

Esketamin*

- Antidepressivum.
- Nichtselektiver, nichtkompetitiver NMDA-Antagonist.

Spravato (Janssen)

28 mg Nasenspray, Lsg. (1, 2, 3, 6 Nasenspray-Behälter)

■ **Indikationen**

- *Mittelschwere bis schwere, therapieresistente depressive Episoden in Kombination mit einem SSRI oder SNRI, wenn auf mindestens zwei unterschiedliche Therapien mit Antidepressiva nicht angesprochen wurde.*
- **Kürzliche Zulassungserweiterung** als Nasenspray für akute Kurzzeittherapie zur schnellen Reduktion depressiver Symptome in Kombination mit Antidepressiva.
- Indikationen außerhalb der Psychiatrie (i.v. und i.m.): Einleitung und Durchführung einer Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesien, Analgesie (Notfallmedizin und bei Beatmung), Status asthmaticus.
- Verordnung durch Fachärzte für Psychiatrie. Anwendung durch die Patienten unter direkter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal und Nachbeobachtung, bis die Patienten nach klinischer Einschätzung stabil sind (mögliches Auftreten von Sedierung, Dissoziation, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Angst und erhöhtem Blutdruck, Sturzrisiko insbesondere bei älteren Patienten, zudem mögliche missbräuchliche Anwendung oder Weiterverbreitung).

■ **Dosierung**

- Beginn mit 56 mg, danach über 4 Wochen 56 oder 84 mg zweimal wöchentlich (Woche 1–4). Bei Response anschließende Erhaltungstherapie mit 56 oder 84 mg einmal wöchentlich über 3 Wochen (Woche 5–8). Ab Woche 9 Gabe einmal alle 1–2 Wochen.
- Bei Patienten >65 J. sowie bei Patienten mit japanischer Abstammung (Unterschiede in der Pharmakokinetik gegenüber kaukasischen Probanden): Beginn mit niedrigerer Dosis (28 mg), danach 28, 56 oder 84 mg zweimal wöchentlich (Woche 1–4) bzw. einmal wöchentlich (Woche 5–8) und einmal alle 1–2 Wochen (ab Woche 9). Dosisänderungen in 28-mg-Schritten.
- Gabe von 28 mg (1 Nasenspray-Applikator) in 2 Sprühstößen (1 Sprühstoß pro Nasenloch), ggf. Nach 5 min erneute Anwendung zum Erreichen der Dosis von 56 mg (2 Applikatoren), ggf. nach weiteren 5 min erneute Anwendung für eine Dosierung von 84 mg (3 Applikatoren). Den Applikator erst für die Verabreichung auslösen (keine Vorabprüfung der Funktionsfähigkeit des Applikators, da dadurch Wirkstoff verloren geht).
- Aufgrund von möglicher Übelkeit und Erbrechen möglichst mindestens 2 h vor Gabe keine Nahrungs- und 30 min vor Gabe keine Flüssigkeitsaufnahme.
- Bis 1 h vor der Gabe keine Anwendung von abschwellenden oder kortikosteroidhaltigen Nasensprays.

■ **Nebenwirkungen**

Sehr häufig Dissoziation, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen, Somnolenz, Hypästhesie, Vertigo, Übelkeit, Erbrechen.

Häufig Euphorie, Agitiertheit, Angst, Illusionen, Reizbarkeit, Panikattacken, veränderte

Zeitwahrnehmung, Halluzinationen einschließlich visueller Halluzinationen, Derealisation, geistige Beeinträchtigung, Tremor, Lethargie, Dysarthrie, Parästhesie, Sedierung, verschwommenes Sehen, Hyperakusis, Tinnitus, Tachykardie, arterielle Hypertonie, Nasenbeschwerden, trockene Nasenschleimhaut inklusive Nasenverkrustung, nasaler Pruritus, Mundtrockenheit, orale Hypästhesie, Hyperhidrosis, Pollakisurie, Dysurie, Harndrang, anormales Gefühl, Trunkenheitsgefühl, Gefühl der Körpertemperaturänderung, erhöhter Blutdruck.

Gelegentlich Hypersalivation.

Sonstige NW Seltene Fälle von tiefer Sedierung.

