

## Esketamin (SPRAVATO®) in der Behandlung der therapieresistenten Depression

ÖGPP – Österr. Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik

### Epidemiologische Informationen:

Die Depression zählt zu den häufigsten Erkrankungen in der allgemeinmedizinischen und der psychiatrischen Praxis und betrifft weltweit >280 Millionen Menschen<sup>1</sup>. Die Prävalenz der Depression schwankt abhängig davon, welcher Schweregrad der Erkrankung berücksichtigt wird, erheblich. Aus der widersprüchlichen Studienlage kann man eine Monatsprävalenz von ca. 8 % ableiten<sup>2</sup>.

#### Epidemiologischen Zahlen für Österreich:

(1-Monatsprävalenz nach ICD-10)

|                                    |       |
|------------------------------------|-------|
| Einzelne Depressive Episoden       | 3,5 % |
| Rezidivierende Depressive Episoden | 4,4 % |
| Bipolar                            | 0,6 % |
| Andere Affektive Störungen         | 1,4 % |

Esketamin Nasenspray ist als erstes schnell wirkendes Antidepressivum (Rapid Acting AntiDepressant, RAAD) für zwei Indikationen zugelassen<sup>3</sup>:

1. Behandlung erwachsener Patient:innen mit therapieresistenter, mittelgradiger oder schwerer Depression (TRD) in Kombination mit einem selektiven Serotoninwiederaufnahmehemmer (SSRI) oder einem Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer (SNRI).
2. Kurzzeitbehandlung (d. h. Beschränkung auf sog. Induktionsphase) erwachsener Patient:innen mit einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode, die nach ärztlicher Einschätzung einem psychiatrischen Notfall entspricht (Major depressive disorder, psychiatric emergency, MDD-PE), in Kombination mit einem beliebigen Antidepressivum. Die Anwendung in dieser Indikation beschränkt sich ausschließlich auf das stationäre Setting in einer psychiatrischen Abteilung.

Welcher Prozentsatz von Patient:innen mit therapieresistenter Depression kann von einer Therapie mit Spravato® profitieren?

- Im Rahmen von Zulassungsstudien mit einer eng definierten Patient:innenpopulation haben ca. zwei Drittel der Patient:innen von einer Therapie mit Esketamin Nasenspray profitiert<sup>4,5</sup>.

**Im Einklang mit internationalen Guidelines gilt es aus Sicht der ÖGPP für die antidepressive Therapie mit Esketamin-Nasenspray folgende Aspekte zu bedenken<sup>6,7</sup>**

1. Feststellung der Therapieresistenz
2. Einschätzung der Schwere der Erkrankung
3. Responsebeurteilung
4. Behandelnde Zentren und Personen

### 1) FESTSTELLUNG DER THERAPIERESISTENZ

Das Medikament Esketamin-Nasenspray wurde als Behandlungsoption primär für Patient:innen mit therapieresistenter Depression (TRD) entwickelt. Es ist deshalb eine klare Abgrenzung zu einer lediglich inadäquaten Response zu ziehen.

Unter einer **inadäquaten Response** versteht man:

Ein ungenügendes Ansprechen auf eine adäquate antidepressive Therapie.

Eine gängige und von der European Medicines Agency (EMA) in Zulassungsstudien von Esketamin Nasenspray übernommene Definition von **Therapieresistenz** lautet<sup>6</sup>:

Ausbleiben einer Verbesserung der depressiven Symptomatik nach mindestens zwei adäquaten antidepressiven Behandlungszyklen mit zwei unterschiedlichen Antidepressiva (Non-Response).

Unter **Non-Response** versteht man eine ausbleibende Besserung depressiver Symptome unter adäquater Behandlung (Verbesserung der Depressions-Ratings um weniger als 25 %).

In der Regel wird eine Evaluierung des Therapieerfolges 4 Wochen nach Er-

reichung der Zieldosis empfohlen, wobei das Therapieansprechen nach bereits 2 Wochen als Prädiktor zu gelten scheint<sup>8</sup> und somit eine Evaluierung auch nach einem kürzeren Beobachtungszeitraum (zwischen 2–4 Wochen) Sinn machen kann.

