

# Offlabelbehandeling met ketamine voor therapieresistente depressie: mogelijkheden en knelpunten

S.Y. SMITH-APELDOORN, J.K.E. VERAART, R.A. SCHOEVERS



Dat toediening van ketamine een snel en robuust antidepressief effect kan hebben bij patiënten met een therapieresistente depressie is inmiddels via meerdere (meta-analytische) studies aangetoond (Han e.a. 2016; Kishimoto e.a. 2016), en is reeds in een eerder Redactioneel in dit tijdschrift beschreven (Vrieze 2018). Professor Vrieze beschreef tevens dat het effect van eenmalige toediening van ketamine bij het merendeel van de patiënten ongeveer een week aanhoudt, waarna terugval optreedt. De effectiviteit en de veiligheid van herhaalde toediening van ketamine zijn daarom onderwerp van onderzoek (o.a. Aan het Rot e.a. 2010).

## Ketamine als antidepressivum

Ketamine is in de jaren 60 ontwikkeld als snelwerkend en veilig dissociatief anestheticum. De mogelijkheid om ketamine als behandeling in te zetten binnen de psychiatrie werd reeds in de jaren 70 onderzocht. Het dissociatieve effect werd gezien als een manier om het vastlopen van een psychotherapeutische behandeling te doorbreken. Sinds het begin van deze eeuw is er tevens toenemende belangstelling voor de mogelijke antidepressieve werking van ketamine, die primair toegeschreven wordt aan een krachtig antagonisme van de N-methyl-D-asparaginezuurreceptor.

Doordat ketamine als anestheticum geregistreerd is, is het mogelijk om het tevens offlabel voor te schrijven bij andere indicaties. Zoals bij moeilijk behandelbare pijn, maar ook bij psychiatrische aandoeningen als angst- en stemmingsstoornissen. Dit heeft in met name de Verenigde Staten geleid tot een lucratieve praktijk, waarbij ketaminebehandelingen worden aangeboden in commerciële klinieken. De prijs van dergelijke behandelingen varieert van 400-800 dollar per infuus, ondanks de lage prijs van maximaal enkele tientallen dollars van ketamine. Daarbij bestaat er grote variatie in de mate van zorgvuldigheid rondom de diagnostiek, behandeling en monitoring in deze klinieken, waar soms niet eens een psychiater aan verbonden is. Praktijken die wij in Nederland niet na moeten streven en waar ook in de Verenigde Staten vanuit de psychiatrische beroepsgroep sterke kanttekeningen bij worden gezet (Sancora e.a. 2017). Maar wat zijn de alternatieven?

## Afwachten?

De meest voor de hand liggende optie is om de resultaten af te wachten van het onderzoek naar de effectiviteit en veiligheid van herhaalde toediening van ketamine. Er is nog een weg te gaan voordat aan alle criteria is voldaan, en de geschiedenis van de geneeskunde kent diverse illustraties van het belang van

goede ‘checks and balances’. Als dit onderzoek is afgerond, kan via de gebruikelijke weg registratie van ketamine als antidepressivum worden aangevraagd. Dit zou tevens betekenen dat de behandeling dan door de zorgverzekeraar zal worden vergoed – een situatie die bij offlabelbehandeling niet aan de orde is. Het is goed voorstelbaar dat over een aantal jaren esketamine (de linksdraaiende enantiomeer van ketamine) in enigerlei vorm regulier voorgeschreven en toegediend kan worden door instellingen en professionals die patiënten behandelen met een therapieresistente depressie (o.a. Donnelly 2019).

### Andere mogelijkheden

Betekent dit dat we tot die tijd geen patiënten met een therapieresistente depressie met ketamine kunnen behandelen? Niet per se. In ons eigen onderzoek naar orale esketamine hebben we voor patiënten die deelnemen aan de placebogecontroleerde fase de mogelijkheid gecreëerd om na afloop van deze fase daadwerkelijk offlabelbehandeling met ketamine te krijgen.

