

Ketamine in de Nederlandse geestelijke gezondheidszorg

Implementatie, risico's, vraagstukken

Jaco Bobas, Carmen Sergiou



Inhoudsopgave

Dankwoord	4
Samenvatting	5
Inleiding	8
Hoofdstuk 1 Ketamine	11
1.1. Toepassingen van ketamine	11
1.2. Effecten van ketamine	12
1.3. Ketamine in de GGZ	13
1.4. Ketamine als antidepressivum in Nederland	14
1.5. Ketamine toedieningsvormen	16
1.6. Conclusie	18
Hoofdstuk 2. Ketamine in het Nederlandse Zorgsysteem	19
2.1. Registratieprocedure nieuwe geneesmiddelen in Nederland	19
2.1.1. Compassionate use	20
2.2. Registratie Spravato® in Nederland	21
2.3. Vergoedingen	22
2.4. Behandelingen met Spravato® in Nederland	22
2.5. Off-label gebruik van ketamine	23
2.6. Registratie orale esketamine	24
Hoofdstuk 3. Ketaminebehandelingen in Nederland	27
3.1. Patiënteninformatie	27
3.2. Ketaminebehandeling	30
3.3. Behandelprocedure	32
3.4. Behandeltraject	35
Hoofdstuk 4 Risico's van ketaminebehandelingen	38
4.1 Gebruik	38
4.1.1. Schadelijkheid	38
4.1.2. Afhankelijkheid en thuisgebruik	39

4.1.3. Soort ketamine, toedieningsvorm en dosering	40
4.2. Registratie	40
4.2.1. Wetenschappelijke validiteit	41
4.2.2 Registratieproces Spravato® in de VS	41
4.3. Regulering	43
4.3.2. Behandelprotocol privé-praktijken	43
4.3.2. Commercialisering	44
4.4. Conclusie	45
Hoofdstuk 5. Hoe nu verder?	46
5.1 Onderzoeksvragen	46
5.2. Vooruitzicht	48
5.3. Conclusie	50
Referenties	51
Appendix A	57
Appendix B	59

Dankwoord

Dit rapport is opgesteld in opdracht van Stichting OPEN en beschrijft de risico's, mogelijke kritiekpunten en openstaande vragen rondom implementatie van ketamine in de Nederlandse GGZ. Het rapport is geschreven door Jaco Bobas en Carmen Sergiou, tussen april 2022 en november 2022, onder begeleiding van Wim van den Brink en Joost Breeksema. De afgelopen periode hebben veel mensen bijdragen aan de totstandkoming van dit rapport. We zijn hen allen zeer dankbaar. Onze dank gaat uit naar de behandelcentra, professionals en andere experts die al onderzoek doen met ketamine als behandeling voor depressie. Wij danken hun voor hun inzichten, kennis in de huidige stand van zaken en de openstaande knelpunten die ons hopelijk verder kunnen brengen in zorgvuldige en veilig implementatie van behandelingen met ketamine in de geestelijke gezondheidszorg in Nederland.

Samenvatting

Dit rapport beschrijft de huidige staat van (es)ketamine behandelingen binnen de GGZ in Nederland. Dit rapport poogt een bijdrage te leveren aan een effectieve en veilige invoering van ketamine in de Nederlandse ggz. In het eerste hoofdstuk wordt de historie van ketamine besproken in werking, toedieningsvormen en het gebruik in de geestelijke gezondheidszorg. In het tweede hoofdstuk wordt ketamine in het Nederlandse zorgsysteem besproken. Het derde hoofdstuk gaat in op ketamine als antidepressivum. Hoofdstuk vier bespreekt de risico's die de invoer met zich meebrengt. Het laatste hoofdstuk besteed aandacht aan openstaande vragen en de stappen die er in de toekomst genomen kunnen worden. Naast bestudering van de relevante informatie uit eerdere onderzoeken en rapporten, is er ook informatie ingewonnen bij een groot aantal Nederlandse professionals en experts in het veld. Onder de professionals hebben zes psychiaters, vijf behandelaren en drie wetenschappelijke onderzoekers hun bijdrage geleverd. Naast hun kijk naar de ketaminebehandelingen die momenteel worden gegeven is er ook gevraagd naar welke knelpunten er zijn en de toekomstvisie van de ketaminebehandeling in Nederland. De vragen die onbeantwoord bleven zijn opgenomen in hoofdstuk 5 en dienen als een startpunt voor verdere samenwerkingen en bestudering van openstaande knelpunten. We hopen met dit rapport een overzichtelijk beeld te kunnen geven van de registratie, invoer, openstaande punten en handvaten zodat de implementatie van ketamine als behandeling voor TRD op een efficiënte en veilige manier kan worden gerealiseerd.

Behandelingen ketamine voor TRD in Nederland

Op het moment van schrijven (november 2022) worden in Nederland in behandelingen voor hardnekkige depressie alleen esketamine in verschillende toedieningsvormen gebruikt: intraveneus, oraal en intranasaal. Deze behandelingen worden in Nederland uitgevoerd bij verschillende hoogst specialistische klinieken als behandeling voor mensen met een hardnekkige depressie (TRD). Dit zijn mensen die al jaren last hebben

van een depressie en meerdere psychotherapeutische en farmacologische behandelingen geprobeerd hebben zonder of met onvoldoende effect. Voor een deel van deze groep lijkt behandeling met ketamine een effectieve uitkomst te hebben met vermindering van klachten en het verbeteren van het functioneren. De antidepressieve werking van ketamine heeft verschillende mogelijkheden in zowel de farmacologische werking als de psychotherapeutische werking.

