

## Therapieresistente Depression

# Erweiterung des therapeutischen Arsenal

**Mit den bisher verfügbaren Mitteln kann etwa ein Drittel der Patienten mit Depression nicht ausreichend behandelt werden. Das stellt sowohl für die Betroffenen als auch gesellschaftlich eine hohe Belastung dar. Für diese spezifische Patientengruppe bietet das Esketamin-Nasenspray nun eine neue Option.**

**P**atienten mit einer therapieresistenten Depression (TRD) haben definitionsgemäss mindestens zwei erfolglose antidepressive Erstlinientherapien hinter sich und weisen in der Regel mehr Komorbiditäten, auch somatische, wie Hypertonie, Diabetes und Herzinsuffizienz auf (1). Auch die Hospitalisierungsrate sei doppelt so hoch, so PD Dr. med. Oliver Bosch, Oberarzt an der Psychiatrischen Universitätsklinik Zürich, an einer Pressekonferenz der Janssen-Cilag AG. Hospitalisierungen dauern ein Drittel länger, und die Suizidrate ist um das 7-Fache höher (1). Nach zwei gescheiterten Therapieversuchen kommt klassischerweise eine Dreifachkombination aus einem SSRI/SNRI plus Mirtazapin und Lithium zum Einsatz. Bei Nichtansprechen folgt eine Augmentation mit Antipsychotika oder ein Wechsel auf einen MAO-Hemmer. Die Response rate liege aber nur bei etwa 10 Prozent, berichtete der Experte. Auf eine Elektrokonvulsions-therapie (EKT) sprechen zirka 20 bis 30 Prozent der Patienten mit TRD an, aber die Therapie ist deutlich aufwendiger. Seit 2011 wird bei TRD auch Ketamin eingesetzt, und «obwohl wir es bei Patienten verwendet haben, die in der Regel schon mehr als zwei Substanzen und häufig auch eine EKT erhielten, haben wir Erfolge gesehen», berichtete Bosch.

### Stimulierung der synaptischen Plastizität

Anders als Ketamin kann Esketamin, das S-Enantiomer des razemischen Anästhetikums, nasal appliziert werden. Das ist einfacher in der Anwendung, erlaubt eine niedrigere Dosierung und damit ein optimiertes Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil. Das Esketamin-Nasenspray Spravato® wurde in den USA und Europa be-

reits 2019 und 2020 und nun auch in der Schweiz zugelassen (siehe *Kasten*) (2). Seit 30 Jahren werde damit erstmals auf einen neuen Wirkmechanismus gesetzt, in der Hoffnung, Patienten, die unter monoaminergen Substanzen therapieresistent gewesen seien, eine Alternative anbieten zu können, so Dr. Jens Moreth, Medical Advisor Neuroscience Janssen. Der Glutamat-Rezeptor-Modulator entfalte seine Wirkung über eine Stimulierung der synaptischen Plastizität.

Esketamin-Nasenspray ist anders als klassische Antidepressiva schnell wirksam (3), und hat in Studien ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil gezeigt. Rund 70 Prozent der Probanden sprachen auf die Behandlung an (3). Die Substanz führte bei Patienten, die nach einer initialen Therapie über 4 Monate weiterhin stabil ansprachen, zu einem um 70 Prozent reduzierten

Rezidivrisiko, die mittlere rückfallfreie Zeit lag bei 635 Tagen versus 88 Tagen unter Placebo (4). Im Allgemeinen war die Verträglichkeit gut, die meisten unerwünschten Wirkungen waren transient (2). Das Abhängigkeitspotenzial der Substanz bezifferte Moreth mit unter 1 Promille. Um den mit der Anwendung einhergehenden Risiken vorzubeugen oder sie zu verringern, hat Janssen in Zusammenarbeit mit Swissmedic einen Risikominimierungsplan erarbeitet.

Die Frage, ob es klinische Parameter gibt, die eine Response vorhersagen können, ist Gegenstand aktiver Forschung. Zunächst bleibe nur das Ausprobieren. Das Gute sei, so Bosch, dass man die Antwort sehr schnell wisse.

●  
Mü

Quelle: Therapieresistente Depression – Neue Perspektiven in der Behandlung mit Esketamin Nasenspray (Spravato®). Pressekonferenz der Janssen-Cilag AG, 17. Juni, Zürich.

#### Referenzen:

1. S3 Leitlinie unipolare Depression, <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-005.html>
2. Fachinformation Spravato®, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
3. 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): 428–438.
4. Daly EJ et al: Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2019; 76(9): 893–903.

### Abgabe und Applikation

**Das Esketamin-Nasenspray Spravato® ist in Kombination mit einem oralen Antidepressivum zur Behandlung therapieresistenter Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen ab 18 Jahren zugelassen, die auf mindestens 2 verschiedene Antidepressiva zur Behandlung der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode nicht angesprochen haben (2). Gemäss einem zusammen mit Swissmedic entwickelten Risikominimierungsplan erfolgt die Abgabe ausschliesslich an den behandelnden Arzt, nach dokumentierter Zertifizierung. Die Erstverschreibung muss durch einen Experten erfolgen, die Weiterbehandlung ist, in enger Zusammenarbeit mit dem Psychiater, auch durch den Hausarzt möglich – der oft eher über die notwendige Infrastruktur verfügt als die Psychiater. Denn nach nasaler Applikation des Sprays unter ärztlicher Aufsicht muss der Patient noch mindestens 2 Stunden lang nachbeobachtet werden, dabei müssen notfallmedizinische Massnahmen gewährleistet sein (2). Das Nasenspray ist in Packungen von 28 mg zur Einmalanwendung erhältlich, mit 2 Hüben à 14 mg. Die Aufnahme in die SL-Liste ist beantragt.**