



Psychedelica als antidepressivum



Sanne Smith

Disclosure

Geen belangenverstrengeling

Inhoud

1. Therapieresistente depressie
2. Ketamine als antidepressivum
3. Psilocybine als antidepressivum

1. Therapieresistente depressie

Depressieve stoornis

- Prevalentie: 15-17% (Nemesis-2)
- Incidentie: 4-10% (Nemesis-2)
- Hoge ziektelast voor patiënt, naasten en maatschappij
- Beloop vaak recidiverend of chronisch

Behandeling

- Effect niet gegarandeerd
 - 20-30% onvoldoende respons op medicatie (*Rush 2006*)
 - 20-30% onvoldoende respons op psychotherapie (*Cuijpers 2016*)
 - 40% onvoldoende respons op ECT (*Mutz 2019*)



Therapieresistente Depressie (TRD)

2. Ketamine als antidepressivum

Ketamine

- Racemisch mengsel (1:1) van R(-) en S(+) ketamine
- Meerdere toedieningswegen
- Lage bindingscapaciteit plasma-eiwitten → snelle opname brein
- Gemetaboliseerd in de lever
- Excretie met name renaal (91%)

Toepassingen ketamine

WETENSCHAP

PARTYDRUG OF MEDICIJN? Uitbehandelde depressie-patiënten lijken baat te hebben bij ketamine. In Groningen proberen ze dat nu te bewijzen.

tekst Dirk Waterval illustratie Fadi Nadrous

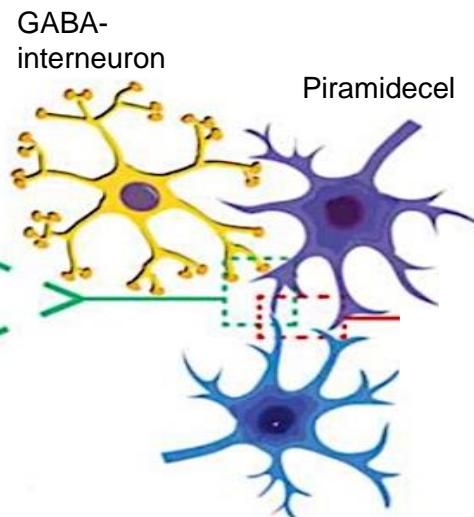
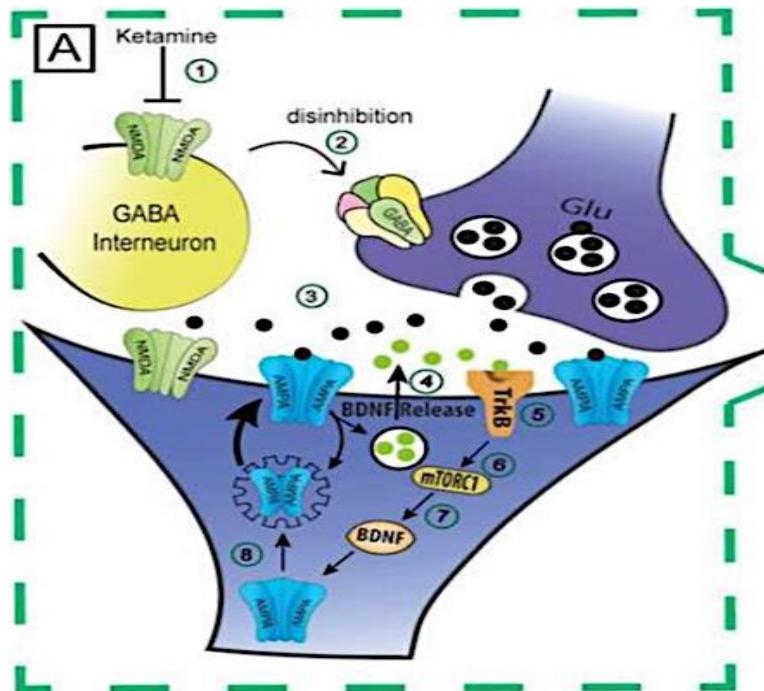


*Met keta
terug het normale leven in*



umcg

Werkingsmechanisme (I)

