

University of Groningen

Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum

Smith-Apeldoorn, S Y; Veraart, J K E; Kamphuis, J; Breeksema, J J; van den Brink, W; Aan Het Rot, M; Schoevers, R A

Published in:
Tijdschrift voor Psychiatrie

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version
Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2020

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J. K. E., Kamphuis, J., Breeksema, J. J., van den Brink, W., Aan Het Rot, M., & Schoevers, R. A. (2020). Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 62(8), 629-639. <http://www.tijdschriftvoorpsychiatrie.nl/issues/555/articles/12286>

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum

S.Y. SMITH-APELDOORN, J.K.E. VERAART, J. KAMPHUIS, J.J. BREEKSEMA, W. VAN DEN BRINK, M. AAN HET ROT, R.A. SCHOEVERS

ACHTERGROND Therapieresistentie komt voor bij ongeveer 30% van de patiënten met een depressie. Er is dan ook grote behoefte aan nieuwe behandelmogelijkheden. Ketamine, oorspronkelijk ontwikkeld als anestheticum, wordt onderzocht en incidenteel reeds toegepast bij patiënten met een therapieresistente depressieve stoornis.

DOEL Kritische beschouwing over het huidige gebruik van ketamine als antidepressivum.

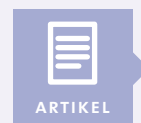
METHODE Literatuuronderzoek.

RESULTATEN Een kortdurend antidepressief effect van ketamine is aangetoond. Veel minder is bekend over het in stand houden van dit effect, de potentiële risico's van herhaalde toediening, en de effectiefste toedieningsmethoden en behandelingschema's.

CONCLUSIE Aanvullend onderzoek naar ketamine als antidepressivum blijft noodzakelijk. Eventuele (offlabel-) behandeling dient in de tussentijd alleen onder voorbehoud van zorgvuldige patiëntselectie en strikte monitoring te worden toegepast.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 629-639

TREFWOORDEN depressieve stoornis; effectiviteit, ketamine, therapieresistente depressie, veiligheid



De depressieve stoornis (*major depressive disorder*; MDD) is wereldwijd één van de aandoeningen die het meest bijdragen aan individueel lijden, functionele beperkingen, verlies van productiviteit en hoge ziektekosten (Ferrari e.a. 2013; World Health Organization 2018). Vaak heeft MDD een recidiverend of chronisch beloop, ondanks de beschikbaarheid van meerdere - bewezen effectieve - behandelingen, zoals psychotherapie, farmacotherapie en elektroconvulsivetherapie (Verduijn e.a. 2017). Het ontwikkelen van nieuwe behandelingen voor MDD vormt mede daarom een uitdaging voor de hedendaagse psychiatrie.

Bij ongeveer 30% van de patiënten met MDD blijken meerdere klassen antidepressiva, al dan niet gecombineerd met psychotherapie, niet of onvoldoende werkzaam te zijn (Rush e.a. 2006). Dit staat bekend als therapieresistente depressie (TRD). Derhalve is er grote behoefte aan het ontwikkelen van nieuwe behandelmethoden. Ketamine zou op dit vlak een bijdrage kunnen leveren. Het doel van dit

artikel is een kritische beschouwing bieden over de huidige stand van zaken over het gebruik van ketamine als antidepressivum.

Achtergrondinformatie

FARMACODYNAMIEK EN -KINETIEK

Ketamine is een racemisch mengsel dat bestaat uit twee enantiomeren: linksdraaiend S-ketamine en rechtsdraaiend R-ketamine. Hoewel formeel geclassificeerd als een antagonist van de N-methyl-D-asparaginezuurreceptor (NMDA-R), heeft ketamine ook in wisselende mate affiniteit voor andere acetylcholine-, opiaat-, dopamine- en serotoninereceptoren. Beide enantiomeren binden aan dezelfde receptoren, maar kennen verschillende receptoraffiniteiten. Zo heeft S-ketamine een tot 4 keer grotere affiniteit voor de NMDA-R dan R-ketamine (Moaddel e.a. 2013).

Ketamine kan op verschillende manieren toegediend worden. De biologische beschikbaarheid van ketamine varieert echter aanzienlijk per toedieningswijze: ten opzichte van de 100% beschikbaarheid van intraveneus (i.v.) toegediende ketamine, is de gemiddelde beschikbaarheid bij intramusculaire, intranasale, sublinguale en orale toediening respectievelijk 93, 50, 30 en 20% (Clements e.a. 1982; Chong e.a. 2006).

Deze variatie is het gevolg van verschil in absorptie en *first-passe* effect. Ketamine heeft een relatief groot *first-passe* effect in de lever, waar met name de cytochroom P450-enzymen CYP3A4 en CYP2B6 ketamine omzetten in metabolieten (Zanos e.a. 2018). Bovendien bestaan er grote interindividuele verschillen in zowel de absorptie (mogelijk door verschillen in darmmotiliteit of transporteiwitpolymorfismen) als de klaring (door verschillen in metabolisme door CYP-enzymen) van ketamine (Peltoniemi e.a. 2016). Daarnaast zijn er verschillen in klaring tussen mannen en vrouwen geobserveerd, met een 20% hogere klaring bij vrouwen (Sigtermans e.a. 2009).

TOEPASSINGEN VAN KETAMINE

In de jaren 60 van de vorige eeuw werd *CI-581* ontwikkeld: een snel- en kortwerkend dissociatief anestheticum, dat later ketamine zou heten. Inmiddels is ketamine in veel landen geregistreerd als anestheticum en staat het op de lijst van essentiële geneesmiddelen van de World Health Organization (2017).

In Nederland is alleen S-ketamine geregistreerd, de enantiomeer met de sterkste anesthesische werking en minder bijwerkingen zoals slaperigheid en cognitieve stoornissen (Pfenninger e.a. 1994; e.a. 2002; Paul e.a. 2009). Deze verschillen in bijwerkingen kunnen niet worden teruggevoerd op verschillen in activiteit op één specifieke receptor. S-ketamine wordt toegepast bij inductie van algehele anesthesie, als aanvullende anesthesie, en bij kortdurende diagnostische procedures en kleine operatieve ingrepen die geen spierrelaxatie behoeven (College ter Beoordeling van Geneesmiddelen 2019).

