

Aus der Klinik für
Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatik
des Vivantes-Klinikums Berlin-Spandau

DISSERTATION

Intranasales Esketamin zur Behandlung der akuten
Depression
Intranasal Esketamine for the treatment of acute depression

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Randi Susanne Göldner

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1	Abstrakt	1
1.1	Fragestellung	1
1.2	Methodik	1
1.3	Ergebnisse	2
1.4	Diskussion	2
2	Abstract	3
2.1	Objective	3
2.2	Methods	3
2.3	Results	4
2.4	Discussion	4
3	Einleitung / Fragestellung	5
3.1	Überblick: Depression und Suizidalität	5
3.1.1	Prävalenz und Auswirkung	5
3.1.2	Aktuelle Therapiemöglichkeiten und ihre Limitationen	6
3.2	Ketamin und seine Anwendung als Antidepressivum	10
3.2.1	Wirkmechanismus	12
3.2.2	Enantiomere und Verabreichungsformen	16
3.2.3	Hypothesen	18
4	Material und Methodik	19
4.1	Überblick über das Studienprotokoll der ASPIRE I-Studie	19
4.2	Studienpopulation	21
4.3	Dosierung und Anwendung der Studienmedikation	22
4.4	Wirksamkeitsanalyse	23
4.4.1	Erste Hypothese und primärer Endpunkt	23

4.4.2	Zweite Hypothese und sekundärer Endpunkt	24
4.4.3	Weitere Hypothesen und Endpunkte	26
4.4.4	Statistische Auswertung	29
4.5	Sicherheitsanalyse	30
4.5.1	Klinische Untersuchung	30
4.5.2	Paraklinik	30
4.5.3	Nebenwirkungen / Adverse Events	31
5	Ergebnisse	35
5.1	Wirksamkeitsanalyse	37
5.1.1	Erste Hypothese – Reduktion der Depressionssymptome nach 24 Stunden	37
5.1.2	Zweite Hypothese – Reduktion von Suizidalität nach 24 Stunden	38
5.1.3	Weitere Hypothesen und Endpunkte	39
5.2	Sicherheitsanalyse / Adverse Events	49
5.2.1	Dissoziation	52
5.2.2	Sedierung	54
6	Diskussion	55
6.1	Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext der globalen Studiendaten	55
6.1.1	Wirksamkeit	55
6.1.2	Sicherheit	58
6.2	Dissoziation: Möglicher Wirkfaktor und Auswirkung auf das Studiendesign	60
6.3	Langzeitrisiken und Missbrauchspotential	62
6.4	Zulassung und Verordnung von intranasalem Esketamin	64
6.5	Limitationen und Ausblick	65
7	Fazit	69
	Literaturverzeichnis	71
	Eidesstattliche Versicherung	81

Lebenslauf	83
Danksagung	85
Bescheinigung des akkreditierten Statistikers	87

Abbildungsverzeichnis

3.1	Geschichte der antidepressiven Pharmakotherapie	7
3.2	Schematische Darstellung einer Synapse vor Administration von Ketamin	14
3.3	Wirkmechanismus von Ketamin – <i>glutamate burst</i>	15
3.4	Strukturformeln von R- und S-Ketamin	16
4.1	Studiendesign ASPIRE I	20
4.2	EQ-VAS-Beispielsauswertung	28
4.3	CADSS-Beispielfragen	32
4.4	MOAA/S	33
5.1	Übersicht eingeschlossener Patient*innen am Studienzentrum Berlin . . .	37
5.2	Primärer Endpunkt: Vergleich der Montgomery–Åsberg Depression Ra- ting Scale (MADRS)-Scores nach 24 Stunden	38
5.3	Sekundärer Endpunkt: Reduktion der Suizidalität nach 24 Stunden . . .	39
5.4	Weiterer Endpunkt: MADRS-Scores über 25 Tage	40
5.5	Weiterer Endpunkt: Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised (CGI-SS-R)-Scores über 25 Tage	44
5.6	Weiterer Endpunkt: Reduktion der Suizidalität über 25 Tage	45
5.7	Differenz der Beck Hopelessness Scale (BHS)-Scores	47
5.8	Differenz der EQ-VAS-Scores	48
5.9	Differenz der Quality of Life Depression Scale (QLDS)-Scores	48
5.10	CADSS-Scores während der Treatment-Phase	53

Tabellenverzeichnis

3.1	Überblick erhältlicher Antidepressiva und ihrer Wirkmechanismen	8
4.1	Beurteilung der Suizidalität mittels CGI-SS-R	25
5.1	Studienpopulation des Berliner Zentrums	36
5.2	Weiterer Endpunkt: Remission der depressiven Symptomatik	42
5.3	Weiterer Endpunkt: Remission der Suizidalität über 25 Tage	46
5.4	Adverse Events in der Treatment-Phase	50
6.1	Vergleich der wesentlichen Ergebnisse des Berliner Studienzentrums und der gesamten ASPIRE I-Studie	57

Abkürzungsverzeichnis

5-HT-I Serotoninwiederaufnahmehemmung

5-HT-S Stimulation Serotoninrezeptor

α_2 -A Antagonismus α_2 -Adrenorezeptor

AD Antidepressivum

AE Adverse Event

AMPA α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

ANCOVA Kovarianzanalyse

ASA American Society of Anesthesiology

Aug Antidepressive Augmentationstherapie

BDNF Brain Derived Neurotrophic Factor

BHS Beck Hopelessness Scale

CADSS Clinician-Administered Dissociation States Scale

CGI-SS-R Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised

DA-I Dopaminwiederaufnahmehemmung

DGPPN Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

DSM 5 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5

EMA European Medicines Agency

EQ-5D-5L EuroQol-5-Dimension 5-Level

EQ-VAS EQ Visual Analogue Scale

EU Europäische Union

EudracCT European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials

FDA U.S. Food and Drug Administration

GABA Gamma-Amino-Buttersäure

GAS generalisierte Angststörung

GCP Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen / Good Clinical Practice Guidelines

H-S Stimulation Histaminrezeptor

LSD Lysergsäurediethylamid

MADRS Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MAO-A-I Monoaminoxidase-A-Inhibition

MAO-B-I Monoaminoxidase-B-Inhibition

MAO-I Monoaminoxidase-Inhibitoren

MDMA 3,4-Methylendioxy-N-methylamphetamin

MINI Mini International Psychiatric Interview

MOAA/S Modified Observer's Assessment of Alertness / Sedation

Mono Antidepressive Monotherapie

MT1-S Stimulation Melatoninrezeptor 1

MT2-S Stimulation Melatoninrezeptor 2

mTOR mechanistic Target of Rapamycin

NA-I Noradrenalinwiederaufnahmehemmung

NMDA N-Methyl-D-Aspartat

PCP Phencyclidin

PFC präfrontaler Cortex

PsychKG Gesetz über Hilfen und Schutzmaßnahmen bei psychischen Krankheiten

QLDS Quality of Life Depression Scale

SAE Serious Adverse Event

SIBAT Suicide Ideation and Behavior Assessment Tool

SNRI Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer

SOC Standard-Of-Care

SSRI selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer

TrkB Tropomyosinrezeptorkinase B

TZA Trizyklische Antidepressiva

VGCC voltage-gated calcium channel

WHO World Health Organization

YLD Years Lived with Disability

1 Abstrakt

1.1 Fragestellung

Reduziert intranasales Esketamin, ergänzend zur Regelbehandlung, schwere depressive Symptome einhergehend mit akuter Suizidalität innerhalb von 24 Stunden und hält ein etwaiger Effekt mittelfristig an?

1.2 Methodik

Die hier analysierten Daten wurden im Rahmen einer doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie erhoben. Die betrachtete Subpopulation des Berliner Studienzentrums umfasst 12 Patient*innen mit schwerer depressiver Episode ohne psychotische Symptome (Diagnose nach Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5 (DSM 5)) mit akuter Suizidalität. Patient*innen wurden zufällig der Esketamin- ($n = 5$) oder der Placebogruppe ($n = 7$) zugeordnet und erhielten über vier Wochen zwei Mal pro Woche die Studienmedikation: entweder 84 mg Esketamin oder Placebo intranasal. Beide Gruppen erhielten zusätzlich eine leitliniengerechte Regelbehandlung. Primärer Endpunkt dieser Arbeit ist die Reduktion depressiver Symptome 24 Stunden nach Erstgabe der Studienmedikation erfasst mittels Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Zweiter wesentlicher Endpunkt ist die Reduktion der Suizidalität nach 24 Stunden erfasst mittels Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised (CGI-SS-R). Die statistische Auswertung erfolgt mittels Mann-Whitney-U-Test.

1.3 Ergebnisse

In der Esketamingruppe zeigt sich gegenüber der Placebogruppe eine größere Reduktion des MADRS-Scores nach 24 Stunden (Mittelwert [Standardabweichung]): Esketamingruppe Baseline-MADRS-Score 42,0 [6,4], 24-Stunden-MADRS-Score 25,8 [6,8], Placebogruppe Baseline-MADRS-Score 41,6 [6,9], 24-Stunden-MADRS-Score 33,6 [8,4]. Eine statistische Signifikanz liegt nicht vor ($p = 0,194$), jedoch zeichnet sich ein deutlicher Trend ab. Die Reduktion depressiver Symptome hält über die Behandlungsphase von 25 Tagen an, jedoch besteht hier ebenfalls kein statistisch signifikanter Effekt im Vergleich zur Placebogruppe.

Für die CGI-SS-R-Scores zeigt sich nach 24 Stunden eine Reduktion von 4.0 [1.2] auf 2.6 [1.1] in der Esketamingruppe, in der Placebogruppe reduziert sich der Score von 3,7 [0,5] auf 3,1 [0,9]. Mit einem p-Wert von 0,465 ist dies nicht statistisch signifikant, jedoch ergibt sich ebenfalls ein Trend für einen Vorteil von Esketamin gegenüber Placebo. Häufige Nebenwirkung sind dissoziative Symptome, transiente Blutdruckanstiege, Schwindel und Übelkeit.

1.4 Diskussion

Die hier analysierten Daten des Berliner Studienzentrums deuten darauf hin, dass Esketamin gegenüber Placebo schwere depressive Symptome einhergehend mit Suizidalität innerhalb von 24 Stunden reduziert. Die in der Subgruppe erhobenen Daten weisen keine statistische Signifikanz auf, jedoch ergibt sich aus den Daten aller Studienzentren ($n = 226$) eine statistisch signifikante Reduktion depressiver Symptome. Für die Reduktion akuter Suizidalität lässt sich auch in der gesamten Studie nur ein Trend ohne statistische Signifikanz erkennen.

2 Abstract

2.1 Objective

Does intranasal esketamine in addition to standard-of-care treatment reduce symptoms of major depression with suicidality within 24 hours of administration and, if so, does the effect persist?

2.2 Methods

The data this thesis is based on, were collected as part of a double-blind, placebo controlled, multicenter phase III clinical trial. The patient subgroup analysed here consists of 12 patients recruited at the Berlin study site. The patients presented with major depressive disorder without psychotic symptoms (diagnostic criteria according to Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Version 5 (DSM 5)) with suicidal thoughts with intent. Patients were randomised to esketamine ($n = 5$) or placebo ($n = 7$) and, over the course of four weeks, treated twice weekly with the study drug: intranasal esketamine (84 mg) or placebo. All patients received standard-of-care treatment in addition to the study drug. Primary endpoint of this thesis is the reduction of depressive symptoms 24 hours after first administration of the study drug. Depressive symptoms were assessed using the Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS). Key secondary endpoint is the reduction of suicidality after 24 hours assessed using the Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised (CGI-SS-R) scale. For statistical analysis the Mann-Whitney-U-Test was applied.

2.3 Results

In the esketamine group, there is a greater reduction in MADRS scores after 24 hours compared to the placebo group (mean [standard deviation]): Esketamine group baseline-MADRS score 42,0 [6,4], 24-hour MADRS score 25,8 [6,8], placebo group baseline-MADRS score 41,6 [6,9], 24-hours MADRS score 33,6 [8,4]. The effect is not statistically significant ($p = 0,194$), but there is a clear trend. The reduction of MADRS scores persists over the course of the treatment phase, but again, there is no statistically significant difference between the esketamine and the placebo group.

For the CGI-SS-R scores, there is a reduction from 4,0 [1,2] to 2,6 [1,1] in the esketamine group and from 3,7 [0,5] to 3,1 [0,9] in the placebo group. The effect is not statistically significant ($p = 0,465$), but there is trend favouring esketamine over placebo. The reduction in depressive symptoms is maintained until the end of the treatment phase at day 25, but again, there is no statistically significant difference between the two groups. Most common adverse effects were dissociation, a transient increase in blood pressure, dizziness and nausea.

2.4 Discussion

The data of the Berlin study site analysed here indicates that esketamine compared to placebo reduces major depressive symptoms with suicidality within 24 hours. For the data presented, this effect is not statistically significant. However, the pooled data of all study sites ($n = 226$) demonstrates a statistically significant reduction of depressive symptoms. For severity of suicidality, the pooled data merely shows a trend without statistical significance.

3 Einleitung / Fragestellung

3.1 Überblick: Depression und Suizidalität

3.1.1 Prävalenz und Auswirkung

Depressionen sind weitverbreitet, in Deutschland liegt die Lebenszeitprävalenz bei 11–12 % [1]. In der 2020 veröffentlichten Global Burden of Disease Study, in der die Auswirkungen von 369 Erkrankungen analysiert werden, stehen Depressionen bei Erwachsenen weltweit an dritter Stelle gemessen an den Years Lived with Disability (YLD). Nur Rückenschmerzen und Kopfschmerzen sind verbreiteter [2].

Suizidalität ist ein Symptom der schweren Depression. Die S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) zur unipolaren Depression besagt, dass etwa 60–70 % der Patient*innen während einer depressiven Episode Suizidgedanken angeben. Nicht jeder Suizid oder Suizidversuch ist auf eine zugrunde liegende psychiatrische Erkrankung zurückzuführen, jedoch sind psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depressionen und Alkoholmissbrauch, wesentliche Risikofaktoren für Suizidalität. Bei Menschen mit einer depressiven Störung ist das Suizidrisiko etwa 30-mal höher als in der allgemeinen Bevölkerung [3].

Obwohl die Datenerhebung zu Suiziden schwierig ist, gehen Schätzungen der World Health Organization (WHO) davon aus, dass weltweit ca. 800.000 Menschen pro Jahr durch Suizid versterben. In der Gruppe der Länder mit hohem Einkommen hatten etwa 90 % der Menschen, die durch Suizid sterben, eine vorherige psychiatrische Erkrankung. In Deutschland kommt es pro Jahr zu etwa 10.000 Suiziden, bei ca. 70 % der Betrof-

fenen liegt eine depressive Störung zugrunde. Das Verhältnis von Männern zu Frauen bei vollendeten Suiziden liegt in Deutschland bei 3:1. Bei den 15–29-Jährigen ist Suizid weltweit die zweithäufigste Todesursache, in Ländern mit hohem Einkommen die häufigste. Die WHO schätzt, dass auf jeden vollendeten Suizid 20 unvollendete Suizidversuche kommen. In ihrem Report *Preventing Suicide - A global imperative* betont die WHO die Vermeidbarkeit von Suiziden und fordert, Maßnahmen zur Suizidprävention als Kernkomponente in die nationalen Gesundheitssysteme zu integrieren. Explizit wird darauf hingewiesen, dass die Erkennung und effektive Therapie der psychiatrischen Erkrankungen, die der Suizidalität meist zugrunde liegen, unbedingt erforderlich ist [4].

3.1.2 Aktuelle Therapiemöglichkeiten und ihre Limitationen

Historisch betrachtet hat die Entwicklung antidepressiver Pharmakotherapie ihren Beginn in den 1950er-Jahren. Hillhouse und Porter geben hierzu eine Übersicht:

Die Entdeckung, dass das als Antihypertensivum und Antipsychotikum eingesetzte Reserpin in hohen Dosen eine depressive Symptomatik induziert, führte zur Erforschung des Wirkmechanismus dieser Substanz. Reserpin hemmt durch seine antagonistische Wirkung auf einen präsynaptischen Monoamintransporter die Verfügbarkeit von Serotonin, Noradrenalin und Dopamin. Ebenfalls in den 1950er-Jahren wurde beschrieben, dass das Antituberkulotikum Iproniazid, welches den Abbau von Monoaminen hemmt, antidepressive Wirkung hat, was zum Off-Label-Gebrauch in dieser Indikation führte. Hierauf basierend wurde die Monoamin-Hypothese für die Pathogenese depressiver Erkrankungen postuliert, die einen Mangel an Monoaminen als Ursache für Depressionen annimmt. Das erste zugelassene Antidepressivum war das Trizyklikum Imipramin. Mit Fluoxetin wurde in den 1970er-Jahren der erste selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) als antidepressive Substanz beschrieben, was die Monoamin-Hypothese weiter stütze. Der Zulassung von Fluoxetin 1987 folgte die Entwicklung und Zulassung diverser weiterer SSRIs und anderer Substanzklassen, die jedoch ebenfalls ihre Wirkung

durch eine Verstärkung serotonerger, noradrenerger und dopaminerger Neurotransmission erzielen. Heute ist eine große Anzahl antidepressiver Substanzen, die sich nach ihrem Wirkmechanismus in Substanzklassen einordnen lassen, verfügbar. Tabelle 3.1 gibt hier einen Überblick. Seit den 2000er-Jahren gibt es jedoch vermehrt Evidenz, dass – neben den Monoaminen – auch der Neurotransmitter Glutamat in der Genese der Depression eine zentrale Rolle spielt. Diese Erkenntnis beruht wesentlich auf der Beobachtung, dass das Anästhetikum Ketamin, ein Antagonist am glutamatergen N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Rezeptor, antidepressiv wirkt [5]. Hierauf wird in Abschnitt 3.2 noch detailliert eingegangen. Abbildung 3.1 zeigt eine Übersicht der Meilensteine der antidepressiven Pharmakotherapie.

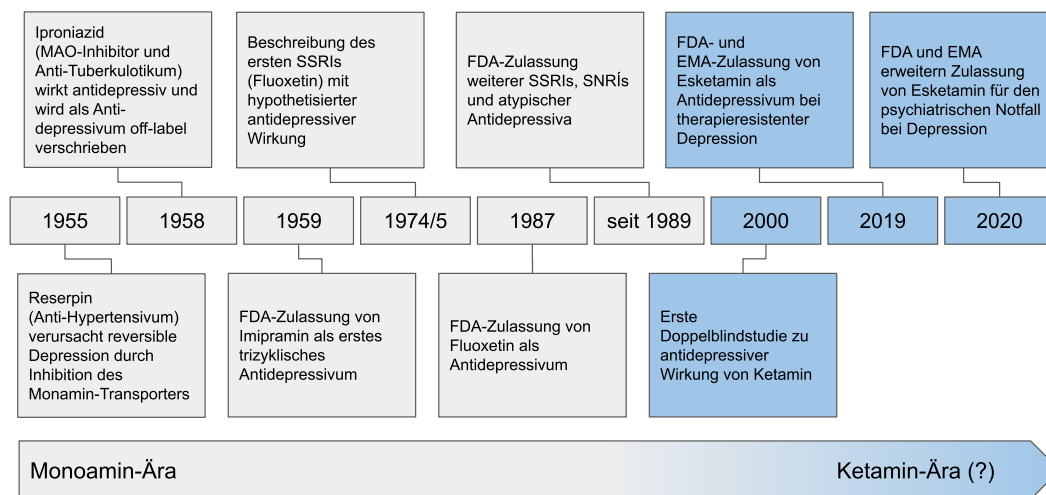


Abbildung 3.1: Geschichte der antidepressiven Pharmakotherapie basierend auf [5]

Die DGPPN-S3-Leitlinie zur unipolaren Depression empfiehlt für schwere depressive Episoden eine kombinierte Pharmako- und Psychotherapie. Empfohlen werden zur Pharmakotherapie Substanzen aus den in Tabelle 3.1 genannten Wirkstoffklassen. Bei der Wahl einer Substanz zur antidepressiven Therapie sollten Verträglichkeit, Überdosierungssicherheit (insbesondere bei Vorliegen von Suizidalität), relevante Komorbiditäten und Interaktionen mit anderen Medikationen, das Ansprechen auf bestimmte Präparate in

Substanzklasse	Beispiel	Rezeptorprofil	Besonderheiten
Trizyklische Antidepressiva (TZA)	Amitriptylin, Clomipramin	5-HT-I, NA-I	Toxizität in Überdosierung
SSRI	Sertralin, Escitalopram	5-HT-I	
Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI)	Venlafaxin, Duloxetin	5-HT-I, NA-I	
noradrenergischer α_2 -Rezeptor-Antagonist	Mirtazapin	α_2 -A, H-S, indirekt 5-HT-S	sedierend
Irreversible Monoaminoxidase-Inhibitoren	Tranlycypromin	MAO-A-I, MAO-B-I	Tyraminarme Kost streng einzuhalten
Reversible Monoaminoxidase-Inhibitoren	Moclobemid	MAO-A-I	keine spezielle Kost erforderlich
selektiver Dopamin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer	Bupropion	NA-I, DA-I	
Melatonin-Rezeptor-Agonist	Agomelation	MT1-S, MT2-S	

5-HT-I = Serotoninwiederaufnahmehemmung,
 NA-I = Noradrenalinwiederaufnahmehemmung, α_2 -A = Antagonismus α_2 -Adrenorezeptor,
 5-HT-S = Stimulation Serotoninrezeptor, H-S = Stimulation Histaminrezeptor,
 MAO-A-I/MAO-B-I = Monoaminoxidase-Hemmung,
 DA-I = Dopaminwiederaufnahmehemmung, MT1-S/MT2-S = Stimulation Melatoninrezeptor

Tabelle 3.1: Überblick erhältlicher Antidepressiva und ihrer Wirkmechanismen

vorangegangenen Episoden, aber auch die Präferenzen der betroffenen Person sowie die Erfahrungen der verschreibenden Ärzt*innen als Entscheidungsgrundlage genutzt werden. Die meisten Substanzen sollten zunächst in niedriger, meist subtherapeutischer Dosis eingenommen und dann unter sorgfältiger Beachtung möglicher Nebenwirkungen aufdosiert werden. Alle Substanzen haben eine Wirklatenz von mehreren Wochen, daher sollte ab Erreichen der Erhaltungsdosis über vier (bei älteren Patient*innen sechs) Wochen abgewartet werden, ob eine Response eintritt. Bei den Betroffenen besteht ein hoher Leidensdruck durch die depressive Symptomatik, sodass es gilt, in der Phase der Wirklatenz die Symptome zu kontrollieren. Noch größer ist die Herausforderung, wenn Suizidalität Teil der Symptomatik ist, da hier das Zuwarten auf eine Response ohne überbrückende Maßnahmen potentiell zum Tod der betroffenen Person führen kann. Nicht-pharmakologische Maßnahmen sind in der Akutphase der Depressionsbehandlung von zentraler Bedeutung. Insbesondere bei Suizidalität sollte eine stationäre Behandlung in jedem Fall erwogen werden. Eine solche sollte im äußersten Fall zur Abwehr akuter Eigengefährdung auch gegen den Willen der Patient*innen durch eine Einweisung auf der Grundlage des Gesetzes über Hilfen und Schutzmaßnahmen bei psychischen Krankheiten (PsychKG) erfolgen. Entweder im stationären oder in einem anderen geeigneten Setting ist die sichernde Fürsorge durch eine engmaschige klinische Beobachtung indiziert. Auch ein hochfrequentes psychotherapeutisches Angebot zur Krisenintervention wird empfohlen, da eine tragfähige therapeutische Beziehung die Suizidalität reduzieren kann [3].

