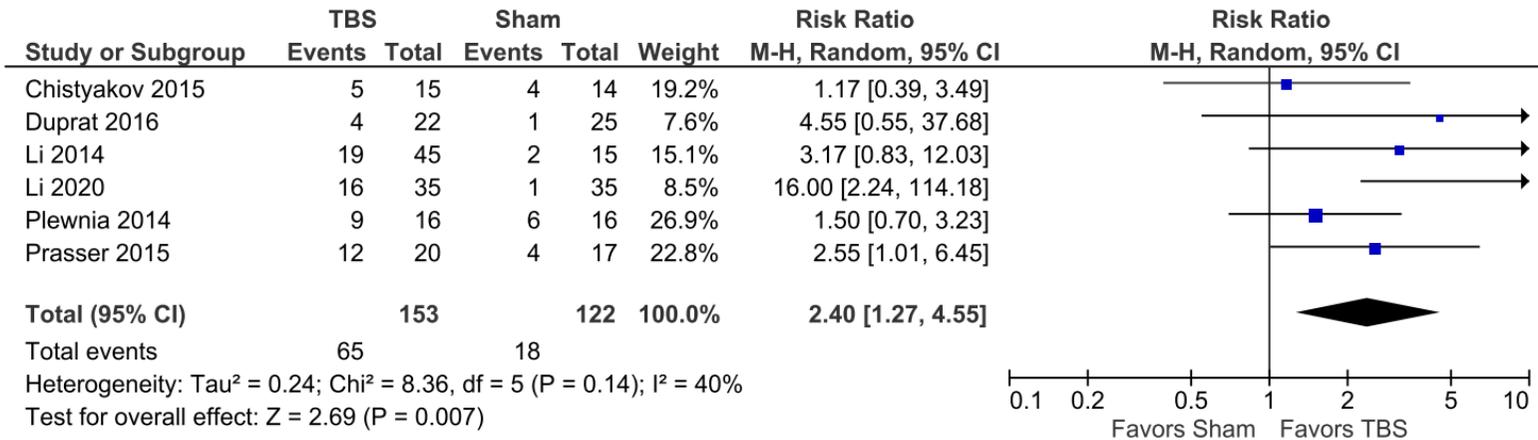


Fig. 5 HRSD score $\geq 50\%$ reduction (categorical response) from baseline TBS vs. sham. Forest plot displaying effect estimates and confidence intervals for both individual studies and overall meta-analysis. Each study is represented by a block at the point estimate of the intervention effect with a horizontal line extending on each side for the confidence interval. The area of the block indicates the weight assigned to that study in the meta-analysis.