Behalve als anestheticum wordt S-ketamine in Nederland offlabel voorgeschreven als analgeticum. In subanesthesische doseringen wordt S-ketamine perioperatief gebruikt bij patiënten met kankerpijn, ter verbetering van opioïdepijnstilling en ter verlaging van de opioïdebehoefte bij pijn (Bell e.a. 2017). Ook wordt S-ketamine voorgeschreven bij chronische pijn, met name als conventionele therapieën onvoldoende effect hebben (Visser & Schug 2006).

In de jaren 90 dook ketamine op in het Nederlandse uitgaansleven, en met name de laatste jaren groeit de populariteit als partydrug. In deze context wordt ketamine vooral 'gesnoeven', wat bij lage doseringen een dromerige toestand

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.

JEANINE KAMPHUIS, psychiater en onderzoeker, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen.

JOOST BREEKSEMA, filosoof, promovendus, Universitair Centrum Psychiatrie, UMC Groningen, Leids Universitair Medisch Centrum.

WIM VAN DEN BRINK, arts-epidemioloog, em. Hoogleraar verslavingszorg, Amsterdam Universitair Medisch Centrum, locatie AMC.

MARIJE AAN HET ROT, universitair hoofddocent en onderzoeker, afd. Psychologie, Rijksuniversiteit 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

Strijdige belangen: Veraart meldde persoonlijke honoraria van Johnson & Johnson voor een lezing, Van den Brink meldde niet-financiële steun van D&A Pharma, persoonlijke honoraria van Opiant pharmaceuticals, Angelini, Recordati, Novartis, Takeda en Indivior, en Schoevers meldde persoonlijke honoraria van Clexio Biosciences, en grants en persoonlijke honoraria van Janssen Farmaceutica.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-4-2020.

en bij hogere doseringen een dissociatief effect tot gevolg heeft.

Het inzetten van ketamine binnen de psychiatrie werd reeds in 1974 beschreven. Het dissociatieve effect werd gezien als een manier om een vastgelopen psychotherapie te doorbreken, doordat disfunctionele denk- en gedragspatronen losser zouden worden en er een toename van contact met het onderbewuste zou ontstaan (Fontana & Loschi 1974). Daarnaast wordt ketamine sinds de jaren 90 toegepast als model voor schizofrenie, omdat het een toestand kan induceren die lijkt op een endogene psychose (Krystal e.a. 1994). Sinds 2000 is er belangstelling voor de antidepressieve effecten van ketamine bij mensen.

Ketamine als antidepressivum

In 2000 verscheen het eerste artikel over het antidepressieve effect van *RS*-ketamine (d.w.z. het racemisch mengsel bestaande uit *R*- en *S*-ketamine) bij patiënten met *MDD* in een gerandomiseerde, dubbelblinde studie met gekruiste opzet (Berman e.a. 2000). Dit onderzoek betrof negen patiënten met een unipolaire (8) of bipolaire (1) depressie, waarbij reeds enkele uren na eenmalige i.v. toediening een significant effect van *RS*-ketamine ten opzichte van een inactieve placebo (zoutoplossing) werd gemeten op de *Hamilton Depression Rating Scale* (*HDRS*) – 25 items. Vervolgens liet de helft van de patiënten drie dagen na behandeling een afname van 50% of meer zien in *HDRS*₂₅-score; dit werd niet gevonden in de placebogroep. Deze bevindingen werden als baanbrekend beschouwd, ondanks de methodologische beperkingen van het onderzoek, zoals de kleine steekproef en de beperkte studieblindering ten gevolge van de acute (dissociatieve) effecten van ketamine.

Het duurde tot 2006 voordat de resultaten van een tweede gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde crossoverstudie werden gepubliceerd. Ook in dit onderzoek werd een significant antidepressief effect van *RS*-ketamine ten opzichte van een zoutoplossing gemeten binnen enkele uren na i.v. toediening, dit keer bij 18 patiënten met een ernstige unipolaire *TRD* - gedefinieerd als non-respons op minimaal twee antidepressiva (Zarate e.a. 2006).

Sindsdien hebben er tientallen onderzoeken naar ketamine als antidepressivum plaatsgevonden. Er volgt een kort overzicht van de belangrijkste bevindingen (zie ook **TABEL 1**).

EENMALIGE INTRAVENEUZE TOEDIENING

In onderzoek bij *TRD* is ketamine voornamelijk eenmalig en i.v. toegediend als racemisch mengsel. Al deze onderzoeken laten vergelijkbare positieve resultaten zien: i.v. *RS*-ketamine heeft een snel antidepressief effect (d.w.z. binnen enkele uren), zowel ten opzichte van een inactieve placebo (zoutoplossing) als ten opzichte van een actieve controle met (enigszins) vergelijkbare bijwerkingen (bijvoorbeeld midazolam). Het antidepressieve effect houdt gemiddeld ongeveer een week aan. Dit blijkt bijvoorbeeld uit de meta-analyse van Han e.a. (2016) naar *RS*-ketamine. In deze analyse zijn de resultaten van negen gerandomiseerde gecontroleerde studies (*RCT*'s) met 368 patiënten met *MDD* meegenomen. In deze studies vergeleek men 0,5 mg/kg (in één studie 0,54 mg/kg) i.v. *RS*-ketamine met placebo (in zeven studies zoutoplossing; in één midazolam; in één *ECT*). In **TABEL 1** staan de responspercentage (afname op de *HDRS*₁₇-score of de *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (*MADRS*)-score van minimaal 50%) en de remissiepercentages (*HDRS*₁₇ ≤ 7 of *MADRS* ≤ 10).

Tot dusver is er één *RCT* naar het effect van eenmalige i.v. toediening van verschillende doseringen *S*-ketamine (Singh e.a. 2016a). In deze studie, waarin 0,2 mg/kg en 0,4 mg/kg *S*-ketamine werden vergeleken met een inactieve placebo, werden 30 patiënten met *MDD* geïncludeerd. Van deze 30 patiënten had 80% een ernstige en 20% een zeer ernstige depressie.

