

Update Psychopharmaka 14 (Antidepressiva)



Schützen Rheinfelden

24.6.2014

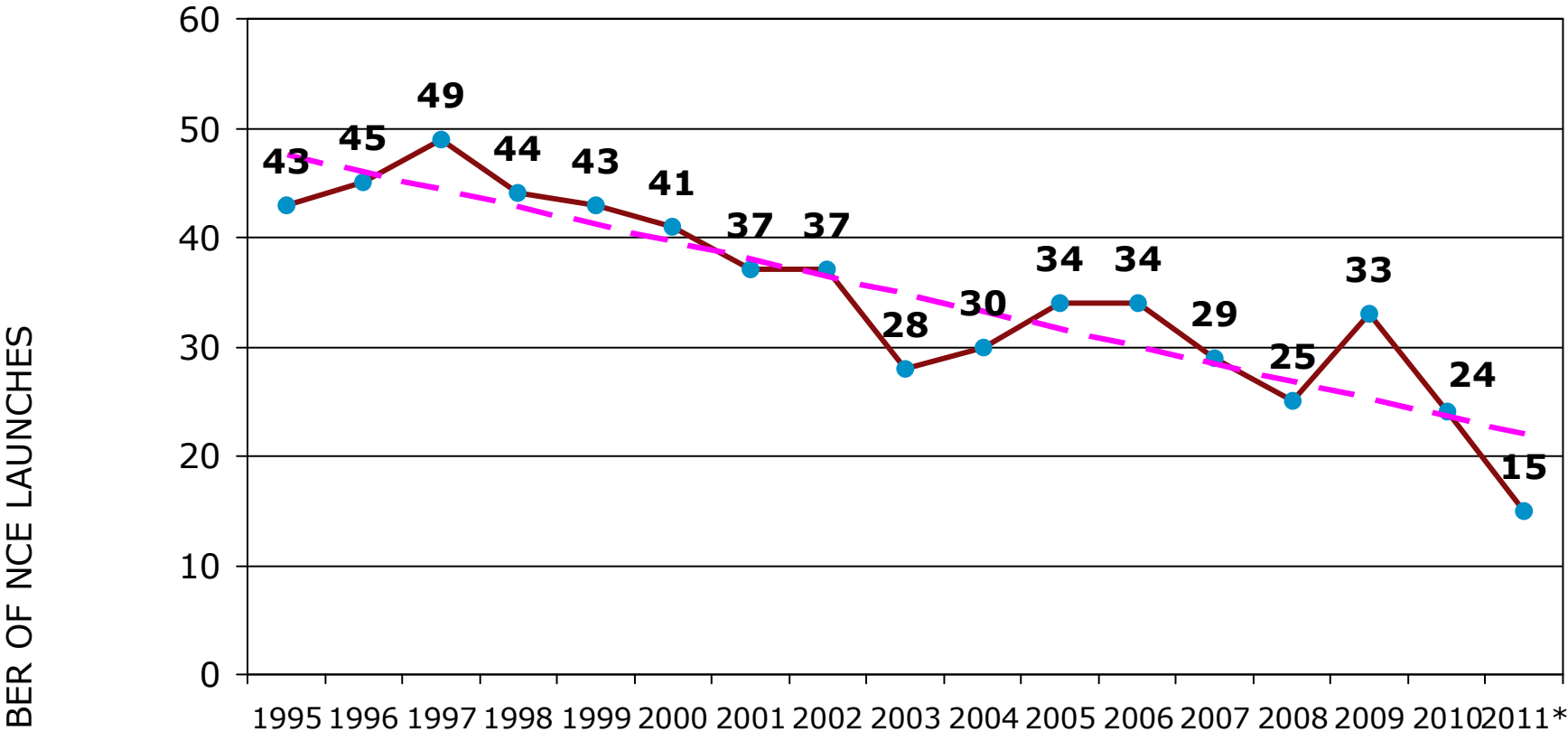
Fritz Ramseier



**Namhafte Pharmafirmen steigen
aus Psychiatrie-Forschung aus :**

**Astra Zeneca, BMS, Eli Lilly,
GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi....**

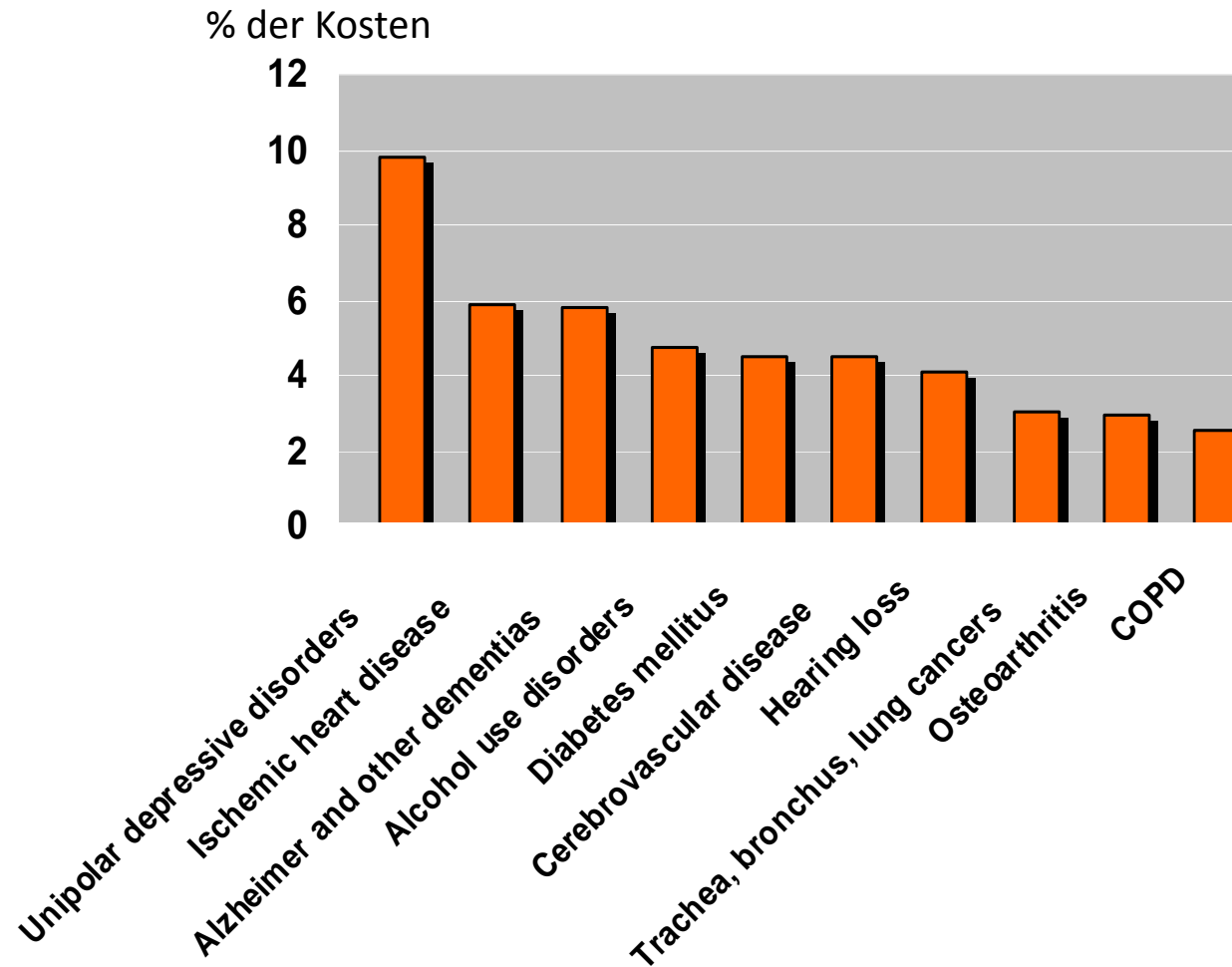
Abnahme der Anzahl Einführungen neuer Medikamente weltweit



