



Rapid Review

Esketamin-Nasenspray bei therapieresistenter Depression

erstellt von Dr. Luisa Diem, Dr. Gernot Wagner, Dr. Johanna Feyertag,
Dipl.-Kult. Irma Klerings

https://www.ebminfo.at/Esketamin_Nasenspray_therapieresistente_Depression

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Diem L., Wagner G., Feyertag J., Klerings I., Esketamin-Nasenspray bei therapieresistenter Depression: Rapid Review.
EbM Ärztinformationszentrum; Juni 2024. DOI: <https://doi.org/10.48341/7v56-kd96>

Available from: https://www.ebminfo.at/Esketamin_Nasenspray_therapieresistente_Depression

Anfrage / PIKO-Frage

Wie ist die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray (Spravato®) bei Patient:innen mit therapieresistenter Depression im Vergleich zu etablierten pharmakologischen Augmentationsstrategien?

Ergebnisse

Studien

Wir fanden mit unserer Literatursuche fünf systematische Reviews, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray und anderen Augmentationsstrategien bei therapieresistenter Depression untersuchten [1-5]. Für dieses Antwortdokument haben wir den neuesten Review [1] herangezogen. Die Autor:innen dieses Reviews inkludierten fünf randomisiert kontrollierte Studien (RCTs), die Esketamin-Nasenspray mit Placebo verglichen und 17 RCTs die andere pharmakologische Augmentationsstrategien untersuchten. Mittels Netzwerk-Metaanalyse wurden Wirksamkeit und Sicherheit des Esketamin-Nasensprays indirekt mit intravenösem Ketamin, Aripiprazol und Lithium verglichen. Wir haben zusätzlich einen aktuellen RCT identifiziert [6], der noch nicht in dem systematischen Review berücksichtigt wurde. Dieser RCT verglich bei 676 Patient:innen mit therapieresistenter Depression die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray direkt mit Quetiapin. Die Patient:innen erhielten entweder Esketamin-Nasenspray oder Quetiapin – jeweils in Kombination mit einem Antidepressivum.

Resultate

- **Ansprechrate:** Ein indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse basierend auf 16 Studien und 3 568 Teilnehmer:innen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Ansprechrate nach vier Wochen mit Esketamin-Nasenspray im Vergleich zu Aripiprazol (Odds Ratio [OR] 0,90; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,59 bis 1,37) und Lithium (OR 0,60; 95% KI 0,28 bis 1,28) [1]. Ein RCT mit unklarem Bias-Risiko ergab bei 254 Patient:innen mit therapieresistenter Depression nach 32 Wochen eine höhere Ansprechrate mit Esketamin-Nasenspray als mit Quetiapin (75,5 versus 55,5 Prozent; RR [Relatives Risiko] 1,36, 95% KI 1,21 bis 1,51) [6].
- **Remissionsrate:** Im RCT [6] hatten nach 32 Wochen mehr Patient:innen in der Esketamin-Gruppe als Patient:innen in der Quetiapin-Gruppe eine Remission (55 versus 37 Prozent; OR 2,09; 95% KI 1,53 bis 2,85). Der systematische Review berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.
- **Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:** Ein indirekter Vergleich mittels Netzwerk-Metaanalyse ergab in Bezug auf Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patient:innen, die Esketamin-Nasenspray erhielten, und jenen, die Aripiprazol (OR 1,36; 95% KI 0,51 bis 3,63) oder Lithium (OR 2,48; 95% KI 0,58 bis 10,58) einnahmen [1]. Ein RCT zeigte innerhalb von 34 Wochen eine niedrigere Rate an Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Esketamin-Gruppe als in der Quetiapin-Gruppe (4,2 versus 11,0 Prozent; RR 0,38; 95% KI: 0,21 bis 0,70) [6].

- **Schwere unerwünschte Ereignisse:** Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse war in der Esketamin-Gruppe und in der Quetiapin-Gruppe ähnlich (5,7 versus 5,1 Prozent; RR 1,13(0,60–2,14)) [6]. Der systematische Review berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Vertrauen in das Ergebnis



2 von 3 = moderat

Esketamin-Nasenspray führt bei Patient:innen mit therapieresistenter Depression wahrscheinlich häufiger zu einem Therapieansprechen und einer Remission als Quetiapin.