Behandelingen met ketamine worden in Nederland al sinds 2012 bij een zeer beperkte populatie uitgevoerd met gebruik van off-label orale en intraveneuze esketamine. In 2019 werd de neusspray Spravato® door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) goedgekeurd als medicatie voor de behandeling van TRD. Sinds september 2021 is Spravato® opgenomen in het basispakket als behandeling voor hardnekkige depressie. Het Ministerie van VWS, zorgverzekeraars, het Zorginstituut en de Nederlandse GGZ hebben gezamenlijk een lijst van criteria opgesteld waardoor slechts een beperkt aantal specialistische centra behandelingen met Spravato® mogen uitvoeren. Daarnaast is in Nederland een onderzoek gaande in samenwerking met het Zorginstituut naar behandeling van patiënten met TRD met orale esketamine. Bij positieve resultaten zal mogelijk ook deze toedieningsvorm in Nederland geregistreerd worden als behandeling voor hardnekkige depressie.

Behandelprocedure

Behandelingen met ketamine zijn in veel opzichten anders dan traditionele medicamenteuze behandelingen. Sanacora en collega's (2017) schreven een consensusartikel over het gebruik van ketamine als therapie voor depressie en hierin kwamen veel punten naar voren die belangrijk zijn voor een veilige implementatie van de behandeling met ketamine. Het is belangrijk dat vastgesteld wordt of deze behandeling geschikt is voor de betreffende patiënt, dat hij/zij goed voorbereid wordt op de werking van het middel en dat de patiënt zich in een comfortabele omgeving bevindt tijdens de toediening (Sanacora et al., 2017) Daarom is het belangrijk dat veel aandacht wordt besteed aan 'screening', 'set' en 'setting'. Op basis van interviews met betrokken behandelaren en psychiaters is vastgesteld dat er veel overeenkomsten zijn in de wijze waarop de verschillende GGZ-instellingen deze

behandeling uitvoeren. Er wordt per individu kritisch beoordeeld of het toedienen van ketamine geen extra risico's met zich meebrengt en hierbij worden dezelfde exclusiecriteria gehanteerd. Ook wordt een soortgelijke behandelprocedure doorlopen m.b.t. de voorbereiding, omgeving, monitoring, nazorg en evaluatie. De grootste verschillen zitten in de vergoeding, dosering, frequentie en duur van de behandeling. Dit is met name afhankelijk van de toedieningsvorm. Hierover is tot dusver geen consensus bereikt.

Risico's

Er is bovendien nog maar weinig bekend over de risico's van het gebruik van ketamine als behandeling, met name over de schadelijkheid van ketamine op de lange termijn en het gevaar voor afhankelijkheid. Daarom is de monitoring van patiënten tijdens en na de behandeling van groot belang. In Nederland geven de verschillende GGZ-instellingen aan dat monitoring een essentieel onderdeel is van de behandeling.

Een ander risico is de commercialisering van behandelingen met ketamine met minder aandacht voor kwaliteit en veiligheid. In de VS zijn er bijvoorbeeld praktijken die patiënten de medicatie huis leveren waardoor de ketamine zonder begeleiding van een therapeut wordt ingenomen. Patiënten kunnen afhankelijk raken of een veel hogere dosis nemen, waardoor er negatieve effecten kunnen ontstaan. De ketamine behandeling wordt tot dusver enkel gegeven in hoogst specialistische GGZ-instellingen in Nederland waardoor de kwaliteit van de behandeling en de veiligheid van de patiënten beschermd wordt.

Openstaande vragen en vervolgstappen

Door de toenemende interesse en positieve resultaten in de wetenschappelijke literatuur is er ook in Nederland een stijgend aantal praktijken die behandelingen met ketamine aanbieden of willen aanbieden. Er zijn echter nog veel onbeantwoorde vragen over de praktische uitvoering en integratie van behandelingen met ketamine in de Nederlandse GGZ. Op de volgende pagina volgen enkele openstaande vragen vanuit de experts.

Enkele Openstaande vragen vanuit de experts:

- Waar moet ketamine staan als behandelstap in de hiërarchie van behandelingen voor depressie? Voor elektroconvulsietherapie (ECT) of pas daarna?
- Wat is de effectiviteit van ketaminebehandelingen vergeleken met andere medicamenteuze behandelingen voor hardnekkige depressie?
- Welke soort ketamine en in welke dosering en toedieningsvorm is het meest effectief als behandeling voor hardnekkige depressie?
- Is de combinatie met psychotherapie een essentieel onderdeel voor behandelingen met ketamine?
- Wat zorgt voor de antidepressieve werking van ketamine en hoe lang houdt dit effect aan? Gaat het om het farmacologisch effect, het psychotherapeutische effect of om de combinatie van beide?
- Wat is de optimale frequentie en duur van een behandeling met ketamine?
- Voor welke patiënten is ketamine (het meest) effectief?
- Hoe kunnen zoveel mogelijk patiënten geholpen worden terwijl de kwaliteit gewaarborgd blijft?
- Welke instellingen mogen behandelingen met ketamine uitvoeren?
- Wat is de rol van zorgverzekeraars en patiëntenverenigingen in het aanbieden en garanderen van de kwaliteit van behandelingen met ketamine?

Inleiding

In de laatste 20 jaar is het onderzoek naar psychedelica fors toegenomen. De snelle opmars van de kennis over behandelingen met ketamine, MDMA en psilocybine zorgt voor een

stijgende interesse in klinieken om met deze nieuwe behandelmethodes van start te gaan. Betrokken behandelaren en onderzoekers waarschuwen via een manifest voor de mogelijke gevaren die kunnen ontstaan bij een overhaaste en ongecoördineerde invoering (Schoevers et al., 2022). Er wordt gewaarschuwd voor het risico dat mensen met psychiatrische klachten op eigen initiatief, zonder de benodigde kennis en zonder professionele begeleiding, gaan experimenteren met deze middelen. Een ander risico is dat commerciële aanbieders aan de slag gaan met een focus op financieel eigenbelang in plaats van het belang van de patiënt. Hierdoor kunnen patiënten de dupe worden van marktwerking bij een nieuwe behandeling die anders goed voor hen zou kunnen werken. De auteurs van het manifest vinden daarom dat het therapeutisch gebruik van middelen, zoals ketamine, MDMA en psilocybine, op een zorgvuldige en veilige manier in de Nederlandse GGZ geïntegreerd moet worden.