Source: IMS Health, New Product Focus, Sep 2011; Until July 2011

ZNS Erkrankungen nach 2030

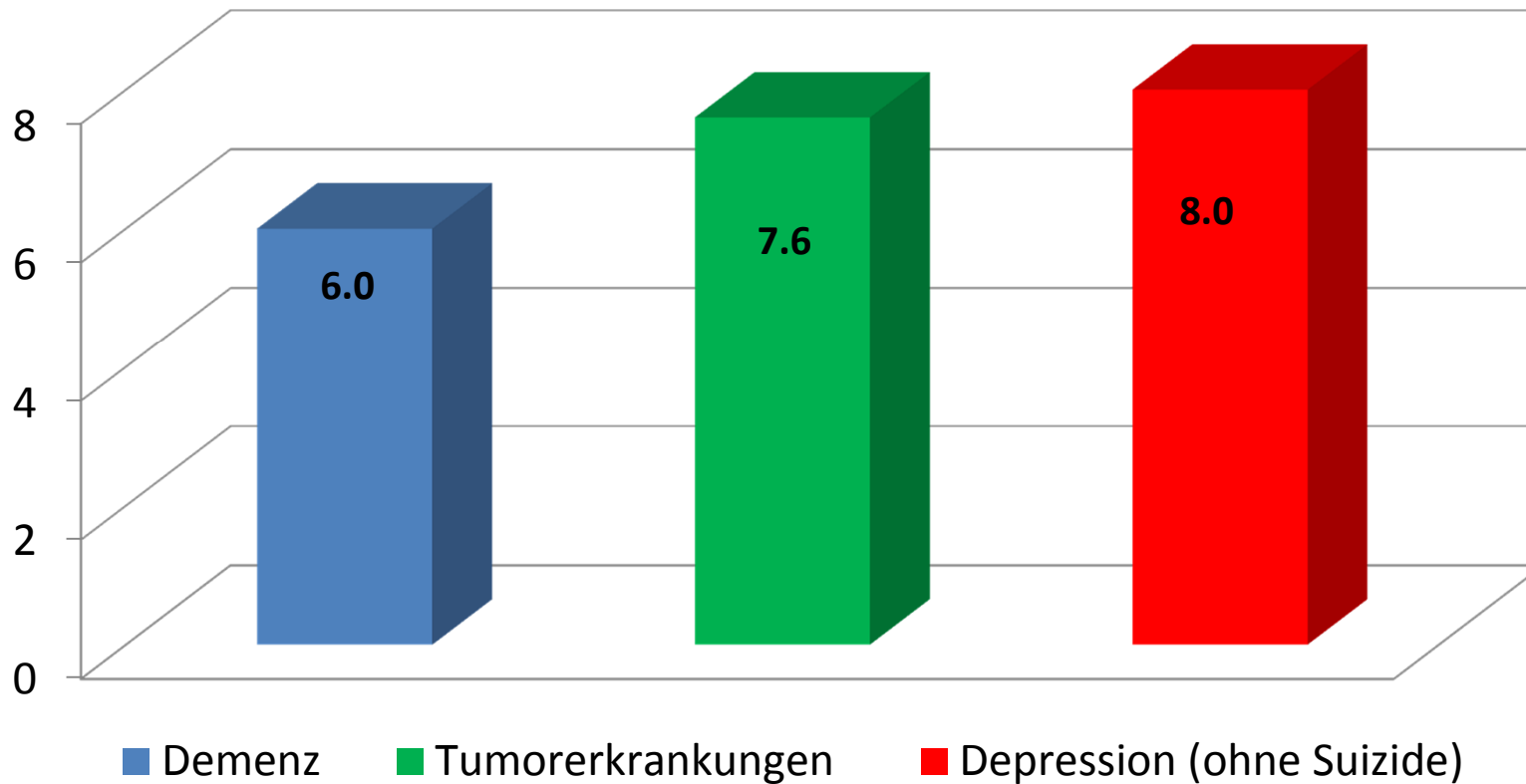
(Mathers & Loncar 2006)



Jährliche Kosten (direkte und indirekte) verschiedener Krankheiten

(Th.Szucs ECPM Basel Cham 25.6.12 unveröffentliche Daten)

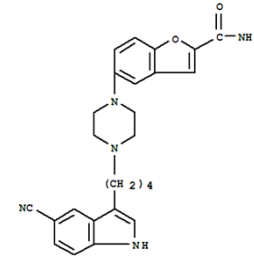
Mia Sfr. / Jahr





Vilazodone

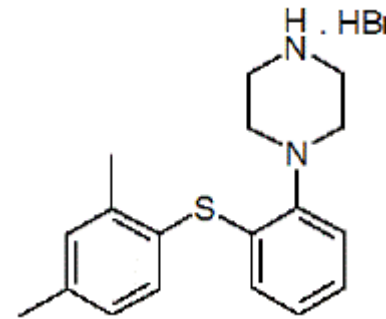
(Merck / GSK / Merck /Clinical Data)



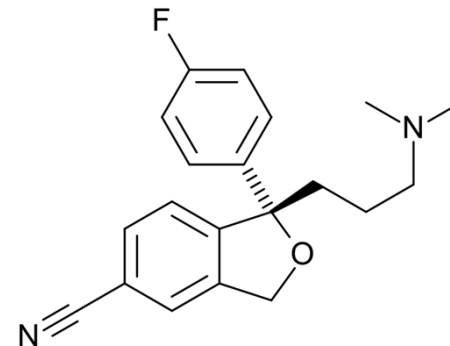
- SRI und partieller 5H_{1A} Agonist (wie Buspar[®] und Abilify[®])
- t_½ 25 Std. metabolisiert über CYP 3A4, (2C19,2D6)
- Zugelassen in USA
- AD – Effekt nach (nur) einer Woche ?
- Tabletten à 10, 20 und 40mg
- 7 Tage 10mg, dann 7 Tage 20mg, schliesslich 40mg/Tg
- NW : Diarrhoe, Nausea, Erbrechen, Schlaflosigkeit.
Keine Gewichtszunahme, keine sex. NW.



Vortioxetin (Brintellix®)

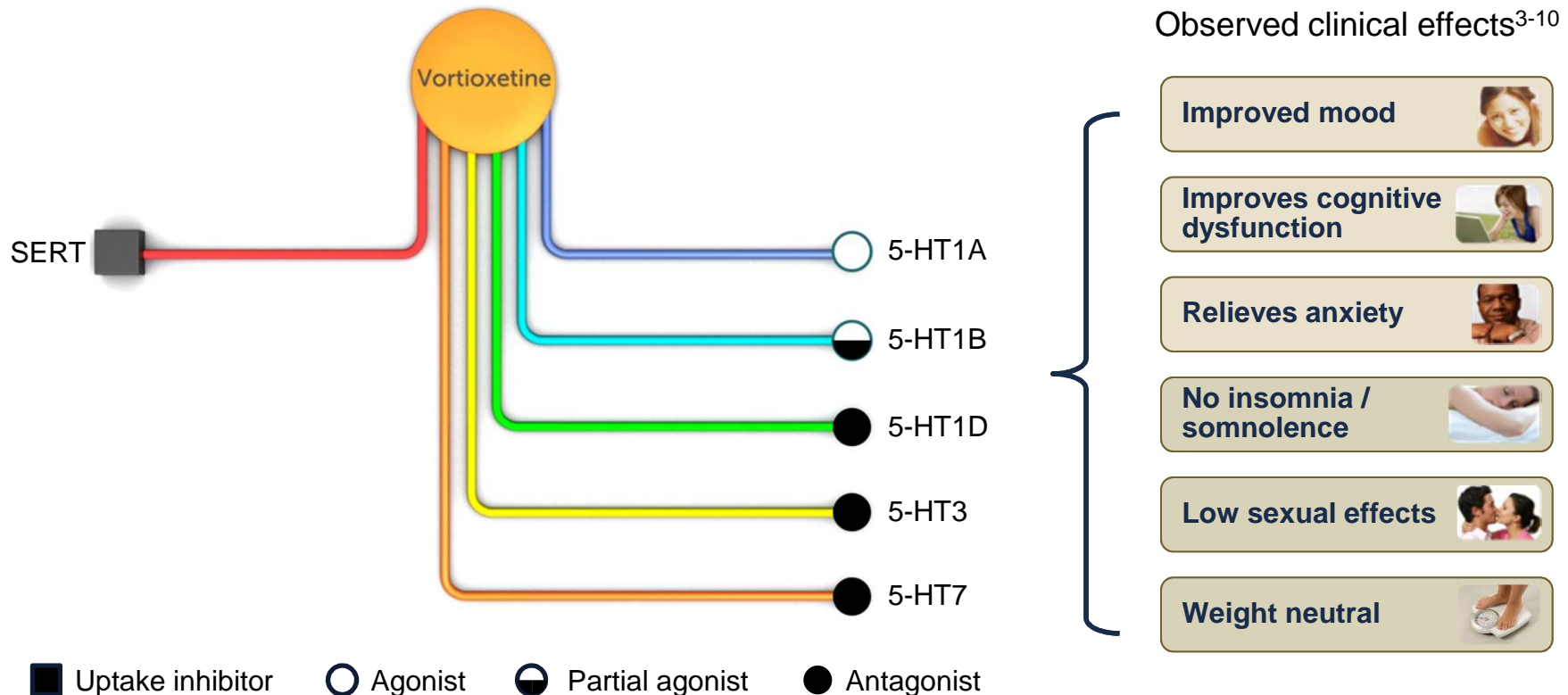


EU Zulassung wohl ab Herbst 2014 für 5, 10, 20 mg Tbl. und Tropfen



Vortioxetine has a distinct pharmacological profile

Vortioxetine has a multimodal mode of action that combines receptor activity and re-uptake inhibition, leading to modulation of neurotransmission in several systems^{1,2}



