

# Courrier à la rédaction

## **Eskétamine et dépression résistante au traitement (avec réplique)**

Lettre concernant: Kronenberg G, Colla M, Offenhammer B, Olbrich S, Seifritz E. Dépression résistante au traitement. Forum Med Suisse. 2023;23(3):842–5.

On peut lire dans le Forum Médical Suisse (FMS) No. 3 du 18 janvier 2023 un article sur la dépression résistante au traitement (DRT). La première partie insiste sur le fait que le traitement de la DRT est complexe et abouti rarement à une rémission, quel que soit la stratégie thérapeutique appliquée. Les auteurs parlent ensuite du traitement par eskétamine nasale autorisé en Suisse depuis 2020. Il est relevé qu'il subsiste beaucoup d'interrogations sur les indications de ce médicament, sans oublier qu'il expose à des effets indésirables non négligeables, dont un risque de dépendance. Il est également fait mention d'une étude japonaise récente randomisée qui n'a pas montré de supériorité de l'eskétamine par voie nasale par rapport au placebo.

La revue indépendante Prescrire dans son bilan 2023 [1] place l'eskétamine nasale dans sa liste de médicaments à écarter, en mentionnant entre autres une efficacité très incertaine et des effets indésirables neuropsychiques fréquents, dont des syndromes de dissociation.

En dépit de ces données, les auteurs de l'article du FMS n'hésitent pas à écrire que l'eskétamine marque un bon en avant qualitatif, le répètent dans l'encart de fin d'article «l'essentiel pour la pratique» destiné aux médecins pressés de ne pas tout lire; et le font également claironner dans l'éditorial de Magdalena Mühlemann dans le même numéro du FMS.

Pourquoi insister à ce point sur le bon en avant qualitatif procuré par un médicament qui ne semble pas supérieur à un placebo? J'imagine que ce n'est pas en référence au Grand Timonier dont le bon en avant fut une catastrophe. Alors cet article du FMS sur la dépression résistante ne viserait-t-il en définitive qu'à faire la promotion de l'eskétamine? Les nombreux liens d'intérêts déclarés de 4 des 5 auteurs de l'article pourraient le laisser supposer.

*Dr méd. Arnaud Janin, Saint-Légier*

### **Disclosure statement**

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts.

## **Replik auf «Eskétamine et dépression résistante au traitement (avec réplique)»**

In seinem Leserbrief zu unserem Übersichtsartikel 'Therapieresistente Depression – «State-of-the-art»-Psychopharmakotherapie und Zukunftsperspektiven' [1] formuliert Dr. Arnaud Janin pointiert eine ablehnende Haltung zum Einsatz von Esketamin in der Depressionsbehandlung. Als forschenden Klinikern war es uns jedoch ein Anliegen, den aktuellen Kenntnisstand sorgfältig und ausgewogen für die Praxis darzustellen.

Wie in unserem Aufsatz reflektiert [1], beschreibt der Begriff der Therapieresistenz keinen «definitiven» Zustand, sondern drückt zunächst einmal nur aus, dass die Standardbehandlung bislang nicht zum Erfolg geführt hat. Wie in anderen Bereichen der Medizin müssen auch in der Psychiatrie Innovationen im positiven Sinne kritisch rezipiert, behutsam umgesetzt und unter weiterer wissenschaftlicher Evaluation in die breite klinische Versorgung integriert werden. Eine generelle Ablehnung erscheint uns dagegen im Sinne der vielen betroffenen Patientinnen und Patienten als kontraproduktiv [2, 3]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind in der Medizin insgesamt, nicht nur in der Psychiatrie, nicht zu vermeiden. Die Aufgabe der Klinikerin und des Klinikers ist es, das Vorgehen in jedem Fall individuell anzupassen, zum Beispiel durch eine Änderung der Dosis, Überprüfung der Komedikation, Kontrolle von Somatostatus und Laborparametern sowie nicht zuletzt das Erwägen von therapeutischen Alternativen. Generell erscheint die Verträglichkeit von Esketamin gut und das Sicherheitsprofil günstig. Die von Dr. Arnaud Janin als schwerwiegend betonten dissoziativen Symptome sind in der Regel transient und vom Schweregrad her mild oder allenfalls moderat. Zudem traten in den klinischen Studien eigentliche psychotische Symptome nicht auf [4]. Auch ist uns kein Fall bekannt, in dem die zulassungsgemässe Anwendung von Esketamin zur Behandlung von therapieresistenten depressiven Patientinnen und Patienten zur Suchtentwicklung geführt hat. Das Suchtpotential von Ketamin manifestiert sich typischerweise bei höheren Dosierungen und in anderen klinischen und paraklinischen Zusammenhängen. Weitere wichtige sicherheitsrelevante Erkenntnisse sind in naher

Zukunft von der SUSTAIN-3-Studie zu erwarten, die bewusst sehr langfristig angelegt wurde [5].