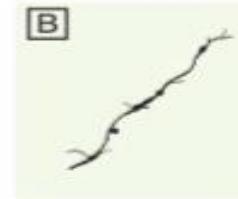
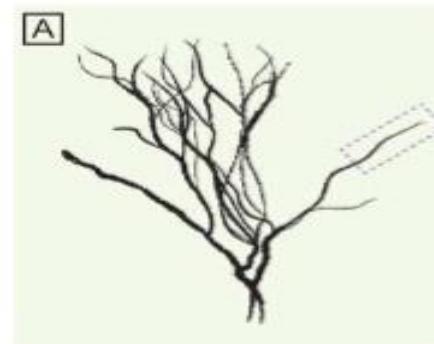


Abdallah 2016

Werkingsmechanisme (II)

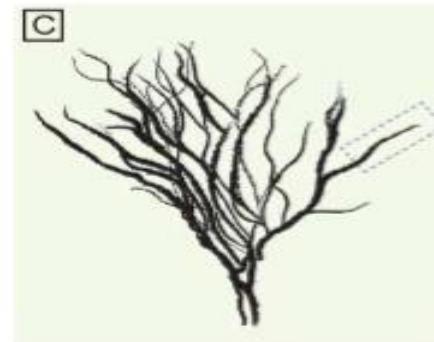
A & B: chronische stress

Neuronale atrofie



C & D: 24 uur na ketamine

Toename dichtheid vertakkingen

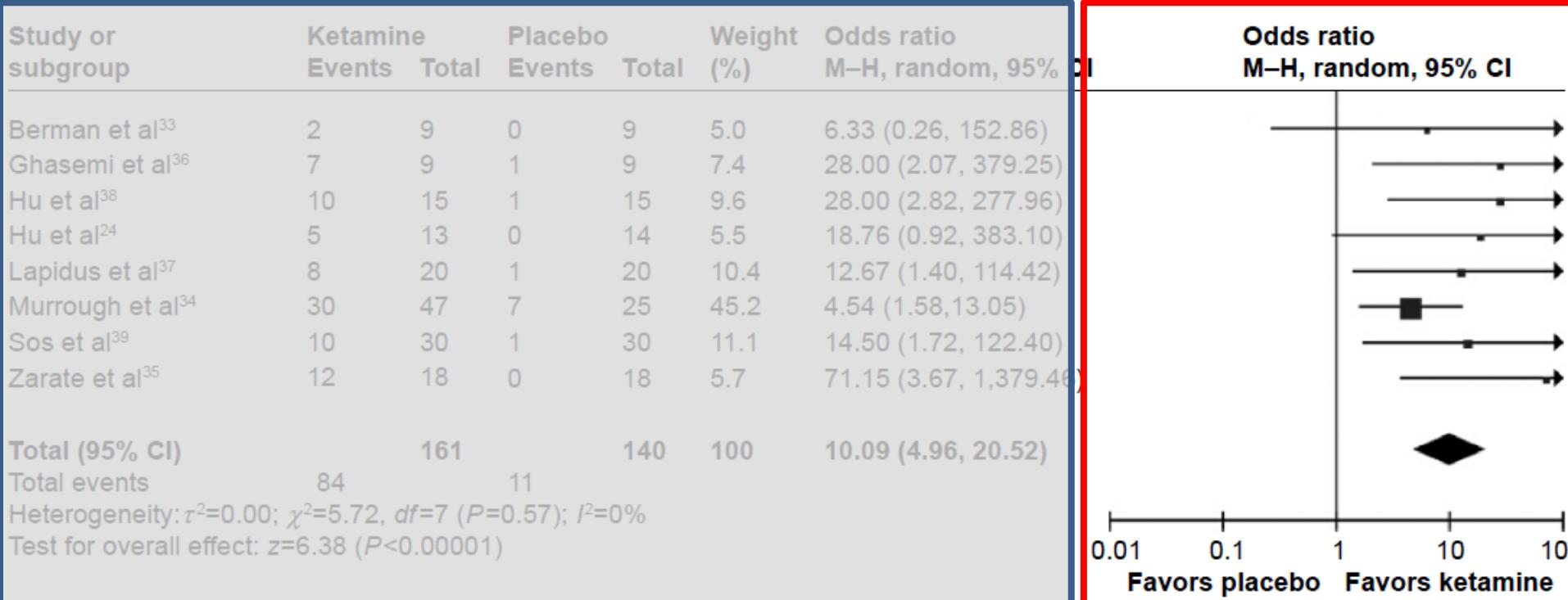


Abdallah 2016

Effectiviteit (I)