Full reference citations are available in the slide notes. 1. Bang-Anderson 2011; 2. Mørk 2012; 3. H. Lundbeck A/S 4. Alvarez 2012; 5. Katona 2012; 6. Baldwin 2012; 7. Henigsberg 2012; 8. Boulenger 2012; 9. Vortioxetine SPC; 10. Bidzan 2012

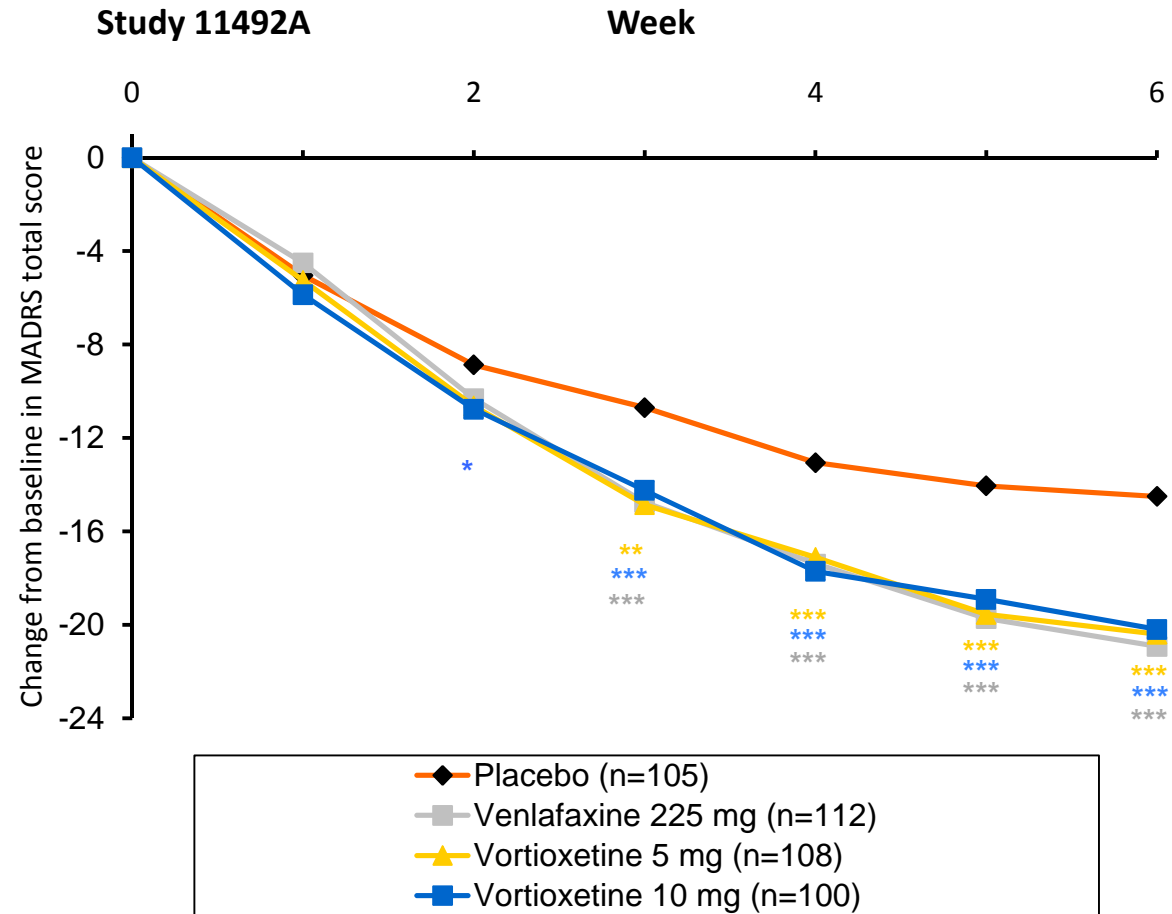
Vortioxetin (Brintellix[®])

- SSRI
- Antidepressivum, Anxiolyticum (?), verbessert kognitive Störungen
- Multimodale Wirkung auf serotonerge, dopaminerge, glutaminerge und noradrenerge Übertragung
- $T_{1/2}$: **57 - 66** Std.
- CYP2D6, 2C9, 3A4/5, 2A6 und 2C19
- **15-20mg** / Tg (> 65 J : 5- 10mg)

Vortioxetin (Brintellix®)

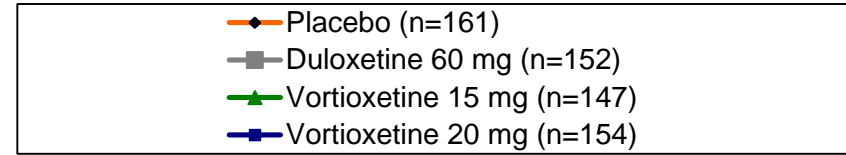
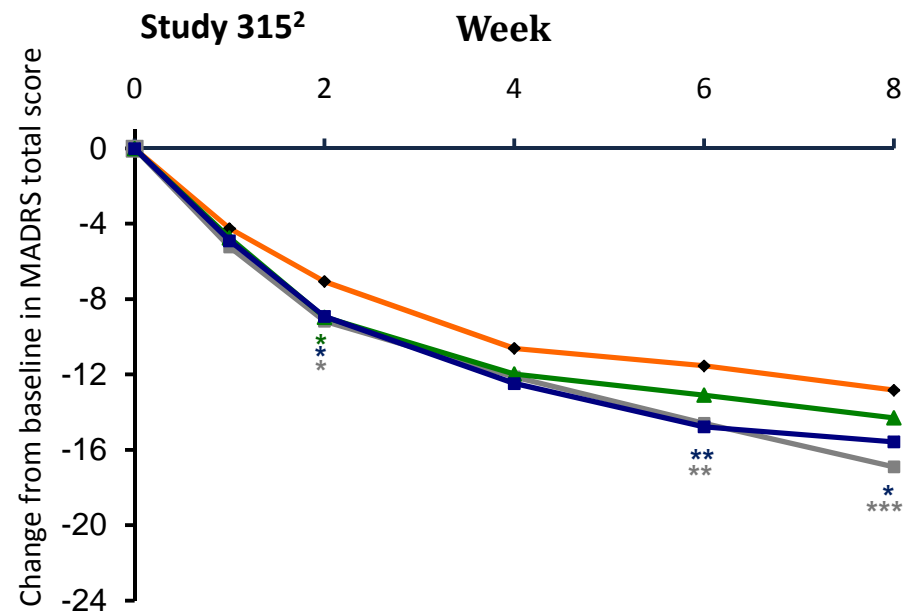
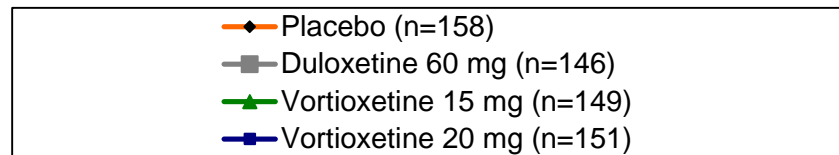
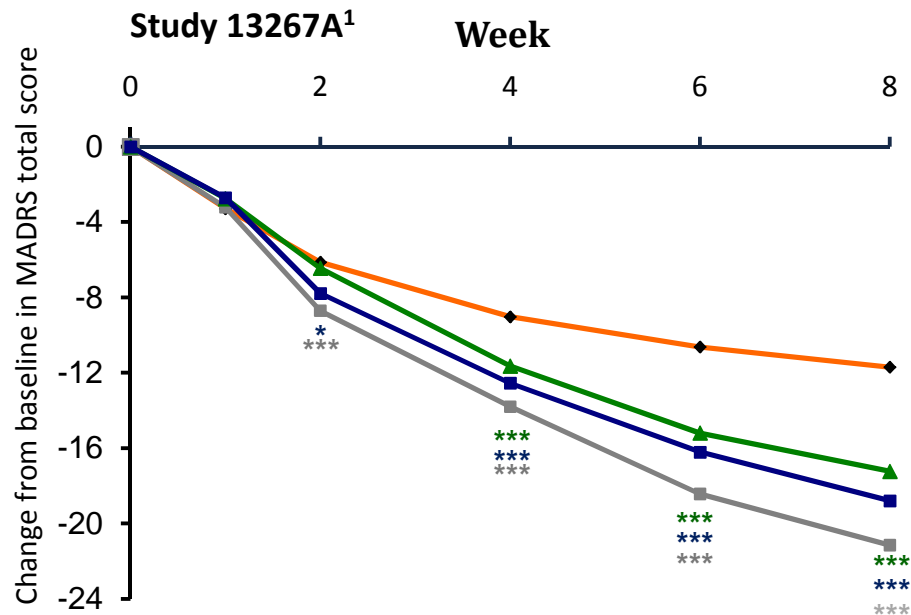
- Studien mit 18 – 75 jährigen Pat. über 6 -52 Wochen
- NW : Nausea, Kopfschmerzen, Durchfall, trockener Mund, Schwitzen
- Keine Sedation, keine Gewichtszunahme, keine EKG oder QTC-Veränderungen, weniger sex. NW als andere SSRI