Bei der pharmakologischen Akutbehandlung schwerer depressiver Symptomatik kommt Benzodiazepinen – auch aus Mangel an Alternativen – im klinischen Alltag eine zentrale Rolle zu. Benzodiazepine haben keine antidepressiven Eigenschaften, wirken aber angst- und spannungslösend. Unter Abwägung der Nebenwirkungen (insbesondere Sedierung und Abhängigkeitspotential) werden Benzodiazepine häufig in der Akutbehandlung der schweren depressiven Symptomatik und zur Überbrückung der Wirklatenz der antidepressiven Substanzen verordnet. Dies ist bei einem zeitlich begrenzten Einsatz (weniger als vier Wochen) leitliniengerecht. Bei akuter Suizidalität ist laut DGPPN-S3-Leitlinie

zur unipolaren Depression eine kurzfristige Behandlung (möglichst weniger als zwei Wochen) mit Benzodiazepinen in Betracht zu ziehen. Antidepressiva sind lediglich zur Behandlung einer begleitenden Depression empfohlen, nicht aber zur Therapie der akuten Suizidalität, deswegen sollten Benzodiazepine unter oben genannten Kautelen verordnet werden [3].

Hieraus ergibt sich ein durch die derzeit verfügbaren Medikamente nicht gedeckter Bedarf: Ein schnellwirksames Antidepressivum mit antisuizidaler Wirkung mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil, einer Überdosierungssicherheit und ohne signifikantes Risiko einer Abhängigkeit.

Vor dem Hintergrund, dass der Wirkmechanismus von Ketamin sich grundsätzlich von den Wirkmechanismen der in Tabelle 3.1 beschriebenen Substanzklassen unterscheidet, könnte es ein geeigneter Kandidat für diese therapeutische Lücke sein.

3.2 Ketamin und seine Anwendung als Antidepressivum

Ketamin wurde erstmals in den 1960er-Jahren synthetisiert. Es ist eine Weiterentwicklung des 1956 entdeckten Phencyclidins (PCP) und sollte – wie PCP – Anwendung als Anästhetikum finden. PCP wies zwar sehr gute analgetische und anästhesiologische Eigenschaften auf, jedoch mit erheblichen Nebenwirkungen: Post-operativ traten anhaltende Halluzinationen, Dissoziationen und Delirien auf. Das PCP-Derivat Ketamin wurde 1970 von der U.S. Food and Drug Administration (FDA) in den USA als Anästhetikum zugelassen, nachdem klinische Studien die gegenüber PCP deutlich bessere Verträglichkeit demonstriert hatten [6].

Allerdings sind auch unter Ketamin dissoziative Symptome als Nebenwirkung häufig. Patient*innen beschreiben unter anderem ein ausgeprägtes Depersonalisations- und Dereaa-

lisationserleben, Halluzinationen, eine veränderte Wahrnehmung von Geräuschen sowie Synästhesie [7]. Diese Symptome werden, wenn Ketamin als Anästhetikum eingesetzt wird, meist als unerwünschte und angsteinflößende Nebenwirkungen eingeordnet. Allerdings wird Ketamin seit den 1970er-Jahren in sub-anästhetischer Dosierung gerade wegen dieser Nebenwirkungen missbräuchlich eingesetzt. Mit Beginn der 2000er-Jahre gewann Ketamin im Rahmen der Techno- und Ravekultur als Partydroge zunehmend an Popularität [8].

Ketamin wurde somit nicht als Antidepressivum entwickelt. Eher zufällig entdeckte der Neurobiologe und Psychiater John Krystal von der Yale University in den 1990er-Jahren, dass depressive Patient*innen nach der Verabreichung von Ketamin nach sehr kurzer Zeit eine Besserung ihrer depressiven Symptomatik angaben [9]. Die erste doppelblinde, placebokontrollierte Studie zur antidepressiven Wirkung von Ketamin wurde von Berman *et. al.* im Jahr 2000 durchgeführt, allerdings mit einer relativ kleinen Anzahl von nur sieben Patient*innen mit schwerer depressiver Symptomatik [10]. Diese erhielten entweder eine Ketamin-Infusion (0,5 mg/kg Körpergewicht) oder ein Placebo (eine NaCl-Infusion). In der Ketamin-, nicht aber in der Placebogruppe, trat nach 72 Stunden eine Reduktion der depressiven Symptomatik ein. Zarate *et al.* konnten mit einem ähnlichen Protokoll mit 18 Patient*innen diese Ergebnisse replizieren, und stellten einen klinisch signifikanten Effekt in der Ketamingruppe schon 110 Minuten nach der Infusion fest [11]. Eine Vielzahl seither durchgeführter Studien hat die antidepressive Wirkung von Ketamin sowohl bei unipolarer als auch bei bipolarer Depression bestätigt [6]. Insbesondere konnte auch die schnelle und sich bereits nach *einmaliger* Gabe manifestierende antidepressive Wirkung immer wieder repliziert werden [12]. Neben der antidepressiven Wirkung zeigen mehrere Studien auch, dass eine einzige Ketamininfusion bereits nach 24 Stunden Suizidalität signifikant reduziert [13]. Der antidepressive Effekt von Ketamin ist jedoch nur kurzfristig. Daher wurden in den letzten Jahren Studien zur *wiederholten* Gabe von Ketamin mit dem Ziel, einen anhaltenden Effekt zu erreichen, durchgeführt. So konnten Singh *et al.* zeigen, dass bei therapieresistenter Depression nach einer Verabreichung von zwei bis drei Ketamin-Infusionen pro Woche über einen Zeitraum von

zwei bis vier Wochen der antidepressive Effekt über einen Zeitraum von zwei Wochen anhielt [14].

3.2.1 Wirkmechanismus

Wie auch bei den konventionellen Antidepressiva lässt sich der Wirkmechanismus von Ketamin nicht auf ein einziges Neurotransmittersystem reduzieren. Es gibt jedoch eine gute Evidenzbasis dafür, dass Ketamin seine antidepressive Wirkung vor allem durch seinen antagonistischen Effekt am NMDA-Rezeptor erzielt, einem ionotropen Glutamat-rezeptor. Eine Interaktion von Ketamin mit diesem Rezeptor an Neuronen im Hippocampus und präfrontalen Cortex (PFC) bewirkt Veränderungen in der Neuroplastizität in diesen Hirnregionen. Zentral scheint hier die Rolle von Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) als Mediator zu sein [15].

Um den antidepressiven Effekt von Ketamin zu erklären, dient die neurotrophe Hypothese der Depression als Grundlage. Diese stellt einen Zusammenhang zwischen depressiver Symptomatik und einer Atrophie des Hippocampus und des PFC her. Als Ursache der Atrophie postuliert diese Hypothese einen Mangel an neurotrophen Faktoren, allen voran BDNF. BDNF spielt eine zentrale Rolle im Erhalt bestehender Neuronen und Synapsen, erfüllt aber auch wichtige Funktionen bei der neuronalen Plastizität bis ins Erwachsenenalter [15].

Die Ergebnisse einer Vielzahl methodisch verschiedener Studien bilden eine gute Evidenzbasis für diese Hypothese, Deyama und Duman geben hier einen Überblick:

Bildgebende und Post-Mortem-Untersuchungen zeigen ein geringeres Volumen von PFC und Hippocampus bei depressiven Patient*innen. Post-Mortem-Untersuchungen bei depressiven, teils durch Suizid verstorbenen, Patient*innen zeigen geringere Konzentrationen von BDNF im zerebralen Kortex.

Untersuchungen im Tiermodell der Depression zeigen analoge Ergebnisse. Als klassisches Tiermodell der Depression dienen Nagetiere, die chronischem Stress ausgesetzt werden und in der Folge depressiv-anmutendes Verhalten zeigen. Bei diesen Tieren lässt sich ebenfalls eine Atrophie von PFC und Hippocampus beobachten, einhergehend mit einer niedrigeren BDNF-Expression in den atrophierten Hirnregionen. Durch eine Infusion von BDNF in den PFC wird depressives Verhalten in diesem Tiermodell reduziert, was auf einen kausalen Zusammenhang schließen lässt [16].

Auch die Wirkung konventioneller Antidepressiva lässt sich mit der neurotrophen Hypothese der Depression erklären. Ihre regelmäßige Einnahme über einen längeren Zeitraum bewirkt eine verstärkte Expression von BDNF im Hippocampus und im PFC und somit mittelbar eine erhöhte BDNF-Konzentration. Dieser Effekt tritt erst verzögert ein [17]. Dies kann als Korrelat der aus dem klinischen Alltag bekannten Wirklatenz gedeutet werden.

Ketamin hingegen bewirkt bereits mit der ersten Dosis zweierlei: Eine erhöhte Expression von BDNF (wie bei konventionellen Antidepressiva) und eine *umgehende* erhöhte Ausschüttung von BDNF in den relevanten Hirnregionen [16]. Ratten mit durch chronischen Stress induziertem depressivem Verhalten zeigen bereits nach einer Ketamin-Infusion ein weniger depressives Verhalten [18]. Eine Infusion eines BDNF-neutralisierenden Antikörpers in den PFC der Ratten vor der Ketamingabe blockiert den Effekt des Ketamins auf das depressive Verhalten der Tiere [19].

Man nimmt an, dass der Glutamat-Rezeptor-Antagonist Ketamin paradoxerweise einen *glutamate burst*, also eine unmittelbare Glutamat-Ausschüttung, auslöst. Das Glutamat bewirkt dann die Freisetzung von BDNF [16]. Der Wirkmechanismus von Ketamin und dessen Auswirkungen auf die neuronale Plastizität sind in Abbildungen 3.2 und 3.3 dargestellt:

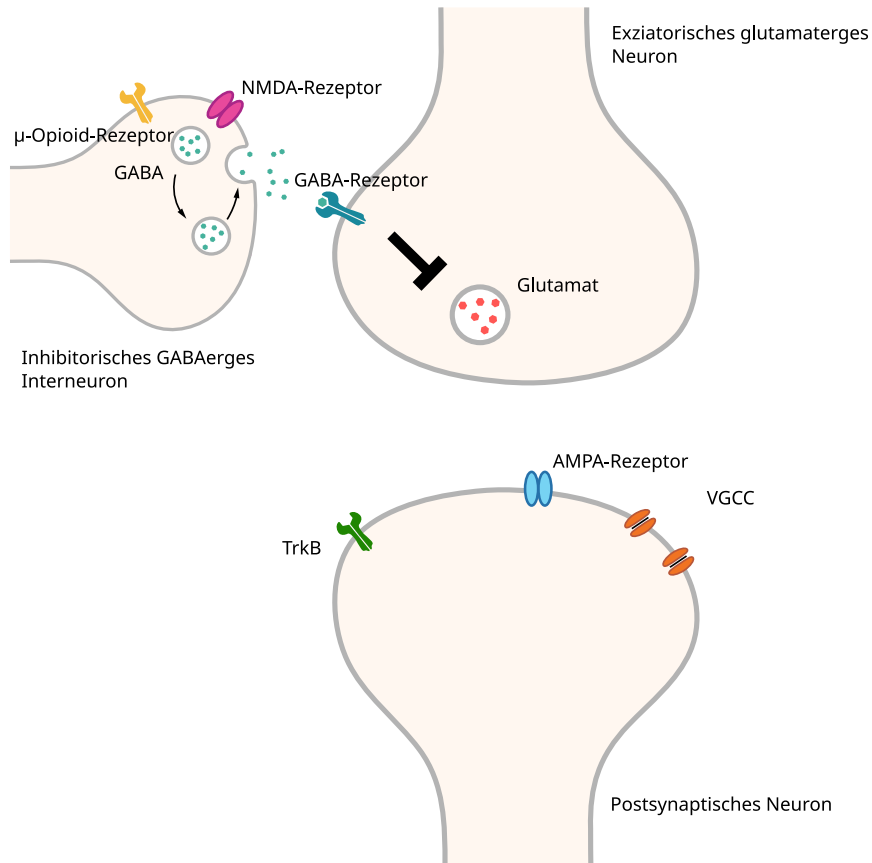


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung einer Synapse vor Administration von Ketamin – Inhibitorische GABAerge Interneuronen hemmen die Neurotransmission an exzitatorischen glutamatergen Neuronen. Abbildung basierend auf Duman *et al.* [17].

GABA = Gamma-Amino-Buttersäure, TrkB = Tropomyosinrezeptorkinase B,
 AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid,
 VGCC = voltage-gated calcium channel

Lizenzhinweis: Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com) (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SynapseSchematic_unlabeled.svg), Darstellung des Wirkmechanismus von Ketamin von Randi Susanne Göldner, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>

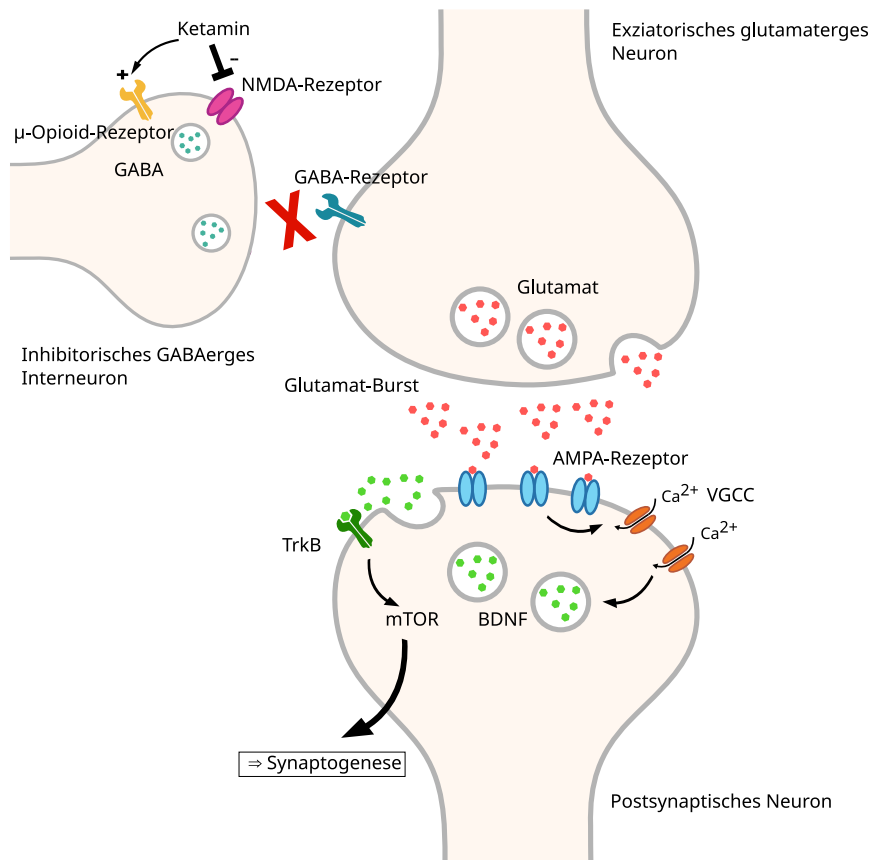


Abbildung 3.3: Wirkmechanismus von Ketamin durch *glutamate burst*: Ketamin inhibiert die GABAergen Interneuronen durch NMDA-Rezeptor-Blockade sowie Stimulation von μ -Opioid-Rezeptoren. Dies führt zur Disinhibition von Glutamatausschüttung an Pyramidalzellen. Glutamat bindet am postsynaptischen AMPA-Rezeptor und aktiviert so über verstärkten Calcium-Ionen-Einfluss die Ausschüttung von BDNF. Durch eine Signalkaskade über TrkB und mTOR wird die Synaptogenese angeregt. Abbildung basierend auf Duman *et al.* [17].

GABA = Gamma-Amino-Buttersäure, TrkB = Tropomyosinrezeptorkinase B,

mTOR = mechanistic Target of Rapamycin,

AMPA = α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid,

VGCC = voltage-gated calcium channel

Lizenzhinweis: Thomas Splettstoesser (www.scistyle.com) (https://commons.wikimedia.org/wiki/File:SynapseSchematic_unlabeled.svg), Darstellung des Wirkmechanismus von Ketamin von Randi Susanne Göldner, <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/legalcode>

Auch Ketamin wirkt jedoch über mehr als ein einziges Transmittersystem. Neben der NMDA-Rezeptor-Blockade scheint auch die Aktivierung von Opioid-Rezeptoren zur antidepressiven Wirkung wesentlich beizutragen. Williams *et al.* konnten dies demonstrieren, indem sie Studienpatient*innen vor der Ketamin-Infusion den Opiatantagonisten Naltrexon, der spezifisch μ -Opioid-Rezeptoren bindet, verabreichten. In der Naltrexongruppe war die antidepressive Wirkung des Ketamins im Vergleich zur Placebogruppe signifikant geringer, die dissoziativen Symptome waren hingegen in beiden Gruppen ähnlich ausgeprägt [20].

3.2.2 Enantiomere und Verabreichungsformen

Ketamin ist ein Racemat, also ein Gemisch aus den zwei optischen Isomeren S- und R-Ketamin (oder auch Es- und Arketamin), die im Verhältnis 1:1 vorhanden sind. Diese sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

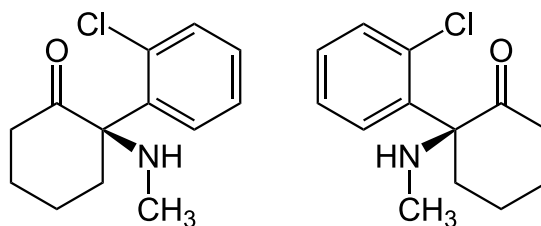


Abbildung 3.4: Strukturformeln von R- und S-Ketamin

Im Vergleich zu Ketamin hat das reine Enantiomer Esketamin eine drei- bis vierfach höhere Affinität am NMDA-Rezeptor [14]. Bei i.v.-Administration hat Esketamin eine mit dem Racemat vergleichbare antidepressive therapeutische Wirksamkeit, wobei aufgrund der höheren Affinität potentiell niedrigere Dosen erforderlich sind. So konnten Singh *et al.* zeigen, dass eine körperrgewichtsadaptierte Dosis von 0,2 mg/kg Esketamin ausreichend ist, um eine vergleichbare Reduktion depressiver Symptome wie mit einer Dosis von 0,4 mg/kg racemischen Ketamins zu erreichen [21].

Die gute Bioverfügbarkeit von Ketamin lässt verschiedene Verabreichungsformen zu. Die meisten Studien nutzen eine intravenöse Route, aber auch eine subkutane, intramuskuläre, intranasale oder orale Administration ist möglich [22]. Für eine möglichst einfache Anwendbarkeit wäre die orale Route optimal, allerdings gibt es hier nur eine kleine Anzahl an Studien. Diese sind zwar bezüglich der antidepressiven Wirkung vielversprechend, der Effekt setzt jedoch im Vergleich zur i.v.-Route verzögert ein [23], was den wesentlichen Vorteil des Ketamins als neuartigem Antidepressivum, nämlich den schnellen Wirkeintritt, aufhebt.

