

Ketamină & depresia rezistentă la tratament

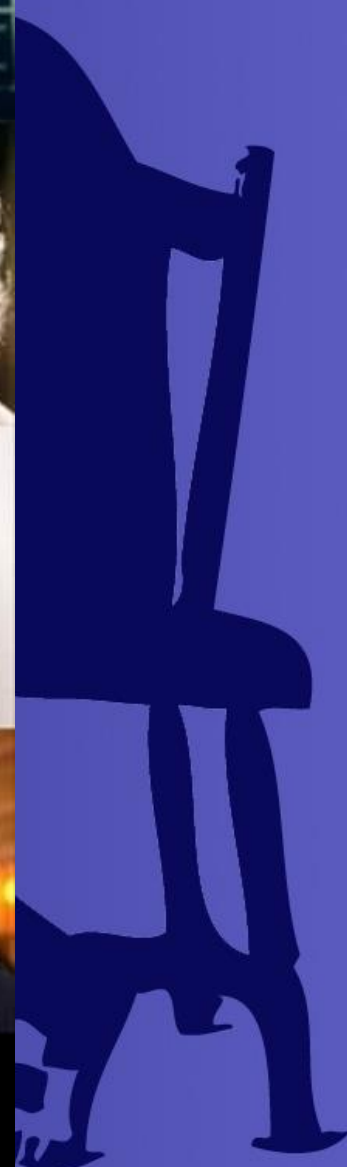
Coordonator al Sesiunii de
Noutate Științifică
Dr. Brândușa Vornicu

dr. Marcel-Alexandru Găină
Medic rezident III IPS;
VII Acuți - PS1





This is what depression looks like !!



Depresia

Tulburarea depresivă majoră afectează aproape 300 de milioane de persoane de toate vârstele la nivel global și este principala cauză a dizabilității la nivel mondial. (1)

Persoanele cu depresie, inclusiv tulburarea depresivă majoră, suferă de o suferință continuă de o boală gravă, bazată pe biologie, care are un impact negativ semnificativ asupra tuturor aspectelor a vieții, inclusiv a calității vieții și a funcționalității.(1)

Deși antidepresivele disponibile în prezent sunt eficiente pentru mulți pacienți, **aproximativ o treime** dintre pacienți nu răspund la tratament și se crede că au depresie rezistentă la tratament. (2)

- 1 World Health Organization. Depression. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/> Accessed May 2018.
- 2 Thase ME. Update on partial response in depression. J Clin Psychiatry. 2009;70[suppl 6]:4-9.



Eutanasia – legală în țări civilizate, inclusiv în Europa



În noiembrie 2017, eutanasia este legală în Tările de Jos, Belgia, Columbia, Luxemburg și Canada. Sinuciderea asistată este legală în **Elveția, Germania, Japonia și în Statele Unite din Washington, Oregon, Colorado, Vermont, Montană, Washington DC, și California.** Coreea de Sud este, de asemenea, pregătită să se alăture că tară legală începând cu februarie 2018, atât activă, cât și pasivă. O schemă de moarte asistată în statul australian Victoria va intra în vigoare la mijlocul anului 2019.



Elveția a legalizat **sinuciderea asistată chiar și de către o persoană care NU aparține** cadrului medical – cel din urmă aspect fiind un fapt de-a dreptul îngrijorător, prin apariția a nenumărate apartamente dedicate acestei practice, cel pot funcționa în acest temei legislativ fără controale. Mai mult decât atât, **Belgia a aprobat eutanasia pentru persoanele minore**, fapt pus în practică din anul 2016; între 2003 și 2013 s-au efectuat peste **8752** proceduri de eutanasia în cazul adulților, conform Comitetului de Control al Eutanasiilor.



Sometimes death ends suffering, and not life.

Eutanasierea minorilor permisa in Belgia

În acest sens, se remarcă o creștere atât a eutanasiei cât și a sinuciderii asistate de către medic în unele jurisdicții precum Belgia și Țările de Jos, relevată prin studiul

„Eutanasia și suicidul asistat al pacienților cu tulburări psihice din Olanda 2011-2014”. Concluziile acestui studiu sunt semnificative, întrucât **în 27** de cazuri (41% pacienți), **medicul care a efectuat EAS a fost un psihiatru**; restul erau, de obicei, medicii generalişti. În jumătate din cazuri, au fost implicați mai mult de un consultant oficial.

"Euthanasia". Philosopher [Helga Kuhse](#): "'Euthanasia' is a compound of two Greek words – eu and thanatos meaning, literally, 'a good death'. Today, 'euthanasia' is generally understood to mean the bringing about of a good death – 'mercy killing,' where one person, A, ends the life of another person, B, for the sake of B.'";

Philippe Letellier, chapter: *History and Definition of a Word*, in *Eutanasia: Ethical and Human Aspects* By [Council of Europe](#);

Francis Bacon: *The Major Works by Francis Bacon*, edited by Brian Vickers, p. 630