1 von 3 = niedrig

Die Evidenz deutet darauf hin, dass Esketamin-Nasenspray zu weniger Studienabbrüchen als Quetiapin führt. Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse war ähnlich.



0 von 3 = insuffizient

Anhand der vorliegenden Evidenz kann keine Aussage getroffen werden, ob Esketamin-Nasenspray zur Therapie der therapieresistenten Depression wirksamer und sicherer ist als Aripiprazol oder Lithium.

Einleitung

Die therapieresistente Depression wird meist definiert als unipolare Depression, bei der mindestens zwei verschiedene Antidepressiva in adäquater Dosis zu keiner zufriedenstellenden Besserung der Symptome geführt haben [7]. Aufgrund unterschiedlicher Definitionen ist es schwierig, die Prävalenz der therapieresistenten Depression zu erheben. In der Literatur reicht diese von 31 bis 70 Prozent [8, 9]. Patient:innen mit therapieresistenter Depression haben ein erhöhtes Risiko für einen chronischen Verlauf der Depression sowie eine eingeschränkte psychosoziale Funktion und einen reduzierten Allgemeinzustand [10]. Zusätzlich stellen diese Patient:innen eine größere Belastung für das Gesundheitssystem dar als Patient:innen mit nicht-therapieresistenter unipolarer Depression [11].

Zur pharmakologischen Behandlung der therapieresistenten Depression kommen verschiedene pharmakologische Augmentationsstrategien zur Anwendung. Dies umfasst die Kombinationen von Antidepressiva mit Wirkstoffen anderer Substanzklassen wie beispielsweise Antipsychotika oder Schilddrüsenhormonen. Da es wenig eindeutige Evidenz für die Überlegenheit einer bestimmten Augmentationsstrategie gibt, ist deren Auswahl zumeist von Verfügbarkeit, Präferenz der zu behandelnden Personen sowie der Präferenz des jeweiligen Arztes bzw. der Ärztin abhängig [12]. Eine relativ neue Substanz für eine Augmentationsstrategie ist der seit 2019 in Europa zur Behandlung der therapieresistenten Depression zugelassene Esketamin-Nasenspray (Spravato®) [13].

Esketamin ist der S-Enantiomer von Ketamin, der als Antagonist am N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor fungiert. Seit einiger Zeit wird Esketamin als Anästhetikum und Analgetikum eingesetzt [14]. Der Wirkmechanismus in der Behandlung von Depressionen ist jedoch nach wie vor nicht vollständig geklärt [14]. Neben den NMDA-Eigenschaften werden Effekte, die die synaptische Plastizität beeinflussen und die Bildung neuer Synapsen fördern können, diskutiert [14].

Dieser Rapid Review hat das Ziel, die Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Esketamin-Nasenspray und Antidepressivum im Vergleich zu etablierten pharmakologischen Augmentationsstrategien bei Patient:innen mit therapieresistenter Depression zusammenzufassen.

Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, Cochrane Library und Epistemonikos. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH (Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Zusätzlich wurde mittels Freitexts gesucht und eine Pubmed-similar-articles-Suche durchgeführt. Als Ausgangsreferenzen dienten Publikationen, deren Abstracts in der Vorabsuche als potenziell relevant identifiziert worden waren. Die Suche erfasste alle Studien bis 27. März 2024. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: <http://www.ebminfo.at/wp-content/uploads/Methoden-Manual.pdf>. Tabelle 1 wurde mit GRADE pro GDT erstellt: <https://gradepro.org/>

Resultate

Studien

Wir fanden mit unserer Literatursuche fünf systematische Reviews [1-5], die bei therapieresistenter Depression die Wirksamkeit und Sicherheit von verschiedenen Augmentationsstrategien (z. B. Aripiprazol, Lithium, Ketamin intravenös oder Esketamin nasal) verglichen. Zur Beantwortung der Fragestellung haben wir den aktuellen systematischen Review mit Netzwerk-Metaanalyse, der von Terao et al. [1] im Jahr 2024 publiziert wurde, herangezogen. Die übrigen systematischen Reviews schlossen weniger Esketamin-Studien ein, untersuchten keine Sicherheits-Endpunkte oder fassten Studien mit Esketamin nasal und Ketamin intravenös zusammen (siehe Tabelle 2).