Eine intranasale Route ist ähnlich unkompliziert in der Anwendung wie die orale Verabreichung. Bei nasaler Verabreichung ist der Wirkeintritt ähnlich der intravenösen Verabreichung nicht verzögert, eine erste Verbesserung der Symptomatik tritt bereits nach zwei Stunden und eine wesentliche Verbesserung nach 24 Stunden ein. [24].

Um die Vorteile der höheren Affinität des Esketamins und die gegenüber der intravenösen Administration vereinfachte Anwendbarkeit der intranasalen Route zu nutzen, entwickelte Janssen-Cilag für die Behandlung von Depressionen ein Esketamin-Nasenspray. Zunächst erfolgte ein Zulassungsantrag zur Behandlung therapieresistenter Depressionen. In den USA ließ die FDA im März 2019 nasales Esketamin in dieser Indikation zu [25]. Unter dem Handelsnamen *Spravato* ist Esketamin-Nasenspray seitdem in den USA erhältlich, allerdings nur in ausgewählten Praxen und Kliniken.

Da sich Esketamin durch seine schnell einsetzende antidepressive Wirkung auszeichnet, drängt sich zudem der Einsatz des Nasensprays im Akutsetting auf. Dies könnte die therapeutische Lücke in der akuten Behandlung schwerer depressiver Symptome, insbesondere bei Suizidalität, schließen. Zugleich ist der Einsatz eines Nasensprays im Akutsetting gut umsetzbar im Vergleich zu einer intravenösen Behandlung. Daher strebte Janssen-Cilag eine Zulassungserweiterung für *Spravato* zur Akutbehandlung schwerer depressiver Episoden mit Suizidalität an.

3.2.3 Hypothesen

Im Rahmen der Phase-III-Studie für diese Zulassungserweiterung habe ich als Studienärztin eines der drei deutschen Studienzentren betreut, den Großteil der deutschen Daten erhoben und zwölf der insgesamt 18 in Deutschland eingeschlossenen Patient*innen betreut. Im Rahmen dieser Arbeit werde ich die von mir erhobenen Daten auswerten. Es liegt die Erlaubnis von Janssen-Cilag vor, diesen Datensatz separat auszuwerten.

Folgende Hypothesen sollen dabei überprüft werden:

- Erste Hypothese: Bei Patient*innen mit schwerer depressiver Symptomatik reduziert zusätzlich zur Standard-Of-Care (SOC)-Therapie intranasal verabreichtes Esketamin die Symptomatik innerhalb von 24 Stunden besser als SOC-Therapie plus Placebo.
- Zweite Hypothese: Insbesondere reduziert intranasales Esketamin akute Suizidalität im Vergleich zu Placebo.
- Weitere Hypothesen:
 - Der Effekt ist nicht nur in der Akutbehandlung (innerhalb von 24 Stunden), sondern auch mittelfristig über 25 Tage nachweisbar.
 - Der Effekt wirkt sich positiv auf die subjektiv empfundene Lebensqualität der Patient*innen aus.
 - Die Anwendung von intranasalem Esketamin ist sicher und hat ein für Patient*innen gut zu tolerierendes Nebenwirkungsprofil.

4 Material und Methodik

Da die Daten, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, im Rahmen einer klinischen Studie erhoben wurden, wird im Folgenden zunächst das Studiendesign erläutert. Alle studienärztlichen Tätigkeiten habe ich persönlich durchgeführt. Die psychologischen Ratings führte gemäß Studienprotokoll ein „Blinded Rater“ durch, also eine Psychologin und ein Psychologe, die zwar Teil des Studienteams, jedoch nicht in die unmittelbare Patientenversorgung involviert waren.

4.1 Überblick über das Studienprotokoll der ASPIRE I-Studie

Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie (EudracCT Number: 2016-003990-17, ASPIRE I-Studie [26]), die in 49 Studienzentren in zehn Ländern durchgeführt wurde. Insgesamt wurden weltweit 226 Patient*innen eingeschlossen, die sich im Regelfall als Notfall in einem der Studienzentren vorgestellt hatten. Mit der Einwilligung, an der Studie teilzunehmen (Informed Consent) begann die Screening-Phase, in der alle erforderlichen medizinischen und psychologischen Tests zur Abklärung, ob die Patientin oder der Patient in die Studie eingeschlossen werden konnte, durchgeführt wurden. Die Screening-Phase durfte den Zeitraum von 48 Stunden nicht überschreiten. Unmittelbar nach Abschluss der Screening-Phase folgte eine 25 Tage andauernde Treatment-Phase. Am ersten Tag der Treatment-Phase erfolgte die Randomisierung zur Festlegung der Studienmedikation (Placebo oder Esketamin 84 mg). Bis zum Abschluss der Treatment-Phase erhielten die Patient*innen dann zwei Mal wöchentlich die Medikation, also insgesamt acht Mal.

Alle Patient*innen erhielten zusätzlich zur Studienmedikation die SOC-Behandlung. Spätestens am ersten Treatment-Tag wurde eine leitliniengerechte antidepressive Pharmakotherapie begonnen, auch eine Augmentationstherapie war zulässig. Die erste Gabe der Studienmedikation erfolgte immer im stationären Setting, spätere Studientage konnten auch im Rahmen einer teilstationären oder ambulanten Behandlung durchgeführt werden.

Nach Abschluss des letzten Treatment-Tages, also nach der letzten Gabe des Esketamins / Placebos an Tag 25 der Studie, folgte eine Follow-Up-Phase. Bis zum Abschluss der Follow-Up-Phase an Tag 90 wurden die Patient*innen regelmäßig durch das Studienteam betreut. Abbildung 4.1 zeigt eine schematische Darstellung des Studiendesigns.

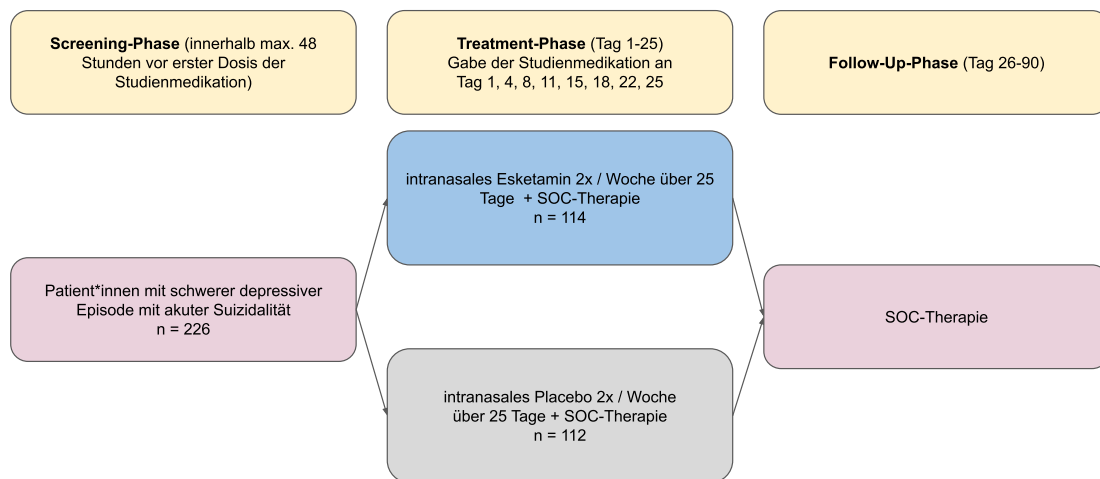


Abbildung 4.1: Studiendesign ASPIRE I

Gleichzeitig zur ASPIRE-I-Studie wurde die identisch designte ASPIRE-II-Studie mit einer anderen Auswahl an beteiligten Ländern und Studienzentren durchgeführt [27].

4.2 Studienpopulation

Weltweit wurden 226 Patient*innen im Alter von 18 bis 64 Jahren rekrutiert, die sich mit Symptomen einer schweren depressiven Episode mit akuter Suizidalität in einem der Studienzentren, meist über die Rettungsstelle, vorgestellt hatten.

Um die Einschlusskriterien der Studie zu erfüllen, mussten die im DSM 5 festgelegten diagnostischen Kriterien einer schweren depressiven Episode ohne psychotische Symptome erfüllt sein. Dies wurde mittels Mini International Psychiatric Interview (MINI) diagnostisch gesichert. Darüber hinaus wurde die Schwere der depressiven Symptomatik durch eine Erhebung der Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) nochmals bestätigt. Nur Patient*innen mit einem MADRS-Score über 28 konnten eingeschlossen werden. Weiterhin mussten die Fragen B3 und B10 des MINI, in denen das Vorliegen konkreter suizidaler Gedanken und Absichten abgefragt wird, mit „Ja“ beantwortet werden. Zudem war es erforderlich, dass die Patient*innen einer SOC antidepressiven Behandlung mit einer anfänglichen stationären Behandlung von mindestens fünf Tagen sowie dem Beginn oder der Weiterführung einer für diese Indikation zugelassenen antidepressiven Pharmakotherapie zustimmten.

Ausschlusskriterien waren diverse komorbide psychiatrische Erkrankungen. Patient*innen, die im MINI die Kriterien einer bipolaren Störung, Zwangsstörung, dissozialen oder Borderline-Persönlichkeitsstörung, einer psychotischen Störung oder auch einer depressiven Episode mit psychotischen Symptomen erfüllten, konnten nicht an der Studie teilnehmen. Auch Autismus, Demenz oder eine Intelligenzminderung führten zum Ausschluss. Die Kriterien einer Suchterkrankung (außer Koffein, Nikotin) durften in den letzten sechs Monaten vor Einschluss nicht erfüllt gewesen sein, für Ketamin, 3,4-Methylenedioxy-N-methylamphetamin (MDMA), Lysergsäurediethylamid (LSD), PCP oder andere Halluzinogene führte auch ein länger als sechs Monate zurückliegender Abusus zum Ausschluss.

Schwere somatische Vorerkrankungen oder ein unkontrollierter arterieller Hypertonus waren ebenfalls nicht zulässig.

4.3 Dosierung und Anwendung der Studienmedikation

Die intranasale Anwendung führten die Patient*innen unter Aufsicht des betreuenden Studienarztes oder -ärztin selbst durch. Am ersten Treatment-Tag war zudem ein Dummy-Device, ein mit Wasser gefülltes Nasenspray zur Übung, verfügbar. An jedem Studientag erhielten die Patient*innen eine Dosis von 84 mg Esketamin oder Placebo, jeweils gleichmäßig aufgeteilt auf drei separate Nasensprays (28 mg Esketamin je Nasenspray oder Placebo). Die Anwendung jedes Nasensprays erfolgte mit jeweils einem Hub pro Nasenloch. Das zweite und dritte Nasenspray wurden mit einem zeitlichen Abstand von jeweils fünf Minuten zum vorherigen angewendet. Eine Dosisreduktion auf 56 mg Esketamin für folgende Treatment-Tage war möglich, wenn dies aufgrund nicht zu tolerierender Nebenwirkungen klinisch indiziert erschien. In diesem Fall wurden trotzdem drei Nasensprays verabreicht, wovon das dritte Placebo enthielt. Die Patient*innen konnten nach Ermessen des Studienarztes oder der Studienärztin in den Entscheidungsprozess der Dosisreduktion einbezogen werden.

Der Verabreichung der Nasensprays folgte eine 90-minütige klinische Überwachung, auftretende Nebenwirkungen wurden einerseits strukturiert durch Fragebögen (siehe Abschnitt 4.5.3) und andererseits durch klinische Beobachtung erfasst.

Die neben der Studienmedikation bestehende antidepressive SOC-Pharmakotherapie wurde über den gesamten Zeitraum der Treatment-Phase fortgeführt. Eine Anpassung der Dosis oder eine Umstellung der regulären antidepressiven Medikation war nur bis Tag 15 zulässig und dann wieder nach Abschluss der Treatment-Phase. Um Interaktionen und auch eine Verfälschung der psychologischen Testergebnisse zu vermeiden, war

die Einnahme von Benzodiazepinen acht Stunden vor und vier Stunden nach Einnahme der Studienmedikation nicht zulässig.

4.4 Wirksamkeitsanalyse

Die Wirksamkeitsanalyse umfasst die Überprüfung aller Hypothesen bis auf die Klärung des Sicherheitsprofils von intranasalem Esketamin (siehe hierfür Abschnitt 4.5). Wesentlich für die Wirksamkeitsanalyse sind psychologische Testungen zur Fremdbeurteilung und Selbstauskunftsbögen. Die psychologischen Testungen wurden durch Studienpsycholog*innen (Rater) durchgeführt, die nicht in die klinische Behandlung der Patient*innen involviert waren. Hierdurch sollte vermieden werden, dass die Rater durch die Kenntnis der aufgetretenen Nebenwirkungen unter der Studienmedikation (z.B. dissoziative Symptome) sich erschließen konnten, ob die Patient*innen Esketamin oder Placebo erhielten.

4.4.1 Erste Hypothese und primärer Endpunkt

Die primäre, der Studie zugrunde liegende Hypothese ist, dass intranasales Esketamin zusätzlich zur SOC-Behandlung schwere depressive Symptomatik innerhalb kurzer Zeit besser als Placebo reduziert. Als primärer Endpunkt wurde der Vergleich der MADRS-Scores vor und 24 Stunden nach Erstgabe der Studienmedikation festgelegt.

Die Schwere der depressiven Symptomatik wurde mittels MADRS erhoben. Die MADRS wird sowohl im klinischen Alltag als auch in Studien zur Objektivierung des Schweregrads depressiver Symptomatik eingesetzt. Insbesondere zeichnet sie sich dadurch aus, dass sich Veränderungen in der Schwere der Symptomatik gut abbilden lassen. Die MADRS

eignet sich daher, um die Wirksamkeit therapeutischer Maßnahmen zu beurteilen. Sie basiert auf einem Fragebogen mit zehn Items, die jeweils zwischen 0 (Symptom liegt nicht vor) bis 6 (Symptom ist ständig vorhanden) beurteilt werden. Der maximale Score liegt somit bei 60. Es handelt sich um eine Fremdbeurteilung, das heißt, die Bewertung der Symptome erfolgt durch einen Rater, nicht durch die betroffene Person selbst. Für den Einschluss in die Studie war ein Score von über 28 vor der ersten Gabe der Studienmedikation erforderlich.

Neben der Erfassung 24 Stunden nach der Erstgabe der Studienmedikation wurde die MADRS auch bereits vier Stunden nach der ersten Gabe erfasst, um einem möglichen noch schnelleren Wirkeintritt beurteilen zu können.

4.4.2 Zweite Hypothese und sekundärer Endpunkt

Die zweite der Studie zugrunde liegende Hypothese ist, dass Esketamin verglichen mit Placebo Suizidalität innerhalb von 24 Stunden signifikant reduziert.

Zur Erfassung der Suizidalität wurde die Clinical Global Impression of Severity of Suicidality Revised (CGI-SS-R) eingesetzt. Als zweiter wesentlicher Endpunkt der Studie wurde der CGI-SS-R-Score vor der ersten Gabe der Studienmedikation mit dem Score 24 Stunden danach verglichen. Die CGI-SS-R ist Teil des Suicide Ideation and Behavior Assessment Tools (SIBAT). Der SIBAT besteht aus acht Modulen, wobei Modul 1 bis 5 von den Patient*innen selbst und Modul 6 bis 8 vom Rater ausgefüllt werden. Modul 6 enthält ein klinisches Interview zur Beurteilung der Suizidalität, dem Rater sind die Angaben der Patient*innen aus Modul 1 bis 5 dabei bekannt. Basierend auf den Informationen aus Modul 1 bis 6 beurteilt der Rater in Modul 7 des SIBAT die Suizidalität im Moment der Befragung. Dies wird mittels der CGI-SS-R numerisch erfasst. Mögliche Scores liegen hier zwischen 0 (nicht suizidal) und 6 (extreme Suizidalität), Tabelle 4.1

gibt eine genauere Beschreibung der Scores und ihrer Bedeutung. Die CGI-SS-R wurde am Treatment-Tag 1 vor der Medikamentengabe sowie 4 und 24 Stunden danach erfasst.

numerischer Score	Bedeutung des Scores
0 keine Suizidalität	nicht suizidal
1 fraglich suizidal	minimale suizidale Ideation, keine Impulse, wenige Risikofaktoren, viele protektive Faktoren, keine Einschränkung der Funktionalität
2 leichte Suizidalität	gelegentliche Ideation; wenig bis keine Impulse, wenige Risikofaktoren; angemessene protektive Faktoren, minimale Funktionseinschränkung
3 moderate Suizidalität	gelegentliche Ideation und Impulse, möglicherweise Suizidplan oder kürzlich stattgehabter Versuch, mehrere Risikofaktoren, jedoch mehr protektive Faktoren, beeinflusst Funktionalität
4 deutliche Suizidalität	wiederkehrende Ideation mit Intention und Impulsen, multiple Risikofaktoren überwiegen protektive Faktoren, deutliche Funktionseinschränkung, stattgehabter Versuch oder Plan möglich
5 schwere Suizidalität	Häufige Ideation mit Intention, Suizidplan mit oder ohne kürzlichen Versuch, multiple Risikofaktoren überwiegen protektive Faktoren, starke Funktionseinschränkung
6 extreme Suizidalität	Ständig vorhandene Ideation und Intention mit gefasstem Suizidplan, Vorbereitungen getroffen oder kürzlicher Versuch, massive Funktionseinschränkung

Tabelle 4.1: Beurteilung der Suizidalität mittels CGI-SS-R: Instruktionen für die Rater

4.4.3 Weitere Hypothesen und Endpunkte

Mittelfristiger Effekt auf Depressionssymptome und Suizidalität

Während der gesamten Treatment-Phase wurde der MADRS-Score an jedem Treatment-Tag vor der Anwendung der Medikation erfasst. Auch bei allen Follow-Up-Visiten wurde der MADRS-Score erhoben. Dies diente der Beurteilung, ob Esketamin auch mittelfristig einen antidepressiven Effekt hat.

Einige der MADRS-Items erfragen ein Symptom über die letzten sieben Tage. Dies wurde in der Studie für die Follow-Up-Termine entsprechend praktiziert. Für die Treatment-Tage wurden Rater und Patient*innen instruiert, den Zeitraum seit der letzten Erfassung der MADRS für die Symptombeurteilung zu Grunde zu legen.

Zur Bewertung des mittelfristigen Effekts auf die Suizidalität der Patient*innen wurde – nach der Bewertung am ersten Treatment-Tag – an allen weiteren Treatment-Tagen sowie an einigen der Follow-Up-Tage ebenfalls der CGI-SS-R-Score erhoben.

Lebensqualität und weitere patient*innenrelevante Aspekte der Behandlung

Zur Beurteilung der von den Patient*innen empfundenen Lebensqualität und weiterer für sie relevanter Aspekte der Behandlung wurden Selbstbeurteilungsskalen eingesetzt. Dies ist ein wichtiger Aspekt, da die objektivierte Beurteilung depressiver Symptomatik und der von Betroffenen empfundene Einfluss der Erkrankung auf den Alltag nicht zwangsläufig korrelieren.

Beck Hopelessness Scale Die BHS ist ein 20 Items umfassender Fragebogen zur Bewertung von Zukunftserwartungen. Die BHS dient zur Einschätzung, wie optimistisch oder pessimistisch die Patient*innen auf die Zukunft blicken. Der Score der BHS liegt zwischen 0 und 20, wobei ein höherer Score ein größeres Maß an Hoffnungslosigkeit widerspiegelt. Die BHS wurde an den Treatment-Tagen 1, 8 und 25 sowie am letzten Follow-Up-Tag erfragt.

Erfassung des subjektiv empfunden Gesundheitszustands Hierfür wurden der EuroQol-5-Dimension 5-Level (EQ-5D-5L)-Fragebogen und die QLDS eingesetzt.

Der EQ-5D-5L-Fragebogen ist ein standardisiertes Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustands. Die Patient*innen beurteilen in den fünf Bereichen (5 Dimensions) – Mobilität, Fähigkeit sich selbst zu versorgen, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz / körperliche Beschwerden, Angst / Depressivität – jeweils auf einer Skala von 1 bis 5 (5 Level), wie viele Probleme jeweils zum Zeitpunkt der Erfassung in den genannten Bereichen bestehen. Im letzten Teil des EQ-5D-5L-Fragebogens fasst die befragte Person mittels einer bildlichen Darstellung (EQ-VAS) auf einer Skala von 0 bis 100 den empfundenen Gesundheitszustand zusammen, wobei 100 den bestmöglichen vorstellbaren Gesundheitszustand darstellt. Für eine Beispiel der EQ-VAS siehe Abbildung 4.2.

Die QLDS dient zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität von Patient*innen, die unter Depressionen leiden. Die Betroffenen machen hier Angaben dazu, welche Auswirkungen die Erkrankung und deren Behandlung auf die Lebensqualität haben. Es handelt sich hier um 34 Ja / Nein- bzw. Wahr / Falsch-Fragen. Der erfasste Score liegt somit zwischen 0 und 34, wobei ein höherer Score eine schlechtere Lebensqualität bedeutet.