- Effectiviteit
 - Voornamelijk onderzocht bij IV toediening
 - Tevens onderzocht bij orale, intranasale e.a. toediening
- Respons snelheid
 - Binnen minuten – uren (IV)
 - Binnen dagen – weken (oraal, intranasaal)
- Respons ratio ongeveer 50% (o.a. Kishimoto 2016; Han 2016)
- Effect van 1 gift houdt ongeveer 1 week aan (o.a. Kishimoto 2016)

Effectiviteit (II)



Veiligheid

- Bijwerkingen korte termijn veelal acceptabel (*Short 2018*)
- Risico's op lange(re) termijn beperkt onderzocht
- Potentiële risico's:
 - Afhankelijkheid
 - Cognitieve problemen
 - Schade urinewegen
 - Leverschade

Aanvullend onderzoek

- Lange termijn effecten
- Optimale behandelstrategie
 - Toedieningsweg
 - Dosering
 - Behandelschema
 - Combinatie therapie
- Andere indicaties

Opzet ketaminestudie UCP

- Multicenter RCT
- Behandeling met orale ketamine/placebo gedurende 6 weken
- Follow-up gedurende 4 weken
- 128 patiënten
 - Met (*niet volledig*):
 - Antidepressivum
 - MDD en TRD
 - Zonder (*niet volledig*):
 - Bipolaire of psychotische stoornis of psychotische kenmerken
 - Middelenafhankelijkheid
 - Contra-indicatie voor ketaminegebruik

Off label behandeling

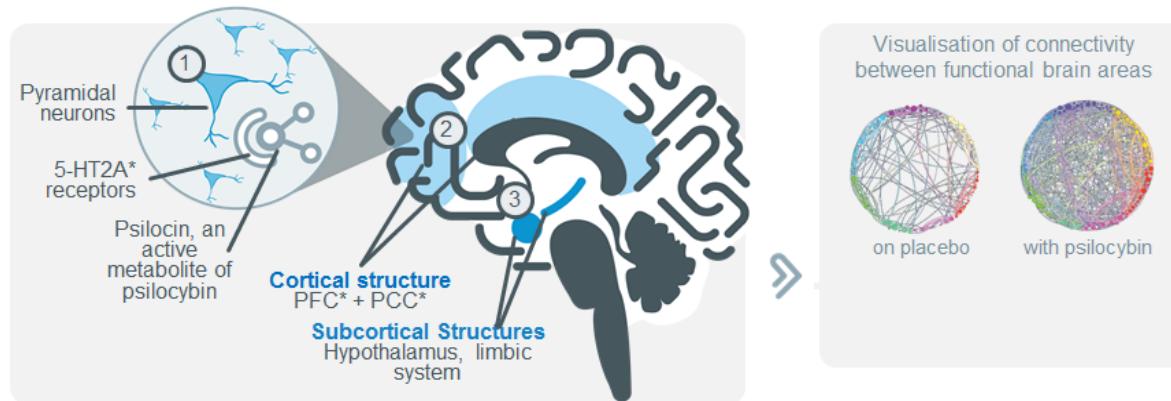
- Ethisch dilemma:
 - Grote behoefte aan en vraag naar innovatieve behandeling bij TRD
 - Beperkte kennis over veiligheid en effectiviteit van ketamine op lange(re) termijn
- Off label behandeling met ketamine:
 - Na deelname aan RCT
 - Bij exclusie RCT: indien geen reguliere behandelopties
 - Monitoring gedurende gehele behandelperiode

3. Psilocybine als antidepressivum

Psilocybine

- Psilocybine = molecuul met psychedelische werking in de 'paddo'
- Heropkomst wetenschappelijk onderzoek afgelopen 10-15 jaar
- Behandeling bij depressie: combinatie biologische en psychotherapeutische behandeling

