

Maßnahmen muss in jedem Studienbericht explizit überprüft werden (Analyse des Verzerrungspotenzials).

Die Bedeutung der Erwartungsdisposition wird illustriert durch den Einfluss asymmetrischer Randomisierung. Die Erwartungsdisposition dürfte auch ein Grund für die besondere Entwicklung von Placebo-Effekt und Effektstärke in nordamerikanischen Studien sein. Hier erweist sich der begleitende Artikel von Laughren [5] als ebenso erhellend wie die Publikation von Gopalakrishnan et al. (2020) selbst – und eigentlich erschütternd. Laughren erklärt den in nordamerikanischen Studien dominanten Effekt auf Placebo-Effekt und Effektstärke über die Jahre: Die Schlussfolgerung der FDA, hohe Aufmerksamkeit für Studiendurchführung und Überprüfung von Design-Elementen sei geboten, stelle eine Verharmlosung des Problems dar. Der von der FDA berichtete Befund sei vielmehr alarmierend. Laughren stellt Zusammenhänge mit den finanziellen Anreizen der rekrutierenden

Ärzte schon für die Anzahl rekrutierter Patienten und nicht für die Qualität der Selektion sowie mit der Inzentivierung der Patienten (Zitat: „fraudulent patients ...“) her.

Werden Metaanalysen also grundsätzlich Sensitivitätsanalysen nach der Region, in der die Studien durchgeführt wurden, enthalten müssen, um glaubwürdig sein zu können? Ist die metaanalytisch ermittelte Effektstärke ein geeignetes Maß für einen patientenrelevanten (Zusatz-)Nutzen? Bei welchen anderen Indikationen (zweifelloso bei Antidepressiva) sind solche regionalen Effekte zu gewärtigen?

Quelle

Gopalakrishnan M, et al. The trend of increasing placebo response and decreasing treatment effect in schizophrenia trials continues: an update from the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19r12960.

Literatur

1. Doering BK, et al. Lessons to be learned from placebo arms in psychopharmacology trials. In: Benedetti F, Enck P, Frisaldi E, Schedlowski M

(Hrsg.). *Placebo. Handbook of Experimental Pharmacology*. Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2014: 225.

2. Fritze J. Verordnung von Neuro-Psychopharmaka. *Psychopharmakotherapie* 2021;28:72–5.
3. Furukawa TA, et al. Initial severity of schizophrenia and efficacy of antipsychotics participant-level meta-analysis of 6 placebo-controlled studies. *JAMA Psychiatry* 2015;72:14–21.
4. Khin NA, et al. Exploratory analyses of efficacy data from schizophrenia trials in support of new drug applications submitted to the US Food and Drug Administration. *J Clin Psychiatry* 2012;73:856–64.
5. Laughren TP. A growing crisis in schizophrenia drug development: failing signal detection at North American and other clinical trial sites. *J Clin Psychiatry* 2020;81:19com13110.
6. Leucht S, et al. Sixty years of placebo-controlled antipsychotic drug trials in acute schizophrenia: systematic review, Bayesian meta-analysis, and meta-regression of efficacy predictors. *Am J Psychiatry* 2017;174:927–42.
7. Möller HJ. Das Problem der Heterogenität zwischen in den USA und nicht in den USA durchgeführten Antidepressiva-Studien. *Psychopharmakotherapie* 2014;21:211–8.
8. Schwabe U, Ludwig W-D (Hrsg.). *Arzneiverordnungsreport 2020*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2020.
9. Weimer K, et al. Placebo effects in psychiatry: mediators and moderators. *Lancet Psychiatry* 2015;2:246–57.

Psychiatrische Notfälle im Rahmen einer Major Depression

Zulassungserweiterung für Esketamin-Nasenspray

Simone Reisdorf, Erfurt

Nach einer Zulassungserweiterung steht Esketamin-Nasenspray nun auch als rasch wirkende Notfalltherapie zur Verfügung: Erlaubt ist seit Kurzem der Einsatz „in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen“. Dies ist die zweite Indikation für Esketamin-Nasenspray; schon länger zugelassen ist es als Zusatzbehandlung bei therapieresistenter Depression.

