

Nervenarzt

<https://doi.org/10.1007/s00115-021-01221-x>

Angenommen: 5. Oktober 2021

© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2021



# Ketamin und andere N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Modulatoren zur Behandlung der Depression

Stefan Vestring<sup>1,2</sup> · Katharina Domschke<sup>1,3</sup> · Claus Normann<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland<sup>2</sup> Berta-Ottenstein Programm für Clinician Scientists, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland<sup>3</sup> Center for Basics in Neuromodulation, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Freiburg, Deutschland

## In diesem Beitrag

- Esketamin (Spravato®)
- R-Ketamin/Hydroxynorketamin
- Memantin und andere NMDAR-Antagonisten
- Modulation der Glyzinbindungsstelle am NMDAR
- Schlussfolgerung

## Zusammenfassung

Seit den ersten erfolgreichen Ketaminbehandlungen therapieresistenter depressiver Patienten werden schnell wirksame Antidepressiva intensiv beforscht. Der zugrunde liegende Wirkmechanismus der Beeinflussung des glutamatergen Systems, vorwiegend durch eine Modulation von N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren (NMDAR), stellt einen vollkommen neuen und vielversprechenden medikamentösen Ansatz in der Behandlung affektiver Störungen dar. In diesem sehr dynamischen Feld wurde bisher lediglich Spravato® (Esketamin) zugelassen; multiple weitere Substanzen befinden sich jedoch in der Entwicklung und Erprobung. In diesem Artikel soll ein narrativer kritischer Überblick über die wichtigsten Substanzen, Zielstrukturen und Entwicklungsfortschritte von NMDAR-Modulatoren gegeben werden.

## Schlüsselwörter

Therapieresistenz · Schnell wirksame Antidepressiva · Zielstrukturen · Glutaminerges System · Affektive Störung

Die intravenöse Behandlung schwer depressiver Patienten mit R-/S-Ketamin zeigte als erste medikamentöse Therapieoption eine rasche Reduktion depressiver Symptome. Aufbauend auf diesen initialen Erfolgen wurden multiple Substanzen entwickelt, die, wie R-/S-Ketamin, den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR) auf verschiedene Art und Weise modulieren und es entstand eine neue Medikamentengruppe, die der schnell wirkenden Antidepressiva („rapid acting antidepressants“, RAADs). Eine Reihe vielversprechender Substanzen befindet sich aktuell in der Entwicklung und S-Ketamin (Spravato®) wurde bereits zugelassen.

## Hintergrund

Die in den 1960er-Jahren entwickelte Monoaminhypothese der Depression [28] postuliert ein chemisches Ungleichge-

wicht von Neurotransmittern im Zentralnervensystem (ZNS) und führte zur Entwicklung multipler, vorwiegend serotonerg wirkender Antidepressiva. Erstmals stand der Psychiatrie hierdurch eine wirksame medikamentöse Therapie der Depression zur Verfügung. Nach den anfänglich großen Fortschritten zeigte sich jedoch im Laufe der Zeit, dass trotz intensiver Forschungsbemühungen kaum wesentliche Verbesserungen durch weitere Medikamentenentwicklungen erzielt werden konnten. Medikamentöse Neuentwicklungen beruhten größtenteils auf den identischen Hypothesen zum Wirkmechanismus und zeichneten sich eher durch eine bessere Verträglichkeit als durch eine höhere Effektivität aus.