Schliesslich sollte die japanische Studie von Takahashi et al. [6] nicht als Argument gegen den Einsatz von Esketamin in der Depressionsbehandlung verwendet werden. In der Arbeit selbst wird auf eine Reihe von Studiendesignaspekten wie die Erhebung des «primary outcome» mittels Telefoninterview hingewiesen, die zu der hohen Placeboresponse dieser Untersuchung beigetragen haben könnten [6]. Eine jüngst publizierte Metaanalyse [7], welche die Untersuchung von Takahashi und Mitarbeitenden [6] miteinschliesst, kommt auch weiterhin zu der Einschätzung, dass die Gabe von Esketamin zusätzlich zu einem Antidepressivum bei Patientinnen und Patienten mit therapieresistenter Depression die Symptomatik rasch verbessern kann.

*Prof. Dr. med. Golo Kronenberg,  
PD Dr. med. Michael Colla,  
Dr. med. Benjamin Offenhammer,  
Prof. Dr. med. Sebastian Olbrich,  
Prof. Dr. med. Erich Seifritz,  
Klinik für Psychiatrie,  
Psychiatrische Universitätsklinik Zürich*

### **Disclosure Statement**

Die Autoren führten eine klinische Studie zur Wirkung von oralem Ketamin durch (Ketabon GmbH). GK hat deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben. MC hat Forschungszuschüsse und Ausrüstung erhalten von HMNC Brain Health, Honorare für Fachbeiträge von Recordati und Sunovion und Honorare für Expertengutachten von Lundbeck. BO hat Honorare für Fachbeiträge [Vorträge] erhalten vom Forum für medizinische Fortbildung und er hält privat Aktien von Bristol-Myers Squibb, Roche und Pfizer. SO ist der Mitbegründer von DeepPsy AG und der Präsident der «International Pharmacology Society IPEG». ES ist in den Advisory Boards von Lundbeck, Janssen, Otsuka, Recordati, Schwabe Pharma, Sunovion, Mepha, Sandoz, Hoffman-LaRoche, von denen er auch Honorare für Beratungen und Fachbeiträge [Vorträge] deklariert. Weiter hat er Honorare für Expertengutachten von Lundbeck und Janssen und Reisezuschüsse von Schwabe Schweiz erhalten. Er ist zudem der Präsident der Swiss Conference of Academic Psychiatry, der Schweizerischen Gesellschaft für Angst und Depressionen und von Swiss Mental Health.



### **Literatur**

Vollständige Literaturliste unter [www.saez.ch](http://www.saez.ch) oder via QR-Code

## Müssen die Antikörpertherapien immer noch so teuer sein?

Die Behandlungsmethode mit Checkpoint-Inhibitoren wurde in den 1990er Jahren massgeblich von den Krebsforschenden James Allison und Tasuku Honjo entwickelt. Checkpoint-Inhibitoren sind seit 2011 im Einsatz. Die Studie mit Ipilimumab (2016; doi:10.1056/NEJMoa1611299) zeigte damals, dass bei Patienten mit fortgeschrittenem malignen Melanom die mittlere Überlebenszeit nach fünf Jahren von sechs auf zehn Monate verlängert werden konnte, was zur Zulassung in den USA und in Europa führte. Wir lesen bei den Antikörpertherapien von spektakulären Wirkungen, und der mediane Überlebensvorteil ist signifikant höher (11%) als unter Placebo. Aber: signifikant ist manchmal nicht so lange! Die Prozentangaben sind für Laien nicht verständlich.

Bei Immuntherapien gibt es meistens weniger Nebenwirkungen als bei traditionellen Krebsbehandlungen. Wenn allerdings Nebenwirkungen auftreten, können sie lebensgefährlich werden durch überschüssige Entzündungen und Autoaggression gegen verschiedene Organe.

Die Antikörpertherapien sind für betroffene Patienten und ihre Angehörigen eine grosse Hoffnung. Was für sie ein Segen sein kann, ist für das Gesundheitssystem eine Herausforderung. Die Therapie kann gut 100 000 bis 250 000 Franken, oder mehr, im Jahr kosten.

Meine Fragen: Warum müssen diese Therapien so teuer bleiben, nachdem sie immerhin zwölf Jahre auf dem Markt sind? Studien und Forschungen müssen die andern Arzneimittelhersteller auch finanzieren. Diese riesigen Kosten vergiften durch die entstehenden finanziellen Interessen unser ganzes Gesundheitswesen! Ist es richtig, dass oft die Krankenkassen entscheiden, ob eine Immuntherapie durchgeführt werden kann oder nicht? Oft werden die Antikörpertherapien auch palliativ verordnet, um in hoffnungslosen Krebsituationen doch noch etwas «machen» zu können. Sobald die Einschätzung «palliativ» ins Spiel kommt, wäre es aber essenziell, dass ein Roundtable-Gespräch stattfindet, mit Patienten, Onkologen, Angehörigen und vielleicht auch der betreuenden Hausärztin. Es ist sehr wichtig, dass man gemeinsam über die doch relativ kurze Überlebenszeit, über die möglichen Nebenwirkungen, und offen über den Preis, spricht.