De gemiddelde afnames op de *MADRS* in de ketaminegroepen waren 16,8 (0,2 mg/kg-groep – bij aanvang: 33,1) en 16,9 (0,4 mg/kg-groep – bij aanvang: 33,7) punten na 24 uur; een significante verbetering ($p = 0,001$ voor beide groepen) ten opzichte van de placebogroep (-3,8). Zie **TABEL 1** voor de responspercentages. De dosering van 0,2 mg/kg had minder bijwerkingen tot gevolg. Deze studie suggereert dat een lagere dosering *S*-ketamine beter verdragen wordt dan een hogere dosering, terwijl de antidepressieve effectiviteit gelijk blijft.

HERHAALDE INTRAVENEUZE TOEDIENING

Dat een eenmalige i.v. toediening van *RS*-ketamine een snel en robuust antidepressief effect kan hebben, is inmiddels onomstotelijk aangetoond. Aangezien het effect echter gemiddeld slechts een week aanhoudt (Han e.a. 2016; Kishimoto e.a. 2016), wordt onderzocht of herhaalde i.v. toediening gepaard gaat met een aanhoudend behandel-effect (o.a. Aan het Rot e.a. 2010; Singh e.a. 2016b; Ionescu e.a. 2019).

In een *RCT* van Singh e.a. (2016b) kregen 67 patiënten met een ernstige tot zeer ernstige *MDD* en een uitblijven van respons op minimaal twee antidepressiva, gedurende twee tot vier weken twee- of driemaal per week i.v. *RS*-ketamine (0,5 mg/kg) dan wel een inactieve placebo toegediend. Beide behandel-frequenties bleken even effectief ten opzichte van placebo in zowel het bewerkstelligen als het behouden van een antidepressief effect tot drie weken na het staken van de behandeling. De gemiddelde afname op de *MADRS* was 18,4 punten (bij aanvang: 33,3 punten) in patiënten die tweemaal per week ketamine kregen; een significante verbetering ($p < 0,001$) ten opzichte van de placebogroep (-5,7). De gemiddelde afname op de *MADRS* was 17,7 punten (bij aanvang: 35,4 punten) bij patiënten die driemaal per week ketamine kregen; een significante verbetering ($p < 0,001$) ten opzichte van de placebogroep (-3,1). Zie **TABEL 1** voor de respons- en remissiepercentages. Deze resultaten suggereren dat in het geval van herhaalde i.v. toediening van *RS*-ketamine, een frequentie van tweemaal per week voldoende is om een antidepressief effect te bewerkstelligen en te behouden.

In een *RCT* van Ionescu e.a. (2019) werd bij 26 patiënten met een ernstige tot zeer ernstige *MDD*, uitblijven van respons op minimaal drie antidepressiva en chronische suïcidaliteit, het effect van zes infusies *RS*-ketamine (0,5 mg/kg)

TABEL 1 Klinische bevindingen van studies naar de effecten van RS- en S-ketamine bij depressie

1 ^{ste} auteur; jaar	Opzet	N	Patiëntenpopulatie	Behandeling
Intraveneus (eenmalig)				
Han 2016	Syst. review en meta-analyse naar RCT's	368	Unipolaire MDD; TR in 5 studies een criterium (wisselende definities); ernstmaat bij aanvang in 2 studies een criterium (wisselende definities)	RS-ketamine 0,5 mg/kg (8 studies) of 0,54 mg/kg (1 studie) vs. inactieve placebo (7 studies) of actieve placebo (2 studies)
Singh 2016a	RCT	30	MDD zonder psychotische kenmerken; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = IDS-CR \geq 34	S-ketamine 0,2 mg/kg of 0,4 mg/kg vs. inactieve placebo
Intraveneus (herhaald)				
Singh 2016b	RCT	67	MDD zonder psychotische kenmerken; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = IDS-CR \geq 34	RS-ketamine 0,5 mg/kg vs. inactieve placebo 2 of 3 keer per week gedurende 2 tot 4 weken
Ionescu 2019	RCT	26	MDD + chronische suïcidale ideatie; TR = geen respons op minimaal 3 AD; ernst bij aanvang = HDRS \geq 20	RS-ketamine 0,5 mg/kg vs. inactieve placebo 2 keer per week gedurende 3 weken
Oraal (herhaald)				
Jafarinaia 2016	RCT	40	MDD + chronische pijnklachten; TR geen criterium; ernst bij aanvang = HDRS \leq 19	RS-ketamine 3 dd 50 mg vs. diclofenac 3 dd 50 gedurende 6 weken
Domany 2019	RCT	41	Unipolaire MDD; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = MADRS \geq 19	RS-ketamine 1,0 mg/kg vs. inactieve placebo 3 keer per week gedurende 3 weken
Intranasaal (herhaald)				
ICER 2019	Syst. review en meta-analyse naar RCT's	346	Unipolaire MDD zonder psychotische kenmerken; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = MADRS \geq 28	TRANSFORM-1: S-ketamine (56 of 84 mg) + AD vs. inactieve placebo + AD 2 keer per week gedurende 4 weken
ICER 2019		227	Unipolaire MDD zonder psychotische kenmerken; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = MADRS \geq 28	TRANSFORM-2: S-ketamine (flexibele dosering) + AD vs. inactieve placebo + AD 2 keer per week gedurende 4 weken
ICER 2019		138	Unipolaire MDD zonder psychotische kenmerken; leeftijd \geq 65 jaar; TR = geen respons op minimaal 2 AD; ernst bij aanvang = IDS-CR \geq 31	TRANSFORM-3: S-ketamine (flexibele dosering) + AD vs. inactieve placebo + AD 2 keer per week gedurende 4 weken

AD: antidepressivum; dd: de die (per dag); HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; IDS-SR/CR: *Inventory of Depressive Symptomatology – Self Rated / Clinician Rated*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*; MDD: *major depressive disorder*; RCT: *randomized controlled trial*; TR: *therapieresistentie*.