Werkingsmechanisme



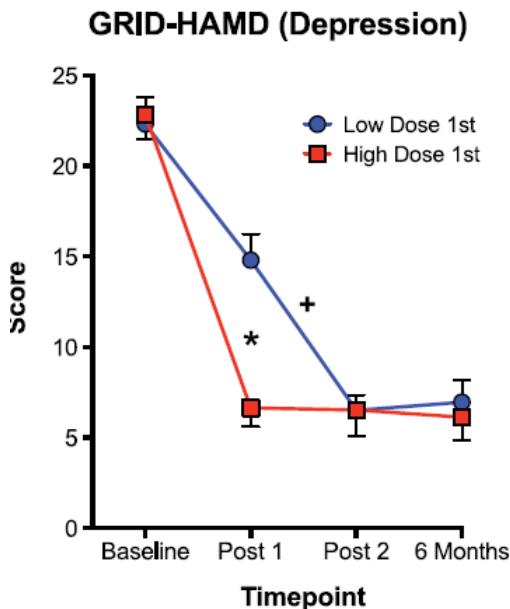
MODE OF ACTION: MODULATION OF CORTICAL & SUBCORTICAL SYSTEMS VIA 5-HT2A RECEPTORS

- ① Stimulation of 5-HT2A receptors¹ and depolarisation of pyramidal neurons²
- ② 5-6 hrs
Desynchronisation of cortical activity³ through **downregulation of default mode network (DMN)**, leading to **psychoactive effects**
- ③ 3 wks
Reorganisation of cortical activity, leading to **increase in number, range and levels of connectivity**
- ④ Accumulation of glutamate in extracellular space, leading to increased adaptability and synaptogenesis, or **neuroplasticity** - a 'window of opportunity' for psychotherapy

Source: 1. Glennon et al (1984) 2. Andrade (2011) 3. Carhart-Harris et al (2012a)

Effectiviteit (I)

Snelle en aanhoudende vermindering van depressieve symptomen na dosis psilocybine (22 en 30 mg)



Griffiths et al 2016

Effectiviteit (II)

Snelle en aanhoudende vermindering van depressieve symptomen:

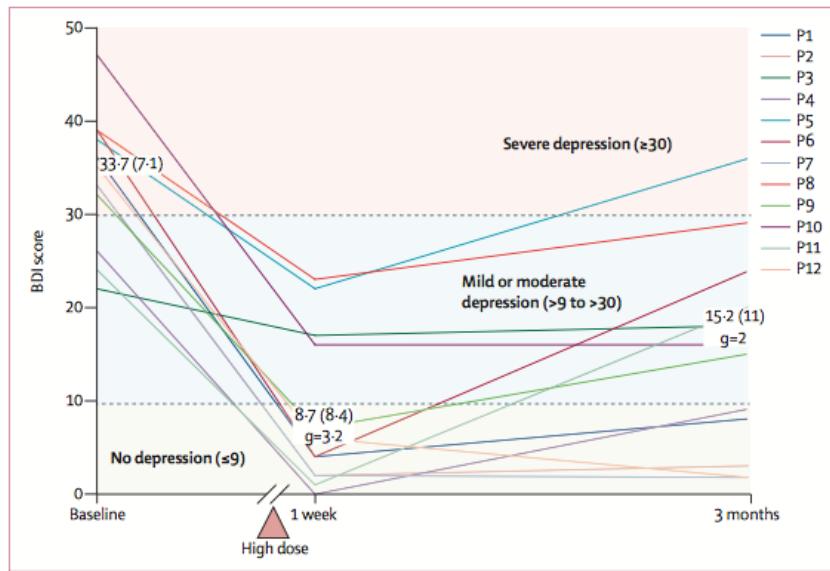
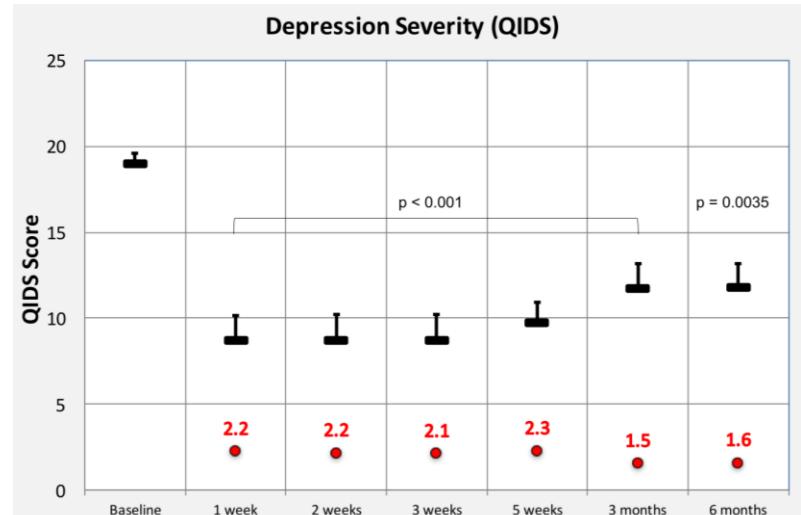


