Therapierefraktäre Depression

Intranasales Ketamin zeigt raschen Effekt

Fragestellung: Ist intranasal appliziertes Ketamin (NMDA-Rezeptorantagonist) rasch antidepressiv wirksam und sicher in der Anwendung bei Patienten mit therapierefraktärer Depression?

Hintergrund: Therapierefraktäre Depressionen sind mit einem hohen Maß an Morbidität und funktionellen Einschränkungen assoziiert und betreffen etwa ein Drittel aller Patienten mit schwerer depressiver Störung. Der Wirkmechanismus des Großteils der antidepressiven Medikamente basiert auf der Monoaminhypothese. Neuere Untersuchungen unterstützen auch die Beteiligung des glutamatergen Systems bei der Entstehung depressiver Erkrankungen. Einige Studien zeigten einen raschen antidepressiven Effekt von Ketamin i. v., einem NMDA-Rezeptorantagonisten. In der Anwendung bestehen jedoch ausgeprägte Einschränkungen, sodass die Untersuchung alternativer Applikationsformen von klinischem Nutzen sein kann.

Lapidus KAB, Levitch CF, Perez AM et al. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014; 76: 970–6

Patienten und Methodik: In der randomisierten, kontrollierten und doppelblinden Pilotstudie im Cross-over-

Design erhielten 20 Patienten an zwei Behandlungstagen intranasales Ketamin (50 mg) und Placebo. 18 Patienten schlossen die Studie ab. Primärer Outcome-Parameter war die Veränderung des Scores im MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) 24 Stunden nach Intervention. Sekundäre Outcome-Parameter beinhalteten die Persistenz des Therapieeffektes, Veränderungen in der Selbsteinschätzung und von Angst (HAM-A) sowie die allgemeine Ansprechrare an verschiedenen Messzeitpunkten.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo verbesserte intranasales Ketamin (50 mg) nach 24 Stunden signifikant die depressiven Symptome ($t = 4,39$, $p < 0,001$). Die Ansprechrare lag bei 44 % (Placebo 6 %). Die intranasale Anwendung von Ketamin wurde gut toleriert und es zeigten sich nur geringere psychotomimetische, dissoziative und hämodynamische Nebenwirkungen.

Schlussfolgerungen: Die vorliegende Studie konnte erstmalig den raschen antidepressiven Effekt von intranasal appliziertem Ketamin nachweisen und kann somit, bei Replizierbarkeit der Daten, neue Ansätze in der pharmakologischen Behandlung von depressiven Erkrankungen liefern.

– **Kommentar** von Julia Becker-Sadzio und Anil Batra, Tübingen

Intranasales Ketamin – schnelle Hilfe bei Therapiebeginn?

Diese Studie legt den ersten kontrollierten Wirksamkeitsnachweis von Ketamin intranasal bei Patienten mit therapierefraktärer Depression vor. Der Studie sind vier Jadad-Punkte zuzuordnen sowie der Evidenzgrad II. Die Entwicklung neuer pharmakologischer Ansätze zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen stagniert seit geraumer Zeit, sodass die Einbeziehung alternativer pathophysiologischer Überlegungen wünschenswert und von hoher klinischer Relevanz ist.

Für Ketamin i. v. gibt es zahlreiche Hinweise auf einen raschen antidepressiven Effekt [1], allerdings unterliegt die intravenöse Behandlung erheblichen Einschränkungen. Der klinische Nutzen einer intranasalen Applikation von Ketamin liegt neben der Überwindung der Nachteile einer intravenösen Applikation möglicherweise in einer sinnvollen Anwendung als Augmentationsmedikation zu Behandlungsbeginn im Sinne einer Überbrückung der Wirklatenzen anderer Antidepressiva. Zu beachten ist allerdings, dass diese Phase-II-Studie nur einen ersten Hinweis auf eine Wirksamkeit der Behandlung mit intranasalem Ketamin liefern kann. Bei geringer Probandenanzahl und Beurteilung als Augmentationsmedikation unter Fortführung einer stabilen antidepressiven Therapie der Probanden können keine zuverlässigen und allgemeinen Aussagen über Wirksamkeit und Arzneimittelsicherheit getroffen werden. Ferner kann durch die einfache Applikation in Einzeldosis keine Aussage über die Dauerhaftigkeit des antidepressiven Effektes getroffen werden, wobei einzelne Studien zumindest für die Sub-

stanzklasse der NMDA-Rezeptorantagonisten Hinweise darauf zeigten [2]. Insgesamt bietet diese Studie einen interessanten und klinisch relevanten Ansatz in der Behandlung von therapierefraktären Depressionen, wobei weiterführende Phase-IIb- und Phase-III-Studien im Sinne der Replikation und Ergänzung der Daten unbedingt notwendig sind, um den klinischen Nutzen dieser Behandlungsform vollständig beurteilen zu können. Weitere Studien zur Untersuchung von intranasal appliziertem Esketamin sind derzeit in Arbeit [3].

Referenzen:

1. Murrough JW et al. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1134–42
2. Sanacora G et al. *Molecular Psychiatry* 2014; 19: 978–85
3. z. B. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=esketamine+intranasal+and+depression&Search=Search>, Abruf: 06.01.2015

Julia Becker-Sadzio, Tübingen

Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie,
Universitätsklinikum Tübingen
E-Mail: Julia.Sadzio@med.uni-tuebingen.de