Ein Ausweg aus diesem, zuletzt auch als „Innovationskrise der Psychopharmakologie“ bezeichneten Zustand könnte sich durch neuere Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung abzeichnen. Dort



QR-Code scannen &amp; Beitrag online lesen

zeigte sich, dass es im Rahmen affektiver Störungen zu einer Beeinträchtigung der anforderungsbedingten Anpassungsfähigkeit des Gehirns und der Informationsverarbeitung kommt. Diese auch als „synaptische Plastizität“ bezeichnete Signalverarbeitung stellt die Grundlage für Lernen und Gedächtnis dar und beruht im Wesentlichen auf einer intakten glutamatergen Signalverarbeitung. Sie ist bei Depressiven eingeschränkt und bei erfolgreich behandelten Patienten wieder hergestellt [6]. Eine ganz wesentliche Rolle spielen hierbei ionotrope Glutamatrezeptoren, allen voran der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor (NMDAR). Auch auf Grundlage dieser Erkenntnisse wurde der NMDAR-Blocker R-/S-Ketamin seit Anfang der 2000er-Jahre erstmals in der Behandlung der Depression eingesetzt [2, 30]. Innerhalb weniger Stunden führt Ketamin zu einer Besserung der depressiven Symptomatik und gilt nun als erstes Medikament einer neuen Medikamentenklasse, den sog. schnell wirksamen Antidepressiva („rapid acting antidepressants“, RAAD; [24]).

### R-/S-Ketamin

Der amerikanische Chemiker Calvin Stevens synthetisierte 1962 erstmals R-/S-Ketamin. Das Razemat besteht zu gleichen Teilen aus den Enantiomeren R- und S-Ketamin. Im Vergleich zu anderen Narkotika wies die neu entwickelte Substanz eine kreislaufstabilisierende Wirkung auf und führte zu einer „dissoziativen Anästhesie“, d. h. sie wirkt analgetisch und narkotisch bei erhaltenen Schutzreflexen. Nach einem ersten großflächigen Einsatz in den 1970er-Jahren im Vietnamkrieg setzte sich R-/S-Ketamin weltweit in der Notfallmedizin durch.

### » Die antidepressive Wirkung von R-/S-Ketamin beginnt im Durchschnitt nach 40 min

Aufbauend auf Erkenntnissen der Grundlagenforschung und durch Hinweise aus der klinischen Anwendung in der Anästhesie setzten Bermann und Zarate in den Jahren 2000 und 2006 erstmals R-/S-Ketamin zur Behandlung therapieresistenter depressiver Patienten ein. Eine einmalige subanäs-

thetische R-/S-Ketamin-Infusion zeigte dabei eine schnelle, innerhalb von Stunden einsetzende signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik und auch von Suizidalität [2, 30]. Multiple größere klinische Studien konnten diese Effekte replizieren [19], ebenfalls zeigen Metanalysen eine klare Überlegenheit von R-/S-Ketamin gegenüber Placebo. Patienten, die mit R-/S-Ketamin behandelt wurden, zeigten eine höhere Remissionsrate (Odds Ratio [OR] 7,06, „number needed to treat“ [NNT]=5) nach 24 h, nach 3 Tagen (OR 3,86, NNT=6) sowie nach 7 Tagen (OR 4,00, NNT=4). Die antidepressive Wirkung beginnt im Durchschnitt nach 40 min [22, 24]. R-/S-Ketamin verliert seine Überlegenheit gegenüber Placebo erst nach 10 bis 12 Tagen [22]. Im weiteren Verlauf der Entwicklung von Ketamin wurde die Einmalgabe durch eine mehrfach wöchentliche Anwendung bis zur Remission der depressiven Episode und eine darauf folgende Erhaltungstherapie, äquivalent zum Vorgehen bei der Elektrokonvulsionstherapie, abgelöst.

Auch depressive Episoden im Rahmen bipolarer Störungen sprechen gut auf die R-/S-Ketamin-Gabe an, wobei unipolar depressiv Erkrankte stärker von der Behandlung profitierten als bipolar Erkrankte (Standardisierte Mittelwertdifferenz: 1,07 vs. 0,68; [8, 24]). Für weitere Erkrankungen, wie die posttraumatische Belastungsstörung (PTBS; [9]) und Zwangserkrankungen [26], gibt es erste klinische Hinweise auf eine Wirksamkeit von R-/S-Ketamin. Es besteht keine Zulassung zur Behandlung der genannten psychiatrischen Störungen und diese ist, auch aufgrund der fehlenden Patentierbarkeit, in absehbarer Zukunft nicht zu erwarten. Als Off-label-Therapie wird R-/S-Ketamin nach unserer Einschätzung aber in vielen Kliniken und auch vereinzelt in Praxen angewendet.