De implementatie van ketamine is al ver gevorderd. Ketamine wordt sinds 1970 gebruikt als anestheticum (zonder ademdepressie) en is opgenomen in de lijst van essentiële geneesmiddelen (Nowacka & Borczyk, 2019). Onderzoek naar ketamine is doorgegaan en wordt nu ook gebruikt als analgeticum bij verschillende indicaties. In 2000 is onderzoek naar ketamine als behandeling voor psychiatrische stoornissen begonnen. Sindsdien is de belangstelling voor ketamine ten behoeve van therapeutische doeleinden wereldwijd sterk toegenomen. Eind 2019 werd een esketamine-neusspray, Spravato®, in Europa geregistreerd als behandeling tegen hardnekkige depressie, een moeilijk te behandelen depressie die aanhoudt (Veraart et al., 2021). Ook in Nederland is Spravato® geregistreerd en op 1 september 2021 werd het opgenomen in het basispakket als specialistische behandeling voor mensen met een hardnekkige depressie. Inmiddels worden in Nederland in verschillende praktijken behandelingen met ketamine aangeboden en toegepast.

De toelating en vergoeding van ketamine in de Nederlandse GGZ is snel verlopen en behandelingen met andere psychedelica (MDMA, psilocybine) zullen naar verwachting binnen enkele jaren volgen. Desondanks zijn er nog veel vragen en onzekerheden over de praktische implementatie, risico's en mogelijkheden van de behandeling met ketamine. In dit rapport wordt een beeld geschetst van de huidige situatie van ketaminebehandelingen in de Nederlandse GGZ. In hoofdstuk 1 wordt de positie van ketamine in de psychiatrie

behandeld. In hoofdstuk 2 wordt gekeken naar de registratie en vergoeding van ketamine in het Nederlandse zorgsysteem. In hoofdstuk 3 wordt ingezoomd op de huidige situatie van verschillende praktijken die ketaminebehandelingen in Nederland aanbieden. In hoofdstuk 4 worden de risico's van ketamine uitgelicht. In hoofdstuk 5 worden de overgebleven vragen en kritiek geformuleerd met een aanbeveling van experts over de volgende stappen voor ketaminebehandelingen in de Nederlandse GGZ. Daarmee wordt in dit rapport een poging gedaan een zo volledig mogelijk beeld te schetsen van de huidige situatie van ketaminebehandelingen in Nederland.

Hoofdstuk 1 Ketamine

In tegenstelling tot andere psychedelica, zoals MDMA en psilocybine, valt ketamine in Nederland niet onder de Opiumwet, maar onder de geneesmiddelenwet. Mede daarom is er meer kennis ter beschikking over het gebruik van ketamine in een klinische setting. Bovendien worden behandelingen met ketamine ook in de psychiatrie ondertussen al uitgevoerd. In dit hoofdstuk wordt deze kennis toegelicht.

1.1. Toepassingen van ketamine

In het laboratorium van Parke-Davis werd onderzocht of cyclohexamines gebruikt konden worden als verdovingsmiddel en/of pijnstiller (Mion, 2017). In 1956 werd phenylcyclohexyl piperidine (PCP) door dit laboratorium gesynthetiseerd, maar dit middel bleek niet geschikt te zijn als anestheticum wegens de heftige bijwerkingen (agitatie, desoriëntatie, hallucinaties, delier). In 1962 werd 2-chlorophenyl-2-methylamino-cyclohexanone, oftewel ketamine, gesynthetiseerd. Na onderzoek werd in 1965 bekend dat ketamine effectief en veilig was voor gebruik als anestheticum voor mensen. Vervolgens is ketamine wereldwijd geregistreerd als anestheticum, omdat ketamine geen effect heeft op cardiovasculaire en respiratoire functies, in tegenstelling tot veel andere anesthetica (Kurdi et al., 2014). Dit maakte het gebruik van ketamine bij kwetsbare groepen ook meer geschikt.

Het gebruik van ketamine is echter niet geheel zonder bijwerkingen. Bij het gebruik kunnen dissociatieve verschijnselen optreden. Het kan voorkomen dat ledematen niet meer worden gevoeld en deze niet bij het lichaam lijken te horen (depersonalisatie). Een andere bijwerking is dat er een gevoel ontstaat alsof iemand in een droom leeft en de wereld niet echt is (derealisatie). Patiënten die onder narcose zijn geweest rapporteren bijwerkingen, zoals hallucinaties, verwarring en soms ontstaat het gevoel dat men uit het lichaam treedt, zogenaamde bijna-doodervaringen (K-hole). Ketamine staat daarom bekend als 'dissociatief anestheticum' (Kohtala, 2021).

Ketamine wordt in sommige gevallen ook gebruikt als analgeticum (Visser & Schug, 2006). Bij opioïde tolerantie in patiënten met kanker wordt ketamine wel toegediend als alternatieve pijnstiller. Ook voor chronische pijn wordt ketamine voorgeschreven als pijnstiller als bestaande behandelingen slechts beperkt effectief zijn.

Sinds de jaren '70 wordt ketamine ook gebruikt als recreatief middel door de bewustzijnsveranderende effecten. Recreatief gebruik van ketamine is de afgelopen 5 jaar toegenomen onder jongeren in Nederland (van Miltenburg et al., 2022). In 2020 had 2% van de volwassenen in Nederland ooit ketamine als drug gebruikt. Dit komt neer op ongeveer 280.000 mensen.