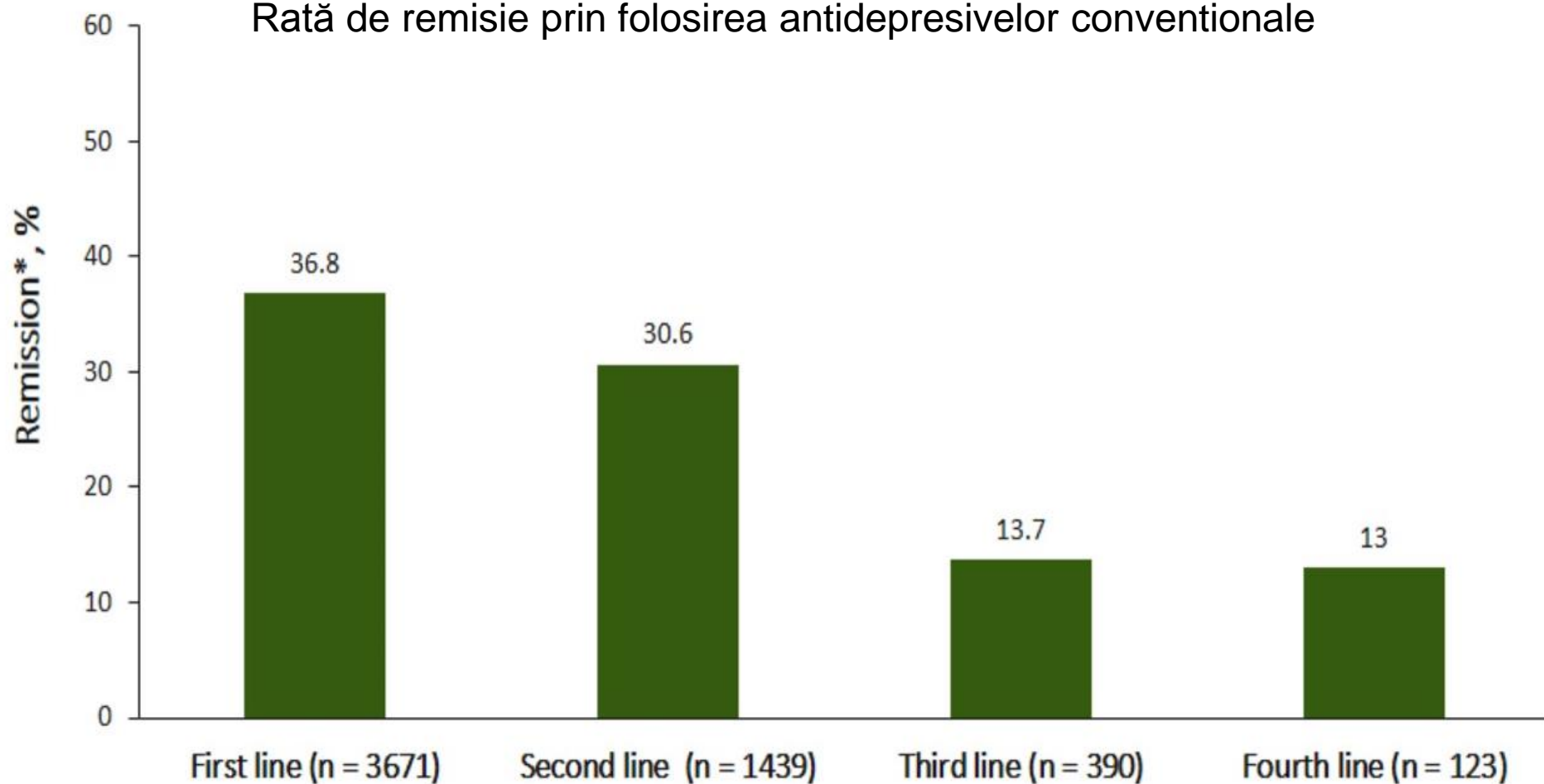


Patologie psihiatrica	Numar	%
<u>Depresie rezistenta la tratament</u>	41	35
Anxietate [alta decat PTSD]	15	13
PTSD sau stres postraumatic rezidual	13	11
Tulburari psihotice	9	8
Tulburari psihosomatice	8	7
Tulburarea bipolară (episod actual depresiv)	7	6
Abuzul de substante	6	5
Tulburari de alimentatie	4	3
Incapacitare neuro-cognitiva de etiologii multiple	4	3
Doliu indelungat	2	2
Tulburari de spectru autist	2	2
Altele: alexitimie; sindrom Cotard; tulburari disociative; tulburarea de personalitate histrionica; tulburare de atasament severa; cleptomanie	6	5

(datele din tabelul sunt preluate, modificate si traduse din studiul: *Eutanasia și suicidul asistat al pacienților cu tulburări psihice din Olanda 2011-2014;*

[Scott Y H Kim](#), MD, PhD,¹ [Raymond De Vries](#), PhD,² and [John R Peteet](#), MD³

Rată de remisie prin folosirea antidepresivelor conventionale



*Remission defined as ≤ 5 on exit score on the Quick Inventory of Depressive Symptomatology, Self-Report (QIDS-SR16) scale.

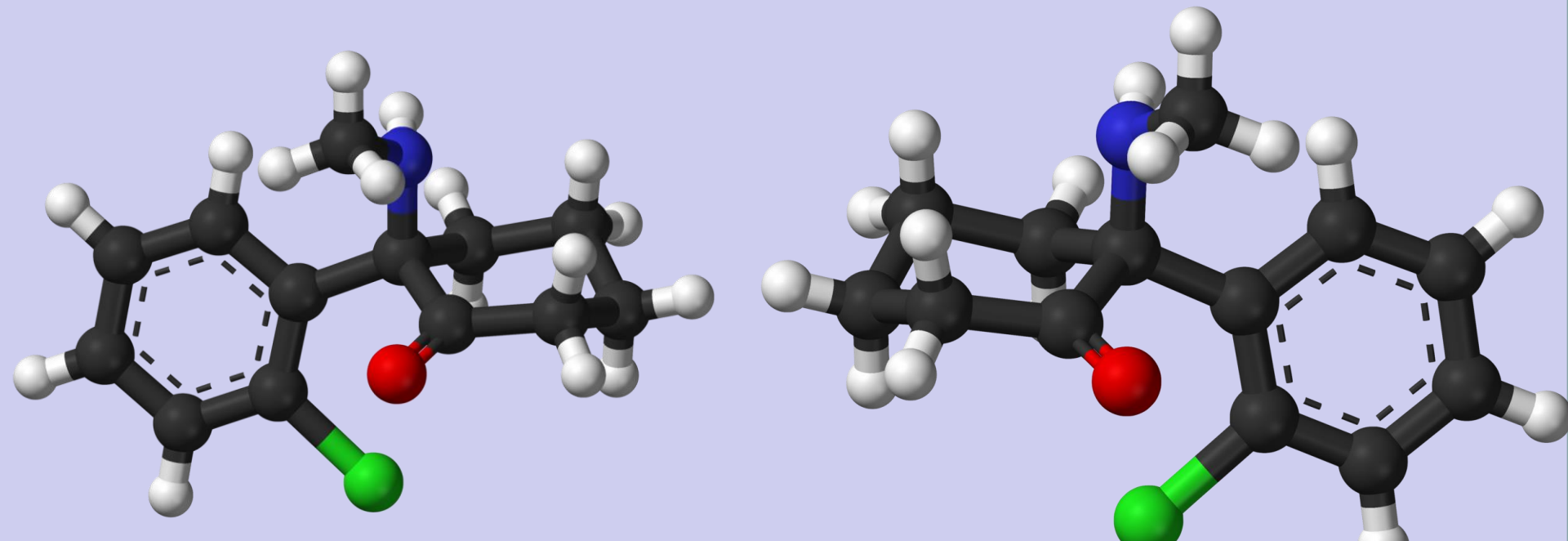
Rush AJ, et al. *Am J Psychiatry* 2006;163:1905-1917.

Ketamina

A fost sintetizată în 1962 de către Parke Davis de către chimistul Belgian CL Stevens și patentată de Parke Davis în 1966 – aprobată de FDA ca anestezic dissociativ, dar în 1970 – folosită în războiul din Vietnam, dar ilegalizată în 1973 pentru că determină **AoB experience** – **K-Hole**, folosirea a scăzut drastic. Actualmente este utilizată frecvent în pediatrie.

Ketamina este un derivat fenciclidinic care produce **anestezie dissociativă**.

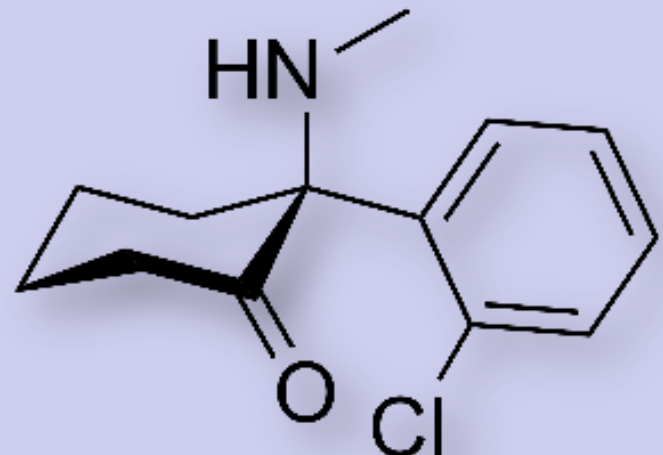
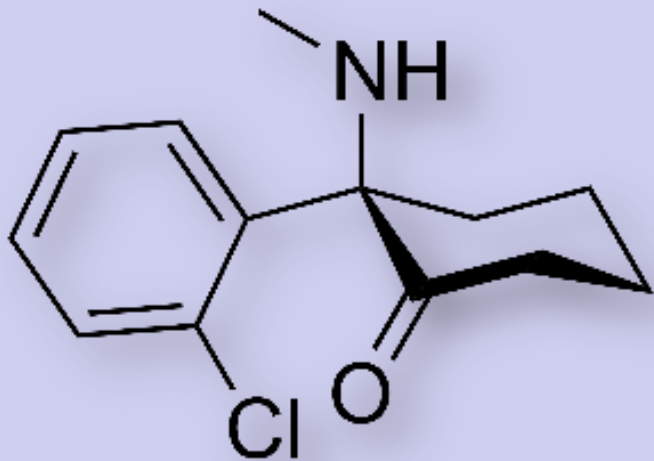
Este un drog unic prin proprietățile sale – anestezic, analgezic, inductor amnestic.