Vortioxetine delivers substantial improvements in depressive symptoms



FAS, LOCF, ANCOVA
 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

Vortioxetine delivers substantial improvements in depressive symptoms



FAS, MMRM

*p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001

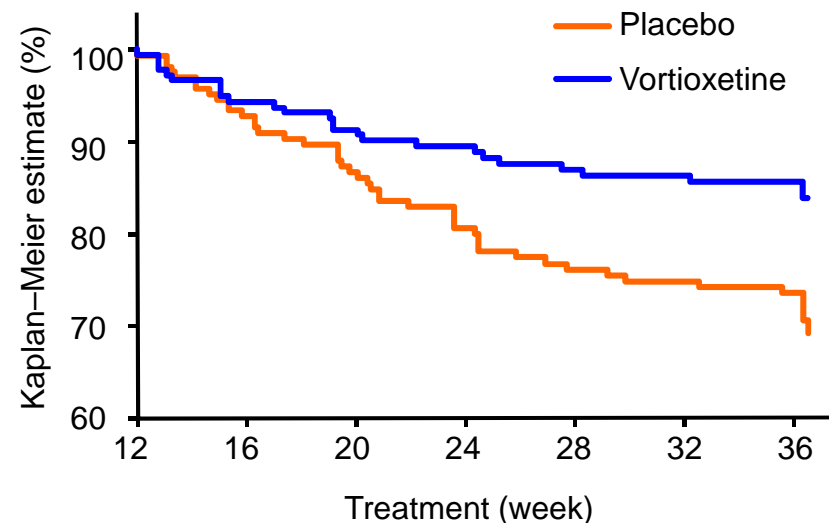
1. Boulenger JP *et al.* Presented at APA 2013
2. Mahableswarkar AS *et al.* Presented at APA 2013

Vortioxetine provides sustained efficacy

Vortioxetine leads to a long-term improvement in depressive symptoms and a significant reduction in the risk of relapse^{1,2}

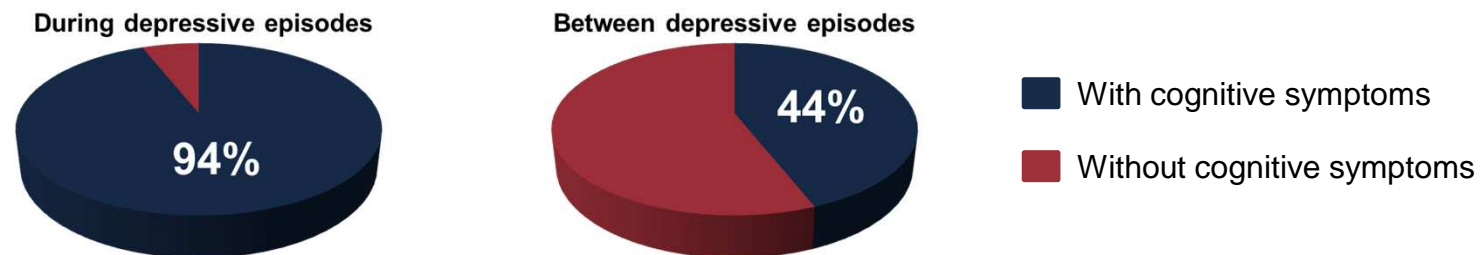
- Vortioxetine was effective in preventing relapse²
 - 50% fewer vortioxetine patients relapsed vs placebo (13% vs 26%)

Analysis of relapse after an initial 12 weeks' treatment with vortioxetine



Cognitive dysfunction of depression is a significant burden that is not adequately treated with current antidepressants

- Cognitive dysfunction occurs in most depressed patients, and often persists beyond depressive episodes¹



- 71% who have responded to (but not remitted with) SSRIs experience residual decreased concentration/decision making²
- Cognitive dysfunction predicts poor clinical outcomes,²⁻⁶ and contributes to impaired work and life functioning^{3,7,8}

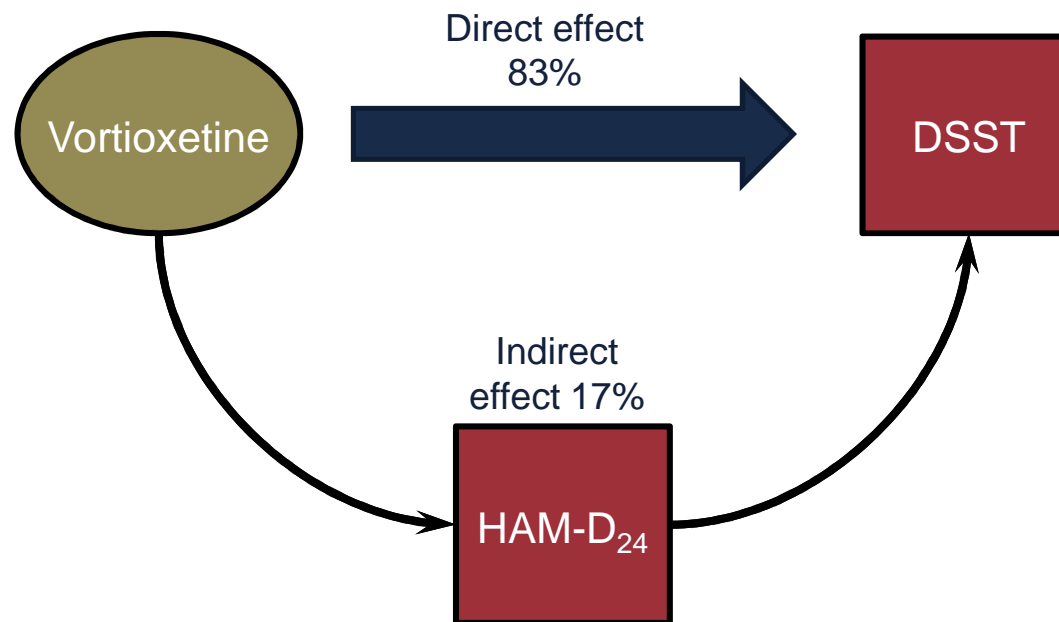
Current pharmacological treatment approaches for depression do not specifically address cognitive dysfunction⁶⁻⁸

1. Conradi HJ *et al.* *Psychol Med.* 2010;1-10
2. McClintock SM *et al.* *Clin Psychopharmacol.* 2011;31(2):180-6
3. Greer TL *et al.* *CNS Drugs* 2010;24(4):267-84
4. Alexopoulos GS *et al.* *Arch Gen Psychiatry.* 2000;57(3):285-90

5. Story TJ *et al.* *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16(9):752-9
6. Uher R *et al.* *Psychol Med.* 2012;42(5):967-80
7. Wihall A *et al.* *Psychol Med.* 2009;39(3):393-402
8. Jaeger J *et al.* *Psychiatry Res.* 2006;145(1):39-48