Terao et al. inkludierten in ihrem systematischen Review insgesamt 22 Studien. Bei zehn der eingeschlossenen Studien bewerteten sie das Bias-Risiko als niedrig und bei zwölf Studien als unklar. Fünf RCTs [15-19] mit niedrigem Bias-Risiko untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray (Spravato®) im Vergleich zu Placebo. Fünf RCTs mit unklarem Bias-Risiko [20-24] und ein RCT mit niedrigem Bias Risiko [25] verglichen die Wirksamkeit von Aripiprazol mit Placebo. Fünf RCTs mit unklarem Bias-Risiko [26-30] untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von Lithium im Vergleich zu Placebo. Die restlichen inkludierten Studien verglichen Placebo mit intravenösem Ketamin oder Aripiprazol mit Lithium. **Die Autor:innen berücksichtigten Studien, die eine Studienpopulation aufwiesen, die mindestens einen erfolglosen Therapieversuch mit einem Antidepressivum durchlief.** In allen Studien lag das Alter der Personen, die an den Studien teilnahmen, durchschnittlich zwischen 36,8 und 50 Jahren. Der Anteil an Frauen reichte von 23 bis 87,5 Prozent. Der primäre Endpunkt des Reviews war die Ansprechrate gemessen mittels Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS).

Weiters haben wir eine randomisiert kontrollierte Studie (RCT) gefunden [6], die publiziert wurde, nachdem die Literatursuche für den systematischen Review abgeschlossen war. Die Studie verglich bei 676 Patient:innen mit therapieresistenter Depression die Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray (Spravato®) direkt mit Quetiapin. In beiden Gruppen erhielten die Teilnehmenden zusätzlich ein Antidepressivum (SSRI [selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer] oder SNRI [Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer]). Die

Therapie dauerte 32 Wochen. Die Studie wurde in 24 verschiedenen Ländern durchgeführt. Im Durchschnitt waren die Personen in der Esketamin-Gruppe 44,3 Jahre alt, jene in der Quetiapin-Gruppe 45,7 Jahre. Der MADRS-Score lag zu Behandlungsbeginn in der Esketamin-Gruppe durchschnittlich bei 31,4 Punkten und in der Quetiapin-Gruppe bei 31,0 Punkten. Der Anteil an Frauen lag bei 33,9 Prozent. Die Gruppen zeigten keine wesentlichen Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Beschäftigungsstatus, Anzahl an vorangegangenen Therapieversuchen und MADRS-Score bei Behandlungsbeginn. Die Studie wurde von Janssen gesponsert. Der primäre Endpunkt war eine Remission, definiert als zehn oder weniger Punkte auf der MADRS nach acht Wochen.

Ergebnisse

Ansprechrate

Eine Netzwerk-Metaanalyse von Terao et al. [1] (16 Studien, 3 568 Teilnehmende) zeigte nach vier Wochen basierend auf einem indirekten Vergleich keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf die Ansprechrate mit Esketamin-Nasenspray im Vergleich zu Aripiprazol (Odds Ratio [OR] 0,90; 95% Konfidenzintervall [KI] 0,59 bis 1,37; $I^2=23,8\%$) oder Lithium (OR 0,60; 95% KI 0,28 bis 1,28; $I^2=23,8\%$).

Ein RCT mit unklarem Bias-Risiko ergab bei 676 Patient:innen mit therapieresistenter Depression nach 32 Wochen eine höhere Ansprechrate mit Esketamin als mit Quetiapin (75,5 versus 55,5 Prozent; RR 1,36, 95% KI: 1,21 bis 1,51).

Remissionsrate

Nach acht Wochen hatten mehr Personen in der der Esketamin-Gruppe (27,1 Prozent) als in der Quetiapin-Gruppe (17,6 Prozent) eine Remission (Relatives Risiko [RR] 1,54; 95% KI 1,15 bis 2,06), definiert als zehn oder weniger Punkte auf der MADRS [6]. Auch nach 32 Wochen hatten mehr Patient:innen in der Esketamin-Gruppe (55,0 Prozent) als in der Quetiapin-Gruppe (37,0 Prozent) eine Remission (OR 2,09; 95% KI: 1,53 bis 2,85) [6].