EQ-5D-5L und QLDS wurden am Treatment-Tag 1 vor der Einnahme des Medikaments und dann 24 Stunden danach erfragt, zudem an den Treatment-Tagen 11 und 25 sowie in der Follow-Up-Phase an Tag 46 und 90.

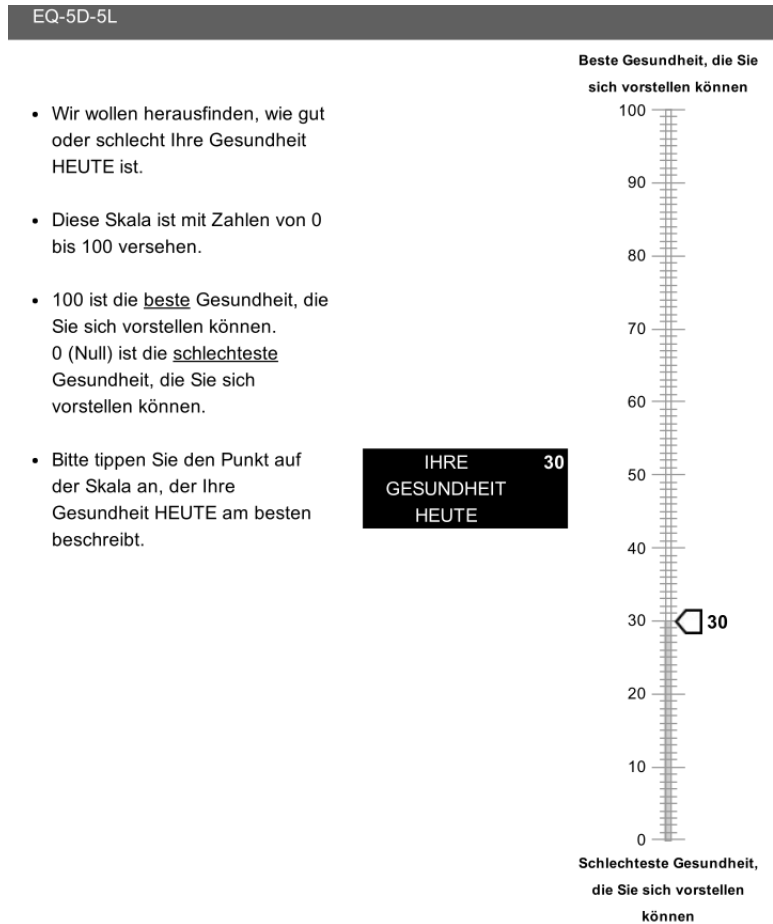


Abbildung 4.2: EQ-VAS-Beispielsauswertung

4.4.4 Statistische Auswertung

Für den primären Endpunkt, die Reduktion des MADRS-Scores nach 24 Stunden im Vergleich zwischen Esketamin- und Placebogruppe, wurde aufgrund der kleinen Stichprobengröße und der somit nicht gegebenen Normalverteilung eine nicht-parametrische (d.h. verteilungsunabhängige) Analyse in Form eines Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. Mit Hilfe eines Tabellenkalkulationsprogramms wurde ein Ranking der MADRS-Scores nach 24 Stunden erstellt und anschließend mit Hilfe eines Statistik-Web-Services (Vassar-Stats [28]) die Analyse durchgeführt. Für den wesentlichen sekundären Endpunkt, die Reduktion des CGI-SS-R-Scores nach 24 Stunden, wurde ebenfalls ein Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Auch für die Bewertung des mittelfristigen Effektes auf Depressionssymptome wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Hierbei wurden die MADRS-Scores der Esketamingruppe und der Placebogruppe an den weiteren Treatment-Tagen verglichen. Weiterhin wurde zur Auswertung des mittelfristigen Effekts auf Depressionssymptome und Suizidalität die Anzahl der Patient*innen, bei denen es in der Treatment-Phase zu einer Remission der depressiven Symptomatik (definiert als MADRS-Score ≤ 12) bzw. einer Remission der Suizidalität (definiert als ein CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) kam, zwischen den beiden Gruppen verglichen. Hierfür wurde zur Prüfung der Signifikanz ein exakter Fisher-Test angewendet.

Bei den patient*innenrelevanten Aspekten lag eine so große Streuung der Ergebnisse in sowohl der Placebo- als auch der Esketamingruppe vor, dass hier keine statistische Auswertung erfolgte.

4.5 Sicherheitsanalyse

4.5.1 Klinische Untersuchung

Während der Screening-Phase erfolgte eine umfassende klinische Untersuchung der Patient*innen, die am letzten Treatment-Tag (Tag 25) wiederholt wurde. Hierbei wurde insbesondere auch die Nase untersucht, um sicherzustellen, dass aus anatomischer Sicht eine intranasale Gabe der Studienmedikation möglich war bzw. um mögliche lokale Reizungen durch diese zu identifizieren. Zudem wurden die Vitalparameter, Gewicht und Größe erfasst. An den Treatment-Tagen wurden während der 90-minütigen Überwachungsphase nach Administration der Studienmedikation die Vitalparameter regelmäßig gemessen. Insbesondere die Sauerstoffsättigung und die Blutdruckwerte waren hier von Interesse, da Sedierung und hypertensive Entgleisungen als häufige Nebenwirkungen von Esketamin beschrieben sind [29].

4.5.2 Paraklinik

Während der Screening-Phase erfolgte eine Blutentnahme für eine umfangreiche Laboruntersuchung (Blutbild, Gerinnungsparameter, Nieren- und Leberwerte, Schilddrüsenwerte), eine Urinuntersuchung sowie ein Urin-Drogen-Screening. Zudem erfolgte ein 12-Kanal-EKG. Bei Patientinnen erfolgte zudem ein Urin-Schwangerschaftstest, eine Schwangerschaft stellte ein Ausschlusskriterium dar. Diese Tests dienten zunächst zur Sicherstellung, dass keine nachweislichen Kontraindikationen zur Gabe von Esketamin bestanden. Alle Laboruntersuchungen und das EKG wurden am letzten Treatment-Tag (Tag 25) wiederholt, um mögliche Auswirkungen der Prüfsubstanz auf die Laborparameter und das EKG sowie sonstige externe Einflüsse (wie eine Schwangerschaft oder Drogenkonsum während der Treatment-Phase) zu erfassen.

4.5.3 Nebenwirkungen / Adverse Events

Jegliche klinisch relevante Befundänderung wurde als Adverse Event (AE) gemäß der Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen / Good Clinical Practice Guidelines (GCP) [30] dokumentiert, unabhängig davon, ob ein klarer Zusammenhang mit der Studienmedikation bestand. Bei jedem AE musste ärztlicherseits eine Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit eines Zusammenhangs zwischen Administration der Studienmedikation und dem AE abgegeben werden.

Adverse Event – Dissoziation

Da dissoziative Symptome eine häufige Nebenwirkung von Esketamin sind, wurde deren Intensität mittels der CADSS erfasst. Die CADSS ist ein Fremdbeurteilungsverfahren und umfasst 23 Fragen, die Depersonalisationserleben, Derealisationserleben und Amnesie betreffen. Der Patient oder die Patientin wird vom Untersuchenden mit einer Aussage zu einem bestimmten Erleben konfrontiert und schätzt ein, ob dieses Erleben im Moment der Befragung gar nicht (entspricht Score 0) bis extrem (Score 4) vorliegt. Hieraus ergibt sich ein Gesamtscore zwischen 0 und 92. Ein CADSS-Assessment wurde an allen Treatment-Tagen vor der Administration der Studienmedikation sowie jeweils 40 und 90 Minuten danach durchgeführt. Abbildung 4.3 zeigt zur Illustration die Items 3 und 4 des Fragebogens.

Adverse Event – Sedierung

Da es unter Esketamin zu Sedierung als unerwünschter und potentiell gefährlicher Nebenwirkung kommen kann, wurde zur Überwachung eine hierfür spezifische Skala ange-

CADSS

3. Haben Sie Erlebnisse, die Sie von dem, was geschieht, isolieren; haben Sie zum Beispiel das Gefühl, in einem Film oder einem Theaterstück zu sein, oder fühlen Sie sich wie ein Roboter?
- 0 = Überhaupt nicht.
 - 1 = Etwas, ich fühle mich etwas isoliert von dem, was geschieht, aber im Grunde bin ich hier.
 - 2 = Mäßig, ich fühle mich bis zu einem gewissen Grad isoliert von dem, was geschieht, oder ich fühle mich wie in einem Film oder einem Theaterstück.
 - 3 = Sehr, ich fühle mich extrem isoliert von dem, was geschieht, aber ich kann verstehen, was die Leute sagen.
 - 4 = Extrem, ich habe das Gefühl, dass alle um mich herum in einer fremden Sprache sprechen und ich deshalb nicht verstehen kann, was sie sagen, oder ich fühle mich, als ob ich von außen zuschaue oder als ob ich ein Roboter oder eine Maschine bin.
4. Haben Sie das Gefühl, Dinge wie von außerhalb Ihres Körpers zu betrachten?
- 0 = Überhaupt nicht.
 - 1 = Etwas, ich habe das Gefühl, als ob die Verbindung zu mir irgendwie unterbrochen wäre, aber im Grunde bin ich vollständig.
 - 2 = Mäßig, ich habe das Gefühl, neben mir zu stehen, aber ich sehe nicht von weit oben auf mich herab.
 - 3 = Sehr, ich habe das Gefühl, mindestens 6 Meter von meinem Körper entfernt zu sein und von oben herabzusehen.
 - 4 = Extrem, ich habe das Gefühl, Hunderte von Metern über mir zu sein und auf mich und alle anderen hier herabzusehen.

Abbildung 4.3: CADSS-Beispielfragen

wendet, die MOAA/S. Die MOAA/S-Skala basiert auf der Klassifikation von Sedierung der American Society of Anesthesiology (ASA) und wird als Fremdbeurteilung erhoben. MOAA/S-Scores liegen zwischen 5 (wach, reagiert sofort in normalem Ton auf Ansprache) und 0 (keine Reaktion auf Schmerzreiz). Ein MOAA/S-Assessment wurde an allen Treatment-Tagen während der 90-minütigen Überwachungszeit alle 15 Minuten ärztlich durchgeführt. Neben der Erfassung von Sedierung als Nebenwirkung diente dies auch der Sicherheit der Patient*innen, um bei einer Übersedierung die umgehende Einleitung von Notfallmaßnahmen gewährleisten zu können. Abbildung 4.4 zeigt den Fragebogen.

MOAA/S

Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

MOAA/S Score	Beschreibung
<input checked="" type="radio"/> 5	Reagiert sofort auf namentliche Ansprache in normalem Ton (wach)
<input type="radio"/> 4	Lethargische Reaktion auf namentliche Ansprache in normalem Ton
<input type="radio"/> 3	Reagiert auf laute oder wiederholte namentliche Ansprache
<input type="radio"/> 2	Gezielte Reaktion auf leichtes Anstoßen oder Schütteln
<input type="radio"/> 1	Reagiert auf Druck auf Trapeziusmuskel (einschließlich gezielter und reflexartiger Ausweichbewegungen)
<input type="radio"/> 0	Keine Reaktion auf Schmerzreiz (Druck auf Trapeziusmuskel)

MOAA/S, Modified Observer's Assessment of Alertness/Sedation

Abbildung 4.4: MOAA/S

5 Ergebnisse

Insgesamt habe ich am Berliner Studienzentrum 14 Patient*innen für die Studie rekrutiert, von denen zwölf randomisiert werden konnten. Bei zwei Patienten (beide männlich) stellte sich in der Screening-Phase heraus, dass sie nicht für die Studie geeignet waren: Bei einem dieser Patienten deutete der Urin-Drogen-Test auf einen kürzlichen Amphetamin-Gebrauch. Der andere Patient hatte Auffälligkeiten im EKG, eine weiterführende kardiologische Untersuchung ergab den Befund einer schweren Herzinsuffizienz.

Von den zwölf randomisierten Patient*innen beendeten elf die gesamte Treatment- und anschließende Follow-Up-Phase. Ein Patient (m) entschloss sich am Treatment-Tag 15 dazu, aus persönlichen Gründen nicht weiter an der Studie teilzunehmen. Es handelte sich um einen Patienten aus der Placebogruppe. Ein weiterer Patient (m) der Placebogruppe konnte die Studienmedikation an Tag 25 nicht erhalten, da der Drogen-Urin-Test positiv auf Kokain ausfiel. Der Patient gab daraufhin an, am Wochenende zuvor einmalig Kokain konsumiert zu haben. In Absprache mit der Studienleitung bei Janssen-Cilag wurde die letzte Gabe der Studienmedikation ausgelassen. Der Patient wurde trotzdem in die Follow-Up-Phase aufgenommen und bis zum Ende des Follow-Ups begleitet.

Von den zwölf randomisierten Patient*innen erhielten fünf Esketamin und sieben Placebo. In Tabelle 5.1 sind wesentliche demographische Daten sowie Vorbehandlungen und Komorbiditäten der in Berlin eingeschlossenen Patient*innen dargestellt. Abbildung 5.1 gibt einen Überblick über die Rekrutierung und Randomisierung am Studienzentrum Berlin.

Patient*in Nr.	Alter	Ge- schlecht	Mono Aug /	Suizid- versuch	AD	Komorbi- dität
Esketamin						
2	39	W	Mono	Nein	Escitalo- pram	Nein
3	31	W	Mono	Nein	Bupropion	Nein
8	51	M	Mono	Nein	Escitalo- pram	Panik- störung
11	34	W	Aug	Ja	Venlafaxin & Agome- latin	Bulimie
12	47	M	Mono	Nein	Bupropion	Nein
Placebo						
4	38	M	Mono	Ja	Milnaci- pran	GAS
6	19	W	Mono	Nein	Escitalo- pram	Panik- störung
7	26	M	Mono	Nein	Duloxetin	Nein
9	41	M	Aug	Nein	Bupropion & Agome- latin	Nein
10	42	M	Mono	Nein	Escitalo- pram	Nein
13	50	M	Mono	Nein	Escitalo- pram	Nein
14	18	W	Mono	Nein	Duloxetin	Nein

Mono = Antidepressive Monotherapie, Aug = Antidepressive Augmentationstherapie,
AD = Antidepressivum, GAS = generalisierte Angststörung

Tabelle 5.1: Studienpopulation des Berliner Zentrums – Patienten Nr. 1 und 5 sind ausge-
schieden

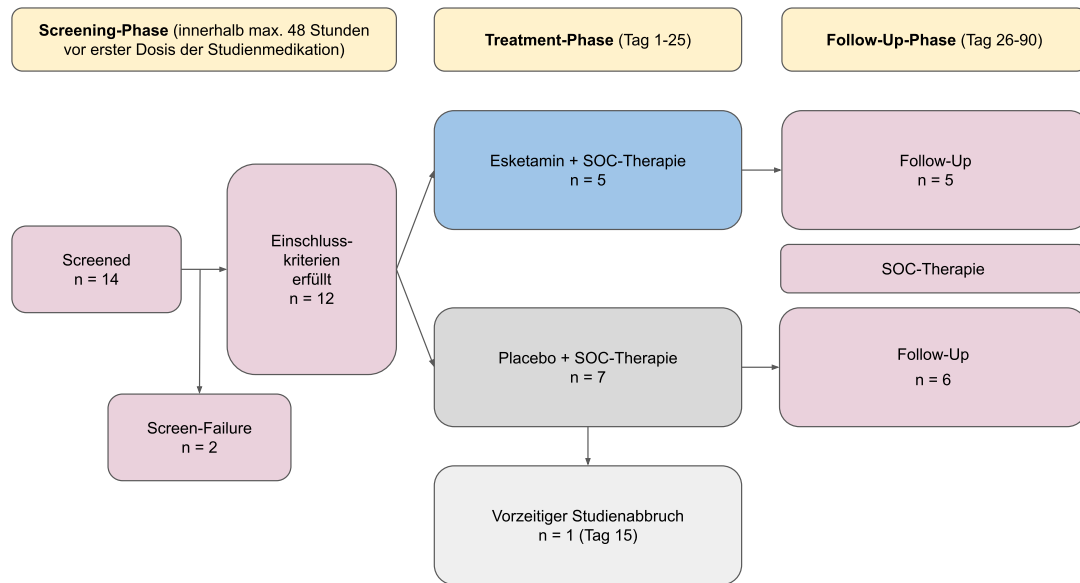


Abbildung 5.1: Übersicht eingeschlossener Patient*innen am Studienzentrum Berlin

5.1 Wirksamkeitsanalyse

5.1.1 Erste Hypothese – Reduktion der Depressionssymptome nach 24 Stunden

Der primäre Endpunkt ist die Verbesserung der Depressionssymptomatik 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation gemessen als Reduktion des MADRS-Scores. Abbildung 5.2 zeigt die Ergebnisse für die Berliner Subpopulation.

Beide Gruppen in der Berliner Subpopulation zeigen einen ähnlichen Ausgangs-MADRS-Score (Mittelwert, [Standardabweichung]) von 42,0 [6,4] für die Esketamin- und 41,6 [6,9] für die Placebogruppe. Bereits nach 4 Stunden zeigt die Esketamingruppe eine größere Verbesserung (24,6 [8,8]) gegenüber der Placebogruppe (29,1 [5,5]). Nach 24 Stunden wird der Unterschied zwischen den zwei Gruppen noch deutlicher, mit MADRS-Scores

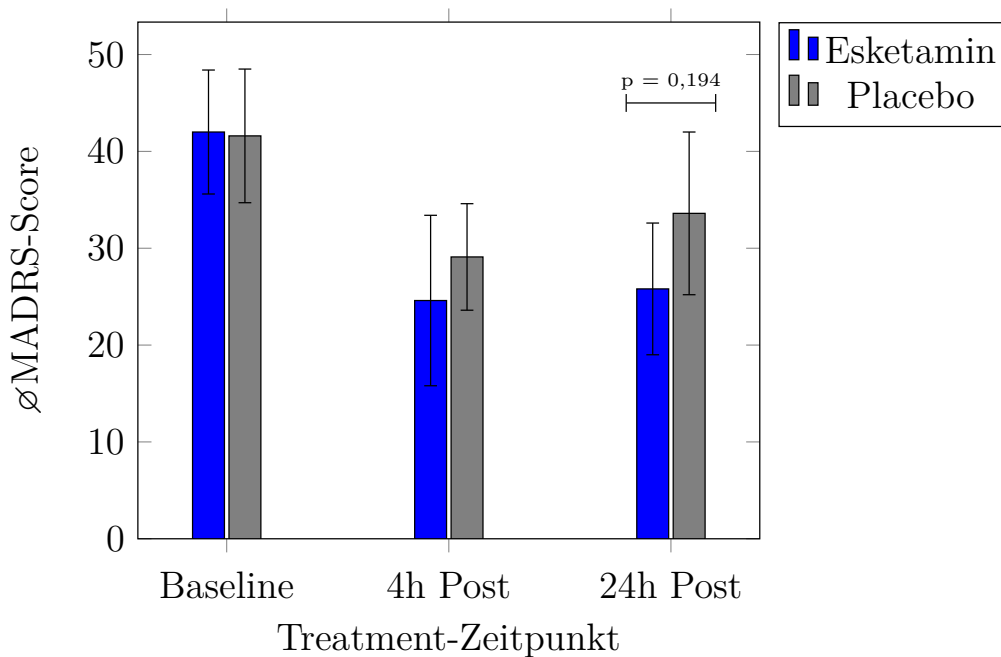


Abbildung 5.2: Primärer Endpunkt: Vergleich der MADRS-Scores nach 24 Stunden

von 25,8 [6,8] für die Esketamin- gegenüber 33,6 [8,4] für die Placebogruppe. In der statistischen Auswertung mittels Mann-Whitney-U-Test ist dieser Effekt im Gegensatz zur weltweiten Gesamtstudie (ASPIRE I) [26] nach 24 Stunden mit einem p-Wert von 0,194 (z-Wert 1,299, U-Wert 9) nicht statistisch signifikant, zeigt jedoch einen Trend in die gleiche Richtung.

5.1.2 Zweite Hypothese – Reduktion von Suizidalität nach 24 Stunden

Der zweite Endpunkt ist die Reduktion der Suizidalität 24 Stunden nach Gabe der Studienmedikation. Die Suizidalität wird mit der CGI-SS-R-Skala gemessen. In der Subpopulation des Berliner Studienzentrums konnte nach 24 Stunden eine Reduktion der CGI-SS-R-Scores von 4,0 [1,2] auf 2,6 [1,1] für die Esketamingruppe und von 3,7 [0,5] auf 3,1 [0,9] für die Placebogruppe festgestellt werden (siehe Abbildung 5.3). Der Effekt ist

mit einem p-Wert von 0,465 nicht statistisch signifikant ($z = 0,731$, $U = 12,5$), zeigt aber einen Trend zu Gunsten von Esketamin. In der Gesamtstudie (ASPIRE I) [26] konnte ein analoger Trend festgestellt werden, der mit einem p-Wert von 0,107 jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant ist.

