

Ketamine; doorbraak als ‘anti-antidepressivum’?

E. VRIEZE



Het afgelopen jaar druppelden de berichten al langzaam binnen, maar als zelfs *Time Magazine* op zijn voorpagina in augustus 2017 verkondigt: ‘*The anti-anti-depressivum: a new hope for depression*’, moeten we wel gaan geloven dat er een nieuwe ontdekking op til staat van een verrassend medicament: ketamine. Dit medicijn kan gebruikt worden voor de 30% van de patiënten met een depressieve stoornis die niet reageert op onze huidige antidepressivabehandelingen.

Hardnekkige depressie

Als psychiater hebben we allemaal enkele van deze patiënten in onze praktijk. Na verloop van tijd is het moeilijk om hoopvol te blijven bij de slopende behandelingen die zij moeten ondergaan. Vaak starten klachten bij deze patiënten al op jonge leeftijd. Nog voor het leven echt begint, vlak na de adolescentie, hebben zij al een gevoel alsof zij niet echt leven. De wil om op te staan en de dag te beginnen is weg en niets lijkt dit melancholieke gemoed te kunnen verlichten. Het eerste bezoek aan een psychiater levert de diagnose van een ernstige majore depressie op en een antidepressivum wordt hoopvol gestart. Maar na een initiële verlichting verdwijnt het positieve effect alweer na enkele maanden. Dan begint een jarenlang proberen van verschillende psychofarmaca, psychotherapieën en evenveel behandelaars. Omdat de ziekte startte op jonge leeftijd, worden ambities gefnuikt en verschuift het levensdoel van werk, vriendschap en liefde, naar een zoektocht naar nieuwe behandelingen en wachten op beterschap.

Vanaf de jaren 60, toen de eerste antidepressiva beschikbaar kwamen, hebben artsen zulke patiënten gehad, die niet beter lijken te worden, zelfs niet nadat zij zich een weg gebaad hebben door de lange lijst van beschikbare medicijnen en andere behandelvormen. Naar schatting kampt ongeveer 5% van onze bevolking met een klinische depressie met verschillende ernst. Meer en meer mensen gebruiken antidepressiva (ongeveer 1 op de 10 Belgen en 1 op de 15 Nederlanders), in verschillende doses en met verschillende duur, wel of niet in combinatie met een vorm van psychotherapie.

Maar de beschikbaarheid van meer behandelopties lijkt in het geval van een majore depressie de uitkomst niet te verbeteren. Ongeveer 30% van alle mensen met een ernstige majore depressie reageert niet adequaat op de beschikbare behandelingen, inclusief elektroconvulsieve therapie (ECT). Daarnaast hebben we nog steeds geen idee waarom sommige mensen wel beter worden met gebruik van antidepressiva en anderen niet.

Sprankje hoop?

Er is al verschillende decennia geen doorbraak meer in de behandeling voor majore depressie. Maar nu lijkt er dan eindelijk, sinds enkele jaren, een sprankje hoop op verandering te zijn: de herontdekking van een veelbelovend,

maar beladen medicijn, ketamine. Ketamine is vooral bekend als psychedelische drug, recreatief gebruikt om te hallucineren en verkrijgbaar op de zwarte markt onder de naam 'Special K' of 'vitamine K'. In ziekenhuizen wordt het middel al jaren gebruikt in hoge doses als verdovingsmiddel door anesthesisten en off-label als bestrijdingsmiddel tegen chronische pijn.

Nu suggereert recent onderzoek dat intraveneus toedienen van ketamine effectief is om therapieresistente majeure depressie te behandelen; bovendien werkt het snel, zonder 4 tot 8 weken te hoeven wachten op effect, zoals bij de huidige antidepressieve middelen. Studies uit de Verenigde Staten claimen een respons van 60-70% bij patiënten met een therapieresistente depressie. Europese studies tonen ook een sterke respons, maar eerder rond 20-50% (Xu e.a. 2016). Verder lijken suïcidedachten snel te verminderen na de behandeling. Erg veelbelovend dus, maar juichen we niet te vroeg?