Theta-Burst

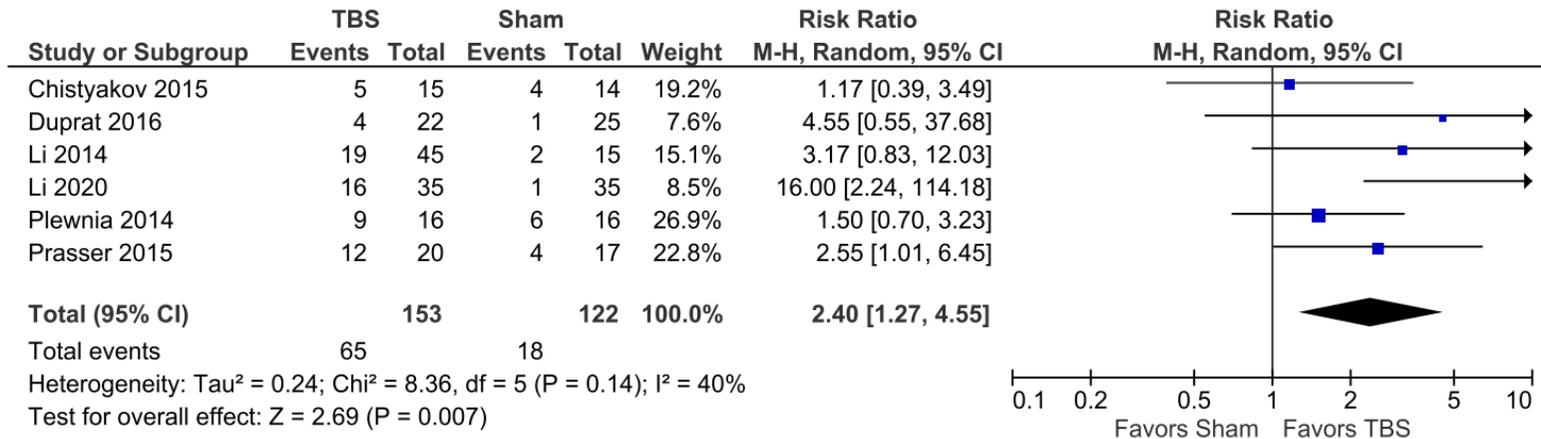


Fig. 5 HRSD score $\geq 50\%$ reduction (categorical response) from baseline TBS vs. sham. Forest plot displaying effect estimates and confidence intervals for both individual studies and overall meta-analysis. Each study is represented by a block at the point estimate of the intervention effect with a horizontal line extending on each side for the confidence interval. The area of the block indicates the weight assigned to that study in the meta-analysis.

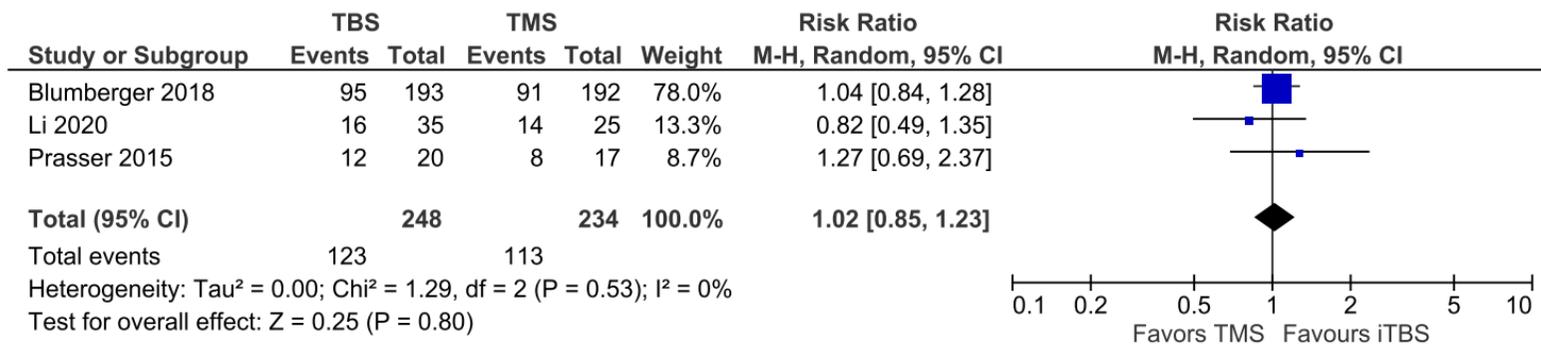


Fig. 6 HRSD response rate from baseline TBS vs. TMS. See descriptor in Fig. 5 above.

Neurostimulationsverfahren: Network-Metaanalyse

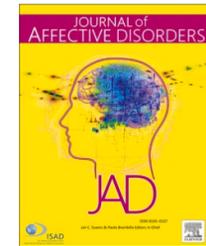
Journal of Affective Disorders 287 (2021) 115–124



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Affective Disorders

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



Review article

Comparative efficacy and acceptability of neuromodulation procedures in the treatment of treatment-resistant depression: a network meta-analysis of randomized controlled trials

Hao Li ^a, Liqian Cui ^{a,*}, Jinbiao Li ^a, Yueheng Liu ^{b,c}, Yue Chen ^d

^a Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University; Guangdong Provincial Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Major Neurological Diseases, National Key Clinical Department and Key Discipline of Neurology, No.58 Zhongshan Road 2, Guangzhou, 510080, China

^b Department of Psychiatry, The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan, China

^c Chinese National Clinical Research Center on Mental Disorders (Xiangya), Changsha, Hunan, China

^d The eighth Hospital Affiliated, Sun Yat-sen University, Shenzhen, 518101, Guangdong, China.