Von **Pseudoresistenz**<sup>9</sup> spricht man bei Non-Response durch

- unzureichende Behandlungsdauer,
- unzureichende Tagesdosis,
- unzureichende Plasmakonzentration (ausgelöst durch pharmakokinetische Faktoren wie zum Beispiel Medikamenteninteraktionen oder Besonderheiten in der Verstoffwechselung),
- mangelnde Therapieadhärenz der Patient:innen
- aktuelle erschwerende psychosoziale Belastungsfaktoren.

Eine Bestimmung des **Plasmaspiegels** der Vortherapie (Therapeutisches Drug Monitoring unter Steady-State-Bedingungen, meist 5–7 Tage nach Beginn der Behandlung) kann etwaige pharmakokinetische Ursachen für ein fehlendes Therapieansprechen mit klären. Blut zur Bestimmung der Plasmaspiegel sollte zum Zeitpunkt erwartbarer Talspiegel abgenommen werden, also beispielsweise unmittelbar vor Einnahme der morgendlichen Dosis. Eine Bestimmung der Plasmaspiegel antidepressiver Medikamente kann so die Treffsicherheit (Selektivität) der Diagnose „Therapieresistente Depression“ wesentlich erhöhen.

Intranasales Esketamin in Kombination mit einem Antidepressivum ist die am gründlichsten untersuchte pharmakologische Strategie für die Akut- und Erhaltungstherapie von Erwachsenen mit TRD. Neben dem Nachweis der akuten Wirksamkeit wurden auch die Rückfallprävention, die Verträglichkeit und die Sicherheit bei Personen mit TRD nachgewiesen, wobei Daten zur Erhaltungstherapie über mehr als drei Jahre vorliegen<sup>10</sup>.

## EMPFEHLUNG

- Das Vorliegen einer Therapie-resistenz (Non-Response auf 2 unterschiedliche Antidepressiva-Therapien) muss gesichert sein.
- Zum Ausschluss einer Pseudoresistenz soll eine Messung des Plasmaspiegels der letzten Vormedikation erfolgen.

## 2) EINSCHÄTZUNG DER SCHWERE DER ERKRANKUNG

Laut Fachinformation ist Esketamin Nasenspray in Kombination mit einem SSRI oder SNRI bei Erwachsenen mit therapieresistenter Depression, die in der aktuellen mittelgradigen bis schweren depressiven Episode auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen haben, zugelassen

Die Diagnose einer depressiven Erkrankung erfolgt nach den diagnostischen Kriterien des **ICD-10**:

**F33.1:** Rezidivierende depressive Störung gegenwärtig mittelgradige Episode

**F33.2:** Rezidivierende depressive Störung gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome

Eine Depression mit psychotischer Symptomatik (F33.3, F31.5) oder eine bipolare Depression (F31.3, F31.4) sind kein Ausschlusskriterium, aber laut Fachinformation sollten die Patient:innen mit

- aktueller oder anamnestisch bekannter Psychose,
- aktueller oder anamnestisch bekannter Manie oder bipolarer Störung

vor der Verordnung von Spravato® sorgfältig untersucht und die Behandlung nur dann eingeleitet werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. In den Zulassungsstudien waren diese Patient:innen ausgeschlossen.

Zur genaueren Bestimmung der Schwere einer Depression haben sich folgende Skalen bewährt:

- die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS)
- die Hamilton-Depressionsskala (HAMD)

- Clinical Global Impression Scale (CGI-S)

Vor der Anwendung von Esketamin-Nasenspray (Spravato®) und zur Graduierung der Schwere der Erkrankung zu Therapiebeginn soll die MADRS-Skala<sup>11</sup> angewendet werden, weil sie

- insgesamt umfassender ist,
- Aspekte des Suizidalitätsrisikos beinhaltet,
- durch ihre Verwendung in den Zulassungsstudien für Esketamin-Nasenspray validiert ist.

### Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS)

10 Fragen, 7-stufige Skala (0 bis 6), Maximalwert 60

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Sichtbare Traurigkeit         | 0 bis 6 |
| Mitgeteilte Traurigkeit       | 0 bis 6 |
| Innere Anspannung             | 0 bis 6 |
| Reduzierter Schlaf            | 0 bis 6 |
| Reduzierter Appetit           | 0 bis 6 |
| Konzentrationsschwierigkeiten | 0 bis 6 |
| Antriebsmangel                | 0 bis 6 |
| Gefühl der Gefühllosigkeit    | 0 bis 6 |
| Pessimistische Gedanken       | 0 bis 6 |
| Suizidgedanken                | 0 bis 6 |

Der Maximal-Score in der MADRS-Skala beträgt 60 Punkte.