Tevens bieden wij deze behandeling aan bij een beperkt aantal patiënten die niet voldoen aan de inclusiecriteria van de studie, maar bij wie wel sprake is van een depressie die resistent is tegen psychotherapie, psychofarmaca en elektroconvulsietherapie (denk daarbij bijvoorbeeld aan de therapieresistente depressie in het kader van een bipolaire stoornis). Dit voorschrijven van ketamine in het kader van ‘*compassionate use*’, een behandelbaarheid als alle andere behandelbaarheden hebben gefaald, verloopt conform de richtlijnen van de KNMG en nationale en internationale adviezen omtrent offlabelbehandeling.

De uitkomsten van deze offlabelbehandeling worden zorgvuldig gemonitord, waarmee belangrijke kennis en ervaring worden opgedaan die nuttig is voor zowel huidige als toekomstige patiënten. Een win-winsituatie, zou je denken: voor een beperkt aantal patiënten is op deze wijze een situatie ontstaan waarin hun depressieve klachten dankzij orale esketamine in remissie zijn geraakt dan wel aanzienlijk zijn afgenomen, en ondertussen doen wij en anderen onderzoek naar de onderbouwing voor mogelijk bredere toepassing en erkenning van ketamine voor deze indicatie als ‘verzekerde zorg’.

### Dilemma en puzzel

Deze huidige situatie plaatst ons echter ook voor een belangrijk dilemma. Behandeling met orale esketamine zoals wij die momenteel aanbieden, hoeft niet duurder dan 65 euro per week te zijn. De behandeling wordt in de regel echter niet door de zorgverzekeraar vergoed, en is – met name op langere termijn – voor veel van onze patiënten niet betaalbaar. Intensief contact met een zorgverzekeraar levert soms alsnog ‘coulance’-vergoeding van de behandeling op, maar lang niet voor alle patiënten en soms slechts voor beperkte tijd. Dit leidt tot situaties waarbij patiënten met een ernstige, therapieresistente depressie om financiële redenen een potentieel effectieve behandeling niet durven te starten, een effectieve behandeling voortijdig moeten staken, dan wel overgaan tot het kopen van ketamine in het buitenland of via het illegale circuit. Ongevenst en potentieel gevaarlijk.

Volgens ons is offlabelbehandeling van volledig therapieresistente patiënten met ketamine in een beperkt aantal gespecialiseerde centra gerechtvaardigd, mits kritisch wordt geïndiceerd, de behandeling zorgvuldig plaatsvindt, en zowel positieve als neveneffecten systematisch over de tijd volgens een gestandaardiseerd protocol worden gemonitord. Indien ketaminebehandeling op

### AUTEURS

**SANNE SMITH-APELDOORN**, arts in opleiding tot psychiater en promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

**JOLIEN VERAART**, psychiater, PsyQ Parnassia Groep Den Haag, en promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

**ROBERT SCHOEVERS**, psychiater, hoogleraar Psychiatrie en afdelingshoofd, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

### CORRESPONDENTIEADRES

S.Y. Smith-Apeldoorn, UMC Groningen, Universitair Centrum Psychiatrie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen.  
E-mail: sy.apeldoorn@umcg.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

### TITLE IN ENGLISH

Off-label ketamine treatment for treatment-resistant depression: win-win?

deze manier effectief en acceptabel blijkt voor een patiënt met een tot dan toe niet behandelbare depressie, zou vergoeding van de behandeling op individueel niveau mogelijk moeten zijn. Door wie? Dat blijft voorlopig nog een puzzel.

## LITERATUUR

---

- Aan het Rot M, Collins KA, Murrough JW, Perez AM, Reich DL, Charney DS, e.a. Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2010; 67: 139-45.
- Donnelly L. Ketamine-based drug approved for treating severe depression in the US. *The Telegraph*; 6 March 2019. <https://www.telegraph.co.uk/news/2019/03/06/ketamine-based-drug-approved-treating-severe-depression-us/>
- Han Y, Chen J, Zou D, Zheng P, Li Q, Wang H, e.a. Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016; 12: 2859-67.
- Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, e.a. 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. *Psychol Med* 2016; 46: 1459-72.
- Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, e.a. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 399-405.
- Vrieze E. Ketamine; doorbraak als 'antidepressivum'? *Tijdschr Psychiatr* 2018; 60: 74-6.