Respons	Remissie
<ul style="list-style-type: none"> - 24 u: 52,2% vs. 7,8% (OR 10,09; $p < 0,001$) - 72 u: 47,9% vs. 13,4% OR 7,42; $p < 0,001$) - 1 wk: 39,8% vs. 13,4% (OR 5,66; $p < 0,001$) - 0,2 mg: 67% vs. 0,0% (OR 40,2; $p < 0,05$) - 0,4 mg: 64% vs. 0,0% (OR 34,5; $p < 0,05$) 	<ul style="list-style-type: none"> - 24 u: 20,6% vs. 2,8% (OR 5,25; $p < 0,05$) - 72 u: 23,8% vs. 4,7% (OR 4,04, $p < 0,05$) - 1wk: 26,2% vs. 4,7% (OR 4,60, $p < 0,001$)
<ul style="list-style-type: none"> - 2 x/wk: 68,8% vs. 15,4% ($p < 0,05$) - 3 x/wk: 53,8% vs. 6,3% ($p < 0,05$) 25% vs. 33% ($p = 0,65$) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 x/wk: 37,5% vs. 7,7% ($p = 0,05$) - 3 x/wk: 23,1% vs. 0,0% ($p = 0,08$) 17% vs. 8% ($p = 0,54$)
<ul style="list-style-type: none"> - 3 wk: 40% vs. 15% ($p = 0,16$) - 6 wk: 60% vs. 15% ($p < 0,05$) 31,8% vs. 5,6% ($p < 0,05$) 	<ul style="list-style-type: none"> - 3 wk: 25% vs. 10% ($p = 0,41$) - 6 wk: 45% vs. 10% ($p < 0,05$) - 27,3% vs. 0,0% ($p < 0,05$)
<ul style="list-style-type: none"> - 56 mg: 52,2% vs. 37,2% - 84 mg: 45,6% vs. 37,2% 61,4% vs. 47,7% 	<ul style="list-style-type: none"> - 56 mg: 34,8% vs. 29,2% - 84 mg: 33,3% vs. 29,2% 46,5% vs. 28,4%
<ul style="list-style-type: none"> Meta-analyse studie 1 + 2 RR 1,30 (95%-BI : 1,08-1,56) 27,0% vs. 13,3% 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analyse studie 1 + 2 RR 1,37 (95%-BI: 0,99-1,91) 17,5% vs. 6,7%

vergeleken met een zoutoplossing (placebo). Gedurende de behandeling werden geen significante verschillen gevonden tussen de ketamine- en placebogroep in afname van de ernst van de depressie en ook niet in afname van suïcidaliteit. Hieruit blijkt dat (herhaalde) behandeling met ketamine niet altijd effectief is. De auteurs stellen dat in deze patiëntengroep met een aanzienlijke mate van therapieresistentie mogelijk een hogere dosering RS -ketamine vereist is voor een antidepressief effect. Dit zou overeenkomen met eerdere bevindingen in vergelijkbare populaties (Ionescu e.a. 2016; Cusin e.a. 2017).

ORALE TOEDIENING

Hoewel ketamine niet geproduceerd wordt voor orale toediening, kan de injectievloeistof hiervoor wel geschikt gemaakt worden. Voordelen ten opzichte van i.v. toediening zijn dat orale toediening aanzienlijk minder invasief is, in uitvoering goedkoper is en makkelijker herhaald kan worden. Daarmee is orale toediening makkelijker toepasbaar in de dagelijkse praktijk. In het algemeen is orale toediening van medicatie en drugs tevens geassocieerd met het laagste risico op misbruik, in tegenstelling tot toedieningswijzen waarbij een snel effect ervaren wordt (Farré & Camí 1991). Een potentieel nadeel van orale ketaminebehandeling is de grotere variatie in biologische beschikbaarheid, waardoor het lastiger kan zijn om een adequate dosering te bepalen.

Binnen de medische wereld bestaat enige ervaring met het gebruik van orale RS - en S -ketamine, aangezien dit offlabel-behandelingsmogelijkheden betreffen voor patiënten met chronische pijnklachten. Over het antidepressieve effect van orale ketamine is nog relatief weinig bekend. Een review uit 2016 van onze groep beschrijft overwegend positieve resultaten met orale ketamine bij in totaal 22 patiënten met een depressie en 76 met pijn, veelal in ongecontroleerde en relatief kleine studies (Schoevers e.a. 2016). Ook de resultaten van drie gecontroleerde onderzoeken (Jafarinia e.a. 2016; Arabzadeh e.a. 2018; Domany e.a. 2019) zijn hoopgevend.

In een RCT van Jafarinia e.a. (2016), waarin 3 dd 50 mg RS -ketamine werd vergeleken met diclofenac, werden 40 patiënten met chronische pijnklachten en MDD, licht tot matig ernstig en zonder vereisten m.b.t. therapieresistentie, geïncludeerd. De gemiddelde afname op de $HDRS_{17}$ in de ketaminegroep was na drie weken 5,55 punten (bij aanvang: 15); geen significant verschil ten opzichte van de placebogroep (-3,70). De gemiddelde afname na zes weken was 6,95 punten; een significante verbetering ($p = 0,017$) ten opzichte van de placebogroep (-4,10). Ook de respons- en remissiepercentages in de ketaminegroep waren pas bij zes weken significant hoger dan in de placebogroep. Het

effect van de behandeling trad in deze studie dus minder snel op dan gebruikelijk is na intraveneuze behandeling. Domany e.a. (2019) vonden overigens dat het antidepressieve effect ook na orale toediening van RS-ketamine snel kan optreden. Zij onderzochten bij 41 patiënten met unipolaire MDD en het uitblijven van respons op minimaal twee antidepressiva, gedurende 21 dagen het effect van driemaal per week orale RS-ketamine (1 mg/kg). Reeds 40 minuten na inname van ketamine werd een significante verbetering gemeten, en dit effect hield aan gedurende de behandeling (TABEL 1). De gemiddelde afname op de MADRS in de ketaminegroep was 12,75 punten (bij aanvang: 33,4 punten); een significante verbetering ($p < 0,001$) ten opzichte van de placebogroep (-2,49). Orale ketamine lijkt hiermee een potentieel alternatief voor intraveneuze ketaminebehandeling bij depressie, maar grotere RCT's zijn vereist om de effectiviteit en veiligheid nader te onderzoeken (Schoevers e.a. 2016; Smith-Apeldoorn e.a. 2019).

INTRANASALE TOEDIENING

Een ander alternatief voor i.v. toediening is intranasale (i.n.) toediening. Dit heeft als voordelen dat het minder invasief is, potentieel goedkoper en makkelijker herhaald kan worden. De biologische beschikbaarheid na i.n. toediening is bovendien hoger en minder variabel dan na orale toediening. Bij i.n. toediening wordt ketamine, mits juist toegediend, snel geabsorbeerd en opgenomen in de hersencirculatie (Kushwaha e.a. 2011). Dit kan echter ook snelle en intense bijwerkingen tot gevolg hebben, zelfs bij relatief lage doseringen (Gálvez e.a. 2018).