Vortioxetine has a direct effect on cognitive dysfunction of depression

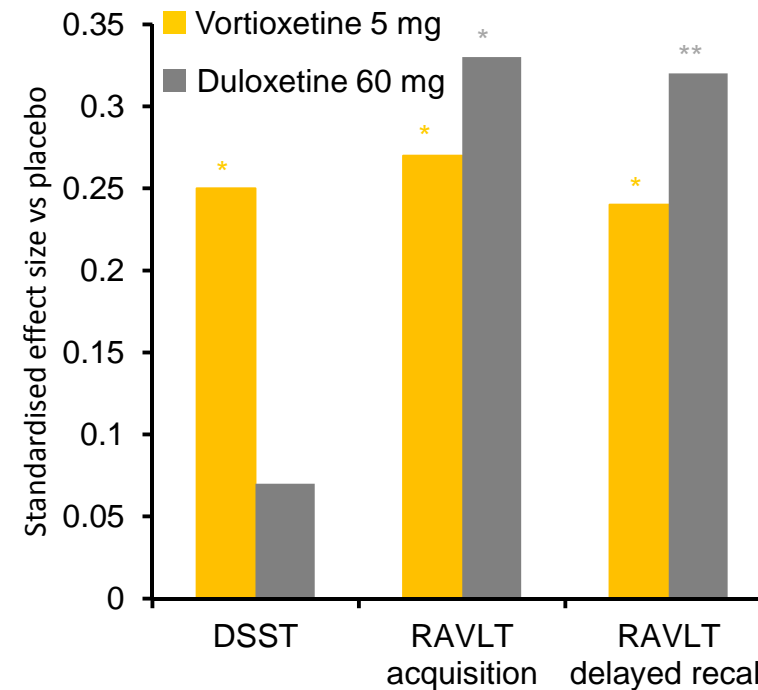
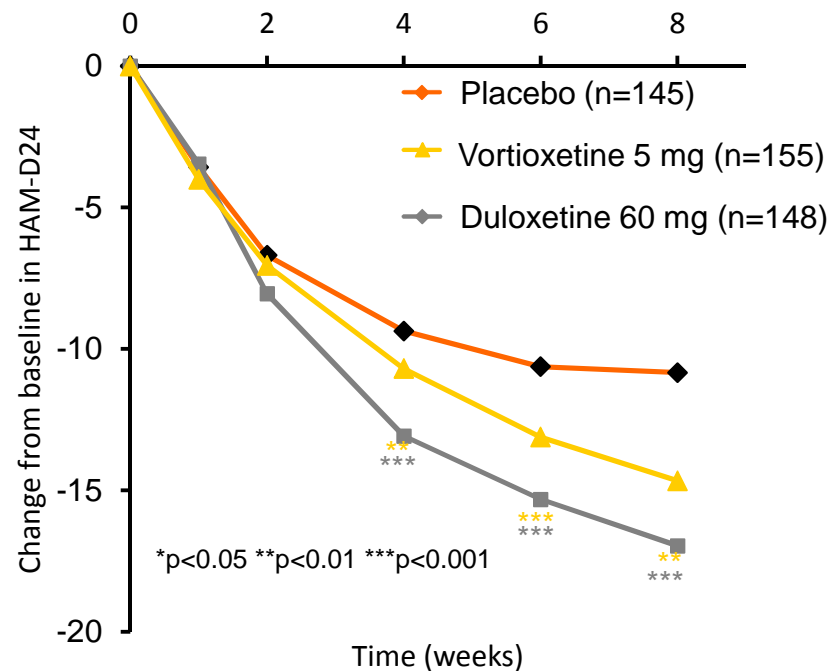
- Path analysis investigates whether the effects on DSST are correlated with the effects on HAM-D₂₄
- Path analysis showed that the benefits of vortioxetine on cognitive performance were primarily caused by a direct effect rather than an indirect effect mediated through improvement of depressive symptoms in general



- On RAVLT acquisition, vortioxetine had a 71% direct effect (duloxetine 65%)
- On RAVLT delayed recall, vortioxetine had a 72% direct effect (duloxetine 66%)

Vortioxetine improved cognitive dysfunction in depressed elderly patients

Vortioxetine improved cognitive performance as measured by both the DSST and RAVLT tests¹



- Vortioxetine 5 mg showed significant improvement on the primary endpoint vs placebo¹

- Vortioxetine improved cognitive performance in both the RAVLT and DSST
 - The active reference (duloxetine) improved cognitive performance in RAVLT but not in DSST, confirming published data²

DSST, Digit Symbol Substitution Test; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test;

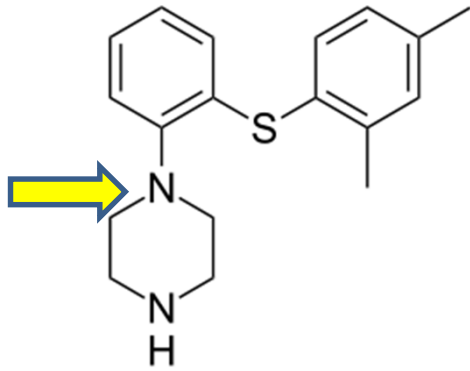
1. Katona C *et al.* *Int Clin Psychopharmacol.* 2012;27(4):215-23
 2. Raskin J *et al.* *Am J Psychiatry* 2007;164(6):900-9

Identifying the most appropriate patients for vortioxetine

Vortioxetine is indicated for the treatment of major depressive episodes in adults (18 years and above)¹

- Vortioxetine may be particularly suitable **for patients with depression and cognitive dysfunction** (difficulties with concentrating, remembering things, making decisions, planning)
- Vortioxetine may also be suitable for patients with depression who do not achieve the treatment goal on another antidepressant
 - Are not responding adequately
 - Experience residual cognitive dysfunction
 - Experience sleep disturbance, weight gain or sexual dysfunction

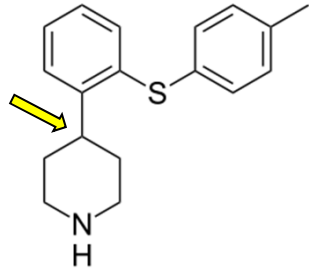




Vortioxetin

LU/Takeda AA 21004

- «**Serotonin-Modulator und Stimulator**»
- 5HT_{1A} partieller (fast voller) Agonist
- 5HT_{1B} partieller Agonist
- 5HT_{3A} Antagonist
- 5HT₇ Antagonist
- NW : Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Benommenheit



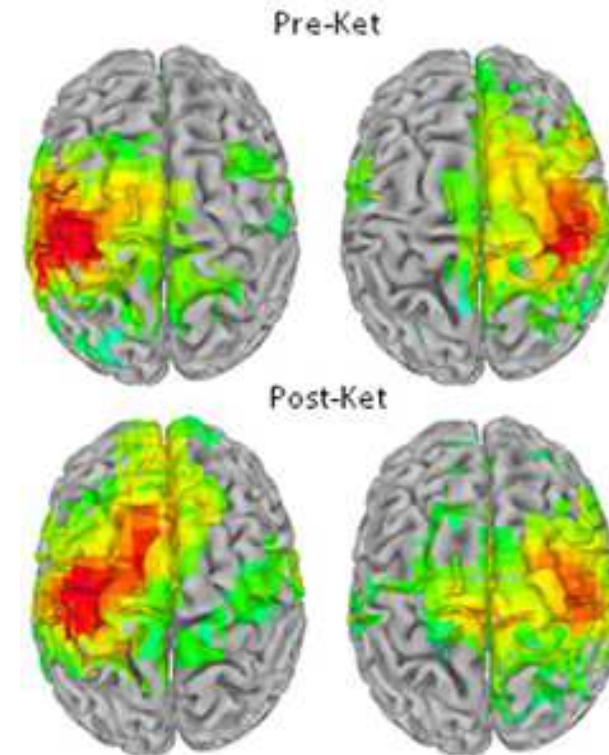
Tedatioxetine (Lu/Takeda AA 24530)

- Triple-Reuptake-Hemmer und 5HT Rezeptor-Antagonist.
- Erhöht Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin und Serotonin Plasma-level



Biomarker Ketamin ? (Ketalar®)

- Ketamin i.v. verbessert depressive Symptome und Suizidalität innert Stunden
- Blockade des NMDA Rezeptors an den sich Glutamat bindet
- Verbessert neuronale Verbindungen (↗sleep specific slow brainwave activity (SWA), ↗BNDF)
- ?SWA und BNDF Biomarker für Ansprechen ?
- Risk-version des BNDF Gens verhindert Ansprechen auf Ketamin ?