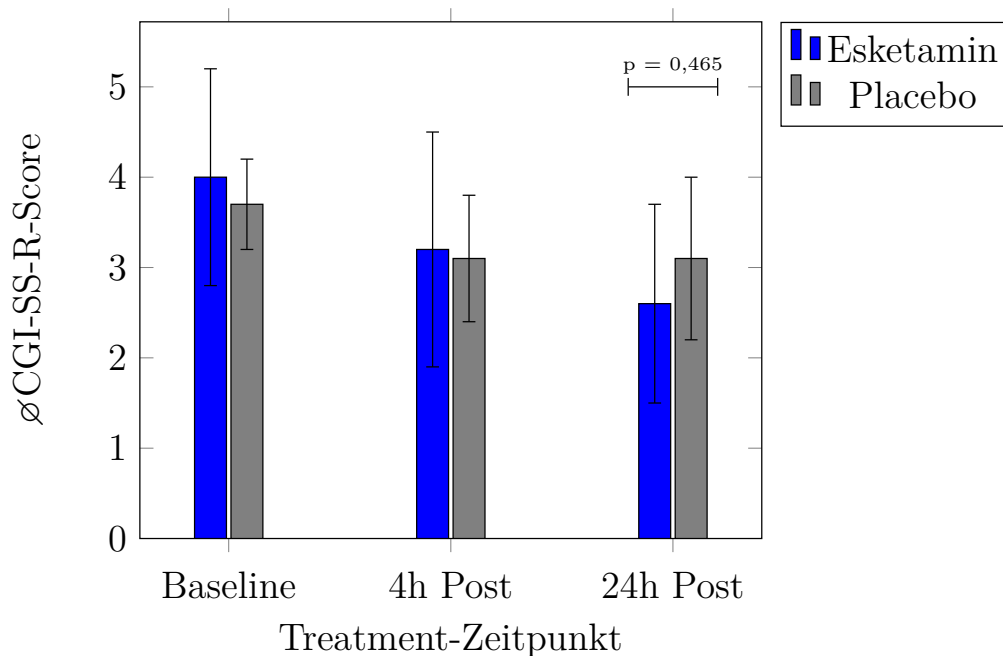


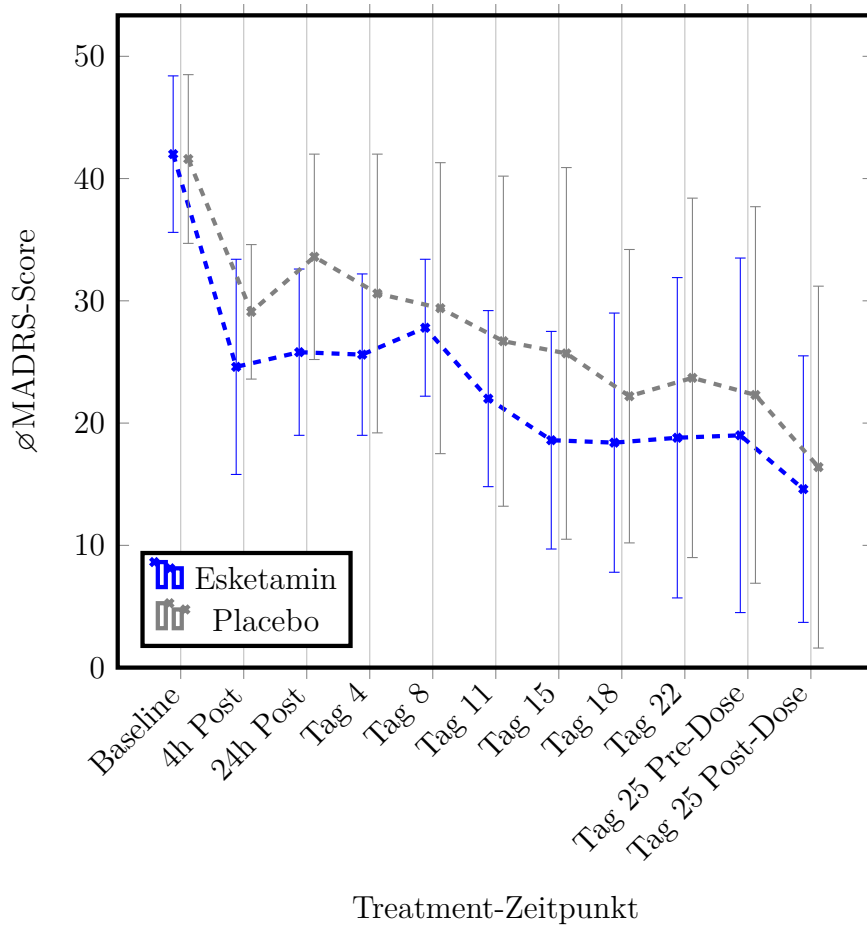
Abbildung 5.3: Sekundärer Endpunkt: Reduktion der Suizidalität nach 24 Stunden gemessen am CGI-SS-R-Score

5.1.3 Weitere Hypothesen und Endpunkte

Mittelfristiger Effekt auf depressive Symptomatik

Eine weitere zu prüfende Hypothese nimmt an, dass Esketamin Depressionssymptome nicht nur kurzfristig, sondern auch mittelfristig reduziert. Hierfür dient der Vergleich der MADRS-Scores über den gesamten Zeitraum der Treatment-Phase zwischen Esketamin- und Placebogruppe. Hier zeigt sich in der Berliner Subpopulation parallel zur weltweiten Gesamtstudie (ASPIRE I) [26], dass die Scores für die Esketamingruppe ab der ersten

Gabe der Studienmedikation über die 25 Treatment-Tage konstant unter denen der Placebogruppe bleiben (vergleiche Abbildung 5.4). Eine statistische Signifikanz lässt sich jedoch für keinen der Erfassungszeitpunkte zeigen.



	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25 Pre	Tag 25 Post
Esketamin	42 ± 6,4	24,6 ± 8,8	25,8 ± 6,8	25,6 ± 6,6	27,8 ± 5,6	22 ± 7,2	18,6 ± 8,9	18,4 ± 10,6	18,8 ± 13,1	19 ± 14,5	14,6 ± 10,9
Placebo	41,6 ± 6,9	29,1 ± 5,5	33,6 ± 8,4	30,6 ± 11,4	29,4 ± 11,9	26,7 ± 13,5	25,7 ± 15,2	22,2 ± 12	23,7 ± 14,7	22,3 ± 15,4	16,4 ± 14,8

Abbildung 5.4: Weiterer Endpunkt: Vergleich der MADRS-Scores über die gesamte Treatment-Phase

Der mittelfristige Effekt von Esketamin lässt sich zudem messen an der Anzahl der Patient*innen je Gruppe, die in der Treatment-Phase eine Remission der Depressionssympto-

matik (definiert als einen Gesamt-Score für die MADRS ≤ 12) erreichen. In der Berliner Subpopulation kam es an 8 von 55 Untersuchungspunkten in der Esketamingruppe zur Remission (14,5 %), in der Placebogruppe an 9 von 72 Untersuchungspunkten (12,5 %) (vergleiche Tabelle 5.2). Hieraus ergibt sich ein leichter Trend zu Gunsten von Esketamin, der jedoch keine statistische Signifikanz aufweist ($p = 0,8$). In der Gesamtstudie (ASPIRE I) [26] zeigt sich ebenso ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten von Esketamin.

Esketamin	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25 Pre	Tag 25 Post
Patient*in 2	46	14	17	21	21	20	15	11	14	13	12
Patient*in 3	38	36	36	36	36	32	34	37	37	43	32
Patient*in 8	49	26	25	23	25	19	16	13	4	9	2
Patient*in 11	44	29	25	28	30	26	17	15	27	22	14
Patient*in 12	33	18	26	20	27	13	11	16	12	8	13

8 / 55 – 14,5 %

Placebo	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25 Pre	Tag 25 Post
Patient*in 4	48	35	45	41	38	36	33				
Patient*in 6	44	28	33	25	22	27	25	19	19	18	12
Patient*in 7	35	31	32	14	21	14	12	17	15	14	9
Patient*in 9	29	30	25	36	26	27	25	27	21	22	
Patient*in 10	45	18	25	19	13	4	1	3	5	2	1
Patient*in 13	46	29	30	35	42	38	42	29	37	31	20
Patient*in 14	44	33	45	44	44	41	42	38	45	47	40

9 / 72 – 12,5 %

Tabelle 5.2: Weiterer Endpunkt: Remission während der Treatment-Phase definiert als MADRS-Score ≤ 12 . Jede Zeile stellt alle für einen Patienten / eine Patientin erhobenen MADRS-Scores über die gesamte Treatment-Phase dar. MADRS-Scores ≤ 12 sind grün dargestellt.

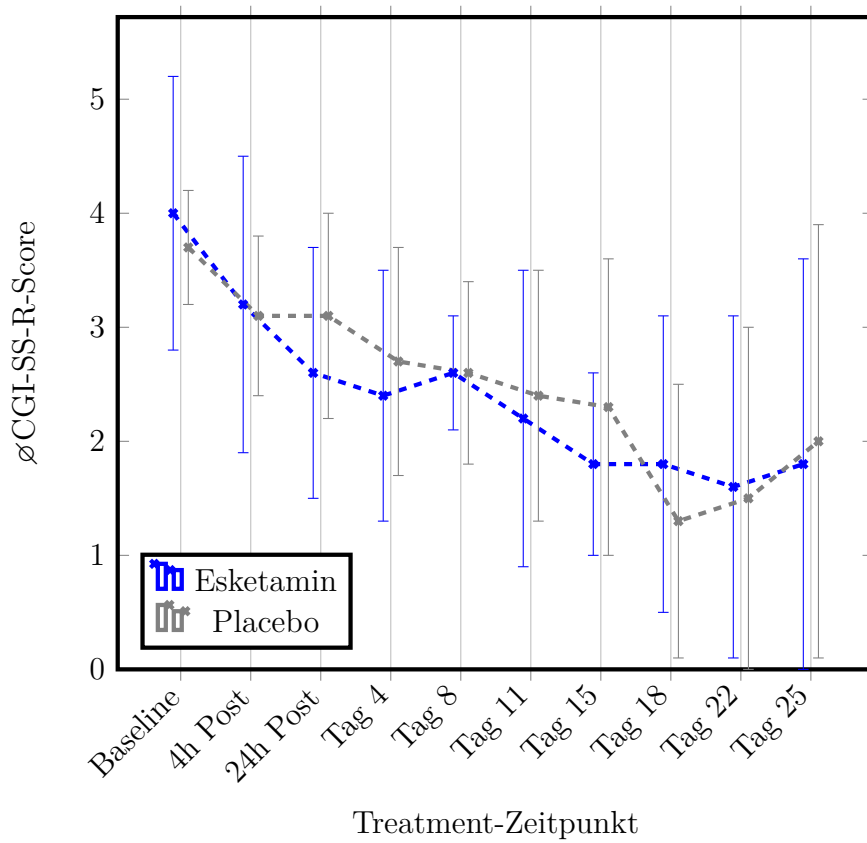
Mittelfristiger Effekt auf Suizidalität

Eine weitere zu prüfende Hypothese betrifft den mittelfristigen Effekt von Esketamin auf Suizidalität. Bei der Betrachtung der CGI-SS-R-Scores über die Treatment-Phase lässt sich jedoch kein Trend erkennen. In beiden Gruppen nimmt die Suizidalität kontinuierlich ab mit einem erneuten leichten Anstieg in beiden Gruppen zum Ende der Treatment-Phase, allerdings zeigt sich auch eine große Streuung der Ergebnisse (siehe Abbildung 5.5).

Bei Gruppierung der CGI-SS-R-Scores in leichte (definiert als CGI-SS-R-Score 0-1), mittelgradige (definiert als CGI-SS-R-Score 2-3) und schwere (definiert als CGI-SS-R-Score 4-6) Suizidalität verschiebt sich sowohl bei Esketamin als auch bei Placebo über den Zeitraum der Treatment-Phase das Verhältnis der Score-Gruppen zu Gunsten der leichten und mittelgradigen Suizidalität. Hier zeigt sich in der Berliner Subpopulation allenfalls ein leichter Trend für einen positiven Effekt von Esketamin (siehe Abbildung 5.6).

Auch in der globalen Gesamtstudie (ASPIRE I) [26] nimmt in beiden Gruppen die Suizidalität über die Treatment-Phase kontinuierlich ab. Hier zeigt sich ebenfalls ein Trend zu Gunsten von Esketamin, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Bei Analyse der Remission der Suizidalität (definiert als ein CGI-SS-R-Score von 0 oder 1) über die Treatment-Phase erreichen in der Esketamingruppe an 28 % der Beobachtungspunkte Patient*innen eine Remission. In der Placebogruppe ist dies nur für 19,4 % der Beobachtungspunkte der Fall. Dieser Trend für die Wirksamkeit von Esketamin ist jedoch ohne statistische Signifikanz ($p = 0,375$, vergleiche auch Tabelle 5.3). Dieses Ergebnis deckt sich mit der Gesamtstudie (ASPIRE I) [26].



	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25
Esketamin	4 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,1	2,4 ± 1,1	2,6 ± 0,5	2,2 ± 1,3	1,8 ± 0,8	1,8 ± 1,3	1,6 ± 1,5	1,8 ± 1,8
Placebo	3,7 ± 0,5	3,1 ± 0,7	3,1 ± 0,9	2,7 ± 1	2,6 ± 0,8	2,4 ± 1,1	2,3 ± 1,3	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1,5	2 ± 1,9

Abbildung 5.5: Weiterer Endpunkt: Vergleich der CGI-SS-R-Scores über die gesamte Treatment-Phase

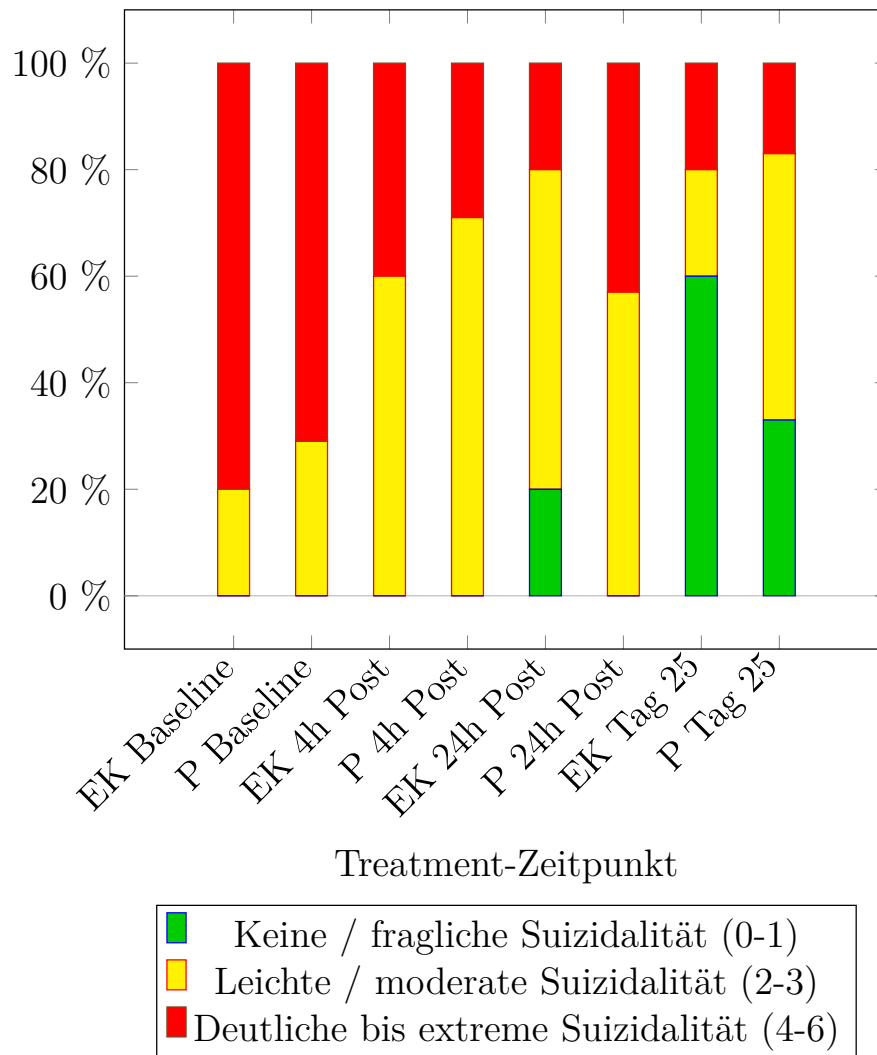


Abbildung 5.6: Weiterer Endpunkt: Reduktion der Suizidalität über 25 Tage, EK = Esketamin-Gruppe, P = Placebogruppe

Esketamin	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25
Patient*in 2	5	2	2	2	2	1	1	1	0	0
Patient*in 3	5	5	4	4	3	4	3	4	3	5
Patient*in 8	4	3	3	2	2	1	1	1	0	1
Patient*in 11	2	2	1	1	3	3	2	1	3	2
Patient*in 12	4	4	3	3	3	2	2	2	2	1

14 / 50 – 28 %

Placebo	Base line	4h	24h	Tag 4	Tag 8	Tag 11	Tag 15	Tag 18	Tag 22	Tag 25
Patient*in 4	4	4	4	3	3	3	2			
Patient*in 6	3	3	3	1	1	1	2	0	0	0
Patient*in 7	4	4	4	3	3	2	2	2	2	2
Patient*in 9	3	3	2	3	3	3	3	2	1	3
Patient*in 10	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0
Patient*in 13	4	3	3	3	3	3	3	3	2	2
Patient*in 14	4	2	4	4	3	4	4	1	4	5

13 / 67 – 19,4 %

Tabelle 5.3: Weiterer Endpunkt: Remission der Suizidalität über 25 Tage definiert als CGI-SS-R ≤ 1 . Jede Zeile stellt alle für einen Patienten / eine Patientin erhobenen CGI-SS-R-Scores über die gesamte Treatment-Phase dar.

Patient*innenrelevante Effekte

Für die mittels Selbsteinschätzung erhobenen patient*innenrelevanten Endpunkte ergibt sich analog zu den Ergebnissen der Gesamtstudie (ASPIRE I) [26] kein erkennbarer Trend zu Gunsten der Esketamingruppe. Die patient*innenrelevanten Aspekte umfassen die Erhebung der Verbesserung der Zukunftserwartung (BHS-Score), der Verbesserung des subjektiv empfundenen Gesundheitszustandes (EQ-5D-5L-Score) und der Verbesserung der Lebensqualität (QLDS-Score). Alle diese Messgrößen zeigen in der Analyse der Berliner Subpopulation keine unterschiedlichen Mittelwerte für Esketamin- und Placebogruppe bei großer und überlappender Streuung der Einzelwerte um das jeweilige Mittel. Dies wird in Abbildungen 5.7 bis 5.9 deutlich.