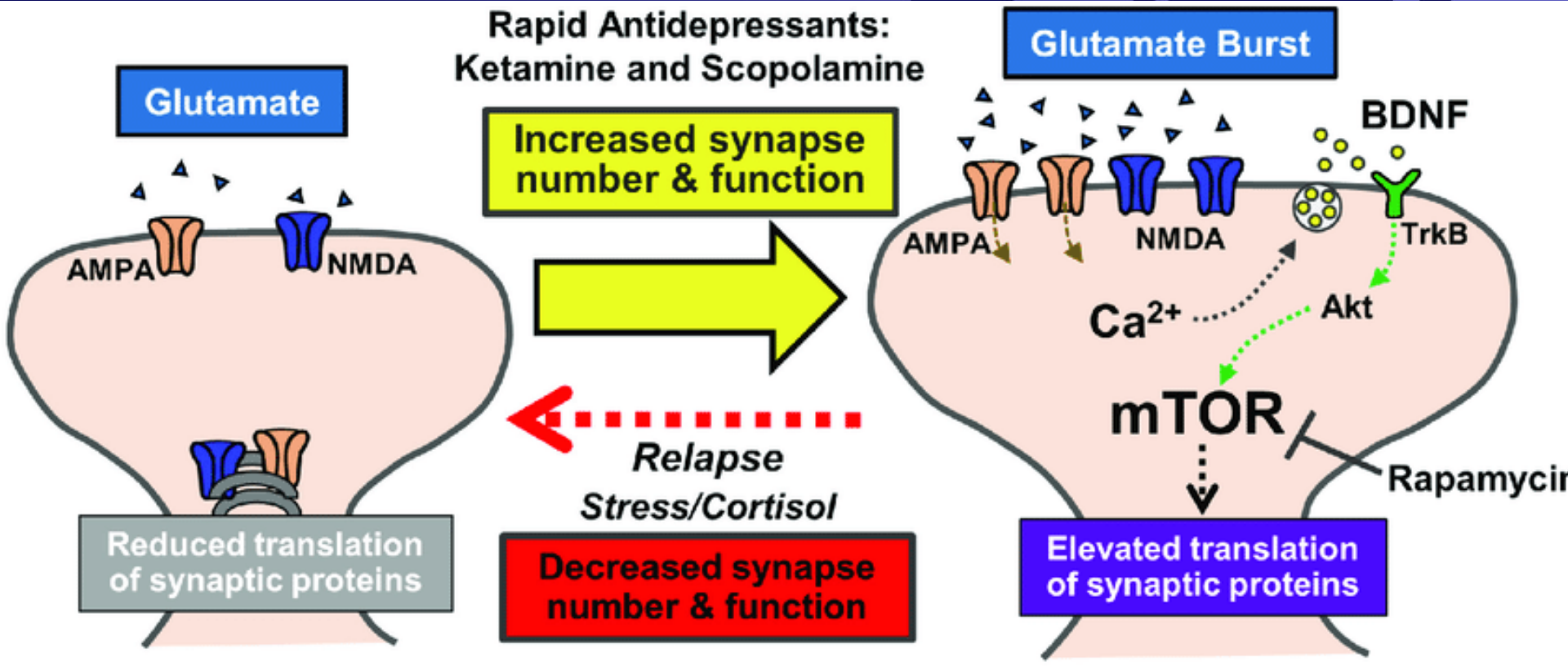




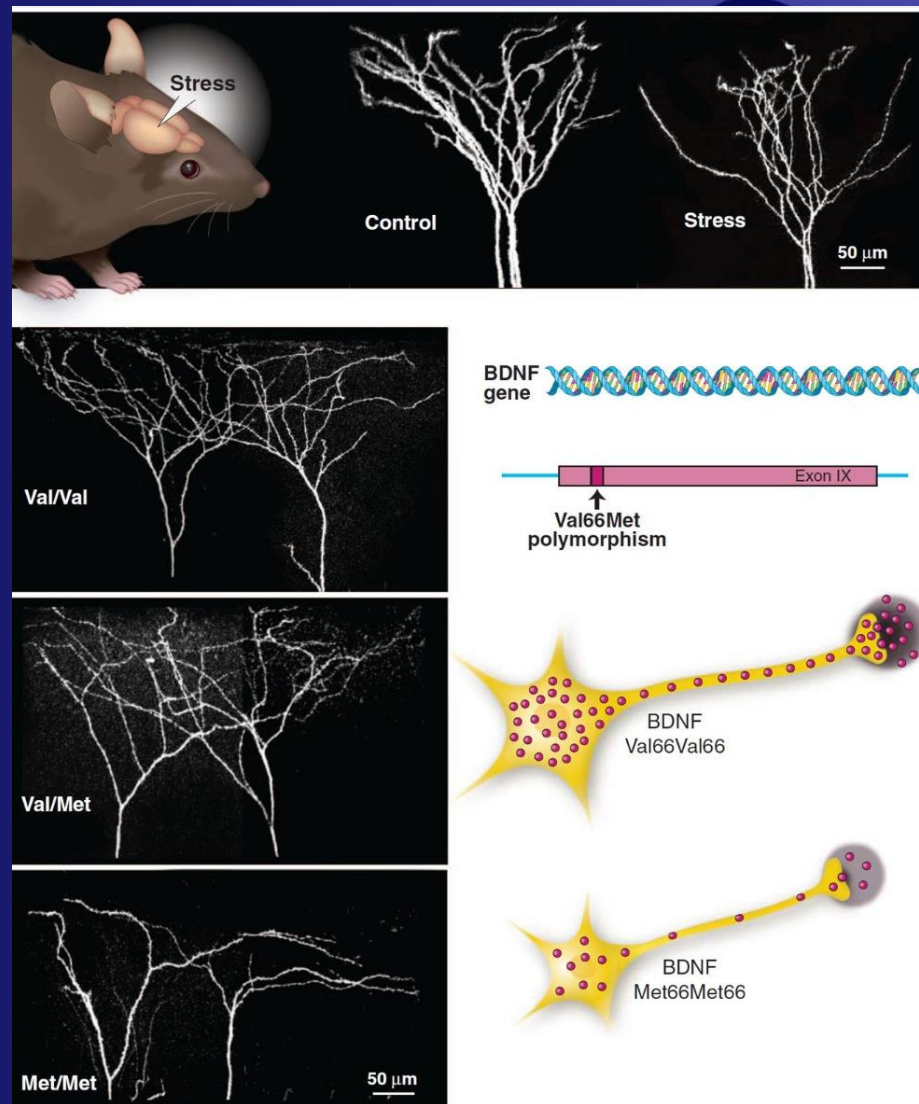
Ketamina

- ESTE DISTRIBUITĂ INIȚIAL CĂTRE CREIER (și alte organe bine perfuzate), iar solubilitatea extremă în lipide asigură un pasaj rapid prin BHE.
- Clearance-ul hepatic este de $\sim 1\text{ l/min}$; principala metodă de excreție - renală (=> cistita ulcerativă respectiv creșterea transaminazelor)
- Contraindicații - crește volumul de perfuzie cerebrală cu $\sim 60\%$
- **Crește T.A. sistolică cu 20-40 mmHg**, mai puțin în cazul celei diastolice , iar **FCC cu 20%** - valorile revin la normal în 10-20 minute, dar iarăși, în funcție de profilul receptorial individual există variații. Creșterea tensiunii ulterior administrării de ketamine este mediată prin SNSimpatic => că poate fi tratată cu alfa sau beta blocante - cu toate acestea atâta timp cât literatura de specialitate nu descrie evenimente adverse în aceste reprize scurte de HTA, e recomandabil să nu fie tratate întrucât alfa și beta sunt impredictibile.