■ **Interaktionen: IRis 4 (vorläufige Einschätzung)**

- Vorsicht bei Kombination mit zentral dämpfenden Substanzen (z. B. BZD, Opioide): mögliche Verstärkung der sedierenden Wirkung.
- Vorsicht bei Kombination mit Psychostimulanzien (z. B. Amfetamine, *Methylphenidat*) oder anderen AM, die einen Blutdruckanstieg verursachen können (z. B. Xanthin-Derivate, Thyroid-Hormone, *Tranlycypromin*, *Selegilin*): engmaschige Blutdruckkontrollen.
- Bei Kombination mit CYP2B6-Inhibitoren (z. B. *Ticlopidin*) oder CYP3A4-Inhibitoren, z. B. *Clarithromycin* (► Anhang INT), geringfügige (bis 11 %) Erhöhung der Plasmakonzentration von *Esketamin* möglich.
- Bei Kombination mit CYP3A4-Induktoren und CYP2B6-Induktoren, z. B. *Rifampicin* (► Anhang INT), Absinken der Plasmakonzentration von *Esketamin* (mögliche Wirkabschwächung).

■ **Bewertung**

- [+] Antidepressivum mit neuartigem Wirkmechanismus bei therapieresistenten Depressionen. Schneller Wirkungseintritt. Eine einmalige i.v.-Gabe von racemischem ***Ketamin*** hat in mehreren RCT eine meist 3–7 Tage anhaltende antidepressive Wirksamkeit bei uni- und bipolaren depressiven Episoden gezeigt. Durch eine wiederholte, intermittierende Gabe können länger anhaltende Effekte erreicht werden. Die kürzlich erfolgte Zulassung von ***Esketamin intranasal*** als Zusatz zu SSRI oder SNRI bei therapieresistenten depressiven Episoden erhöht und erleichtert die Verfügbarkeit in der antidepressiven Behandlung.
- [-] Erhaltung des therapeutischen Effekts fraglich. Aufgrund der möglichen Sedierung, Dissoziation und eines möglichen Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzials ist eine Gabe nur unter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal möglich und erfordert eine anschließende Nachbeobachtung.
- [R] Konstante internistische Betreuung empfohlen.

Esketamin in intranasaler Anwendung als Antidepressivum unterliegt einer zusätzlichen Überwachung zur Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Verordnung durch Fachärzte für Psychiatrie. Anwendung unter direkter Aufsicht von medizinischem Fachpersonal und Nachbeobachtung, bis die Patienten nach klinischer Einschätzung stabil sind (mögliches Auftreten von Sedierung, Dissoziation, Wahrnehmungsstörungen, Schwindelgefühl, Angst und erhöhtem Blutdruck, Sturzrisiko insbesondere bei älteren Patienten, zudem mögliche missbräuchliche Anwendung oder Weiterverbreitung). Erhebung der Suchtmittelanamnese und Risikoabschätzung für Missbrauch oder

Abhängigkeit. Blutdruckkontrollen vor Anwendung sowie nach etwa 40 min, anschließend nach klinischem Ermessen. Das Maximum eines vorübergehenden Blutdruckanstiegs wird etwa 40 min nach Anwendung erreicht, eine Blutdruckerhöhung hält etwa 1–2 h an. Fälle von interstitieller Zystitis unter langfristiger Einnahme von *Ketamin*: Symptome des Harntrakts und der Harnblase (z. B. Pollakisurie, Dysurie, Nykturie, Zystitis) erfragen und beachten. Bis zum folgenden Tag sollten Patienten keine potenziell gefährlichen Tätigkeiten ausüben (z. B. Führen eines Fahrzeugs, Bedienen von Maschinen).

[!] **Ausschluss** von Erkrankungen, für die ein erhöhter Blutdruck oder ein erhöhter intrakranieller Druck ein schwerwiegendes Risiko darstellt (Gefäßaneurysma, intrazerebrale Blutung in der Anamnese, kardiovaskuläres Ereignis einschließlich Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Wochen). **Cave:** Erhöhte Blutdruckwerte, klinisch signifikante oder instabile kardiovaskuläre Erkrankungen oder Atemwegserkrankungen wie z. B. COPD, Z. n. Myokardinfarkt, hämodynamisch signifikante Herzklappenfehler oder Herzinsuffizienz (Ausstattung und Personal für Wiederbelebungsmaßnahmen müssen verfügbar sein). Keine Anwendung bei schwerer Leberfunktionsstörung. **Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung:** Patienten mit Psychose, Manie oder bipolarer Störung, nicht ausreichend behandelte Hyperthyreose, erhöhter intrakranieller Druck.

[RS 5] Noch nicht beurteilbar.