

Ketamine als antidepressivum

Marie louise Seelen

Verpleegkundig specialist

PsyQ Haaglanden, ISP Depressie onderdeel

Expertisenetwerk hardnekkige depressies

Met dank aan Jolien Veraart



Inhoud

1. De (hardnekkige) depressieve stoornis
2. Ketamine
3. Werkingsmechanismen
4. Toedieningswijzen IV en IN
5. Veiligheid
6. Orale esketamine

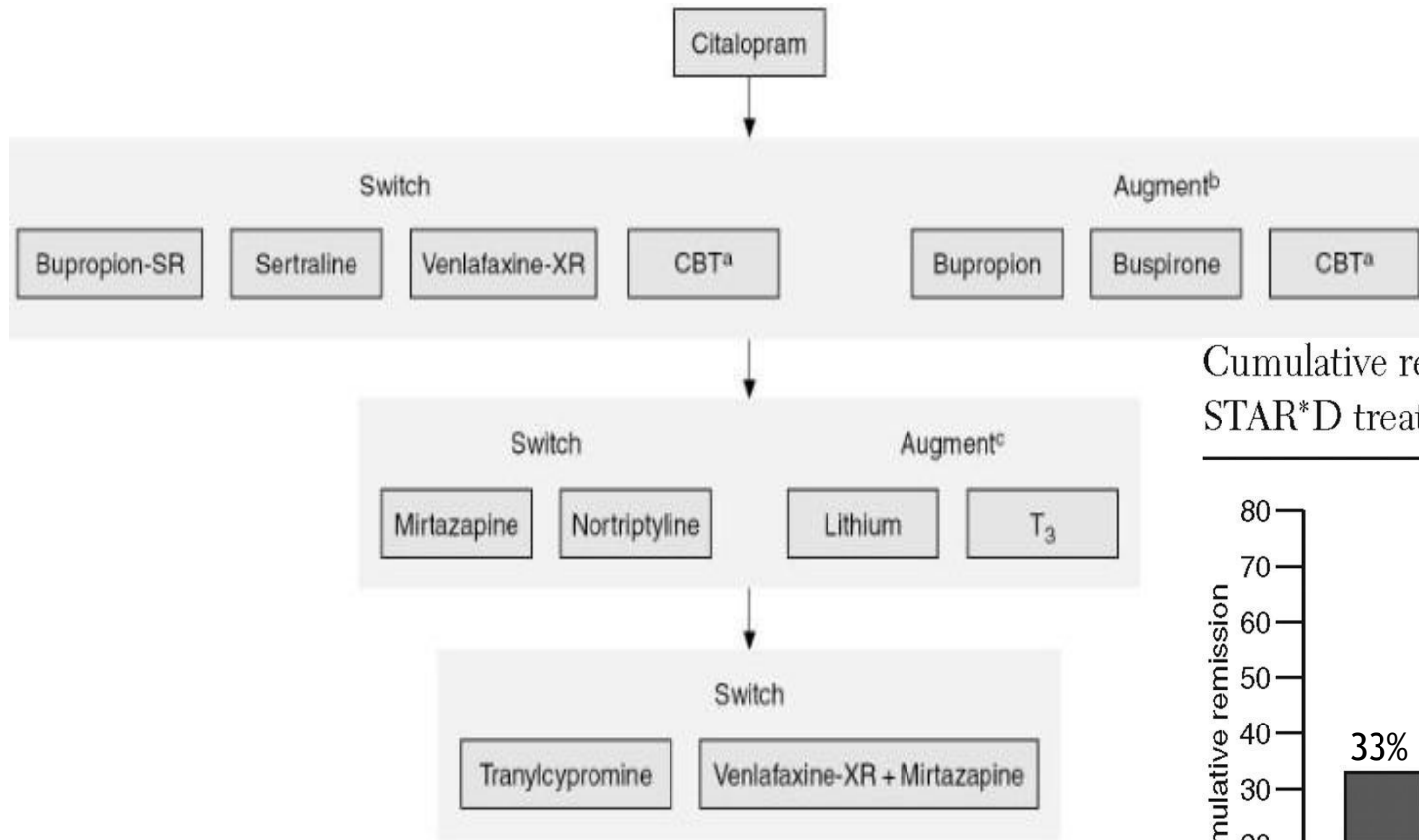
Depressieve stoornis

- ▶ Lifetime prevalentie: 18.7 %
- ▶ Vaak chronisch/recidiverend, 20-30% therapieresistent
- ▶ Hoge ziektelast, totale kosten zorg in 2015:
€1.6 miljard; 20% van alle psychische aandoeningen

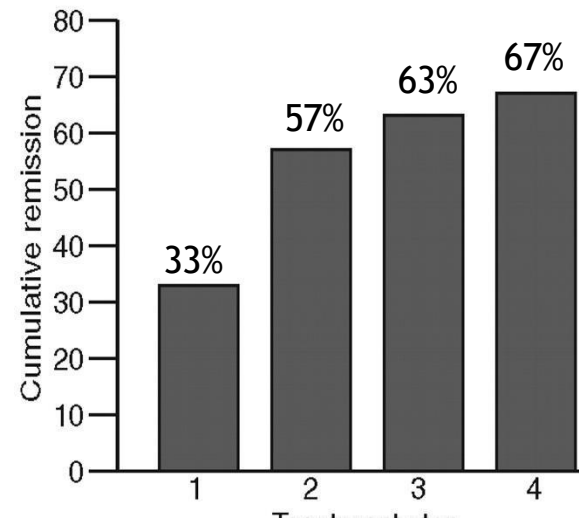


STAR*D - depressiebehandeling in 'the real world'

N = 2.876



Cumulative remission rate by
STAR*D treatment level



Therapieresistente depressie

- Hoger risico op suicidaliteit
- Somatische en psychiatrische comorbiditeit
- Meer beperkingen in het functioneren / werkverzuim
- Hogere zorgkosten

113



Ketamine

WETENSCHAP

PARTYDRUG OF MEDICIJN? Uitbehandelde depressie-patiënten lijken baat te hebben bij ketamine. In Groningen proberen ze dat nu te bewijzen.

tekst Dirk Waterval illustratie Fadi Nadrous

Met keta terug het normale leven in



How a new generation of drugs could change the way depression is treated

SNIFFING AT A NEW SOLUTION
Novel drugs for depression

The
Economist



Zonder partydrug ketamine had de ernstig depressieve Harry misschien niet meer geleefd

Maar Nederlandse onderzoekers zijn terughoudend met het omstreden middel

ARTIKEL Alles heeft huisarts in ruste Harry al geprobeerd tegen zijn ernstige depressie. Niets helpt, tot hij ketamine ontdekt. De wetenschap is verdeeld, maar Harry leeft weer.

