

שיח על דיכאון ואובדנות,  
טיפולים מתקדמים לדיכאון  
(עמיד) קשה לטיפול

ד"ר יואב דומני, מנהל (בפועל), מחלקה פסיכיאטריה ג',  
ומנהל היחידה לטיפולים מתקדמים בדיכאון,  
האגף לבריאות הנפש, שיבא, תל השומר.

# גילוי נאות

• ההרצאה הזאת נתמכת ע"י חברת סיגמא.



דיכאון אינה (רק)  
מחלת נפש.

- מצב רוח ירוד, ירידה בעניין, ובהנאה
- תפיסה קוגניטיבית שלילית: ייאוש, ערך עצמי ירוד ניהילזם, פסיכוזה
- פגיעה קוגניטיבית: ירידה בריכוז, איטיות פסיכומוטורית
- תסמינים גופניים : ירידה בתיאבון, שינה, אנרגיה
- פגיעה תפקודית
- אובדנות
- מחלה של סיסטמית- של כל הגוף ולא רק המוח, לא רק הנפש.



הטיפול בדיכאון - גישה ביו-פסיכו-סוציאלית

טיפול ביולוגי- תרופות, גריה חשמלית/ מגנטית

טיפול פסיכולוגי

תמיכה סוציאלית.

# תמיכה סוציאלית

---

גורמי תמך בקהילה.

---

קושי בהתמודדות עם בן משפחה הסובל  
מדיכאון.

---

קושי לעזור למי שלא יכול/ רוצה לעזור  
לעצמו.

---

"קח את עצמך בידיים"- משפט לאדם השוקע  
בביצה.

---

מחיר גבוה, לאדם, למשפחתו, ולחברה

# טיפול בילוגים לדיכאון

---

תרופות SSRI, SNRI, TCA

---

טיפול בנזעי חשמל ECT,

---

גריה מגנטית-dTMS

---

קוצב וגאלי VNS

---

קוצב מוחי DBS

---

טיפולים מתקדמים נוספים: קטמין, אסקטמין, קנביס,  
פסילוסובין, אייוסקה, MDMA

# דיכאון עמיד TRD

- כישלון של לפחות שני קווים טיפולים במשך זמן ובמינון מספק.
- מחלה קשה יותר- יותר אובדנות, יותר אשפוזים, יותר תחלואה נילוית
- אבחנה מبدלת
- חשוב להכיר במצב זה
- דיכאון קשה לטיפול



# טיפול בדיכאון

דיכאון קשה לטיפול  
דיכאון עמיד

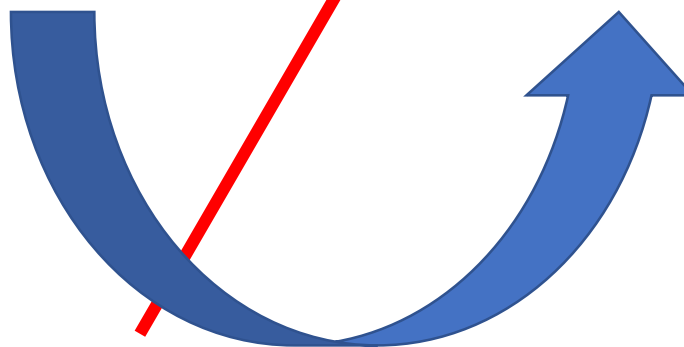
קו שני

קו ראשון



החלפה או תוספת  
של תרופה שניה

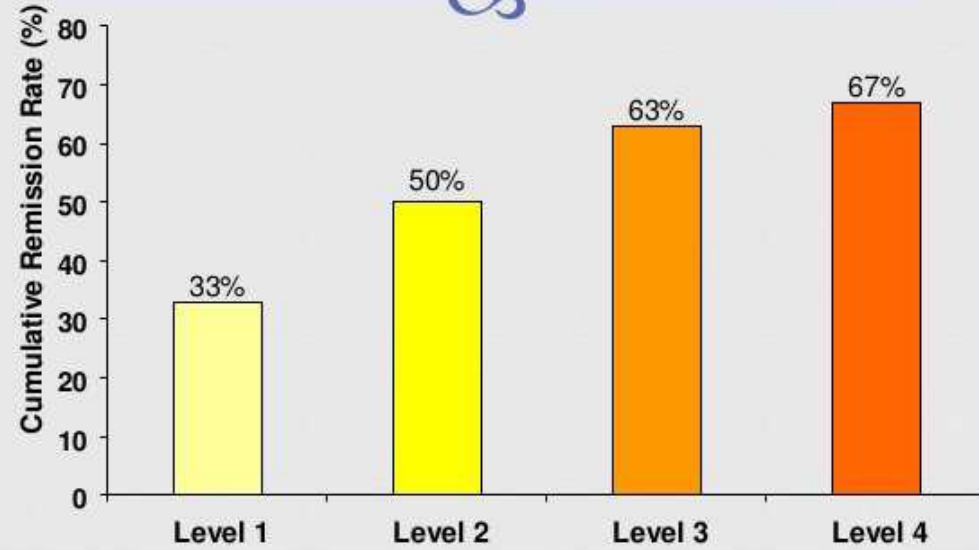
SSRI







## STAR\*D Cumulative Remission Rates



Gaynes B, et al. *Clev Clin J Med*. 2008;75(1):57-65.

# ECT

- הטיפול בנזעי חשמל הוא היעיל ביותר שיש לדיכאון
- סדרת טיפולים בהם מועבר זרם דרך הגולגולת.
- הרדמה מלאה
- ניתן לטפל באופן אמבולטורי.

# ECT

- בהתייחס למגבלות הטיפול הוא בטוח
- תופעת הלוואי העיקרית הינה פגיעה קוגניטיבית, זמנית והפיכה
- מנגנון פעולה עדיין לא ברור דיו, אך יש עדות לצמיחה נוירונלית.
- יש לפנות יותר לטיפול זה.



# טיפול בדיכאון - בעבר

דיכאון קשה לטיפול  
דיכאון עמיד

קו 4

קו שני

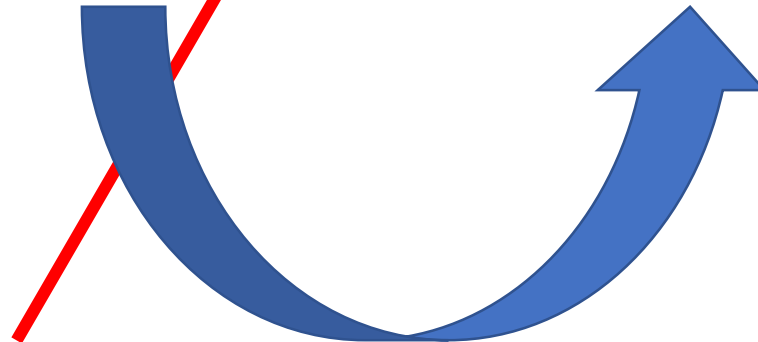
קו ראשון



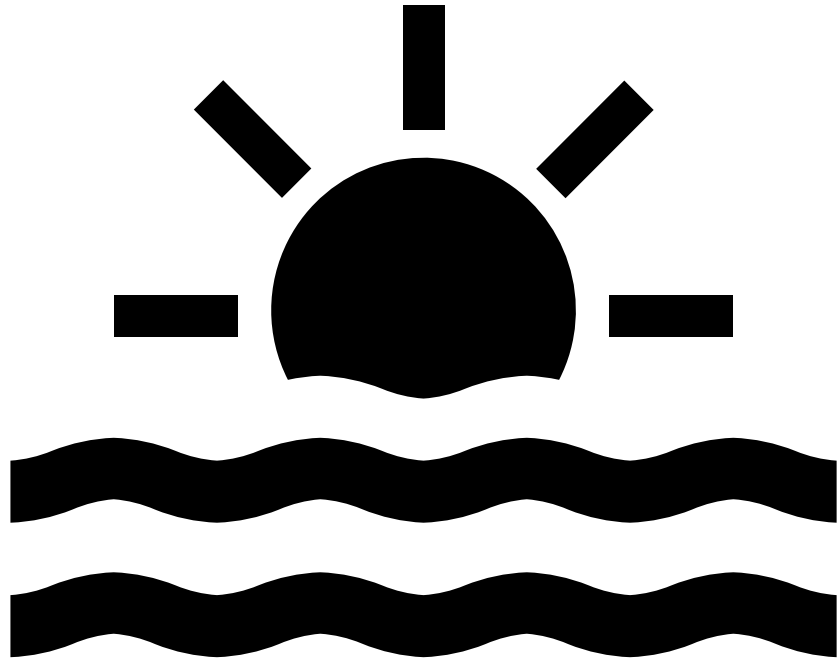
ECT

החלפה או תוספת  
של תרופה שניה


SSRI



# קטמין לדיכאון



- תרופת הרדמה
- בעלת השפעה מיטיבה על דיכאון
- מנגנון אחר לגמרי מתרופות הדיכאון המסורתיות.
- השפעה מהירה
- אפקט פסיכדלי (שינוי של נקודת המבט)




# Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study

Yoav Domany\*, Maya Bleich-Cohen\*, Ricardo Tarrasch, Roi Meidan, Olga Litvak-Lazar, Nadav Stoppleman, Shaul Schreiber, Miki Bloch, Talma Hendler and Haggai Sharon

**Background**

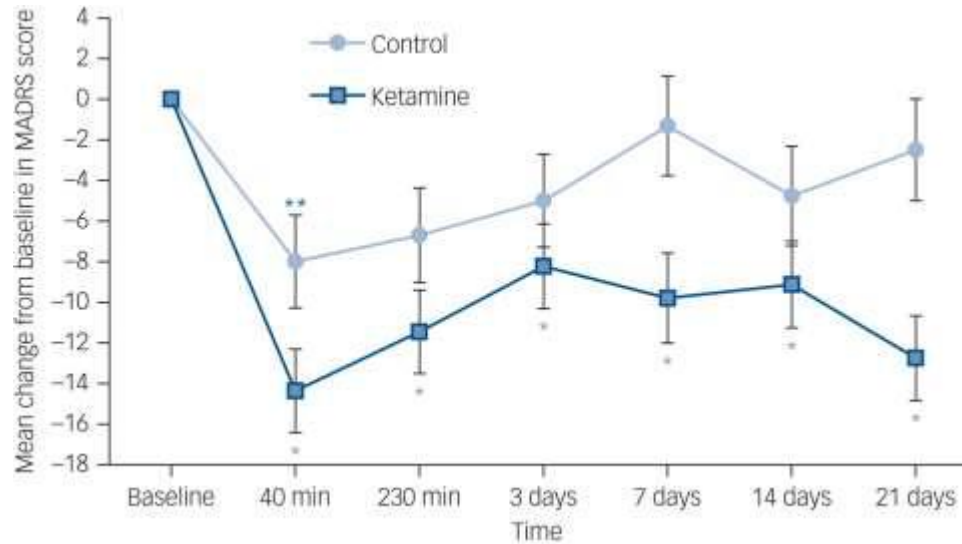
The reduction in MADRS score on day 21 was 12.75 in the



## Methods

- Randomized double-blind, placebo-controlled, trial.
- Forty one participants were randomised for either 1 mg/kg oral ketamine or placebo thrice weekly for 21 days.
- Evaluation was performed at baseline, 40 and 240 min post administration and on days 3, 7, 14 and 21.
- The main outcome measure was change in MADRS.
- Secondary outcomes were safety measures, remission and response

# Results



The reduction in MADRS score on day 21 was 12.75 in the ketamine group versus 2.49 points with placebo ( $P < 0.001$ )

- In the ketamine group, a decrease in depressive symptoms was evident at all time points, whereas in the control group a decrease was evident only 40 min post administration.



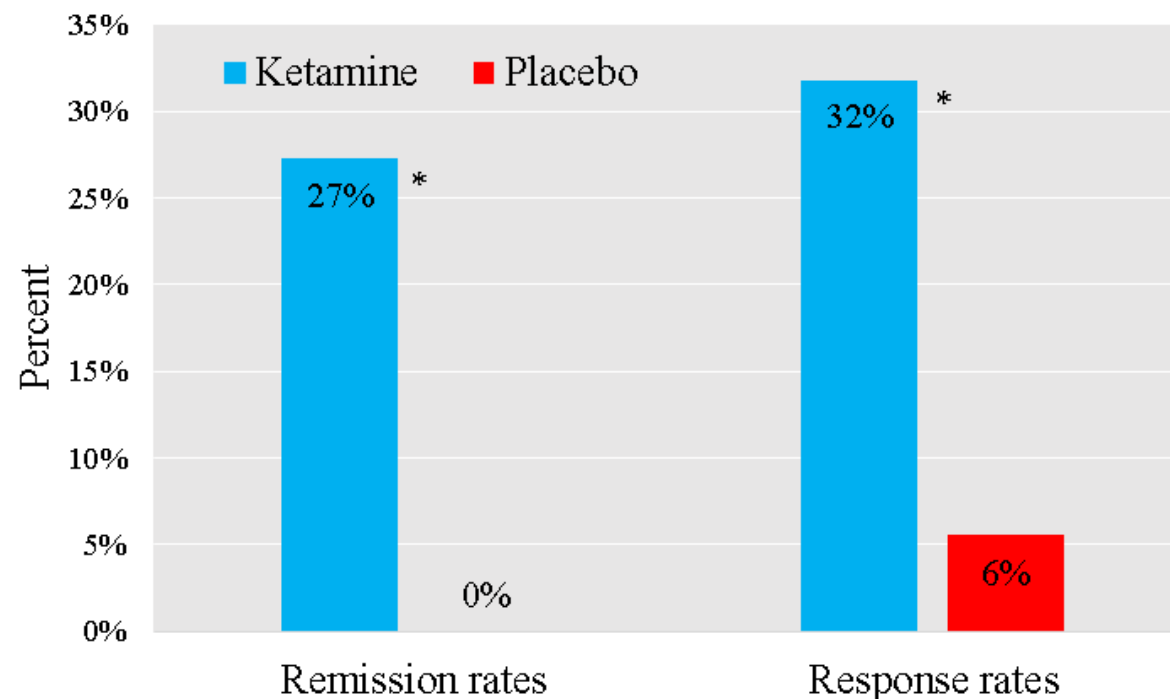
# Safety Results

- ketamine was well tolerated and the most common side-effects in patients were mild dizziness and euphoria, both resolving within the space of an hour, and were much milder in later administrations.

Side-effect	Ketamine ( <i>n</i> = 22)		Placebo ( <i>n</i> = 18)		<i>P</i> ( $\chi^2$ )
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Euphoria	4	18.2	0	0.0	0.06
Dissociative symptoms	1	4.5	0	0.0	0.36
Dizziness	4	18.2	1	5.6	0.23
Drowsiness	2	9.1	1	5.6	0.67
Nausea	1	4.5	2	11.1	0.43
Vomiting	0	0.0	1	5.6	0.26
Blurred vision	1	4.5	0	0.0	0.36
Headache	0	0.0	1	5.6	0.26

Secondary outcomes:  
response and remission at  
day 21 – end of trial

- Six participants in the ketamine group (27.3%) achieved remission compared with none of the controls ( $P < 0.05$ )
- The number needed to treat for remission was 3.7.

