

RESET-TRD

Randomised trial on ESketamine versus Electroconvulsive Therapy for Treatment Resistant Depression



umcg

Disclosures

Disclosure belangen spreker	
Geen (potentiële) belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties	Bedrijfsnamen
• Sponsoring of onderzoeksgeld • Honorarium of andere (financiële) vergoeding • Aandeelhouder • Andere relatie, namelijk...	ZINL 2020006341



Achtergrond

- Wereldwijd lijdt 3.8%¹ van de bevolking aan depressie, 30% van alle patiënten met depressie reageert niet op 'conventionele' monoaminerge behandeling.²
- Laatste 20 jaar weinig nieuwe medicamenteuze behandelingen.

YLDs

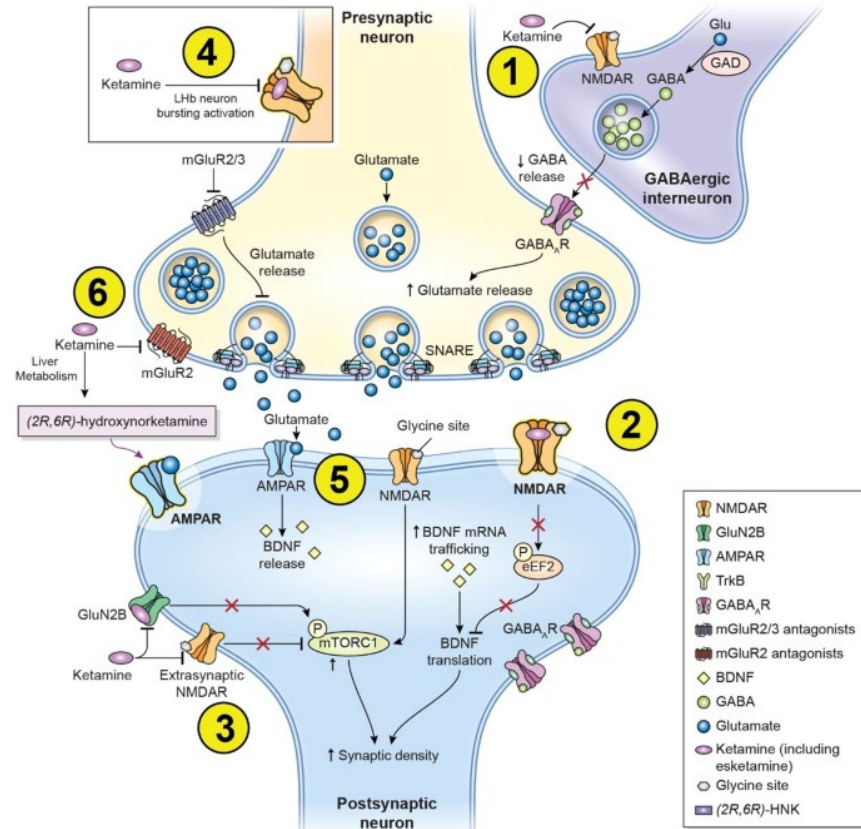
All ages	0-14 years	15-24 years	25-49 years	50-69 years	≥70 years
2 Depressive disorders	5 Conduct disorder	2 Depressive disorders	3 Depressive disorders	5 Depressive disorders	11 Depressive disorders
8 Anxiety disorders	8 Anxiety disorders	4 Anxiety disorders	6 Anxiety disorders	16 Anxiety disorders	19 Anxiety disorders
20 Schizophrenia	18 Idiopathic developmental intellectual disability	12 Bipolar disorder	9 Schizophrenia	19 Schizophrenia	27 Other mental disorders
27 Other mental disorders	23 Autism spectrum disorders	13 Conduct disorder	19 Other mental disorders	22 Other mental disorders	36 Schizophrenia
28 Bipolar disorder	24 Depressive disorders	22 Schizophrenia	20 Bipolar disorder	27 Bipolar disorder	45 Bipolar disorder
38 Conduct disorder	39 ADHD	28 Eating disorders	36 Eating disorders	52 Autism spectrum disorders	63 Autism spectrum disorders
43 Idiopathic developmental intellectual disability	54 Bipolar disorder	30 Idiopathic developmental intellectual disability	42 Autism spectrum disorders	64 Idiopathic developmental intellectual disability	87 Idiopathic developmental intellectual disability
46 Autism spectrum disorders	65 Eating disorders	32 Autism spectrum disorders	44 Idiopathic developmental intellectual disability	133 ADHD	152 ADHD
55 Eating disorders	92 Schizophrenia	36 Other mental disorders	86 ADHD	NA Eating disorders	NA Eating disorders
84 ADHD	94 Other mental disorders	60 ADHD	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder	NA Conduct disorder

