

Journal für

Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie

www.kup.at/
JNeuroNeurochirPsychiatr

Zeitschrift für Erkrankungen des Nervensystems

**Trends & Perspektiven in der
Psychiatrie: Schnell wirkende
Antidepressiva – Rapid Acting
Antidepressants (RAAD)**

Kasper S

Journal für Neurologie

Neurochirurgie und Psychiatrie

2024; 25 (2), 29-31

Homepage:

www.kup.at/

JNeuroNeurochirPsychiatr

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

Indexed in
EMBASE/Excerpta Medica/BIOBASE/SCOPUS

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031117M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

76. Jahrestagung

Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie DGNC

Joint Meeting mit der Französischen
Gesellschaft für Neurochirurgie



2025
1.–4. Juni
HANNOVER

www.dgnc-kongress.de

Im Spannungsfeld zwischen
Forschung und Patientenversorgung

PROGRAMM JETZT ONLINE EINSEHEN!



Deutsche
Gesellschaft für
Epileptologie



64. JAHRESTAGUNG

der Deutschen Gesellschaft für Epileptologie

10.–13. Juni 2026
Würzburg



© CIM Deimer Deque/Kosch/KARL70
Bavaria/THP/Alto/Warri | Stock Adobe

Schnell wirkende Antidepressiva – Rapid Acting Antidepressants (RAAD)

S. Kasper

Ursprünglich wurden trizyklische Antidepressiva (TZA) sowie Hemmer der Monoaminoxidase (MAO-Inhibitoren) zur Behandlung von Depressionen eingesetzt, die allesamt einen guten antidepressiven Effekt aufwiesen, die jedoch durch erhebliche Nebenwirkungen belastet waren. Eine Art Revolution war dann in den 1980er-Jahren die Einführung der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRIs), die es erstmals möglich machten, Patienten weitgehend nebenwirkungsfrei zu behandeln. Es wurden weitere Medikamente entwickelt, deren Wirkmechanismus (MoA, Mechanism of Action) ebenso auf das monoaminerge System abgezielt hat wie z. B. die dual wirksamen Antidepressiva (SNRIs), beziehungsweise Medikamente mit einem spezifischen monoaminergen Wirkmechanismus wie z. B. Trazodon, Mirtazapin bzw. Agomelatin. All diesen Medikamenten war gemeinsam, dass es zumindest 2–3 Wochen gedauert hat, bis sich eine entsprechende antidepressive Wirksamkeit eingestellt hatte, wenngleich Teilbereiche wie z. B. die sedierende bzw. schlaffördernde Wirkung teilweise bei manchen Medikamenten gegeben war.

Ausgehend von dem racemischen Gemisch Ketamin und der linksdrehenden Form Esketamin werden nun, wie in der Tabelle 1 dargestellt, eine Reihe von weiteren schnell wirkenden Antidepressiva (Rapid Acting Antidepressants – RAAD) untersucht, deren Wirkmechanismus nicht auf das monoaminerge System abzielt, sondern über glutamaterge bzw. GABAerge Neuronenverbände die Wirkung entfalten. Psilocybin ist das einzige Medikament, das erneut auf das Serotoninsystem im Sinne einer agonistischen Wirkung auf den 5-HT₂-Rezeptor abzielt, jedoch auch über andere Rezeptorenverbände den Wirkmechanismus entfaltet (z. B. über Opiatrezeptoren sowie NMDA- und AMPA-Rezeptoren). Diese Rezeptoren sind mit intrazellulären Plastizitätskaskaden verknüpft, wobei vermutet wird, dass durch diese neurobiologischen Mechanismen eine Wiederherstellung des neuronalen Netzwerkes (Default Mode Network – DMN) erfolgen soll.

Ausgehend von der klinischen Beobachtung von Chirurgen und Anästhesisten vor über 20 Jahren, dass sich eine Ketamin-Narkose günstig auf die Stimmung auswirkte, wurden von Psychiatern systematische Studien durchgeführt, die einen antidepressiven Effekt für Ketamin bzw. Esketamin belegen konnten. Durch das systematische Forschungsprogramm der Firma Janssen wurde der Esketamin-Nasenspray entwickelt – eine Therapieform, die zur Zulassung durch die amerikanische (FDA) und eu-



em. o. Univ.-Prof. Dr. hc. mult.
Dr. med. Siegfried Kasper

ropäische Zulassungsbehörde (EMA) geführt hat. Zurzeit wird die Esketamin-Nasenspray-Behandlung in Europa und in den USA an verschiedenen Schwerpunktzentren durchgeführt. Meist wird dies so gehandhabt, dass nach der akuten Behandlung in einem Krankenhaus diese Behandlung im Sinne einer Erhaltungstherapie ambulant in spezifisch ausgewiesenen Praxen weiter fortgesetzt wird. Eine systematische Zusammenfassung zur Esketamintherapie wurde in zahlreichen Publikationen dargestellt (z. B. [28, 29]).