1.2. Effecten van ketamine

Er zijn twee soorten ketamine, de linksdraaiende enantiomeer S-ketamine (esketamine) en de rechtsdraaiende enantiomeer R-ketamine (arketamine). Wanneer wordt gesproken over ketamine, gaat het meestal om een racemisch mengsel van esketamine en arketamine (Mathew et al., 2016). Ketamine is een N-methyl-D-asparaginezuur (NMDA)-receptor antagonist (Widman & McMahon, 2018). De NMDA-receptor is onderdeel van het glutamaterge systeem in de hersenen. Glutamaat is de meest voorkomende neurotransmitter in de neocortex, het hersengedeelte dat verantwoordelijk is voor zintuiglijke waarneming, redeneren, abstract denken, plannen en taal (Zhou & Danbolt, 2014). NMDA-receptor blokkade door ketamine heeft daarom invloed op deze verschillende processen. Het zorgt ervoor dat hersengebieden betrokken bij pijn minder met elkaar communiceren en hierdoor wordt er geen/minder pijn ervaren (Kurdi et al., 2014). Een ander effect is dat verstoringen van de perceptie optreden (Mion & Villeveille, 2013). Dit kan betrekking hebben op de visuele en auditieve waarneming, waarneming van tijd, het lichaamsbeeld en de stemming. Dit kan leiden tot dissociatieve toestanden, zoals depersonalisatie en derealisatie en soms ook hallucinaties. Deze bewustzijnsveranderende effecten worden ook wel *psychotomimetisch* of *psychedelisch* genoemd en kunnen een behoorlijke impact hebben (Kohtala, 2021).

In 1974 werd de potentie van ketamine voor de psychiatrie al beschreven. De dissociatieve effecten van ketamine zouden ervoor kunnen zorgen dat aangeleerde denk- en gedragspatronen veranderd kunnen worden om langdurige psychotherapeutische behandelingen te bevorderen (Fontana & Loshi, 1974). Echter werd het gebruik van ketamine in de GGZ pas uitgevoerd in de jaren '90.

1.3. Ketamine in de GGZ

Pas in de jaren '90 werd opnieuw klinisch onderzoek gedaan met ketamine. Vanwege de psychotomimetische effecten werd ketamine in wetenschappelijk onderzoek onder andere gebruikt als model voor schizofrenie (Frohlich & van Horn, 2014). Tegelijkertijd kwamen in die periode nieuwe bevindingen over de mogelijke oorzaken van depressie naar boven. Onderzoek toonde bijvoorbeeld aan dat NMDA-receptor antagonisten een antidepressieve werking hebben in diermodellen van depressie (Skolnick et al., 1996). In 2000 werd het eerste onderzoek gepubliceerd waarbij de NMDA-receptor antagonist (ketamine) werd gebruikt als behandeling van mensen met een depressie (Berman et al., 2000). In het onderzoek werd aangetoond dat een enkele toediening van ketamine, in tegenstelling tot placebo, een acuut effect heeft op depressieve klachten en dat dit effect drie dagen aanhield. Pas in 2006 werd een tweede onderzoek met ketamine uitgevoerd (Zarate et al., 2006). Ook in dit onderzoek werd een acute antidepressieve werking van ketamine gevonden. Ondanks de methodologische beperkingen was dit een innoverende nieuwe stap in de behandeling voor depressie waardoor onderzoek naar ketamine in de psychiatrie is gestimuleerd.

Sindsdien is er heel veel onderzoek gedaan naar ketamine als behandeling voor psychische aandoeningen. Meerdere gerandomiseerde klinische proeven zijn uitgevoerd met ketaminebehandelingen voor zowel unipolaire als bipolaire depressie (Kryst et al., 2020) en bij suïcidale gedachten (Witt et al., 2020). Er zijn ook enkele onderzoeken uitgevoerd naar de effectiviteit van ketamine als behandeling voor mensen met verslaving (Jones et al., 2018), posttraumatische stress stoornis (PTSS; Vermetten et al., 2020) en een obsessieve compulsieve stoornis (OCS; Kohtala, 2021). Veruit het meeste onderzoek is echter gedaan naar ketamine als behandeling voor depressie (Peyrovian et al., 2020).

Opmerkelijk is daarbij dat de gunstige effecten op depressie ook werden gevonden in een populatie die al lange tijd met depressie kampt en vaak ook meerdere farmacologische en psychotherapeutische behandelingen geprobeerd hadden; een groep die ook wel wordt aangeduid als patiënten met een therapieresistente (Brown et al., 2019) of hardnekkige depressie (Veraart et al., 2021). Dat wil overigens niet zeggen dat ketamine niet