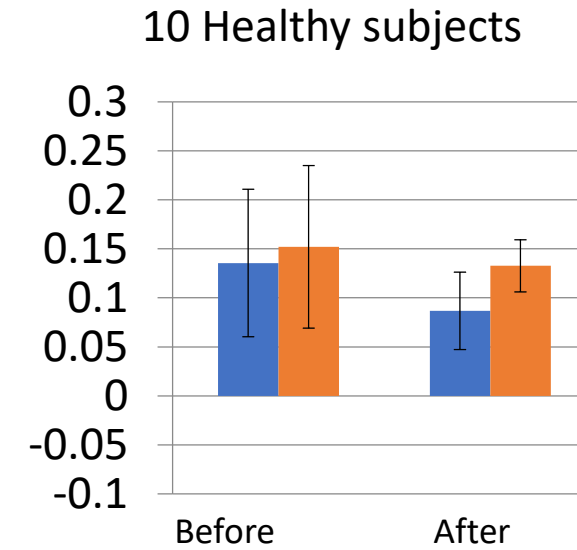
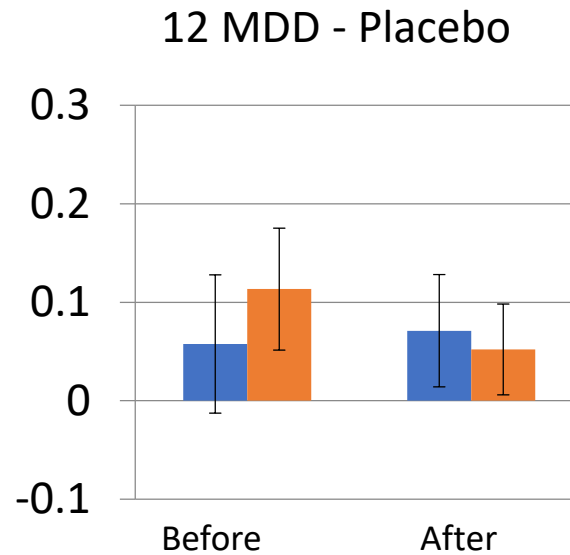
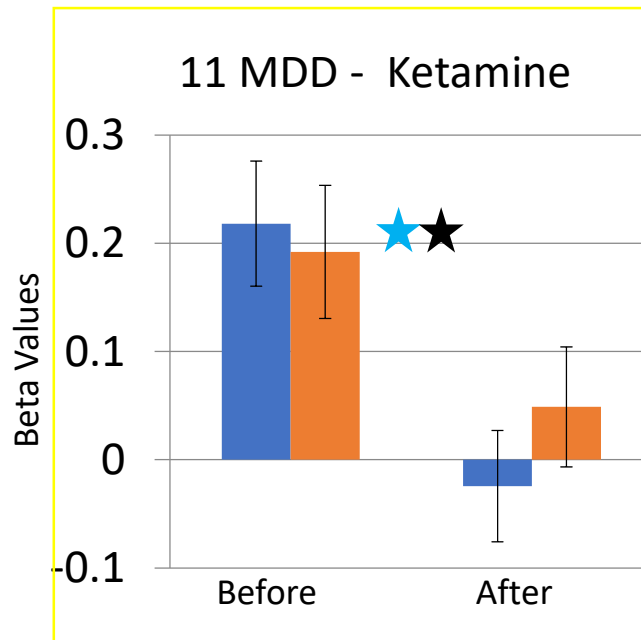
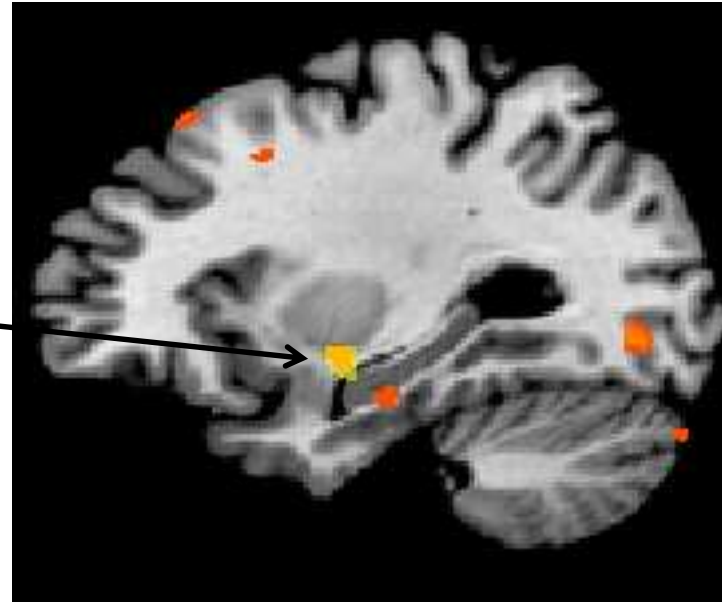


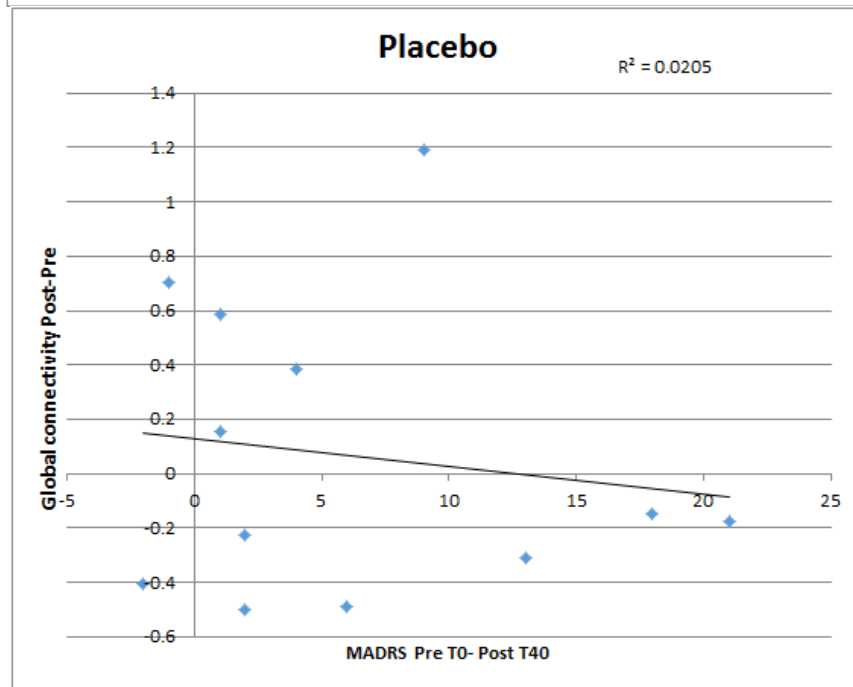
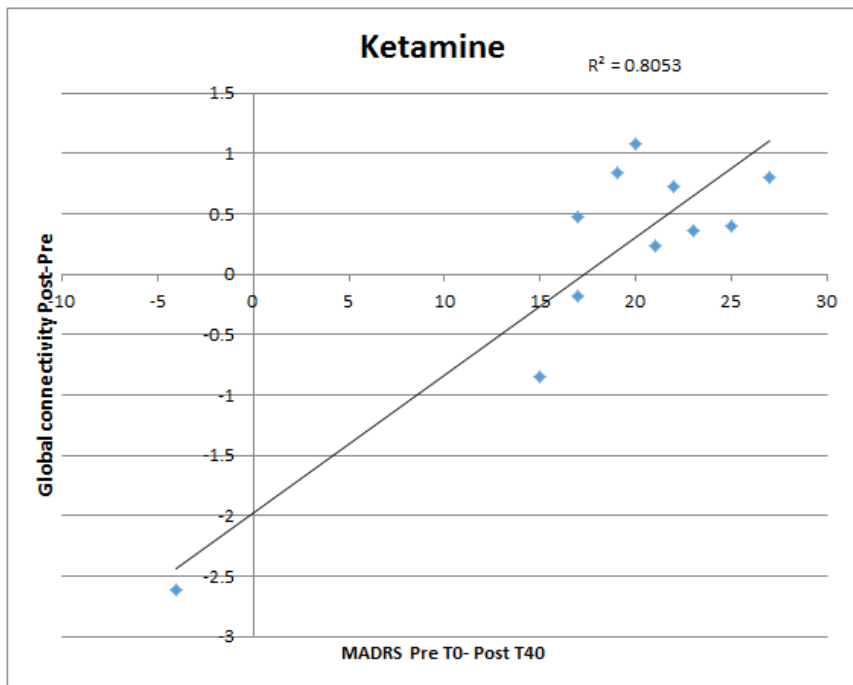
# Imaging Results

