

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 2 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Esketamin (D-658/D-659)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Juli 2021  
von 11:10 Uhr bis 12:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Sindern  
Frau Olbrich  
Herr Dr. Hartmann  
Herr Dr. Weiland

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)** und die **Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN)**:

Herr Prof. Dr. Falkai  
Herr Dr. Schüle

Angemeldeter Teilnehmer des **Universitätsklinikums Frankfurt**:

Herr Prof. Dr. Reif

Angemeldeter Teilnehmer der **Danuvius-Klinik Pfaffenhofen**:

Herr Prof. Dr. Messer

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Bschor  
Frau Dr. Einhart

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH**:

Frau Feuerbach  
Frau Dr. Figueroa

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biogen GmbH**:

Herr Dr. Bielen  
Frau Dr. Röseler

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:10 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Entschuldigung für die leichte Verspätung, aber die vorherige Anhörung hat acht Minuten länger gedauert als es geplant war. Jetzt sind wir im § 35a-Verfahren Esketamin, zwei Anwendungsgebiete, die gemeinsam besprochen werden. Anwendungsgebiet A ist die therapieresistente Depression, Anwendungsgebiet B Depression psychiatrischer Notfall, akute Kurzzeitbehandlung.

Zum ersten Anwendungsgebiet haben wir auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Mai 2021 Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag, von der AkdÄ, von der AWMF, von der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde, von Herrn Professor Reif, Klinik für Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie von der Goethe-Universität in Frankfurt, von Biogen, von Novartis und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller vfa.

Im zweiten Anwendungsgebiet haben wir auch wieder vom pharmazeutischen Unternehmer Janssen Stellungnahmen bekommen, von der AkdÄ, der AWMF, der DGPPN, von Herrn Professor Christ vom Luzerner Kantonsspital, von Herrn Professor Pajonk, Praxis Isartal, von Herrn Professor Messer aus Pfaffenhofen, wiederum von Herrn Professor Reif, Goethe-Uni in Frankfurt am Main, Biogen GmbH, Novartis Pharma und vom vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Olbrich, Herr Dr. Hartmann und Herr Dr. Weiland, für die AWMF Herr Professor Falkai, Herr Dr. Schüle, Herr Professor Messer, Uni-Klinik Frankfurt, Professor Reif, für die AkdÄ Herr Professor Bschor und Frau Dr. Einhart, dann müssten Frau Feuerbach und Frau Dr. Figueroa für Novartis da sein, für Biogen Herr Dr. Bielen und Frau Dr. Röseler, und Herr Dr. Rasch vom vfa ist immer noch da. Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? –

(Frau Schulten, PatV: Ich bin Doris Schulten von der Patientenvertretung!)

– Sie werden nicht gesondert aufgerufen, Sie gelten als themenbezogene Patientenvertreterin. – Okay. Danke schön.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG zu adressieren und die wesentlichen Punkte zu den beiden Anwendungsgebieten des in Rede stehenden Wirkstoffs darzustellen. Dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. – Herr Sindern, machen Sie das?

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Ja, das mache ich. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Bevor ich auf die aus unserer Sicht für diese Anhörung wichtigen Punkte eingehe, möchte ich zunächst meine Kollegin und die Kollegen bitten, sich einmal kurz selber vorzustellen.

**Frau Olbrich (Janssen-Cilag):** Guten Morgen! Kerstin Olbrich aus der Abteilung Marktzugang. Ich bin verantwortlich für das Dossier.

**Herr Dr. Hartmann (Janssen-Cilag):** Guten Tag! Holger Hartmann, Marktzugang, ich bin für die methodischen Fragen zuständig.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Guten Morgen! Weiland mein Name. Ich vertrete die Abteilung Medizin.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich der Abteilung Marktzugang. – Die aus unserer Sicht in der Anhörung heute wichtigsten Fragen betreffen depressive Patienten im psychiatrischen Notfall. Auf dieses Indikationsgebiet werde ich zuerst eingehen und zum Schluss kurz zum zweiten Anwendungsgebiet kommen. Im psychiatrischen Notfall besteht eine

unmittelbare Gefährdung von Leben und Gesundheit. Hier kann man sagen: Jeder Tag zählt, am Anfang gilt auch, dass jede Stunde zählt. Die Betroffenen in diesem Zustand leiden extrem. Der vom Patienten empfundene psychische Schmerz ist mit tiefer Hilf- und Hoffnungslosigkeit verbunden, und die erlebte Not führt bei vielen Betroffenen zu unerträglicher Ausweglosigkeit. Das sind schwerwiegende Symptome, und für viele Patienten bedeutet das, dass sie sich das Leben nehmen wollen.

Esketamin kann diese stark ausgeprägten und in höchstem Maße depressiven Symptome deutlich reduzieren und den starken psychischen Schmerz schnell lindern. So ist die Indikation beschrieben, und diese Patienten haben wir in unseren Studien untersucht. Es geht – so hat es die EMA formuliert – um die akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion dieser depressiven Symptome. Das Therapieziel, das die Leitlinien beschreiben, ist die schnellstmögliche Kontrolle des psychiatrischen Notfalls. Das bedeutet in dem Fall das Abklingen der akuten Selbstgefährdung. Die mit Esketamin erzielbare Reduktion dieser extrem ausgeprägten akuten depressiven Symptomatik, die Gesundheit und Leben gefährdet, leistet dazu einen wesentlichen Beitrag.

Unter den derzeit verfügbaren Therapien gibt es keine Therapie, die die depressiven Symptome im psychiatrischen Notfall so schnell wie Esketamin kausal wirksam reduzieren kann. Hier trifft es zu, wenn man sagt, dass wir eine Therapielücke schließen; denn es gibt nichts mit einer vergleichbar schnellen Wirkung. Dafür haben wir die Evidenz aus drei vergleichenden Studien vorgelegt, in denen Esketamin als Teil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans gegen diesen verglichen wurde.

Das IQWiG hat in seinem Bericht sowohl die Stärke des Effekts von Esketamin infrage gestellt als auch, ob diese Studien den Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie adäquat abbilden. Der Effekt von Esketamin ist stark. Bei akuten psychiatrischen Notfallsituationen, das haben die Studien gezeigt, wirkt Esketamin zur schnelleren und stärkeren Reduktion der depressiven Symptomatik. Unter Esketamin erreichen Patienten signifikant schneller und häufiger ein Ansprechen und eine Remission, gemessen auf der 60-Punkte-Skala der MADRS. In unseren Studien hatten die Patienten zu Baseline einen MADRS-Wert im Median von 41 Punkten, was weit über dem Schwellenwert einer schweren depressiven Episode liegt. Remission bezeichnet gemäß S3-Leitlinie einen weitgehend symptomfreien Zustand.

Von 229 Patienten im Esketamin-Arm erreichten 24 der Patienten bereits nach vier Stunden eine Remission, zu Tag 2 sind es bereits 46 Patienten. Im Vergleichsarm mit dem derzeitigen Therapiestandard dagegen erreichten von 227 Patienten lediglich 13 Patienten nach vier Stunden und nach 24 Stunden 22 Patienten eine Remission. Damit sind unter Esketamin annähernd doppelt so viele Patienten sehr schnell weitgehend symptomfrei. Ebenso beim Ansprechen; das ist eine Verbesserung der depressiven Symptomatik um mehr als 50 Prozent des MADRS-Gesamtscores. Bei Patienten mit einem Ausgangswert von 41 Punkten, wie in unseren Studien, bedeutet das eine Verbesserung um mindestens 20 Punkte. Schon nach vier Stunden erreichen unter Esketamin 25,8 Prozent der Patienten diesen Wert, aber nur 14,5 im Vergleichsarm. Auch zum Ende der Kurzzeitbehandlung zu Tag 25 zeigen sich statistisch signifikante und klinisch hochrelevante Unterschiede. Unter Esketamin erreichen deutlich mehr Patienten eine Remission und deutlich mehr ein Ansprechen. Insbesondere für die Patienten im psychiatrischen Notfall ist wichtig, dass sie schnell symptomfrei werden. Unter Esketamin erreichen Patienten diesen Zustand nach 14,9 Tagen im Median und damit sieben Tage schneller als im Vergleichsarm – und dies in einer Situation, in der, wie gesagt, jeder Tag zählt.

Das IQWiG jedoch schaut auf das vorliegende Indikationsgebiet mit einem Langzeitblick und fasst den 90-Tage-Endpunkt ins Auge. Das ist weit jenseits des vierwöchigen Anwendungszeitraums, dessen Anfang durch den psychiatrischen Notfall ausgelöst wird. Das ist aus unserer Sicht nicht adäquat. Aus unserer Sicht ist der Vier-Wochen-Zeitraum angemessen, um Aussagen zum Zusatznutzen für die Akutsituation ableiten zu können. Es ist heute – und das ist die erste wichtige Frage für uns – in dieser Anhörung unser Anliegen, zu besprechen, worum

es für die Patienten in dieser Indikation geht. Es geht um die schnelle Reduktion der depressiven Symptome. Das muss in den ersten Tagen erfolgen, nicht erst nach drei Monaten. Es geht um den psychiatrischen Notfall.

Eng mit dem genauen Verständnis der Indikation verbunden ist die zweite wichtige Frage aus unserer Sicht heute: Das ist die Frage, ob andere Ergebnisse in unseren vergleichenden Studien erwartbar gewesen wären, wenn auch eine EKT verfügbar gewesen wäre. Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt haben, gibt es gute Gründe, dass eine EKT nicht als Teil eines umfassenden klinischen Behandlungsplans nach Maßgabe des Arztes – so lautet die zVT – in den Studien angeboten wurde. Hier ist zuvorderst zu nennen, dass eine EKT keine notfallpsychiatrische Maßnahme bei akuter Suizidalität ist; und das sind die Patienten, die wir untersucht haben. Das entspricht so auch den Leitlinien. Zunächst: Eine EKT wäre jedoch als Teil eines klinischen Behandlungsplans in beiden Armen angeboten worden, wenn sie im Protokoll gestanden hätte. Auch wenn die EKT in den Studien ein Bestandteil des Behandlungsplans gewesen wäre – und das ist hier und heute der entscheidende Punkt –, kann angenommen werden, dass sie dann in beiden Armen praktisch nicht zum Einsatz gekommen wäre. Das hätte das Ergebnis der Studien, wenn überhaupt, nur unwesentlich beeinflusst. Damit ist die Aussagekraft der Studien in jedem Fall für die Nutzenbewertung gegeben.