### Esketamin (Spravato®)

Im März 2019 erteilte die amerikanische Zulassungsbehörde (Food and Drug Administration, FDA) dem Medikament Spravato® (Esketamin) die Zulassung zur Behandlung therapieresistenter depressiver Patienten [14]. Später folgten Zulassungen in der Schweiz und seit kurzem auch in Deutschland für zwei Indikationen: zum einen zur Behandlung schwerer

oder mittelschwerer therapieresistenter depressiver Episoden in Kombination mit einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), zum anderen zur psychiatrischen Notfallbehandlung schwer betroffener depressiver Patienten. Es stehen unterschiedliche Dosierungen (28 mg, 56 mg, 84 mg) je nach Indikation, Alter und Verträglichkeit zur Verfügung. Initial soll zweimal wöchentlich unter Aufsicht medizinischen Fachpersonals behandelt werden. Die Applikation erfolgt als Nasenspray und wird im Verlauf der Therapie in der Frequenz zunehmend reduziert (■ Abb. 1; [15]).

### » Esketamin kann in Deutschland zur Notfallbehandlung eingesetzt werden

Die frühe Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) wurde vor kurzem abgeschlossen [16]. Dabei wurde ein geringer Zusatznutzen in der Kurzzeitbehandlung festgestellt; bis zu einer endgültigen Entscheidung über die Indikation „therapieresistente Depression“ stehen noch Ergebnisse einer derzeit laufenden Studie aus. Der Einsatz von Esketamin ist in Deutschland zur Notfallbehandlung depressiver Episoden in Kliniken möglich, der Umfang der Erstattungsfähigkeit ist jedoch aktuell nicht abschließend geklärt. Eine On-label-Behandlung im ambulanten Rahmen ist derzeit nicht möglich.

Derzeit werden mehrere Studien durchgeführt, die zu einer Erweiterung der Indikation führen sollen; ebenso wird der Einsatz in der Langzeittherapie angestrebt [12].

Nach initial positiver Resonanz auf die Zulassung eines Medikamentes aus einer vollkommen neuen Medikamentengruppe wird durchaus auch Kritik am Einsatz und auch den Zulassungsstudien von Esketamin laut [16, 17, 27]. So wird beispielsweise die in den Zulassungsstudien beschriebene, eher geringe durchschnittliche Reduktion der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) von einigen Klinikern nur als bedingt relevant angesehen [16, 17, 27].

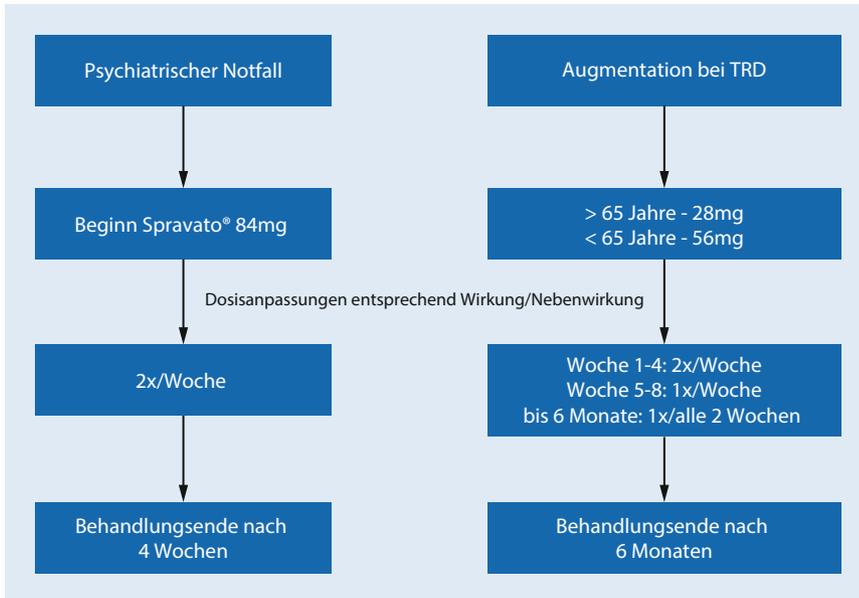


Abb. 1 ▲ Flowchart Spravato® (Esketamin) Behandlungsregime. TRD therapieresistente Depression