In onderzoek naar de effectiviteit bij TRD is i.n. ketamine voornamelijk onderzocht in de vorm van S-ketamine. In de afgelopen jaren zijn vier RCT's gepubliceerd, die zijn samengevat in een systematische review (Institute for Clinical and Economic Review 2019). Dit betrof drie RCT's naar de effectiviteit van i.n. S-ketamine, waarvan twee bij volwassenen (TRANSFORM-1 en -2) en één bij ouderen (TRANSFORM-3).

In de twee RCT's naar de effectiviteit van i.n. S-ketamine bij volwassenen werden 565 patiënten geïncludeerd met een unipolaire MDD en het uitblijven van respons op minimaal twee antidepressiva. Behandeling bestond uit tweemaal per week i.n. S-ketamine gedurende vier weken in een dosering van 56 of 84 mg (TRANSFORM-1) of een flexibele dosering (TRANSFORM-2), of een placebo, toegevoegd aan een nieuw gestart oraal antidepressivum. In TRANSFORM-1 waren de gemiddelde afnames op de MADRS in de ketaminegroepen 19,0 (56 mg-groep – bij aanvang: 37,4) en 18,8 (84 mg-groep – bij aanvang: 37,8) punten; een significante verbetering ten opzichte van de placebogroep (-14,8) voor de 56 mg-groep ($p = 0,011$), maar niet voor de 84 mg-groep ($p =$

0,088). In TRANSFORM-2 was de gemiddelde afname op de MADRS 21,4 punten in de ketaminegroep (bij aanvang: 37,0); een significante verbetering ($p = 0,020$) ten opzichte van de placebogroep (-17,0). Meta-analyse toont een significante verbetering in de totale ketaminegroep versus de placebogroep (MD -3,84; 95%-BI: -6,29- -1,39), een significant hoger percentage respons in de totale S-ketaminegroep versus de placebogroep, maar geen significant verschil wat betreft remissie.

In de TRANSFORM-3-studie kregen 138 patiënten van 65 jaar of ouder in een RCT een flexibele dosering (28, 56 of 84 mg) of een placebo tweemaal per week gedurende vier weken bij een nieuw gestart antidepressivum. De gemiddelde afname op de MADRS was voor de S-ketaminegroep 10 (bij aanvang 35,5) en bij de placebogroep 6,3 (bij aanvang 34,8) punten; geen significant verschil ($p = 0,059$). Zie TABEL 1 voor respons en remissie na vier weken.

Er zijn ook tweefase III-studies verricht naar i.n. S-ketamine als onderhoudsdosering in de SUSTAIN-1- (RCT) en SUSTAIN-2- (openlabel) studies (Kryst e.a. 2020). Bij de eerste studie werden 297 patiënten met TRD die tijdens eerdere studies naar i.n. S-ketamine respons of remissie vertoonden, gerandomiseerd naar voortzetting van i.n. S-ketamine (56 of 84 mg) eenmaal per 1 of 2 weken óf placebo. Terugval volgde bij 26,7% van de patiënten uit de S-ketaminegroep en bij 45,3% van de patiënten uit de placebogroep ($p = 0,003$). Bij de ongecontroleerde SUSTAIN-2-studie werd de veiligheid van i.n. S-ketamine op lange termijn bij 802 patiënten met TRD onderzocht. De maximale duur van de behandeling was een jaar.

De meest voorkomende klachten waren duizeligheid (33%), misselijkheid (25%), hoofdpijn (25%), dissociatie (22%), slaperigheid (17%), dysgeusie (12%), hypesthesie (12%), duizeligheid (11%), overgeven (11%) en virale bovensteluchtweginfecties (10%). Ernstige klachten werden bij 6,9% van de patiënten gerapporteerd, slechts 7% van deze klachten werd door de onderzoekers gerelateerd aan S-ketaminebehandeling.

Samengevat: effectiviteit van i.n. S-ketamine bij TRD werd zowel gevonden in de onttrekkingsstudie (RCT) als bij de kortdurende RCT's bij volwassenen (niet bij ouderen). De effectiviteit van i.n. S-ketamine in vergelijking met herhaalde toediening van i.v. (S-)ketamine blijft echter nog onduidelijk en data over langdurig gebruik van i.n. S-ketamine zijn beperkt.

Dosisbepaling en ketamine-enantiomeren

Naast vraagstukken betreffende herhaalde toediening en de toedieningswijzen van ketamine, zijn er onduidelijkheden betreffende optimale doseringen en optimale vormen van ketamine in de behandeling van depressie.

In een meta-analyse van Xu e.a. (2016) naar eenmalige i.v. toediening van RS-ketamine maakten de auteurs onderscheid tussen een lage dosering (0,5 mg/kg) en een zeer lage dosering (< 0,5 mg/kg) RS-ketamine. Van de patiënten die 0,5 mg/kg kregen, toonde 55% na 24 uur respons (in de placebogroep was dit 11% - een significant verschil); van de patiënten die < 0,5 mg/kg kregen toegediend, toonde 32% na 24 uur respons (in de placebogroep was dit 18% - géén significant verschil). Een vergelijkbaar resultaat werd gemeten na 72 uur en na 7 dagen. Deze resultaten doen vermoeden dat i.v. toegediend RS-ketamine ten minste in een dosering van 0,5 mg/kg gegeven moet worden om effectief als antidepressivum te kunnen zijn.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overdoseringsstudie onderzochten Lai e.a. (2014) vier verschillende doseringen (0,1-0,4 mg/kg) RS-ketamine bij vier patiënten met TRD. Twee van de drie patiënten die respons bereikten, deden dit al bij de laagste dosering ketamine.

Dat minimaal 0,5 mg/kg RS-ketamine niet altijd noodzakelijk is om een antidepressief effect te bewerkstelligen blijkt ook uit een tweede doseringsstudie, waarin RS-ketamine intraveneus (n = 4), intramusculair (n = 5) of subcutaan (n = 6) toegediend werd in doseringen van 0,1 tot 0,5 mg/kg (Loo e.a. 2016). Van de 15 patiënten met TRD bereikten er 12 respons en remissie bij doseringen vanaf 0,1 mg/kg.