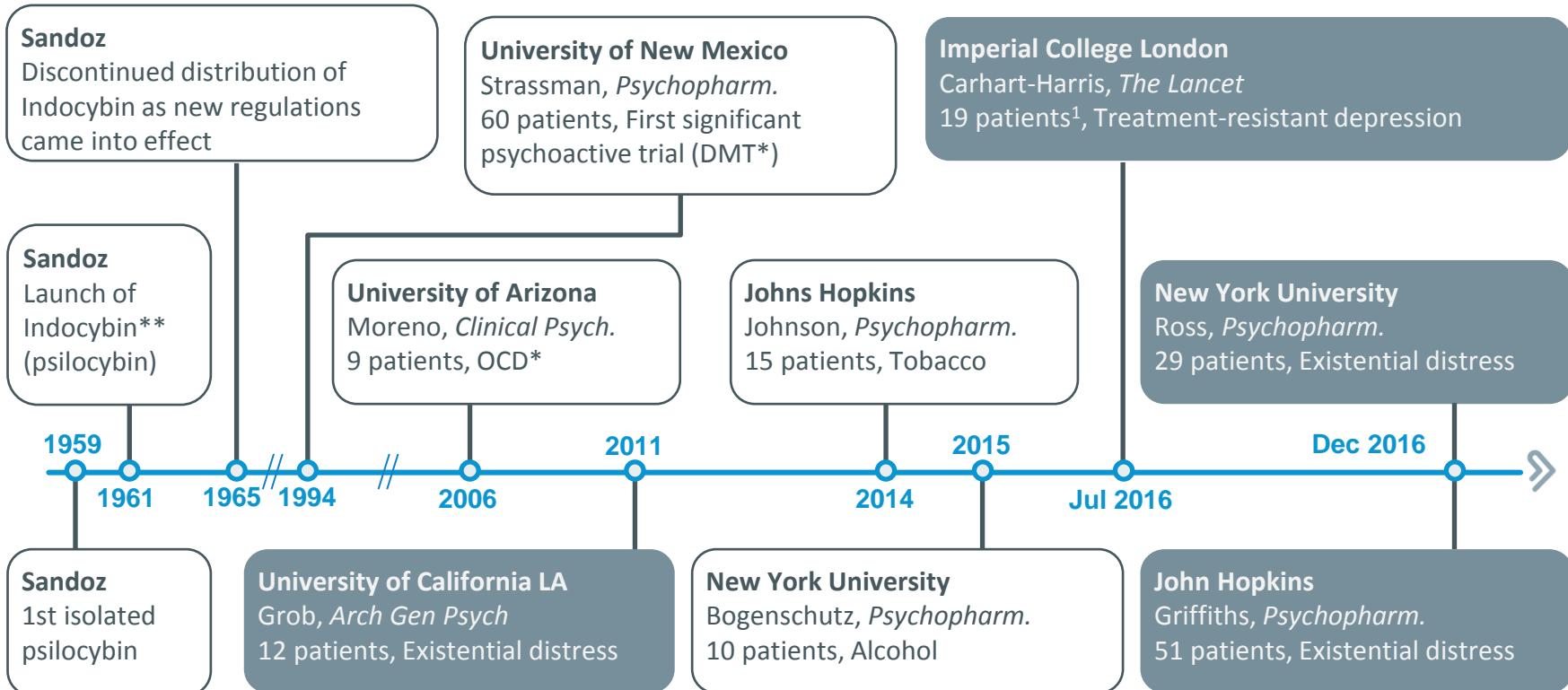
Figure 4: Depression severity (BDI) over time, by patient

Figure shows depression severity (BDI) over time plotted for each of the 12 patients. Mean values (SD) are shown as well as the relevant effect sizes (Hedges' g) versus baseline. BDI=Beck Depression Inventory.