Der systematische Review [1] berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Kein Rückfall

In der Esketamin-Gruppe hatten weniger Personen einen Rückfall als in der Quetiapin-Gruppe (21,7 Prozent versus 14,1 Prozent; RR 1,55; 95% KI 1,12 bis 2,16) [6]. Rückfallfrei wurde dabei definiert als eine Remission nach acht Wochen und kein Rückfall (z. B. verschlechterter MARDS-Score von 22 oder mehr) bis 32 Wochen nach Therapiebeginn [6].

Der systematische Review [1] berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse

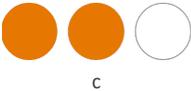
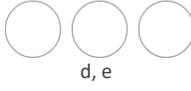
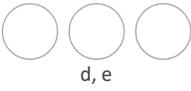
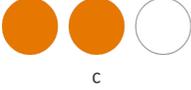
Ein indirekter Vergleich der Netzwerk-Metaanalyse von Terao et al. ergab in Bezug auf Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patient:innen, die Esketamin-Nasenspray erhielten, und jenen, die Aripiprazol (OR 1,36; 95% KI 0,51 bis 3,63; $I^2=0\%$) oder Lithium (OR 2,48; 95% KI 0,58 bis 10,58; $I^2=0\%$) einnahmen [1].

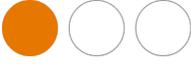
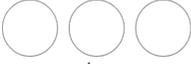
Im RCT gab es innerhalb von 34 Wochen weniger Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse in der Esketamin-Gruppe als in der Quetiapin-Gruppe (4,2 versus 11,0 Prozent; RR 0,38; 95% KI: 0,21 bis 0,70) [6].

Schwere unerwünschte Ereignisse

Reif et al. erhoben schwere unerwünschte Ereignisse bis Woche 36 nach Therapiebeginn. Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich. In der Esketamin-Gruppe traten bei 5,7 Prozent (19 von 336) der Patient:innen schwere unerwünschte Wirkungen auf und in der Quetiapin-Gruppe bei 5,1 Prozent (17 von 340) [6]. Der systematische Review berichtete keine Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Tabelle 1: Esketamin nasal plus SSRI oder SNRI versus Quetiapin, Aripiprazol oder Lithium plus SSRI oder SNRI

Studien	Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz	
		Esketamin nasal plus SSRI oder SNRI	Vergleichstherapie	Relativ (95% KI)	Mit Esketamin nasal (95% KI)	Esketamin nasal versus Vergleichstherapie		
Ansprechrate bis 32 Wochen nach Therapiebeginn								
1 RCT [6] N=676	Woche 32	unklar	Esketamin 254 ^a /336 (75,5%) ^b	Quetiapin 189 ^a /340 (55,5%) ^b	RR 1,36 (1,21–1,51) ^a	20 Personen mehr pro 100 Personen (von 12 mehr bis 28 mehr)	größere Ansprechrate mit Esketamin-Nasenspray	 c
NWMA [1], 11 RCTs [15-25], N=3 397	Esketamin: Woche 4 Aripiprazol: bis zu Woche 6	6 Studien niedriges Risiko, 5 Studien Risiko unklar	Esketamin NB	Aripiprazol NB	OR 0,90 (0,59–1,37)	-	Unterschied nicht statistisch signifikant	 d, e
NWMA [1], 10 RCTs [15-19, 26-30], N=1 258	Esketamin: Woche 4 Lithium: bis zu Woche 6	5 Studien niedriges Risiko, 5 Studien Risiko unklar	Esketamin NB	Lithium NB	OR 0,60 (0,28–1,28)	-	Unterschied nicht statistisch signifikant	 d, e
Remissionsrate 32 Wochen nach Therapiebeginn								
1 RCT [6] N=676	Woche 32	unklar	Esketamin 185 ^a /336 Fehler! Textmarke nicht definiert. (55,0%) ^b	Quetiapin 126 ^a /340 Fehler! Textmarke nicht definiert. (37,0%) ^b	OR 2,09 (1,53–2,85)	18 mehr pro 100 (von 10 mehr bis 26 mehr)	größere Remissionsrate mit Esketamin-Nasenspray	 c
Kein Rückfall 32 Wochen nach Therapiebeginn								

