

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.

Psychoiatrische 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. Tatsäch-

lich 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 nichtmedikamentös 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.

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Sekundärer Endpunkt: Suizidalität in beiden Therapieregimen 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 Therapie-sicherheit 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 un-

erwünschter 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.

Chronische myeloische Leukämie

Neue Daten zur kardiovaskulären Sicherheit von Ponatinib

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Ponatinib ist in Therapiesituationen wirksam, bei denen alle anderen Tyrosinkinaseinhibitoren versagen. In der PACE-Studie traten jedoch bei 30 % der Patienten kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf. Daher raten Experten, die Ponatinib-Dosis in bestimmten Situationen zu reduzieren. Unter welchen Bedingungen dies sinnvoll ist, belegte nun die OPTIC-Studie mit Evidenz. Die Daten der Studie wurden auf einer Pressekonferenz im Februar 2021 vorgestellt.

Für die Erstlinientherapie in der chronischen Phase der chronischen myeloischen Leukämie (CML) stehen vier Kinaseinhibitoren zur Verfügung: Imatinib, Nilo-

tinib, Dasatinib und Bosutinib (Abb. 1). Nach einem Therapieversagen ist Ponatinib (Iclusig®) eine zusätzliche Option in der Zweitlinientherapie.

Patienten, bei denen die Erkrankung mit Kinaseinhibitoren nicht kontrolliert werden kann, müssen die Behandler unbedingt frühzeitig identifizieren, da die Überlebenschancen nach einer allogenen Stammzelltransplantation im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung abnimmt. Sollte das Ansprechen auf die Therapie in der akzelerierten Phase nicht optimal sein, muss zum Beispiel bereits eine Stammzelltransplantation in Betracht gezogen werden. Andere Gründe wären das Therapieversagen von zwei Kinaseinhibitoren oder das frühzeitige Auftreten von risikoreichen chromosomalen Veränderungen.

Bei einer T315I-Mutation des BCR-ABL1-Gens (Kasten) ist nur der Kinaseinhibitor Ponatinib wirksam. Allerdings zeigte sich in der PACE-Studie bei 30 % der Pa-

Erstlinie		Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib
Zweitlinie	Unverträglichkeit gegenüber 1. TKI	Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib
	Versagen der Erstlinie mit Imatinib	Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, (Ponatinib)
	Versagen der Erstlinie mit Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib	Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib, Ponatinib
Drittlinie	Versagen von und/oder Unverträglichkeit gegenüber 2 TKI	Jeder der verbleibenden TKI; Klinische Studie
Jede Therapielinie: T315I-Mutation		Ponatinib; Klinische Studie

Allo-SCT in Betracht ziehen

Abb. 1. Therapie der chronischen myeloischen Leukämie in der chronischen Phase [nach Hochhaus 2021] Allo-SCT: allogene Stammzelltransplantation; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

tienten kardiovaskuläre Nebenwirkungen [1]. Daher ist die aktuelle Vorgabe der Fachinformation, mit 45 mg/Tag zu starten und nach einem guten zytogenetischem Ansprechen auf 15 mg unter Krankheitsbeobachtung zu reduzieren. Die Leitlinien empfehlen dagegen, bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und weniger stark ausgeprägten Resistenzen mit einer niedrigeren Dosis zu starten [2]. Zusätzlich sollten Maßnahmen getroffen werden, die das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. Um diese Empfehlungen mit Evidenz zu unterlegen, wurde die OPTIC-Studie aufgelegt.

OPTIC-Studie

Die Koordinatoren der Phase-II-Studie OPTIC schlossen Patienten entsprechend den Zulassungskriterien von Ponatinib ein (Abb. 2). Viele Teilnehmer hatten kardiovaskuläre Risikofaktoren (26 % Bluthochdruck, 17 % Hypercholesterinämie). Bei fast allen Patienten bestand eine Resistenz gegenüber der vorangegangenen Therapie und praktisch alle Patienten hatten mindestens zwei Vortherapien erhalten. Nach der Randomisierung begannen die Patienten eine Ponatinib-Therapie in unterschiedlicher Dosis und reduzierten sie im Verlauf der Therapie auf 15 mg, sofern

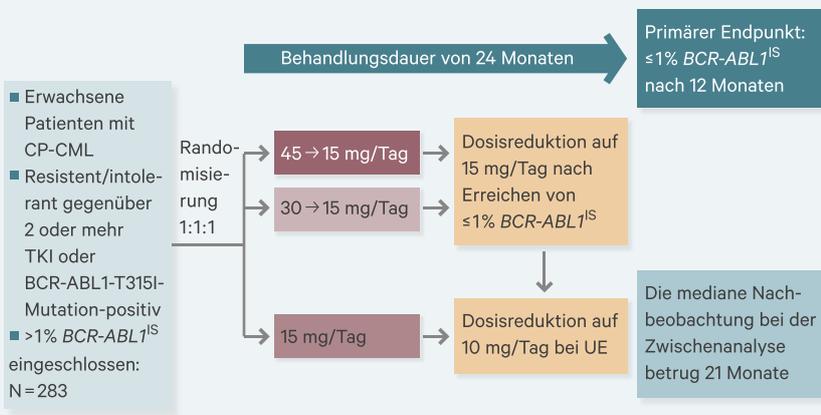


Abb. 2. Design der OPTIC-Studie [nach Hochhaus 2021] BCR-ABL1^{IS}: siehe Kasten; CP-CML: chronische myeloische Leukämie in chronischer Phase; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschte Ereignisse