Carhart-Harris et al 2016

Veiligheid

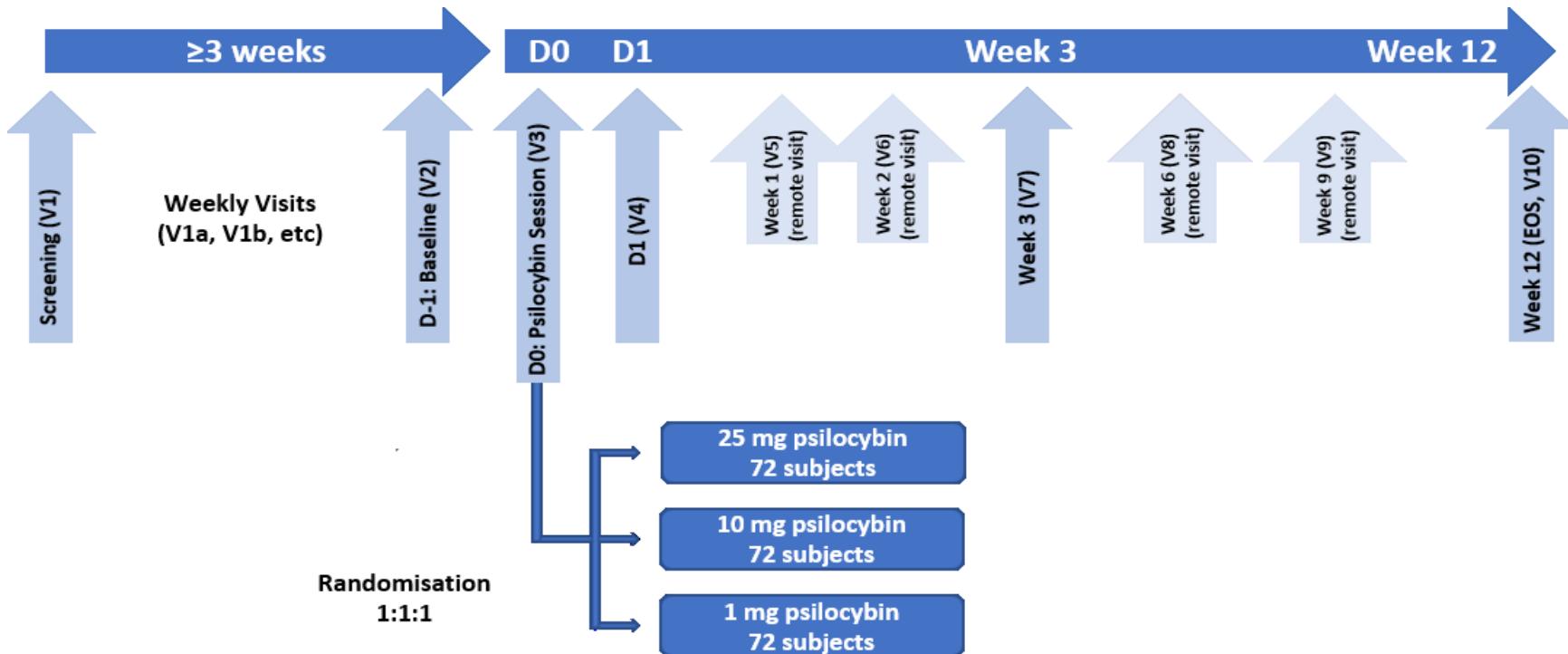


In over 3,000 research sessions of psilocybin in healthy volunteers and patients,
no significant adverse events were reported

Opzet psilocybinestudie UCP

- Internationale multicenter RCT
- 3 doses behandeldosering (10 of 25 mg) versus actief placebo (1 mg)
- 1 gift psilocybine gecombineerd met meerdere sessies psychotherapie
- 216 patiënten
 - Met (*niet volledig*):
 - MDD en TRD
 - Zonder (*niet volledig*):
 - Bipolaire of psychotische stoornis of psychotische kenmerken
 - Middelenafhankelijkheid
 - Huidig gebruik antidepressivum
- Financiering: Compass Pathways

Studieschema



Abbreviations: D, day; EOS, End of Study; V, Visit.

Conclusie



Psychedelica als antidepressivum

ketaminestudie@umcg.nl
psilocybinestudie@umcg.nl

T: 050 361 0930
T: 050 361 0930