Studien		Risiko für Bias	Teilnehmende		Effekte			Stärke der Evidenz
			Esketamin nasal plus SSRI oder SNRI	Vergleichstherapie	Relativ (95% KI)	Mit Esketamin nasal (95% KI)	Esketamin nasal versus Vergleichstherapie	
1 RCT [6] N=676	Woche 32	unklar	Esketamin 73/336 (21,7%)	Quetiapin 48/340 (14,1%)	RR 1,55 (1,12–2,16) ^a	8 mehr pro 100 (von 2 mehr bis 16 mehr)	weniger Rückfälle mit Esketamin-Nasenspray	 c, d
Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse bis 34 Wochen nach Therapiebeginn								
1 RCT [6] N=676	Woche 34	unklar	Esketamin 14/336 (4,2%)	Quetiapin 37/340 (11,0%)	RR 0,38 (0,21–0,70) ^a	7 weniger pro 100 (von 9 weniger bis 3 weniger)	weniger Studienabbrüche mit Esketamin	 c,d
NWMA [1], 11 RCTs [15-25], N=3 397	NB	6 Studien niedriges Risiko; 5 Studien Risiko unklar	Esketamin NB	Aripiprazol NB	OR 1,36 (0,51–3,63)	-	Unterschied nicht statistisch signifikant	 d, e,
NWMA [1], 10 RCTs [15-19, 26-30], N=1 258	NB	5 Studien niedriges Risiko; 5 Studien Risiko unklar	Esketamin NB	Lithium NB	OR 2,48 (0,58–10,58)	-	Unterschied nicht statistisch signifikant	 d, e
Schwere unerwünschte Ereignisse - 36 Wochen nach Therapiebeginn								
1 RCT [6] N=676	Woche 36	unklar	Esketamin 19/336 (5,7%)	Quetiapin 17/340 (5,1%)	RR 1,13 (0,60–2,14) ^a	1 mehr pro 100 (von 2 weniger bis 6 mehr)	Unterschied nicht statistisch signifikant	 c, d

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall, NB = nicht berichtet, NWMA = Netzwerk-Metaanalyse, OR = Odds Ratio, RR = Relatives Risiko, SNRI = Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer, SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

^a Berechnet durch das Team des Ärztinformationszentrums.

^b Last-observation-carried-forward-Methode

^c Das Vertrauen in die Evidenz wurde um eine Stufe herabgesetzt aufgrund von unklarem Bias-Risiko der RCT.

^d Das Vertrauen in die Evidenz wurde um eine Stufe herabgesetzt aufgrund von fehlender Genauigkeit bei breitem Konfidenzintervall oder niedriger Ereignisrate

^e Das Vertrauen in die Evidenz wurde um zwei Stufen herabgesetzt aufgrund von Indirektheit des Vergleichs in der Netzwerk-Metaanalyse.

Vertrauen in die Evidenz



hoch

Das Vertrauen in das Ergebnis ist hoch. Es ist unwahrscheinlich, dass neue Studien die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention verändern werden.



moderat

Das Vertrauen in das Ergebnis ist moderat. Möglicherweise werden neue Studien aber einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



niedrig

Das Vertrauen in das Ergebnis ist niedrig. Neue Studien werden mit Sicherheit einen wichtigen Einfluss auf die Einschätzung des Behandlungseffektes/der Intervention haben.



insuffizient

Das Vertrauen in das Ergebnis ist unzureichend oder es fehlen Studien, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung/der Intervention einschätzen zu können.