Neben dieser bereits verfügbaren Therapieoption ist in den USA die fixe Kombination von Dextromethorphan (als Hustenmittel bekannt) mit dem Antidepressivum Bupropion von der FDA zur Behandlung einer Major Depression zugelassen. Nachdem die europäische Zulassungsbehörde (EMA) eine fixe Kombination von Medikamenten nicht zulassen wird, wird diese fixe Kombination in Europa nicht verfügbar sein, ebenso wie zum Beispiel die fixe Kombination von Olanzapin und Fluoxetin in den USA, aber nicht in Europa verfügbar ist.

Ein weiteres Medikament, das auf das GABAerge System wirkt, wie z. B. die intravenöse Verabreichung von Brexanolon, hat in den USA die Zulassung für die Postpartum-Depression erhalten. Die orale Darreichungsform Zuranolon wird derzeit für die Indikation der therapieresistenten Depression untersucht, wobei hervorhebenswert ist, dass die Daten zur Major Depression nicht konklusiv waren. Weitere Substanzen, die derzeit in klinischen Forschungen untersucht werden, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Das Besondere an der Tabelle ist, dass bei der Beschreibung des Wirkmechanismus keine monoaminergen Systeme, mit der Ausnahme von Psilocybin, angeführt sind, sondern als Wirkmechanismus das glutamaterge bzw. das GABAerge System angegeben ist.

Es bleibt die Frage offen, ob eines dieser Medikamente nach Abschluss der spezifischen klinischen Studien in die klinische Praxis eingeführt werden kann. Es wird in Zukunft mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Medikament eingeführt werden, das zur Behandlung der doch sehr breiten Diagnostik der Major Depression zur Verfügung steht, sondern eher wie auch in anderen Bereichen der Medizin lediglich für eine Subgruppe dieser Erkrankung, wie es an dem Beispiel der behandlungsresistenten Depression bzw. der Post-partum-Depression gezeigt werden konnte. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, dass die Europäische Gruppe, die seit über 20 Jahren systematisch die behandlungsresistente Depression (Group for the Studies of Resistant Depression,

Tabelle 1: Aktuelle und sich in Forschung befindende rasch wirkende Antidepressiva (RAAD)

Medikation	Beschreibung	Stand der Entwicklung
Esketamin	NMDA-Rezeptorantagonist, S(+)-Isomer von Ketamin [1, 2]	Zugelassen in den USA [3] und EU / UK für Erwachsene mit TRD [4]*
AXS-05 (Dextromethorphan / Bupropion)	Multimodaler Wirkmechanismus inkl. NMDA-Rezeptorantagonismus und 6-1-Agonismus [1, 2]	In den USA für Erwachsene mit MDD zugelassen [5, 6]
Rapastinel	Partieller funktioneller Agonist an der Glycinstelle des NMDA-Rezeptors [2]	Primärer Endpunkt in Phase-III-Studien als Zusatztherapie bei Pat. mit MDD [7] nicht erreicht, Entwicklung als Zusatztherapie nicht erreicht
Zuranolon	Positiv allosterischer GABA _A -Rezeptor-Modulator [2]	Phase III [8, 9]
Basimglurant	Negativer allosterischer Modulator von mGluR [2]	Phase IIb [10]
D-Cycloserin [11, 12], Sarkosin [13, 14], AV-101 [15, 16]	Partieller Antagonist des NMDA-Rezeptors [1]	Phase II
Traxoprodil [17], Ristenemdaz [18]	NMDA-Rezeptor-Antagonist an der NR2B-Untereinheit [1]	Phase II
Distickstoffoxid [19], AVP-786 [20]	Breiter glutamaterger Modulator [1]	Phase II
AGN-241751 [21], Apimostinel [22]	NMDA-Rezeptor-Modulator [2]	Phase II
Tulrampator	AMPA-Rezeptor-Modulator [2]	Phase II [23]
Riluzol	Glutamat-Freisetzungshemmer / Aufnahme-Förderer [2]	Phase II [24]
Psilocybin	Serotonin-Rezeptor-Agonist [25]	Phase II [26, 27]

Farbkodierung: Grün: zugelassen; Rot: eingestellt; Blau: in Prüfung.

*¹⁾ In Kombination mit einem oralen Antidepressivum (SSRI oder SNRI).

Legende: AMPA, α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionsäure; GABA, Gamma-Aminobuttersäure; MDD, schwere depressive Störung; mGluR, metabotroper Glutamatrezeptor; NMDA, N-Methyl-D-Aspartat; SNRI, Serotonin-Norepinephrin-Wiederaufnahmehemmer; SSRI, selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; TRD, behandlungsresistente Depression.