## Emotional conflict task

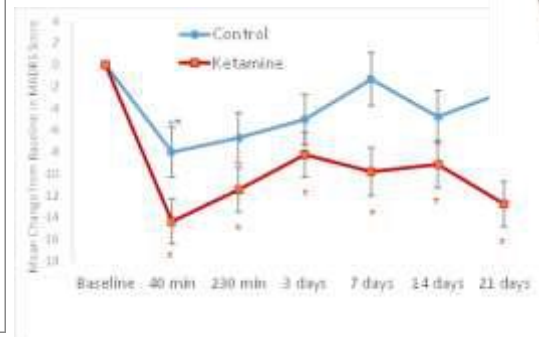
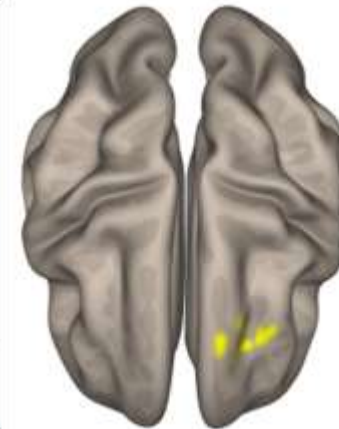
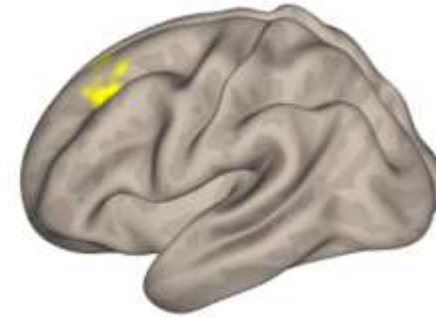
3 way interaction:  $F(2, 30)=5.6332, p=.00837$

Left Amygdala





Global connectivity increase in DLPFC correlates with MADRAS reduction 40 minutes after ketamine treatment. But not in the placebo group.



# Conclusion

- Our results showed amelioration of depressive symptoms including remission in TRD.
- Oral ketamine is effective safe and feasible route of administration.
- Our results are comparable with others who studied different routes of administration

## ובינתיים בעולם האמתי

- מתחילה להתפשט תופעה מדהימה, הקליניקה "משיגה" את המחקר.
- נפתחות מרפאות רבות, בייחוד בארה"ב בהן מטפלים בקטמין לדיכאון, בתחילה בהסתר, אך בהמשך התוצאות של אותן קליניקות מתחילות להגיע למסד הרפואי, ולהיות מוצגות בכנסים ובמחקרים.
- ספרבטו- אסקטמין מאושר ל- FDA, האיחוד האירופאי וגם בארץ ממשרד הבריאות.
- היום מדובר בטיפול מקובל, הנמצא בסל הבריאות.
- בעיה של זמינות



**Spravato™**  
(esketamine) (III)  
nasal spray

SPRAVATO™ is  
**Now Approved**

SPRAVATO™ is a prescription medicine, used along with an antidepressant taken by mouth, for treatment-resistant depression (TRD) in adults.

SPRAVATO™ is a prescription medicine, used along with an antidepressant taken by mouth, for treatment-resistant depression (TRD) in adults.

SPRAVATO™ is not for use as a medicine to prevent or relieve pain (anesthetic). It is not known if SPRAVATO™ is safe or effective as an anesthetic medicine.

It is not known if SPRAVATO™ is safe or effective in children.

# Esketamine

# תנאים לקבלת הטיפול

- דיכאון עמיד לשני קווי טיפול.
- טיפול במקביל ב- SSRI / SNRI
- ללא פסיכוזה
- לא ביפולר.
- המלצה/ הפניה מפסיכיאטר.
- מרשם + אישור מטעם הקופה.



# מה נסביר למטופל/ת

- אין ניסים, מטופל בטיפול יעיל אך כזה עם סיכויי הצלחה וכשלון.
- צפויה שעה לאחר הטיפול עם תחושה בלתי שגרתית (דיסוציאציה) ובמסגרתה יכולות להתגבר גם תופעות של חרדה-הן חולפות אחרי שעה.
- השיפור יכול להיות מידי- באותו היום, אך גם מעוכב יותר, אם אחרי 8 טיפולים אין שיפור מספק, יש לשקול הפסקה של הטיפול.

# מהלך הטיפול:

- סדרת טיפולים פעמיים בשבוע ובהמשך ירידה בתדירות.
- השפרצה לאף שפריץ אחד בכל נחיר, 5 דקות בין משאף למשאף
- השגחה של שעתיים – מרפאה אשר מצוידת בעגלת החייאה.
- שחרור לאחר מדידת לחץ דם.

# תופעות לוואי

- סחרחורת
- דיסוציאציה
- בחילה והקאה
- כאב ראש
- ישנוניות
- הגברה של חרדה
- שלשולים/ כאבי בטן

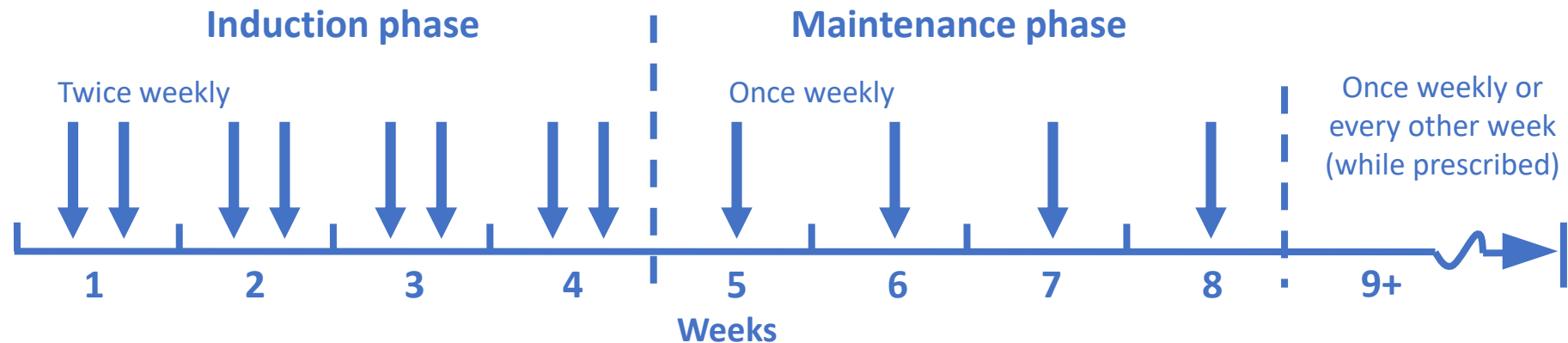
# Dosing and treatment regimen of nasal esketamine: TRD

## Treatment regimen (<65 years)

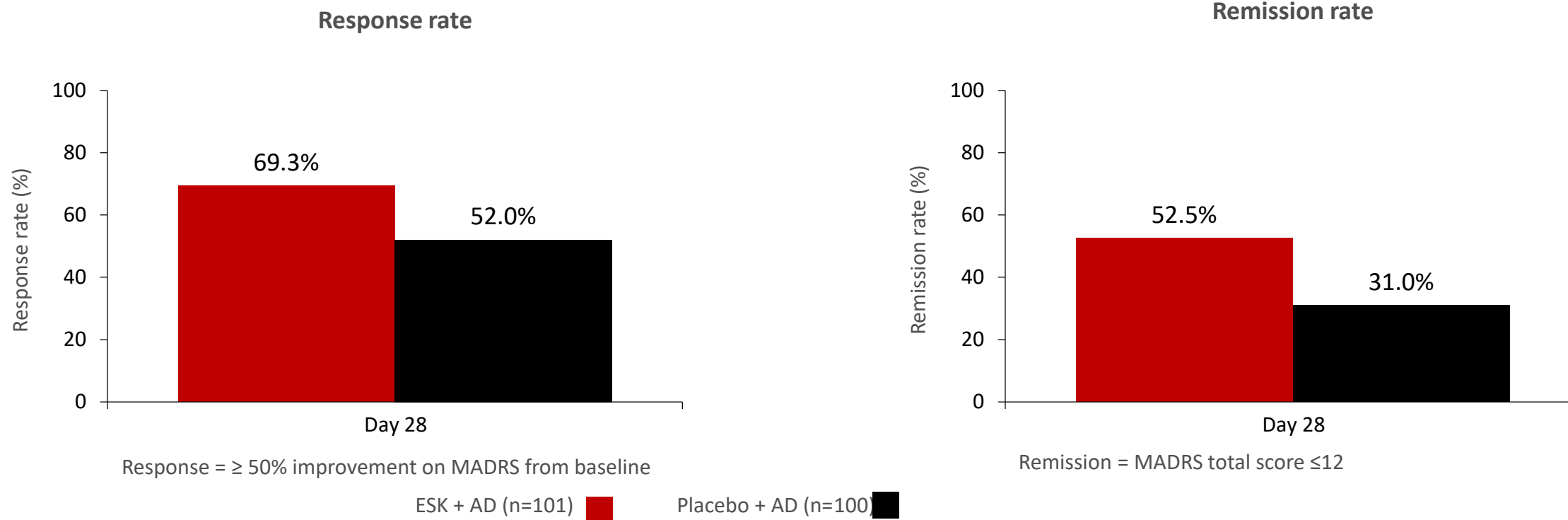
- Starting Day 1 dose: 56 mg
- Subsequent doses: 56 mg or 84 mg

