

$p < 0,0001$). Auch die mit der MS (multiple Sklerose)-induzierten Spastik verbundenen Schmerzen gingen signifikant zurück. Die Überlegenheit war umso größer, je stärker die Spastik ausgeprägt war [5, 6]. Neben der Spastik besserten sich auch Schlafstörungen und Blasenprobleme signifikant. Gleichzeitig stieg die Lebensqualität der Patienten [9].

Die Ergebnisse randomisierter und nichtinterventioneller Studien geben keinen Hinweis, dass die Kognition durch Nabiximols beeinträchtigt wird. Mäurer verwies hierzu auf einen aktuellen systematischen Review mit Metaanalyse. Insgesamt wurden keine Hinweise auf ungünstige kognitive Effekte unter einer antispastischen Therapie mit Nabiximols festgestellt [1]. Auch liegen aus dem klinischen Alltag keine Hinweise auf Toleranz, Abusus oder eine Beeinträchtigung der Fahrtüchtigkeit vor, fasste Mäurer zusammen.

Im Gegensatz dazu ist die Evidenzlage für andere medizinische Cannabis-Zubereitungen deutlich geringer. Dies gilt insbesondere für die Blütentherapie, die

sich wegen der potenziell euphorisierenden Effekte dank schnellerer Anflutung bei der Inhalation bei den Patienten großer Beliebtheit erfreut. Dies schlägt sich auch in einer hohen Verordnungshäufigkeit nieder, welche laut Überall im Gegensatz zu der Evidenzlage für die medizinische Wirksamkeit steht. In dieser Situation begrüßte der Schmerzexperte den G-BA-Beschluss zum Vorrang von Fertigarzneimitteln bei der Verordnung von medizinischem Cannabis auch vor dem Hintergrund einer besseren Patientensicherheit.

Quelle

Priv.-Doz. Dr. Michael Überall, Nürnberg, Prof. Dr. Mathias Mäurer, Würzburg, virtuelles Pressegespräch „Update Cannabis als Medizin 2023: G-BA (Richt-) Linie im Spannungsfeld zwischen on-label, off-label und no-label“, 29. März 2023, veranstaltet von Almirall Hermal GmbH.

Literatur

1. Dykukha I, et al. Effects of Sativex® on cognitive function in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;68:104173.
2. Etges T, et al. An observational postmarketing safety registry of patients in the UK, Germany,

and Switzerland who have been prescribed Sativex® (THC:CBD, nabiximols) oromucosal spray. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1667–75.

3. G-BA. Arzneimittel-Richtlinie: § 4a und Abschnitt N §§ 44 bis 46 (Cannabisarzneimittel). <https://www.g-ba.de/beschluesse/5915/> (Zugriff am 02.05.2023).
4. Hoch E, et al. Wirksamkeit und Sicherheit von Cannabisarzneimitteln: Ergebnisse der CaPRis-Studie. *Bundesgesundheitsblatt* 2019;62:825–9.
5. Markova J, et al. Sativex® as add-on therapy vs. further optimized first-line ANTispastics (SAVANT) in resistant multiple sclerosis spasticity: a double-blind, placebo-controlled randomised clinical trial. *Int J Neurosci* 2019;129:119–28.
6. Meuth SG, et al. Tetrahydrocannabinol and cannabidiol oromucosal spray in resistant multiple sclerosis spasticity: consistency of response across subgroups from the SAVANT randomized clinical trial. *Int J Neuroscience* 2020;130:1199–205.
7. Patti F, et al. Effects of THC/CBD oromucosal spray on spasticity-related symptoms in people with multiple sclerosis: results from a retrospective multicenter study. *Neuro Sci* 2020;41:2905–13.
8. Überall MA, et al. Comparison of the effectiveness and tolerability of nabiximols (THC:CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: Retrospective analysis of the German pain e-registry. *J Pain Res* 2022;15:267–86.
9. Vermersch P, et al. Tetrahydrocannabinol:cannabidiol oromucosal spray for multiple sclerosis-related resistant spasticity in daily practice. *Eur Neurol* 2016;76:216–26.