GSRD) untersucht [30], damals den Entschluss gefasst hat, die sogenannte Therapieresistente Depression zu untersuchen, da es evident war, dass die Gruppe der Major Depression, wie diese durch das amerikanische Diagnosesystem klassifiziert wird, eine zu große Gruppe von heterogenen Krankheiten einschließt. Das Ziel der GSRD-Gruppe war es, eine homogene Gruppe von depressiven Patienten zu finden, bei denen man den biologischen Hintergrund besser untersuchen kann. Daraus ergeben sich nun Optionen für deren Behandlung.

Literatur:

- Henter ID, de Sousa RT, Zarate CA Jr. Glutamatergic modulators in depression. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26: 307–19.
- Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems. *Drug Discov Today* 2019; 24: 606–15.
- Spravato® – Highlights of Prescribing Information. Retrieved from: https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211243s004lbl.pdf [Accessed August 2022].
- European Medicines Agency. Spravato® Summary of Product Characteristics. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato> [Accessed August 2022].
- Axsome Therapeutics Press Release. <https://firstwordpharma.com/story/5640913> [Accessed August 2022].
- Iosifescu DV, Jones A, O’Gorman C, Streicher C, Feliz S, Fava M, Tabuteau H. Efficacy and safety of AXS-05 (Dextromethorphan-Bupropion) in patients with major depressive disorder: a phase 3 randomized clinical trial (GEMINI). *J Clin Psychiatry* 2022; 83: 21m14345.
- Allergan Press Release, March 2019. Allergan Announces Phase 3 Results for Rapastinel as an Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (MDD) (prnewswire.com).

<https://www.prnewswire.com/news-releases/allergan-announces-phase-3-results-for-rapastinel-as-an-adjunctive-treatment-of-major-depressive-disorder-mdd-300808044.html> [Accessed June 2022].

8. ClinicalTrials.gov. NCT03864614. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03864614> [Accessed June 2022].

9. Sage Therapeutics. Sage Therapeutics and Biogen announce the phase 3 CORAL study met its primary and key secondary endpoints. <https://investor.sagerx.com/news-releases/news-release-details/sage-therapeutics-and-biogen-announce-phase-3-coral-study-met> [Accessed June 2022].

10. Quiroz JA, Tamburri P, Deptula D, Banken L, Beyer U, Rabbia M, et al. Efficacy and safety of Basimglurant as adjunctive therapy for major depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 675–84.

11. ClinicalTrials.gov. NCT00408031. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00408031> [Accessed June 2022].

12. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, Kremer I. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 501–6.

13. ClinicalTrials.gov. NCT00977353. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT00977353> [Accessed June 2022]

14. Huang CC, Wei IH, Huang CL, Chen KT, Tsai MH, Tsai P, et al. Inhibition of glycine transporter-1 as a novel mechanism for the treatment of depression. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 734–41.

15. ClinicalTrials.gov. NCT02484456. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02484456> [Accessed June 2022].

16. Park LT, Kadriu B, Gould TD, Zanos P, Greenstein D, Evans JW, et al. A randomized trial of the N-Methyl-D-Aspartate receptor glycine site antagonist prodrug 4-chlorokynurenine in treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2020; 23: 417–25.

17. ClinicalTrials.gov. NCT00163059. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00163059> [Accessed June 2022].

18. ClinicalTrials.gov. NCT02459236. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02459236> [Accessed June 2022].

19. ClinicalTrials.gov. NCT02139540. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02139540> [Accessed June 2022].

20. ClinicalTrials.gov. NCT02153502. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02153502> [Accessed June 2022].
21. ClinicalTrials.gov. NCT03586427. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03586427> [Accessed June 2022].
22. ClinicalTrials.gov. NCT02067793. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02067793> [Accessed June 2022].
23. ClinicalTrials.gov. NCT02805439. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02805439> [Accessed June 2022].
24. ClinicalTrials.gov. NCT01204918. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01204918> [Accessed June 2022].
25. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* 2016; 68: 264–355.
26. ClinicalTrials.gov. NCT03181529. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03181529> [Accessed June 2022].
27. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2021; 78: 481–9.
28. Kasper S, Cubala WJ, Fagiolini A, Ramos-Quiroga JA, Souery D, Young AH. Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine

nasal spray therapy: basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *World J Biol Psychiatry* 2021; 22: 468–82.

29. Kasper S, Erfurth A, Sachs G, Aichhorn W, Bartova L, Bengesser S, et al. Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie 03/2021.

30. Bartova L, Dold M, Kautzky A, Fabbri C, Spies M, Serretti A, et al. Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD) – Basis for further research and clinical practice. *World J Biol Psychiatry* 2019; 20: 427–48.

Korrespondenzadresse:

*em. o. Univ.-Prof. Dr. h.c. mult. Dr. med. Siegfried Kasper
Hirnforschungszentrum, Abteilung für Molekulare Neuro-
wissenschaften*

A-1090 Wien, Spitalgasse 4

E-mail: siegfried.kasper@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)