

Esketamin nasal beugt auch Rückfällen vor

Dr. Barbara Kreutzkamp, Hamburg

Esketamin wird klassischerweise als Anästhetikum eingesetzt, hat aber in niedrigerer Dosierung als Nasalspray appliziert auch eine rasch einsetzende antidepressive Wirksamkeit. Das wurde in Kurzzeitstudien dokumentiert. Nun zeigt eine Langzeitstudie, dass das S-Enantiomer von Ketamin therapieresistente Patienten mit einer mäßigen bis schweren Depression auch langfristig stabilisieren kann.

Sprechen Patienten nicht auf zwei oder mehr verschiedene Antidepressiva während einer akuten depressiven Episode an, liegt eine therapieresistente Depression (treatment-resistant depression, TRD) vor. Eine Option für diese Patienten ist Esketamin, gegeben in mehrtägigen Abständen als Nasalspray. In kontrollierten Kurzzeit-Studien ist die Wirksamkeit von nasalem Esketamin dokumentiert, in einer ersten Langzeit-Studie wurde nun die Tauglichkeit in der Rückfallprophylaxe überprüft.

Methodik

Einbezogen in die randomisierte Fortsetzungsstudie waren 297 erwachsene Patienten mit einer mittelschweren bis schweren TRD, die auf mindestens eines und höchstens fünf Antidepressiva nicht ausreichend angesprochen hatten und im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten Studie unter nasalem Esketamin plus einem gängigen Antidepressivum nach 16 Wochen einen Score von 12 oder weniger in der Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (stabile Remission) bzw. eine MADRS-Reduktion um 50 % gegenüber dem Basiswert (stabiles Ansprechen, aber keine Remission) erreicht hatten. Die Esketamin-Dosis wurde individuell je nach Ansprechen auf 56 oder 84 mg pro Woche oder jede zweite Woche eingestellt.

Die Esketamin-Responder mit stabiler Remission (n=176) bzw. stabiler Response (n=121) wurden dann in einer

1:1-Randomisierung zwei Gruppen zugewiesen: Eine Gruppe nahm zusätzlich zu einem gängigen Antidepressivum weiterhin Esketamin-Nasalspray in der ursprünglich applizierten Dosis, in der zweiten Gruppe wurde die Esketamin-Behandlung beendet und auf ein nasal appliziertes Placebo-Spray umgestellt. Die Beobachtungsdauer in der Erhaltungphase dauerte so lange, bis die für die statistische Auswertung benötigte, präspezifizierte Anzahl von Rückfällen eingetreten war – in der Esketamin-Gruppe nach durchschnittlich 18 bis 19 Wochen und in der Placebo-Gruppe nach durchschnittlich zehn Wochen. In einem gewichteten Kombinations-Log-Rank-Test wurden die Zeiten bis zum Rückfall in den beiden Gruppen verglichen.

Ergebnisse

Von den Patienten in stabiler Remission erlebten 26,7 % in der Esketamin-plus-Antidepressivum-Gruppe und 45,3 % in

der Placebo-Antidepressivum-Gruppe einen Rückfall (p=0,003; Number needed to treat [NNT] 6). Von den Patienten mit stabiler Response wurde bei 25,8 % in der Esketamin-Antidepressivum-Gruppe und bei 57,6 % der Patienten in der Placebo-Antidepressivum-Gruppe ein Rückfall registriert (p<0,001; NNT 4). Esketamin plus Antidepressivum reduzierte das Rückfallrisiko im Vergleich zu Placebo plus Antidepressivum bei den Patienten mit einer stabilen Remission signifikant um 51 % (Hazard-Ratio [HR] 0,49; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,29–0,84) und bei den Patienten mit einer stabilen Response um 70 % (HR 0,30; 95%-KI 0,16–0,55).

Die häufigsten Nebenwirkungen bei den Esketamin-Patienten waren eine vorübergehende Dysgeusie, Schwindel, Dissoziation, Somnolenz und Benommenheit (Inzidenz 20,4 bis 27,0 %).

Diskussion und Fazit der Autoren

Bei Patienten mit einer therapieresistenten, mittelschweren bis schweren Depression, die unter einer Behandlung mit einem Antidepressivum plus nasalem Ketamin eine Response bzw. eine Remission erreichten, konnte durch die Fortführung der Esketamin-Therapie ein Rückfall im Vergleich zu Placebo deutlich und klinisch relevant verzögert werden.

Die relativ hohe Rückfallquote bei den auf Placebo umgesetzten Esketamin-Respondern in den ersten Wochen dürfte nur zu einem kleineren Teil auf

Aktuelle CHMP-Empfehlung

Das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur hat im Oktober eine Zulassungsempfehlung für Esketamin-Nasenspray (Einzeldosis 28 mg) ausgesprochen, und zwar zum Einsatz in Kombination mit selektiven Serotonin- oder Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI, SNRI) bei Erwachsenen mit therapieresistenter Depression, die in der aktuellen moderaten oder schweren depressiven Episode nicht auf mindestens zwei Antidepressiva-Therapien angesprochen haben. (Red.)

[<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/spravato> (Zugriff am 22.10.2019)]

Referiert & kommentiert

einen Rebound- bzw. Entzugseffekt zurückzuführen sein, diskutieren die Autoren. In Analysen, unter anderem unter Einbeziehung der individuellen Esketamin-Dosierungsfrequenz, zeigte sich vielmehr, dass die Rückfälle offensichtlich besonders vulnerable Patienten betrafen, die Esketamin zum Responseerhalt in der Erhaltungsphase in der höheren Dosierungsfrequenz (einmal pro Woche) benötigten. Inwieweit die

schwer zu verblindenden Nebenwirkungen wie Sedierung und Dissoziation das Ergebnis beeinflusst haben, lässt sich allerdings schwer abschätzen.

Die Nebenwirkungen wie Benommenheit, Schwindel, Dysgeusie und Dissoziation waren bereits aus den Kurzzeitstudien bekannt, neue Unverträglichkeiten traten in der Langzeitgabe nicht auf. Damit ist ein gutes Nutzen-Risiko-Verhältnis für Esketamin bei diesen sonst

schwer zu behandelnden Patienten auch in der Langzeitperspektive erkennbar, so die Autoren.

Quelle

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; doi:10.1001/jamapsychiatry.

Depressionen bei Patienten mit Epilepsie



Behandlung mit Sertralin oder kognitiver Verhaltenstherapie?

Prof. Dr. med. Hans-Christoph Diener, Essen
Mit einem Kommentar des Autors

In einer randomisierten Studie an 140 erwachsenen Patienten mit Epilepsie und einer komorbiden Depression wurde entweder der Serotonin-Wiederaufnahmehemmer Sertralin oder eine kognitive Verhaltenstherapie eingesetzt. Nach 16 Wochen war es unter beiden Therapien bei der Hälfte der Patienten zu einer signifikanten Besserung der Depression gekommen. Sertralin erhöhte nicht die Anfallsfrequenz.

Die Depression ist eine der häufigsten und wichtigsten Begleiterkrankungen bei Patienten mit einer Epilepsie. In vielen neurologischen Lehrbüchern ist zu lesen, dass eine Behandlung mit Antidepressiva mit dem Risiko einer Zunahme der Anfallsfrequenz assoziiert ist. Eine Warnung vor einer Zunahme epileptischer Anfälle unter der Einnahme selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) findet sich auch in der Zulassung. Dieses Risiko kann aber umgangen werden, wenn eine nichtmedikamentöse Therapie der Depression erfolgt.

Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie (Tab. 1) aus den Vereinigten Staaten handelt es sich um eine randomisierte Studie an 140 erwachsenen Patienten mit einer

Epilepsie und einer gleichzeitig bestehenden Depression. Die Behandlung erfolgte entweder mit Sertralin oder mit einer kognitiven Verhaltenstherapie. Der primäre Endpunkt war eine Remission der Depression gemessen mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Sekundäre Endpunkte umfassten die Lebensqualität (Quality of life in epilepsy inventory-89), Nebenwirkungen der Behandlung, das Beck-Depressionsinventar und das MINI-Modul zum Suizidrisiko. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten betrug 40 Jahre. Bei 90 % der Studienteilnehmer war in der Vorgeschichte keine antidepressive Therapie erfolgt. Bei 55 % der Patienten lagen fokale Anfälle, bei 15 % generalisierte Anfälle vor. Die am häufigsten eingesetzten Antiepileptika waren Lamotrigin, Levetiracetam, Zo-

nisamid, Carbamazepin, Valproinsäure, Topiramid und Phenytoin. Die meisten Patienten erhielten ein oder zwei Antiepileptika. Die Initialdosis von Sertralin betrug 50 mg täglich und konnte bis zu 200 mg am Tag aufdosiert werden. Die Verhaltenstherapie erfolgte in wöchentlichen Sitzungen von einer Stunde Dauer.

Ergebnisse

Bezüglich des primären Endpunkts kam es bei 38 von 72 Patienten in der Sertralin-Gruppe entsprechend 52,8 % und bei 41 von 68 Patienten in der Verhaltenstherapiegruppe (60,3 %) zu einer Remission der Depression. Verglichen mit einer historischen Placebo-Gruppe ist dieser Therapieerfolg deutlich höher: Dort zeigte sich eine Besserungsrate von 34 %. In beiden Therapiegruppen kam

Tab. 1. Studiendesign [nach Gilliam et al. 2019]

Erkrankung	Epilepsie und Depression
Studientyp/ Design	Randomisiert, open Label
Patienten	140
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Sertralin ■ Kognitive Verhaltenstherapie
Primärer Endpunkt	Remission der Depression gemessen mit dem Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
Sponsor	Columbia University
Studienregisternummer	NCT 00026637 (ClinicalTrials.gov)