1. WHO, 2021
2. Rush, 2006
3. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 The Lancet Psychiatry, Volume 9, Issue 2, 137 - 150



Achtergrond

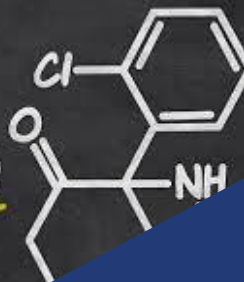
- Eerste onderzoek naar ketamine in depressieve patiënten kwart eeuw geleden.¹
 - Ketamine is een non-competitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) antagonist.
- Er zijn aanwijzingen voor een verhoging van neuroplasticiteit in voor depressie relevante hersengebieden.



umcg



Ketamine
 $C_{13}H_{16}ClNO$



RESET-TRD: ORALE ESKETAMINE vs ECT



Achtergrond

ECT

- Responspercentage 58%
- Veelal opname vereist
- Herhaalde anaesthesie vereist
- Risico cognitieve bijwerkingen
- Terugval: 40% in 6 maanden¹

Ketamine

- Responsepercentage $\approx$ 50%
- Acute bijwerkingen kortdurend en acceptabel
- Evidentie effectiviteit en veiligheid lange termijn en herhaalde toediening beperkt



Doel en onderzoeksvragen

Doel: orale esketamine (EKO) als geregistreerd behandelalternatief voor ECT bij TRD

- Onderzoeksvragen
 - **Werkzaamheid EKO vs ECT**
 - Terugvalpreventie EKO vs ECT
 - Patiëntvriendelijkheid EKO vs ECT
 - Kosteneffectiviteit EKO vs ECT
 - Exploreren implementatie EKO
 - Exploreren predictoren werkzaamheid EKO



Inclusiecriteria

- >18 jaar
- MDD zonder psychotische kenmerken
- MADRS $\geq$ 20
- Therapieresistente depressie: 2 AD + augmentatiestap gedurende lifetime, tenminste 4 weken
- ECT indicatie voor huidige episode



Exclusiecriteria

- Bipolaire stoornis, schizofrenie of andere psychotische stoornis, stoornis in middelengebruik
- Verandering van AD in laatste 4 weken, of geplande veranderingen in fase 1
- MAOi > 60 mg; benzo's > 3 mg lorazepam
- Neurologische stoornis als dementie of epilepsie
- Uitdrukkelijke plannen om zelfmoord te plegen wanneer er een gelegenheid voor is. Actieve voorbereidingen voor zelfmoord. Score 6 op suicidaliteit item MADRS
- ECT of ketaminebehandeling in huidige depressie
- Zwangerschap
- Andere contraindicatie voor ECT of ketaminebehandeling



Overzicht studie

Behandelfase

ECT: (poli)klinisch 8w

EKO: Opname 1w +
dagbehandeling 7w

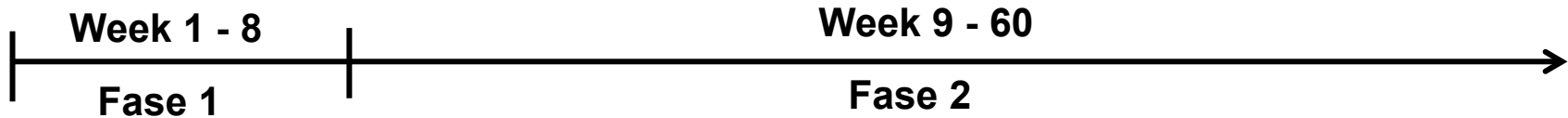
Afbouw / follow up fase

Maandelijks: face to face monitoring

Elke 6 maanden: labcontrole

Wekelijks → om de week: online monitoring

Psychologische ondersteuning



MCID

- Minimally Clinically Important Difference
- $\geq 30\%$ reduction on MADRS total score
- Geen MCID = stop na fase 1
- Wel MCID = door met fase 2