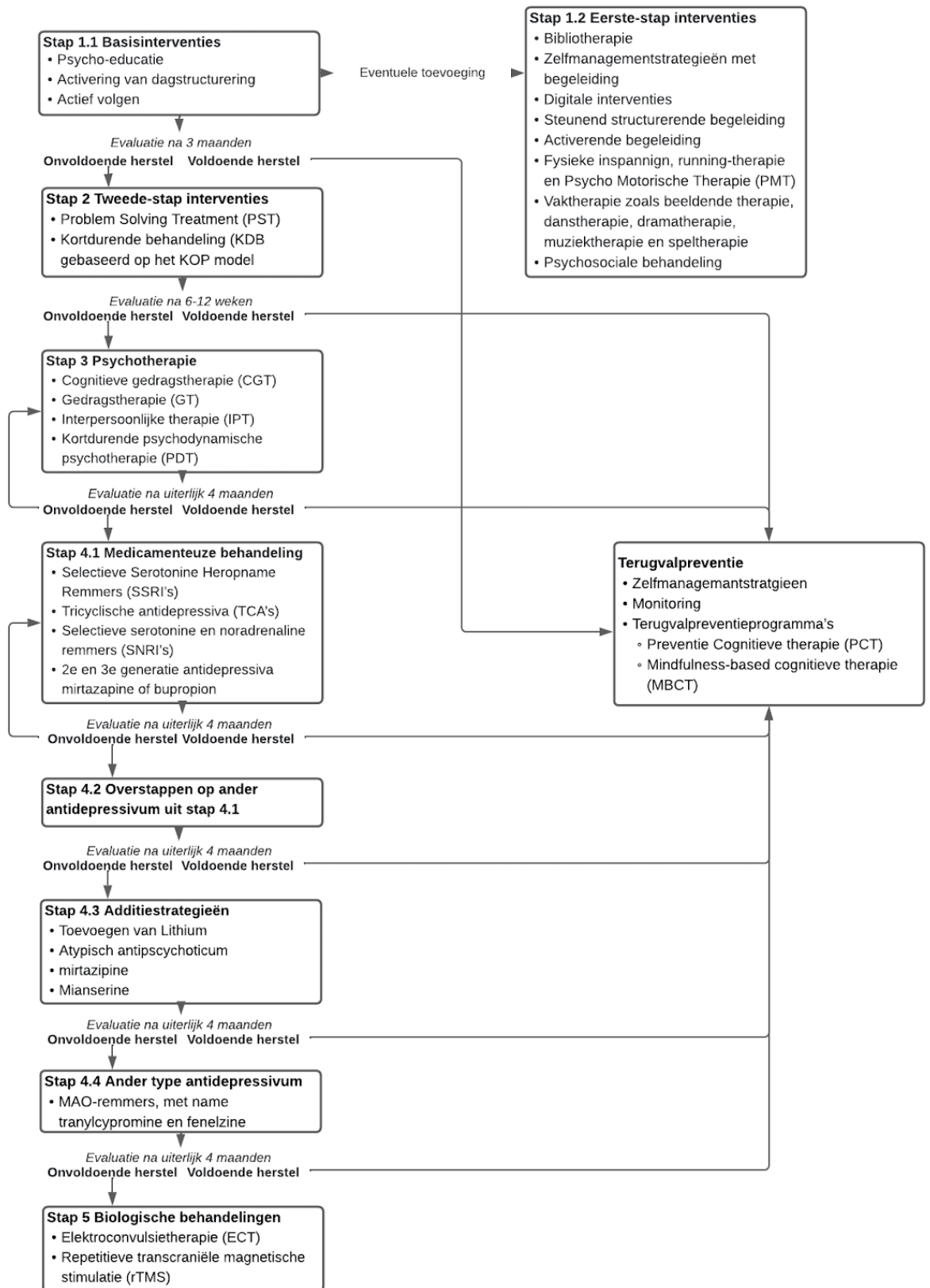
effectief zou zijn bij een “gewone” depressie, maar het onderzoek bij deze groep is minder omvangrijk en het effect is dus minder zeker.

Er is geen consensus over het ziekteverloop van therapieresistente depressie. In een groot literatuuronderzoek waarbij 155 definities werden gevonden van TRD, werd in 48% van de gevallen bedoeld dat er minimaal twee verschillende behandelingen zijn gedaan, maar niet de gewenste effecten hebben gehad waardoor patiënten nog steeds met depressie kampen (Brown et al., 2019). Echter, patiënten geven aan dat de term therapieresistente depressie de connotatie opwekt dat hun situatie hopeloos is en daarmee zorgt voor een pessimistisch perspectief over de afloop van een nieuwe behandeling (Veraart et al., 2021). In dit rapport wordt gesproken van een hardnekkige depressie wanneer een patiënt minimaal twee behandelstappen adequaat heeft afgerond, maar geen verbetering van klachten heeft.

1.4. Ketamine als antidepressivum in Nederland

In Nederland is er een multidisciplinaire richtlijn voor depressie beschikbaar waarin ook een behandelalgoritme is opgenomen met daarin de achtereenvolgende stappen voor de behandeling van patiënten met een depressie (zie Figuur 1 + bronvermelding). Wanneer psychologische behandelingen onvoldoende effectief blijken te zijn wordt overgegaan op medicamenteuze behandelingen, eerst met standaard antidepressiva en bij onvoldoende effect aangevuld met andere medicijnen (additie). Als ook dat niet helpt, wordt behandeld met bijzondere antidepressiva (MAO-remmers) of neuromodulatie met behulp van ECT of transcraniële magnetische stimulatie (TMS). In 2017 werden aan één miljoen mensen in Nederland één keer of vaker antidepressiva uitgegeven door apothekers (Griens et al., 2017). In de laatste 10 jaar wordt ketamine nu ook toegepast bij de behandeling van hardnekkige depressies in de Nederlandse GGZ. Voor de bestaande behandelprotocollen kan dat volgordelijk zowel als een alternatief voor een behandeling met MAO-remmers (stap 4.4) of als alternatief voor ECT (stap 5).

Figuur 1. Multidisciplinaire GGZ richtlijnen voor behandeling depressie in Nederland (Top GGZ)



In Nederland wordt vrijwel alleen esketamine gebruikt, omdat esketamine een hogere affiniteit heeft voor de NMDA-receptor dan arketamine waardoor lagere doseringen gebruikt kunnen worden (Andrade, 2017; Vollenweider et al., 1997). Er is echter geen direct vergelijkend onderzoek gedaan naar de antidepressieve werking van de verschillende ketamine enantiomeren met dezelfde toedieningsweg. Enkele studies maken een indirecte vergelijking over de effectiviteit van racemische ketamine versus esketamine, maar de resultaten zijn tegenstrijdig (Bahji et al., 2021; Pfenninger et al., 2002). Racemische ketamine wordt gebruikt in alle toedieningsvormen maar wordt vooral intraveneus (i.v.) gebruik, terwijl esketamine voornamelijk wordt gebruikt bij intranasale (i.n.) of orale (p.o.) toediening. Behandelingen met arketamine komen vrijwel niet voor.