Therapieresistente Depression

Esketamin Nasenspray jetzt auch ambulant anwendbar

Dr. Thomas Meißner, Erfurt

Das seit drei Jahren in der EU zugelassene Esketamin-Nasenspray (Spravato®) für Erwachsene mit therapieresistenter Major Depression ist jetzt auch für die ambulante Versorgung verfügbar. Langzeitdaten aus einer Head-to-Head-Studie stützen bisherige Erkenntnisse zur raschen und anhaltenden Wirkung. Experten diskutierten Studiendaten und die praktische Anwendung im Rahmen einer von Janssen-Cilag organisierten Pressekonferenz.

Esketamin Nasenspray (Spravato®) ist seit März 2023 auch für die ambulante Behandlung erwachsener Patienten mit therapieresistenter Major Depression (TRD) zugelassen, und zwar in Kombination mit einem selektiven Serotonin-

Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI). Als therapieresistent gelten jene Patienten mit mittelgradiger bis schwerer depressiver Episode, die auf mindestens zwei unterschiedliche Thera-

pien nicht angesprochen haben. Bislang konnten sie lediglich im stationären Bereich mit dem neuen Arzneimittel behandelt werden [2].

Bereits seit Ende 2019 ist Esketamin-Nasenspray in der Europäischen Union bei Erwachsenen mit TRD zugelassen, 2021 kam die Zulassung zur akuten Kurzzeitbehandlung zur raschen Verringerung depressiver Symptome, die nach klinischem Ermessen einen psychiatrischen Notfall darstellen, hinzu [2]. 2022 wurde Esketamin-Nasenspray in die Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) „Unipolare Depression“ (Version 3.0) aufgenommen [5]. „Ich freue mich sehr, diese Therapiemöglichkeit nun auch für meine Patienten im ambulanten Bereich zur Verfügung zu haben“, erklärte Prof. Dr. Andreas Reif von der Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie am Universitätsklinikum Frankfurt am

Tab. 1. Studiendesign von ESCAPE-TRD

Erkrankung	Therapieresistente Depression (TRD) (Schweregrad: moderat bis schwer)
Studienziel	Remission und langfristiger Remissionserhalt
Studientyp/-phase	Head-to-Head-Studie/Phase IIIb
Studiendesign	Multizentrisch, offen, randomisiert, aktiv kontrolliert, Untersucher-verblindet
Patienten	676
Intervention	■ Esketamin-NS + SSRI/SNRI (n = 336) ■ Quetiapin XR + SSRI/SNRI (n = 340)
Dosierungen	■ Esketamin-NS: Woche 1 bis 4: 2-mal wöchentlich; Woche 5 bis 8: 1-mal wöchentlich; Woche 9 bis 32: 1-mal wöchentlich oder alle zwei Wochen ■ Quetiapin XR: 50 mg an Tag 1, Titration auf ≥ 150 mg/Tag bis Ende Woche 2, danach flexibel 150–300 mg/Tag
Primärer Endpunkt	Remissionsrate in Woche 8 (MADRS ≤ 10)
Sekundärer Endpunkt	Remission in Woche 8 und Rezidiv-freier Remissionserhalt bis Woche 32
Sponsor	Janssen-Cilag International NV
Studienregisternummer	NCT04338321 (ClinicalTrials.gov)

MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; NS: Nasenspray; SSRI: selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer; SNRI: Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer; XR: extended release

Main bei einer Pressekonferenz. Der neue pharmakologische Wirkansatz sei eine Chance für viele schwer betroffene TRD-Patienten, für die es bislang nur wenig Behandlungsoptionen gebe.

Langzeitdaten aus Head-to-Head-Studie

Reif verwies auf aktuelle Daten der Head-to-Head-Studie ESCAPE-TRD, der ersten randomisierten Studie, in der Esketamin-Nasenspray direkt mit dem atypischen Antipsychotikum Quetiapin – jeweils in Kombination mit einem SSRI/SNRI – über insgesamt 32 Wochen verglichen worden war [4] (Tab. 1).