Ketamin-Responder zeigen eine grössere Erregbarkeit auf Fingerstimulation im somatosensorischen Cortex



DIE  WELT

10.3.2014

Ketamin ist die neue Hoffnung für Depressive (NMDA : N-Methyl-D-Aspartat-Antagonist)

Forscher der Berliner Charité testen das Narkosemittel Ketamin derzeit als Antidepressivum. Das Mittel wirkt bereits innerhalb eines Tages – selbst bei Patienten, die als therapieresistent galten.

GLYX-13 der „Cousin“ des Ketamins

- NMDA (Glutamat-Rezeptoren-Antagonisten)
- Ketamin-Infusionen
- Um NMDA Rezeptoren zu aktivieren braucht es Glutamat und / oder Glycin.
GLYX-13 bindet an den Glycin- Rezeptor oder moduliert dessen Wirkung.
- GLYX-13 : nur i.v. applizierbar ;
antidepressiver Effekt innert 24 Std. der 7 Tage dauert.

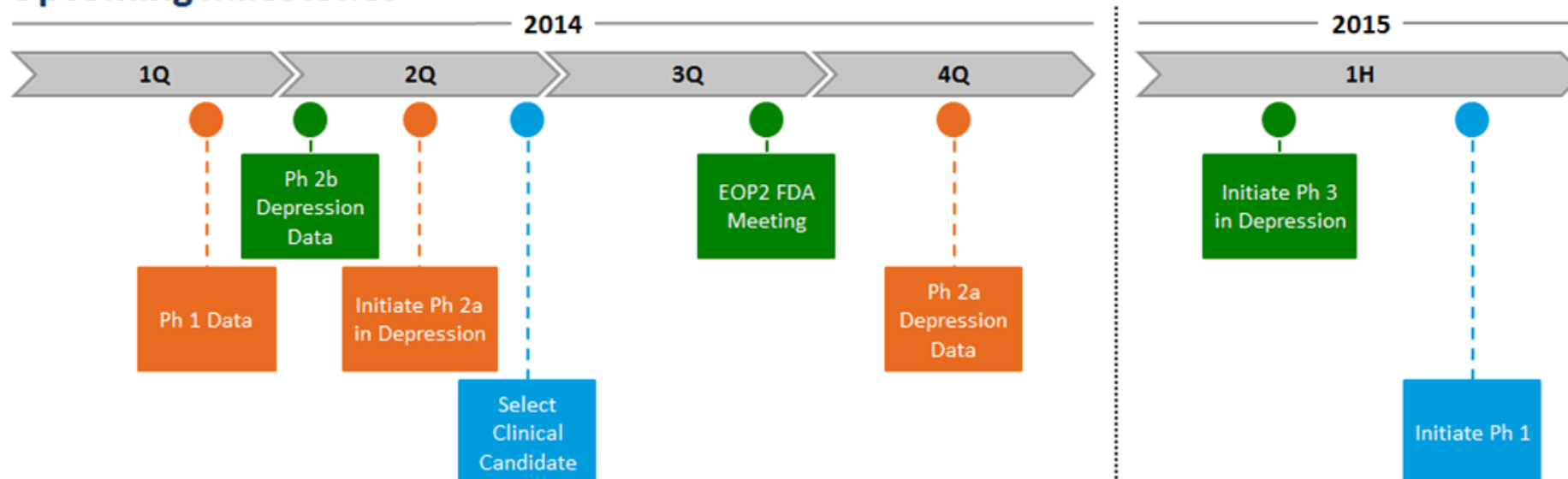
GFPA (Glycin-site functional partial agonist selective modulators)

- Ketamin-Nasenspray
- GLYX-13
- NRX-1050 (oral applizierbar)
- Lanicemine (AZD6765) (parenteral)

Pipeline Summary

Product	Disease Area	Admin Route	Stage of Development				
			Lead ID	IND Dev.	Ph I	Ph II	Ph III
GLYX-13	Depression	IV	Ph 2 complete				
NRX-1074	Depression	Oral	Ph 2 ongoing				
NRX-xxxx	Other CNS	Oral	Optimizing lead	NMDAR Subtype Selective Discovery Platform (NR1/NR2 A, B, C, D)			
NRX-xxxx	Other CNS	Oral	Optimizing lead				
NRX-xxxx	Other CNS	Oral	Leads				
NRX-xxxx	Other CNS	Oral	Leads				

Upcoming Milestones





Mechanism NMDA Modulator Exhibits Robust and Rapid-Onset Antidepressant Activity With No Signs of Classic NMDA-Associated Side Effects

-**GLYX-13** Showed Superior Antidepressant-Like and Anxiolytic-Like Activity Compared to NMDA Modulator Ketamine without Schizophrenia-Like, Addictive or Sedative Side Effects

GLYX-13 Displayed Rapid Onset of Action within Minutes and Affected both Positive and Negative Symptoms of Depression

Significant Therapeutic Ratio of 500:1 Observed in these Studies
Validates GLYX-13's Novel and Selective GFPA Mechanism



NRX-1074

NRX-1074 is a novel modulator of the NMDA receptor. It is a second-generation follow-on to Naurex's lead compound, GLYX-13. NRX-1074 is similar to GLYX-13, but is **orally active** and significantly more potent. The drug is in Phase 2 clinical development for the treatment of major depressive disorder (MDD).

The objectives of the Phase 2 study now underway are to evaluate the safety and efficacy of a single dose of NRX-1074 administered to subjects with MDD. This Phase 2 study follows successful completion of a randomized, placebo-controlled Phase 1 study that assessed the safety of the compound in normal volunteers. In this study, NRX-1074 was well-tolerated, with no signs of the schizophrenia-like psychotomimetic effects associated with NMDA receptor antagonists, such as ketamine.

NRX-1074 has mechanistic activity similar to that of GLYX-13. In multiple nonclinical studies, NRX-1074 has shown rapid onset and long duration of antidepressant-like effects with good safety and no signs of CNS-related side effects



Galanin (Neuropeptid)

- Neurone geben neben klassischen Transmittern auch Peptide ab.
- Galanin wird neben Noradrenalin (locus coeruleus) und Serotonin (dorsal raphe nucleus) ausgeschüttet und moduliert die Übertragung
- Galanin schützt vor Depressionen bei Menschen die ein frühkindliches Trauma haben (neglect)

Galanin Rezeptor Antagonisten

- Rezeptor-Antagonisten systemisch wirken antidepressiv.
- Stimulation des GAL-2 Rezeptors erhöht Serotonin im Hypocampus und in der dorsalen Raphe.
- Antidepressiv ?, Antikonvulsiv ?, nach Hirnverletzungen ? Alzheimer ?

ASM-Hemmer = FIASMA

(Funktionelle Inhibitoren der sauren Sphingomyelinase)

- Saure Sphingomyelinase (ASM) bei Depressiven erhöht -> Bildung von Ceramiden (↑ Ceramid -> ↓ Neubildung von Neuronen)
- Antidepressiva hemmen ASM
- Aminoandron (Cordarone), Amlodipin (Norvasc), Biperiden, Chlorpromazin, Chlorprothixen, Cinnarizin (Stugeron), Flunarizin (Sibelium) und Flupenthixol auch