Neurostimulationsverfahren: Network-Metaanalyse



Und wo reiht sich
Ketamin ein ?



Ketamin in der Depressionsbehandlung

Journal of Affective Disorders 276 (2020) 576–584

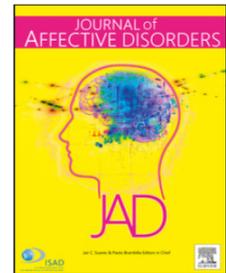


ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of Affective Disorders

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



Review article

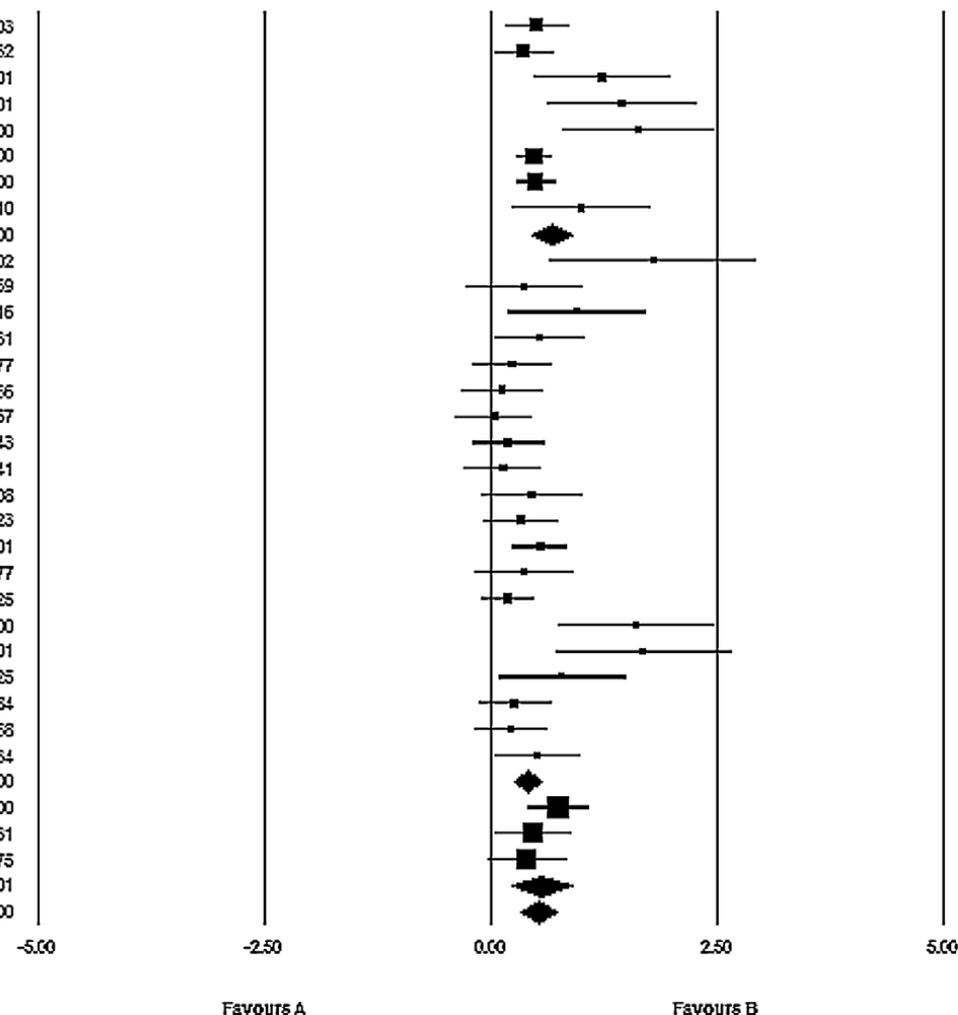
The effect of intravenous, intranasal, and oral ketamine in mood disorders: A meta-analysis