BDNF

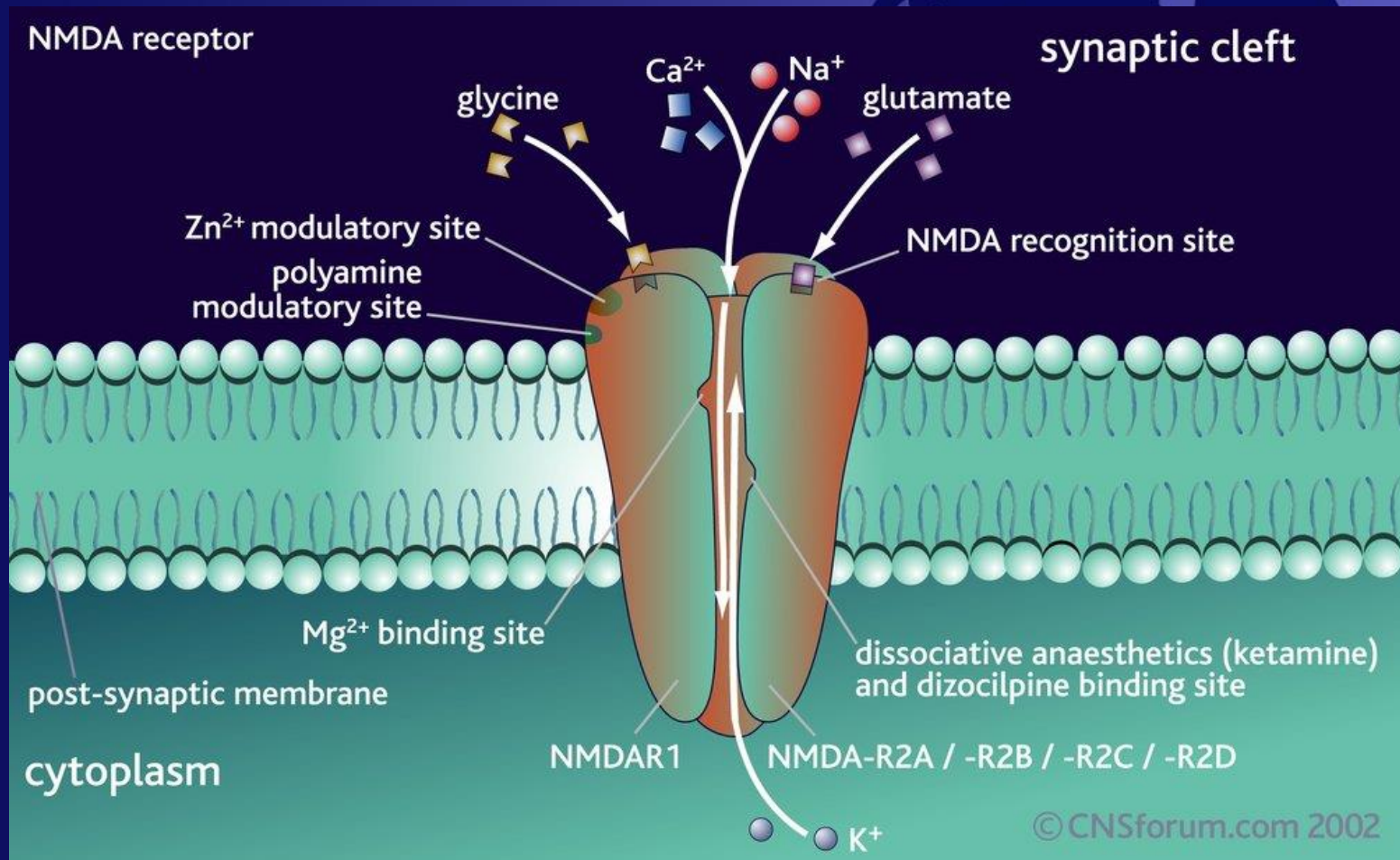


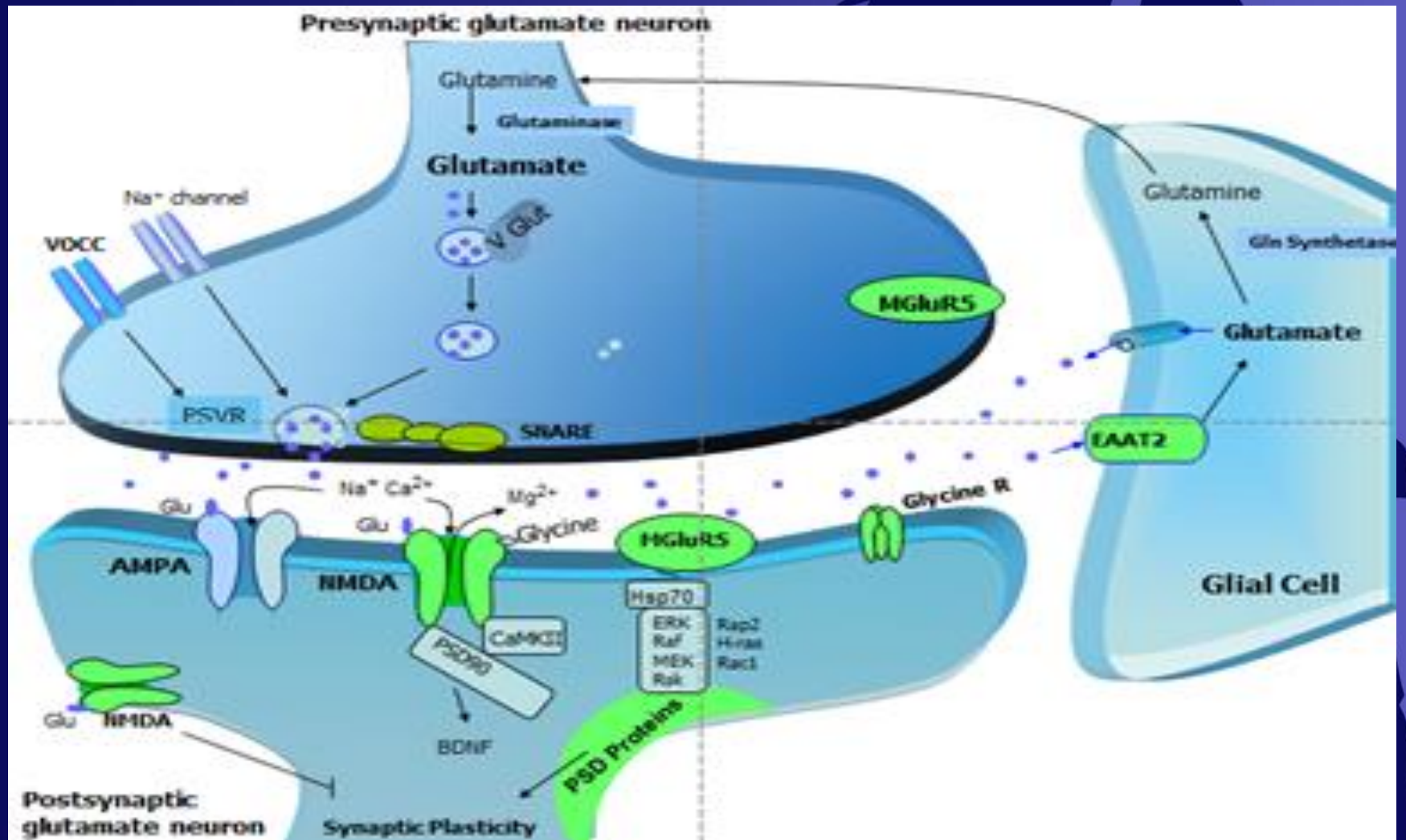
1) Synaptic Dysfunction in Depression: Potential Therapeutic Targets **Ronald S. Duman**, **George K. Aghajanian**