Scopolamin

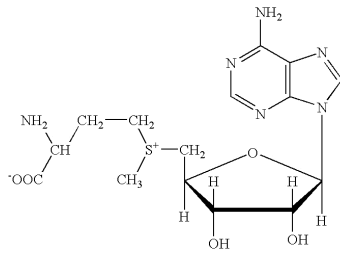
- **Das orale Anticholinergikum Scopolamin als Add-On-Therapie führt zu höheren Ansprech- und Remissionsraten bei der Behandlung der Patienten mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Erkrankung.**
- Eine aktuellste Studie (1) untersuchte die antidepressive Wirkung von oralen Scopolamin als Ergänzung zu SSRI-Antidepressivum Citalopram (Cipralex).
- In der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie aus Iran wurden Patienten in den Ambulanzen von 2 großen Krankenhäusern von November 2011 bis Januar 2012 beurteilt. Vierzig Patienten (18-55 Jahre) mit einer schweren Depression (DSM-IV-TR-Kriterien) und 17-Punkt Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) Score \geq 22 wurden nach dem Zufallsprinzip **Scopolaminhydrobromid (1 mg / d)** (n = 20) oder Placebo (n = 20) zusätzlich zu **Citalopram** für 6 Wochen randomisiert. HDRS Score wurde zu Studienbeginn und an Tagen 4, 7, 14, 28 und 42 gemessen. Der primäre Endpunkt war HDRS Punktzahl-Veränderung vom Ausgangswert bis zur 6 Woche. Remission wurde mit HDRS Score \leq 7 und Ansprechen als \geq 50% Rückgang in der HDRS-Score definiert.
- An den Tagen 4, 28, und 42 hatten die Patienten in der Scopolamin-Augmentation-Gruppe, hatten wesentlich größere Besserung der depressiven Symptome als Patienten in der Add-on Placebo-Gruppe. Die Ansprechraten lagen in der Scopolamin-Gruppe wesentlich höher in der 4 Woche (65% vs 30%), aber nicht in der 6 Woche. Remissionsraten der mit Scopolamin behandelten Patienten waren in 6 Woche höher (65% vs 20%). **Schwindel, Mundtrockenheit,** und **Sehstörungen** traten der Scopolamin-Gruppe häufiger auf.
- **Fazit:** Oral Scopolamin ist eine sichere und wirkungsvolle Ergänzung zur Behandlung von Patienten mit mittelschwerer bis schwerer depressiver Erkrankung. Anscheinend spielen die cholinergischen Nervenbahnen und deren Hemmung im ZNS durchaus eine Rolle bei Depressionen.
- [Khajavi D et al. Oral scopolamine augmentation in moderate to severe major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry 2012 Oct 16](#)

Buprenorphin (Subutex, Temgesic)

- **Why consider Suboxone for treatment-resistant depression:**
- *No other relief* – If you can't find any other relief via other drug classes (SSRI's, TCA's, MAOI's), have explored electroconvulsive therapy, tried adjunctive treatments such as ([Lithium](#) and [Adderall](#)) talk therapy, etc. and nothing works.
- *Highly suicidal* – Feeling highly suicidal is a huge problem.
- *Coexisting opiate addiction* – In individuals that are having a difficult time coming off of heavy opiates, this may be ideal to help treat both the addiction and depression.
- *It works quickly* – Most people that try this medication report that it works very fast.

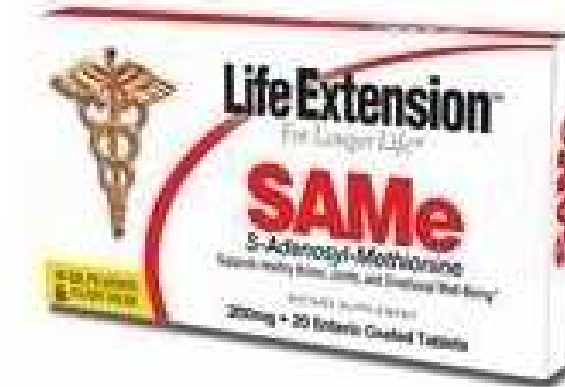
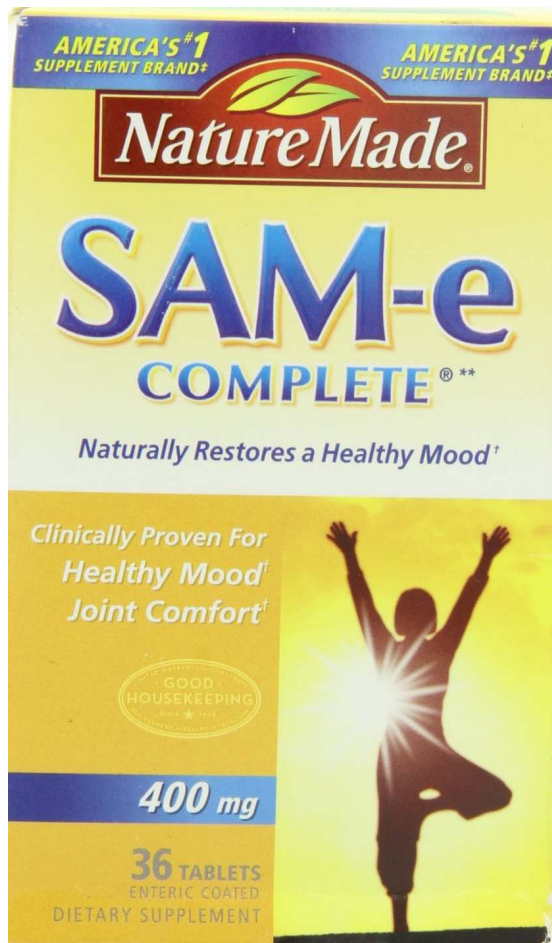
Buprenorphin (Subutex, Temgesic)

- Nonetheless, there has been little work published concerning the antidepressant effects of buprenorphine in treatment refractory depression in the absence of opiate dependence since my 1995 paper. I find only one report, by Nyhuis et al in 2008, looking at low-dose sublingual buprenorphine monotherapy in 6 extremely treatment refractory hospitalized patients with a very marked response to a maximum dose **of 0.8 to 2.0 mg/d for a total of 7 days** of open label treatment. All but one of these subjects experienced full remission acutely.
- A study of buprenorphine treatment for late life treatment resistant depression may currently be under way at the University of Pittsburgh by Dr. Jordan Karp, which is described online at Clinical Trials.gov: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01071538>. This is an open-label study, using low doses (to 1.6 mg/d) for an 8-week treatment period.
- An obstacle to depression research in the US may have been the requirement that since buprenorphine's approval in 2002 as a sublingual preparation with or without naloxone for substance abuse treatment, a special DEA number must be obtained in order to prescribe it, requiring some prior drug-abuse treatment training. This removed it from ready access for most psychiatrists who specialize in treating mood disorders.
- A relevant matter of mounting scientific interest is the potential role of **kappa opioid receptor antagonists in depression treatment, which has been very promising in animal models** (Carlezon et al, 2009). Buprenorphine is **the strongest kappa-receptor antagonist** currently available for human use, although it is also a partial agonist at the mu receptor, and the relative importance of the activity at these sites is currently unknown. This may encourage further work in this area in the near future