Roger S. McIntyre^{a,b,c,d,*}, Isabelle P. Carvalho^a, Lui Leanna M.W.^a, Amna Majeed^a, Prakash S. Masand^e, Hartej Gill^a, Nelson B. Rodrigues^a, Orly Lipsitz^a, Alexandria C. Coles^a, Lee Yena^a, Jocelyn K. Tamura^a, Michelle Iacobucci^a, Phan Lee^a, Flora Nasri^a, Nikhita Singhal^b, Elizabeth R. Wong^a, Mehala Subramaniapillai^a, Rodrigo Mansur^a, Roger Ho^{f,g}, Raymond W. Lam^h, Joshua D. Rosenblat^a

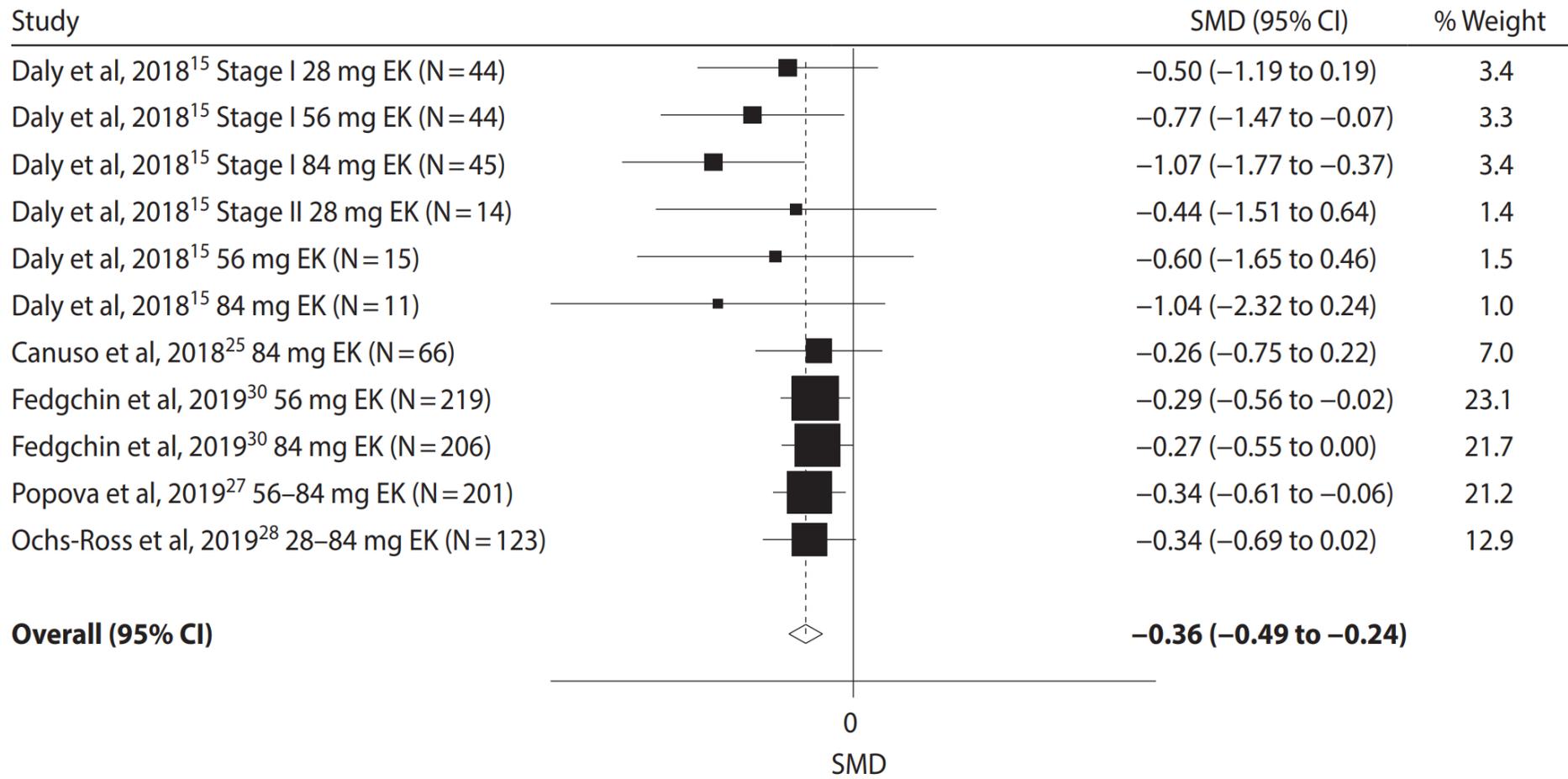
Ketamin in der Depressionsbehandlung

Hedges's g	Standard error	Group by Administration	Study name	Statistics for each study				
				Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
0.516	0.176	Intranasal	Caruso, Singh, Fedgchin, et al 2018	0.031	0.170	0.861	2.924	0.003
0.368	0.172	Intranasal	Caruso, Singh, Fedgchin, et al 2018	0.030	0.031	0.706	2.142	0.032
1.237	0.387	Intranasal	Daly, Singh, et al 2017 (28mg)	0.149	0.479	1.995	3.199	0.001
1.446	0.417	Intranasal	Daly, Singh, et al 2017 (56mg)	0.174	0.630	2.263	3.472	0.001
1.637	0.429	Intranasal	Daly, Singh, et al 2017 (84mg)	0.184	0.796	2.477	3.818	0.000
0.481	0.100	Intranasal	Fedgchin, Trivedi, Daly, et al 2019 (56mg)	0.010	0.286	0.676	4.828	0.000
0.501	0.106	Intranasal	Fedgchin, Trivedi, Daly, et al 2019 (84mg)	0.011	0.293	0.710	4.711	0.000
1.001	0.389	Intranasal	Lapkus, Lavach, et al 2015	0.152	0.237	1.764	2.570	0.010
0.667	0.110	Intranasal		0.012	0.451	0.882	6.064	0.000
1.793	0.583	Intravenous	Berman, Cappello, Anand, et al 2000	0.340	0.651	2.936	3.077	0.002
0.361	0.527	Intravenous	Chen, Li, Lin, et al 2018 (0.2mg)	0.107	-0.280	1.002	1.104	0.269
0.952	0.394	Intravenous	Chen, Li, Lin, et al 2018 (0.5mg)	0.155	0.180	1.725	2.416	0.016
0.542	0.252	Intravenous	Diazgranados, Ibrahim, Brutsche, et al 2010	0.063	0.049	1.035	2.154	0.031