Das IQWiG hat zudem die angemessene Umsetzung der zVT hinsichtlich der psychotherapeutischen Maßnahmen angezweifelt. Darauf sind wir in unserer schriftlichen Stellungnahme ausführlich eingegangen. Hier haben wir dargestellt, dass alle Studienteilnehmer umfassend und leitliniengerecht psychotherapeutische Maßnahmen erhalten haben. Damit besteht aus unserer Sicht kein Zweifel, dass die Studien nicht nur für die Nutzenbewertung geeignet sind, sie belegen auch den beträchtlichen Zusatznutzen im Indikationsgebiet des psychiatrischen Notfalls.

Das Unternehmen Janssen ist eng mit der Psychiatrie verbunden. Der Firmengründer und Forscher Paul Janssen hat in seinem Leben als Wissenschaftler viele psychiatrisch wirksame Substanzen entwickelt, die zum Teil auch heute noch auf der Liste der unverzichtbaren Arzneimittel der WHO stehen. Ein im Unternehmen bis heute oft zitierter Leitspruch war: „Es ist fünf vor Zwölf, und der Patient wartet.“ Das gilt in besonderer Weise für die Patienten, über die wir hier reden; denn bislang gibt es keine medikamentöse Therapie, die die depressive Symptomatik im psychiatrischen Notfall so schnell so wirksam reduzieren kann.

Lassen Sie mich zum Abschluss noch ein paar Worte zum zweiten Indikationsgebiet sagen. Diese Patienten haben eine Major-Depression, die therapieresistent ist. Ebenso wie bei dem psychiatrischen Notfall handelt es sich um eine Patientengruppe, für die bislang in klinischen Studien wenig Evidenz vorliegt. Das Therapieziel ist hier die vollständige Remission und Genesung. Die Patienten befinden sich aktuell in einer depressiven Episode. Sie muss möglichst schnell beendet und dann die Remission aufrechterhalten werden. Die Patienten mit TRD haben diesbezüglich eine schlechte Prognose. Beobachtungsstudien für den derzeitigen Versorgungsstandard zeigen, dass nur ein kleiner Teil der Patienten das Therapieziel der Remission erreichen kann, wenn zwei Antidepressiva in der aktuellen Episode zu keinem Erfolg geführt haben.

Die insgesamt sieben Phase-III-Studien haben das Ziel, zu zeigen, dass auch diese Patienten mit Esketamin eine bessere Aussicht auf das Beenden der depressiven Episode und das Erreichen der vollständigen Genesung haben. Die direkt vergleichenden Kurzzeitstudien zeigen, dass Patienten mit Esketamin schneller und häufiger eine Remission erreichen können. Wie im Dossier dargestellt, liefert uns ein indirekter Vergleich erste Evidenz dafür, dass sich dieser sehr schnell erreichte Vorteil auch über eine längere Zeit aufrechterhalten lässt. Allerdings haben wir dafür keine direkt vergleichende Studie, die einen Langzeitvergleich gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie erlaubt. Wir haben daher 2019 die randomisierte rater-blinded aktiv kontrollierte multizentrische Langzeitstudie TRD3013 bei über 600 TRD-Patienten auf den Weg gebracht. Dabei haben wir im Protokoll all die

Details berücksichtigt, die wir in mehreren Beratungen mit dem G-BA diskutiert haben. Mit der Quetiapin-Augmentation haben wir zudem einen hochrelevanten Vertreter des derzeitigen Therapiestandards als Komparator in der Studie.

Wir sind daher sehr zuversichtlich, dass wir auch in der TRD-Indikation die Evidenz liefern können, die einen Zusatznutzen ableiten lässt. In der anderen Indikation der Patienten mit depressiven Symptomen, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen, und das, so unsere Überzeugung, wird sich hoffentlich im Verlauf der Anhörung auch zeigen, ergibt sich aus den in dieser Nutzenbewertung bereits vorgelegten direkt vergleichenden Studien ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT, der unserer Ansicht nach mit „beträchtlich“ einzustufen ist; denn die Akuttherapie mit Esketamin kann bei Patienten im psychiatrischem Notfall die depressiven Symptome schnell und stark reduzieren und so mehr Patienten schneller in den Zustand der Symptomfreiheit führen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich will an das anknüpfen, was Sie gesagt haben, und sofort eine allgemeine Frage an die klinischen Experten richten. Sie haben auch infrage gestellt, ob EKT in der hier zugrundeliegenden Behandlungssituation eine adäquate Therapieoption hätte sein können. Deshalb die Frage an die Fachexperten, die sich in den schriftlichen Stellungnahmen teilweise dazu geäußert haben: Handelt es sich nach Ihrer Auffassung bei dieser EKT um eine adäquate Therapieoption in der Notfallsituation mit der Folge, dass sie in der Studie hätte angeboten werden müssen? Daran anschließend: Welche Art von Krisenintervention/Psychotherapie, was auch immer, wird bei den Notfallpatienten durchgeführt? War das Vorgehen in den Studien insoweit adäquat? Ein dritter Punkt, auch das hat Herr Dr. Sindern angesprochen: Wann muss man einen Effekt sehen? Welche Studienbeobachtungsdauer wäre aus Ihrer Sicht für die Beurteilung des Zusatznutzens in der Notfallsituation, die von aktueller und akuter Suizidalität geprägt ist, adäquat? – Ich habe dazu Herrn Professor Dr. Falkai, Herrn Professor Reif und Herrn Bschor.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Kurz: Die EKT ist letztendlich eine Therapiemaßnahme, die wir relativ spät im Behandlungsverlauf bei schwerstkranken Patienten – – In der akuten Situation gibt es eigentlich nur die Katatonie oder andere lebensbedrohliche Formen, wo wir die EKT einsetzen würden. Man kann nicht sagen, dass die Esketamin-Anwendung und die EKT-Anwendung eine adäquate Akutbehandlung sind. Das eine ist wirklich für einzelne Fälle vorgesehen. Das Zweite ist: Psychotherapie bei schwer depressiven Patienten ist eine Begleitung, wie in dieser Studie ausgeführt bzw. durchgeführt. Das heißt, eine manualisierte Psychotherapie wie gefordert wird in der Akutsituation nicht möglich und auch nicht wünschenswert sein.

Schließlich die Studiendauer im Notfall: Ich denke, dass wir mittlerweile eine gute Evidenz haben, dass man nach zwei Wochen bereits beurteilen kann, ob ich hier einen günstigen Behandlungsverlauf habe oder nicht. Aber vier Wochen, denke ich, ist durch die aktuelle Literatur sehr gut belegt, sodass man nicht auf sechs Wochen gehen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Falkai. – Herr Professor Reif, dann Herr Professor Bschor und Herr Professor Messer. – Bitte schön, Herr Reif.

**Herr Prof. Dr. Reif (Universitätsklinikum Frankfurt):** Vielen Dank. – Ich kann Professor Falkai nur vollumfänglich zustimmen. Die EKT ist in der genannten Akutsituation keine häufig angewandte Vergleichstherapie. Im Gegenteil; der überwiegende Einsatz der EKT liegt im Behandlungsfeld der therapieresistenten Depression. Ich glaube, hier handelt es sich noch um eine Fehlinterpretation der Leitlinie, in der EKT als Notfallindikation genannt ist, allerdings ist in diesen Situationen perniziöse Katatonie oder katatoner Stupor. Das ist eine Nischenindikation in den Kliniken, die häufig EKT durchführen. Ich denke, das ist an der LMU so, das ist bei uns so, das ist wahrscheinlich auch bei Herrn Messer so. Das kommt sehr selten vor. Der häufige Einsatz der EKT ist in dieser Indikation

TRD und hat auch einen erheblichen Vorlauf, was die Einsteuerung der Patienten in die EKT, in die Vorbereitung der Patienten angeht. Das ist also alles andere als eine Notfallbehandlung und damit keine zVT für die genannte Indikation.

Auch die Psychotherapie ist so einzuordnen. Bei der genannten Patientenklientel kommt hochfrequent ärztliche Kurzzeitpsychotherapie zum Einsatz. Das war auch in den Studien in beiden Armen so. Da spreche ich aus Erfahrung. Wir hatten an der einen Studie teilgenommen. Der psychotherapeutische Aufwand war in beiden Studien, in beiden Armen sehr hoch, was meines Erachtens den relativ hohen Placeboresponse erklärt. Also, diese Einschätzung, dass Psychotherapie hier nicht zum Einsatz kam, kann ich überhaupt nicht teilen. Ich glaube auch hier, dass eine Fehlinterpretation des Begriffs „Psychotherapie“ mit Vermischung einer Richtlinienpsychotherapie und psychotherapeutisch ärztlichen Interventionen vorliegt.

Zum letzten Punkt, der Zeitdauer: Hier, finde ich, ist die Zeitdauer zum Response bzw. time to Remission und Response das entscheidende Licht, der Zeitpunkt sechs Wochen, vier Wochen, was auch immer. Für den Patienten selbst ist entscheidend, wie schnell geht es, dass es mir besser geht? Ob das nun nach sechs Wochen oder vier Wochen ist, ist für den Patienten egal, er möchte, dass es so schnell wie denkbar geht. Insofern halte ich hier von den fixen Zeitdauern relativ wenig. Die Zeit bis zur Remission bzw. bis zur Response ist das Entscheidende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Reif. – Jetzt Herr Professor Bschor, Herr Professor Messer, dann Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Herr Bschor.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Für die EKT hat die S3-Leitlinie Depressionen eine der seltenen A-Empfehlungen, und die lautet, EKT sei bei schweren, vital bedrohlichen oder therapieresistenten depressiven Episoden als Behandlungsalternative in Betracht zu ziehen. Mit „vital bedrohlich“ war oder ist auch Suizidalität gemeint. Gerade im Zusammenhang mit Depressionen ist das die größte vitale Gefährdung.

Die AkdÄ ist auch der Meinung, dass das kein schwerwiegender Verstoß gegen die Vorgaben der zVT ist, dass hier EKT nicht vorgesehen war. Allerdings verringert der explizite Ausschluss der EKT in beiden Gruppen nach dem Studienprotokoll die Vergleichstherapie in dem Behandlungsstandard und kann damit zu einer gewissen Erhöhung der Esketamin-Wirksamkeit scheinbar im Studiendesign führen, wenn man die EKT wirklich per Protokoll ausschließt.