1.5. Ketamine toedieningsvormen

Intraveneuze toediening is een behandeling waarbij ketamine meestal wordt toegediend via een infuus (Smith-Apeldoorn et al., 2020). Het is de meest onderzochte en meest gebruikte toedieningsvorm voor het gebruik als anestheticum. Uit verschillende onderzoeken komt naar voren dat eenmalige intraveneuze toediening van racemische ketamine een acute antidepressieve werking heeft in vergelijking met placebo of een standaard antidepressivum (Kishimoto et al., 2016; Smith-Apeldoorn et al., 2020). Dit effect houdt maximaal een week aan (Han et al., 2016; Marcantoni et al., 2020). Voor een blijvend antidepressief effect is onderzoek gedaan naar herhaalde intraveneuze toediening. Hoe lang het antidepressief effect aanhoudt bij herhaalde intraveneuze toedieningen verschilt per onderzoek en verder onderzoek is nodig om vast te stellen hoe deze behandeling optimaal kan worden ingezet (Smith-Apeldoorn et al., 2020).

Bij orale toediening wordt esketamine ingenomen als pil of als vloeistof (Smith-Apeldoorn et al., 2020). Deze toedieningsvorm is makkelijker inzetbaar in de praktijk dan intraveneuze toediening. Oraal gebruik is waarschijnlijk ook de minst verslavende manier van inname (Farre & Camí, 1991). Bij orale toediening laat de werking enige tijd op zich wachten vergeleken met de andere toedieningsvormen waarbij het effect binnen een paar minuten optreedt. Er zijn echter nog maar weinig studies gedaan met orale ketamine. In het kleine aantal onderzoeken met orale ketamine wordt - net als bij intraveneuze toediening - een

antidepressief effect gevonden (Schoevers et al., 2016). De methodologische kwaliteit van deze studies is echter laag. De studies zijn klein en niet geblindeerd. Een nadeel van orale toediening is de grote variatie in biologische beschikbaarheid. Bij intraveneuze toediening is de biologische beschikbaarheid 90-100% (Clements et al., 1982). Bij orale toediening is dit slecht 10-20%. Dit maakt het lastiger om de juiste dosis te bepalen en vergroot de hoeveelheid ketamine die nodig is en meer vragen oproept over de risico's en schadelijkheid (zie Tabel 1).

Bij een intranasale behandeling wordt esketamine toegediend via een neusspray. Net als orale toediening, is intranasale toediening makkelijker inzetbaar in de praktijk dan intraveneuze toediening (Smith-Apeldoorn, 2020). Maar vergeleken met orale toediening heeft intranasaal een hogere en minder variabele biologische beschikbaarheid en wordt het snel opgenomen in de hersenen (Gálvez et al., 2018). Ook voor intranasale toediening blijkt uit verschillende onderzoeken dat ketamine een grotere acute antidepressieve werking heeft dan een placebo of een standaard antidepressivum (An et al., 2021; Marcantoni et al., 2019). Of er een verschil is in antidepressieve effectiviteit tussen intranasale en intraveneuze ketamine is onduidelijk (Bahji et al., 2021). De onderzoeken die er zijn leveren tegenstrijdige resultaten op. Sinds 2021 is intranasale esketamine als enige toedieningsvorm geregistreerd als behandeling voor therapieresistente depressie in Nederland.

Tabel 1: Biologische beschikbaarheid en dosering per ketamine enantiomeer en toedieningsvorm

Equivalentie en dosering	Ketamine enantiomeer en toedieningsvorm					
	K. i.n.	S-K. i.n.	K. i.v.	S-K i.v.	K. p.o.	S-K. p.o.
Bio-equivalentie ¹	~50%	~50%	100%	100%	~20%	~20%
Anesthesie dosering ²			70-140 mg*	35-70 mg*		
Analgesie dosering ³			17,5-35 mg*	8,75-17,5mg*		
Recreatief Dosering ⁴	60-250 mg*		50-100 mg*		200-300 mg*	
Therapeutische dosering ⁵		52-88 mg*		17,5-35 mg*		70-210 mg*

K = Ketamine, S-K = S-ketamine, i.v. = intraveneus, i.n. = intranasaal p.o. = per oraal, * = Gebaseerd op 70 kg lichaamsgewicht.

1.6. Conclusie

Antidepressiva zijn sinds de jaren 60' de dominante behandeling voor depressie, maar het effect is beperkt van omvang en een belangrijke groep patiënten reageert onvoldoende op deze middelen. Onderzoek naar de effectiviteit van andere middelen is daarom van groot belang. Ketamine als potente NMDA-antagonist blijkt een nieuw effectief antidepressivum te zijn. Er is nog maar weinig bekend over werkingsmechanismen, optimale dosering en toedieningsvorm. Toch is er één variant geregistreerd in Nederland, de intranasale esketamine neusspray. De stand van zaken van ketaminebehandelingen in het Nederlandse zorgsysteem wordt toegelicht in het volgende hoofdstuk.

¹ Smith-Apeldoorn et al., (2020)

² Kohtala, S. (2021)

³ Kohtala, S. (2021)

⁴ EMCDDA. (2002)

⁵ Kohtala, S. (2021)