Ketamine

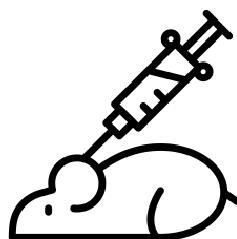


Ontwikkeling ketamine



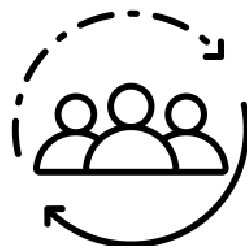
1963

Ontwikkeld als
narcosemiddel



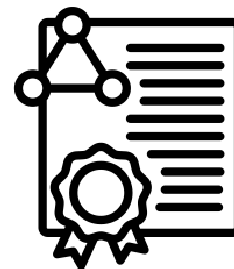
Jaren '90

Preklinisch
onderzoek



2000

Antidepressief
effect in mensen



2019

FDA en EMA
goedkeuring

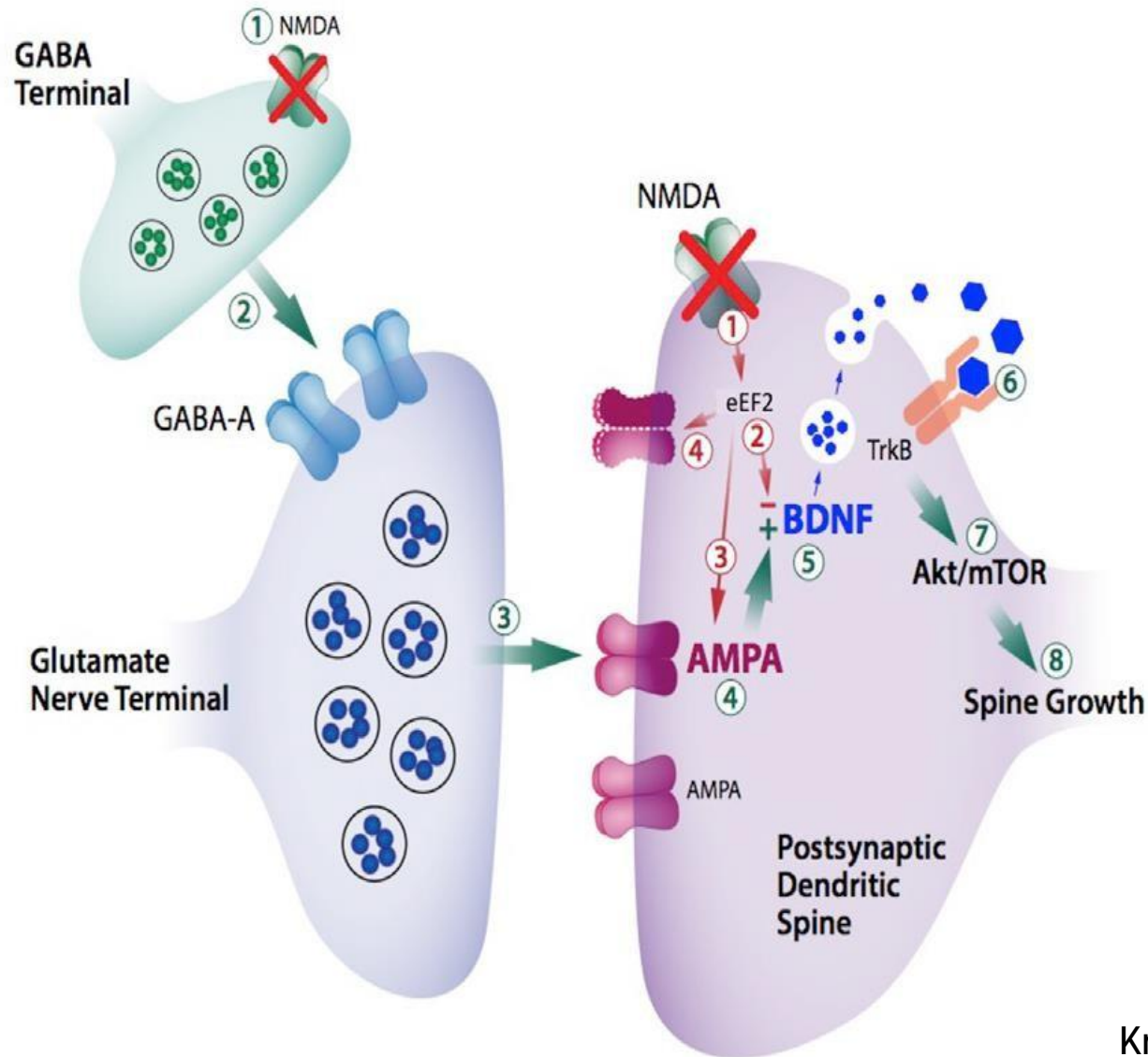


2021

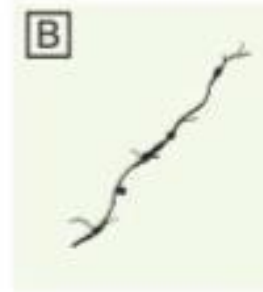
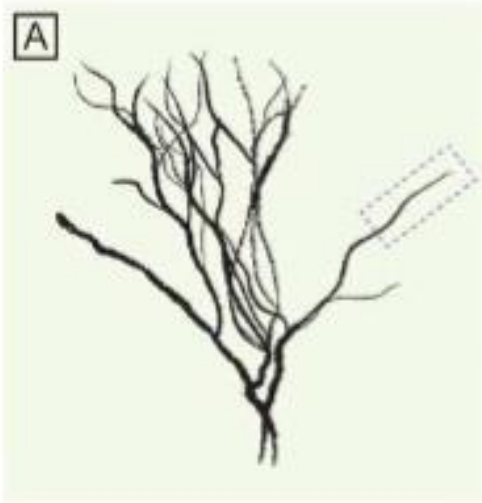
Geregistreerd in
Nederland