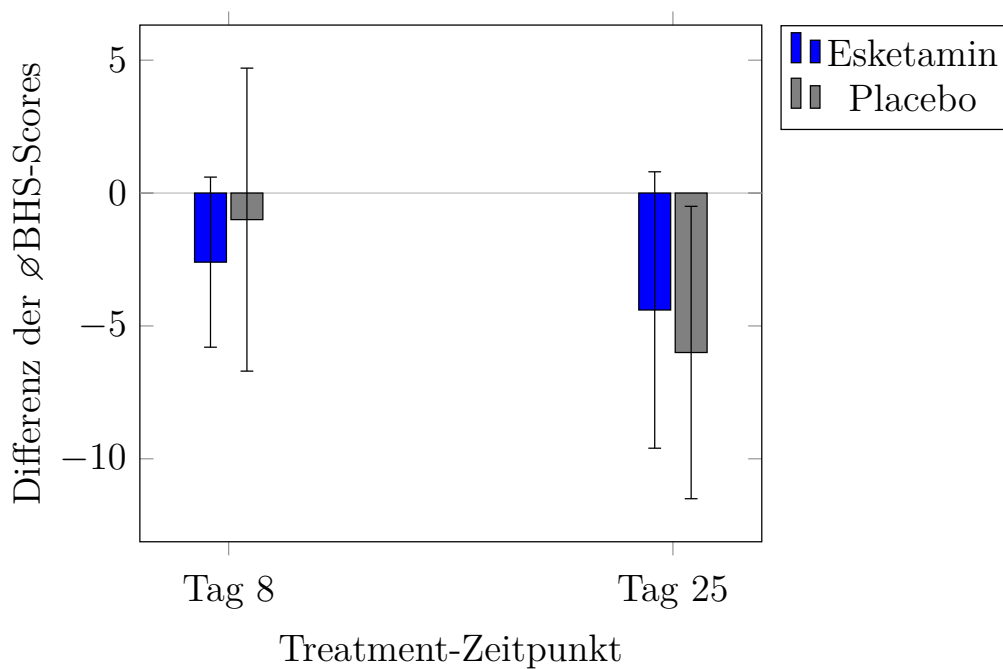


Abbildung 5.7: Differenz der BHS-Scores an Tag 8 und Tag 25 verglichen mit dem Baseline-Score von Tag 1

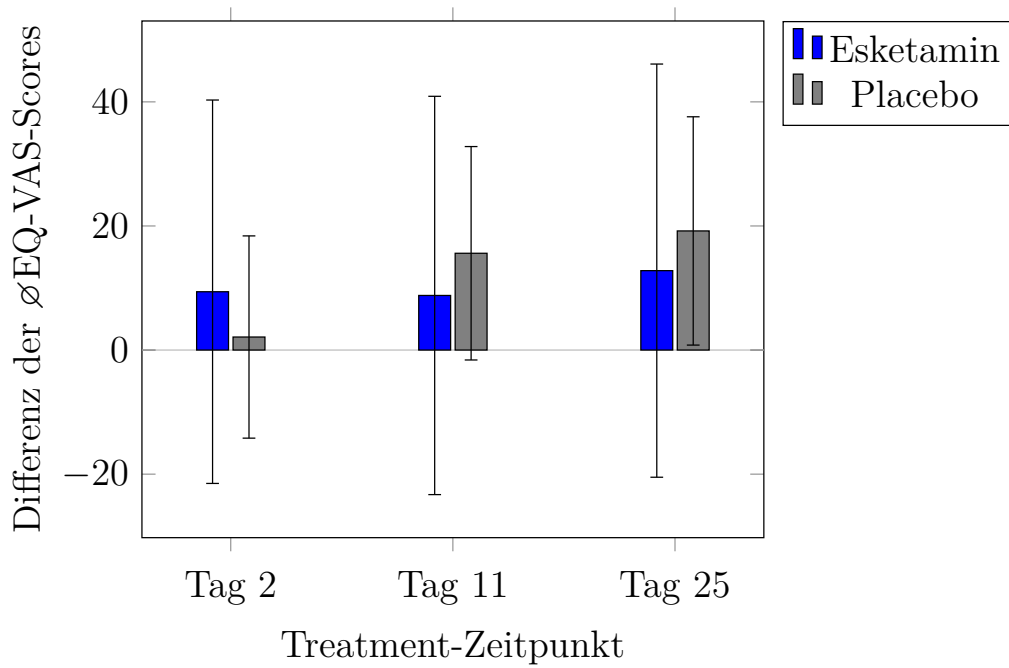


Abbildung 5.8: Differenz der EQ-VAS-Scores an Tag 2, Tag 11 und Tag 25 verglichen mit dem Baseline-Score von Tag 1

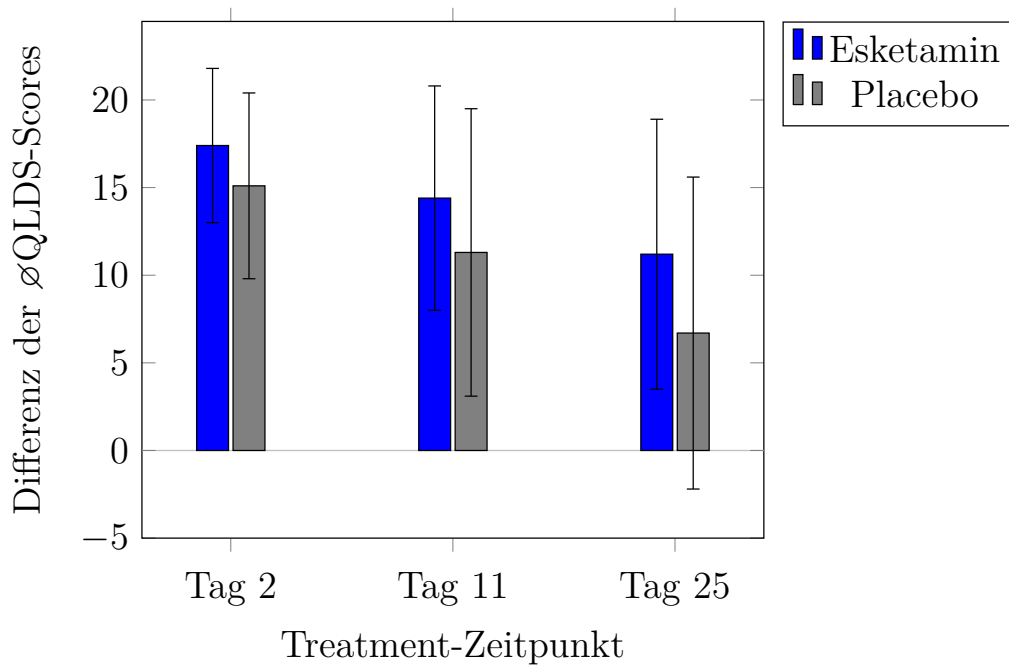


Abbildung 5.9: Differenz der QLDS-Scores an Tag 2, Tag 11 und Tag 25 verglichen mit dem Baseline-Score von Tag 1

5.2 Sicherheitsanalyse / Adverse Events

In der Esketamingruppe traten mehr unerwünschte Nebenwirkungen auf als in der Placebogruppe. Tabelle 5.4 bietet eine Übersicht über die beobachteten AEs.

In der Esketamingruppe traten lokale Reizungen bedingt durch die intranasale Anwendung der Studienmedikation auf. Drei Patient*innen gaben einen unangenehmen bitteren Geschmack des Esketamins an. Bei der Abschlussuntersuchung an Tag 25 zeigte sich bei einer Patientin der Esketamingruppe eine leichte Rötung der Nasenschleimhaut. Allerdings waren diese Nebenwirkungen transient und subjektiv für die Patient*innen gut zu tolerieren. Ein Patient (m) in der Placebogruppe beschrieb ein transientes, brennendes Gefühl in der Nase direkt nach der Anwendung der Studienmedikation.

Drei der fünf Esketamin-Patient*innen klagten über Schwindel. Dieser setzte kurz nach Gabe der Studienmedikation ein, war meist von innerhalb von einer bis vier Stunden vollständig regredient, wobei bei einem Patienten (m) die Symptomatik wiederholt bis zum Folgetag anhielt. In der Placebogruppe klagte ein Patient (m) über Schwindel nach der Erstgabe. Zwei Patient*innen klagten über starke Übelkeit nach Administration von Esketamin. Diese Patient*innen erhielten an den folgenden Treatment-Tagen vor der Gabe der Studienmedikation sowie bedarfsweise danach das Antiemetikum Granisetron, womit sich die Symptomatik kontrollieren ließ. Allerdings berichtete eine betroffene Patientin erst eine vollständige Remission der Übelkeit nach Ende der Treatment-Phase. Ein Patient (m) aus der Placebogruppe klagte einmalig über kurzzeitige Übelkeit nach Gabe der Studienmedikation.

Drei Patient*innen in der Esketamingruppe gaben unmittelbar nach der Administration verschwommenes Sehen an. Einer dieser Patienten (m) beschrieb zusätzlich Doppelbilder. Allerdings hielten beide Symptome nur für maximal zwei Stunden an. Ein Patient (m)

	Esketamin (n = 5)	Placebo (n = 7)
Adverse Events		
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem AE	5	6
anhaltende dissoziative Symptome (über 90 min)	5	0
Dissoziative Symptome	5	1
bitterer Geschmack	3	0
Schwindel	3	1
verschwommenes Sehen	3	1
Sedierung	2	0
Erkältungssymptome	2	0
transienter Blutdruckanstieg	2	2
Übelkeit	2	1
Diarrhö / abdominale Schmerzen	1	1
Doppelbilder	1	0
Kopfschmerz	1	1
Parästhesien	1	0
Rötung Nasenschleimhaut	1	0
Tinnitus	1	0
Unfähigkeit zu sprechen	1	0
Brennen in der Nase	0	1
Unruhige Beine	0	1
Serious Adverse Events		
Anzahl der Patient*innen mit mindestens einem SAE	1	3
Wiederaufnahme bei depressiver Dekompensation	1	3

Tabelle 5.4: Adverse Events in der Treatment-Phase. Bei einer Person mehrfach aufgetretene identische AEs wurden nicht mehrfach gezählt.

der Placebogruppe beschrieb ebenfalls verschwommenes Sehen an einem der Treatment-Tage.

Einer der Esketamin-Patienten (m) gab Missempfindungen in der Form von Parästhesien der Hände, Füße und des Gesichts an. Weiterhin beschrieb der Patient einen Tinnitus nach Gabe von Esketamin. Beide Symptome traten mehrfach nach Administration der Medikation auf, hielten aber nie länger als 60 Minuten an.

Jeweils bei einer Person der Placebo- und der Esketamingruppe traten wiederholt Kopfschmerzen während der Treatment-Phase auf.

Bei zwei Patienten (m) der Esketamingruppe kam es an nahezu allen Treatment-Tagen zu einem transienten Anstieg des Blutdrucks. Bei beiden Patienten war ein arterieller Hypertonus bereits bekannt, jedoch waren beide vor Eintritt in die Studie stabil auf eine antihypertensive Medikation eingestellt. Bei einem dieser Patienten musste aufgrund einer nach Erstgabe signifikanten und über mehrere Stunden anhaltenden hypertensiven Entgleisung (Messwert 40 Minuten nach Gabe der Medikation 158/110 mmHg, Normalisierung nach vier Stunden) die Esketamin-Dosis auf 56 mg für die folgenden Treatment-Tage reduziert werden. Nichtsdestotrotz kam es noch an mehreren der folgenden Treatment-Tage erneut zu hypertensiven Entgleisungen, jedoch normalisierten sich die Messwerte nach Dosisreduktion rascher (innerhalb von zwei Stunden). Bei dem zweiten Patienten kam es an drei Studientagen zu leichten Anstiegen der Blutdruckmesswerte, die maximal vier Stunden anhielten. Eine Dosisreduktion war hier nicht erforderlich. Keiner der Patienten benötigte eine zusätzliche antihypertensive Medikation.

Bei zwei Patienten (m) der Placebogruppe, ebenfalls Patienten mit einem vorbekannten stabil eingestellten arteriellen Hypertonus, kam es zu einer transienten Blutdruckerhöhung unmittelbar nach Verabreichung der Studienmedikation. Bei einem Patienten kam dies nur einmalig vor, bei dem zweiten Patienten kam es an den ersten drei Treatment-

Tagen hierzu. Bei beiden Patienten trat eine Normalisierung der Messwerte nach maximal drei Stunden ein, eine zusätzliche Medikation war nicht erforderlich.

Insgesamt kam es zu vier gemäß der GCP als Serious Adverse Event (SAE) klassifizierten Nebenwirkungen. Ein SAE ist definiert als ein unerwünschtes Ereignis, das entweder lebensbedrohlich oder tödlich ist, zu einer bleibenden Behinderung oder einem Geburtsschaden führt oder eine stationäre Krankenhausbehandlung notwendig bzw. die Verlängerung eines Krankenhausaufenthaltes erforderlich macht. Wie auch bei AEs muss jedes SAE gemeldet werden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang zur Studienmedikation anzunehmen ist oder nicht. Bei allen vier Vorkommnissen handelte es sich um notfallmäßige Wiederaufnahmen zur stationären Behandlung in der Follow-Up-Phase aufgrund einer erneuten Zunahme der depressiven Symptomatik. Bei drei der vier Betroffenen handelte es sich um Patient*innen aus der Placebogruppe.

5.2.1 Dissoziation

Dissoziative Symptome traten bei allen fünf Patient*innen der Esketamingruppe auf. Zur Objektivierung der Symptome und Beurteilung der Intensität im zeitlichen Verlauf wurde das CADSS-Assessment jeweils vor der Administration der Studienmedikation sowie 40 und 90 Minuten danach durchgeführt.

Bei allen Patient*innen in der Esketamingruppe waren die erfassten Scores der CADSS nach 40 Minuten am höchsten (11,4 [8,6]) mit einem deutlichen Rückgang der dissoziativen Symptomatik bereits nach 90 Minuten (3,6 [4,4]). Nichtsdestotrotz gaben alle Patient*innen, entweder an einzelnen oder allen Treatment-Tagen, auch 90 Minuten nach Einnahme des Studienpräparats noch dissoziative Symptome an, das heißt der 90 Minuten nach Esketamin-Gabe erfasste CADSS-Score war größer 0. Abbildung 5.10 bie-

tet eine graphische Darstellung der Verläufe der CADSS-Scores der Esketamingruppe verglichen mit der Placebogruppe.

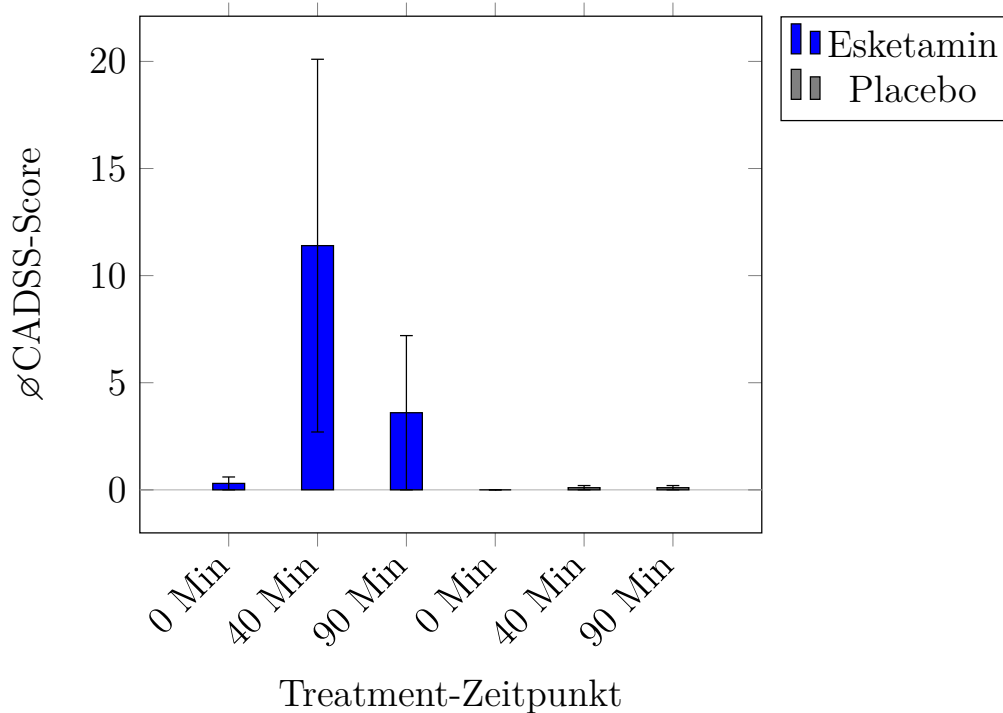


Abbildung 5.10: Mittelwerte der CADSS-Scores in der Treatment-Phase. Dissoziative Symptome sind 40 Minuten nach Verabreichung des Esketamins am stärksten ausgeprägt, nehmen dann bis zum zweiten Erfassungszeitpunkt nach 90 Minuten deutlich ab.

Bei einem Patienten (m) der Esketamingruppe wurde an drei der Treatment-Tage beobachtet, dass der Patient für die ersten 30 Minuten nach Gabe der Studienmedikation augenscheinlich nicht mehr sprechen konnte. Der Patient reagierte in dieser Zeit zwar weiterhin auf Ansprache durch Blickkontakt und Gesten, gab jedoch im Nachhinein an, er habe keine Worte formulieren können. Da der CADSS-Score erst nach 40 Minuten erhoben wurde, konnte dieses Assessment mit dem Patienten durchgeführt werden. Die Unfähigkeit zu sprechen wurde ebenfalls als dissoziatives Symptom gewertet, ließ sich aber nicht im CADSS-Assessment abbilden und wurde somit als separates AE erfasst.

Bei zwei der Patient*innen der Esketamingruppe hielten die dissoziativen Symptome über mehrere Tage nach Verabreichung der Studienmedikation an. Eine Patientin be-

schrieb, sich während der gesamten Treatment-Phase immer wieder „außerhalb“ ihres Körpers zu fühlen, die Symptomatik fluktuierte über den Verlauf. Ein anderer Patient (m) beschrieb an Tag 10 der Studie, also zwei Tage nach der Verabreichung der Studienmedikation, er fühle sich insgesamt „verlangsamt“.

Über den Verlauf der Treatment-Phase ließ sich kein klarer Trend erkennen, dass Patient*innen mit wiederholter Verabreichung des Esketamins weniger dissoziative Symptome aufwiesen, bei allen zeigte sich hier eine starke Fluktuation. Einzig bei dem Patienten, bei dem nach Treatment-Tag 1 eine Dosisreduktion wegen hypertensiver Entgleisung erforderlich war, zeigte sich mit der niedrigeren Dosis ab Treatment-Tag 4 eine deutlich geringere dissoziative Symptomatik (CADSS-Score nach 40 Minuten an Treatment-Tag 1 = 21, an allen weiteren Tagen ≤ 10).

Lediglich einer der Patienten (m) in der Placebogruppe beschrieb geringe dissoziative Symptome im Rahmen der Treatment-Tage, jedoch mit einem maximalen CADSS-Score von 2.

5.2.2 Sedierung

Bei zwei der Patient*innen in der Esketamingruppe trat eine Sedierung als unerwünschte Nebenwirkung auf. Bei beiden Patient*innen kam es an einigen, jedoch nicht an allen Treatment-Tagen, zu einer leichten Sedierung gemessen am MOAA/S-Score. Dieser lag jedoch zu keinem Zeitpunkt unter einem Score von vier Punkten (lethargische Reaktion auf Ansprache in normalem Ton). Spätestens 90 Minuten nach der Esketamin-Administration waren die Patient*innen wieder vollständig wach und reagierten adäquat auf Ansprache. In der Placebogruppe trat keine Sedierung auf.

6 Diskussion

6.1 Ergebnisse dieser Arbeit im Kontext der globalen Studiendaten

6.1.1 Wirksamkeit

Die in dieser Studie eingeschlossenen Patient*innen bilden eine extrem vulnerable Gruppe psychiatrisch schwer erkrankter Patient*innen, für die bisher verfügbare konventionelle antidepressive Substanzen in der Akutbehandlung keinen Nutzen bringen, da sie weder akut depressive Symptomatik noch Suizidalität reduzieren.

Die in dieser Arbeit untersuchten Daten zeigen einen Trend, dass Esketamin bereits nach 24 Stunden depressive Symptome und Suizidalität deutlich reduziert. Somit hat Esketamin das Potential, die Schwachstelle konventioneller Antidepressiva – ihre Wirklatenz – auszugleichen und in der Akutbehandlung der Depression eine therapeutische Lücke zu füllen. Für sich allein genommen sind die Ergebnisse dieser Arbeit nicht statistisch signifikant.

Für die erste Hypothese dieser Arbeit, die Reduktion depressiver Symptome innerhalb von 24 Stunden, ergibt sich jedoch in der Gesamtschau der globalen Studiendaten ein statistisch signifikanter Effekt des Esketamins [26]. Die ASPIRE I-Studie zeigt eine etwa zwanzigprozentige Verbesserung gegenüber der Placebogruppe. Jedoch zeigt sich auch eine erhebliche Standardabweichung – die Standardabweichung übersteigt den Effekt. Neben der relativ geringen Anzahl an Patient*innen am Berliner Studienzentrum ist

dies ein weiterer Grund, warum sich der Effekt in den Daten dieser Arbeit nicht mit einer Signifikanz belegen lässt. Wegen der kleinen und homogenen Studien- und Placebogruppe wurde in dieser Arbeit im Gegensatz zur Gesamtstudie auf eine Kovarianzanalyse (ANCOVA), die Faktoren wie Studienzentrum und Mono- / Augmentationstherapie berücksichtigt, verzichtet.

Für die zweite Hypothese, die Reduktion von Suizidalität innerhalb von 24 Stunden, zeigt sich auch auf breiterer Datenbasis lediglich ein statistisch nicht signifikanter Trend zu Gunsten des Esketamins. Dies könnte darin begründet sein, dass alle Patient*innen, unabhängig ob sie der Placebo- oder Esketamingruppe zugeordnete wurden, eine intensive Behandlung im Rahmen der SOC-Therapie erhielten und zusätzlich hierzu noch eine Betreuung durch das Studienteam. Diese engmaschige Betreuung hat möglicherweise zum raschen Abklingen der suizidalen Krise, das sich in beiden Behandlungsgruppen zeigt, beigetragen.

Für den mittelfristigen Effekt auf depressive Symptome und Suizidalität zeigt sich im Berliner Zentrum und der Gesamtstudie ein Trend zu Gunsten des Esketamins. In der Auswertung der BHS sowie der Skalen zur Erfassung von Lebensqualität und des subjektiv empfundenen Gesundheitszustands (QLDS und EQ-5D-5L) kann weder im Berliner Zentrum noch in der Auswertung aller Daten ein Trend gezeigt werden. Tabelle 6.1 fasst die wesentlichen Ergebnisse der gesamten ASPIRE I-Studie und der Berliner Subgruppe zusammen.

Zusammenfassend ergeben die Studiendaten, dass Esketamin innerhalb von 24 Stunden schwere depressive Symptomatik einhergehend mit Suizidalität reduziert. Auch wenn nicht in statistisch signifikanter Weise belegt werden kann, dass Esketamin akute Suizidalität reduziert, stellt Suizidalität ein wesentliches Schweregradmerkmal der Depression dar, das alle hier untersuchten Patienten erfüllten. Der Wirkeintritt innerhalb eines Tages grenzt Esketamin wesentlich von allen anderen erhältlichen Antidepressiva ab, deren

	ASPIRE I n = 226	davon Berlin n = 12
Schweregrad der Depression Δ MADRS-Score nach 24 h (primärer Endpunkt)	Signifikant ($p \leq 0,05$)	Trend
Suizidalität Δ CGI-SS-R nach 24 h (sekundärer Endpunkt)	Trend	Trend
Mittelfristiger Effekt auf depressive Symptomatik Δ MADRS-Score bis Tag 25 und Remission (weiterer Endpunkt)	Trend	Trend
Mittelfristiger Effekt auf Suizidalität Δ CGI-SS-R-Score bis Tag 25 und Remission (weiterer Endpunkt)	Trend	Trend
Sonstige weitere Endpunkte BHS, EQ-5D-5L, QLDS	Kein Trend	Kein Trend

Tabelle 6.1: Vergleich der wesentlichen Ergebnisse des Berliner Studienzentrums und der gesamten ASPIRE I-Studie

Wirkung erst nach Wochen eintritt. Esketamin hat somit das Potential, im klinischen Alltag in der Akutbehandlung von Depressionen eine wichtige Rolle einzunehmen.