0.237	0.218	Intravenous	Fan, Yang, Sun, et al 2017	0.048	-0.190	0.665	1.087	0.277
0.130	0.226	Intravenous	Fava, Freeman, Flynn, et al 2018 (0.1mg)	0.051	-0.314	0.573	0.573	0.566
0.036	0.215	Intravenous	Fava, Freeman, Flynn, et al 2018 (0.2mg)	0.046	-0.385	0.457	0.167	0.867
0.197	0.208	Intravenous	Fava, Freeman, Flynn, et al 2018 (0.5mg)	0.043	-0.210	0.604	0.948	0.343
0.132	0.216	Intravenous	Fava, Freeman, Flynn, et al 2018 (1mg)	0.047	-0.291	0.555	0.611	0.541
0.455	0.283	Intravenous	Hu, Xiang, Fang, et al 2016	0.080	-0.100	1.011	1.608	0.108
0.333	0.216	Intravenous	Ibrahim, Diazgranados, et al 2012	0.047	-0.091	0.757	1.541	0.123
0.544	0.158	Intravenous	Munrogh, Iosifescu, Cheng, et al 2013	0.025	0.235	0.853	3.448	0.001
0.377	0.279	Intravenous	Munrogh, Solomon, DeWitke, et al 2015	0.078	-0.170	0.925	1.350	0.177
0.183	0.151	Intravenous	Phillips, Norris, Tabor, et al 2019	0.023	-0.113	0.479	1.214	0.225
1.588	0.440	Intravenous	Singh, Fedgchin, Daly, 2016 (0.4mg)	0.194	0.736	2.461	3.633	0.000
1.686	0.499	Intravenous	Singh, Fedgchin, Daly, et al 2016 (0.2mg)	0.249	0.709	2.663	3.382	0.001
0.794	0.334	Intravenous	Sos, Kilrova, Novak, et al 2013	0.126	0.099	1.488	2.239	0.025
0.267	0.201	Intravenous	Su, Chen, Li et al 2017 0.5mg	0.040	-0.127	0.662	1.328	0.184
0.226	0.204	Intravenous	Su, Chen, Li, et al 2017 0.2mg	0.042	-0.174	0.626	1.108	0.268
0.514	0.242	Intravenous	Zarate, 2006	0.059	0.039	0.989	2.120	0.034
0.406	0.074	Intravenous		0.005	0.261	0.552	5.482	0.000
0.749	0.174	Oral	Arazsoodi et al 2018	0.030	0.407	1.091	4.294	0.000
0.471	0.218	Oral	Domery, Etkch-Cohen, et al 2019	0.047	0.044	0.898	2.162	0.031
0.398	0.224	Oral	Jafariab et al 2016	0.050	-0.040	0.837	1.781	0.075
0.556	0.169	Oral		0.029	0.224	0.887	3.285	0.001
0.529	0.102	Overall		0.010	0.328	0.729	5.169	0.000