## Treatment regimen (≥65 years)

- Starting Day 1 dose: 28 mg
- Subsequent doses: 28 mg, 56 mg or 84 mg. All dose changes should be in 28 mg increments



# Greater improvement observed with response and remission rates with esketamine + AD vs. AD + placebo



**NNT (95% CI) = 6 (1.3; 10.2) for response and 5 (1.8; 7.5) for remission**

**The results presented in the SmPC differ to those presented in the TRANSFORM-2 manuscript**

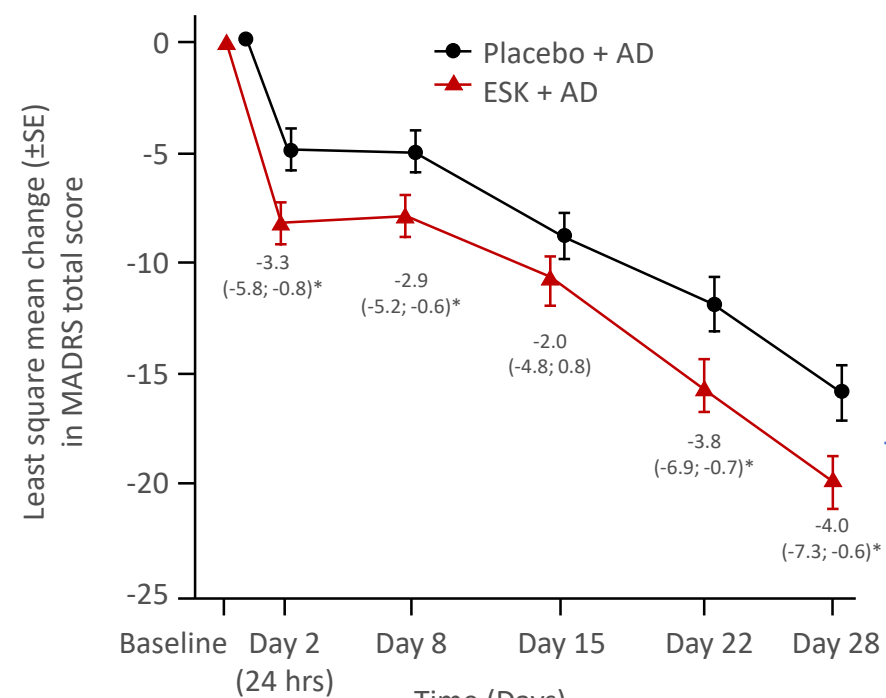


Figures adapted from Popova V, et al. 2019.

AD, antidepressant; CGI-S, Clinical Global Impression of Severity; CI, confidence interval; ESK, esketamine; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; NNT, number needed to treat; Spravato SPC, as approved by the Israeli Ministry of Health: <https://data.health.gov.il/drugs/index.html#!/medDetails/164%2065%2036113%2000>

# The change in MADRS total score with esketamine was superior to oral antidepressant and nasal placebo at Day 28

Least square mean change ( $\pm$  SE) in MADRS total score over time in the double-blind phase



No. of patients	Baseline	Day 2	Day 8	Day 15	Day 22	Day 28
ESK + AD	114	109	109	107	103	101
Placebo + AD	109	102	105	102	104	100

	ESK + AD	Placebo + AD
<b>MADRS total score at baseline</b>		
n	114	109
Mean (SD)	37.0 (5.7)	37.3 (5.7)
<b>Change from baseline to Day 28 in MADRS total score</b>		
n	101	100
Mean (SD)	-21.4 (12.3)	-17.0 (13.9)
<b>MMRM analysis**</b>		
Difference of LS means (SE)†	-4.0 (1.7)	
95% CI on difference	-7.3, -0.6	
2-sided p-value	0.020	