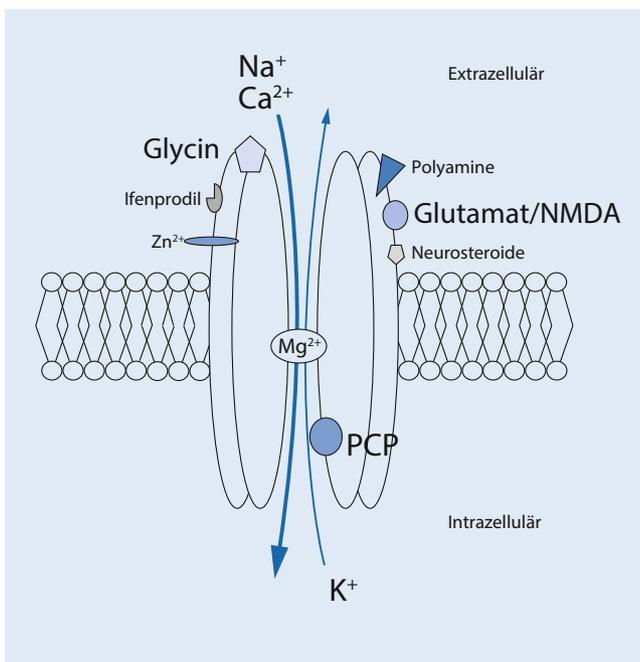


Abb. 2 ◀ Struktur des N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptors mit Bindungsstellen. PCP Phenylcyclohexylpiperidin

In klinischen Studien wurde eine Akutbehandlung der Suizidalität untersucht; ein zweifelsfreier Wirknachweis konnte diesbezüglich jedoch nicht erbracht werden (NCT03965871, NCT03185819, NCT04425473, NCT02782104, NCT03434041, NCT04338321, NCT04476446; [4, 7, 17, 27]). Eine erste Metaanalyse beschreibt zudem, dass die intravenöse R-/S-Ketamin-Behandlung der intranasalen Esketamin-Behandlung überlegen ist [1]. Sowohl für R-/S-Ketamin als auch für Esketamin ist

weiterhin kritisch anzumerken, dass verblindete Studien mit diesen Substanzen nur schwer durchführbar sind [17, 27]. Patienten bemerken dissoziative Symptome, welche nicht gleichwertig durch Placebo oder aktive Kontrollsubstanzen erzielt werden können. Kritisch ist auch der derzeit sehr hohe Preis von Esketamin (8280 € pro 24 × 28 mg Klinikpackung).