6.1.2 Sicherheit

Bezüglich der Sicherheit ergibt sich aus der Auswertung der aufgetretenen Nebenwirkungen an dem hier betrachteten Studienzentrum und in der globalen Studie eine gute Verträglichkeit von Esketamin. Bei den hier betrachteten zwölf Studienpatient*innen kam es zu vier SAEs, bei allen handelte es sich um eine erneute Zunahme der Depressivität in der Follow-Up-Phase, die eine Wiederaufnahme zur stationären Behandlung erforderlich machte. Drei der vier SAEs traten in der Placebogruppe auf. Bei der Auswertung der globalen Studiendaten kam es insgesamt zu 36 SAEs, davon 17 in der Placebo- und 19 in der Esketamingruppe.

Für die Bewertung des Sicherheitsprofils von Esketamin ist es bei der Betrachtung der SAEs sinnvoll aufzuschlüsseln, wie viele der Vorkommnisse in der Treatment-Phase auftraten und als wie wahrscheinlich das behandelnde Studienteam den Zusammenhang zwischen Auftreten des SAEs und der Studienmedikation einschätzt. In der globalen Esketamingruppe traten in der Treatment-Phase fünf SAEs auf, vier davon waren psychiatrische SAEs (Zunahme depressiver Symptomatik, Suizidalität, Suizidversuch). Bei dem nicht-psychiatrischen SAE handelte es sich um eine diabetische Ketoazidose. Nach Einschätzung der jeweiligen Studienärzt*innen lag bei keinem der SAEs eine kausale Verbindung zwischen der Studienmedikation und dem SAE vor.

Sowohl in der globalen Placebo- als auch in der Esketamingruppe kam es zu Suizidversuchen in der Treatment- und in der Follow-Up-Phase. In beiden Gruppen kam es in der Treatment-Phase zu jeweils einem Suizidversuch. In der Follow-Up-Phase kam es in der Esketamingruppe zu drei und in der Placebogruppe zu zwei Suizidversuchen.

Zudem wurde in der Follow-Up-Phase in der Esketamingruppe ein vollendeter Suizid berichtet, drei Tage nach der letzten Esketamingabe. Dies ist der einzige Todesfall in der Studienpopulation. Fu *et al.* geben in der Veröffentlichung zur ASPIRE-I-Studie für die Suizidversuche nicht im Detail an, an welchen Tagen der Treatment- bzw. der Follow-Up-Phase sie auftraten, berichten aber, dass kein Muster zu erkennen sei, welches auf einen „Rebound“-Effekt schließen ließe [26].

Wie zu erwarten führt Esketamin bei einigen Patient*innen zu einem transienten Anstieg des Blutdrucks, dies war der Fall bei zwei von fünf Patient*innen in der hier untersuchten Esketamingruppe. Auch bei zwei (jeweils m) der sieben Placebo-Patienten kam es zu einem transienten Blutdruckanstieg, jedoch nur an vereinzelten Tagen. Im Gegensatz dazu traten bei den Betroffenen der Esketamingruppe wiederholt an nahezu jedem Treatment-Tag erhöhte Messwerte auf. Bei einem dieser Patienten musste die Dosis nach der ersten Gabe auf 56 mg reduziert werden, auch mit der reduzierten Dosis traten weiterhin kurzzeitige Blutdruckerhöhungen auf, jedoch weniger ausgeprägt als bei der Erstgabe. In keinem Fall war eine zusätzlich antihypertensive Therapie erforderlich, da die Messwerte nach wenigen Stunden wieder in der Norm lagen. Schwindel und Übelkeit traten ebenfalls bei mehreren Patient*innen auf. Dies deckt sich mit der Auswertung der globalen Daten (hypertensive Messwerte traten bei 17 %, Schwindel und Drehschwindel bei 35 % bzw. 6 % sowie Übelkeit und Erbrechen bei 20 % bzw. 7 % der Patient*innen der Esketamingruppe auf [26]).

Auf Grund seiner ursprünglichen Verwendung als Anästhetikum ist Sedierung eine potentiell gefährliche Nebenwirkung des (Es-)Ketamins im psychiatrischen Kontext. Allerdings zeigen die Daten dieser Studie, dass intranasales Esketamin in der hier verwendeten Dosis diesbezüglich gut toleriert wird. In der hierfür spezifischen Untersuchung mittels MOAA/S hatte keiner der am Berliner Studienzentrum untersuchten Patient*innen je einen Score von weniger als 4. Alle Patient*innen reagierten also stets auf Ansprache, wenn auch teilweise lethargisch. Nach 90 Minuten waren die Betroffenen wieder adäquat wach und uneingeschränkt ansprechbar. Im Rahmen der gesamten Studie wurde bei 6 %

der Patient*innen eine Sedierung als unerwünschte Nebenwirkung gemeldet, ein hiermit assoziiertes SAE wurde nicht berichtet.

Dissoziative Symptome gemessen an der CADSS traten bei allen fünf untersuchten Patient*innen der Esketamingruppe auf. Es besteht hier ein klarer zeitlicher und kausaler Zusammenhang mit der Administration von Esketamin. Bei allen Betroffenen waren die Symptome 40 Minuten nach Einnahme des Esketamins am stärksten ausgeprägt, nach 90 Minuten waren die dissoziativen Symptome bereits deutlich rückläufig oder remittiert. Dies deckt sich mit den CADSS-Daten der globalen Studie.

Nichtsdestotrotz geben die Daten Anhalt für einen länger anhaltenden dissoziativen Effekt des Esketamins. Im Berliner Studienzentrum berichteten zwei der fünf Esketamin-Patient*innen über Tage anhaltende dissoziative Symptome, in den globalen Studiendaten wurde bei 30 % der Patient*innen Dissoziation separat von den im Rahmen des Protokolls erfassten CADSS-Scores als Nebenwirkung gemeldet. Allerdings muss bei der Bewertung dissoziativer Symptome, die nicht im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der Medikationseinnahme stehen, berücksichtigt werden, dass Derealisation und Depersonalisation ebenfalls Symptome einer schweren depressiven Episode sein können. Daher ist eine klare Abgrenzung, ob die angegebenen Symptome auf die Medikation oder die Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht immer möglich.

6.2 Dissoziation: Möglicher Wirkfaktor und Auswirkung auf das Studiendesign

Die Betrachtung der dissoziativen Symptome unter Esketamin ist nicht nur unter dem Aspekt des Nebenwirkungsprofils dieser Substanz relevant. Es stellt sich die Frage, ob der dissoziative Effekt einen Teil der antidepressiven Wirkung ausmacht. Luckenbaugh

et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen hohen CADSS-Scores 40 Minuten nach einer Ketamin-Infusion und der Reduktion depressiver Symptomatik demonstrieren (erfasst mittels Hamilton Depression Rating Scale 230 Minuten nach der Infusion, $n = 108$) [31]. In einer Folgestudie aus dem Jahr 2018 bieten Niciu *et al.* eine differenziertere Betrachtung, indem sie die drei Subskalen der CADSS – Depersonalisationserleben, Derealisationserleben, Amnesie – einzeln betrachten [32]. Interessanterweise zeigt sich hier nur eine signifikante Korrelation zwischen Depersonalisationserleben und Reduktion depressiver Symptomatik, jedoch keine Korrelation für die anderen Subskalen.

Bei $n = 5$ in der Esketamingruppe am Berliner Studienzentrum konnte eine entsprechende Analyse nicht sinnvoll durchgeführt werden. In den gepoolten Daten der ASPIRE I- und ASPIRE II-Studien lässt sich keine Korrelation zwischen Ausprägung der dissoziativen Symptome und der Response auf Esketamin zeigen.¹

Neben der Betrachtung unter dem Aspekt der unerwünschten Nebenwirkung und einer möglichen Beteiligung am Wirkmechanismus spielen dissoziative Symptome auch eine Rolle für das Studiendesign. Bei der ASPIRE I-Studie handelt es sich gemäß Protokoll um eine „doppelblinde“ Studie, d.h. weder die Patient*innen noch die Mitglieder des Studienteams sollen wissen, ob es sich bei der Medikation um Verum oder Placebo handelt. Allerdings kann man davon ausgehen, dass sowohl die Patient*innen als auch die in die klinische Versorgung involvierten Mitglieder des Studienteams anhand der ausgeprägten dissoziativen Symptome hier „entblindet“ sind. In der ASPIRE I-Studie (und somit auch in der vorliegenden Arbeit) wurden die psychologischen Assessments zur Wirksamkeitsanalyse durch ein separates Rater-Team durchgeführt, dessen Mitglieder nicht in die klinische Versorgung involviert sein durften. Der Rest des Teams war ausdrücklich dazu aufgefordert, keine Informationen bezüglich Auftretens oder Ausbleibens dissoziativer Symptome mit den Ratern zu teilen. Die Patient*innen wurden ebenfalls instruiert, ihr Erleben im Rahmen der Medikamentengabe nicht mit den Ratern zu be-

¹Quelle: Persönliches Gespräch der Autorin mit Frau Professor Bettina Diekamp, Senior Scientific Manager Neuroscience/Psychiatrie, Janssen Deutschland, am 30.04.2022.

sprechen. Allerdings sollte hier bedacht werden, dass Patient*innen, die oft zum ersten Mal in ihrem Leben Erfahrungen mit einem drogeninduzierten dissoziativen Bewusstseinszustand machen, sich möglicherweise nicht in allen Fällen an die Absprache halten können. Am ersten Studientag fand ein psychologisches Rating nur vier Stunden nach der Esketamin- bzw. Placebo-Gabe statt und, wie bereits diskutiert, gaben zudem drei der Patient*innen der Esketamingruppe anhaltend dissoziative Symptome über mehrere Stunden bis Tage an. Es ist davon auszugehen, dass ein aufmerksamer Rater allein durch Verhaltensbeobachtung hier Rückschlüsse auf die Gruppenzugehörigkeit ziehen kann.

Eine Möglichkeit, um diese Schwäche des Studiendesigns ansatzweise zu umgehen, ist ein psychoaktiv wirksames Placebo. In der Literatur finden sich hier meist Studien, in denen das Benzodiazepin Midazolam i.v. eingesetzt wird, wie zum Beispiel in der Studie von Feder *et al.* [33]. Allerdings sind dissoziative Symptome spezifisch für (Es-)Ketamin und unter Midazolam nicht zu erwarten. Studienteam und Patient*innen können daher auch bei diesem Studiendesign allein durch (Selbst-)Beobachtung zwischen Placebo und Verum unterscheiden. Zudem können Mitglieder des Studienteams potentiell durch Messung der Blutdruckwerte Rückschlüsse ziehen: Midazolam bewirkt typischerweise einen Blutdruckabfall, (Es-)Ketamin einen Anstieg des Blutdrucks. Darüber hinaus hat Midazolam anxiolytische und spannungslösende Wirkung, sodass die in diesem Zusammenhang verwendete Terminologie des „aktiven Placebos“ einen Widerspruch in sich darstellt.

6.3 Langzeitrisiken und Missbrauchspotential

In der Zusammenschau der im Rahmen dieser Arbeit erhobenen Daten mit den Daten der ASPIRE I-Studie ergibt sich für Esketamin zunächst ein gutes Risikoprofil. Allerdings kann aufgrund der relativ kurzen Follow-Up-Zeit über mögliche längerfristige Risiken

keine Aussage getroffen werden. Mehrere potentielle Langzeitrisiken gilt es jedoch zu beachten:

Das Missbrauchspotential von Ketamin ist hinreichend bekannt. Ketamin wird wegen seiner dissoziativen Wirkung unter anderem unter der Bezeichnung „Special K“ illegal gehandelt und Konsumenten angeboten [8]. In Deutschland fallen Ketamin und Esketamin nicht unter das Betäubungsmittelgesetz. Der Beschaffung stehen daher nicht die gleichen hohen Hürden wie etwa bei Opiaten und anderen Betäubungsmitteln (z.B. Verordnung nur über Betäubungsmittelrezept) im Wege. Auch die Strafverfolgung beschränkt sich auf Verstöße gegen das Arzneimittelgesetz und steht somit weniger im Fokus der Ermittlungsbehörden als „echte“ Betäubungsmittelkriminalität. Bei regelmäßigem Ketamingebrauch kommt es zu einer Toleranzentwicklung und, obwohl kein spezifisches Ketamin-Entzugssyndrom beschrieben ist, berichten Konsument*innen von Ängsten, Zittern, Schwitzen und Herzrasen bei plötzlichem Absetzen der Substanz [34]. Es ist davon auszugehen, dass Esketamin ähnliche Risiken birgt, obwohl es hier (noch) keine spezifischen Studien gibt. In der Berliner Studienpopulation kam es, soweit bekannt, nicht zu (Es-)Ketamin-Abusus, auch in der Veröffentlichung der Ergebnisse der ASPIRE-I-Studie wird kein Missbrauch berichtet.

Eine weitere unerwünschte Langzeitwirkung ist ein möglicher Effekt von Esketamin auf die kognitive Funktion. Bei regelmäßigem Ketamin-Gebrauch lassen sich Einschränkungen in verschiedenen Bereichen des Gedächtnisse beobachten, die auch nach Absetzen des Ketamins weiterbestehen. Allerdings gibt es hier keine klaren Daten, welche Dosierungen über welchen Einnahmezeitraum zu diesen Defiziten führen [35].

Zudem ist die Ausbildung einer ulzerativen Zystitis eine beschriebene Komplikation bei Ketamin-Abusus. Symptome sind dysurische Beschwerden, verstärkter Harndrang, Harninkontinenz und Makrohämaturie. Bildgebend stellt sich eine verdickte Blasenwand dar, histologisch lässt sich bei diesen Patient*innen ein entzündlicher Prozess des Urothels nachweisen. Auch nach Absetzen des Ketamins können diese Symptome weiterbestehen.

Die in der Literatur diskutierten Fälle beschreiben jedoch fast ausschließlich Personen mit einem hochfrequenten (meist täglichen) Missbrauch über einen längeren Zeitraum [34]. Nichtsdestotrotz sollten Patient*innen während und nach der Behandlung mit Esketamin bezüglich dysurischer Beschwerden regelmäßig exploriert werden.

6.4 Zulassung und Verordnung von intranasalem Esketamin

Zur Behandlung therapieresistenter Depressionen ist intranasales Esketamin unter dem Handelsnamen *Spravato* seit März 2019 in den USA und seit Dezember 2019 in der Europäischen Union (EU) zugelassen [25], [36]. Basierend auf den Ergebnissen der ASPIRE I-Studie sowie auf den Daten der identisch designten und gleichzeitig durchgeführten ASPIRE II-Studie [27] erteilte die die FDA im August 2020 und die European Medicines Agency (EMA) im Dezember 2020 eine Erweiterung der Zulassung für die Indikation zur Behandlung des psychiatrischen Notfalls bei Depression.

Allerdings sah der Gemeinsame Bundesausschuss einen Zusatznutzen nur für die Indikation des psychiatrischen Notfalls im Rahmen einer schweren Depression, nicht aber für die Behandlung therapieresistenter Depressionen, als ausreichend belegt an [37], sodass zunächst nur in dieser Indikation eine Übernahme der Behandlungskosten durch die gesetzlichen Krankenkassen möglich war. Eine Vergleichsstudie (EudratCT Number 2019-002992-33), die eine Augmentationstherapie mit Quetiapin gegenüber einer Augmentationstherapie mit Esketamin bei therapieresistenter Depression vergleicht, wird derzeit in Deutschland durchgeführt, um einen möglich Zusatznutzen von Esketamin zur Behandlung therapieresistenter Depressionen zu prüfen. Seit Mai 2022 ist nach Abschluss der Verhandlungen mit dem GKV-Spitzenverband eine Erstattung der Kosten

durch die gesetzlichen Krankenkassen für beide Indikationen, therapieresistente Depression und psychiatrischer Notfall bei Depression, jedoch bereits jetzt möglich [38].

Zur Beurteilung des Abhängigkeitspotentials von Esketamin und auch zur Erfassung anderer erst nach längerem Gebrauch oder mit Verzögerung eintretender Nebenwirkungen ist eine längerfristige Beobachtung der Patient*innen indiziert. Die EMA überwacht *Spravato* seit der Zulassung engmaschig, die Substanz ist unter dem Vorbehalt des „Additional Monitorings“ zugelassen, was dadurch deutlich gemacht wird, dass auf der beiliegenden Fachinformation ein schwarzes Dreieck als Symbol auftaucht [36]. Ärzt*innen und Patient*innen sind angehalten, besonders vigilant zu sein und mögliche Nebenwirkungen umgehend zu melden. Es bleibt daher abzuwarten, ob Esketamin bisher noch nicht oder nicht ausreichend beschriebene – möglicherweise erst mit Latenz oder nach längerem Gebrauch – auftretende Nebenwirkungen hat.

6.5 Limitationen und Ausblick

Weiterhin stellt sich die Frage, ob Esketamin dem Racemat tatsächlich überlegen ist. Eine intranasale Anwendung von Racemat-Ketamin wäre möglich, eine Vergleichsstudie wäre hier interessant. Eine Vergleichsstudie zwischen Ketamin i.v. und Esketamin i.v. von Correia-Melo *et al.* ergab im Head-to-Head-Vergleich bei therapieresistenter Depression keine Unterschiede in der Wirksamkeit [39]. Die Rationale hinter der Wahl des Esketamins gegenüber dem Racemat ist die 3-4 mal höhere Affinität am NMDA-Rezeptor, sodass niedrigere Dosen als vom Racemat notwendig sind, um die gleiche therapeutische Wirkung zu erreichen und somit potentiell weniger unerwünschte Nebenwirkungen auftreten könnten [21]. Auch Correia-Melo *et al.* verwendeten die doppelte Dosis Ketamin im Vergleich zu Esketamin, berichten aber ein ähnliches Nebenwirkungsprofil in beiden Treatment-Gruppen. Ein eindeutiger Nachweis einer besseren Verträglichkeit von Esketamin gegenüber Ketamin ergibt sich somit nicht.

Auch Arketamin ist mittlerweile zur potentiellen Anwendung als Antidepressivum durch ein Patent geschützt [40]. Im Tiermodell der Depression besteht Anhalt für eine antidepressive Wirkung von Arketamin, die der von Esketamin möglicherweise überlegen ist [41]. Eine klinische Phase-IIa-Studie für Arketamin wurde 2021 registriert [42]. Auch gibt es Bemühungen, alternative neue und besser verträgliche Substanzen mit einem dem Ketamin ähnlichem Wirkmechanismus zu entwickeln. Der NMDA-Rezeptor-Modulator Rapastinel war hier vielversprechend, in drei Phase-III-Studien konnte aber eine antidepressive Wirkung nicht nachgewiesen werden [43].

Neben der Entwicklung neuer Substanzen finden in den letzten Jahren seit langem bekannte Psychedelika zunehmend ihren Weg in die klinische Praxis. So ist zum Beispiel die Wirkung von Psylocybin in der Behandlung therapieresistenter Depressionen in mehreren Studien belegt [44].

Psychedelika finden auch bei anderen psychiatrischen Erkrankungen Anwendung. Für Ketamin gibt es Evidenz für eine Wirksamkeit in der Behandlung von Abhängigkeitserkrankungen (Alkohol, Heroin) [45]. MDMA wird in Studien zur Behandlung der posttraumatischen Belastungsstörung eingesetzt, ebenfalls mit einer guten Evidenzbasis. Sowohl Psylocybin als auch MDMA wurden von der FDA aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse als sogenannte „breakthrough therapies“ eingestuft, was eine Erleichterung des Zulassungsprozesses für diese Substanzen bedeutet [44].