De grootte van de antidepressieve effecten, en de ernst van de bijwerkingen, waren overigens wel dosisafhankelijk. De plasmaconcentraties RS-ketamine bleken na i.v. toediening tweemaal zo hoog als na intramusculaire of subcutane toediening. Stijgingen in de plasmaconcentratie waren lineair gerelateerd aan de dosering in mg/kg bij alle toedieningswijzen en ook gecorreleerd aan dissociatieve bijwerkingen. Loo e.a. (2016) stellen dat individuele titratie mogelijk een adequate manier is om de balans tussen antidepressief effect en bijwerkingen te optimaliseren.

Zoals we reeds beschreven, werden in een studie naar i.v. toediening van 0,2 mg/kg en 0,4 mg/kg S-ketamine vergelijkbare resultaten gevonden wat betreft de gemiddelde afname op de MADRS (respectievelijk 16,8 en 16,9) en responspercentages (respectievelijk 67 en 64%). De bijwerkingen daarentegen waren dosisafhankelijk. Deze studie suggereert daarom dat een lagere dosering S-ketamine beter verdragen wordt, maar niet ten koste gaat van antidepressief effect (Singh e.a. 2016a).

De S-ketamine neusspray voor de behandeling van TRD is ontwikkeld o.b.v. de resultaten van de studie van Singh e.a. (2016a) met i.v. S-ketamine. Bij andere toedieningswijzen dan i.v. wordt gecorrigeerd voor de biologische beschikbaarheid. Voor i.n. toediening blijkt dat de doseringen 56 mg en 84 mg S-ketamine leiden tot plasmaconcentraties binnen de farmacokinetische waarden die bereikt worden

met i.v. toediening van 0,2 mg/kg S-ketamine (Janssen Research & Development 2019).

Bij orale toediening van ketamine ontstaat ook een ander farmacodynamisch profiel dan bij i.v. toediening als gevolg van het grote *first-passe* effect. Hierdoor zijn de plasmaconcentraties van de metabolieten na orale toediening verhoudingsgewijs hoger dan na i.v. toediening. Uit preklinische studies blijkt dat de actieve metaboliet S-norketamine eveneens een antidepressief effect kan sorteren met een mogelijk gunstiger bijwerkingenprofiel (Hashimoto e.a. 2019); hier is nog geen onderzoek naar gedaan.

Er zijn nog geen therapeutische toepassingen voor R-ketamine, ondanks preklinische aanwijzingen dat R-ketamine een gunstiger bijwerkingenprofiel zou hebben (Wei e.a. 2020). In een openlabelpilotstudie onderzochten men het effect van een enkele gift i.v. R-ketamine (0,5 mg/kg) bij 7 patiënten met TRD (Leal e.a. 2020). Zij zagen een gemiddelde afname van MADRS-Scores van 20,3 (95%-BI: 13,6-27,0; $p < 0,001$) bij een aanvangsscore van 30,7 en er waren slechts lichte bijwerkingen.

Recent is bovendien een dubbelblinde, gerandomiseerde non-inferioritystudie afgerond waarin eenmalige intraveneuze toediening van 0,50 mg/kg RS-ketamine werd vergeleken met 0,25 mg/kg S-ketamine bij patiënten met TRD (Correia-Melo e.a. 2020). De gemiddelde afnames op de MADRS-Scores na 24 uur waren 16,8 (bij aanvang 33) in de RS-ketaminegroep en 15,5 (bij aanvang 33) in de S-ketaminegroep. Beide interventies waren effectief en veilig en werden goed verdragen. Dubbelblinde, gerandomiseerde studies waarin een rechtstreekse vergelijking wordt gemaakt tussen R-ketamine en S-ketamine bij patiënten met een depressieve stoornis zijn uitermate belangrijk om de werkzaamheid en bijwerkingen goed met elkaar te kunnen vergelijken.

Zowel binnen als tussen patiënten bestaat variabiliteit in de farmacokinetiek en -dynamiek van ketamine (Dinis-Oliveira 2017). Verschillen in plasmaconcentraties van ketamine en actieve metabolieten zouden een rol kunnen spelen in de verschillende mate van respons en bijwerkingen. Onderzoek naar het verband tussen plasmaconcentraties en effecten van ketamine lijkt een belangrijke volgende stap in het optimaliseren van de behandeling.

Samengevat: optimale doseringen bij de verschillende toedieningsvormen (enantiomeren en metabolieten) van ketamine zijn nog niet bekend. Er zijn aanwijzingen dat individuele titratie en spiegelbepalingen van belang kunnen zijn in het optimaliseren van de behandeling.

Werkingsmechanismen

Glutamaat, de meest voorkomende excitatoire neurotransmitter in het brein, is betrokken bij synaptische

plasticiteit, en beïnvloedt neurotrofines die invloed hebben op neuronale overleving, ontwikkeling en functie (Sanacora e.a. 2008). Een toename van glutamaterge activiteit resulteert vermoedelijk via positieve beïnvloeding van hersenplasticiteit en -connectiviteit in antidepressieve effecten (Mathew & Zarate 2016). Er zijn verschillende aanwijzingen voor een associatie tussen afwijkende glutamaterge neurotransmissie en depressie. Zo zijn bij patiënten met een depressie afwijkende glutamaatconcentraties in het plasma gevonden (Altamura e.a. 1995), tonen post-mortemanalyses verminderde expressie van de metabotrope glutamaatreceptor 5 (mGluR5) en wordt een verminderde mGluR5-binding gezien bij positronemissietomografie (PET)-studies (Deschwanden e.a. 2011). Daarnaast hebben verschillende NMDA-R-antagonisten duidelijke antidepressieve effecten bij diermodellen (Skolnick e.a. 2009) en mensen (Crane 1959).