Bezüglich der Psychotherapie hat Herr Reif gerade aus seiner Erfahrung mit der Studie gesprochen. Aber wünschenswert wäre schon gewesen, dass die Psychotherapie, die Notfallpsychotherapie, hier strukturierter vorgegeben, vor allem auch dokumentiert gewesen wäre, damit man weiß, was da wirklich passiert ist. So bleibt das offen. Auch das würde, wenn die Psychotherapie nicht adäquat oder zu wenig durchgeführt wird, zu einer Vergrößerung des Behandlungseffektes führen, weil wir hier gegen Placebo vergleichen. Die andere Gruppe hatte Placebo-Nasenspray und ansonsten war alles gleich.

Die AkdÄ ist durchaus der Meinung, dass hier ein Vergleich wirklich gegen eine aktive Therapie wie eigentlich zweckmäßige Vergleichstherapie zu verstehen ist, jedenfalls nach unserem Verständnis möglich gewesen wäre, zum Beispiel durch eine feste Benzodiazepin-Medikation und in der anderen Gruppe das Esketamin-Nasenspray, in beiden Gruppen dann bedarfsweise Benzodiazepin zusätzlich zu erlauben, dann hätte man wirklich den Zusatznutzen abschätzen können. Tatsächlich sind aber hier die Zulassungsstudien gegen Placebo noch einmal zur Auswertung gekommen. Was die Dauer, letzte Frage, anbelangt, da schließt sich die AkdÄ den genannten Einschätzungen an, dass die 28 Tage für diesen Notfall ausreichend sind. Wir kommen wahrscheinlich dann noch zu den Ergebnissen. Ab Tag 8 ist kein signifikanter Unterschied in den Remissionsraten mehr, wenn man ASPIRE I und II gepoolt anschaut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bschor. – Herr Professor Messer, dann Frau Wenzel-Seifert, Herr Kaiser und Herr Carl. – Herr Professor Messer.

**Herr Prof. Messer (Danuvius-Klinik Pfaffenhofen):** Ich wollte mich zu der Stellungnahme äußern, die Professor Pajonk und ich als diejenigen verfasst haben, die für die S2k-Leitlinien der Psychiatrie verantwortlich sind. Wir haben in dem sehr langwierigen Prozess vor Jahren schon darüber gesprochen, inwieweit die EKT auch in unserem Kapitel VII – das ist Maßnahmen und Therapie – bei Suizidalität aufgenommen werden sollte. Wir haben uns dann aus den Gründen dagegen entschieden, die hier teilweise schon genannt wurden. Glasklar ist, dass die EKT bei den Notfällen indiziert ist, sofort und unmittelbar, wie perniziöse Katatonie, das hat Herr Professor Reif schon genannt. Aber für das hier vorgetragene Verfahren sehen es Herr Pajonk und ich deshalb nicht als eine Vergleichstherapie an, weil allein schon die Praktikabilität ein Problem ist.

Das Referat der DGPPN zu Neurostimulationsverfahren hat unlängst eine Liste publiziert, wie viele Kliniken in Deutschland überhaupt in der Lage sind, eine EKT durchzuführen. Das sind weniger als 20 Prozent. Hinzukommt, dass die EKT, wenn man sie lege artis durchführt, somatische Komorbiditäten, Anästhesie, die vorgehalten wird – All das ist organisatorisch so zu berücksichtigen, dass man die EKT frühestens nach einem Vorlauf von zwei bis drei Tagen durchführen kann. Manche Zentren, die das permanent tun, sind da vielleicht etwas besser aufgestellt, aber für den Regelbetrieb und für die Regelversorgung ist die EKT nach wie vor, obwohl die Indikation klar ist, unrealistisch. Es bestehen immer noch, muss man sagen, Vorbehalte und Stigmatisierung in der Bevölkerung. Das ist ein zusätzliches Problem. Also insofern würden wir als diejenigen, die letztlich im Auftrag der DGPPN eine Notfallpsychiatrieleitlinie verantwortet haben und verantworten, hier eine Vergleichstherapie bei der EKT nicht sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Messer. – Jetzt hat sich Herr Weiland vom pU gemeldet. Herr Weiland, ist das zu diesem Themenkomplex? – Ja, bitte schön, Herr Weiland.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Ich würde mich gerne zu dem Kommentar von Herrn Professor Bschor in Bezug auf die Benzodiazepine äußern. Es ist so, dass die Benzodiazepingabe durchaus Teil des umfassenden klinischen Behandlungsstandards war, den beide Gruppen, sowohl die Esketamin-Gruppe als auch die Kontrollgruppe, erhalten haben. Der Anteil der Patienten, die Benzodiazepin erhalten haben, war sogar recht groß. Das waren in der SUI3001 72,4 Prozent der Patienten, in der SUI3002 67,4 Prozent der Patienten. Wo man eventuell darauf schauen möchte in Bezug – Sie haben es angesprochen, Herr Professor Bschor – auf den potenziell direkten Vergleich zwischen Esketamin und Benzodiazepin, da ist sicherlich zu berücksichtigen, dass die Benzodiazepine sicher auch eine schnell einsetzende Wirkung aufweisen, jedoch ist diese Wirkung rein symptomatisch, und es besteht keine kausale antidepressive Wirkung. Das heißt, Sie können mit den Benzodiazepinen zwar jemanden sedieren oder auch Ängste lösen, aber sie wirken nicht ursächlich auf die zugrundeliegende Depression.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen Einwand. – Herr Professor Falkai, auch dazu?

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Nur ganz kurz: Ich möchte darauf hinweisen, dass es in der Roten Liste einen Warnhinweis zur Gabe von Benzodiazepin bei akut depressiven Patienten gibt, dass sie praktisch die Suizidalität decouvriert. Insofern müsste man bei einer Monotherapie dort aufpassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Wenzel-Seifert, Herrn Kaiser, Herrn Carl. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Guten Tag! Ich würde gerne auf das Thema Krisenintervention zurückkommen. Nach dem Studium der S2k-Leitlinie, es klingt aber auch in der S3-Leitlinie an, ist die Krisenintervention ein ganz zent-



rales Element der Notfallbehandlung in dieser Situation. Es ist schon so, dass aus dem Dossier dazu relativ wenige Informationen zu entnehmen sind. Es ist zwar nachzuvollziehen, dass es in den deutschen Kliniken mit täglichen Gesprächen etc. ein sehr intensives Therapiekonzept gibt, die Frage geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer hinsichtlich dessen: Wie ist es in der Studie tatsächlich gelaufen? Aber auch an die Kliniker: Wie läuft es Ihrer Kenntnis nach außerhalb von Deutschland? Denn viele Studienzentren waren in Deutschland. Können wir davon ausgehen, dass diese ethisch notwendigen Grundsätze an allen Kliniken, auch international, so gehandhabt werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel. – Beginnen wir mit dem pU. Wer möchte für den pU etwas sagen? – Herr Weiland.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Wir haben es eben schon im Rahmen unseres Eingangstatements angesprochen. Alle Patienten in der Studie erhielten psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention. Dies haben wir auch in unserer Stellungnahme detailliert beschrieben. Bei der Krisenintervention bzw. ihr zugehörigen psychotherapeutischen Maßnahmen sind die von einer Psychotherapie gemäß Psychotherapie-Richtlinie abzugrenzen. Das hat Herr Professor Reif eben angesprochen. In dem Sinn kann ich nur abermals bestätigen, dass Patienten während der gesamten Behandlung in der Studie psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention erhalten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel, eine Nachfrage, dann Herr Professor Falkai, der sich auch gemeldet hat. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte jetzt nicht auf die psychotherapeutischen Maßnahmen gemäß Richtlinie hinaus, sondern auf die Kriseninterventionen, wie sie beispielsweise in der S2k-Leitlinie aufgeführt worden sind. Ehrlich gesagt, habe ich dazu in Ihrer Stellungnahme nicht allzu viel gefunden. Vielleicht können Sie das doch noch etwas genauer erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch mal Herr Weiland.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Sie hatten die S2k-Leitlinie angesprochen. Gerne werde ich aus diesen zitieren. Die S2k-Leitlinie führt aus, dass im Vordergrund der Behandlung der Suizidalität ein Gesprächsangebot im Sinne einer Krisenintervention steht. Dies entspricht weiterhin den Ausführungen in der Literatur, die für Patienten mit Suizidalität in den ersten vier Wochen die psychische Stabilisierung in den Vordergrund stellt. Diese psychische Stabilisierung erfolgt im Rahmen eines Klinikeintritts, unabhängig von dem Land, in dem der Patient in die Klinik eingetreten ist, allein durch das Kliniksetting, aber auch durch den engen Bezug und die therapeutischen Gespräche mit den Ärzten, mit dem Pflegepersonal, dem ganzen Milieu innerhalb der Abteilung. Das entspricht allen psychotherapeutischen Maßnahmen, die in der Studie durchgeführt worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Falkai, zu den europäischen Studien.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Als aktueller Präsident der Europäischen Gesellschaft für Psychiatrie kann ich das für 42 Länder, wo wir die Übersicht haben, bestätigen. Ich denke, dass der Standard, der für die Behandlung eines Patienten in der Depression in Deutschland gilt, sicher auch dort gilt. Als Kliniker, der ich bin, mehr oder weniger tagesaktuell, kann man sich das auch nicht anders vorstellen. Letztendlich einem Patienten einfach ein Medikament hinzustellen: bitte nimm es – das funktioniert nicht. Das heißt, ich muss ihn abholen bei seiner Erkrankung, ich muss Vertrauen schaffen, ich muss letztendlich auch eine Pharmakotherapie, welcher Art auch immer, entsprechend vermitteln. Ich muss den Patienten initial teilweise täglich, jeden zweiten Tag, begleiten, dass das funktioniert, sodass ich sagen würde: Das ist ein Set-up, mit dem Sie einfach nur so eine Studie machen können, die meines Erachtens europaweit gleich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Falkai. – Frau Wenzel-Seifert, ist die Frage annähernd beantwortet?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, vielen Dank für diese Ausführungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Kaiser, Herrn Carl und dann Frau Teupen. – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich fange vielleicht mal mit der Psychotherapie an. Das ist möglicherweise der einfachste Punkt. Ich kann nachvollziehen, dass man von den deutschen Zentren davon ausgeht, gegebenenfalls auch von einem Teil zumindest der europäischen Zentren. Das Problem ist, und das hat auch die EMA in ihrem Bewertungsbericht moniert, dass diese Studie praktisch keine Dokumentation dazu enthält, und auch im Studienprotokoll ist unter Standard of Care dieser Punkt nicht genannt, während andere Punkte genannt sind. Man muss sich dann schon fragen, wenn das so ein integraler Bestandteil ist, warum das – und andere Sachen sind auch ein integraler Bestandteil, zum Beispiel eine Optimierung der Medikation, wohl unter Beachtung dessen, dass eine initiale Erhöhung der Suizidalität auch als problematisch beachtet werden muss; das ist explizit genannt worden – nicht genannt wurde. Wie gesagt, die EMA hat das auch bemängelt. Letztendlich wissen wir relativ wenig dazu. Herr Reif hat eben beschrieben, sie haben auch an der Studie teilgenommen. Wenn ich das richtig gesehen habe, sind das vier der 220 Patienten. Da mag das alles so gewesen sein, aber wie das in der gesamten Studie und insbesondere in beiden Studien gewesen ist, das ist eben leider aufgrund der mangelhaften Dokumentation offen. Wir haben übrigens keine manualisierte Psychotherapie gefordert, wie das eben gesagt oder behauptet wurde. Das steht nicht in dem Bericht, sondern wir beziehen uns immer auf die Krisenintervention.