Science 05 Oct 2012; Vol. 338, Issue 6103, pp. 68-72 DOI: 10.1126/science.1222939

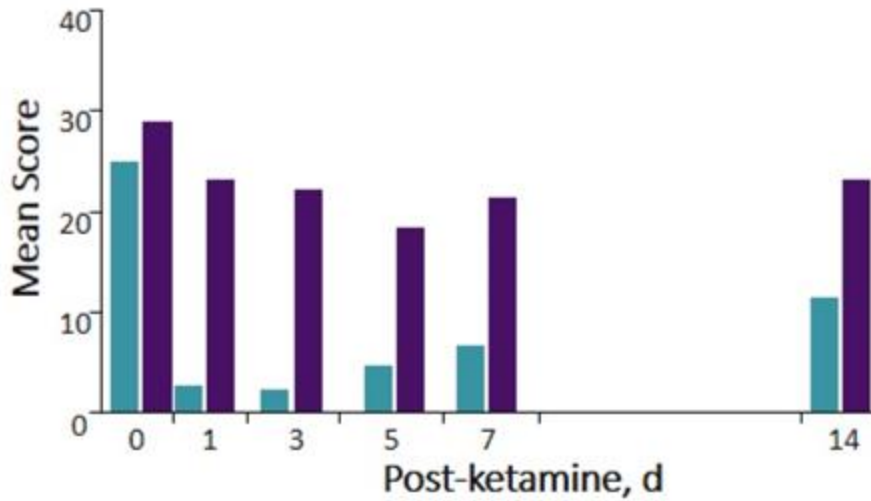
2) Stress and anxiety: structural plasticity and epigenetic regulation as a consequence of stress. **McEwen BS, Eiland L, Hunter RG, Miller MM**
Neuropharmacology. 2012 Jan; 62(1):3-12.

3) The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. **Morrison JH, Baxter MG** *Nat Rev Neurosci*. 2012 Mar 7; 13(4):240-50.

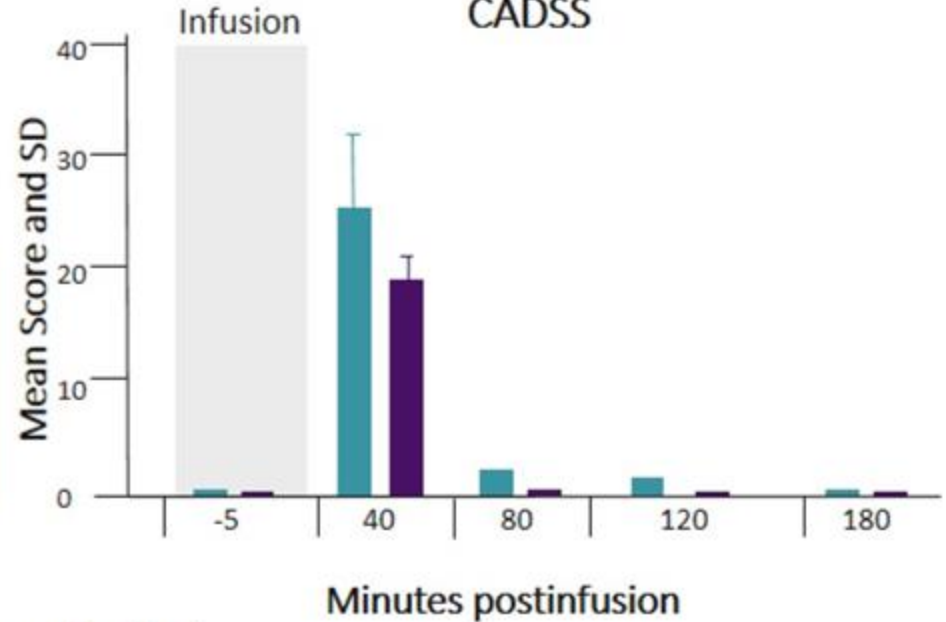




HAM-D17



CADSS



Ketamine responders (N = 7)
■ Ketamine + placebo
■ Ketamine + naltrexone

These preliminary findings suggest that the acute antidepressant effect of ketamine may require intact opioid system activation.

Williams NR, et al. *Am J Psychiatry*. 2018;175:1205-1215

Administrarea se va face in cabinetul medical (3rd schedule/Plante #M2)
Pacientul va fi monitorizat pentru urmatoarele 2 ore dupa administrare
Pacientul nu va conduce autovehicule in ziua administrarii

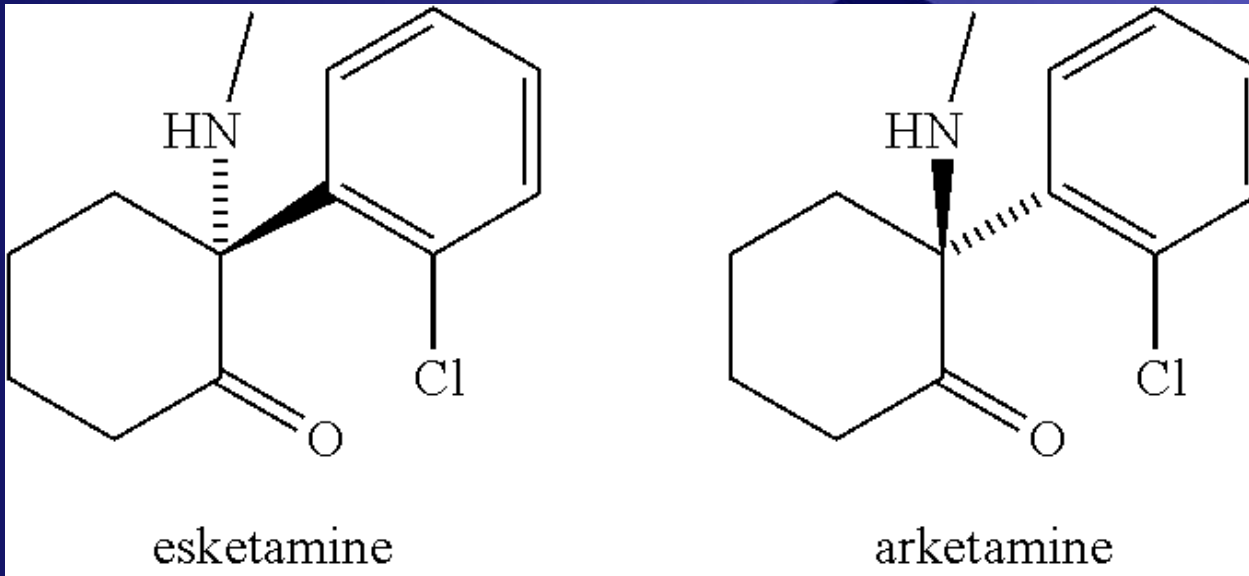
- 1) De 2x pe saptamana primele 4 saptamani apoi 1xs aptamana pentru 4 saptamani.
- 2) 590-850\$/doza
- 3) IV – 40 min perfuzie - 6-10 minute simt efectele, dupa 40 de minute efectele sunt totale – se recomanda sa asculte muzica pentru a se focaliza.
- 4) 40 min flush 500ml NaCl 0,9%. Timpul de injumatatire al ketaminei iv este 2,5 h



KEEPMEPRIME.COM








Biodisponibilitate

- Intravenos: 100%^[4]
- Intramuscular: 93%^[4]
- Subcutan: high^[8]
- Epidural: 77%^[9]
- Intranazal: 8–50%^{[4][10][11]}
- Sublingual: 30%^[4]
- Rectal: 30%^[12]
- Oral: 16–24%^{[9][13]}



esketamine group were metallic taste, nausea, vertigo, dizziness, headache, drowsiness, dissociation, blurred vision, paraesthesia (tingling sensation) and anxiety. The most common treatment-emergent adverse events (>10%) reported in the placebo group were metallic taste and headache.