Hoewel ketamine affiniteit toont voor verschillende receptoren, veronderstelt men dat het antidepressieve effect met name voortkomt uit blokkade van de NMDA-R (Mathew & Zarate 2016; Krystal e.a. 2019). Deze blokkade resulteert in *toename* van glutamaterge activiteit, doordat de NMDA-R op de gamma-aminoboterzuur (GABA)-interneuronen geblokkeerd worden. Deze inhiberende interneuronen moduleren de activiteit van andere cellen, waaronder de glutamaterge piramidecellen. Omdat NMDA-R-antagonisme leidt tot verminderde afgifte van GABA, neemt de tonische inhibitie van de piramidecellen af, waardoor de glutamaterge activiteit via de α -amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolpropionaatreceptor (AMPA-R) toeneemt (Milak e.a. 2016). Activatie van AMPA-R zet signaal cascades in gang die onder andere leiden tot een toename van groeifactoren zoals *brain-derived neurotrophic factor* en activatie van *molecular target of rapamycin complex 1*. Blokkades van de genoemde stappen ondermijnen het antidepressieve effect van ketamine (Krystal e.a. 2013; Duman e.a. 2016). In het artikel van Krystal e.a. (2013) zijn enkele afbeeldingen met uitleg over het veronderstelde werkingsmechanisme van ketamine bij depressie te vinden ter ondersteuning.

Verdraagbaarheid en veiligheid

Als antidepressivum blijkt ketamine over het algemeen goed verdragen te worden, in ieder geval op de korte termijn. Short e.a. (2018) hebben de bijwerkingen geanalyseerd die beschreven zijn binnen het onderzoek naar RS-ketamine bij depressie. De meest gerapporteerde lichamelijke bijwerkingen bleken – in frequentie van voorkomen – hoofdpijn, duizeligheid, een verhoogde bloeddruk, wazig zien, misselijkheid, slaperigheid en een verhoogde hartslag. Wat betreft psychische bijwerkingen werd dissociatie het meest gerapporteed, gevolgd door angst. Bijwerkingen

traden veelal vlak na toediening op, hangen samen met de piekplasmaconcentratie (C_{max}), waren van korte duur en herstelden spontaan. Over het algemeen werden in studies naar i.v. toediening de meeste bijwerkingen gerapporteerd. Over de risico's op de lange(re) termijn, met name in het geval van herhaalde toediening van ketamine, is vanuit onderzoek naar ketamine bij depressie weinig bekend (Short e.a. 2018). Dergelijke informatie is wel beschikbaar vanuit andere groepen ketaminegebruikers, zoals patiënten met chronische pijn en mensen die ketamine voor recreatieve doeleinden gebruiken. Potentiële risico's van langdurig gebruik bestaan uit cognitieve veranderingen, ketamineafhankelijkheid en toxiciteit voor urinewegen en lever (Morgan e.a. 2012). Deze risico's zijn tot op heden onvoldoende systematisch onderzocht, vandaar dat grote zorgvuldigheid, voorzichtigheid en adequate monitoring betracht dienen te worden bij herhaalde toediening van ketamine (Sanacora e.a. 2017).

Huidige inzetbaarheid

We kunnen stellen dat zo'n 50% van de patiënten met TRD respons toont op behandeling met RS-ketamine. Dit percentage is aanzienlijk en hoopvol, en kan mogelijk nog worden verhoogd wanneer ketaminebehandeling middels individuele titratie geoptimaliseerd wordt. Dit percentage betekent echter ook dat de helft van de patiënten onvoldoende gebaat is bij de behandeling.

Hiervoor zijn velerlei potentiële oorzaken te bedenken, waaronder interindividuele variatie in de farmacokinetiek. Enerzijds zou uitblijven van respons geassocieerd kunnen zijn met te lage plasmaconcentraties, anderzijds zou staken van de behandeling door het niet verdragen van acute bijwerkingen kunnen samenhangen met te hoge concentraties. Studies waarin verschillende varianten rechtstreeks met elkaar vergeleken worden, zouden meer duidelijkheid kunnen bieden over de optimale vorm van behandeling (racemisch ketamine of één van de enantiomeren en/of metaboliëten) en verschillende toedieningswijzen.

Een andere potentiële verklaring voor verschil in effectiviteit tussen patiënten, vormen de verschillende subtypen van depressie. MDD is een heterogene aandoening met een grote variatie aan oorzaken en uitingen. Mogelijke positieve voorspellende factoren voor het antidepressieve effect van ketamine zijn een angstig subtype (Ionescu e.a. 2014), het niet hebben van melancholische kenmerken (Wang e.a. 2019), een hoge BMI en een positieve familieanamnese voor alcoholproblematiek (Rong e.a. 2018). Op het gebied van zowel farmacokinetiek als predictie dient echter meer onderzoek te geschieden voordat ketamine optimaal als behandeling kan worden ingezet.

OFFLABELBEHANDELING

In de Verenigde Staten is *RS*-ketamine geregistreerd als anestheticum, en offlabel beschikbaar voor de behandeling van MDD. Privépraktijken hanteren hiervoor aanzienlijke tarieven (Wilkinson e.a. 2017). Structurele monitoring van de behandeling is daarbij beperkt (Sanacora e.a. 2017). Vanuit de Amerikaanse psychiatrische beroepsvereniging wordt sterk aangedrongen op deze monitoring, maar met weinig succes.

In Nederland schrijft men offlabel orale en i.v. S-ketamine bij patiënten met TRD op kleine schaal voor. Binnen de bij ons bekende gespecialiseerde instellingen selecteert men patiënten kritisch en monitort dezen systematisch gedurende de hele looptijd van de behandeling, conform de richtlijnen voor offlabelbehandeling volgens de Geneesmiddelenwet.

REGISTRATIE KETAMINE ALS ANTIDEPRESSIVUM

In 2019 hebben de Amerikaanse *Food and Drug Administration* en Europese *European Medicines Agency* een S-ketamine neusspray goedgekeurd als additie-antidepressivum bij volwassenen met TRD. Wat dit gaat betekenen voor de Nederlandse praktijk zal binnenkort duidelijk worden. De door de Amerikaanse fabrikant opgegeven prijs voor deze toediening is buitengewoon hoog en er is nog niet onderzocht wat de langetermijneffecten van de neusspray zijn. Bovendien is de meerwaarde van deze toedieningsvorm boven andere geenszins aangetoond. Nader onderzoek naar de neusspray en vergelijking met andere toedieningswijzen lijken dan ook geïndiceerd, evenals een kritische reflectie op de kosten en baten van specifiek de i.n. variant. Op dit moment is er nog geen consensus over de plek die ketaminebehandeling zou moeten gaan innemen in het behandelprotocol voor depressie. Elektroconvulsiotherapie (ECT) heeft een lage toepassingsgraad in Nederland, o.a. vanwege het risico op cognitieve bijwerkingen, de kans op terugval na het staken van ECT en het negatieve beeld over ECT wat bij patiënten vaak nog heerst. Er zijn vergelijkende

studies nodig tussen behandeling met ketamine en ECT. Indien ketaminebehandeling bij een deel van de patiënten met de ernstigste therapieresistentie ECT overbodig zou maken, zou dat veel meerwaarde kunnen opleveren (Ghasemi e.a. 2014; Kheirabadi e.a. 2019; Sharma e.a. 2019; Basso e.a. 2020).