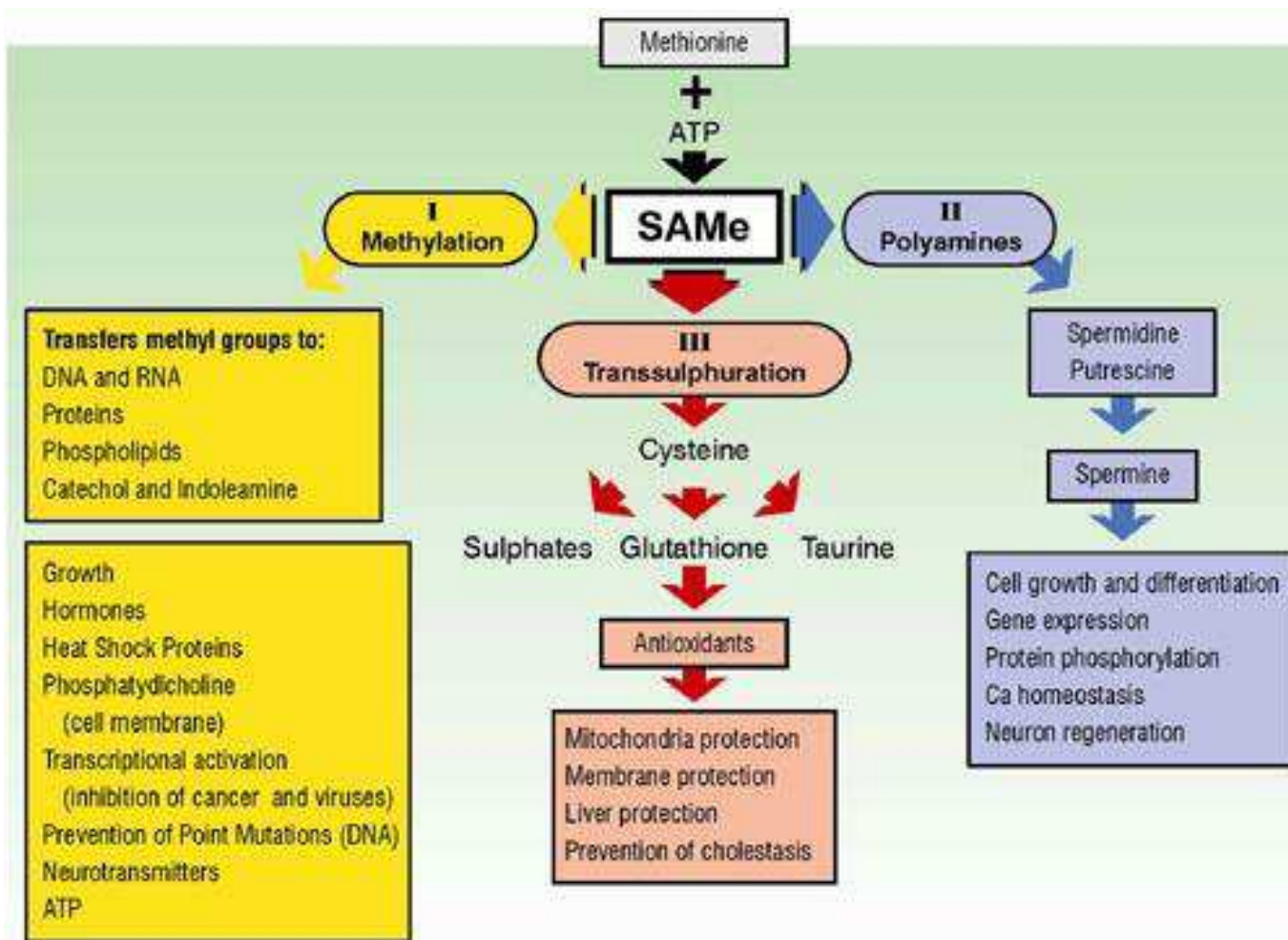


SAMe (S-Adenosyl-Methionin)

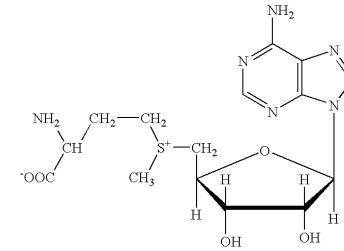
- $C_{15}H_{23}N_6O_5S$
- Methionin + ATP => SAMe
- Methyldonor im Stoffwechsel
- SAMe minus $-CH_3 \rightarrow$ S-Adenosylmethionin \rightarrow Adenosin + Homocystein
- Homocystein kann wieder zu Methionin remethyliert werden , oder zu Cystein



SAMe



SAMe (S-Adenosyl-Methionin)



(1)

- Zur Behandlung von Depressionen, Osteoarthritis, (aethyl.)Lebererkrankungen, Cholosthase und ev. Alzheimer, Fibromyalgie, Migräne,ADHD
- $t_{1/2}$ ca.100 Min.
- NW : Magenbeschwerden, Durchfall, Ängstlichkeit, man. Symptome, Schlafstörungen
- Dosis : 400-2000mg /Tg
(Depression \approx 1600mg)



EPS, Dystonie & Antidepressiva

- Bupropion
- Duloxetine
- MAOIs
- Mirtazapin
- SSRIs
- Trazodone
- Tricyclica



Akathisie & Antidepressiva

- Agomelatin
- Mianserin
- Mirtazapin
- SSRIs
- Tricyclica
- Venlafaxin



Delirium & Antidepressiva

- Bupropon
- Duloxetin
- MAOIs
- Mianserin
- Mirtazapin
- SSRIs
- Trazodone
- Tricyclica (auch bei Absetzen)
- Venlafaxin



Hyponatriämie & Antidepressiva

- Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Sertralin
- TCA, Moclobemid, Paroxetin, Venlafaxin
- Nortriptylin (Nortrilen), Trazodon, Mirtazapin



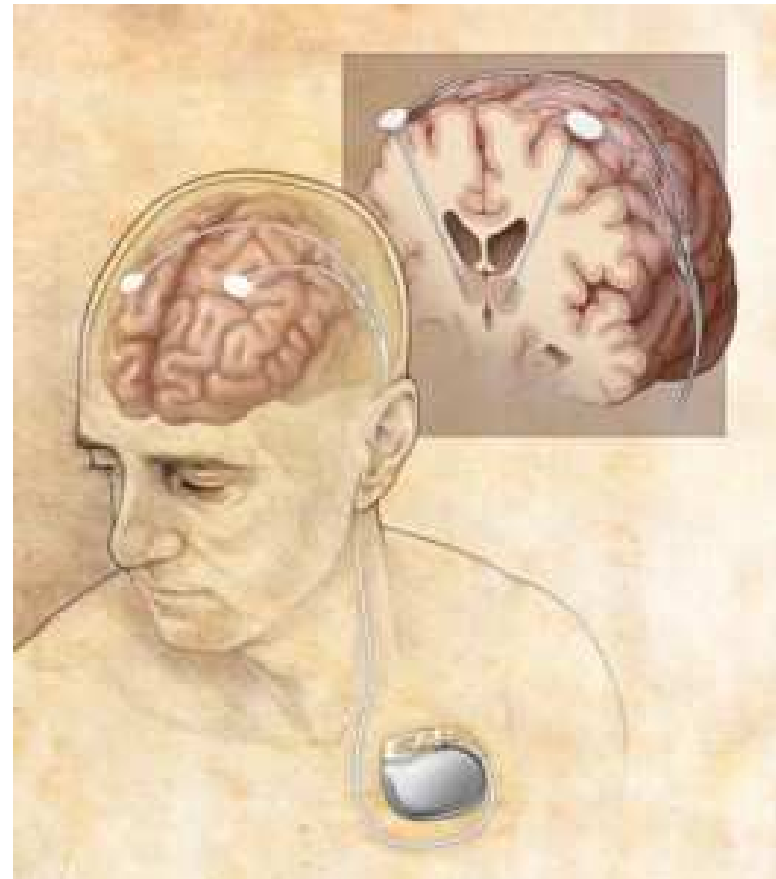
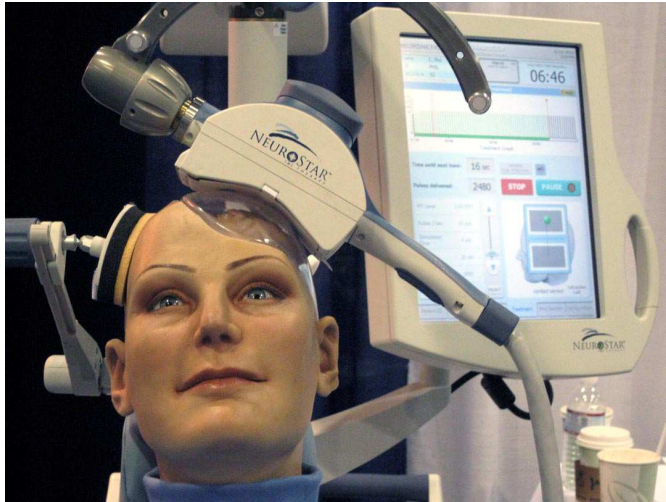
HIRNSTIMULATION



EKT

- 08.06.2012
- Stellungnahmen 2012
- **Länderübergreifende Stellungnahme zur Elektrokonvulsionstherapie**
- **DGPPN veröffentlicht Stellungnahme**
- Psychotherapie und Pharmakotherapie haben bei der Behandlung schwerer psychischer Erkrankungen in den letzten Jahrzehnten große Fortschritte gemacht. Gleichzeitig zeigt sich immer deutlicher, dass auch bei optimaler Anwendung nicht alle Patienten ausreichend auf diese Therapien ansprechen. **Mit der Elektrokonvulsionstherapie (EKT) steht insbesondere für depressive Störungen, aber auch für schizophrene Psychosen** eine ergänzende Therapiemethode zur Verfügung, die selbst bei schwer kranken Patienten oft hervorragende Ergebnisse zeigt. Unter der Federführung des länderübergreifenden Referats „Klinisch angewandte Stimulationsverfahren in der Psychiatrie“ haben die vier Fachgesellschaften aus **Deutschland, Schweiz, Österreich und Südtirol** eine Stellungnahme zur Elektrokonvulsionstherapie (EKT) ausgearbeitet. Diese **Stellungnahme macht auf die wissenschaftliche Evidenz und die bestehenden Empfehlungen aufmerksam**. Die vier Fachgesellschaften setzen sich gemeinsam für einen frühen und konsequenten Einsatz der EKT ein. Nur so kann die Therapiemethode optimal genutzt werden, um die Chronifizierung von Krankheitsepisoden zu verhindern.

TMS / VNS / DBS







Bonne arrivée à