Meetinstrumenten

- **Vragenlijsten: MADRS**, ISD-SR, BSSI, WHODAS, SAFTEE, **KSET**, MOCA, TiC-P, EuroQol-5D, ...
- **Lab:** Biomarkers (neuroplasticiteit, ...), farmacokinetiek
- **Kwalitatieve data:** interview



Consortium



umcg

Randomised trial on ESketamine versus Electroconvulsive Therapy for Treatment Resistant Depression: **RESET-TRD**



Doel: Onderzoeken of behandeling met esketaminedrank even goed werkt en verdragen wordt als ECT in therapie-resistente depressieve patiënten

Studie:

- 8 weken behandeling met ECT óf orale esketamine
- Deelnemers met respons worden in 2^e fase nog een jaar gevolgd

VERWIJZINGEN WELKOM!

Mail: reset-trd@umcg.nl / of rechtstreeks een van de sites benaderen



umcg



Antes



Zorginstituut Nederland

Demographic and clinical predictors of response and remission in the treatment of major depressive disorder with ketamine and esketamine: A systematic review



umcg

Achtergrond

- Een vroege selectie van de optimale behandeling voor individuen met therapieresistente depressie (TRD) is van cruciaal belang.
- Demografische en klinische voorspellers van de respons op antidepressieve therapieën kunnen mogelijk bijdragen aan een gepersonaliseerde benadering van de behandeling van majeure depressieve stoornis (MDD).
- Toenemend empirisch onderzoek richt zich op de vraag of demografische en klinische variabelen de respons op (es)ketamine als antidepressivum kunnen voorspellen.
- Het identificeren van voorspellende factoren kan de behandeluitkomsten optimaliseren door subpopulaties te onderscheiden die waarschijnlijk beter reageren op de therapie.



ZOEK STRATEGIE

Supplementary Table 1. Search strategies used in three electronic databases.

MEDLINE	
#1	Ketamine[MeSH] OR Ketamine[tiab] OR esketamine[tiab]
#2	predic*[tiab] OR moderat*[tiab] OR marker[tiab]
#3	Depression[MeSH] OR "Depressive Disorder"[MeSH] OR "Antidepressive Agents"[MeSH] OR depressi*[tiab] OR depressed[tiab] OR antidepressant*[tiab]
#4	#1 AND #2 AND #3
Embase	
#1	ketamine:ab,ti OR ketalar:ab,ti OR esketamine:ab,ti OR ketofol:ab,ti OR 's ketamine':ab,ti OR 'r ketamine':ab,ti OR arketamine:ab,ti
#2	predic*:ab,ti OR moderat*:ab,ti OR marker:ab,ti OR assoc*:ab,ti
#3	depression:ab,ti OR 'depressive disorder':ab,ti OR 'antidepressive agents':ab,ti OR depressi*:ab,ti OR depressed:ab,ti OR antidepressant*:ab,ti
#4	#1 AND #2 AND #3
Web of Science	
#1	"Ketamine" OR esketamine OR "Ketofol" OR "S-ketamine" OR "R-ketamine" OR arketamine
#2	predic* OR moderat* OR marker OR association
#3	"Depression" OR "Depressive Disorder" OR depressi* OR depressed OR antidepressant*
#4	#1 AND #2 AND #3



ZOEK STRATEGIE

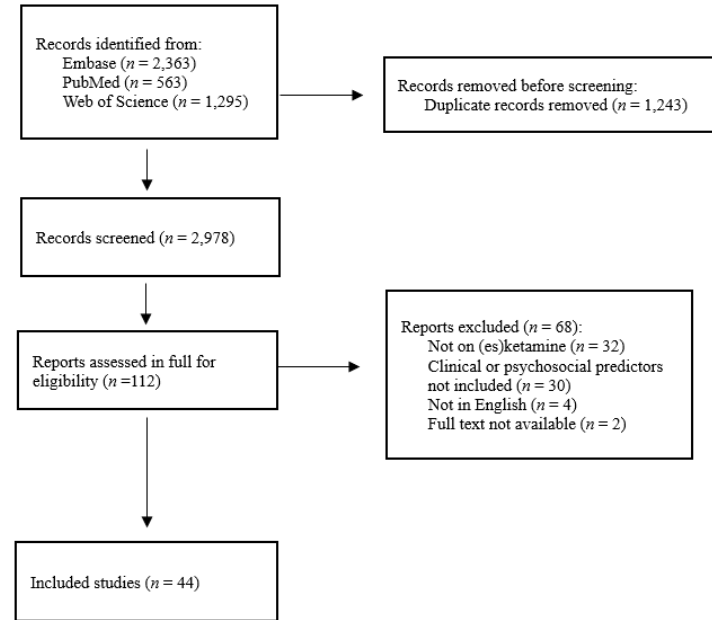


Figure 1. PRISMA flow chart of the systematic search for studies assessing the association between baseline characteristics and the likelihood of achieving response and remission following (es)ketamine treatment in MDD.