## R-Ketamin/Hydroxynorketamin

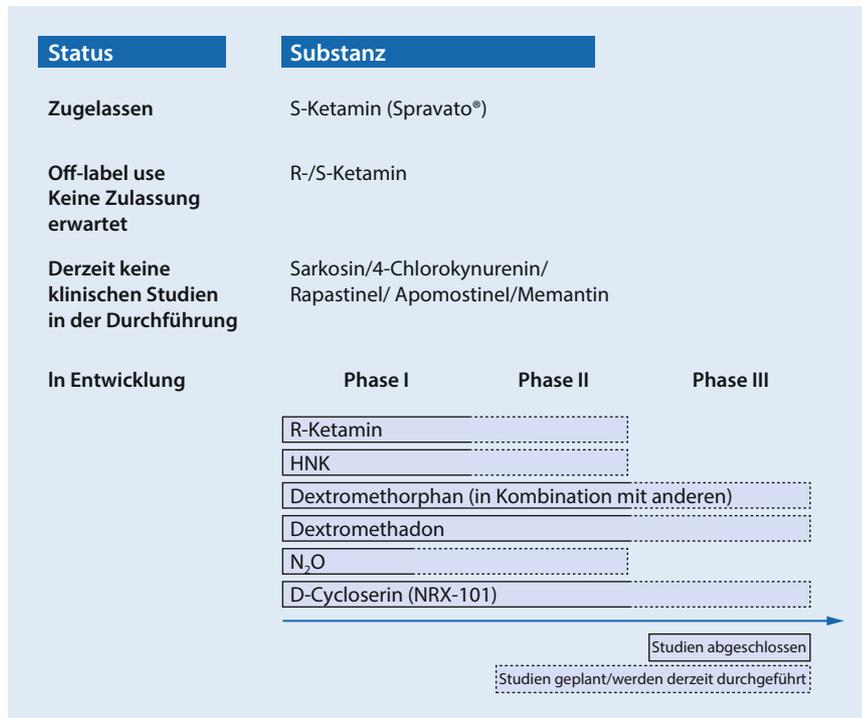
Das rechtsdrehende Enantiomer R-Ketamin (auch „arketamine“) wurde zunächst weniger intensiv erforscht, vermutlich, da es im Vergleich zum linksdrehenden S-Ketamin eine deutlich geringere Affinität zum NMDAR aufweist und schwächere antidepressive Effekte erwartet wurden. Allerdings zeigte sich in mehreren tierexperimentellen Arbeiten [10] und auch in einer klinischen Open-label-Pilotstudie eine stark ausgeprägte antidepressive Wirkung mit einer Reduktion des MADRS um durchschnittlich 20 Punkte [23]. Hierbei handelte es sich jedoch um eine einzelne, kleinere Untersuchung (7 Patienten); größere, randomisierte, placebokontrollierte Studien zur Bestätigung dieses Effektes sind notwendig und befinden sich derzeit in der Durchführung (NCT04108234).

### » Tierexperimentelle Studien zeigen eine gute antidepressive Wirkung von Hydroxynorketamin

Eine viel beachtete tierexperimentelle Untersuchung, die in der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht wurde, beschreibt eine gute antidepressive Wirksamkeit von 2R,6R-Hydroxynorketamin (HNK), einem Metaboliten von R-Ketamin [29]. HNK weist keine relevante Affinität zum NMDAR auf, wodurch keine dissoziativen Nebenwirkungen auftreten, und auch das Missbrauchspotenzial wird als gering eingeschätzt [29]. Die Bindungsstelle von HNK ist bislang unklar. Tierexperimentelle Befunde sprechen für eine direkte Bindung an den Rezeptor des „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF), ein Wachstumsfaktor, der eine wichtige Rolle bei plastischen Vorgängen im Gehirn spielt [5]. Erste Phase-I-Studien mit HNK werden derzeit durchgeführt (NCT03977675), größere Phase-II-Studien sind geplant.

## Memantin und andere NMDAR-Antagonisten

Mit Memantin befindet sich ein weiterer NMDAR-Antagonist in der klinischen Anwendung zur Behandlung der Alzheimer-Demenz. Eine mögliche Wirksamkeit bei affektiven Störungen wurde intensiv un-



**Abb. 3** ▲ Übersicht über die Entwicklungsstadien einzelner N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor-Modulatoren. *HNK* Hydroxynorketamin

tersucht, konnte aber weitestgehend widerlegt werden [21].

Eine Reihe weiterer NMDAR-Antagonisten befinden sich derzeit in unterschiedlichen Stadien der klinischen Testung zur Behandlung von Depressionen. Hier einige Beispiele:

**Dextromethorphan.** Bisher liegen keine positiven Phase-III-Studien für die Monotherapie vor, aber vereinzelte zeigen sich Hinweise auf Effekte beim Einsatz in Kombination mit anderen Substanzen, wie bsw. Quinidin oder Bupropion [12]. Mehrere klinische Studien werden derzeit durchgeführt (NCT02153502, NCT02446132, NCT03393520, NCT02442765, NCT02442778, NCT04226352).