BCR-ABL1^{IS}-Wert

Bei der CML kommt es zu einer Translokation zwischen zwei Chromosomen. Das Ergebnis ist das Philadelphia-Chromosom mit dem BCR-ABL1-Gen. Dieses kodiert für ein Fusionsprotein (BCR-ABL1) mit unkontrollierter Tyrosinkinaseaktivität. Eine erfolgreiche Therapie reduziert die Zahl der BCR-ABL1-Transkripte. In der Verlaufskontrolle wird der BCR-ABL1^{IS}-Wert genutzt, der die Menge der BCR-ABL1-RNA im Verhältnis zu einem Kontrollgen wiedergibt.

das BCR-ABL1-Transkriptions-Level dies zuließ (BCR-ABL1^{IS} ≤ 1 %).

- Ponatinib 15 mg/Tag (n = 94)
- Ponatinib 30 → 15 mg/Tag (n = 94)
- Ponatinib 45 → 15 mg/Tag (n = 94)

Ergebnisse

Primärer Endpunkt der Studie war ein BCR-ABL1^{IS}-Wert ≤ 1 % nach 12 Monaten. Das beste Ergebnis hatten Patienten, die mit der höchsten Dosis begonnen hatten. Allerdings war die Studie nicht darauf ausgelegt, die einzelnen Arme zum Zeitpunkt der Zwischenanalyse statistisch vergleichen zu können.

BCR-ABL1^{IS}-Wert ≤ 1 % nach 12 Monaten:

- Ponatinib 15 mg/Tag: 26,5 %
 - Ponatinib 30 → 15 mg/Tag: 27,4 %
 - Ponatinib 45 → 15 mg/Tag: 38,7 %
- Die einzelnen Arme hatten ähnliche Überlebensraten. Weder das mediane progressionsfreie noch das mediane Gesamtüberleben wurden erreicht.

Sicherheit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse in der Studie waren Thrombozytopenie

Pressekonferenz

(48,6%), Neutropenie (25,2%), Bluthochdruck (24,1%), Anämie (17,4%), Kopfschmerzen (17%) und erhöhte Lipasewerte (16%).

Unter der hohen Dosierung kam es häufiger zu unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen.

Schwere unerwünschte Ereignisse:

- Ponatinib 15 mg/Tag: 27,7%
- Ponatinib 30 → 15 mg/Tag: 23,4%
- Ponatinib 45 → 15 mg/Tag: 30,9%

Ein Komitee aus drei Kardiologen, einem Neurologen und einem Hämatologen beurteilte verblindet die in der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse. Sie schätzten ein, ob es sich bei den berichteten Nebenwirkungen tatsächlich um kardiovaskuläre Nebenwirkungen handelte. Nach dieser Beurteilung traten nur

bei 17,4% der Patienten kardiovaskuläre Nebenwirkungen auf (statt bei 24,7%)

Fazit des Vortragenden

Prof. Dr. Hochhaus, Jena, empfiehlt Ponatinib bei Resistenz gegenüber einem Tyrosinkinaseinhibitor der zweiten Generation oder bei Vorliegen einer T315I-Mutation.

Vor einer Behandlung mit Ponatinib soll der Arzt das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten abschätzen. Hochhaus rät bei geringem kardiovaskulärem Risiko und einer T315I-Mutation zum Start mit einer Dosis von 45 mg/Tag. Ohne Mutation und bei einem höheren kardiovaskulären Risiko kann mit 30 mg/Tag begonnen werden. Erreicht der Patient einen BCR-ABL1^{IS}-Wert $\leq 1\%$, rät er zu einer Reduktion auf 15 mg/Tag, da die

kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ponatinib dosisabhängig sind.

Quelle

Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena; virtuelle Pressekonferenz „Iclusig® – Einordnung von Ponatinib in die Therapielandschaft der CML“, 23. Februar 2021, veranstaltet von Incyte.

Literatur

1. Cortes JE, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132:393–404.
2. Hochhaus A, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020;34:966–84.



Arzneimitteltherapie – Vorschau

In den nächsten Heften informieren wir Sie unter anderem über:

Asthma bronchiale: Molekulare pharmakologischen Targets der Biologika-Therapie

Progression bei multipler Sklerose