# טיפול בדיכאון

דיכאון קשה לטיפול  
דיכאון עמיד

קו 4

קו 3

קו שני

קו ראשון

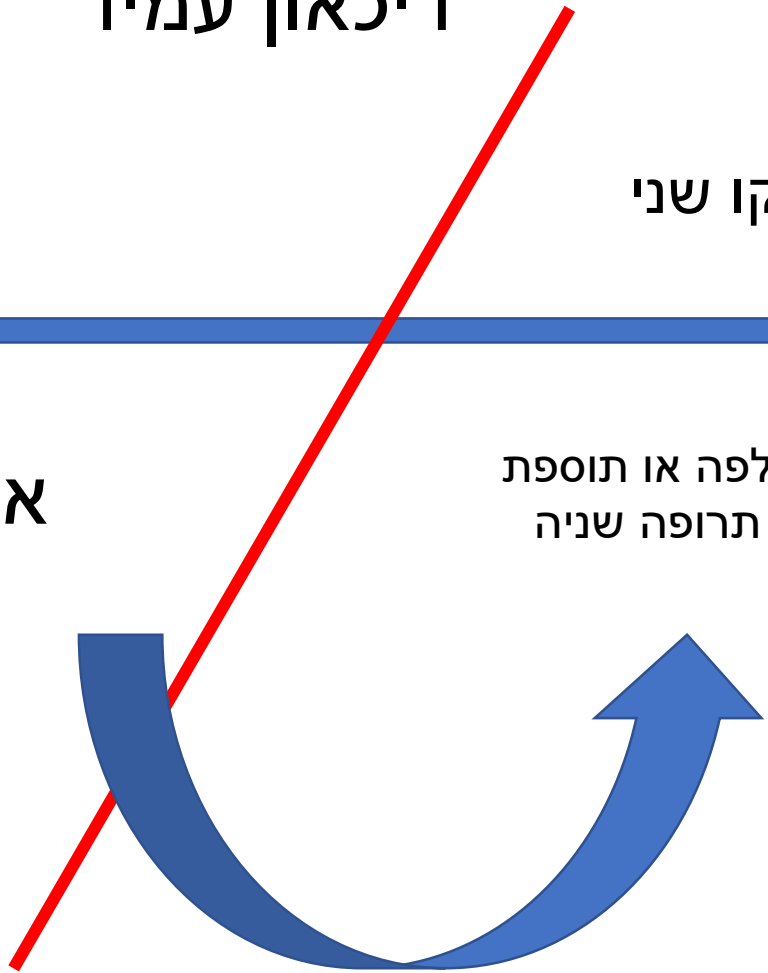


ECT

אסקטמין

החלפה או תוספת של תרופה שניה

SSRI



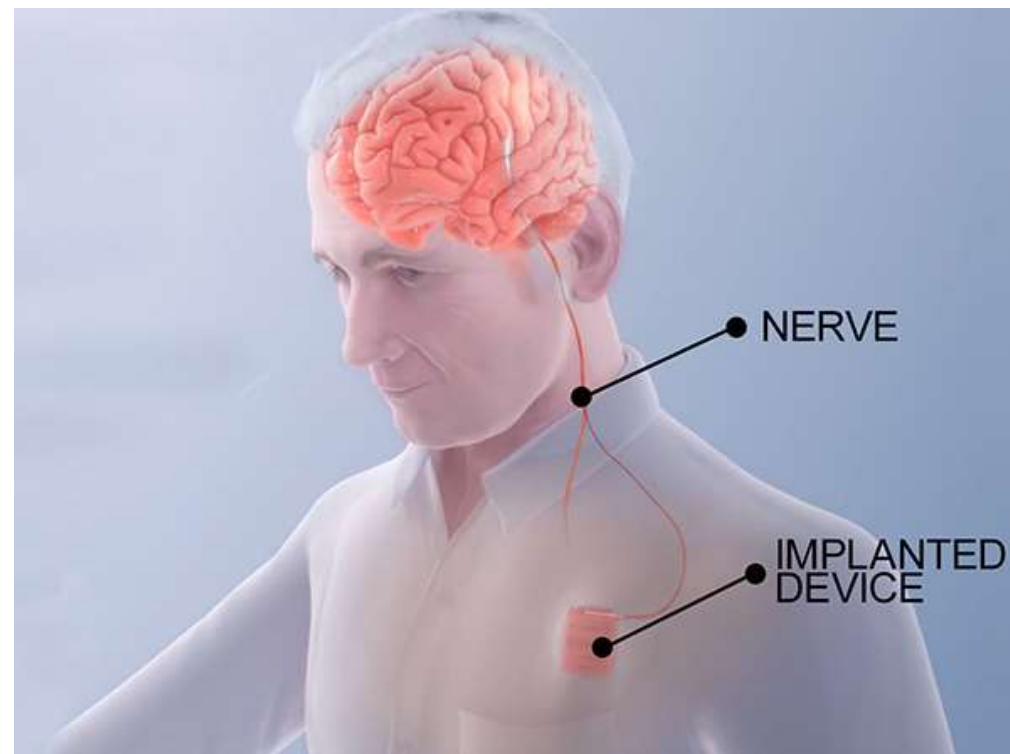
# Vagal Nerve Stimulation

- קוצב היושב בבית החזה ומחובר לזואגוס העולה, ומעצבב את גרעיני הבסיס, האחראים על ייצור סרוטונין, נוראפינפרין, ודופמין, בנוסף ל- BDNF
- טיפול מקובל לאפילפסיה מזה מספר שנים



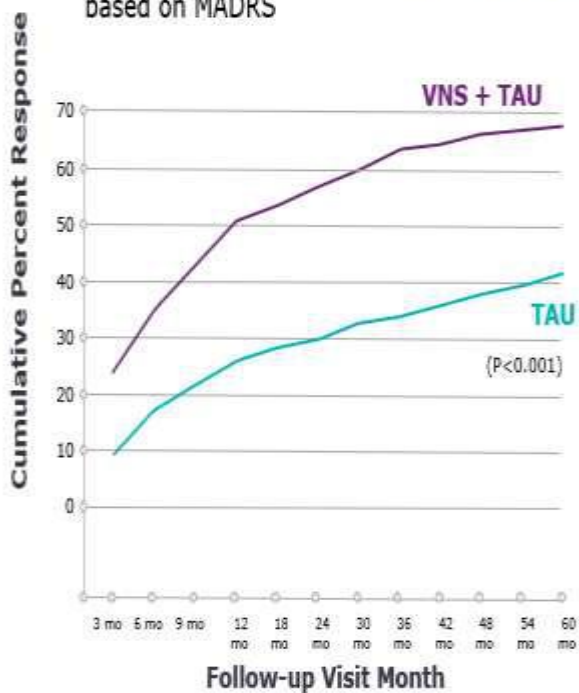
## VNS לדיכאון

- ב- 2017 יוצא מאמר גדול ומאוד מרשים המתאר טיפול ב- 500 איש ב-VNS
- התוצאות מרשימות ומראות עד 70% שיעורי רספונס לאורך 5 שנים.



יעילות גבוהה שהולכת וגוברת לאורך זמן (גם לחולים מורכבים -בי-פולאריס) הן בשיעורי התגובה (עד 72% מגיבים) והן בשיעורי הרמיסיה (43% רמיסיה)

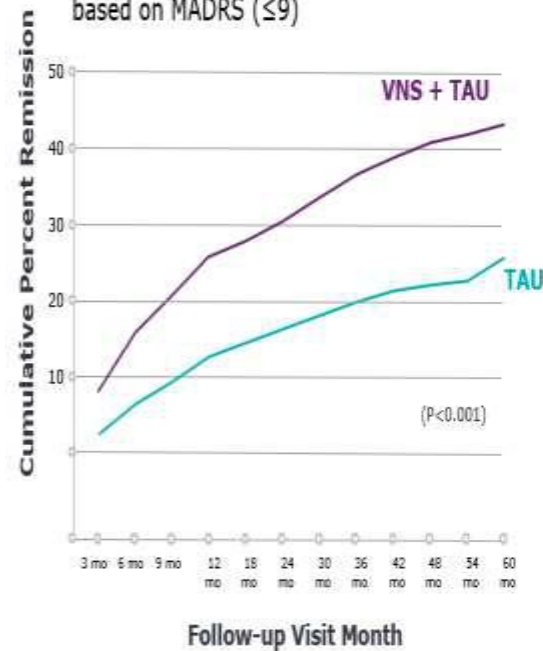
Primary Endpoint - First Time **Response Rate** based on MADRS



Cumulative Response Rate at 5 years:

- 67.6% for VNS Therapy
- 40.9% for TAU

Secondary Endpoint - First Time **Remission Rate** based on MADRS ( $\leq 9$ )



Cumulative Response Rate at 5 years:

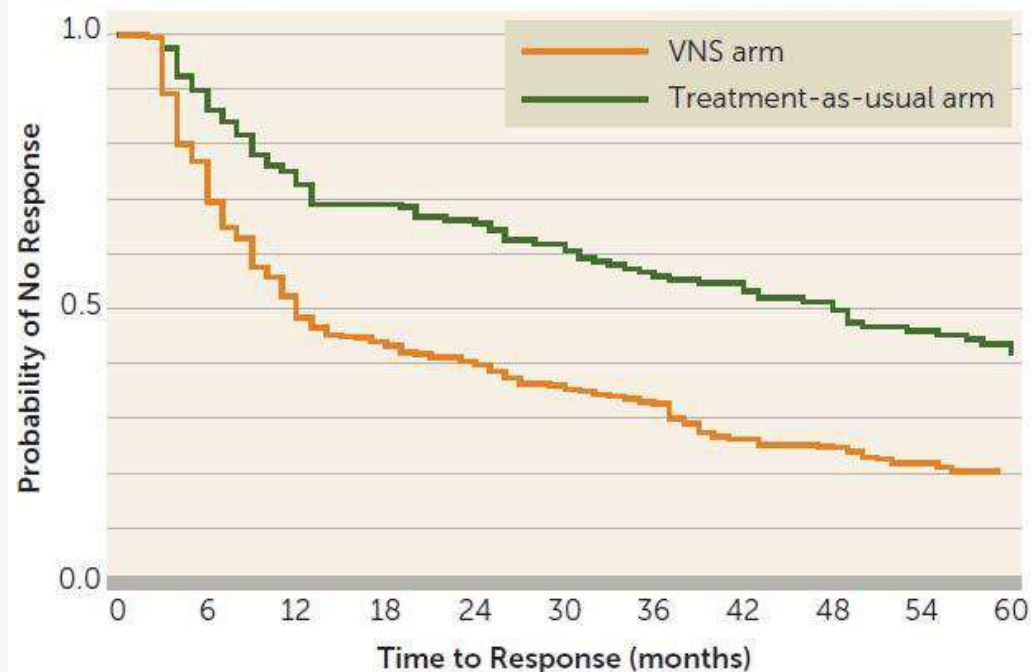
- 43.3% for VNS Therapy
- 25.7% for TAU

Note:

Roughly 2x improvement in remission rate at 5-years versus TAU regardless of instrument used<sup>2</sup>.