**Mittelschwere Depression:** MADRS > 19 Punkte.

**Schwere Depression:** MADRS > 34 Punkte.

## EMPFEHLUNG

- Esketamin (Spravato®) ist indiziert bei mittelschwerer und schwerer therapieresistenter Depression.
- Die Diagnose erfolgt derzeit nach ICD 10.
- Die klinische Einschätzung und der Schweregrad der Erkrankung erfolgt vor Therapiebeginn nach der MADRS-Skala und sollte in der Krankengeschichte dokumentiert sein.
- Nach dem Ende der 4-wöchigen Induktionsphase wird eine Überprüfung des Ansprechens mittels MADRS empfohlen, um das Therapieende oder die Überleitung in die Erhaltungstherapie besser reflektieren zu können.

## 3) RESPONSEBEURTEILUNG IN DER KLINIK

Die MADRS-Skala<sup>11</sup> (Fremdrating, „clinician-rated“) ermöglicht eine aus-

sagekräftige und in der Praxis gut handhabbare Einschätzung des Therapiefortschritts. Ziel ist es eine stabile Response (Reduktion der Symptomausprägung im Gesamtscore von  $\geq 50\%$ ) oder eine vollständige Remission zu erreichen. Laut Fachinformation soll am Ende der 4-wöchigen Induktionsphase (insgesamt 8 Behandlungen) der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsverlauf zu entscheiden. Bei Patient:innen, die nach 4 Wochen weniger als 25 % Verbesserung der depressiven Symptomatik zeigen, sollte die Therapie mit Esketamin Nasenspray beendet werden. Eine partielle Response ( $> 25\%$ , aber unter 50 % Symptomverbesserung) kann im Einzelfall einen erheblichen Patient:innennutzen darstellen. Deshalb kann eine Weiterbehandlung bis zum Erreichen einer vollständigen Response oder einer Remission sinnvoll sein. Der weitere Behandlungsbedarf in der Erhaltungstherapie soll in regelmäßigen Abständen überprüft werden.

Darüber hinaus ist eine Beurteilung des Therapieansprechens in der Erhaltungstherapie auch mit anderen Skalen (subjektiv/Selbstrating: Beck's Depression Inventory, BDI, Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9; Fremdrating: Global Impression Scale, CGI, Quick inventory of depressive symptomatology, QIDS (auch Format für Selbstrating existent), Hamilton-Depressionsskala, HAMD) möglich. Eine Reduktion der CGI-S (Severity) Skala um  $\geq 2$  Punkte gemessen an der Baseline bzw. ein Cut-off Score von  $\leq 3$  korrelierte in Studien mit der  $\geq 50\%$  Symptomreduktion im MADRS<sup>12</sup>.

## EMPFEHLUNG

- Am Ende der Induktionsphase (4 Wochen) soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.
- Zur Beurteilung des Behandlungserfolges nach der Induktionsphase soll der MADRS-Score verwendet werden.
- Ist die Verbesserung der depressiven Symptomatik nach 4 Wochen geringer als 25 % so sollte die Therapie mit Esketamin Nasenspray beendet werden.

## 4) BEHANDELNDE ZENTREN UND PERSONEN

Bedingung für den Einsatz von Spravato® sind eine entsprechende Kenntnis und die Anwendung der besonderen Sicherheitsanforderungen seitens der behandelnden Ärzt:innen laut Fachinformation. Jene, die Spravato® verschreiben, müssen sicherstellen, dass die entsprechenden Informationen auch den Patient:innen bekannt sind.

Bedingung für die Anwendung von Spravato® ist gemäß Richtlinie des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) die schriftliche Bestätigung über den Erhalt von Schulungsmaterial zu Spravato® durch die verschreibenden Ärzt:innen bzw. Leiter:innen der Krankenhausabteilungen. Ohne Vorliegen dieser Bestätigung kann gemäß Richtlinien der BASG Spravato® nicht angewendet werden.

Um die erforderlichen Kompetenzen für die behandelnden Fachärzt:innen zu definieren, ist die Einteilung in

1. Einstellungsphase (= Induktionsphase, laut Fachinformation)
2. Erhaltungstherapie (= Erhaltungsphase, laut Fachinformation)

sinnvoll.