Tabelle 2: Übersicht der von uns identifizierten systematische Reviews zur Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray im Vergleich zu anderen pharmakologischen Augmentationsstrategien

Autor:in	Jahr	Zeitpunkt der Literatursuche	Anzahl der eingeschlossenen Studien	Sicherheits-Endpunkt	Netzwerk-Metaanalyse
Terao et al. [1]	2024	Mai 2023	Gesamt: 22 Esketamin Nasenspray vs. Placebo: 5	Ja	Ja
Wang et al. [2]	2023	NB	Gesamt: 12 Esketamin-Nasenspray vs. Placebo: 2	Nein	Nein
Scott et al. [3]	2023	Mai 2020	Gesamt: 115 Esketamin-Nasenspray vs. Placebo: 4	Ja	Nein
Ruberto et al. [4]	2020	NB	Gesamt: 71 Esketamin-Nasenspray vs. Placebo: 3	Ja	Nein
Dold et al. [5]	2020	NB	Gesamt: 26 Esketamin-Nasenspray vs. Placebo: 3	Nein	Nein

Abkürzungen: NB = nicht berichtet

Suchstrategien

Ovid Medline 28.03.2024

	#	Suchen	Ergebnisse
A. Esketamine	1	Esketamin*.af.	1063
	2	Spravato.mp. [mp=title, book title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms, population supplementary concept word, anatomy supplementary concept word]	40
	3	(racemic ketamine or "(es)ketamine").mp.	310
	4	(Ketamine adj3 (nasal* or intranasal* or spray)).ti,ab,kf.	274
	5	or/1-4	1519
B. treatment resistant depression	6	Depressive Disorder, Treatment-Resistant/	2269
	7	((treatment resist* or therapy resist* or "hard to treat") adj6 (depress* or MDD)).ti,ab,kf.	5272
	8	(depress* and (augment* or adjunct* or second line or third line or subsequent line?)).ti,ab,kf.	12376
	9	major depress*.ti.	20127
	10	or/6-9	35716
A+B	11	5 and 10	567
humans	12	limit 11 to "humans only (removes records about animals)"	553
language	13	(english or german).lg.	33102391
Total w/o filters	14	12 and 13	538
SR-Filter	15	(((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasynthes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.)	447624
SR-Results	16	14 and 15	64
RCT-Filter	17	exp randomized controlled trial/ or (random* or placebo).mp.	1812188
RCT-Results	18	14 and 17	186
Total	19	16 or 18	210

Cochrane Library 28.03.2024

ID	Search	Hits
#1	Esketamin*	1100
#2	Spravato	9
#3	("racemic ketamine":ti,ab,kw OR "(es)ketamine":ti,ab,kw)	139
#4	(Ketamine:ti,ab,kw NEAR/3 (nasal*:ti,ab,kw OR intranasal*:ti,ab,kw OR spray:ti,ab,kw))	298
#5	(or #1 -#4)	1486
#6	[mh ^"Depressive Disorder, Treatment-Resistant"]	734
#7	(((((treatment OR therapy) NEXT resist*) OR "hard to treat") NEAR/6 (depress* OR MDD)):ti,ab,kw	2077
#8	(depress*:ti,ab,kw AND (augment*:ti,ab,kw OR adjunct*:ti,ab,kw OR "second line":ti,ab,kw OR "third line":ti,ab,kw OR ("subsequent" NEXT line?):ti,ab,kw))	5117
#9	(major NEXT depress*):ti	6557
#10	[12-#9]	12213
#11	#5 and #10	243
#12	#11 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols	3
#13	(clinicaltrials or trialsearch or ANZCTR or ensaiosclinicos or chictr or cris or ctri or registroclinico or clinicaltrialsregister or DRKS or IRCT or rctportal or JapicCTI or JMACCT or jRCT or JPRN or UMIN or trialregister or PACTR or REPEC or SLCTR or TCTR):so	496111
#14	Conference proceeding:pt or abstract:so	239621
#15	#11 not (#13 or #14)	112
#16	English:la OR German:la	2036840
#17	#15 and #16 in Trials	107
#18	#12 or #17	110

Epistemonikos 28.03.2024

Search	Results
(title:(Esketamin* OR Spravato OR "racemic ketamine" OR "(es)ketamine" OR (Ketamine AND (nasal* OR intranasal* OR spray*))) OR abstract:(Esketamin* OR Spravato OR "racemic ketamine" OR "(es)ketamine" OR (Ketamine AND (nasal* OR intranasal* OR spray*)))) AND (title:(depress* OR MDD) OR abstract:(depress* OR MDD))	291
Filter: Systematic Review	101
https://www.epistemonikos.org/advanced_search?q=(title:(Esketamin*%20OR%20Spravato%20OR%20%22racemic%20ketamine%22%20OR%20%22(es)ketamine%22%20OR%20(Ketamine%20AND%20(nasal*%20OR%20intranasal*%20OR%20spray*)))%20OR%20abstract:(Esketamin*%20OR%20Spravato%20OR%20%22racemic%20ketamine%22%20OR%20%22(es)ketamine%22%20OR%20(Ketamine%20AND%20(nasal*%20OR%20intranasal*%20OR%20spray*))))%20AND%20(title:(depress*%20OR%20MDD)%20OR%20abstract:(depress*%20OR%20MDD))&protocol=no&classification=systematic-review	URL

Pubmed Similar Articles (based on the first 100 linked references for each article) 28.03.2024

Search number	Query	Results
1	37792613	1
2	Similar articles for PMID: 37792613	101
3	31109201	1
4	Similar articles for PMID: 31109201	847
5	37792613 31109201 31166571 31290965 31290965 31166571 30468145 29282469 31109201 34696742 32316080 32316080 24108148 31734084 31734084 32412700 34696742 37025256 29282469 32861217 30685564 33261932 33261932 34973081 35441931 29656663 34235612 31994024 31994024 27474961 18408525 32570275 23810357 34412104 25087600 32270176 32270176 32367114 32412700 34288609 20004291 35441931 32570275 26707087 34750057 34235612 34973081 32459407 32479321 30685564 34288609 28677828 37558912 36149841 32367114 35221019 33243929 31795735 19358790 34510411 35221019 34293233 36273682 35174754 36218274 33653121 37019044 27056608 35174754 32616208 30381374 31783823 37173512 32479321 27348144 23982301 24284258 31663783 36149841 36273682 35749277 18344725 31786030 35749277 38025416 26727041 20175941 37019044 25037144 34750057 36636839 17563128 25257148 36729145 35022754 28857719 32861217 32387141 32663909 28385173 36662417 34290505 34293233 26938965 27035159 35179810 31795735 35596932 31242884 34314342 26707087 32729898 25894953 36516320 22687487 27304433 37492015 30922101 35179810 18158074 19358791 28553836 24199224 25374095 31169797 34411009 34238049 31786030 27304433 26478208 34412104 36128684 37227402 34880615 38025433 33138665 32459407 19407731 26911380 24821196 17177199 34623613 37025256 30286416 24660224 26301771 33138665 26301701 28599949 33249552 30069587 34238049 32616208 36044154 28882405 17592907 22519923 32860422 30234616 33888663 24995890 25295436 37771084 30283029 28651526 36867895 32387141 23945458 23017200 29343128 24372461 27681442 34510411 30184133 22027845 17288677 34668877 36581972 36322843 27137427 24172209 36253442 32729898 36724113 37851473 37149345 37479669 30045066 26193781 17445831 29656663 34447651 37148637 35022754 30675739 18052564 28129308 30858518 37224232 32035078 25815754 32804743	158
6	#5 NOT ("Animals"[Mesh] NOT "Humans"[Mesh])	158
7	#6 AND ("english"[Language] OR "german"[Language])	156
8	#7 AND systematic[sb]	8
9	#7 AND (randomized controlled trial[Publication Type] OR (random*[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))	102
10	#8 OR #9	106