**Dextromethadon.** Dextromethadon, das als S-Enantiomer von Methadon im Gegensatz zu Levomethadon eine stark reduzierte Affinität an Opioidrezeptoren, aber eine antagonistische Wirkung am NMDAR besitzt, zeigt positive Ergebnisse in einer Phase-II-Studie. Eine Phase-III-Studie wird derzeit durchgeführt (NCT04688164; [12]).

**Distickstoffmonoxid (N<sub>2</sub>O).** Mehrere Phase-I- und Phase-II-Studien werden derzeit durchgeführt (NCT03283670, NCT03869736, NCT03932825). Bisher liegen lediglich kleinere positive Pilotstudien vor [12].

### Modulation der Glyzinbindungsstelle am NMDAR

Zusätzliche Möglichkeiten der Beeinflussung des NMDAR ergeben sich aus weiteren Bindungsstellen des Rezeptors. Der NMDAR weist neben der zentralen Phenylcyclohexylpiperidin(PCP)-Bindungsstelle, über die R-/S-Ketamin zu einer Blockade führt, weitere Bindungsstellen für Zink, Glyzin/D-Serin, Ifenprodil, Neurosteroiden und verschiedene Polyamine auf (Abb. 2; [11]). Größere Untersuchungen an Patienten wurden einzig für die Modulation der Glyzinbindungsstelle durchgeführt:

**D-Cycloserin.** D-Cycloserin steigert in vorklinischen Untersuchungen die synaptische Plastizität über eine Aktivierung der Glyzinbindungsstelle, weist klinisch in der Monotherapie aber nur geringe

antidepressive Effekte auf [13]. Eine Kombination mit R-/S-Ketamin zeigte in einer ersten Pilotstudie bei bipolar erkrankten Patienten eine signifikante Reduktion der depressiven Symptomatik, speziell der Suizidalität [20]. Auch die Kombination mit dem Antipsychotikum Lurasidon (NRX-101) scheint in ersten Untersuchungen die Symptomschwere zu reduzieren [18]. Größere Phase-III-Studien untersuchen diese vorläufigen Ergebnisse derzeit in größeren Kollektiven (NCT03396068, NCT03396601, NCT03395392). Zudem wird eine mögliche synergistische Wirksamkeit von D-Cycloserin und repetitiver transkranieller Magnetstimulation (rTMS) untersucht (NCT03937596).

**Rapastinel/Apomostinel.** Beide Substanzen zeigten tierexperimentell und auch in Phase-I- und -II-Studien Erfolg versprechende antidepressive Effekte [12], die jedoch in größeren Studien nicht repliziert werden konnten [12].

**Sarkosin.** In einer Phase-II-Studie zeigte die Sarkosinmonotherapie, verglichen mit einer SSRI-Therapie (Citalopram) eine stärkere Reduktion der depressiven Symptomatik. Aktuell sind keine Studien registriert [12].

**4-Chlorokynurenin.** Eine kürzlich veröffentlichte Phase-II-Studie fand keinen Vorteil der Monotherapie mit 4-Chlorokynurenin gegenüber Placebo in Bezug auf die Reduktion der depressiven Symptomatik. Möglicherweise lag dies an einer zu geringen ZNS-Konzentration der Substanz. Dieser Frage wurde in einer Phase-II-Studie nachgegangen (NCT03078322), wobei bisher keine Ergebnisse berichtet wurden [12].

Groß angelegte Studienprogramme zur Behandlung der schizophrenen Negativsymptomatik mit Glyzinwiederaufnahmehemmern, z. B. Bitopertin, blieben bisher weitgehend erfolglos, wobei sich einige Studien derzeit noch in der Durchführung befinden [3]. Eine Reihe experimenteller Studien beschreibt eine klinisch relevante Augmentation expositionsbasierter Psychotherapieverfahren durch D-Cycloserin u. a. bei Angsterkrankungen [25].