In der Phase-IIIb-Studie mit 676 Patienten mit TRD war nachgewiesen worden, dass mit dem in der Psychiatrie neuen pharmakologischen Wirkprinzip innerhalb von acht Wochen signifikant häufiger eine Remission erreicht werden kann als mit der Vergleichssubstanz. Jene Patienten, die in Remission kamen, blieben zum größten Teil auch langfristig rezidivfrei.

So erreichten 27,1 % der mit Esketamin-Nasenspray behandelten Patienten in Woche 8 die Remission im Vergleich

zu 17,6 % im Kontrollarm der Studie. Dies entspricht einer um 74 % größeren Wahrscheinlichkeit, die Remission bis Woche 8 zu erreichen ($p=0,003$). Als Remission definiert war das relativ strenge Kriterium des Erreichens eines MADRS(Montgomery-Asberg depression rating scale)-Scores von ≤ 10 . Insgesamt 21,7 % der mit Esketamin-Nasenspray behandelten Patienten, waren in Woche 8 in Remission und blieben rückfallfrei bis Woche 32, im Kontrollarm waren es 14,1 % ($p=0,008$). Insgesamt 80 % jener Patienten, die bis Woche 8 die Remission erreichten, blieben auch bis Woche 32 rückfallfrei [4]. Es kann sich also lohnen, nach Erreichen der Remission mit Esketamin-Nasenspray weiter zu behandeln.

Nach 32 Wochen jeder Zweite in Remission

Außerdem kann selbst bei zunächst ausbleibender vollständiger Besserung und Fortsetzung der Behandlung über Woche 8 hinaus noch bei vielen Patienten mit einer Remission gerechnet werden. So erreichten in ESCAPE-TRD insgesamt 55 % der Patienten im Esket-

amin-Nasenspray-Arm bis Woche 32 die Remission im Vergleich zu 37 % im Quetiapin-Arm ($p < 0,001$). Dabei erwies sich Esketamin-Nasenspray bereits ab Woche 2 gegenüber der Quetiapin-Behandlung hinsichtlich des Ansprechens und der Remission als überlegen. Dies entspricht dem auch in vorangegangenen Studien beobachteten raschen Wirkungseintritt [4].

Esketamin-Nasenspray ist bislang in sechs klinischen Studien bei mehr als 2100 erwachsenen Patienten mit TRD geprüft worden. In ESCAPE-TRD wurden im Vergleich zu vorangegangenen Untersuchungen keine neuen Sicherheitssignale registriert. Häufige Nebenwirkungen sind Schwindel, Dissoziation, Übelkeit und Kopfschmerzen, die innerhalb kurzer Zeit verschwinden [4].

Esketamin ist ein Antagonist des NMDA(N-Methyl-D-aspartat)-Glutamatrezeptors. Wissenschaftler gehen davon aus, dass die Substanz die bei Depression beeinträchtigte Neuroplastizität verbessert, indem vermehrt neuronale Wachstumsfaktoren (BDNF [Brain-derived neurotrophic factor]) freigesetzt werden. Dies stößt womöglich neuronale Neuverknüpfungen an und verbessert die synaptische Funktionalität [1, 3].

Quelle

Dipl.-Med. Ralf Bodenschatz, Mittweida, Prof. Dr. med. Andreas Reif, Frankfurt/M., Pressekonferenz „Esketamin Nasenspray (SPRAVATO®) – Update 2023: Verfügbarkeit in der ambulanten Behandlung und aktuelle Evidenz für die therapieresistente Depression“, 9. März 2023 (online), veranstaltet von Janssen-Cilag GmbH.

Literatur

1. Duman RS. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a new era in the battle against depression and suicide. *F1000Res*.2018;7:F1000 Faculty Rev-659.
2. Fachinformation Spravato®.
3. Qiao H, et al. Dendritic spines in depression: What we learned from animal models. *Neural Plast* 2026;2016: 8 056 370.
4. Reif A, et al. DGPPN-Kongress 2022; Poster P-01–04.
5. S3-Leitlinie Nationale Versorgungsleitlinie Unipolare Depression, AWMF-Register-Nr. nvl-005 (Zugriff am 08.05.2023).