Ketamine als antidepressivum: werkingsmechanismen

Werkingmechanisme



Synaptische plasticiteit

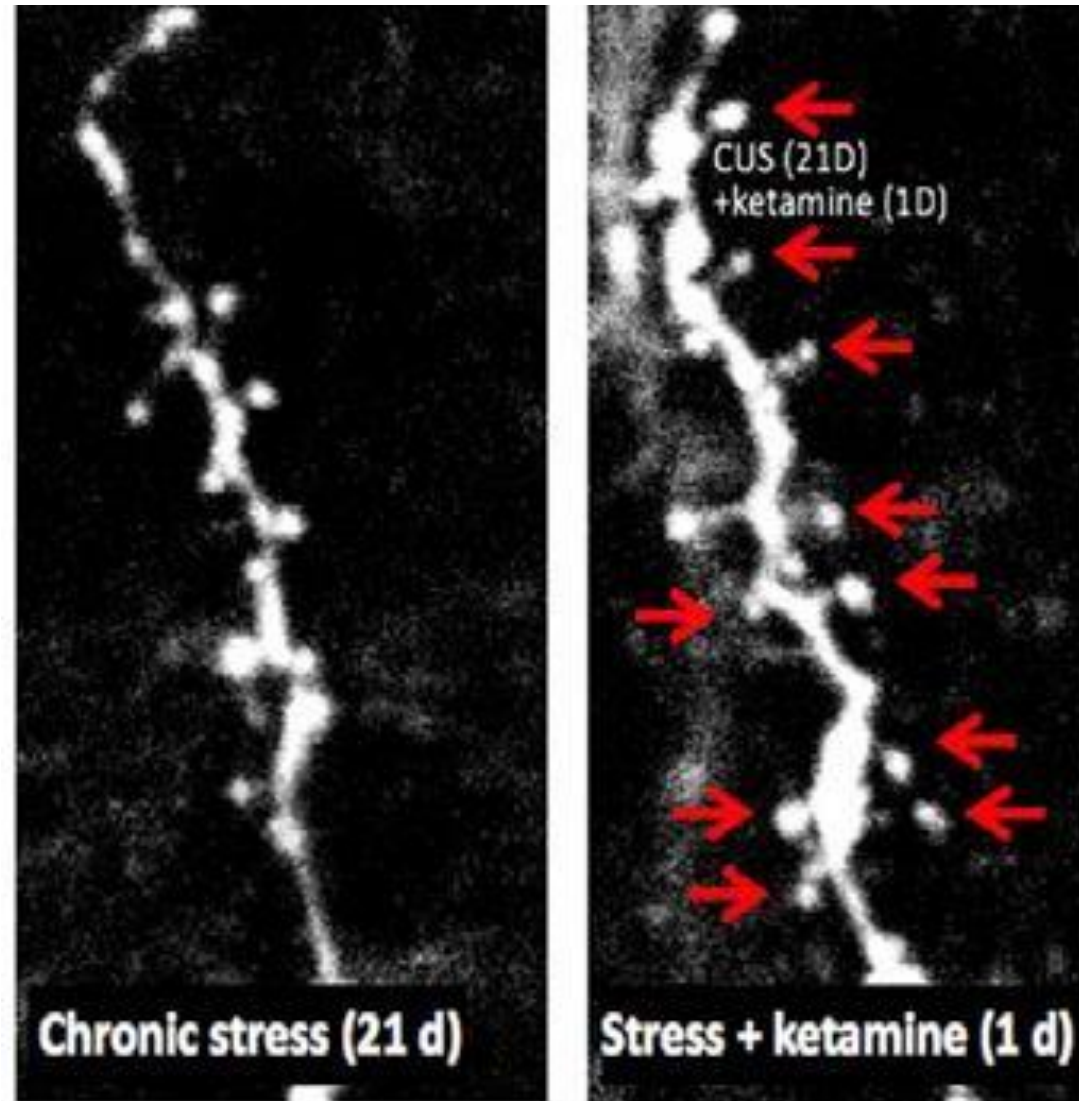


- Chronische stress
Neuronale atrofie



- 24 uur na ketamine
Toename dichtheid vertakkingen

Synaptische plasticiteit



Duman e.a. (2016)