Demographic variables	Response			Remission		
	No association	Positive association	Negative association	No association	Positive association	Negative association
Age	*****		*	*		*
Sex	****	*a				
Educational level	**					
Employment status	*	*			*	
Income	*	*				
Marital status	**					
Living status	*					
Race	*					
Ethnicity	*					
Characteristics of depressive episode						
Major depressive disorder age of onset	**	*	*			
Current episode duration	*		*			
First/recurrent episode	*					
Depression severity	**		*			
Type of depression (unipolar vs bipolar)	***					
Psychotic features	*					
Anxious depression	*					
Treatment resistance						
Number of antidepressants in the current episode	*		*			*
Number of treatment failures in the lifetime	*		*			
Refractory electroconvulsive therapy treatment	*	-				
Psychiatric comorbidities						
Comorbid anxiety	**	*				
Borderline personality features	*					
Borderline personality disorder	*					
Psychiatric comorbidity	*					
Symptomatology						
Melancholic(-anxious) depression			*			
Anhedonia		*				
Presence/severity of sleep disorder		*			*	
Insomnia		*			*	
Suicidal risk/attempts						

Notes. Main results found in (*)1 to 3 studies; (**) 4 to 6 studies; (***) 7 to 9 studies; (****) 10 to 12 studies; (*****) 13 to 15 studies. * male sex was associated with higher response rates.

	Response			Remission		
	No association	Positive association	Negative association	No association	Positive association	Negative association
Personal/family history of alcoholism	*	*				
Family history of psychiatric illness	*					
<i>Concomitant medication use</i>						
Fluoxetine equivalent	*					
Lamotrigine use	*					
Use of lithium, quetiapine or a combination	*					
>8 mg diazepam equivalent dose			*			
Benzodiazepine use (day 3)	*					
<i>Somatic variables</i>						
Menopausal status	*			*		
Obesity		*				
BMI	***			*		
Metabolic syndrome			*			
Smoking	*					
<i>Personality traits</i>						
Irritability	*					
Neuroticism	*					
Conscientiousness	*					
Extraversion	*					
Openness		*				
<i>Neurocognitive performance</i>						
Episodic memory		*				
Visual learning		*				
Neurocognitive performance			*			
Neurocognitive processing speed			*			
Attention			*			

Notes. Main results found in (*)1 to 3 studies; (**) 4 to 6 studies; (***) 7 to 9 studies; (****) 10 to 12 studies; (*****) 13 to 15 studies. * male sex was associated with higher response rates.



umcg

Samenvatting van de resultaten

De gerapporteerde bevindingen bieden voorlopige ondersteuning voor een positieve associatie van respons met:

- Anhedonie, slaapstoornissen, fysiek misbruik in de kindertijd, obesitas, openheid, episodisch geheugen en visueel leren.
En een negatieve associatie met:
- Melancholische depressie, benzodiazepinegebruik, metabool syndroom, neurocognitieve prestaties, verwerkingssnelheid en aandacht.

Deze kenmerken zijn echter in een beperkt aantal studies onderzocht en vereisen replicatie.



umcg

Discussie/limitaties

- Hoewel de meeste studies dezelfde criteria gebruikten om TRD te definiëren, hanteerden zeven van de 44 studies afwijkende criteria om behandelingsresistentie vast te stellen.
- Behandelingsregimes verschilden aanzienlijk met betrekking tot de (es)ketamineformulering, waaronder IV, IN en SC, evenals in doseringen, duur en frequentie van de behandeling.
 - Ook het studiedesign varieerde aanzienlijk, van RCT's tot retrospectieve observationele studies.
- Het beoordelingsinstrument en de tijdstippen waarop respons en remissie werden gemeten, verschilden sterk tussen de studies.





Vragen?



ZonMw



Amsterdam UMC



Pro Persona
geestelijke gezondheidszorg

PsyQ



umcg