Results of the Study in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression


Janssen conducted a separate Phase 3 study in elderly patients with treatment-resistant depression. Elderly populations with major depressive disorder are historically hard to treat and often have co-morbidities and long-standing depression. To improve tolerability, patients were given a lower starting dose (28 mg) of esketamine nasal spray (flexibly dosed at 28 mg, 56 mg or 84 mg) plus a newly initiated oral antidepressant or placebo nasal spray plus a newly initiated oral antidepressant.

Results of the Study in Adults with Treatment-Resistant Depression

In the Phase 3 study of adults with treatment-resistant depression, patients were randomized to flexibly dosed esketamine nasal spray (56 mg or 84 mg) added to a newly initiated oral antidepressant or placebo nasal spray added to a newly initiated oral antidepressant.

Primary Efficacy Endpoint

The primary efficacy endpoint, change from baseline in the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) total score, demonstrated the statistically significant clinical improvement in patients' depressive symptoms for esketamine nasal spray plus an oral antidepressant at day 28 (Least Squares Mean Difference Standard Error from placebo nasal spray plus a newly initiated oral antidepressant: -4.0 [1.69], 95% Confidence Interval [CI]: -7.31, -0.64; one-sided p=0.010).



Noi perspective cu referire la folosirea unei forme orale

Ketamine and cytochrome p 450 inhibitor combinations

Abstract

Compositions and methods of treating depression infections are provided. More particularly, compositions including a combination of ketamine and a cytochrome p450 enzyme inhibitor are provided. Methods of using the compositions for treatment of depression, including treatment-resistant or treatment-refractory depression, are provided.

Compositions and methods of treating depression infections are provided. More particularly, compositions including a combination of ketamine and a cytochrome p450 enzyme inhibitor are provided. Methods of using the compositions for treatment of depression, including treatment-resistant or treatment-refractory depression, are provided.

Images (10)



US20180256534A1

US Application

[Download PDF](#) [Find Prior Art](#) [Similar](#)

Inventor: [John W. Erickson](#)

Current Assignee: [Sequoia Pharmaceuticals Inc](#)

Original Assignee: [Sequoia Pharmaceuticals Inc](#)

Priority date: [2015-09-04](#)

Family: [US \(1\)](#) [WO \(1\)](#)

Date	App/Pub Number	Status
2018-03-05	US15912131	Pending
2018-09-13	US20180256534A1	Application

ESKETAMINA

Esketamina spray nazal este un compus experimental studiat de Janssen Research & Development, LLC ca parte a unui program global de dezvoltare.

în prezent pentru depresie. Esketamina a primit denumirea de **Therapy Breakthrough** de la US FDA în noiembrie 2013 pentru depresia rezistentă la tratament și în august 2016 pentru indicarea unei tulburări depresive majore cu risc iminent de sinucidere.

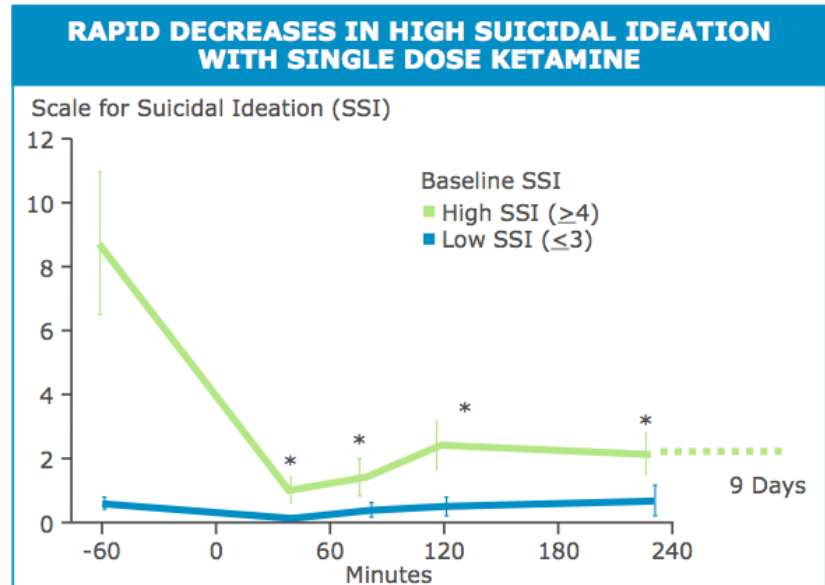
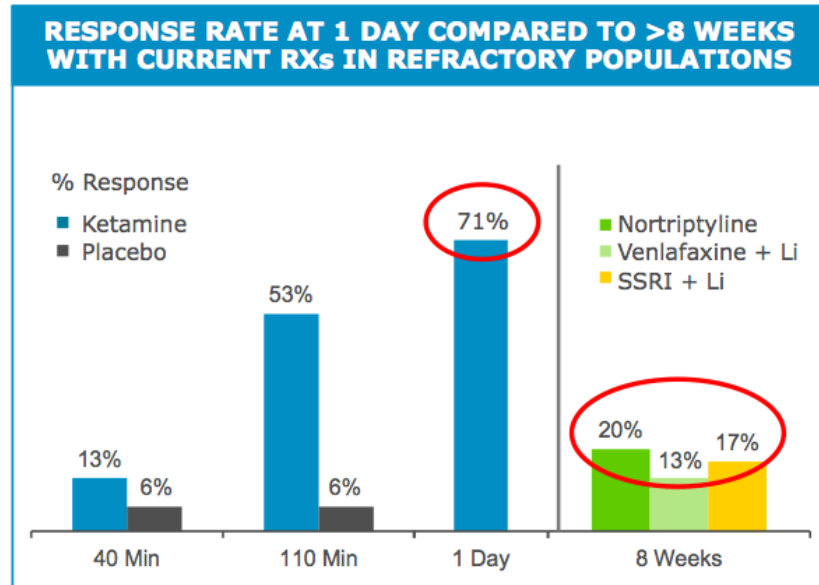
Ruminatiile – gandirea ciclica este tintita direct si din primele 40 minute de la inhalare: 1,5 milioane de oameni comit suicid in fiecare an din cauza DRT.