Dr. med. Danielle Lemann, Langnau

## Zeitmangel: Was stimmt nicht in der reichen Schweiz?

Brief zu: Gutmann R. «Die jetzigen Zustände sind unwürdig». Schweiz Ärztztg. 2022;103(39):18-21; Sarpong G. Woher all die Zeit nehmen? Schweiz Ärztztg. 2022;103(39):3

Sprechzimmerplus und Café Med sollen Antworten auf unwürdige Zustände in der Gesundheitsversorgung sein, insbesondere auf den Zeitmangel. Selbstlos stellen sich pensionierte Ärzte und Ärztinnen im Café Med (offenbar meist ehemalige Chefärzte) unentgeltlich in einem Café zur Verfügung im Sinne einer Sprechstunde. Bei Sprechzimmerplus soll durch Querfinanzierung mehr Zeit zur Verfügung stehen.

Es fällt schwer, etwas zu hinterfragen, was so edel und rein daherkommt. Dennoch muss gefragt werden: Was stimmt nicht in der reichen Schweiz, dass pensionierte Ärzte Gratis-Sprechstunden anbieten müssen? Weshalb wird keine Zeit vergütet, um komplexe Situationen zu besprechen oder Second Opinions zu erbringen?

Wir wissen schon lange: In Patientenumfragen wird am häufigsten der Zeitmangel bemängelt. Ärzte, die sich engagiert Zeit nehmen, werden unter Umständen von der santésuisse finanziell hart abgestraft. Hier sollte das Engagement greifen: Es braucht mehr Ärzte und einen besseren Tarif in der Grundversorgung. Die destruktive Kostenkontrolle muss neugestaltet werden. Solche Grundbedingungen können entscheidende Motivatoren sein für zukünftige junge Ärztinnen und Ärzte.

In «Woher all die Zeit nehmen?» sinniert George Sarpong über diese neuen Formen Sprechzimmerplus und Café Med. Ohne Begründung schlussfolgert er diese Modelle gutheissend, dass sich der administrative Aufwand nicht abbauen liesse. Stattdessen könnte eine Taskforce angedacht werden. Sie sucht Wege der Entlastung oder besser Verhinderung von administrativer Reibungswärme. Die Liste der Schwerpunkte liesse sich mühelos erstellen. Wir erachten es als Aufgabe der Standesorganisationen – im Interesse der Patienten und im Interesse der Ärzteschaft – politischen Druck in Richtung einer patientengerechten Versorgung auszuüben.

Dr. med. René Mégroz, Facharzt für Allgemeine Innere Medizin, Winterthur, dipl. med. Marcel Ivan Raas, Facharzt für Kinder- und Jugendpsychiatrie, Psychiatrie und Psychotherapie, Winterthur

## Medizinische Ausbildung

Brief zu: Wille N, Gilli Y. Ärztemangel: Nicht nur die Energie kommt aus dem Ausland. Schweiz Ärztztg. 2023;103(0102):30-32

In einer der letzten Ausgaben der SÄZ wird einmal mehr darüber berichtet, dass wir in der Schweiz zu wenig Ärzte und Ärztinnen haben. Wir bilden auch nach der leichten Vermehrung der Plätze an einigen Universitäten immer noch zu wenig Ärzte und Ärztinnen aus. Bei jedem Vorstoss, diese Zahl zu erhöhen, wird auf die Kosten hingewiesen, die das schwierig machen würden.

Der Verweis auf die Kosten ist schwer zu verstehen. Wir sollten doch nicht vom Ausland abhängig sein. Heute ist die Zahl von ausländischen Ärzten und Ärztinnen in unseren Spitälern recht gross. Schon zeigt es sich, dass die Zahl der aus Deutschland kommenden Ärzte und Ärztinnen zurückgeht, weil man in Deutschland besser Sorge zu ihnen trägt. Ist es nicht anstössig, dass wir die Kosten für die Ausbildung von Ärzten und Ärztinnen auf andere Staaten abwälzen?

Es gäbe eine ganz einfache Methode, die Ausbildungsplätze für Mediziner aufzustocken. Man müsste nur wieder vermehrt zum Modell der Vorlesungen zurückkehren und weniger Ausbildung in Kleingruppen machen. Ob in einer Vorlesung 50, 100 oder 200 Studenten sind, kostet das gleichviel! Generationen von Ärzten und Ärztinnen haben so ihre Ausbildung gemacht.

Eine fragwürdige Sache ist auch das Examen, das zum Eintritt in die medizinische Ausbildung bestanden werden muss. Wie man von Studenten und Studentinnen hört, sei dieses Examen sehr merkwürdig, und ich wundere mich darüber, dass über dieses unter Fachleuten noch nie diskutiert wurde! An dieses «Examen», für das es zum besseren Bestehen schon Extrakurse gibt, kommen sehr viel mehr Interessenten, als dann angenommen werden. Die Nachfrage unserer jungen Generation wäre also da. Warum wird sie nicht genutzt? Wie viele abgewiesene Interessenten studieren dann ein «weiches Fach», das bestenfalls zum Eintritt in die staatliche Bürokratie taugt?

Dr. Martin Röthlisberger, Arosa