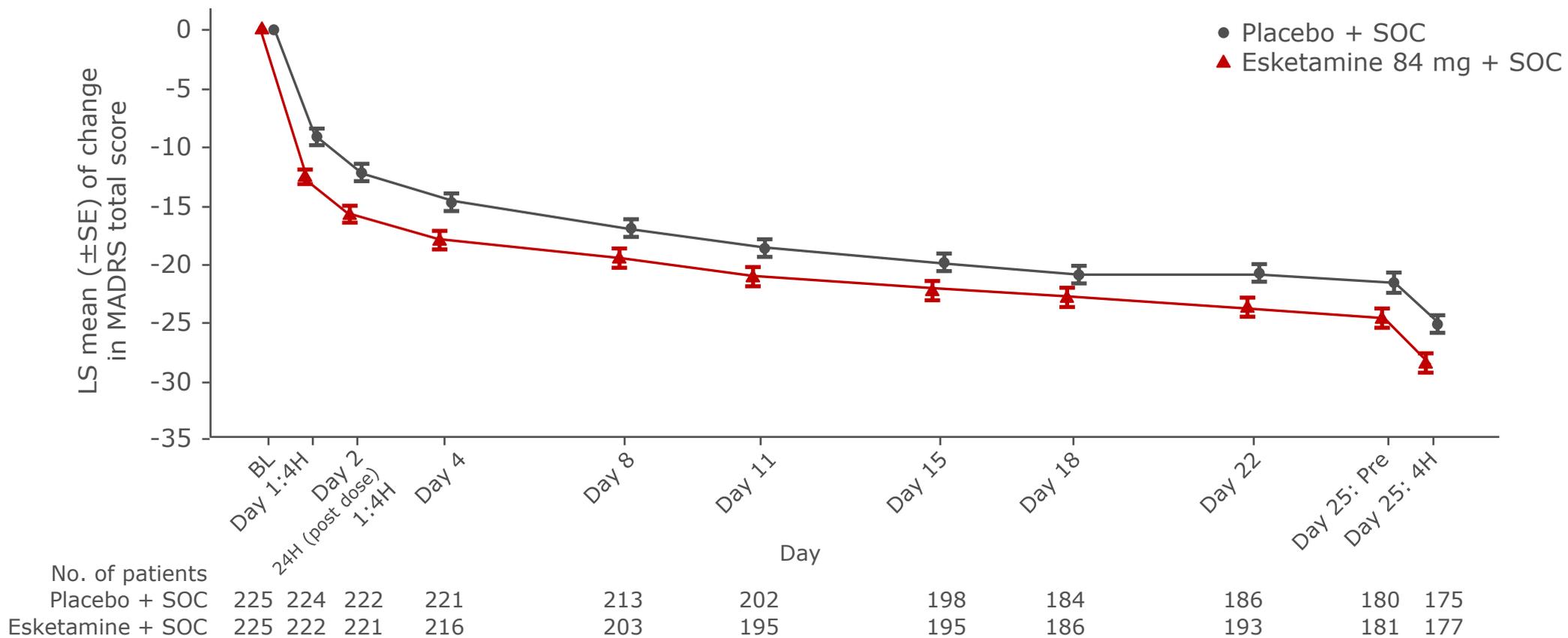


Intranasales Esketamin

Figure 1. Forest Plot of Standardized Mean Difference (SMD) in Change in Primary Outcome Scores Between Adjunctive Esketamine (EK) and Placebo

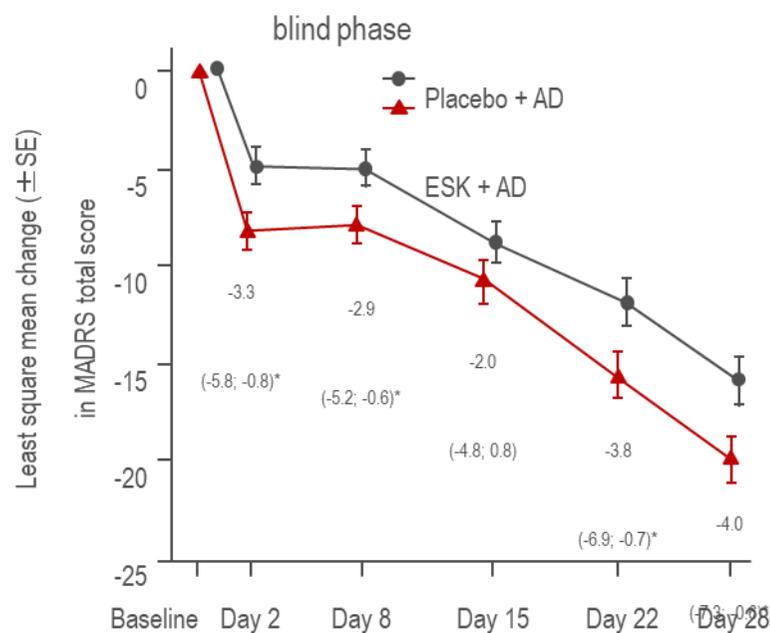


Esketamin in der Akutphase mit Suizidalität



Esketamin bei therapie-resistenter Depression

Least square mean change (\pm SE) in MADRS total score over time in the double-

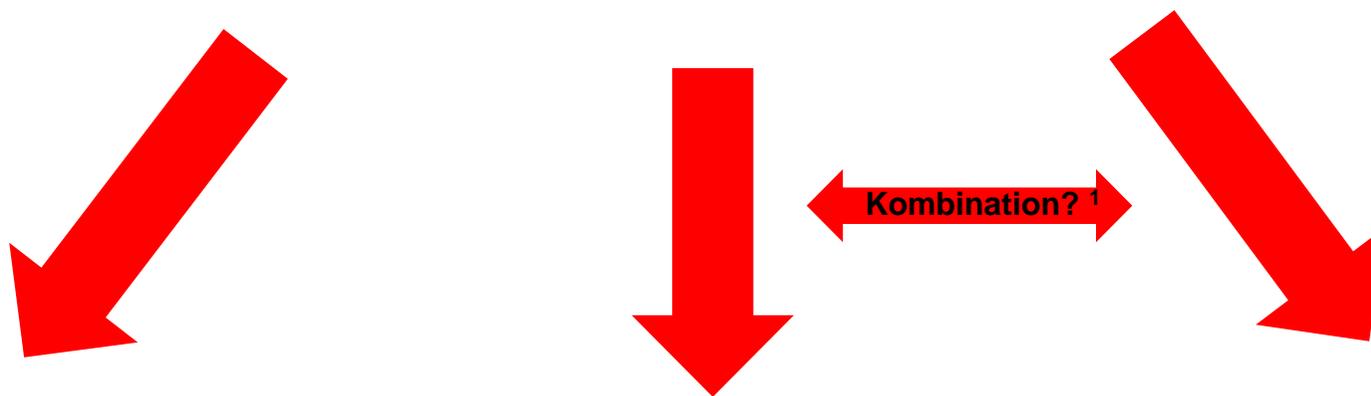


No. of patients	(24 hrs)		Time (Days)			
	Baseline	Day 2	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28
ESK + AD	114	109	109	107	103	101
Placebo + AD	109	102	105	102	104	100

	ESK + AD	Placebo + AD
MADRS total score at baseline		
n	114	109
Mean (SD)	37.0 (5.7)	37.3 (5.7)
Change from baseline to Day 28 in MADRS total score		
n	101	100
Mean (SD)	-21.4 (12.3)	-17.0 (13.9)
MMRM analysis**		
Difference of LS means (SE)†	-4.0 (1.7)	
95% CI on difference	-7.3, -0.6	
2-sided p-value	0.020	

Optionen bei Therapieresistenz

Therapie-resistente Depression



Elektrokonvulsionstherapie



repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)



Ein Fall für Ketamin ...?

- 55-jährige Patientin mit rezidivierender Depression
- Bis Anfang des Jahres Sertralin 125 mg eingenommen, dann abgesetzt. Zunächst noch stabil, seit August dann zunehmend depressive Symptomatik mit Antriebsminderung, Lustlosigkeit, gedrückter Stimmung sowie dem Gefühl der Überforderung
- In der Vorgeschichte zahlreiche Antidepressiva ausprobiert, die aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Wirkungslosigkeit immer wieder abgesetzt werden mussten. Lithium bis vor 3 Jahren eingenommen, dann ebenfalls abgesetzt.
- Im Verlauf immer wieder suizidale Gedanken, verweigert erneute Einnahme von Antidepressiva
- Patientin entschließt sich schließlich zu Ketamin-Behandlung
- **Verlauf:** BDI vor 1. Gabe 34, nach 1. Gabe 10, bleibt bis zur 5. Gabe stabil bei 10.
- Patientin fühlt sich gesund. „Es sei ihr schon seit Jahren nicht mehr so gut gegangen.“

Fazit:

Der **TMS**-Patient:

- Mittelschwere bis schwere Depression
- Keine psychotischen Symptome
- Erhöhte Empfindlichkeit gegenüber medikamentösen Nebenwirkungen
- Ambulante Behandlung optional möglich

Fazit:

Der **EKT**-Patient:

- Schwere, therapie-resistente Depression
- psychotische Symptome

Fazit:

Der **Ketamin**-Patient:

- Schwere, therapie-resistente Depression
- Klinisch relevante Suizidalität
- Keine psychotischen Symptome
- Keine Sucht-Komorbidität
- schneller Wirkeintritt