Auch bei bipolaren Störungen treten therapieresistente depressive Episoden auf, sodass genau wie bei unipolaren Depressionen hier ein derzeit nicht ausreichend gedeckter Bedarf an neuen Therapieoptionen besteht. Sowohl in den ASPIRE-Studien als auch in den Zulassungsstudien für die Anwendung intranasalen Esketamins bei therapieresistenten Depressionen (TRANSFORM-1, -2, -3 [46], [47], [48]) wurden nur Patient*innen mit unipolarer Depression eingeschlossen, die Diagnose einer bipolaren Störung war in all diesen Studien ein Ausschlusskriterium. Mehrere Studien zu i.v.-verabreichtem Ketamin zeigen, dass die Response bei bipolaren Depressionen ähnlich der Response bei unipo-

laren Depressionen ist [49]. Allerdings muss bei jeglicher antidepressiver Therapie bei bipolaren Störungen das Risiko eines Switches in eine manische Symptomatik sorgfältig abgewogen werden. Bei den klassischen Antidepressiva gibt es hierfür eine gute Datenlage und entsprechende Empfehlungen, welche Präparate mit einem erhöhten Switch-Risiko einhergehen und daher nicht oder nur nach strenger Indikationsprüfung verwendet werden sollten [50]. In einer Meta-Analyse zu Ketamin bei uni- und bipolaren Depressionen berichten Romeo *et al.*, dass manische Symptome nach der Gabe von Ketamin zwar auftreten, diese aber ähnlich den dissoziativen Symptomen nur transient direkt nach der Administration zu beobachten sind. Allerdings betonen die Autoren selbst, dass die Datenlage nicht ausreichend ist, um eine definitive Aussage zum Switch-Risiko unter Ketamin zu treffen [51]. Diese Arbeit zeigt jedoch, dass zumindest in Einzelfällen die dissoziativen Symptome über Tage andauerten, sodass auch eine nicht nur transiente, sondern länger andauernde manische Symptomatik potentiell möglich erscheint. Es gibt in der Literatur zumindest Case-Reports zu Switches unter Ketamin. So beschreiben McInnes *et al.* eine Patientin, die bei der Grunderkrankung einer bipolaren Depression Ketamin i.v. in der üblichen Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht erhielt und bereits wenige Stunden nach der Infusion eine manische Symptomatik zeigte. Die manische Symptomatik war so ausgeprägt, dass eine stationäre Behandlung gegen den Willen der Patientin aufgrund von Eigengefährdung erforderlich war [52]. Es ist davon auszugehen, dass im klinischen Alltag intranasales Esketamin – anders als in den Zulassungsstudien – auch zur Behandlung bipolarer Patient*innen bei therapieresistenter Depression und im psychiatrischen Notfall eingesetzt wird. Somit ist zu erwarten, dass sich die Datenlage zum Switch-Risiko unter Esketamin wesentlich verdichten wird.

7 Fazit

In der Zusammenschau der hier analysierten Daten sowie der verfügbaren Studienlage ergibt sich eine gute Evidenzbasis für die Wirksamkeit von intranasalem Esketamin zur Akutbehandlung depressiver Symptome. Der rasche Wirkeintritt innerhalb von 24 Stunden ist ein Alleinstellungsmerkmal dieser Substanz gegenüber allen anderen erhältlichen antidepressiven Präparaten. In Bezug auf den genauen Wirkmechanismus, die Rolle dissoziativer Symptome sowie möglicher erst nach längerer Anwendung auftretender Nebenwirkungen besteht noch Forschungsbedarf. Esketamin könnte ein Vorreiter einer neuen Ära antidepressiver Therapien ohne Wirklatenz sein, die eine Lücke in der Behandlung schwerstkranker Patient*innen schließen.

Literaturverzeichnis

- [1] M.A. Busch, U.E. Maske, L. Ryl, R. Schlack und U. Hapke. “Prävalenz von depressiver Symptomatik und diagnostizierter Depression bei Erwachsenen in Deutschland”. In: *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 56.5-6 (2013), S. 733–739. DOI: 10.1007/s00103-013-1688-3.
- [2] “Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019”. In: *The Lancet* 396.10258 (2020). Hrsg. von GBD 2019 Diseases und Injuries Collaborators, S. 1204–1222. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30925-9.
- [3] AWMF DGPPN BÄK KBV, Hrsg. *S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression*. Springer-Verlag, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-52906-5>.
- [4] World Health Organization. *Preventing Suicide - A global imperative*. 2014. URL: <https://www.who.int/publications-detail/preventing-suicide-a-global-imperative> (besucht am 21.08.2022).
- [5] Todd M. Hillhouse und Joseph H. Porter. “A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate.” In: *Experimental and clinical psychopharmacology* 23 (1 2015), S. 1–21. ISSN: 1936-2293. DOI: 10.1037/a0038550.
- [6] Yan Wei, Lijia Chang und Kenji Hashimoto. “A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers”. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 190 (2020), S. 172870. ISSN: 1873-5177. DOI: 10.1016/j.pbb.2020.172870.
- [7] Sean Sassano-Higgins, Dave Baron, Grace Juarez, Neevon Esmaili und Mark Gold. “A review of ketamine abuse and diversion”. In: *Depression and anxiety* 33 (8 2016), S. 718–727. ISSN: 1520-6394. DOI: 10.1002/da.22536.

- [8] Hamilton Morris und Jason Wallach. “From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs.” In: *Drug testing and analysis* 6 (7-8 2014), S. 614–632. ISSN: 1942-7611. DOI: 10.1002/dta.1620.
- [9] Bill Hathaway. *Yale discovery of ketamine’s effect on depression is tempered with caution*. 2018. URL: <https://news.yale.edu/2018/04/30/yale-discovery-ketamines-effect-depression-tempered-caution> (besucht am 21.08.2022).
- [10] R M Berman, A Cappiello, A Anand, D A Oren, G R Heninger, D S Charney und J H Krystal. “Antidepressant effects of ketamine in depressed patients”. In: *Biological psychiatry* 47 (4 2000), S. 351–354. ISSN: 0006-3223. DOI: 10.1016/S0006-3223(99)00230-9.
- [11] Carlos A Zarate, Jaskaran B Singh, Paul J Carlson, Nancy E Brutsche, Rezvan Ameli, David A Luckenbaugh, Dennis S Charney und Husseini K Manji. “A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression”. In: *Archives of general psychiatry* 63 (8 2006), S. 856–864. ISSN: 0003-990X. DOI: 10.1001/archpsyc.63.8.856.
- [12] T Kishimoto, J M Chawla, K Hagi, C A Zarate, J M Kane, M Bauer und C U Correll. “Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories”. In: *Psychological medicine* 46 (7 2016), S. 1459–1472. ISSN: 1469-8978. DOI: 10.1017/S0033291716000064.
- [13] Samuel T Wilkinson, Elizabeth D Ballard, Michael H Bloch, Sanjay J Mathew, James W Murrough, Adriana Feder, Peter Sos, Gang Wang, Carlos A Zarate und Gerard Sanacora. “The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis”. In: *The American journal of psychiatry* 175 (2 2018), S. 150–158. ISSN: 1535-7228. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472.
- [14] Jaskaran B Singh, Maggie Fedgchin, Ella J Daly, Peter De Boer, Kimberly Cooper, Pilar Lim, Christine Pinter, James W Murrough, Gerard Sanacora, Richard C Shel-

- ton, Benji Kurian, Andrew Winokur, Maurizio Fava, Husseini Manji, Wayne C Drevets und Luc Van Nueten. “A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression”. In: *The American journal of psychiatry* 173 (8 2016), S. 816–826. ISSN: 1535-7228. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16010037.
- [15] Ronald S Duman, Satoshi Deyama und Manoela Viar Fogaça. “Role of BDNF in the pathophysiology and treatment of depression: Activity-dependent effects distinguish rapid-acting antidepressants”. In: *The European journal of neuroscience* (2019). ISSN: 1460-9568. DOI: 10.1111/ejn.14630.
- [16] Satoshi Deyama und Ronald S Duman. “Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine”. In: *Pharmacology, biochemistry, and behavior* 188 (2020), S. 172837. ISSN: 1873-5177. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172837.
- [17] Ronald S Duman, George K Aghajanian, Gerard Sanacora und John H Krystal. “Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants”. In: *Nature medicine* 22 (3 2016), S. 238–249. ISSN: 1546-170X. DOI: 10.1038/nm.4050.
- [18] Nanxin Li, Rong-Jian Liu, Jason M Dwyer, Mounira Banasr, Boyoung Lee, Hyeon Son, Xiao-Yuan Li, George Aghajanian und Ronald S Duman. “Glutamate N-methyl-D-aspartate receptor antagonists rapidly reverse behavioral and synaptic deficits caused by chronic stress exposure”. In: *Biological psychiatry* 69 (8 2011), S. 754–761. ISSN: 1873-2402. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.015.
- [19] Ashley E Lepack, Manabu Fuchikami, Jason M Dwyer, Mounira Banasr und Ronald S Duman. “BDNF release is required for the behavioral actions of ketamine”. In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 18 (1 2014). ISSN: 1469-5111. DOI: 10.1093/ijnp/pyu033.
- [20] Nolan R. Williams, Boris D. Heifets, Brandon S. Bentzley, Christine Blasey, Keith D. Sudheimer, Jessica Hawkins, David M. Lyons und Alan F. Schatzberg. “Atte-

- uation of antidepressant and antisuicidal effects of ketamine by opioid receptor antagonism.” In: *Molecular psychiatry* 24 (12 2019), S. 1779–1786. ISSN: 1476-5578. DOI: 10.1038/s41380-019-0503-4.
- [21] Jaskaran B Singh, Maggie Fedgchin, Ella Daly, Liwen Xi, Caroline Melman, Geert De Bruecker, Andre Tadic, Pascal Sienaert, Frank Wiegand, Hussein Manji, Wayne C Drevets und Luc Van Nueten. “Intravenous Esketamine in Adult Treatment-Resistant Depression: A Double-Blind, Double-Randomization, Placebo-Controlled Study”. In: *Biological psychiatry* 80 (6 2016), S. 424–431. ISSN: 1873-2402. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.10.018.
- [22] Mei Gao, Damoon Rejaei und Hong Liu. “Ketamine use in current clinical practice”. In: *Acta Pharmacologica Sinica* 37.7 (2016), S. 865–872. DOI: 10.1038/aps.2016.5.
- [23] Joshua D Rosenblat, Andre F Carvalho, Madeline Li, Yena Lee, Mehala Subramanieapillai und Roger S McIntyre. “Oral Ketamine for Depression: A Systematic Review”. In: *The Journal of clinical psychiatry* 80 (3 2019). ISSN: 1555-2101. DOI: 10.4088/JCP.18r12475.
- [24] Ella J Daly, Jaskaran B Singh, Maggie Fedgchin, Kimberly Cooper, Pilar Lim, Richard C Shelton, Michael E Thase, Andrew Winokur, Luc Van Nueten, Hussein Manji und Wayne C Drevets. “Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial”. In: *JAMA psychiatry* 75 (2 2018), S. 139–148. ISSN: 2168-6238. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
- [25] U.S. Food und Drug Administration. *FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic.* 2019. URL: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-nasal-spray-medication-treatment-resistant-depression-available-only-certified> (besucht am 21.08.2022).

- [26] Dong-Jing Fu, Dawn F. Ionescu, Xiang Li, Rosanne Lane, Pilar Lim, Gerard Sanacora, David Hough, Hussein Manji, Wayne C. Drevets und Carla M. Canuso. “Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I).” In: *The Journal of clinical psychiatry* 81 (3 2020). ISSN: 1555-2101. DOI: 10.4088/JCP.19m13191.
- [27] Dawn F. Ionescu, Dong-Jing Fu, Xin Qiu, Rosanne Lane, Pilar Lim, Siegfried Kasper, David Hough, Wayne C. Drevets, Hussein Manji und Carla M. Canuso. “Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II).” In: *The international journal of neuropsychopharmacology* 24 (1 2021), S. 22–31. ISSN: 1469-5111. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa068.
- [28] VassarStats. URL: <http://vassarstats.net/> (besucht am 21.08.2022).
- [29] Carla M Canuso, Jaskaran B Singh, Maggie Fedgchin, Larry Alphs, Rosanne Lane, Pilar Lim, Christine Pinter, David Hough, Gerard Sanacora, Hussein Manji und Wayne C Drevets. “Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study”. In: *The American journal of psychiatry* 175 (7 2018), S. 620–630. ISSN: 1535-7228. DOI: 10.1176/appi.ajp.2018.17060720.
- [30] *Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen. Verordnung vom 09.08.2004, BGBl. I S. 2081.* URL: <https://www.buzer.de/s1.htm?g=gcp-v&f=1> (besucht am 21.08.2022).
- [31] David A. Luckenbaugh, Mark J. Niciu, Dawn F. Ionescu, Neal M. Nolan, Erica M. Richards, Nancy E. Brutsche, Sara Guevara und Carlos A. Zarate. “Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects?” In: *Journal*

- of affective disorders* 159 (2014), S. 56–61. ISSN: 1573-2517. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.017.
- [32] Mark J. Niciu, Bridget J. Shovestul, Brittany A. Jaso, Cristan Farmer, David A. Luckenbaugh, Nancy E. Brutsche, Lawrence T. Park, Elizabeth D. Ballard und Carlos A. Zarate. “Features of dissociation differentially predict antidepressant response to ketamine in treatment-resistant depression.” In: *Journal of affective disorders* 232 (2018), S. 310–315. ISSN: 1573-2517. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.049.
- [33] Adriana Feder, Michael K. Parides, James W. Murrough, Andrew M. Perez, Julia E. Morgan, Shireen Saxena, Katherine Kirkwood, Marije Aan Het Rot, Kyle A. B. Lapidus, Le-Ben Wan, Dan Iosifescu und Dennis S. Charney. “Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial.” In: *JAMA psychiatry* 71 (6 2014), S. 681–688. ISSN: 2168-6238. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.62.
- [34] Celia J A Morgan, H Valerie Curran und Independent Scientific Committee on Drugs. “Ketamine use: a review.” In: *Addiction (Abingdon, England)* 107 (1 2012), S. 27–38. ISSN: 1360-0443. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x.
- [35] Celia J A Morgan und H Valerie Curran. “Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review.” In: *Psychopharmacology* 188 (4 2006), S. 408–424. ISSN: 0033-3158. DOI: 10.1007/s00213-006-0572-3.
- [36] European Medicines Agency. *Spravato: Authorisation Details*. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato#authorisation-details-section> (besucht am 21.08.2022).
- [37] *G-BA bewertet neuen Wirkstoff gegen Depression für akute Kurzzeitbehandlung positiv*. Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021. URL: <https://www.g-ba.de/presse/pressemitteilungen-meldungen/973/> (besucht am 21.08.2022).
- [38] GKV-Spitzenverband. *Spravato – Erstattungsbetragsverhandlungen nach § 130b SGB V*. 2022. URL: <https://gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/>

- arzneimittel/verhandlungen_nach_ammog/ebv_130b/wirkstoff_1436994.jsp (besucht am 21.08.2022).
- [39] Fernanda S. Correia-Melo, Gustavo C. Leal, Flávia Vieira, Ana Paula Jesus-Nunes, Rodrigo P. Mello, Guilherme Magnavita, Ana Teresa Caliman-Fontes, Mariana V.F. Echegaray, Igor D. Bandeira, Samantha S. Silva, Diogo E. Cavalcanti, Lucas Araújo-de-Freitas, Luciana M. Sarin, Marco A. Tuena, Carolina Nakahira, Aline S. Sampaio, José A. Del-Porto, Gustavo Turecki, Colleen Loo, Acioly L.T. Lacerda und Lucas C. Quarantini. “Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study”. In: *Journal of Affective Disorders* 264 (2020), S. 527–534. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.086.
- [40] *Arketamine*. ATAI, 2020. URL: <https://www.atai.life/programs/arketamine/> (besucht am 21.08.2022).
- [41] C. Yang, Y. Shirayama, J.-c Zhang, Q. Ren, W. Yao, M. Ma, C. Dong und K. Hashimoto. “R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects.” In: *Translational psychiatry* 5 (2015), e632. ISSN: 2158-3188. DOI: 10.1038/tp.2015.136.
- [42] *Perception Neuroscience initiates Phase 2a study of PCN-101 (R-ketamine) for treatment resistant depression*. ATAI, 2021. URL: <https://www.atai.life/2021/09/14/perception-neuroscience-initiates-phase-2a-study-of-pcn-101-r-ketamine-for-treatment-resistant-depression/> (besucht am 21.08.2022).
- [43] Kenji Hashimoto. “Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: A historical overview and future perspective.” In: *Psychiatry and clinical neurosciences* 73 (10 2019), S. 613–627. ISSN: 1440-1819. DOI: 10.1111/pcn.12902.
- [44] Collin M. Reiff, Elon E. Richman, Charles B. Nemeroff, Linda L. Carpenter, Alik S. Widge, Carolyn I. Rodriguez, Ned H. Kalin und William M. McDonald and.

- “Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy”. In: *American Journal of Psychiatry* 177.5 (2020), S. 391–410. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.
- [45] I. Ivan Ezquerra-Romano, W. Lawn, E. Krupitsky und C.J.A. Morgan. “Ketamine for the treatment of addiction: Evidence and potential mechanisms”. In: *Neuropharmacology* 142 (2018), S. 72–82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.017.
- [46] Maggie Fedgchin, Madhukar Trivedi, Ella J Daly, Rama Melkote, Rosanne Lane, Pilar Lim, Dawn Vitagliano, Pierre Blier, Maurizio Fava, Michael Liebowitz, Arun Ravindran, Raphael Gaillard, Hans Van Den Ameele, Sheldon Preskorn, Husseini Manji, David Hough, Wayne C Drevets und Jaskaran B Singh. “Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1)”. In: *International Journal of Neuropsychopharmacology* 22.10 (2019), S. 616–630. DOI: 10.1093/ijnp/pyz039.
- [47] Vanina Popova, Ella J. Daly, Madhukar Trivedi, Kimberly Cooper, Rosanne Lane, Pilar Lim, Christine Mazzucco, David Hough, Michael E. Thase, Richard C. Shelton, Patricio Molero, Eduard Vieta, Malek Bajbouj, Husseini Manji, Wayne C. Drevets und Jaskaran B. Singh. “Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study”. In: *American Journal of Psychiatry* 176.6 (2019), S. 428–438. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172.
- [48] Rachel Ochs-Ross, Ella J. Daly, Yun Zhang, Rosanne Lane, Pilar Lim, Randall L. Morrison, David Hough, Husseini Manji, Wayne C. Drevets, Gerard Sanacora, David C. Steffens, Caleb Adler, Rupert McShane, Raphaël Gaillard, Samuel T. Wilkinson und Jaskaran B. Singh. “Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression — TRANSFORM-3”. In: *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 28.2 (2020), S. 121–141. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.10.008.

- [49] Lawrence T Park, Tolulope B Falodun und Carlos A Zarate. “Ketamine for Treatment-Resistant Mood Disorders”. In: *Focus (American Psychiatric Publishing)* 17 (1 2019), S. 8–12. ISSN: 1541-4094. DOI: 10.1176/appi.focus.20180030.
- [50] Roland Ricken, Max Pilhatsch und Michael Bauer. “Pharmakotherapie bipolarer Erkrankungen”. In: *Psychiatrie und Psychotherapie up2date* 1.2 (2007), S. 129–148. DOI: 10.1055/s-2006-951950.
- [51] Bruno Romeo, Walid Choucha, Philippe Fossati und Jean-Yves Rotge. “Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression.” In: *Psychiatry research* 230 (2 2015), S. 682–688. ISSN: 1872-7123. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.032.
- [52] Lynne Alison McInnes, Molly B James-Myers und Mason S Turner. “Possible Affective Switch Associated With Intravenous Ketamine Treatment in a Patient With Bipolar I Disorder.” In: *Biological psychiatry* 79 (9 2016), e71–e72. ISSN: 1873-2402. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.07.003.

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Randi Susanne Göldner, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Intranasales Esketamin zur Behandlung der akuten Depression / Intranasal Esketamine for the treatment of acute depression selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwarhen eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

_____ Datum

_____ Unterschrift

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Allen Voran gilt mein Dank Prof. Dr. Stephanie Krüger, die mich als Betreuerin dieser Promotion vom ersten Tag der Studie bis zur letzten Korrektur immer unterstützt hat und zudem als Mentorin meinen Berufsweg über die letzten Jahre mitgeprägt hat.

Auch gilt mein Dank Prof. Dr. Peter Bräunig, von dem ich fachlich viel lernen durfte und der mir immer wieder auch unkonventionelle Denkanstöße gegeben hat.

Ich bedanke mich bei Janssen-Cilag für die Überlassung der Daten zur Auswertung in dieser Arbeit. Zudem möchte ich mich bei dem großartigen Studienteam bedanken, dessen Mitglieder viele Überstunden und Wochenenden mit mir in der Klinik verbracht haben: Gundula Gebühr, Viola Braun, Dr. Barbara Breitenstein, Sabrina Lux, Julia Pioch und Anatol Bräunig.

Ich danke meinem Bruder Finn, unser „Promotions-Bootcamp“ in Hamburg war ein Meilenstein auf dem Weg zur Fertigstellung dieser Arbeit. Und schließlich möchte ich mich bei meinem Mann Tobias bedanken für die Hilfe bei allen technischen Fragen, das wiederholte Korrekturlesen und die anhaltende moralische Unterstützung.

Bescheinigung des akkreditierten Statistikers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Name, Vorname: **Göldner, Randi Susanne**

Emailadresse: **randi-susanne.goeldner@charite.de**

Matrikelnummer: **227522**

PromotionsbetreuerIn: **Prof. Dr. Stephanie Krüger**

Promotionsinstitution / Klinik: **Vivantes Humboldt-Klinikum**

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Randi Göldner innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBiKE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgender Beratungstermin wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 17.01.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Bisherige Auswertungen wurden gesichtet und diskutiert
- Mann – Whitney-U-Test wurde für Gruppenvergleiche empfohlen
- Effektgröße (z.B. Cohens d) sollte angegeben werden
- Response-Rate (nicht nur Remission) könnte zusätzlich noch angegeben werden, diese könnte über den Reliable Change Index bestimmt werden

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 09.02.22

Name des Beraters/der Beraterin: Daniel Schulze

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel