

**En renässans för depression stundar - den revolutionerande upptäckten av ketamin och dess snabba antidepressiva effekt var i fokus när Amerikanska Sällskapet för Klinisk Psykofarmakologi (ASCP) höll årsmöte i Miami i slutet av maj. Nu gäller det att visa att resultaten håller i stora, kliniska studier, och tillgängliggöra läkemedlet för de många som lider av en av världens största folksjukdomar.**

Ketamin, ursprungligen ett narkosmedel framtaget på 60-talet som hade fördelen att kirurgi kunde utföras på stridsfältet utan att patient riskerade att tappa blodtrycket, är en NMDA-receptorantagonist som sedan dryga decenniet har visat sig ha en snabb, antidepressiv effekt inom 12 timmar som kvarstår i upp till 7 dagar. Upptäckten fick många att höja på ögonbrynen. Men inte för Dr. Phil Skolnick. Redan 1990 lade han, ihop med kollegan Ramon Trullas, fram en teori om NMDA-receptorns potentiella roll i depression då de visade att antagonism hade en positiv inverkan på beteendet i depressionsmodeller i möss. I år fick han motta ASCP:s hederspris för sitt livsarbete.

Nu är frågan hur robusta fynden är i människor med behandlingsresistent depression, och hur man kan förenkla för patienterna att få medicinen. Dr. Vanina Popova från läkemedelsföretaget Janssen presenterade i en stor, internationell fas-3 studie på nära 200 patienter med depression som inte svarat på traditionell antidepressiv behandling, hur 56 eller 84 mg intranasal esketamin ihop med ett oralt antidepressivum, vanligen duloxetin, ledde till remission i över hälften av fallen efter 28 dagar. Jämförelsevis uppnåddes remission bland knappa tredjedelen av de patienter som endast erhöll saltlösning i sin spray. Dr. Popova och kollegor kunde även visa att man förlängde tiden till återfall i depression bland de patienter som fått esketamin. Biverkningarna över tid var få; de flesta kom i samband med administreringen och bestod av övergående dissociation, smakrubbningar, yrsel eller illamående. Tidigare har ketamin getts intravenöst, men den intranasala administrationen med esketamin är fördelaktig för patienten som inte behöver komma in på sjukhus - något som kräver monitorering och en sjukhusplats - utan räcker med ett par besök på mottagningen där man utprövar en adekvat dos och ser över de akuta biverkningarna för patienten, som sen kan fortsätta behandlingen i hemmet. Fynden är lovande, men Dr. Popova var försiktig med att dra för stora slutsatser i nuläget.

Forskning på olika typer av psykedelika förekom i flera studier som presenterades under veckan. Allison Feduccia kunde visa att nästan 7 av 10 patienter med kronisk PTSD efter intensiv psykoterapi under 5 veckor i kombination med 75 mg MDMA inte längre uppfyllde kriterierna efter 12 månader, definierat med totalpoängen på CAPS-IV, och effektstorleken var stor med ett Cohen's d på 2,8 (95% CI 1,19 – 4,39). Försökspersonerna erhöll psykoterapi innan MDMA gavs, och därefter fortsatt psykoterapi i 8 timmar i fem veckor. MDMA, tror Feduccia, fungerar som en katalysator för terapins effekter och metoden är just nu föremål för en stadie III studie som påbörjades i maj. Studien finns publicerat i Lancet Psychiatry Volume 5, No. 6, June 2018.

Dr. Christian A. Webb från Harvard Medical School presenterade sin studie på preskriptiva prediktorer för vilka patienter som svarar på SSRI, och de som svarar på placebo, som behandling mot depression. Målet var att kunna ta fram individuella behandlingsförslag, och

studien omfattade nära 250 patienter. Genom att använda fem faktorer (poäng på 17-föremål Hamilton-skalan innan behandling påbörjats, ålder, poäng på Eriksen Flanker task, samt förekomst av arbetslöshet och/eller neuroticism) erhöll patienten ett s.k. "Personalized Advantage Index" (PAI), där  $PAI < 3$  korrelerade med ett bättre svar på sertralin, och ett  $PAI > 3$  korrelerade med ett bättre svar på placebo. Fynden var kliniskt signifikanta, och nästa steg för gruppen blir att utvärdera huruvida PAI går att tillämpa på deprimerade patienter för att förutspå vilka patienter som kan tänkas ha större nytta av kognitiv beteende terapi (KBT), och vilka som troligen har bättre svar på SSRI. Dr. Webb visade även på nya fynd där man med EEG fann att ökad theta-aktivitet i rostrala ACC innan behandling med sertralin påbörjades var prognostiskt för graden av förbättring av depressiva symptom skattade med HAM-D<sub>17</sub>.

Flera workshops hölls under kongressen, bl.a. en om kvinnors psykiska hälsa under livet. Dr. Lee Cohen från Harvard presenterade som visade att 70% av gravida kvinnor som står på antidepressiv medicinering återföll i depression när läkemedlet seponerades och drog slutsatsen att tanken att graviditet skulle skydda mot depression inte förefaller vara korrekt, och lade till att en obehandlad depression även kan påverka fostret och det nyfödda barnets hjärnutveckling.

Dr. Susan Kornstein med kollegor har tagit fram nya riktlinjer för behandling av depression under den menopausala övergångsperioden; en tid i livet då risken för egentlig depression är ökad för alla kvinnor, och mer uttalad bland de som haft depressioner tidigare i livet eller utfört hysterektomi med ooforektomi. Då det kan vara svårt att särskilja övergångssymptom och klassiskt depressiva symptom är det viktigt att identifiera stadiet av menopaus och psykosociala stressorer, både anamnestiskt och med hjälp av skalor som PHQ-9 eller QIDS för depression, och MRS ("menopaus rating scale") för övergångssymptom. De behandlingar som hade god evidens och kunde rekommenderas var antidepressiva läkemedel som desvenlafaxin i upptrappning med en måldos på 100-200 mg dagligen. Paroxetin kunde rekommenderas vid samtidig förekomst av värmevallningar och depression. Transdermal tillförsel av 17 $\beta$ -Estradiol kunde underlätta symptom men förebyggde inte depression. De nya riktlinjerna presenteras inom kort i Journal of Women's Health.

Dr. Jennifer L. Payne från Johns Hopkins presenterade två kandidatgener för post-partum depression; DNA-metyleringsvarianter av HP1BP3 och TTC9B, där den förstnämnda kodar för östrogenreceptor- $\beta$ . Dessa erhöles efter tidigare analys av 240 kvinnor som utvecklade post-partum depression. I sin senaste studie på gravida kvinnor som antingen varit eutyma eller tidigare haft depression menade Dr. Payne att dessa varianter är biomarkörer för postpartum depression då ett förhöjt genuttryck i första trimestern förutspådde vilka kvinnor som drabbades av depression efter graviditeten med 87% träffsäkerhet.

För egen del presenterade undertecknad en pilotstudie där vi studerat förändringar i fritt vatten (FW) extracellulärt i hjärnan med hjälp av magnetresonans avbildning (MRI) på 13 patienter med behandlingsresistent depression som erhållit ketamin 0,5 mg per 1 kg kroppsvikt intravenöst under 40 minuter. Vi användes oss av en Siemens 3T scanner och tog bilder 2 timmar innan infusion, samt 4 timmar efter infusion. Därtill användes Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) precis innan infusion, samt efter 4 och 24 timmar. Protokollen som

användes var FreeSurfer 6.0:s longitudinal samt FSL eddy och ANTS, och FW bilder togs för att avbilda hela hjärnan och skapa kartor voxel-vis. Respons definierade som minst 50% förbättring av HDRS-poängen efter 4 hours. Statistiskt gjordes Pearson's korrelation mellan FW (efter – före skanning), samt parade t-test.

Då det funnits teorier om att depression är en neuroinflammatorisk sjukdom, och enstaka studier visat att ketamin skulle kunna verka anti-inflammatoriskt, var vår ursprungliga hypotes att ketamin skulle leda till minskade nivåer av extracellulärt fritt vatten vid behandlingssvar, vilket är en markör för t.ex. inflammation, ödem eller insult. Resultatet blev intressant nog tvärtom; alla försökspersoner hade patologiskt ökade nivåer av FW, och denna förändring var signifikant hos patienter med behandlingsresistent depression som inte heller svarade på behandling med ketamin. De områden där FW ökade var spännande nog alla områden som i tidigare studier har beskrivits hos patienter med depression – nämligen hippocampus, kortikal gråsubstans och rostrala ACC. Dessa är områden där man bl.a. har sett dysfunktionella och dystrofa astrocyter i t.ex. postmortem studier av hjärnan. Astrocyter har s.k. aquaporin-4 (AQP4) kanaler som är huvudregulatorerna av vattenhomeostasen i hjärnan. Detta skulle indikera att astrocyter till viss del måste vara fungerande för att patienter med depression ska svara på behandling med ketamin, och ev. att dysfunktionella astrocyter har en roll i patogenesen vid egentlig depression. I nästa fas skall våra resultat kontrolleras mot friska kontroller, och man håller även på att försöka hitta specifika markörer för AQP4 hos astrocyter i hjärnan, för att bättre kunna utvärdera denna typ av gliacellers potentiella roll vid depression.