CONCLUSIE

Er wordt veel verwacht van ketaminebehandeling bij patiënten met TRD. Het antidepressieve effect is voor sommige patiënten opzienbarend gebleken, en bijwerkingen op korte termijn lijken acceptabel. Desondanks resteren er belangrijke vraagstukken. Zo is nog geen consensus bereikt over de beste toedieningsweg, beoogde plasmaconcentraties en behandelingschema's, en is er nog veel onbekend over zowel de effectiviteit als de risico's van herhaald ketaminegebruik, met name op de langere termijn. Dit onderstreept het belang van aanvullend onderzoek, en maakt dat eventuele (offlabel)behandeling in de tussentijd enkel na zorgvuldige patiëntselectie, in alle voorzichtigheid en onder strikte monitoring dient te worden toegepast.

Het Universitair Medisch Centrum Groningen onderzoekt in samenwerking met het Expertisecentrum Depressie van Pro Persona Nijmegen en PsyQ Den Haag de effectiviteit en veiligheid van orale S-ketamine bij patiënten met TRD. Ook in het Leids Universitair Medisch Centrum wordt, in samenwerking met het Centre for Human Drug Research, ervaring opgedaan met *RS*- en S-ketamine bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten met MDD.

We achten het voor het veld en voor onze patiënten van groot belang om binnen een landelijk netwerk van expertisecentra gezamenlijk kennis en ervaring op te bouwen in het werken met ketamine (www.ketaminestudie.umcg.nl) en andere nieuwe farmacologische behandelingen (bijvoorbeeld www.psilocybinestudie.umcg.nl) voor TRD, met als doel om te komen tot concrete verbetering van de prognose van deze ernstig zieke patiënten.

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.
- Arabzadeh S, Hakkikazazi E, Shahmansouri N, Tafakhori A, Ghajar A, Jafarinia M, e.a. Does oral administration of ketamine accelerate response to treatment in major depressive disorder? Results of a double-blind controlled trial. *J Affect Disord* 2018; 235: 236-41.
- Berman RM, Capiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, e.a. Antidepressant effect of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 351-4.
- Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Affect Disord* 2020; 264: 527-34.
- Domany Y, Bleich-Cohen M, Tarrasch R, Meidan R, Litvak-Lazar O, Stoppleman N, e.a. Repeated oral ketamine for out-patient treatment of resistant depression: randomised, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Br J Psychiatry* 2019; 214: 20-6.

- Gálvez V, Li A, Huggins C, Glue P, Martin D, Somogyi AA, e.a. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression – the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 397-407.
- 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.
- Hashimoto K. Rapid-acting antidepressant ketamine, its metabolites and other candidates: a historical overview and future perspectives. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 613-27.
- Institute for Clinical and Economic Review. Esketamine for the treatment of treatment-resistant depression: effectiveness and value. Final evidence report. 2019. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/10/ICER_TRD_Final_Evidence_Report_062019.pdf.
- Jafarina M, Afarideh M, Tafakhori A, Arbabi M, Ghajar A, Noorbala AA, e.a. Efficacy and safety of oral ketamine versus diclofenac to alleviate mild to moderate depression in chronic pain patients: A double-blind, randomised controlled trial. *J Affect Disord* 2016; 204: 1-8.
- 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.
- Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacotherapy* 2020; 21: 9-20.
- Krystal JH, Abdallah CG, Sanacora G, Charney DS, Duman RS. Ketamine: a paradigm shift for depression research and treatment. *Neuron* 2019; 101: 774-8.
- Lai R, Katalinic N, Glue P, Somogyi AA, Mitchell PB, Leyden J, e.a. Pilot dose-response trial of i.v. ketamine in treatment-resistant depression. *World J Biol Psychiatry* 2014; 7: 579-84.
- Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS, Telles M, Mello RP, Vieira F, e.a. Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2020; doi: 10.1007/s00406-020-01110-5
- Loo CK, Galvez V, O'Keefe E, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Leyden J, e.a. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134: 48-56.
- Peltoniemi MA, Hagelberg NM, Olkkola KT, Saari TI. Ketamine: a review of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia and pain therapy. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55: 1059-77.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, e.a. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905-17.
- 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.
- Schoevers RA, Chaves TV, Balukova SM, aan het Rot M, Kortekaas R. Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. *Br J Psychiatry* 2016; 208: 108-13.
- Short B, Fong J, Gálvez V, Shelker W, Loo CK. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 65-78.
- Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, e.a. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016b; 173: 816-26.
- Smith-Apeldoorn SY, Veraart JKE, Kamphuis J, Asselt van ADI, Touw DJ, Rot aan het M, e.a. Oral esketamine for treatment-resistant depression: rationale and design of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry* 2019; 19: 375-83.
- 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: 1-15.

SUMMARY

Ketamine as an anesthetic, analgesic and antidepressant

S.Y. SMITH-APELDOORN, J.K.E. VERAART, J. KAMPHUIS, J.J. BREEKSEMA, W. VAN DEN BRINK, M. AAN HET ROT, R.A. SCHOEVERS

BACKGROUND Treatment-resistance occurs in about 30% of patients with depression. Therefore, there is an urgent need to identify new treatment strategies. Ketamine, originally developed as an anesthetic, is studied and applied as treatment for patients with treatment-resistant depression.

AIM A critical review of the current use of ketamine as an antidepressant.

METHOD Literature study.

RESULTS Ketamine is a proven effective acute antidepressant. However, limited information is available about maintenance of effect of ketamine, potential risks of repeated administration, and different routes of administration and treatment schedules.

CONCLUSION Additional research on ketamine as an antidepressant is needed. Meanwhile, (off-label) treatment should only be applied after careful patient selection and under close monitoring.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)8, 629-639

KEY WORDS efficacy, ketamine, major depressive disorder, treatment-resistant depression, safety