4. Johnson & Johnson Press Release. Esketamine Receives Breakthrough Therapy Designation from U.S. Food and Drug Administration for Major Depressive Disorder with Imminent Risk for Suicide. Available at: [Accessed May 2018.](#)

5. World Health Organization. Depression. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Accessed May 2018

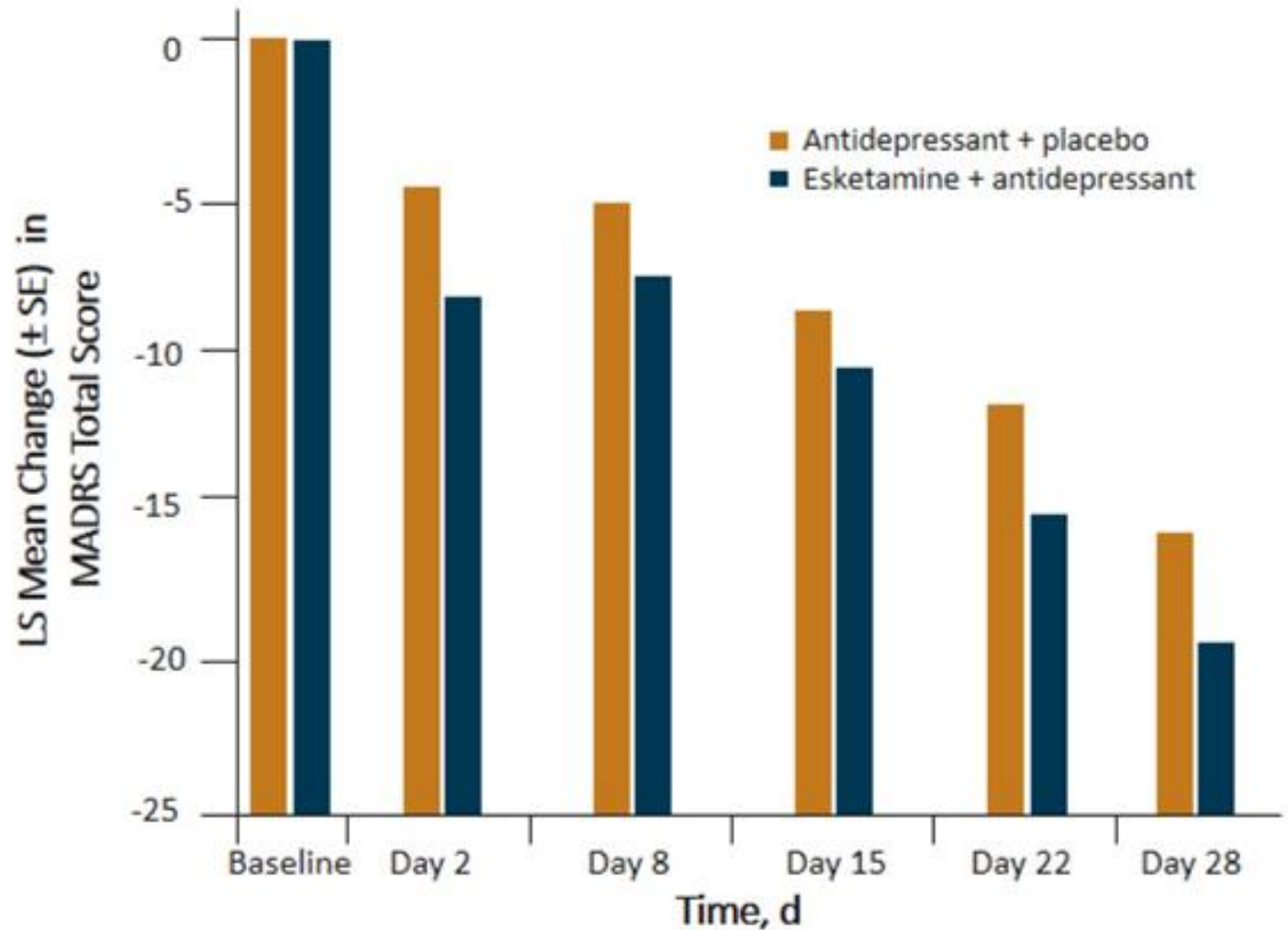
Experimental Studies* Suggest Ketamine to Be Rapid, Effective Treatment for Refractory Depression, Suicidality



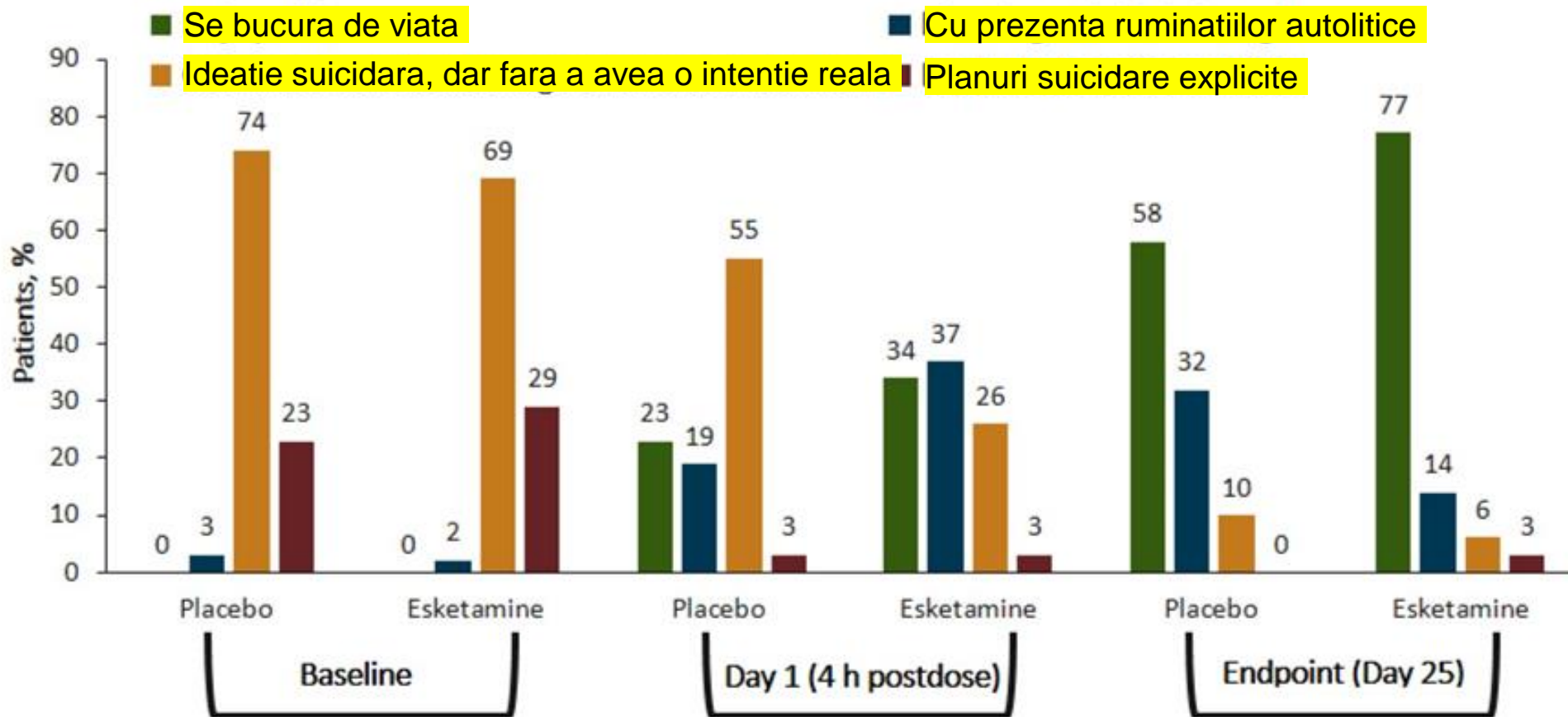
* Proof of concept studies from academic sources.
 Zarate et al. *Arch. Gen Psychiatry* 2006.
 Rush et al, STAR-D, *AJP*, 2006. Diaz Granados et al: *JCP*, 2010.

-subiectii carora antidepresivul oral a fost combinat cu spray nazal esketamina (56 sau 84 mg) a prezentat o îmbunătățire mai mare cu 4 puncte față de valoarea inițială până la 4 săptămâni în MADRS decât cei care au primit un antidepresiv plus placebo obiectivul principal al studiului.