### EINSTELLUNGSPHASE

- ▶ Die Einstellungsphase soll vorerst auf **Fachabteilungen für Psychiatrie** erfolgen. Im Rahmen einer späteren Evaluierung soll überprüft werden, inwieweit speziell fortgebildete niedergelassene Psychiater:innen in die Durchführung der Induktionsphase eingebunden werden.
- ▶ Psychiater:innen können auf anderen als psychiatrischen Abteilungen (d. h. im Konsiliardienst oder als Belegarzt) die Einstellungstherapie nicht mit den Gesundheitskassen verrechnen.
- ▶ Ob die Einstellung in den geeigneten Zentren **stationär, tagesklinisch oder ambulant** erfolgt, bleibt den Zentren selbst überlassen.

### ERHALTUNGSTHERAPIE

- ▶ Die Erhaltungstherapie soll dem Grundsatz „**ambulant vor stationär**“ folgend nach Möglichkeit von

entsprechend geschulten niedergelassene Fachärzt:innen für Psychiatrie durchgeführt werden. In psychiatrischen Fachabteilungen sollte eine Erhaltungstherapie nur im Ausnahmefall durchgeführt werden. Nach einer nützlichen und verträglichen Einstellungsphase mit Spravato® gibt es kaum eine medizinische Indikation für eine Spravato® Erhaltungstherapie in einem Krankenhaus.

### EMPFEHLUNG

- ▶ Die Einstellung auf Esketamin (Spravato®) soll vorerst nur auf psychiatrischen Fachabteilungen mit ausreichend Erfahrung in der Behandlung mittelschwerer und schwerer therapieresistenter Depression (TRD) erfolgen.
- ▶ Die Entscheidung darüber, ob die Behandlung stationär, tagesklinisch oder ambulant erfolgt, bleibt den jeweiligen psychiatrischen Zentren überlassen.
- ▶ Eine Einstellung auf Esketamin (Spravato®) durch psychiatrische Konsiliarärzt:innen oder Belegärzt:innen ist nicht vorgesehen.
- ▶ Die Erhaltungstherapie soll wohnortnahe und von entsprechend geschulten niedergelassenen Psychiater:innen durchgeführt werden.

### ZUSAMMENFASSUNG

- ▶ Esketamin Nasenspray (Spravato®) ist eine neue Therapieoption für die Behandlung mittelschwerer bis schwerer therapieresistenter depressiver Episoden.
- ▶ Im Rahmen von Zulassungsstudien mit einer eng definierten Patientenpopulation haben ca. zwei Drittel der Patient:innen von einer Therapie mit Esketamin Nasenspray profitiert.
- ▶ Zum Ausschluss einer Pseudoresistenz soll eine Messung des Plasmaspiegels der letzten Vormedikation erfolgen.
- ▶ Das Vorliegen einer Therapieresistenz (Non-Response auf 2 unterschiedliche antidepressive Therapien) muss gesichert sein.
- ▶ Es sollte überprüft werden, ob eine Kombination- oder Augmentationstherapie noch erfolgversprechend sein könnten.
- ▶ Zur Unterstreichung der Therapieresistenz empfiehlt die ÖGPP den Einsatz von Esketamin Nasenspray bei unzureichendem Ansprechen auf zumindest 3 adäquate Therapieversuche in ausreichender Dosierung und Dauer gemäß Leitlinien.
- ▶ Diagnose und Einteilung der Schwere der

Depression erfolgen derzeit nach ICD-10 (Umsetzung der ICD-11 ist noch ausständig).

- ▶ Zur klinischen Einschätzung und zusätzlichen Dokumentation der Schwere der Erkrankung zu Therapiebeginn und zur Responsebeurteilung soll der MADRS verwendet werden
  - Am Ende der Induktionsphase (4 Wochen) soll der therapeutische Nutzen beurteilt werden, um über den weiteren Behandlungsbedarf zu entscheiden.
  - Ist die Verbesserung der depressiven Symptomatik nach 4 Wochen geringer als 25 % sollte die Therapie mit Esketamin Nasenspray beendet werden.
  - Auch am Ende der gesamten Spravato® Therapie soll die Beurteilung erfolgen (auch nach allfälliger Erhaltungstherapie).
- ▶ Die Einstellungsphase soll vorerst nur auf psychiatrischen Fachabteilungen erfolgen.
- ▶ Die Entscheidung, ob die Behandlung stationär, tagesklinisch oder ambulant erfolgt, bleibt den Zentren überlassen.
- ▶ Die Erhaltungstherapie soll nach Möglichkeit von entsprechend geschulten niedergelassene Fachärzt:innen für Psychiatrie durchgeführt werden.
- ▶ Für die Verlaufskontrollen in der Erhaltungstherapie empfiehlt sich die Anwendung einer psychometrischen Skala wie beispielsweise die Montgomery-Åsberg-Depressionsskala (MADRS), HAMD, BDI oder der CGI-S.
- ▶ Eine Einstellung auf Esketamin (Spravato®) durch psychiatrische Konsiliarärzt:innen oder Belegärzt:innen ist nicht vorgesehen.
- ▶ Allgemeinmediziner:innen steht Spravato® nicht zur Verfügung.