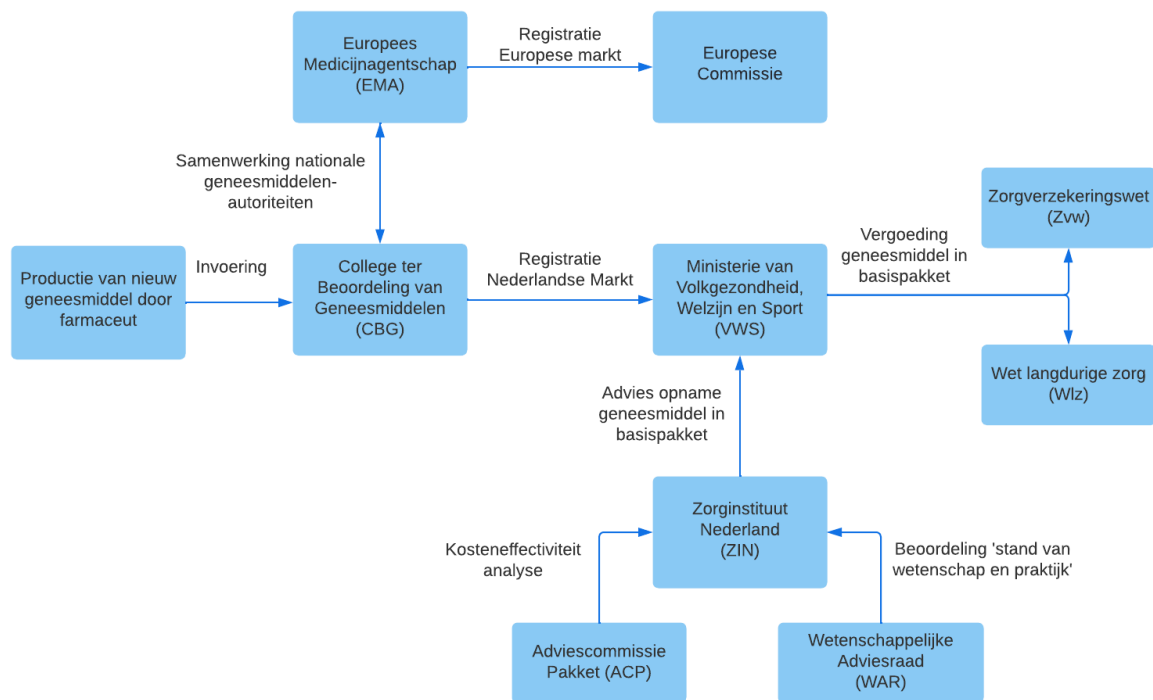
Hoofdstuk 2. Ketamine in het Nederlandse Zorgsysteem

Depressie is een veel voorkomende psychische aandoening. Uit een groot bevolkingsonderzoek naar de mentale gezondheid blijkt dat 1 op de 5 Nederlanders tijdens het leven te kampen krijgt met een depressie (de Graaf et al., 2010). De zorgkosten voor depressie liepen in 2015 op tot 1,63 miljard euro (Nuijen et al., 2017). Dat is 20% van de zorgkosten voor alle psychische aandoeningen. Ongeveer 30% van de patiënten met depressie herstelt niet binnen twee jaar en kent een hoge lijdensdruk door hun depressie (de Graaf et al., 2010). Zij vallen meestal ook onder de groep met een therapieresistente depressie en zijn verantwoordelijk voor 50% van de zorgkosten voor depressie (Mrazek et al., 2014). De behoefte aan nieuwe behandelingen, zoals ketamine, is groot. In dit hoofdstuk wordt het proces van registratie voor nieuwe behandelingen en de integratie van ketaminebehandelingen in het Nederlandse zorgsysteem besproken.

2.1. Registratieprocedure nieuwe geneesmiddelen in Nederland

Registratie van nieuwe behandelingen en geneesmiddelen is een complex proces waarbij verschillende adviesorganisaties betrokken zijn (Zie Figuur 2). Voordat geneesmiddelen op de Nederlandse markt komen, moeten ze voldoen aan de eisen van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en/of het Europees Medicijnen Agentschap (EMA). Het CBG is een zelfstandig bestuursorgaan dat het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) adviseert over de beoordeling van geneesmiddelen op nationaal niveau. Het EMA is een samenwerking van nationale registratieautoriteiten, zoals het CBG, die de Europese Commissie adviseert over beoordeling van geneesmiddelen op Europees niveau.

Figuur 2. Registratie nieuw geneesmiddelen in Nederland



2.1.1. Compassionate use

Compassionate use houdt in dat de geneesmiddelenfabrikant toestemming van het CBG heeft gekregen om een niet-geregistreerd middel voor te schrijven aan een groep ‘schrijnende gevallen’ wanneer bestaande geneesmiddelen onvoldoende effect hebben en al een handelsvergunning is aangevraagd. Het wettelijke kader voor de aanvraag in Nederland moet in ieder geval aan de volgende vier punten voldoen: i). Het gaat om een ernstige aandoening (een ziekte met dodelijke afloop of progressief verloop), ii) het geneesmiddel is bestemd voor patiënten die onvoldoende kunnen worden behandeld met bestaande geregistreerde geneesmiddelen als alternatief, iii), het compassionate use programma is altijd bedoeld voor een groep patiënten (cohort), iii), voor het geneesmiddel loopt een klinisch onderzoek of is een handelsvergunning aangevraagd (CBG-MED, 2022).

Het Compassionate Use Programma van Janssen voor het toedienen van Spravato is 26 augustus 2019 goedgekeurd. Na deze goedkeuring hebben 12 instellingen in Nederland zich aangemeld om behandelingen met Spravato® aan patiënten met een hardnekkige depressie toe te dienen. De instellingen die zich hebben aangesloten zijn Amsterdam UMC,

ApareeGGZ, De Velse GGZ, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, GGZ Breburg, GGZ Drenthe, Leiden UMC, Máxima MC, Mondriaan/PsyQ Maastricht, Radboud UMC, Terra Mental Health, WesterParc. Deze instellingen hebben een landelijk netwerk gevormd, het Landelijk Consortium Ketamine Neusspray, waarin data wordt verzameld en gedeeld t.b.v. kwaliteitsregistratie. Sindsdien hebben ook andere centra zich aangemeld bij het netwerk. Toch zijn de initiële instellingen die zijn begonnen met behandelingen met Spravato® de enige die deze behandeling vergoed krijgen en aanbieden.