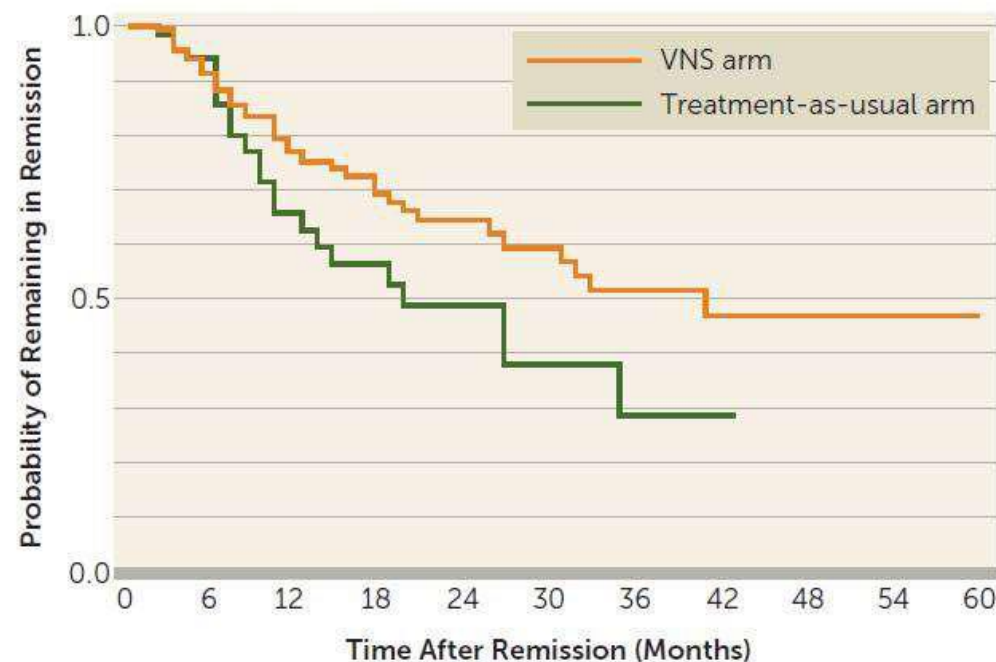
# מהירות התגובה ומשך התגובה היה גבוה משמעותית מאשר הטיפול התרופתי

FIGURE 2. Kaplan-Meier Plot of Time to First Response Among Patients With Treatment-Resistant Depression Receiving Treatment as Usual With or Without Adjunctive Vagus Nerve Stimulation (VNS)<sup>a</sup>



<sup>a</sup> Response was defined as an improvement of  $\geq 50\%$  from baseline in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale score.

FIGURE 3. Kaplan-Meier Plot of Time to First Recurrence After Remission Among Patients With Treatment-Resistant Depression Receiving Treatment as Usual With or Without Adjunctive Vagus Nerve Stimulation (VNS)<sup>a</sup>



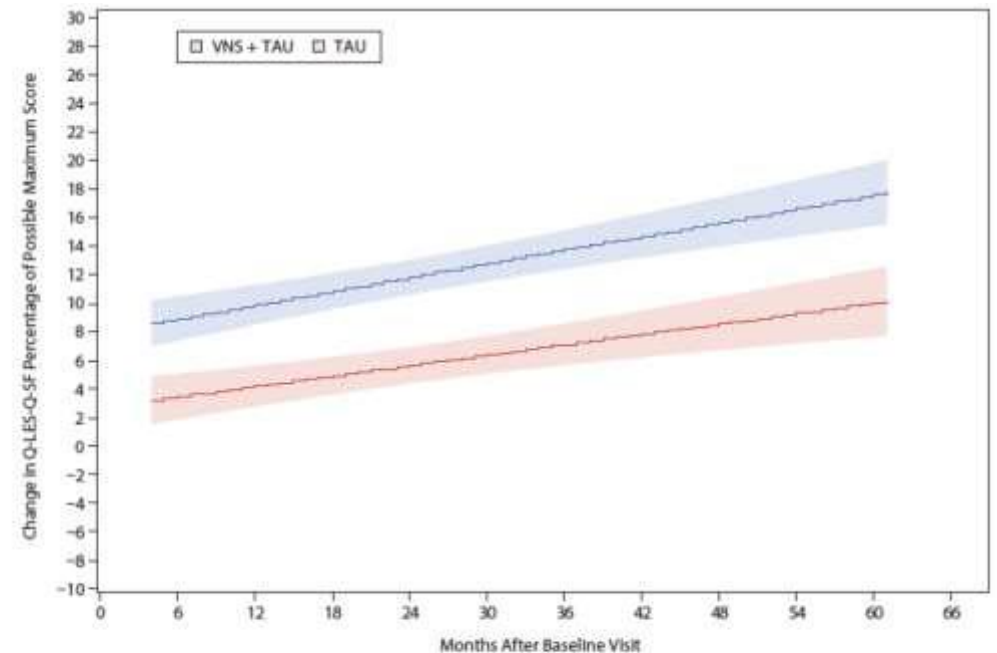
<sup>a</sup> Remission was defined as a decrease to a score  $\leq 9$  on the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale at any postbaseline visit, and recurrence was defined as an increase to a score  $\geq 20$  for the first time after achieving remission.

# הטיפול ב VNS לדיכאון עמיד

טיפול ה- VNS משפר מדדי איכות חיים באופן משמעותי.

Objective: To compare quality-of-life (QOL) change associated with treatment as usual (TAU, any antidepressant treatment N=271) versus adjunctive VNS treatment (VNS + TAU, N=328) in a population of patients with treatment-resistant depression (TRD) for 5 years.

On average, VNS + TAU demonstrated a significant, comparative QOL advantage over TAU that began at 3 months and was sustained through 5 years. Patients receiving VNS + TAU, but not TAU alone, demonstrated a clinically meaningful QOL improvement (34% MADRS decrease) well below the classically defined antidepressant response (50% MADRS decrease).



Abbreviations: Q-LES-Q-SF, Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire Short Form; TAU, treatment as usual; VNS, vagus nerve stimulation.

## ה-VNS הדגים גם הפחתה באבדנות

The VNS arm showed a greater reduction in the suicidality profile compared with the TAU arm  
All-cause mortality was markedly lower in the VNS arm than in the TAU arm 3.53 per 1,000 person-years and 8.63 per 1,000 person years.

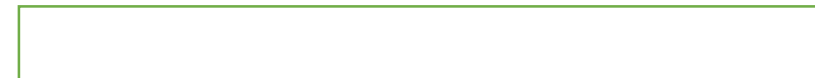
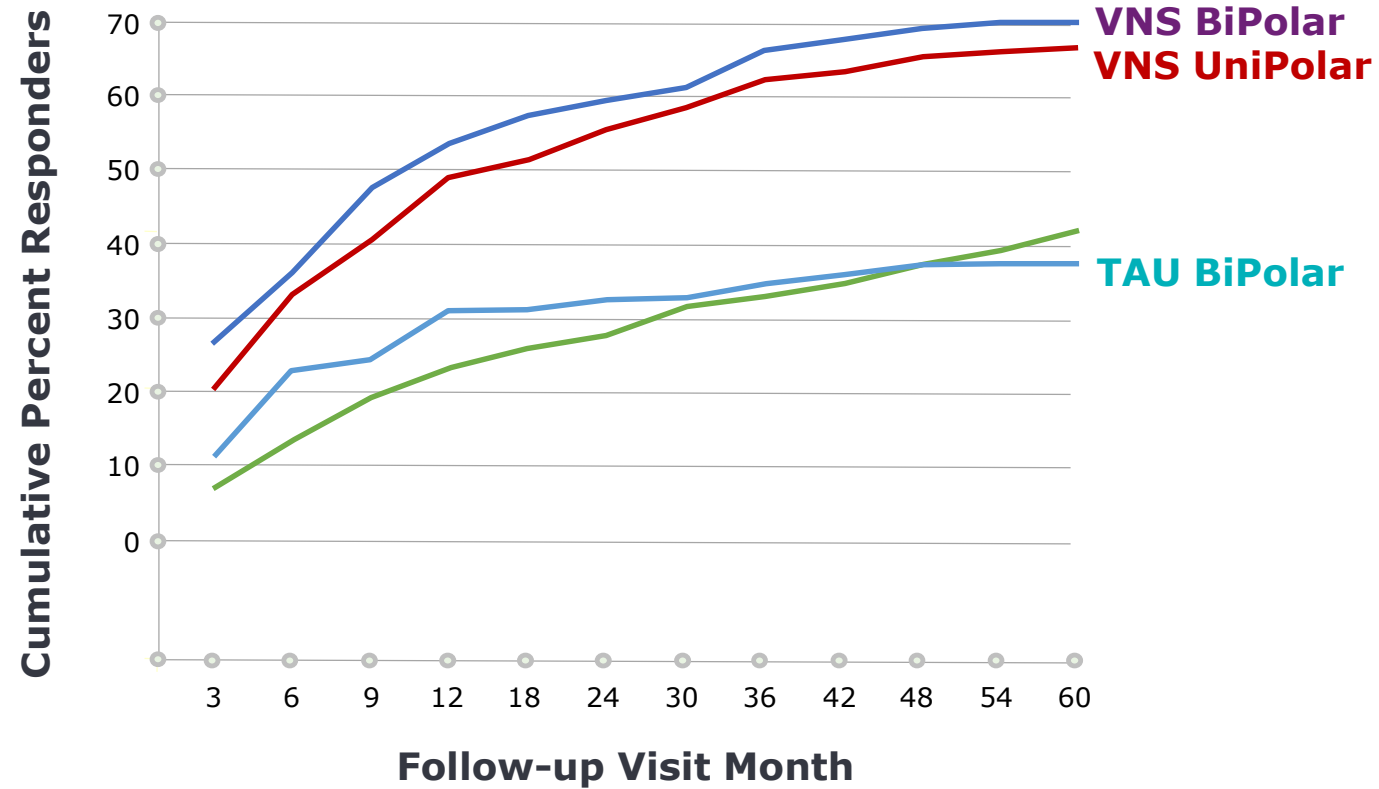
**TABLE 2. Analysis of Suicidality and Mortality Among Patients With Treatment-Resistant Depression Receiving Treatment as Usual With or Without Adjunctive Vagus Nerve Stimulation (VNS) (Safety Population)**