Der vielleicht zweitleichteste Punkt ist die Studiendauer. Da würde ich primär Herrn Reif recht geben. Es geht in dieser Akutsituation darum, wie schnell eine entsprechende Verbesserung eintritt, und wenn man in einer entsprechenden Auswertung sehen würde, dass man das Ziel mehrere Tage früher erreicht, ist das doch ein Gewinn für diese Patienten. Aber nichts anderes beschreiben wir in unserem Bericht. Wir nehmen nicht den 90-Tage-Zeitpunkt, sondern wir nehmen die Kaplan-Meier-Analyse, Time-to-Event-Analyse unter Berücksichtigung der 90 Tage, die übrigens in ihrem Ergebnis – und wir haben das beispielhaft zur Remission in unserem Bericht dargestellt – praktisch identisch ist, sowohl vom Schätzer als auch vom Konfidenzintervall, zu den Tag-25-Ergebnissen. Also, hier ist offensichtlich nicht genau genug geschaut worden. Es geht uns nicht um die Ergebnisse zu Tag 90, sondern es geht uns um die Zeit-bis-Analysen unter Berücksichtigung auch des Zeitraumes. Wie gesagt, bis auf die zweite Nachkommastelle gibt es eine kleine Änderung, sowohl bei Remission als auch bei Response-raten mit teilweise sogar größeren Effekten in der Zeit bis Analyse inklusive Tag 90, also zu Tag 25 gibt es da keinen Unterschied. Da gibt es nur ein Missverständnis, aber keinen Dissens.

Ich glaube, der größte Punkt aus meiner Sicht ist die elektrokonvulsive Therapie. Wir haben unterschiedliche Sichtweisen gehört, auch von Beteiligten der verschiedenen Leitlinien, einerseits von der S2k-Leitlinie, andererseits von der S3-Leitlinie der Depression. Die AkdÄ war daran beteiligt. Darauf gibt es durchaus unterschiedliche Sichtweisen. Wenn ich mir Dokumente über den Zeitraum 2012 bis 2020 unter Beteiligung der DGPPN anschau, die man relativ einfach findet, bin ich über die Distanzierung von diesem aktuellen Anwendungsgebiet etwas verwundert. Schon 2012 gibt es eine gemeinsame Stellungnahme von Fachgesellschaften aus vier Ländern und darin steht – ich zitiere –: „besonders schwere vital bedrohliche Zustandsbilder“ und jetzt: „aufgrund des raschen Wirkungseintritts und der hohen Ansprechrates besonders bei Depressionen mit suizidalen Symptomen“. Abgesetzt übrigens von der Katatonie und abgesetzt übrigens auch von der therapieresistenten Depression. Das zieht sich dann durch aus den bekannten Ausführungen in der S3-Leitlinie, die Herr Bschor schon zitiert hat, wo sowohl die therapieresistente Depression als auch dieser akute Notfall bezogen auf die Suizidalität mit einem Empfehlungsgrad A beschrieben wird.

Weiter geht es mit einem DGPPN-Ratgeber für Patienten und Angehörige aus dem Jahr 2017. In diesem Ratgeber, der zusammen mit der Patientenvertretung erarbeitet worden ist, heißt es: „In den Situationen lebensbedrohliche Erkrankung, Suizidalität bei Depression, ist die EKT wegen ihrer herausragenden Wirksamkeit eine unverzichtbare Therapiemöglichkeit, bezogen auf einen Krankheitszustand so schwer, dass eine schnelle intensive Behandlung erforderlich ist“. Also nicht auf die Situation der therapieresistenten Depression alleine, sondern gerade auch auf den akuten Behandlungsfall. 2019 gibt es einen Fortbildungsartikel einer der beteiligten Fachgesellschaften aus der Schweiz, in dem beschrieben wird, dass genau das eine weitere Indikation ist.

Jetzt habe ich einmal in das Nachbarumfeld geschaut: Krankenhäuser, das findet man auch auf der Website. Das Evangelische Krankenhaus Bergisch-Gladbach zum Beispiel schreibt: Aufgrund des raschen Wirkeintritts und der hohen Ansprechrate wird in gleicher Empfehlungsstärke erstmals auch der frühzeitige Einsatz der EKT in der Behandlung schwerer vital bedrohlicher Depressionen, das heißt solche mit Suizidalität aufgeführt; mit Verweis auf die aktualisierte Leitlinie. Also, man findet an sehr vielen verschiedenen Stellen, dass auch für diese vorliegende Indikation die EKT eine relevante Therapieoption ist. Wir haben mit keinem Satz geschrieben, dass alle eine EKT bekommen müssten, sondern wir haben beschrieben, dass das Problem der Studien ist, dass die EKT in diesen Studien verboten war. Ganz explizit durfte in diesen Studien keine EKT durchgeführt werden. Das ist das Problem, das wir an dieser Stelle mit diesen Studien haben.

Wir kommen sicherlich gleich noch zu der Frage, weil gesagt wurde, das Haupteinsatzgebiet sei die therapieresistente Depression, was das für die Studie bedeutet, die jetzt vom pharmazeutischen Unternehmer für das andere Anwendungsgebiet geplant worden ist; denn wenn das da die entsprechende Hauptindikation ist, dann wird das ganz sicher auch eine relevante Therapieoption in den Zentren sein. Dazu kann sich vielleicht der pharmazeutische Unternehmer gleich noch äußern, ob das in der Studie entsprechend geplant ist.

Ich muss sagen: Wenn ich mir all die Unterlagen unter Beteiligung der DGPPN anschau, dann ist dieses zweite akute Anwendungsgebiet eines, wo ganz explizit die EKT auch – noch mal – als Therapieoption und nicht als eine Behandlung, die bei jedem Patienten, bei jeder Patientin durchgeführt werden muss, dargestellt wird.

Mein letzter Punkt dazu, vielleicht noch zu den Kliniken: Es wurde eben gesagt, dass auf der Website der DGPPN von der entsprechenden Arbeitsgruppe dargestellt wurde, dass das weniger als 20 Prozent der Kliniken sind. Das ist so nicht richtig. Was die DGPPN darstellt, ist, dass es 150 Kliniken sind, aber viele nicht geantwortet haben. Also, es sind etwa 20 Prozent der psychiatrischen Kliniken, die sich zurückgemeldet haben, die das gemacht haben, aber wie viele es insgesamt sind, lässt sich aus den Daten nicht ableiten, weil sich einige nicht zurückgemeldet haben. Übrigens: Wenn man sich die Liste anschaut, bezieht sich die EKT an der Stelle nicht nur auf Universitätskliniken und große psychiatrische Zentren, sondern durchaus auch auf kleinere Krankenhäuser. Das kann man dieser Liste entnehmen. Insofern ist mir unklar, warum es jetzt einen solchen ganz offensichtlichen Dissens zwischen verschiedenen Beteiligten an der Leitlinie der DGPPN und auch klinisch Tätigen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe von Wortmeldungen dazu. Herr Professor Reif, Herr Professor Falkai. – Frau Wenzel-Seifert, Sie auch dazu? – Okay. Dann Frau Olbrich vom pU, Herr Weiland vom pU, Herr Professor Messer und Herr Dr. Schüle. Danach hätte ich auf der Rednerliste noch Frau Teupen, Frau ten Thoren und Frau Göppel. – Jetzt fangen wir mit Herrn Reif an, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Reif (Universitätsklinikum Frankfurt):** Vielen Dank. – Kurz zur kriseninterventionellen Psychotherapie: Sie haben gesagt, das möge für Kliniken in Deutschland gelten, dass das entsprechend der deutschen S2k-Leitlinie durchgeführt wird. In dieser kriseninterventionellen psychotherapeutischen Zuwendung wird quasi der niedrigste Level der psychotherapeutischen Zuwendung überhaupt formuliert, nämlich ein Gesprächsangebot zu machen. Wie Professor Falkai ausgeführt hat, kann ich mir nicht vorstellen, dass bei der genannten Patientengruppe in irgendeiner psychiatrischen Klinik in Europa unter diesen Standard zurückgegangen wird. Es ist in

der Tat bedauerlich, dass das in den Studien nicht dokumentiert wurde; da muss ich Ihnen recht geben. Aber es ist auch so eine basale Form der klinischen Routine, dass es vielleicht aufgrund dessen nicht dokumentiert wurde. Ich kann mir nicht vorstellen, dass das nicht entsprechend studienreif gemacht wurde.