Bedenkingen

Onlangs concludeerde een *taskforce* van de American Psychiatric Association (APA) dat ketamine nog niet op grote schaal gebruikt kan worden als medicatie tegen therapieresistente depressie (Sanacora e.a. 2017). De realiteit is immers dat we nog bitter weinig weten over deze behandeling.

Ten eerste zijn de effecten van ketamine op depressie van korte duur. Binnen 7 tot 14 dagen na injectie is de klinische verbetering weg. Mensen hebben dus herhaalde boosters nodig om de respons te verbeteren. Er is echter nog weinig bekend over de bijwerkingen en consequenties van langdurig gebruik van ketamine. Langdurig recreatief gebruik van het medicijn is in verband gebracht met blaastoxiciteit, bepaalde cognitieve problemen en risico voor afhankelijkheid van het medicament (Short e.a. 2018).

Ten tweede weten we niet precies hoe ketamine werkt. Ketamine is een N-methyl-D-aspartaat(NMDA)-receptorantagonist en deskundigen beweren dat het hierdoor synaptische plasticiteit bevordert. Antidepressiva verhogen vermoedelijk ook de plasticiteit van de hersenen, maar ketamine lijkt dat sneller en krachtiger te doen. Daarnaast stimuleert het vermoedelijk ook opioïdreceptoren in de hersenen waardoor het pijn verlicht en mensen een high en euforisch gevoel krijgen. Dit verklaart tegelijk het risico van gewenning, verslaving en misbruik ervan.

Ten derde zijn er nog weinig regels over hoe het medicijn veilig gebruikt kan worden. In de VS komen momenteel door het hele land particuliere ketamine-klinieken als paddenstoelen uit de grond, die gerund worden door psychiaters of anesthesiologen. Deze snelgroeende bedrijfjes zijn voor onze therapieresistente patiënten een licht van hoop in het moeras van de antidepressivabehandelingen. Maar de wijze van behandeling is vaak nog erg verschillend. Bijvoorbeeld: welke doses gebruikt men? Worden bloeddruk, hartslag en psychische veranderingen gemonitord en bewaakt men het risico op misbruik van de middelen?

Tussen hoop en vrees

Onderzoekers zijn ijverig bezig het werkingsmechanisme en de langdurige effecten van ketamine beter te begrijpen en de problemen ervan te tackelen door onder andere op zoek te gaan naar andere toedieningsvormen (o.a. via de neus door middel van een neusspray) of het ontwikkelen van een soortgelijk medicament dat niet verslavend is of geen hallucinaties oproept. In 2018 kunnen we heel wat wetenschappelijke literatuur hierover verwachten.

LITERATUUR

- Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, e.a.; American Psychiatric Association (APA) Council of Research Task Force on Novel Biomarkers and Treatments. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 399-405.
- Short B, Fong J, Galvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 65-78.
- Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, e.a. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016; 19(4). pii: pyv124; doi: 10.1093/ijnp/pyv124.

AUTEUR

ELSKE VRIEZE, psychiater,
UPC KULeuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. Elske Vrieze, afd. Eetstoornissen,
UPC KU Leuven, Herestraat 49, B-3000
Leuven, België.
E-mail: elske.vrieze@uzleuven.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

TITLE IN ENGLISH

Ketamine: breakthrough as 'anti-anti-depressivum'?

Ik moet eerlijk toegeven dat ik de hele ontwikkeling met een zeker scepticisme bekijk, aangezien dit niet de eerste keer is dat ik opwinding voelde over een nieuwe behandeling voor depressie, die vervolgens weer werd verpletterd. Echter, mogelijk staan we aan de vooravond van een grote doorbraak en zou 2018 het jaar kunnen worden van de opwindendste wetenschappelijke ontdekking binnen het veld van de stemmingsstoornissen van de laatste 50 jaar. Laten we het hopen!