Measure	VNS Group (N=494)	Treatment-as-Usual Group (N=301)
Number of deaths during study participation	7	8
Exposure (patient-years)	1,985.08	926.49
All-cause mortality per 1,000 person-years	3.53	8.63
Number of suicides during study participation	2	2
Suicides per 1,000 person-years	1.01	2.20

The difference was statistically significant for QIDS-SR item 12 (odds ratio=2.11, 95%CI=1.28, 3.48; p=0.035) and the investigator-completed suicidality assessment (odds ratio=2.04, 95% CI=1.08, 3.86; p=0.029), but not for MADRS item 10 (odds ratio=1.67, 95% CI=0.98, 2.83; p=0.058).



## D-23 : MADRS – Response by Bipolar vs. Unipolar



## VNS בארץ

- בשיבא השתלנו 4 קוצבים השנה ועוד שני מועמדים ממתינים לתור.
- באיכילוב/ לב השרון 5 נוספים.
- יוגש השנה לאישור ועדת סל התרופות.

# אינדיקציות לטיפול



דיכאון מאוד קשה לטיפול- מספר רב (>4) של קוי טיפול



לאחר טיפול ב-ECT או שלא ניתן לתת את הטיפול.



מצב בריאותי שמאפשר ניתוח



# יתרונות

תקוה.



ירידה באובדנות.



טיפול ששואף לפתרון של קבע.



פוטנציאל של ירידה בתרופות וירידה בצורך לביצוע טיפולי ECT.



דיכאון דו קוטבי.



דיכאון אינה (רק) מחלת נפש- אלא עם בסיס ביולוגי שניתן לטפל בו באמצעות ניתוח



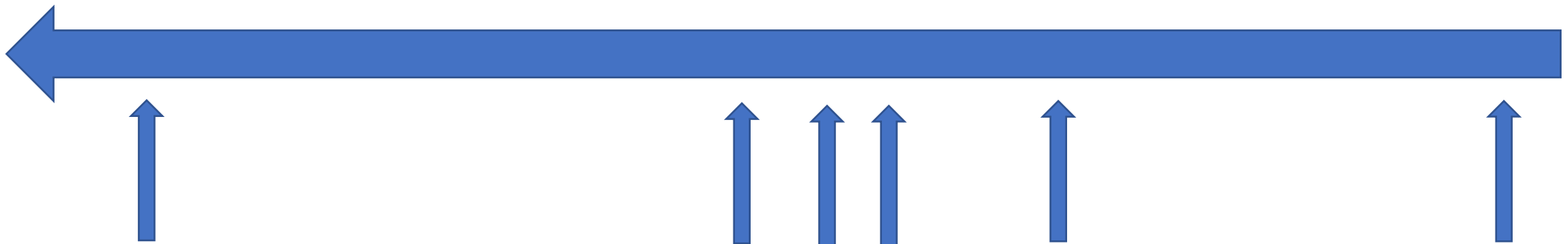
# מהלך הטיפול

ניתוח ואשפוז  
בנוירוכירורגיה

עליה זהירה בעוצמות  
הקיצוב כל שבועיים

הפעלת הקוצב

מפגש קיצוב כל 3 חודשים



# תופעות לוואי VNS

- תופעות לוואי של הניתוח- זיהום, דימום.
- תופעות לוואי של הקיצוב- גירוי של עצב המעצבב את מיתרי הקול:
  - שיתוק (חלקי וזמני) של מיתר קול בצד שמאל.
  - צרידות
  - שיעול ואף תחושת חנק.
- תופעת לוואי זו הינה חולפת ותלויה בעוצמות הקיצוב.



# טיפול בדיכאון- האלגוריתם המלא

דיכאון קשה לטיפול  
דיכאון עמיד

קו 5

קו 4

קו 3

קו שני

קו ראשון



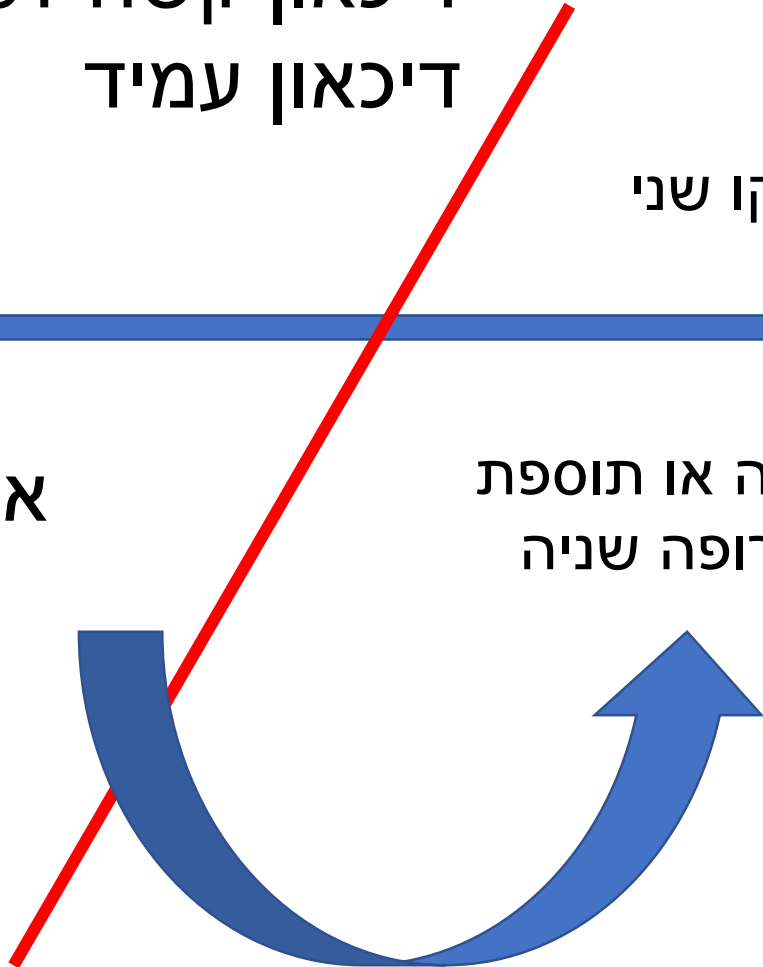
VNS

ECT

אסקטמין

החלפה או תוספת של תרופה שניה

SSRI



## לסיכום-

- דיכאון לא (רק) מחלת נפש.
- הצגתי כאן מגוון כלים טיפוליים, חלקם מאוד חדשניים ופורצי דרך, מחומר פסיכדלי, דרך "מכות חשמל" ועד לניתוח שמתקן דיכאון.
- ניסיתי כאן להציע קרן אור של תקווה למקומות שיכולים להיות אפלים ביותר



Let the Sun-shine in