Psycho-**psychiatrische** Notfälle im Rahmen einer Major Depression können sich auf vielfältige Weise manifestieren; in aller Regel bergen sie jedoch ein hohes Risiko für Selbstgefährdung.

Die Wirkung der oralen Antidepressiva setzt im Allgemeinen erst nach mehreren Wochen ein. Die Zeit bis dahin stellt eine therapeutische Herausforderung dar.

Seit Kurzem können Psychiater in solchen Notfallsituationen für den Einsatz im stationären Umfeld das deutlich rascher wirksame Esketamin-Nasenspray (Spravato®) verordnen. Die empfohlene Dosis für Erwachsene unter 65 Jahren beträgt in dieser Indikation in der Induktionsphase (Woche eins bis vier) 84 mg zweimal wöchentlich. Bei mangelnder Verträglichkeit sowie bei älteren Patienten sieht die Fachinformation geringere Dosen vor. In der Erhaltungsphase (ggf. ab Woche fünf) sind die Intervalle zwischen den Behandlungstagen länger. Die Anwendung von Esketamin-Nasenspray bei psychiatrischen Notfällen erfolgt im Rahmen des psychiatrischen Gesamtkonzepts, zusätzlich zur oralen antidepressiven Therapie. Der Patient gibt dabei unter Aufsicht des medizinischen Fachpersonals in jedes Nasenloch einen Sprühstoß des Nasensprays. Beide Sprühstöße zusammen (der Inhalt

des gesamten Applikators) entsprechen einer Dosis von 28 mg Esketamin. Der zweite und gegebenenfalls der dritte Applikator werden nach jeweils fünfminütiger Pause ebenfalls vom Patienten unter Aufsicht des medizinischen Fachpersonals angewendet.

Studienpatienten mit hoher Suizidalität

Wirksamkeit und Sicherheit von Esketamin-Nasenspray in der Notfallsituation wurden in den multizentrischen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien ASPIRE 1 und ASPIRE 2 untersucht [1, 2]. Daran nahmen insgesamt 456 Patienten von 18 bis 64 Jahren in stationärer Betreuung teil.

Die Patienten litten an einer Major Depression mit akutem, hohem Suizidrisiko – eine Population, die sonst meist von Studien ausgeschlossen ist. Der MADRS (Montgomery-Åsberg depression rating scale)-Gesamtscore musste vor der ersten Applikation >28 betragen. Tatsächlich lagen die mittleren MADRS-Werte zu Studienbeginn bei 41,1 (ASPIRE 1) bzw. 39,7 (ASPIRE 2). 60 % bzw. 66 % der Patienten hatten früher bereits mindestens einen Suizidversuch unternommen.

Alle Studienteilnehmer wurden gleichmäßig in die Behandlungsarme mit Esketamin 84 mg vs. Placebo randomisiert, jeweils vor dem Hintergrund einer leitliniengerechten antidepressiven Standardtherapie („treatment as usual“, TAU); zudem wurden sie optimal nicht-medikamentös begleitet.

Primärer Endpunkt: signifikante Verringerung der depressiven Symptome nach 24 Stunden

Der primäre Studienendpunkt war die Änderung des MADRS-Gesamtscores zwischen Tag 1 (vor der Gabe) und Tag 2, zum Zeitpunkt 24 Stunden nach der ersten Gabe. Dieser Wert konnte unter Esketamin-Nasenspray plus Standardtherapie vs. Standardtherapie allein („Placebo“)

■ um 16,4 vs. 12,8 Punkte in ASPIRE 1 und

■ um 15,7 vs. 12,4 Punkte in ASPIRE 2 reduziert werden. Damit war das Esketamin-Nasenspray signifikant wirksamer als Placebo (jeweils $p=0,006$); der primäre Endpunkt wurde in beiden Studien erreicht.

Ein Unterschied zugunsten von Esketamin-Nasenspray im Vergleich zu Placebo war bereits vier Stunden nach der ersten Gabe zu beobachten und zu fast jedem weiteren Zeitpunkt bis Tag 25 nachweisbar. Sowohl nach vier Stunden als auch nach 24 Stunden und nach 25 Tagen waren mehr Patienten in der Esketamin-Gruppe in Remission (MADRS-Gesamtscore ≤ 12) als in der Vergleichsgruppe.

Sekundärer Endpunkt: Suizidalität in beiden Therapie-regimen reduziert

Die Suizidalität, gemessen am CGI-SS-r (Clinical global impression of severity of suicidality, revised version), verminderte sich jeweils in beiden Studienarmen, ohne dass ein signifikanter Unterschied gefunden wurde. Es wird vermutet, dass die optimierte Standardtherapie (medikamentös und nichtmedikamentös) einen hohen Placebo-Effekt erbracht hat, sodass auch die Kontrollgruppe deutlich profitieren konnte. Der sekundäre Endpunkt „Suizidgedanken“ laut MADRS-Item 10 zeigt indes in beiden Studien sowie in der gepoolten Analyse vier Stunden nach der ersten Gabe einen signifikanten Vorteil in der Esketamin-Gruppe vs. Placebo.

Esketamin-Nasenspray in der Regel gut verträglich

Die häufigsten unerwünschten Effekte waren Schwindel, Dissoziation, Übelkeit, Kopfschmerz, Somnolenz, erhöhter Blutdruck und Dysgeusie. Diese waren in der Regel transient und traten vor allem in den ersten Stunden nach der Applikation auf. Die Häufigkeit schwerer unerwünschter Effekte war zwischen den Studienarmen nicht unterschiedlich

(im Placebo-Arm numerisch höher). Innerhalb der doppelblinden Behandlungsphase kam es zu keinem Todesfall. Die Therapiesicherheit in den Studien stimmte mit dem bisher bekannten Sicherheitsprofil von Esketamin überein.

Fazit: rasche, signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion depressiver Symptome

Unter der Behandlung mit Esketamin-Nasenspray fand sich im Vergleich zu Placebo, jeweils vor dem Hintergrund einer antidepressiven Standardbehandlung, eine signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion depressiver Symptome. Schon nach vier Stunden und über die gesamte doppelblinde Behandlungsphase bis Tag 25 wurde in den Verum-Gruppen eine (mindestens) numerische Reduktion der Depressionssymptome im Vergleich zu den Kontrollgruppen beobachtet. Die Verträglichkeit entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil von Esketamin. Die Häufigkeit von Studienabbrüchen wegen unerwünschter Effekte war unter Esketamin-Nasenspray vs. Placebo ähnlich. Damit steht für eine bisher kaum untersuchte und schwer betroffene Patientengruppe eine neue Therapieoption zur Verfügung; diese sollte in ein psychiatrisches Gesamtkonzept eingebettet sein.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. med. Ute Lewitzka, Dresden, Prof. Dr. med. Andreas Reif, Frankfurt/Main; virtuelle SPRAVATO® Launch-Pressekonferenz „Neue Zulassung von Esketamin Nasenspray zur akuten Kurzzeitbehandlung depressiver Symptome bei einem psychiatrischen Notfall – Vorstellung der Daten“, 17. Februar 2021, veranstaltet von Janssen.

Literatur

1. Fu DJ, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double blind randomised study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 2020;81:19m13191.
2. Ionescu DF, et al. Esketamine nasal spray for rapid reduction of depressive symptoms in patients with major depressive disorder who have active suicide ideation with intent: Results of a phase 3, double-blind, randomized study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 2021;24:22–31.