Referenzen

1. Terao, I., et al., *Comparative efficacy, tolerability and acceptability of intravenous racemic ketamine with intranasal esketamine, aripiprazole and lithium as augmentative treatments for treatment-resistant unipolar depression: A systematic review and network meta-analysis*. J Affect Disord, 2024. **346**: p. 49-56.
2. Wang, L., et al., *A Meta-Analysis of the Antidepressant Responses in Pivotal Trials on Esketamine Nasal Spray and Atypical Antipsychotics*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023. **19**: p. 2857-2870.
3. Scott, F., et al., *Systematic review and meta-analysis of augmentation and combination treatments for early-stage treatment-resistant depression*. J Psychopharmacol, 2023. **37**(3): p. 268-278.
4. Ruberto, V.L., M.K. Jha, and J.W. Murrrough, *Pharmacological Treatments for Patients with Treatment-Resistant Depression*. Pharmaceuticals (Basel), 2020. **13**(6).
5. Dold, M., L. Bartova, and S. Kasper, *Treatment Response of Add-On Esketamine Nasal Spray in Resistant Major Depression in Relation to Add-On Second-Generation Antipsychotic Treatment*. Int J Neuropsychopharmacol, 2020. **23**(7): p. 440-445.
6. Reif, A., et al., *Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression*. N Engl J Med, 2023. **389**(14): p. 1298-1309.
7. Berlim, M.T. and G. Turecki, *What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17**(11): p. 696-707.
8. Zhdanova, M., et al., *The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States*. J Clin Psychiatry, 2021. **82**(2).
9. Rush, A.J., et al., *Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(11): p. 1905-17.
10. Kessler, R.C., et al., *The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R)*. Jama, 2003. **289**(23): p. 3095-105.
11. Pilon, D., et al., *US Integrated Delivery Networks Perspective on Economic Burden of Patients with Treatment-Resistant Depression: A Retrospective Matched-Cohort Study*. Pharmacoecoon Open, 2020. **4**(1): p. 119-131.
12. Strawbridge, R., et al., *Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis*. Br J Psychiatry, 2019. **214**(1): p. 42-51.
13. European Medicines Agency. *Spravato*. 03.06.2024]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato#authorisation-details>.
14. Williams, N.R. and A.F. Schatzberg, *NMDA antagonist treatment of depression*. Curr Opin Neurobiol, 2016. **36**: p. 112-7.
15. Chen, X., et al., *Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Plus a Newly Initiated Oral Antidepressant in Adult Patients with Treatment-Resistant Depression: A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Active-Controlled Study Conducted in China and USA*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2023. **19**: p. 693-707.
16. Takahashi, N., et al., *Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study*. BMC Psychiatry, 2021. **21**(1): p. 526.
17. Daly, E.J., et al., *Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry, 2018. **75**(2): p. 139-148.
18. Fedgchin, M., et al., *Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)*. Int J Neuropsychopharmacol, 2019. **22**(10): p. 616-630.
19. Popova, V., et al., *Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study*. Am J Psychiatry, 2019. **176**(6): p. 428-438.

20. Kamijima, K., et al., *Randomized, double-blind comparison of aripiprazole/sertraline combination and placebo/sertraline combination in patients with major depressive disorder*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2018. **72**(8): p. 591-601.
21. Kamijima, K., et al., *Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study)*. *Journal of Affective Disorders*, 2013. **151**(3): p. 899-905.
22. Fava, M., et al., *A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Aripiprazole Adjunctive to Antidepressant Therapy among Depressed Outpatients with Inadequate Response to Prior Antidepressant Therapy (ADAPT-A Study)*. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 2012. **81**(2): p. 87-97.
23. Berman, R.M., et al., *Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: A double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants*. *CNS Spectrums*, 2009. **14**(4): p. 197-206.
24. Marcus, R.N., et al., *The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2008. **28**(2): p. 156-165.
25. Berman, R.M., et al., *The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2007. **68**(6): p. 843-853.
26. Nierenberg, A.A., et al., *Lithium augmentation of nortriptyline for subjects resistant to multiple antidepressants*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2003. **23**(1): p. 92-95.
27. Baumann, P., et al., *A double-blind, placebo-controlled study of citalopram with and without lithium in the treatment of therapy-resistant depressive patients: A clinical, pharmacokinetic, and pharmacogenetic investigation*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1996. **16**(4): p. 307-314.
28. Katona, C.L.E., et al., *Placebo-Controlled Trial of Lithium Augmentation of Fluoxetine and Lofepamine*. *British Journal of Psychiatry*, 1995. **166**(1): p. 80-86.
29. Joffe, R.T., et al., *A Placebo-Controlled Comparison of Lithium and Triiodothyronine Augmentation of Tricyclic Antidepressants in Unipolar Refractory Depression*. *Archives of General Psychiatry*, 1993. **50**(5): p. 387-393.
30. Zusky, P.M., et al., *Adjunct low dose lithium carbonate in treatment-resistant depression: A placebo-controlled study*. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1988. **8**(2): p. 120-124.

Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärztinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Universität für Weiterbildung Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische Spitalsärzt:innen werden von der NÖ-Landesgesundheitsagentur finanziert.



Disclaimer

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärztinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärztinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle Patient:innentherapien.