Administrarea concomitent cu antidepresive conventionale in DRT



Reducerea ideatiei suicidare (rezultatele unui studiu dublu orb)



Potențial terapeutic

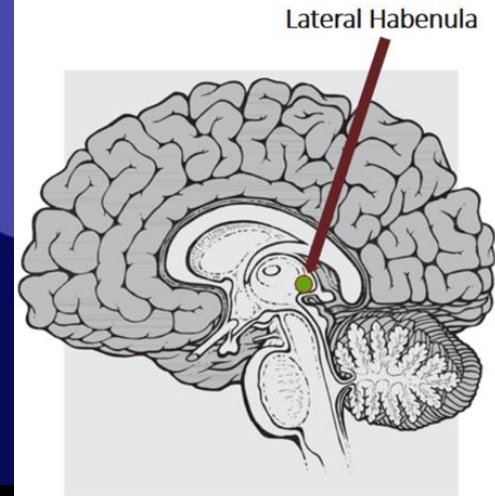
1) Depresia rezistentă la tratament (2013)
Depresia majoră cu ideeație suicidară (2016)

2) Adicții – prin modularea indirectă a
Ibogainei și Acamprosatului

3) Îngrijiri paliative; Durerea cronică:
O resetare a toleranței la morfină în
tratamentul durerii în neoplazii.

4) Durerea din “Membrul fantomă”
Provocată prin hiperactivitatea receptorilor
NDMA (adminisitrarea de ketamina inhalator
relevă o perioada de eficiență terapeutică de
31h, cu o dozare maximă de 4x pe zi fără
descrierea unei tolerante).

5) AVC – inducerea fenomenelor de
neuroprotective.



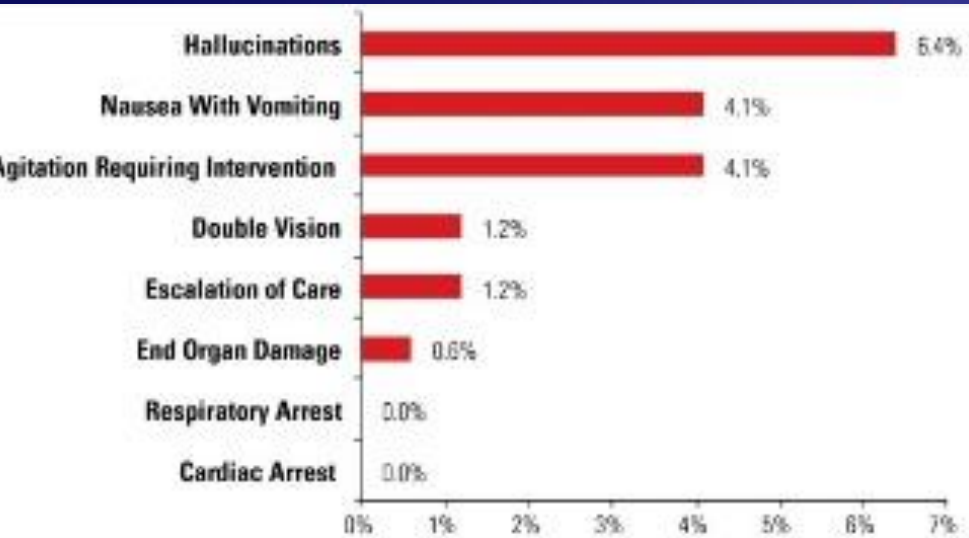
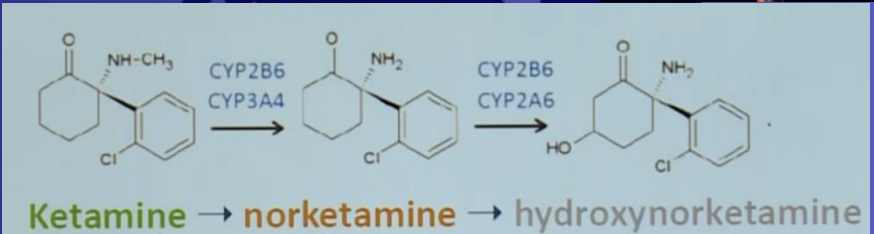
Cui Y, et al. *Trends Neurosci.* 2019;42:179-191.





Limitari

Clearance-ul hepatic este de $\sim 11'$ min ; principala metoda de excretie - renala (=> cistita ulcerativa respectiv cresterea transaminazelor).



Ketamine - side effects

- Increased intracranial pressure
- Sympathetic nervous system stimulation
 - increased systemic & pulmonary pressure
 - increased heart rate
 - increased cardiac output
- Salivary and tracheobronchial secretions
- Nystagmus
- Delirium on emergence from anesthesia
 - prevented by treatment with benzodiazepines
 - occurs in 5-30% of patients

US\$0.84 - US\$3.22

VS \$590 - \$885



Concluzii

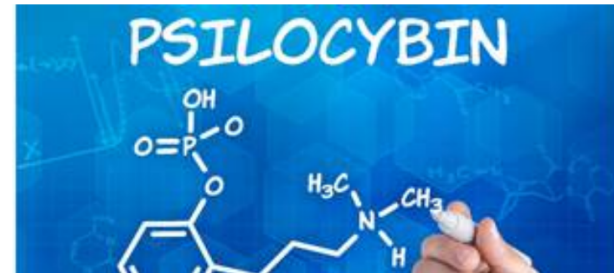
August 22, 2018

Psilocybin Study Gets Green Light From FDA for Treatment-Resistant Depression



COMPASS Pathways announced that the Food and Drug Administration (FDA) has granted approval for a clinical trial with psilocybin therapy for [treatment-resistant depression](#).

The trial will be a Phase 2b dose-ranging study (N=216) with patients from 12-15 research centers across Europe and North America. It is set to start in the United Kingdom later this month and sites in other countries will join the trial as additional regulatory approvals are received. If the Phase 2b trial is successful, the Company plans to conduct Phase 3 studies to compare the optimal dose with placebo or standard of care.



Psilocybin, a serotonin receptor agonist, is a component of some mushroom species



MDMA

MEDICAL DEVICE MANUFACTURERS ASSOCIATION
Innovation Today for Better Health Care Tomorrow™

2019 FDA Forum: PMA/510(k) Workshop

MARCH 14-15, 2019 | PALO ALTO, CA



A large, stylized stamp with the word "APPROVED" in a curved path, surrounded by a decorative border of small stars, is positioned on the right side of the banner.



Silhouettes of people's legs and feet, suggesting a group of people standing or walking, are visible at the bottom of the image.

Bibliografie

- National Institute of Mental Health (NIMH). Major depression. Updated November 2017. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression.shtml>. Accessed January 25, 2018.
- World Health Organization (WHO). Depression fact sheet. Updated February 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>. Accessed January 25, 2018.
- Schwartz J, Murrough JW, Iosifescu DV. [Ketamine for treatment-resistant depression: recent developments and clinical applications](#). *Evid Based Ment Health*. 2016;19(2):35-38.
- Wan LB, Levitch CF, Perez AM, et al. [Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression](#). *J Clin Psychiatry*. 2015;76(3):247-252.
- Kavalali ET, Monteggia LM. [How does ketamine elicit a rapid antidepressant response?](#) *Curr Opin Pharmacol*. 2015;20:35-39.
- Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. [Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression](#). *Psychiatry Res*. 2015;230(2):682-688.
- Feder A, Parides MK, Murrough JW, et al. [Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial](#). *JAMA Psychiatry*. 2014;71(6):681-688.
- Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, et al. [Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial](#). *Psychol Med*. 2015;45(16):3571-3580.
- Wilkinson ST, Wright D, Fasula MK, et al. [Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression](#). *Psychother Psychosom*. 2017;86(3):162-167.
- Andrade C. [Ketamine for depression, 4: in what dose, at what rate, by what route, for how long, and at what frequency?](#) *J Clin Psychiatry*. 2017;78(7):e852-e857.