Ketamine als antidepressivum

Toediening



Intraveneus - 100%



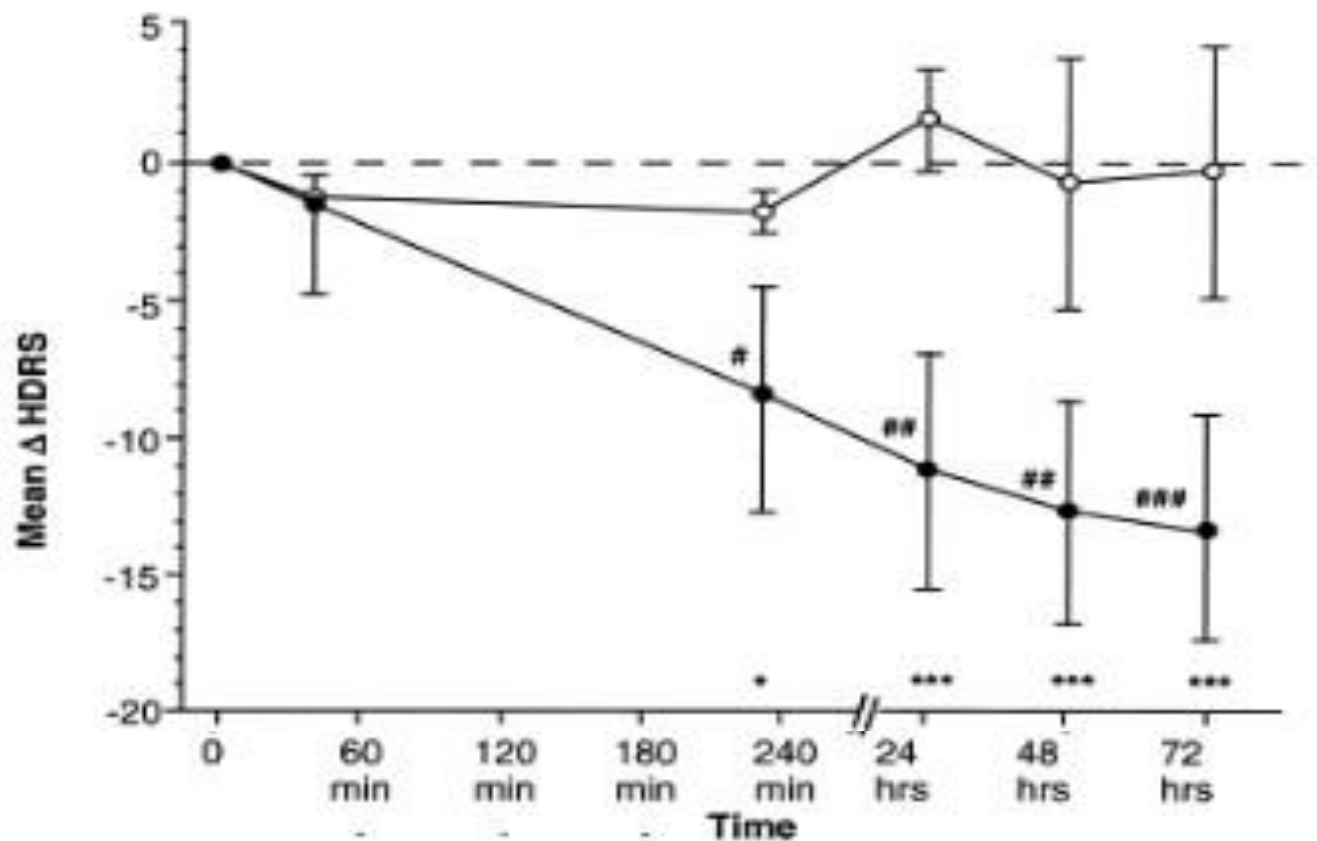
Intranasaal - 50%



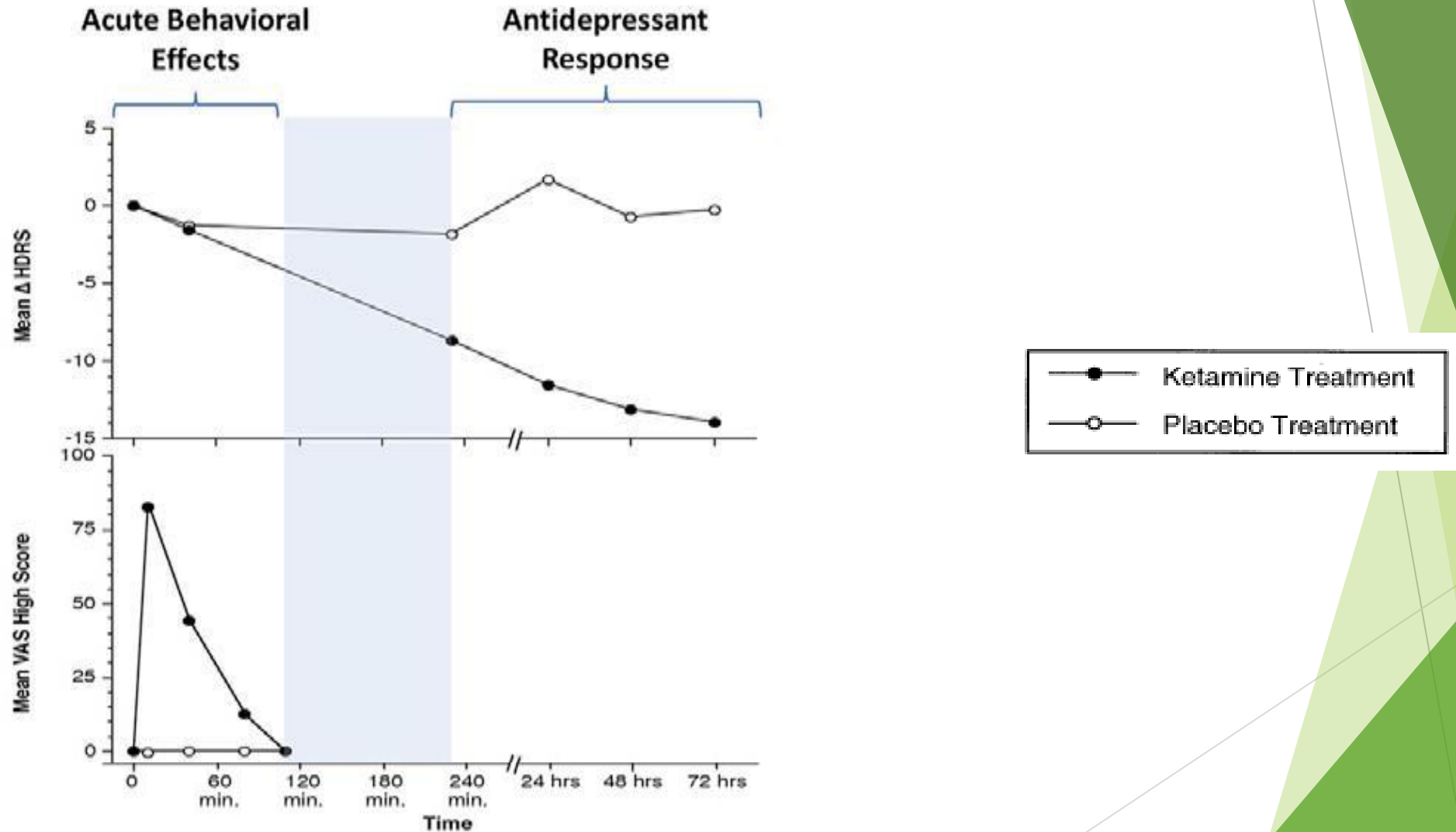
Oraal - 20%

Effectiviteit IV ketamine

- ▶ Cross-over RCT
- ▶ N = 7, MDD
- ▶ 0,5 mg/kg ketamine IV of placebo



Acute vs. antidepressive effects



IV ketamine bij depressie

Eenmalige toediening:

- ▶ Effect bij zowel unipolaire als bipolaire depressie
- ▶ Respons ratio $\pm 50\%$ in placebogecontroleerde studies, vaak TRD
- ▶ Effect binnen enkele uren, houdt ongeveer een week aan

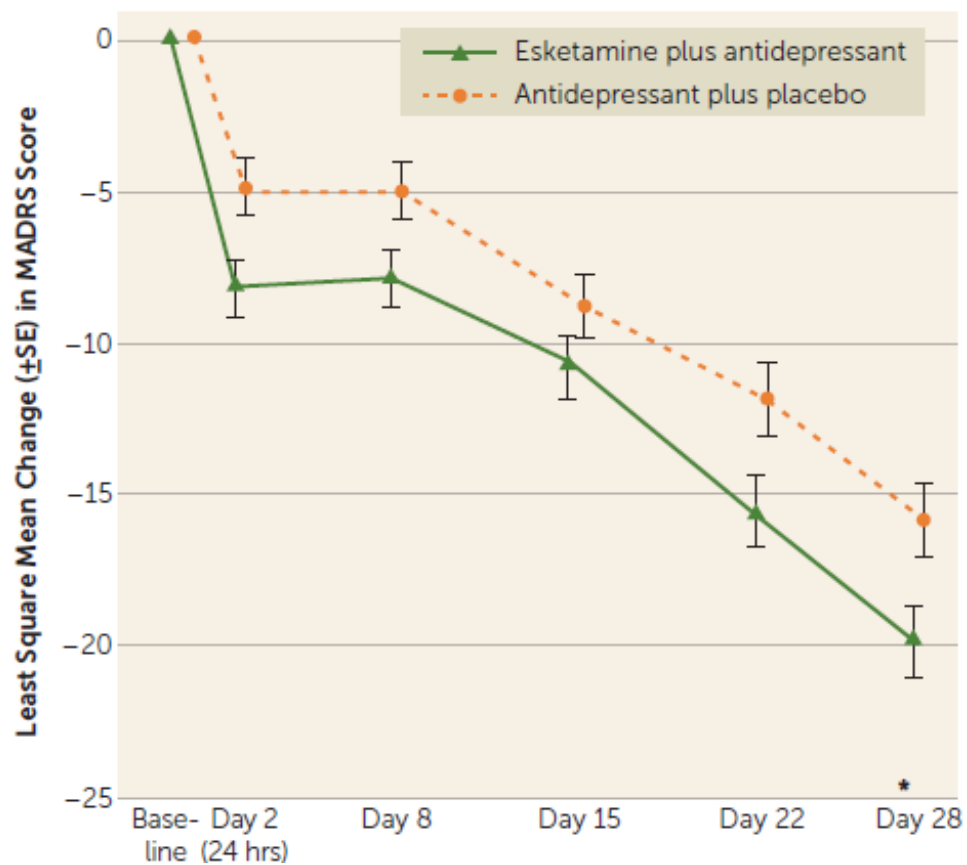
Herhaalde toediening:

- ▶ Meer patiënten tonen respons
- ▶ Duur van respons na stoppen wordt langer

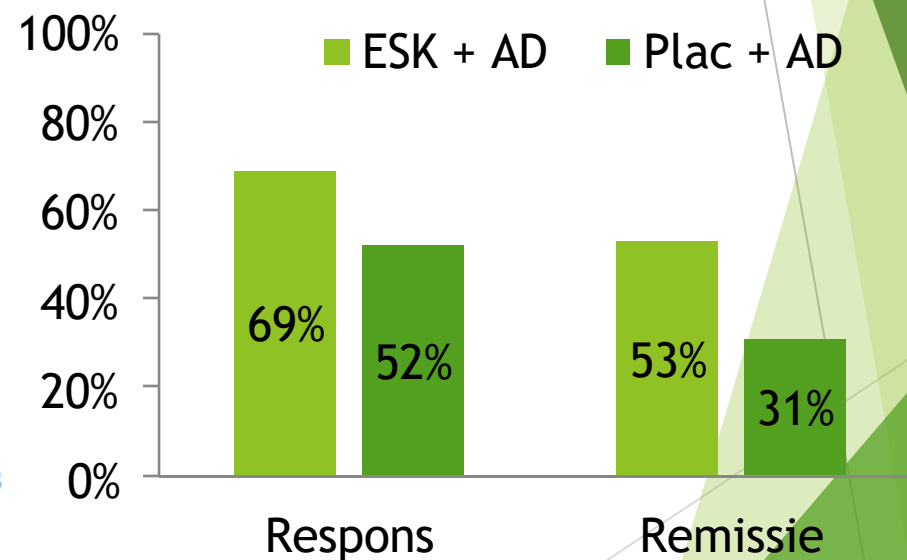
Effectiviteit IN esketamine



TRANSFORM 2 - flexible dose



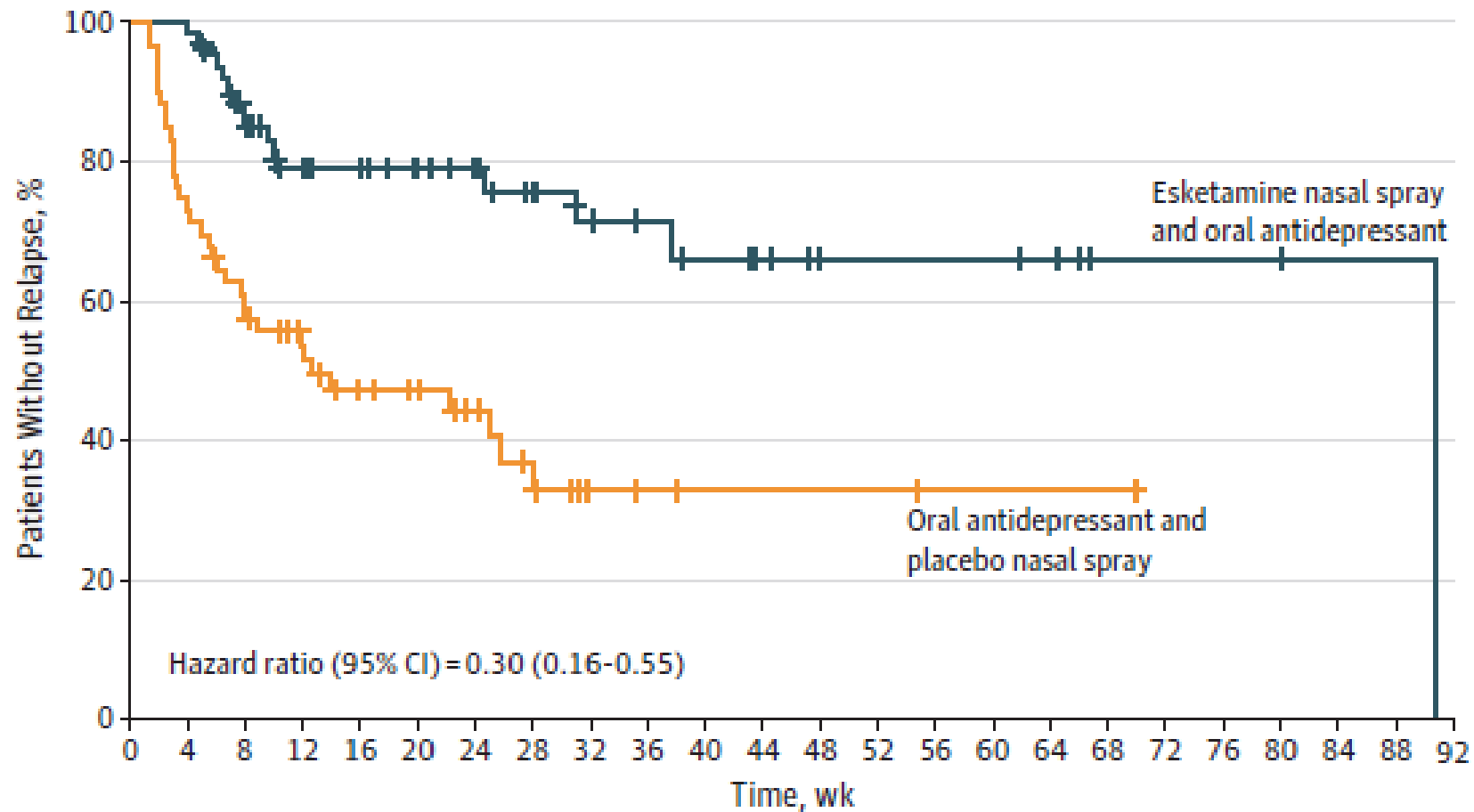
N = 227



Terugvalpreventie

N = 297 stabiele responders

Gemiddelde duur tot terugval 635 vs. 88 dagen

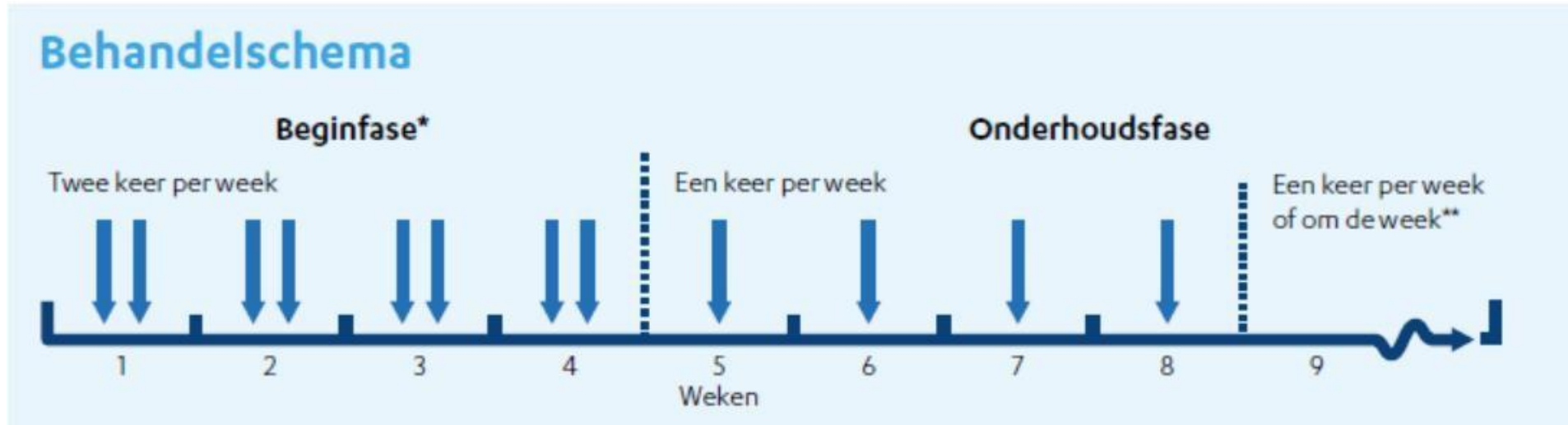


IN esketamine

- ▶ Sinds 1 sept 2021 in pakket zorgverzekeraars
- ▶ Uitgifte aan zorgverlener door ziekenhuis/instellingsapothek
- ▶ Alleen als intramuraal geneesmiddel beschikbaar; toediening onder toezicht