Zur EKT noch ein Wort: Sie haben recht, was die genannten Statements betrifft. Allerdings ist das schlicht und einfach keine Versorgungsrealität. Die Verfügbarkeit der EKT für diese Patientengruppe ist quasi nicht gegeben, und es wird so nicht gelebt und nicht gehandhabt. Ich kann die DGPPN-Umfrage vielleicht mit Daten ergänzen, dass quasi Monopolisten der EKT durch Geräte hier in Deutschland sehr genau überblicken, wo und wie viele EKTs gemacht werden. Es gibt ungefähr 50 Kliniken in Deutschland, die mehr als 500 EKT-Behandlungen pro Jahr durchführen. Das entspricht ungefähr 50 Patienten, sodass man sagen kann, dass nur in diesen Kliniken EKT in einem relevanten Umfang durchgeführt wird, und das sind 50, wie gesagt, von über 400 psychiatrischen Kliniken. Es sind also relativ wenige Patienten, die überwiegend in dieser TRD-Integration EKT erhalten. Schlicht die EKT als mögliche Therapieoption hier zu nennen, ohne allerdings zu berücksichtigen, dass diese Behandlung in dieser Indikation in der Realität so gut wie nie durchgeführt wird, verkennt schlicht und einfach die Versorgungssituation hierzulande.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Reif. – Herr Professor Falkai.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Ich möchte den Satz von Herrn Reif fortsetzen und letztendlich auch die Realität, unter der man eine EKT machen kann. Sie dürfen nicht vergessen: Sie machen eine Narkose. Sie müssen den Patienten aufklären. Sie dürfen nicht vergessen, was für ein Stigma mit der EKT verbunden ist. Das ist also ein selektives Verfahren, das zugegebenermaßen, das ist von Herrn Kaiser schön herausgearbeitet worden, auch im Einzelfall in der Akutsituation eingesetzt werden kann. Nur überlegen Sie, einen schwer depressiven, unter Umständen suizidalen Patienten, den Sie dann sozusagen aufklären müssen, dass er eine Narkose bekommt und eine EKT. Ich würde vorsichtig formulieren: Das ist nahezu unmöglich, sodass meines Erachtens, wirklich einen Vergleich mit dem Esketamin-Arm zu nehmen, in der Tat in der Realität nicht existent ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich jetzt Herrn Professor Messer und Herrn Dr. Schüle das Wort geben, dann Frau Olbrich und Herrn Weiland, danach Frau Wenzel-Seifert. Ich hatte eben Sie, Herr Dr. Carl, vergessen. Dann kommen Herr Carl, Frau Teupen, Frau ten Thoren und Frau Göppel. – Herr Professor Messer.

**Herr Prof. Messer (Danuvius-Klinik Pfaffenhofen):** Ganz kurz vielleicht drei Dinge als Einwand zu Herrn Kaiser: Es ist tatsächlich so, dass jede Klinik, die therapieresistente Patienten behandelt und darüber hinaus auch Situationen, die dem Fall entsprechen, möglicherweise auf ihrer Website proaktiv für die EKT wirbt. Wenn man sich die Tradition und die Historie der EKT in Deutschland anschaut, dann war die EKT über Jahrzehnte mit einer hohen Stigmatisierung verbunden, obwohl wir alle seit Jahrzehnten um die Wirksamkeit wissen. Hier wird alles versucht, dieses Verfahren, das nach wie vor nicht so populär ist, als eine valide Therapiealternative anzubieten. Die Liste der DGPPN im Bereich des Referats Neurostimulationsverfahren führt 150 Kliniken auf. Wie Professor Reif schon sagte, gibt es in Deutschland ausgewählte Zentren, die aufgrund ihrer Logistik und Organisationsstruktur sehr breit EKT anbieten. Auf dieser Liste sind aber meines Wissens zehn bis zwölf Kliniken, die so gut wie keine EKT anbieten. Wir haben es hier mit ausgewählten Zentren zu tun, die diese Kompetenz vorhalten, und vielen anderen, die es aus unterschiedlichen Gründen, obwohl sie auf der Liste stehen, nicht anbieten.

Letzter Punkt: Ich glaube, dass es keinen so großen Dissens gibt zwischen der S3-Leitlinie Depression, die die therapieresistente Depression sehr viel mehr im Fokus hat als die S2K-Leitlinie Notfallpsychiatrie. Aber die Klientel, um die es sich hier in der Bewertung der Vergleichstherapie handelt, wird sich doch in der Tat innerhalb der Leitlinien etwas unterscheiden. Gleichwohl ist die EKT ein valides Instrument. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Messer. – Herr Dr. Schüle.

**Herr Dr. Schüle (AWMF+DGPPN):** Ich kann als Kliniker nur bestätigen und bin an der LMU für die EKT-Behandlung zuständig, dass bei einem Patienten, der in einem psychiatrischen Notfall ist, diese doch sehr komplexe Aufklärung vom Anästhesisten und vom Psychiater sehr schwierig wäre. Ich kann einen Patienten, wenn er in einer notfallmäßigen Situation ist, psychotherapeutisch intervenieren, kann ihm ein Beziehungsangebot machen, ich kann ihn auch über die Einnahme eines Medikamentes beraten. Aber dass er in dieser Notfallsituation sofort einer EKT zustimmen würde, das wäre eine Überforderung. Da muss man wirklich fragen, ob das so schnell als Notfallbehandlung umsetzbar ist. Da ist einfach bei der EKT in der Versorgungsrealität eine höhere Latenzzeit gegeben, bis ich diese Behandlung anbieten kann, unabhängig von der Versorgungssituation und der Möglichkeit dieser Behandlung. Das wurde schon mehrfach angesprochen. Man kann darüber streiten, ob 20 Prozent richtig sind oder die Zahl ein wenig anders ist. Es gibt auch sehr viele Patienten, die grundsätzlich keine EKT haben wollen; das ist ein sehr hoher Anteil. Es wäre methodisch schwierig gewesen, wenn man die EKT bei diesen Studien ASPIRE I und II zugelassen hätte. Dann wäre es vom Zufall abhängig gewesen, ob ein Zentrum EKT anbietet, ein anderes nicht. Also, es war auch aus methodischer Sicht, wenn man die gesamte Versorgungssituation und die Realität anschaut, sicher sinnvoll, dass man die EKT in diesem Fall nicht als Behandlungsoption angeboten hat, da sonst durch die zufällige Auswahl von Zentren eine Verzerrung hätte hineinkommen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schüle. – Herr Kaiser direkt dazu, dann Frau Olbrich, Dr. Weiland und Frau Wenzel-Seifert. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht direkt zu dem zweiten Punkt mit dem Methodischen: Ganz im Gegenteil. Sie hätten hier eine zentrumsbezogene Analyse machen können, wo Sie einen möglichen zusätzlichen oder nivellierenden Effekt einer zusätzlichen Möglichkeit einer EKT haben, herausrechnen können. Das wäre ganz unproblematisch möglich gewesen, weil das ein Datum ist, das überhaupt nicht mit dem Studienverlauf zusammenhängt, sondern mit dem Zentrum, das heißt also, vor Baseline feststeht. Es wäre überhaupt kein Problem gewesen, das methodisch entsprechend zu berücksichtigen, im Gegenteil, es wäre sehr sinnvoll gewesen.

Ich habe mich dazu eigentlich gemeldet, weil alle Äußerungen, die ich jetzt höre, für mich bedeuten: Alle Unterlagen, die ich von der DGPPN kenne, sind an der Realität vorbei und suggerieren eine Möglichkeit, die es so nicht gibt, einschließlich der Patientenaufklärung, die man gemacht hat, einschließlich der Leitlinie, einschließlich des Statements, das man 2012 gemacht hat. Da frage ich mich: Vielleicht ist man nur mit Blick auf die S3-Leitlinie, die im November ausgelaufen ist – Ist denn geplant, die Empfehlungen zur EKT für diesen Fall – mir geht es nicht um die therapieresistente Depression, sondern um den suizidalen Notfall, der ganz explizit dort genannt ist – als Indikation herauszunehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Professor Bschor dazu. Dann müssen wir aber auch weiterkommen. – Herr Bschor, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Weil jetzt so viel aus der klinischen Praxis kam, möchte ich als langjähriger Leiter einer großen psychiatrischen Abteilung in Berlin, der Schlosspark-Klinik, wo wir sehr viele EKT gemacht haben, ergänzen, dass wir durchaus regelmäßig auch Akut-EKT eingesetzt haben. Das sind Patienten, die zum Teil gezielt dafür eingewiesen werden, die EKT schon einmal in einer früheren Episode hatten, sodass das mit der Aufklärung und der Zustimmung nicht so ein Problem war und das durchaus eine Maßnahme innerhalb der ersten Tage ist, die da begonnen werden kann, manchmal schon am zweiten Tag, also da habe ich eine etwas andere Behandlungserfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Falkai jetzt, bitte, dazu.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Das hätte ich so ergänzt wie Herr Bschor. Es gibt einfach eine gewisse Breite, Herr Kaiser. Es ist nicht nur, dass die DGPPN da Falsches geschrieben hat, sondern es ist für das Gesamtkollektiv, und wir sprechen hier von einer Subgruppe – das, was Herr Bschor gesagt hat. Natürlich gibt es Patienten, die hochakut depressiv sind, aber Erfahrungen mit der EKT haben und eine EKT bekommen. Natürlich funktioniert das. Im Einzelfall kann es auch sein, dass ich einen Patienten überzeuge. Aber das gilt nicht für das Gros. Insofern würde ich sagen, ist das, was die DGPPN schreibt, für die Gesamtindikation richtig, aber in diesem Fall bleibe ich bei dem, was ich sage und was Herr Schüle gesagt hat: Es macht keinen Sinn, sozusagen diesen Arm hier einzuführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt nehme ich Frau Wenzel-Seifert, dann können vielleicht Frau Olbrich und Herr Dr. Weiland auf das, was Frau Wenzel-Seifert sagt, Bezug nehmen, weil wir noch vier weitere Wortmeldungen haben und dann müssen wir langsam zum Abschluss kommen. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Noch einmal zum Thema EKT: Diese Einzelfälle mit Erfahrung von EKT leuchten mir ein, aber gibt es darüber hinaus auch Situationen? Denn wenn ein Patient akut in die Notfallaufnahme kommt und suizidal ist, wird man primär die Krisenintervention und die Benzodiazepin-Behandlung durchführen und nicht gleichzeitig mit Eintritt in die Klinik eine EKT organisatorisch anberaumen. Die Frage ist: Wie lange würde man mit diesem Therapieregime, das so primär als die Notfalltherapie geschildert worden ist, fortfahren, bevor man sagt, das ist in gewisser Weise auch wieder ein therapierefraktärer Fall im Hinblick auf diese Therapie? Wann würde man das in die Wege leiten, wenn überhaupt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Falkai.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Ich denke, aus der klinischen Praxis werden Sie etwa vier, sechs Wochen versuchen, die Situation zu kontrollieren, vielleicht kürzer, aber sicherlich nicht in den ersten Tagen. Ich mache das seit 30 Jahren, ich könnte mich in diesen 30 Jahren vielleicht an einen oder zwei Fälle erinnern, wo wir das – ich sage das jetzt mal – erwogen haben, aber da sind andere somatische und andere Komplikationen gewesen. Sie würden eine EKT bei einem schwer depressiven suizidalen Patienten machen, wenn Sie merken, trotz Benzodiazepine, trotz Antidepressiva, trotz intensiver psychotherapeutischer Zuwendung können Sie die Situation nicht händeln. Ich habe das einmal bei einer Hochschwangeren in Erinnerung gehabt, die wahnhaft depressiv war. Da wurde es gemacht. Das ist, wie gesagt, in 30 Jahren eine Handvoll. Das bedeutet nicht, dass man die EKT nicht, wie Herr Bschor gesagt hat, in einer akuten Situation machen kann. Aber das sind selektive Situationen, wo ich den Patienten kenne und wo ich mit dem Patienten mitgehen kann. Das ist bei weitem kein Standard in der Akuttherapie in den ersten vier bis sechs Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Falkai. – Jetzt habe ich Frau Olbrich und Herrn Weiland vom pU, dann Herrn Carl, Frau Teupen, Frau Ten Thoren und Frau Göppel.

**Frau Olbrich (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich möchte auf zwei Punkte von Herrn Kaiser eingehen, danach würde Herr Weiland weitermachen. Einmal zu dem Punkt, dass sich die EMA im EPAR bezüglich der Psychotherapie geäußert hat: Das ist korrekt, jedoch bezieht sich die EMA hier vor allen Dingen auf die 30 Tage vor Einschluss in die Studie. Die EMA hat im EPAR nicht kritisiert, dass psychotherapeutische Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention während der Studie nicht adäquat gegeben worden sind.

Zum zweiten Punkt hatten Sie sich, Herr Kaiser, auf die Time-to-Event-Analysen bis zu Tag 90 bezogen. Das ist korrekt; da haben Sie die Effektschätzer zu Tag 90 im Bericht, haben wir gesehen. Was wir allerdings kritisiert haben, ist, dass der Anteil der Studienteilnehmer zu Tag 90 dargestellt wurde. Das sind Patienten mit einer Re-

mission, die zu Tag 90 erst die Remission hatten. Für uns sind aber die frühen Zeitpunkte wichtig. In dieser Notfallindikation, die wir hier vorliegen haben, ist die schnelle Verbesserung der depressiven Symptomatik dieser Patienten binnen Stunden und Tagen essenziell, weshalb wir einerseits in der Time-to-Event-Analyse bis zu Tag 25 dargelegt haben, dass deutlich mehr Patienten schon über die 25 Tage unter Esketamin eine Remission erreicht haben. Zur Remission möchte ich noch einmal sagen, dass dies gemäß S3-Leitlinie ein weitgehend symptomfreier Zustand ist. Des Weiteren haben wir die Anteile der Studienteilnehmer mit Remission zu den frühen Zeitpunkten, also nach vier Stunden, zu Tag 2, was 24 Stunden bedeutet, und auch zu Tag 4 dargestellt. Auch hier sehen wir deutliche Vorteile für Esketamin, sogar doppelt so viele Patienten, die unter Esketamin diesen Zustand einer Symptombefreiheit erreichen konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Weiland.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Ich möchte auch auf die Aussage von Herrn Kaiser im Hinblick auf die EKT Stellung beziehen. Wir haben es bereits von den Experten gehört, die EKT wird nicht im Rahmen eines psychiatrischen Notfalls akut eingesetzt. Es ist allenfalls eine Nischenindikation. Es gibt eventuell noch die Ausnahmen, die Herr Professor Bschor angesprochen hat, bei Patienten, die ohnehin schon auf einer Erhaltungstherapie mit EKT sind bzw. die sie schon in der Vergangenheit erhalten haben. Die treten dann aber im Rahmen dieser EKT-Behandlung in die Klinik ein und werden auch so nicht in die Studie im Rahmen eines psychiatrischen Notfalls eingebunden.

Festhalten möchte ich, dass sowohl die Leitlinien Notfallpsychiatrie als auch die Leitlinie unipolare Depression die EKT als notfallpsychiatrische Maßnahme bzw. als Notfallindikation bei Suizidalität nicht aufführen. Herr Professor Faikai hat es eben angesprochen: Die Durchführung einer EKT bedarf einer sorgfältigen psychiatrischen und somatischen Abklärung. Man muss auch eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Es bedarf einer spezifischen Aufklärung, der schriftlichen Einwilligung des Patienten, der Narkose als auch der Behandlung sowie der entsprechenden Vorsichtsmaßnahmen. Selbst wenn, wie Herr Kaiser das in seiner Nutzenbewertung erwogen hat, in einem Studiensetting derartige Rahmenbedingungen standardisiert berücksichtigt worden wären, so wäre die Durchführung einer EKT innerhalb von maximal 48 Stunden nach Klinikeintritt, das heißt also dem Zeitfenster, in dem die Erstapplikation von Esketamin bzw. der Kontrollsubstanz erfolgte, aus organisatorischen und medizinischen Gründen nicht umsetzbar und auch medizinisch nicht vertretbar gewesen. Auch in Bezug auf die Aussage der Patientenvertretung: Wir sehen gerade in unserer Studien in beiden Behandlungsarmen, sowohl im Kontrollarm als auch im Esketamin-Arm, dass sich sowohl die depressive Symptomatik als auch die Suizidalität in der Studie innerhalb von wenigen Stunden bzw. innerhalb von wenigen Tagen sehr rasch gebessert haben und somit bei diesen Patienten im Hinblick auf die Schwere der Depression und der Suizidalität die EKT ohnehin nicht mehr indiziert gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Weiland. – Jetzt Herr Dr. Carl, Frau Teupen, PatV, und Frau Ten Thoren.

**Herr Dr. Carl:** Ich habe drei Fragen an die klinischen Kollegen. Es geht noch mal um die EKT. Auch wenn wir in Deutschland eine relativ traurige Versorgungssituation mit EKT und auch akut verfügbarer EKT haben, muss man doch sagen, dass die Studien, die wir hier sehen, in vielen Ländern durchgeführt werden, auch außerhalb Deutschlands. Wir wissen in dem Zusammenhang, dass außerhalb Deutschlands EKT wesentlich häufiger durchgeführt wird und dass im Ausland eine Akutverfügbarkeit von EKT viel häufiger vorhanden ist als bei uns. Es wäre durchaus möglich gewesen, die Möglichkeit von EKT in der Studie vorzusehen. Darüber hinaus muss man sagen, wenn man die Akutverfügbarkeit anspricht, man kann heute an jedem Ort Deutschlands sofort eine Narkose bekommen, wenn man einen akuten Bauch oder ein Schädelhirntrauma hat. Das ist möglich und sollte bei EKT im Notfall, wenn es in der Leitlinie steht, ebenfalls möglich sein.

Eine zweite Frage an die klinischen Kollegen: Wie ist Ihre Erfahrung mit dem Esketamin in der direkten Akutwirkung? Also, wenn die Applikation vielleicht am Tag danach auf klinische Wirksamkeit überprüft wird, gibt es da auch dieses Evidenzgefühl, dieses Aha-Gefühl, dem Patienten geht es besser? Das hat man bei der EKT nicht selten, dass der Patient aus der Narkose aufwacht und sagt: Ich bin gesund. Ich möchte das noch mal, und dann bin ich gesund. Gibt es das bei Esketamin ebenfalls?

Die dritte Frage wäre: Wie ist es mit der medizinischen Ausrüstung bei der Esketamin-Applikation? Was hält man an medizinischem Equipment vor, um dieses nicht nebenwirkungsfreie Medikament vorsichtig anwenden zu können? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Carl. – Herr Professor Reif und dann Herr Professor Falkai.

**Herr Prof. Dr. Reif (Universitätsklinikum Frankfurt):** Die EKT-Frage würde ich an Peter Falkai als EPAR-Präsident weiterreichen, der das sicher besser überblickt. Zur Frage der Esketamin-Wirksamkeit kann ich nur aus Erfahrungen von i.v.-Ketamin und Esketamin berichten. Esketamin intranasal war bislang nur im Rahmen von Studien erhältlich, und da weiß man letztlich nicht, ob ein Patient Verum oder Placebo erhielt. Bei der i.v.-Applikation ist es bei den Respondern – und das ist nicht jeder Patient, aber bei denen, die respondieren – teilweise wirklich dramatisch, wie schnell das gehen kann. Das ist wirklich sehr beeindruckend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Falkai, dann Herr Dr. Schüle.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Natürlich gibt es Unterschiede, Herr Carl, von europäischem Land zu europäischem Land. Aber die Frage ist manchmal auch: Es gibt unterschiedliche Traditionen. Ich glaube auch nicht, dass die Verfügbarkeit der Narkose das Thema ist, sondern das Thema Stigma. Wenn Sie schwer depressiv – – Wir nehmen die Situation von Herrn Bschor heraus, dass ich den Patienten kenne, der auf eine EKT schon einmal gut angesprochen hat, in die Klinik kommt und sagt: Mir geht es wieder miserabel und wann bekomme ich meine nächste EKT? Das ist sicherlich eine andere Situation. Wenn Sie sich vorstellen, selbst wenn Sie ein Rezidiv eines Patienten haben, Sie schicken uns jemanden mit einer schweren depressiven Episode und ich gehe auf den Patienten zu und sage: Ihnen geht es ja richtig schlecht, ich würde Ihnen vorschlagen, wir machen eine EKT. Ich würde mal vorsichtig sagen: Da ist die Reaktion Überraschung, ganz andere Reaktionen kann ich gerne auch ausführen. Also, ich glaube nicht, dass die Verfügbarkeit der Narkose das Thema ist, sondern: Wann setze ich dieses doch invasive Therapiegesehen ein? – Erstens.

Zweitens. Evidenzgefühl würde ich sagen, ja, gibt es, aber auch bei der EKT würde ich sagen, gibt es viele Patienten, die drei, vier, fünf Anwendungen brauchen, bevor sie sagen: Ich habe was, und so sehe ich es auch beim Esketamin. Es gibt einzelne Patienten, aber ich würde wie Herr Reif nach meiner klinischen Erfahrung sagen, ein Gros der Patienten spricht in den ersten Applikationen an.

Die medizinische Ausrüstung, der dritte Punkt, ist überschaubar. Wenn ich Ihnen sage, ich leite zurzeit zwei Kliniken, eine kommissarisch, eine hauptamtlich, und ich habe in der Anfangszeit durchaus das Equipment in meiner Tasche mitgenommen und es dort angewandt. Das heißt, es ist überschaubar, und auch die Kontrolle des Patienten ist in einem geregelten klinischen Alltag ambulant wie stationär gut möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dr. Schüle.

**Herr Dr. Schüle (AWMF+DGPPN):** Zwei Kommentare, einmal Direkteffekte EKT: Da muss man sehr aufpassen. Bei der Narkose wird meistens Propofol verwendet, das auch eine euphorisierende Wirkung hat – denken Sie an Michael Jackson, der daran gestorben ist –, sodass man da wirklich aufpassen muss. Wir sehen in der Klinik bei Esketamin – das ist das Besondere –, dass es schon oft nach der ersten Applikation, sei es i.v. oder intranasal,



diesen Aha-Effekt hat, während die Patienten bei der EKT, wenn man einen kurzfristigen Propofol-Effekt herausrechnet, meistens doch drei, vier Behandlungen brauchen, bis die Besserung eintritt. – Das zu diesem Punkt mit dem Aha-Effekt bei der ersten EKT-Behandlung.

Zweitens zu der Aufklärung: Sie haben, Herr Carl, das Akute Abdomen, genannt. Gut, da ist ganz klar, dass der Patient nicht psychisch krank ist, und es gibt kaum eine andere Möglichkeit, als dass man ihn operiert, weil er sonst eine hohe lebensbedrohliche Situation hat. Wenn man innerhalb von eins, zwei Tagen eine Behandlung mit der EKT machen würde und den Patienten, der in einem Notfall, in einer psychischen Ausnahmesituation ist, unter Druck setzen wollte, dann wäre die Frage der Einwilligungsfähigkeit usw. Da gibt es sehr viele Behandlungsalternativen. Da sind wir sehr schnell in einem Bereich, in dem wir auch kritisiert werden könnten, dass wir den Patienten unter Druck setzen, ihn nicht in Ruhe nachdenken lassen und ihm ein Stück weit die Aufklärung aufdrängen, sodass in der klinischen Praxis die EKT bei einer depressiven Suizidalität im weiteren Verlauf, wenn die psychotherapeutische Intervention und die medikamentöse Behandlung nicht fruchtet, eingesetzt wird und auch vorrangig eingesetzt wird, aber nicht in dieser notfallmäßigen Anwendung, wie das IQWiG das sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Schüle. – Herr Dr. Carl, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Dr. Carl:** Jawohl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir wollten auch etwas zur EKT sagen. Wir hatten uns bei den Beratungen etwas zurückgehalten und sahen die EKT nicht unbedingt als zVT an. Vielleicht als Hinweis, dass wir die Beratung zum DMP Depression haben, wo sich der ähnliche Dissens abgezeichnet hatte, die Patientenvertretung dagegen war, darauf hinzuweisen, in dem DMP passt es nicht ganz, aber da ging es um die schweren Depressionen. Letztendlich ist die EKT aus den DMP Depression komplett verschwunden. Das wollten wir noch mal mitnehmen. Deshalb war ich da etwas vorsichtig.

Wir haben aber noch eine andere Frage, falls das jetzt möglich ist, zu den Endpunkten, die in der Studie erhoben worden sind. Wir wollten fragen, ob es sinnvoll wäre, den MADRS in der Fremdbeurteilung in dieser Indikation einzusetzen, und wir wollten noch etwas zu Lebensqualitätsdaten wissen. Sind sie erhoben worden? Vielleicht kann der Hersteller sagen, wie die Ergebnisse sind. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte vom pU? – Herr Weiland.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Wir haben uns gerade abgestimmt, wer welche Frage beantwortet, und ich würde gerne die MADRS-Frage beantworten. Ich möchte dazu sagen, dass Esketamin für die akute Kurzzeitbehandlung zur schnellen Reduktion der depressiven Symptome zugelassen ist, die einem psychiatrischen Notfall entsprechen. Entsprechend wirkt Esketamin auf die depressiven Symptome ein, und der MADRS ist dafür ein etabliertes, validiertes und patientenrelevantes Instrument zur Bestimmung des Schweregrades und Veränderung der depressiven Symptomatik. Sie haben recht, es ist ein Fremdbeurteilungsfragebogen, aber wir haben in der Studie auch Selbstbeurteilungsfragebögen mitlaufen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Olbrich, zum zweiten Teil.

**Frau Olbrich (Janssen-Cilag):** Vielen Dank. – Ich würde gerne zum QLDS Stellung nehmen, also zur Lebensqualität. Wir haben in den beiden Studien den QLDS, also den Quality of life in Depression Scale eingesetzt und sehen

hier auch eine Verbesserung bei Esketamin bereits zu frühen Zeitpunkten als auch nach Tag 25 mit einem Hedg'es'g von -0,29 nach Tag 25. Außerdem haben wir eine MCID entwickelt, wo wir jedoch keine signifikanten Ergebnisse sehen konnten. Insgesamt sehen wir schon, dass hier Verbesserungen in der Lebensqualität bestehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, reicht Ihnen das?

**Frau Teupen:** Ja, ich hätte die Frage mit den MADRS noch an die Experten stellen sollen, aber ich habe das Nicken gesehen, dass man das möglicherweise einsetzt. – Vielen Dank, das reicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau ten Thoren, Sie haben Fragen zu Patientenzahlen? – Dann würde ich Frau Göppel vorziehen, die sicher eine inhaltliche Frage hat. – Frau Göppel, GKV, danach Frau ten Thoren zu Patientenzahlen und dann müssten wir einen Cut machen.

**Frau Göppel:** Vielen Dank. – Wir hätten noch eine Frage zur Augmentationstherapie mit Lithium. Wann und für welche Patienten ist sie angezeigt, und was sind die Kriterien für die Therapieentscheidung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Bschor, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Dazu sage ich gerne etwas. – Die Lithiumaugmentation ist primär zugelassen und auch untersucht für Patienten, die auf eine Behandlung mit einem Antidepressivum in Monotherapie nach ausreichend langer Dauer nicht angesprochen haben, also zum Beispiel nach vier Wochen nicht angesprochen haben. Wir wissen aus zahlreichen, sehr konsistenten Analysen, dass Lithium im Vergleich zu Placebo Suizidversuche und Suizide verhindert, was für kein anderes psychiatrisches Medikament für den affektiven Bereich nachgewiesen werden kann. Allerdings: Es gibt keine spezielle Lithiumzulassung zur Behandlung der Suizidalität. Das ist sozusagen ein Effekt, den man im Hinterkopf haben muss und den man mitnehmen kann, aber wenn man In-Label behandeln will, dann wäre es die Augmentation oder man gibt es zur Rezidivprophylaxe; das darf man auch bei unipolaren Depressionen. Bei Patienten, die immer wieder Episoden bekommen, kann man sagen: Jetzt beginnen wir eine Langzeittherapie, um die nächste Episode zu verhindern.

Bei der Lithiumaugmentation – letzter Satz – sieht man zum Teil sehr schnelle Effekte. Das ist 1981 von de Montigny aus Kanada entdeckt worden, weil er bei acht therapieresistenten Patienten innerhalb von 48 Stunden eine Remission gesehen hat, und diese Patienten gibt es auch weiterhin, die so schnell auf das Lithium ansprechen. Insgesamt muss man aber dem Lithium zwei Wochen Zeit geben in einem wirksamen Spiegel, damit man sieht, wie viel Ansprechen noch dazukommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bschor. – Jetzt habe ich Herrn Professor Falkai, dann Herrn Professor Reif. – Herr Falkai.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Herr Professor Bschor hat alles auf den Punkt gebracht, insofern kann ich das nur unterstützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Herr Reif.

**Herr Prof. Dr. Reif (Universitätsklinikum Frankfurt):** Auch volle Zustimmung zu dem, was Herr Bschor gesagt hat. Als Ergänzung noch: Es gibt eine RCT zu Lithium, Placebo augmentierend in der Indikation akute Suizidalität – – Die ist noch nicht publiziert, hat die Rekrutierungsziele nicht erreicht. Da zeigte sich allerdings kein akut antisuizidaler Effekt mit den Limitationen, die ich genannt hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Schüle, Sie haben gerade den Finger gehoben, oder war das nur ein Reflex?

**Herr Dr. Schüle (AWMF+DGPPN):** Nein, das war kein Reflex. Nur ganz kurz zu Lithium und zur Suizidalität: Es ist für Lithium gut belegt, dass es im weiteren Verlauf einen Rückfallschutz für weitere Suizidversuche gibt, das ist ganz klar, auch wenn es offiziell nicht zugelassen ist. Aber es gibt, wie Herr Reif gerade angedeutet hat, keine empirischen Daten, dass in der Akutsituation, also in der Notfallsituation, Lithium Suizidalität senken könnte. Das muss man streng unterscheiden: Kann ich im weiteren Krankheitsverlauf Suizidversuche verhindern, oder habe ich einen akut antisuizidalen Effekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Göppel noch mal dazu.

**Frau Göppel:** Ich habe noch eine Frage dazu an den pU. Wie viele Patienten haben in der Studie Lithium bekommen und ist das nur ein geringer Anteil? Und dann die Frage an die Kliniker, ob das gerechtfertigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU. Wer kann etwas zu dem Lithium sagen? – Herr Sindern.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Die Kollegin sucht die Zahlen gerade heraus, wir können das sagen. Ich schaue einmal hinüber. Frau Olbrich, Kerstin, kannst du es sagen? Wir brauchen noch ein wenig, um die Zahlen herauszusuchen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Bschor, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Nach unserem Verständnis des Dossiers vom pU ist bei ASPIRE I unklar, wie viele Patienten Lithium bekommen haben; und bei ASPIRE II waren es 6 Prozent der Patienten. Das ist für die AkdÄ ein gewisser Kritikpunkt, dass das hier so gut wie keine Rolle spielt bzw. bei ASPIRE I unklar geblieben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Hat Herr Bschor Ihre Zahlen richtig im Kopf?

**Frau Olbrich (Janssen-Cilag):** Ja, wenn ich darauf antworten darf. Ich habe gerade die Fragen zu 3002 gefunden. Hier waren es genau 7 Prozent der Gesamtpatienten, die Lithium erhalten haben, in der 3001 suche ich noch nach der Zahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bschor hat das eben kritisiert. Die erste Zahl hat er richtig genannt, hat gesagt, das sei einer der Kritikpunkte der AkdÄ gewesen. – Herr Kaiser dazu.

**Herr Dr. Kaiser:** In der Studie 3001 waren es 10 Patienten, 4,4 Prozent, und in der Studie 3002 14 Patienten, 6,2 Prozent. Wenn man über beide Studien geht, das sind dann die entscheidenden, die Studie Phase II hat noch ganz andere Punkte, Probleme, andere Patienten eingeschlossen, dann sind das ungefähr 5 Prozent. Ich glaube, es geht dabei weniger darum, ob das in der Akutsituation in großer Menge eingesetzt wurde, sondern die Frage ist: Wie ist eigentlich die Behandlung vorher gewesen? Da kommt wieder das ins Spiel, was Frau Olbrich eben beschrieben hat, dass die EMA die Psychotherapie im Vorfeld beschrieben, kritisiert hat, eben nur vier von 400 Patienten eine Historie einer Psychotherapie haben, wo man sich fragen muss, wie die Behandlung im Vorfeld war, was auch mit einer Übertragbarkeit der Ergebnisse zu tun hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich warte jetzt noch, ob sich jemand meldet. Herr Bschor hat eben gesagt, er hält die Anzahl der Patienten, die Lithium bekommen haben, für problematisch.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Entschuldigung, die Frage, die auf dem Tisch liegt, ist: Ist das niedrig? Ich meine, das ist regional unterschiedlich, aber im Gros wären – ich sage das bewusst so – zu wenige Patienten mit Lithium behandelt. Die Zahl von 5 Prozent ist bedauerlich, aber ich würde sagen, das weiß Herr Bschor für Deutschland sicher besser, nicht unrepräsentativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Bschor, sehen Sie das genauso? Sie haben gesagt, die AkdÄ hat kritisiert, es ist eigentlich zu wenig. Aber ist es der Versorgungsstandard?

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Eine Patientenzahl kann ich jetzt nicht nennen; schon gar nicht für die Patienten, über die wir hier reden, akut suizidal, aber anschließen kann ich mich, dass Lithium generell zu wenig eingesetzt wird. Die AkdÄ hätte eine strukturiertere Vorgabe bezüglich des Einsatzes von Lithium in der Studie schön gefunden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Göppel, ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Göppel:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. – Dann haben wir Frau ten Thoren zur Patientenzahl, insbesondere wahrscheinlich zur Patientengruppe A.

**Frau Dr. ten Thoren:** Genau. Es geht mir vor allen Dingen darum, dass die Patientenzahlen vor dem Hintergrund des stationären Kontextes ausgewiesen worden sind. Da haben wir uns die Frage gestellt, ob Esketamin ausschließlich im vollstationären Kontext angewendet werden kann oder ob eine Erhaltungstherapie, insbesondere im Rahmen der sechsmonatigen Erhaltungsphase bei der therapieresistenten Depression auch im Rahmen eines tagesklinischen oder teilstationären Behandlungssettings verabreicht werden könnte. – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage wäre, ob es denkbar ist, dass Patientinnen und Patienten aufgrund einer möglichen Behandlung mit Esketamin im stationären Kontext in eine stationäre Behandlung eintreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu habe ich zwei Wortmeldungen: Herr Weiland und Herr Sindern.

**Herr Dr. Weiland (Janssen-Cilag):** Meine Wortmeldung bezog sich noch auf den Anteil der Patienten mit Augmentations- und Kombinationstherapien. Aber ich würde jetzt gerne Herrn Sindern das Wort bezüglich der soeben gestellten Frage überlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, die andere Baustelle war jetzt zu. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Zum Klinikeinsatz: Wir haben Esketamin im stationären Bereich eingeführt, weil hier – und ich glaube, das ist heute auch deutlich geworden – die Patienten in diesem Notfallanwendungsgebiet primär versorgt werden. Hier steht es jetzt im stationären Einsatz zur Verfügung, und gleichzeitig damit stellen wir auch den bestimmungsgemäßen Gebrauch, wie es die EMA genannt hat, sicher. Es steht im stationären Bereich zur Verfügung, das ist die Aussage hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, auch Erhaltungstherapie nicht im ambulanten Setting. Das war die Frage von Frau ten Thoren.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Richtig. Im ambulanten Bereich kann es nicht eingesetzt werden, das ist korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Bschor.

**Herr Prof. Dr. Bschor (AkdÄ):** Das ist speziell für die Indikation therapieresistente Depression ein ungelöstes Problem; denn da ist durch die Studien belegt, dass man das ausschleichend über mehrere Monate weitergibt. Da können die Patienten nicht jedes Mal für den Nasenspraystoß stationär aufgenommen werden. Teilstationär

geht nach meinem Verständnis, Tagesklinik, aber das ist genauso letztlich überschießend in der Erhaltungstherapie. Die psychiatrischen Institutsambulanzen können das Esketamin-Nasenspray nicht verschreiben, weil das über ganz normale GKV-Rezepte verordnet wird, und die Großhändler und Apotheken werden gar nicht beliefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Falkai und Herr Schüle.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Herr Schüle, fangen Sie an, Sie waren vor mir.

**Herr Dr. Schüle (AWMF+DGPPN):** Ich kann nur als Kliniker bestätigen: Wir machen sehr viel Erhaltung-Esketamin; das machen wir im teilstationären Setting, das funktioniert wunderbar. Da werden die Patienten einen gewissen Zeitraum nachbeobachtet. So funktioniert es schon, das ist dann nicht ambulant, das können die Institutsambulanzen nicht verschreiben, aber in einem teilstationären Setting ist auch Erhaltung-Esketamin möglich, sodass nicht immer eine vollstationäre Aufnahme notwendig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke.

**Herr Prof. Dr. Falkai (AWMF+DGPPN):** Dem möchte ich mich direkt anschließen mit dem Satz: Wir reden über eine Subpopulation, sowohl in der Akutbehandlung als auch, wenn wir über Therapieresistenz sprechen. Das ist eine Subpopulation, die anspricht. Wenn die ansprechen, sind wir alle froh, inklusive Patient, und natürlich wird es dann über das Teilstationäre organisiert, wie Herr Schüle das macht. In München machen wir das breit und mit, wie ich finde, sehr großem Erfolg, Patienten, die man ansonsten nicht hätte langfristig außerhalb der Klinik halten können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Danke schön, Herr Professor Falkai. – Frau ten Thoren, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. ten Thoren:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann sehe ich keine Wortmeldungen mehr. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend die letzten guten anderthalb Stunden zu reflektieren. Herr Dr. Sindern, schöne Aufgabe, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag):** Vielen Dank für die Aufgabe. Das mache ich sehr gerne. – Ich glaube, der Hauptpunkt heute war die EKT bzw. einmal die Rolle der EKT im Anwendungsgebiet, aber auch die Position der EKT in den Leitlinien. Ich kann jetzt bestimmt nicht alle Punkte zusammenfassen, die gesagt worden sind. Vielleicht kann man kurz sagen: Wir können davon ausgehen: Es ist keine Standardtherapie in diesem Anwendungsgebiet des psychiatrischen Notfalls, über den wir gesprochen haben. Es ist auch keine notfallpsychiatrische Maßnahme bei akuter Suizidalität. Das sind die Patienten, die wir in der Studie gehabt haben. Deshalb will ich noch mal sagen, dass, auch wenn die EKT in der Studie angeboten worden wäre, sie praktisch in diesem Zeitraum nicht zum Einsatz gekommen wäre und die Ergebnisse der Studie damit gleich gewesen wären.

Der zweite wichtige Punkt heute war die Psychotherapie. Die psychotherapeutischen Maßnahmen im Sinne einer Krisenintervention gehören sicher zu der basalen Versorgung in diesem Indikationsgebiet. Man kann davon ausgehen, dass diese Patienten, die wir in der Studie hatten, auch diese Krisenintervention bekommen haben und damit diese psychotherapeutischen Maßnahmen, wie sie mit einer persönlichen Zuwendung, mit dem Angebot psychosozialer Betreuung, mit einer psychotherapeutischen Kurzintervention verbunden sind, erhalten haben. Das gehört in jeder psychiatrischen Klinik sicher zum Alltag, und das war bestimmt auch in unseren Studien der Fall.

Das Indikationsgebiet ist der psychiatrische Notfall, und es geht um die akute Notfallbehandlung. Der 4-Wochen-Zeitraum, den wir mit unserer Studie umfassen, ist sicherlich geeignet, und in diesem ganzen Verlauf – wir haben auch über Endpunkte gesprochen, über den MADRS, über den gesamten Verlauf – haben wir hier die Endpunkte, die zeigen, dass Esketamin schnell und stark auf die depressiven Symptome wirkt. Ich möchte jetzt nicht die ganzen Endpunkte aufzählen. Das Wort ist gefallen, „dramatisch schnell“ wirkt es. Unter Esketamin erreichen Patienten signifikant schneller und häufiger ein Ansprechen und eine Remission. Das gilt sowohl für den Zeitpunkt bereits zu Tag 1 als auch für den Tag 25 zum Ende des Zeitraumes. Die Geschwindigkeit zählt hier. Patienten unter Esketamin erreichen den Zustand der Symptombefreiheit – denn das wird mit dem MADRS gemessen – im Median sieben Tage schneller als im Vergleichsarm. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben, um die für uns wichtigen Fragestellungen zu diskutieren. Wir werden selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was in der guten letzten anderthalb Stunde diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich bedanke mich noch mal.

Schluss der Anhörung: 12:39 Uhr