## Schlussfolgerung

Die neue Wirkgruppe der schnell wirksamen Antidepressiva besteht zum größten Teil aus Substanzen, die den NMDAR modulieren und hierdurch die glutamaterge Signaltransduktion beeinflussen. Dieser neue Wirkansatz baut auf einem erweiterten Verständnis der Pathophysiologie der Depression auf. Eine Reihe von Substanzen befindet sich derzeit in der klinischen Entwicklung. Bisher ist aus dieser Medikamentengruppe nur Esketamin bei umgrenzten Indikationen zugelassen; es ist jedoch davon auszugehen, dass in Zukunft weitere Präparate folgen werden (zur Übersicht über die aktuellen Entwicklungsstadien einzelner NMDAR-Modulatoren siehe **Abb. 3**).

Die in vielen Kliniken gängige Praxis der intravenösen Off-label-R-/S-Ketamin-Therapie, nach dem Vorbild der initialen Pilotstudien, ist in Metaanalysen gut belegt und stellt einen sinnvoll erscheinenden Ansatz in der Behandlung von therapieresistenten depressiven Patienten dar.

Bisher konnte kein überzeugender Nachweis für Substanzen erbracht werden, die den NMDAR an der Glyzinbindungsstelle beeinflussen; weitere klinische Studien in diesem Bereich werden jedoch noch durchgeführt.

### Fazit für die Praxis

- Die neue Medikamentengruppe der schnell wirksamen Antidepressiva besteht vorwiegend aus Substanzen, die den N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor modulieren, und stellt einen vollkommen neuen Ansatz in der Behandlung affektiver Störungen dar.
- Esketamin (Spravato®) ist die einzige zugelassene Substanz aus dieser Gruppe, wird aber derzeit in der klinischen Praxis noch begrenzt eingesetzt.
- Die Wirksamkeit der intravenösen Behandlung therapieresistenter depressiver Patienten im stationären Setting mit R-/S-Ketamin ist gut belegt und stellt eine sinnvolle Off-label-Therapieoption dar.
- Multiple weitere Substanzen mit teilweise guten initialen Ergebnissen sind in der Entwicklung und Erprobung, ein unmittelbar vor der Zulassung stehendes Medikament gibt es aktuell jedoch nicht.

### Korrespondenzadresse

#### Dr. Stefan Vestring

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Hauptstraße 5, 79104 Freiburg, Deutschland Stefan.Vestring@uniklinik-freiburg.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Vestring gibt an, dass kein Interessenskonflikt besteht. K. Domschke ist Mitglied des Neuroscience Steering Committee, Janssen-Cilag GmbH. C. Normann erhielt Honorare von Janssen-Cilag GmbH für Advisory Boards, Vorträge und klinische Forschung.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