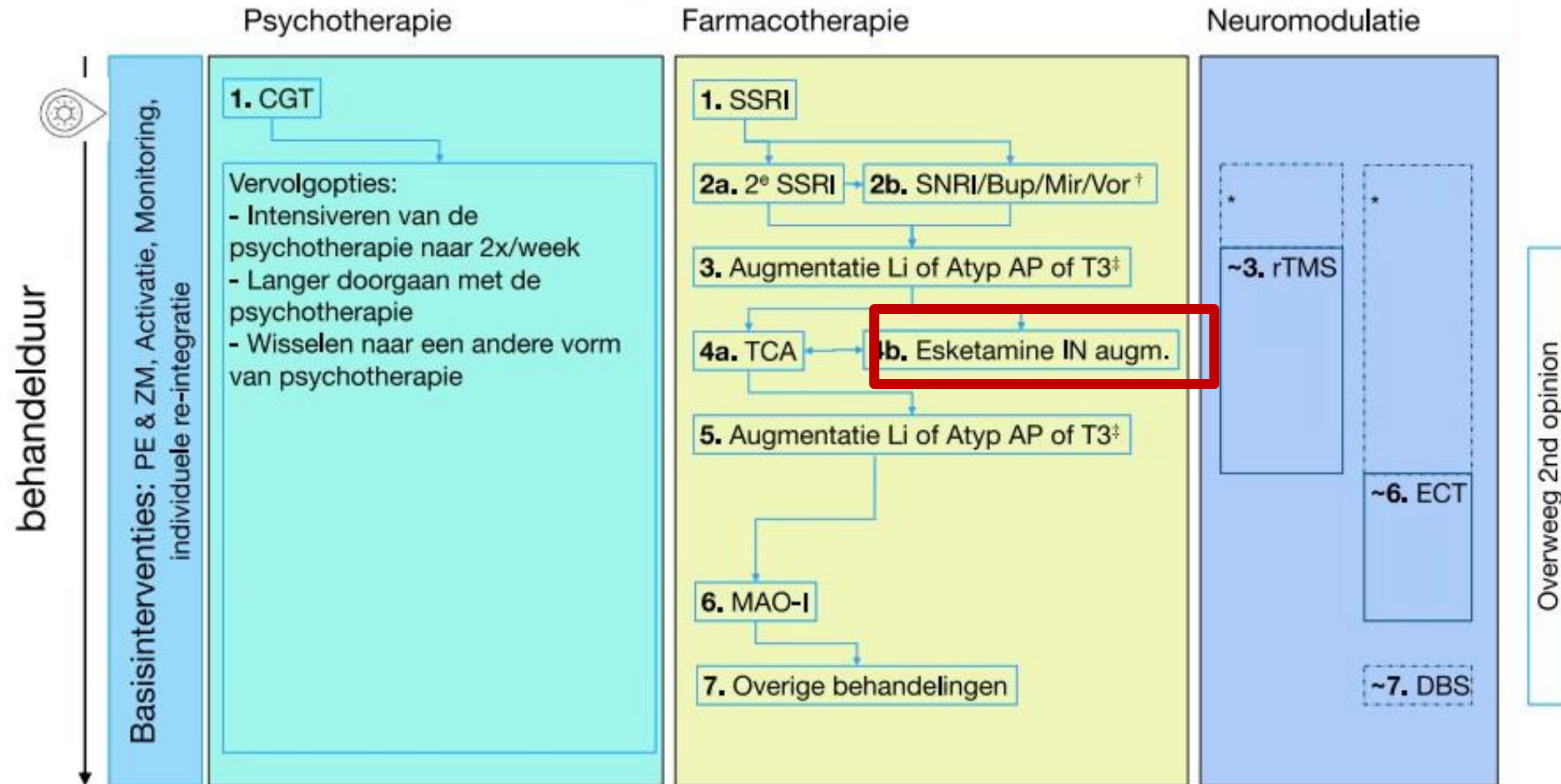
IN esketamine



- ▶ MADRS en IDS-SR: inductie & optimalisatie 1x/wk, onderhoud 1x/2 mnd
- ▶ KSET (acuut) iedere sessie, KSET (follow up): inductie 1x/mnd, onderhoud 1x/2 mnd
- ▶ QoL en functioneren • WHODAS en EQ5D: inductie 1x/mnd, onderhoud 1x/2 mnd

Plaatsbepaling IN esketamine

Algoritme matige / ernstige (persisterende) depressie



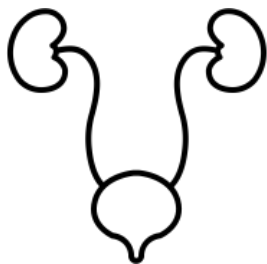
Ketamine als antidepressivum: veiligheid

Meest voorkomende bijwerkingen IN esketamine

Table 2. Most frequently reported adverse events^a.

	Esketamine Nasal Spray
Induction Phase (<i>N</i> = 458)	
Dissociation	100 (21.8%)
Dizziness	94 (20.5%)
Nausea	81 (17.7%)
Vertigo	77 (16.8%)
Dysgeusia (bad/altered taste)	76 (16.6%)
Headache	69 (15.1%)

Bijwerkingen



13 % klachten
urinewegen, o.a.
UWI. Zelden
reden tot staken



6 % leverproblemen,
o.a. ↑ leverwaarden,
galstenen



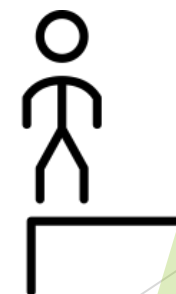
Geen cognitieve
bijwerkingen



Geen psychose



Geen aanwijzingen
misbruik of
afhankelijkheid



6 % suïcidaliteit,
1 suïcide (0.1%)

Urologen slaan alarm: gebruikers ketamine riskeren stoma

Zorgen om ketamine: vijf keer meer meldingen bij ehbo na drugsgebruik



Orale esketamine: data en ervaringen

Vragen van patiënten

Al 36 jaar kamp ik met ernstige depressies. Medicijnen helpen niet, ook ECT niet. Ik denk aan euthanasie. Nu las ik over uw onderzoek met ketamine: **kunt u nog iets voor mij betekenen?**

Ik heb al bijna 7 jaar een depressie en heb heel veel antidepressiva en therapieën gehad maar niets werkt. **Ik wil zo graag weer leven i.p.v. overleven**

Ik heb een vraag betreffende mijn zwaar depressieve vader. Hij lijdt al zijn halve leven aan depressie. Hij heeft alle middelen gehad maar niks heeft geholpen. Op dit moment **gaat het zo slecht dat hij suicidaal is en wij als familie radeloos zijn.**

Ik ben zwaar depressief en geen medicijn helpt. Ik heb **euthanasie aangevraagd en die is goedgekeurd**. Zou ketaminebehandeling een mogelijkheid zijn om van mijn depressie af te komen?

Dit is een absolute hulpkreet. Tot nu toe heeft geen behandeling geholpen. Ik ben op een punt waar ik niet verder kan/wil. Kunt u mij helpen? Ik smeed u, de tijd dringt.

Orale behandeling

- Minst invasief



- Relatief goedkoop



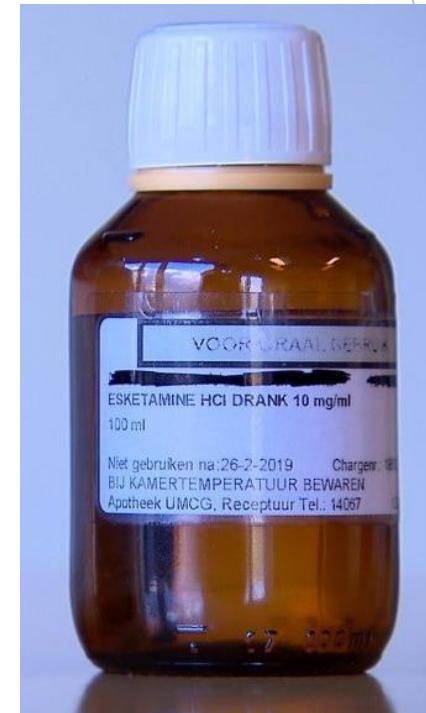
- Makkelijkste toepassing voor thuis



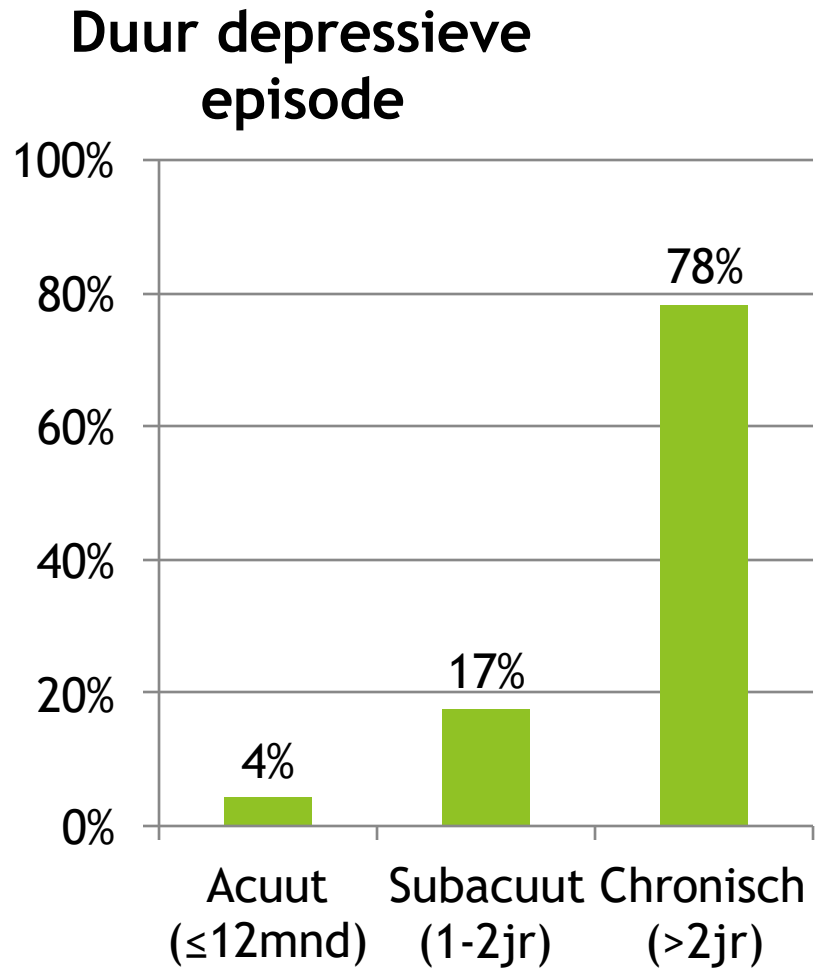
Off-label behandeling

BEHANDELPROTOCOL

- Patiënten met TRD
- Esketamine drank 2x per week 0.5 - 3 mg/kg
- Dosering o.b.v. gewicht, bijwerkingen en effect
- In week zes evaluatie
- Eventueel thuis continueren



Populatie



- N = 206
- Aantal AD lifetime: 8
- ECT lifetime: 64 %
- Comorbiditeit: 65 %
- Gemiddelde duur: 6 jaar

Antidepressief effect

Voortgezette behandeling	41 %
MCID (HDRS $\geq$ 27 % ↓)	48%
Respons (HDRS $\geq$ 50 % ↓)	27%
Remissie (HDRS < 7)	18%



Ervaringen patiënten



- ▶ Ketamine betekent voor mij **weer een toekomst** hebben, LEVEN!
- ▶ Waar ik voor het gebruik van ketamine alleen nog maar bezig kon zijn met de dood [...] ik van dat alles nu geen last meer heb. Dit voelt als **een enorme bevrijding / opluchting**.
- ▶ Waar ik voor het gebruik van ketamine nog maar weinig kon voelen (bijv. gevoel van het houden van mijn naasten,), voel ik nu wel zielsveel van hen te houden. Ook van de **schuldgevoelens ben ik nu verlost**.
- ▶ Waar bij mij **meer dan 20 jaar verschillende therapieën en medicijnen weinig tot geen effect** hebben gehad heeft de ketamine mij wel weer een “leven” gegeven.
- ▶ Niet alleen voor mij is deze ketamine behandeling zo belangrijk, **ook voor mijn naasten**. Voor hen is het erg zwaar om met mij om te gaan in depressieve toestand. Voor hen brengt deze behandeling ook verlichting.

Ervaringen patiënten



Overweldigende ervaringen



Voorbereiding



Controle loslaten



Stemming voor de sessie



Steun/begeleiding



Comfortabele setting



HVMAN



**Harry kwam uit
zijn depressie
door behandeling
met ketamine**



Orale esketamine vs. ECT



Doel: Indien esketaminedrank even goed werkt en verdragen wordt als ECT volgt registratie orale variant; patiëntvriendelijk, goedkoop en schaalbaar

Studie:

- 8 weken ECT óf orale esketamine
- Deelnemers met respons in 2^e fase nog een jaar gevolgd

VERWIJZINGEN WELKOM!

Mail: reset-trd@umcg.nl



umcg



Amsterdam UMC



LUMC

Pro Persona
geestelijke gezondheidszorg



Antes



Zorginstituut Nederland

Ketamine is 'magic drug' for depression

A single dose of the drug Ketamine acts like "magic" lifting people out of depression in hours and lasting more than a week, scientists claim.



Take home message

Ketamine is een nieuwe behandelmogelijkheid voor TRD patienten

Geen silver bullet