### Indikation psychiatrischer Notfall (MDD-PE)

Spravato, in Kombination mit einer oralen antidepressiven Therapie, wird angewendet bei erwachsenen Patient:innen mit einer mittelgradigen bis schweren Episode einer Major Depression als akute Kurzzeitbehandlung (Orientierung an der 4-wöchigen Einstellungsphase) zur schnellen Reduktion depressiver Symptome, die nach ärztlichem Ermessen einem psychiatrischen Notfall entsprechen.

Die Anwendung von Esketamin-Nasenspray in dieser Indikation und im Besonderen bei suizidaler Einengung findet ausschließlich in der Klinik statt.

Die Feststellung eines psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer mittelgradigen bis schweren depressiven Episode (MDD-PE) erfolgt nach ärztlichem Er-

messen, wobei keine allgemein gültige Definition existiert. Psychiatrische Notfälle sind stets mit Störungen von Bewusstsein, Antrieb, Psychomotorik oder Stimmung vergesellschaftet, wobei wichtige Leitsymptome unter anderem ein Selbstfürsorgedefizit, die Impulskontrollstörung und autoaggressive bzw. suizidale Ideationen oder Handlungen mit vorhandener oder drohender Selbst- und/oder Fremdgefährdung darstellen<sup>13</sup>.

Dieses Positionspapier soll in Abständen evaluiert und gegebenenfalls ergänzt werden.

## Referenzen

1. WHO. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (letzter Zugriff 21.08.2023)
2. Nowotny, Monika; Kern, Daniela; Breyer, Elisabeth; Bengough, Theresa; Griebler, Robert (Hg.): Depressionsbericht Österreich. Eine interdisziplinäre und multiperspektivische Bestandsaufnahme. Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz. Wien, 2019.
3. Aktuelle Fachinformation Spravato®.
4. Daly, E. J. et al. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 75, 139–148 (2018).
5. Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). 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. *The American journal of psychiatry*, 176(6), 428–438.
6. Kasper et al. Therapieresistente Depression: Diagnose und Behandlung, Konsensus-Statement. Sonderheft JATROS Neurologie & Psychiatrie, März 2021.
7. Kasper, S., Cubala, W. J., Fagiolini, A., Ramos-Quiroga, J. A., Souery, D., & Young, A. H. (2021). Practical recommendations for the management of treatment-resistant depression with esketamine nasal spray therapy: Basic science, evidence-based knowledge and expert guidance. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 22(6), 468–482.
8. Szegedi A, Jansen WT, van Willigenburg AP, van der Meulen E, Stassen HH, Thase ME. Early improvement in the first 2 weeks as a predictor of treatment outcome in patients with major depressive disorder: a meta-analysis including 6562 patients. *J Clin Psychiatry*. 2009;70(3):344-353.
9. Malhi G, Bell E: Make News: Treatment-Resistant Depression - an irreversible problem in need of a reversible solution? *Aust N Z J Psychiatry* 2020; 54: 111.
10. McIntyre, R.S., *World Psychiatry* 2023; 22:394–412.
11. Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, 134, 382–389.
12. Morrens, J., Mathews, M., Popova, V., Borentain, S., Rive, B., Gonzalez Martin Moro, B., Jamieson, C., & Zhang, Q. (2022). Use of Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S) to Assess Response to Antidepressant Treatment in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 18, 1127–1132.
13. Pajonk, F.-G., & Messer, T. (2009). Psychiatrische Notfälle. *Psychiatrie Und Psychotherapie Up2date*, 3(04), 257–276.