### Literatur

1. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA (2021) Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 278:542–555
2. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 47:351–354
3. Bugarski-Kirola D, Blaettler T, Arango C et al (2017) Bitopertin in negative symptoms of schizophrenia: results from the phase III FlashLyte and DayLyte studies. *Biol Psychiatry* 82:8–16
4. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M et al (2018) Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 175:620–630
5. Casarotto PC, Giryh M, Fred SM et al (2021) Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. *Cell* 184:1299–1313
6. Castrén E, Antila H (2017) Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Mol Psychiatry* 22:1085–1095
7. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A et al (2019) Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 76:893–903
8. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE et al (2010) A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Arch Gen Psychiatry* 67:793–802
9. Feder A, Costi S, Rutter SB et al (2021) A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 178:193–202
10. Fukumoto K, Toki H, Iijima M et al (2017) Antidepressant potential of (R)-ketamine in rodent models: comparison with (S)-ketamine. *J Pharmacol Exp Ther* 361:9–16
11. Hansen KB, Yi F, Perszyk RE, Furukawa H et al (2018) Structure, function, and allosteric modulation of NMDA receptors. *J Gen Physiol* 150:1081–1105
12. Henter ID, Park LT, Zarate CA (2021) Novel glutamatergic modulators for the treatment of mood disorders: current status. *CNS Drugs* 35:527–543
13. Heresco-Levy U, Javitt DC, Gelfin Y et al (2006) Controlled trial of D-cycloserine adjuvant therapy for treatment-resistant major depressive disorder. *J Affect Disord* 93:239–243
14. FDA (2019) FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor's office or clinic. <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified>. Zugriffen: 23. Aug. 2021
15. Rote Liste (2021) Spravato® 28 mg Nasenspray, Lösung. [https://www.arzneimitteltherapie.de/\\_Resources/Persistent/59bea9c351233c50859eb2726db807de2701e8c6/210222\\_Fachinformation%20Spravato.pdf](https://www.arzneimitteltherapie.de/_Resources/Persistent/59bea9c351233c50859eb2726db807de2701e8c6/210222_Fachinformation%20Spravato.pdf). Zugriffen: 23. Aug. 2021
16. GBA (2021) Tragende Gründe. [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19\\_AM-RL-XII\\_Esketamin\\_D-659\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7781/2021-08-19_AM-RL-XII_Esketamin_D-659_TrG.pdf). Zugriffen: 23. Aug. 2021
17. Horowitz MA, Moncrieff J (2020) Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *Br J Psychiatry* 27:1–4
18. Cision (2020) NeuroRx: phase 3 drug for suicidal bipolar depression to present at BIO CEO conference. <https://www.prnewswire.com/news-releases/neurorx-phase-3-drug-for-suicidal-bipolar-depression-to-present-at-bio-ceo-conference-301001882.html>. Zugriffen: 23. Aug. 2021
19. Iadarola ND, Niciu MJ, Richards EM et al (2015) Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in the treatment of depression: a perspective review. *Ther Adv Chronic Dis* 6:97–114
20. Kantrowitz JT, Halberstam B, Gangwisch J (2015) Single-dose ketamine followed by daily D-cycloserine in treatment-resistant bipolar depression. *J Clin Psychiatry* 76:737–738
21. Kishi T, Matsunaga S, Iwata N (2017) A meta-analysis of memantine for depression. *J Alzheimers Dis* 57:113–121
22. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K et al (2016) Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med* 46:1459–1472
23. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS et al (2021) Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 271:577–582
24. McGirr A, Berlin MT, Bond DJ et al (2015) A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 45:693–704
25. McGuire JF, Wu MS, Piacentini J et al (2017) A meta-analysis of D-cycloserine in exposure-based treatment: moderators of treatment efficacy, response, and diagnostic remission. *J Clin Psychiatry* 78:196–206
26. Rodriguez CI, Kegeles LS, Levinson A et al (2013) Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. *Neuropsychopharmacology* 38:2475–2483

27. Schatzberg AF (2019) More thoughts on intranasal esketamine: response to Drevets et al. *Am J Psychiatry* 176:858–859
28. Schildkraut JJ (1965) The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509–522
29. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ et al (2016) NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 533:481–486
30. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al (2006) A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 63:856–864

## Ketamine and other N-methyl-D-aspartate receptor modulators in treatment of depression

Since the first successful ketamine application in treatment-resistant depressive patients, the newly developed pharmaceutical class of rapid-acting antidepressants has been intensively investigated. The underlying mechanism of action by influencing the glutamatergic neurotransmission via a modulation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors, represents a completely new and promising interventional strategy in the treatment of affective disorders. In this very dynamic field, Spravato® (esketamine) is so far the only approved drug; however, many other substances are currently in the development and evaluation processes. This narrative review provides a critical overview of the most important substances, target structures and developmental stages of NMDAR modulators.

### Keywords

Treatment resistance · Rapid-acting antidepressants · Target structures · Glutamatergic system · Affective disorders