2.2. Registratie Spravato® in Nederland

De onlangs geregistreerde esketamine neusspray, Spravato®, van Janssen heeft dit hele traject doorlopen. Spravato® is in 2019 goedgekeurd door het EMA en geregistreerd op de Europese markt als additie-strategie bij de behandeling van patiënten met een hardnekkige depressie. In Nederland is de vergoeding van Spravato® beoordeeld in opdracht van het ministerie VWS in 2020 ook beoordeeld door het ZiN. Bij de beoordeling van het ZiN werd Spravato® vergeleken met andere geneesmiddelen die als additie-strategie bij een hardnekkige depressie worden gebruikt, zoals lithium en atypische antipsychotica (behandelstap 4.3. in figuur 2). Volgens het WAR voldoet Spravato aan de 'stand van wetenschap en praktijk' en kan het middel worden ingezet als additie-strategie.

Het ACP maakte een schatting van de kosten voor een behandeling met Spravato® als additie-strategie (behandelstap 4.3). De kosten kunnen oplopen tot 10.000 euro per jaar. Bij een hoge marktwerking waarbij veel patiënten gebruik zouden maken van Spravato® zou dit kunnen oplopen tot 1,5 miljard euro in een periode van 3 jaar. In vergelijking met andere additie-strategieën was dit niet kosteneffectief. Bij een schatting voor de marktwerking als een atypisch antidepressivum (behandelstap 4.4) vielen de kosten mee door het aanzienlijk kleinere aantal patiënten dat Spravato® zou gaan gebruiken. Op 20 september 2020 adviseerde het ZIN op basis van het advies van het ACP de Minister voor Medische Zorg om te onderhandelen over prijsreductie met fabrikant Janssen. Zo kwam Spravato® terecht in de 'sluis van dure geneesmiddelen'. Daarnaast zouden er afspraken gemaakt moeten worden over de mate van gebruik van Spravato® voor hardnekkige depressie tussen de fabrikant, het ministerie van VWS en de beroepsgroep. Verder zou er een *pay for proof*

afpraak gemaakt moeten worden waarbij eerst een kleine vergoeding van het middel aan de fabrikant gegeven wordt, maar bij bewezen effectiviteit een hogere vergoeding zal plaatsvinden. Op 1 september 2021 was dit onderhandelingsproces afgerond en werd Spravato® opgenomen in de Zorgverzekeringswet en zal Spravato® in ieder geval tot 31 december 2024 worden vergoed uit het basispakket (VWS, 2021).

2.3. Vergoedingen

Wanneer een geneesmiddel is geregistreerd door het EMA en/of CBG wordt dit middel niet automatisch vergoed. Vergoeding hangt af van de vraag of het geneesmiddel is opgenomen in de Zorgverzekeringswet (Zvw) of de Wet langdurige zorg (Wlz) en zo in het basispakket terecht komt. Dit wordt bepaald door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) op basis van het advies en de standpunten van het Zorginstituut Nederland (ZiN). Om hun standpunten te bepalen worden door het ZiN twee onafhankelijke commissies geraadpleegd: de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) en het Adviescommissie Pakket (ACP) (Zie Figuur 2). Een beoordeling wordt gedaan aan de hand van vier criteria die worden getoetst door de WAR en het ACP: effectiviteit, kosteneffectiviteit, noodzakelijkheid, en uitvoerbaarheid.

Het ZiN heeft andere criteria dan het EMA en CBG waar geneesmiddelen aan moeten voldoen voordat deze worden opgenomen in het basispakket. Het ZiN toetst of de nieuwe behandeling een klinisch relevant effect en een goede kosteneffectiviteit heeft t.o.v wat er al beschikbaar is voor de indicatie om opgenomen te worden in het basispakket en of er sprake is van noodzaak en uitvoerbaarheid. Het doel van het basispakket is maximale gezondheidswinst voor de gehele bevolking. Maximale gezondheidswinst houdt ook in dat er een maximaal bedrag geïnvesteerd wordt in de zorg gebaseerd op gewonnen levensjaren. Wanneer de kosten voor een behandeling ver boven het maximale bedrag uitstijgen, gaat het ten koste van andere zorg omdat er een beperkt bedrag gespendeerd kan worden aan de zorg.

2.4. Behandelingen met Spravato® in Nederland

Spravato® zit op dit moment (juni 2022) nog in de 'sluis van dure geneesmiddelen' en mag alleen intramuraal toegediend worden. Dit houdt in dat het geneesmiddel wordt

vergoed, maar niet bij de openbare apotheek te verkrijgen. Patiënten kunnen Spravato® enkel toegediend krijgen onder toezicht van een behandelaar. Dit is een resultaat van een samenwerking tussen het Ministerie van VWS, zorgverzekeraars, het ZiN, de Nederlandse GGZ, de Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie (NVvP) en de Depressie Vereniging die afspraken hebben gemaakt over de behandelingen met Spravato®. Alleen behandelcentra die twee jaar of langer ervaring hebben met behandelingen van hardnekkige depressie mogen deze behandelingen aanbieden. Daarbij moeten deze centra minimaal 10 patiënten per jaar behandelen en worden behandelresultaten en bijwerkingen gedurende de gehele behandeling gemonitord (zie Appendix A voor een volledig overzicht van de criteria). Door afspraken die zijn gemaakt tussen de fabrikant, zorgverzekeraars en het VWS is het mogelijk dat de behandeling wordt vergoed en dat dit niet ten koste gaat van andere zorg.

Tot nu toe zijn er enkel afspraken gemaakt tussen zorgverzekeraars en behandelcentra met degene die zich bij het compassionate use programma voor Spravato® hadden aangemeld.

2.5. Off-label gebruik van ketamine

Naast de goedgekeurde vorm vanuit CBG (zoals is gebeurd met Spravato®) bestaat er een andere manier om niet-geregistreerde geneesmiddelen voor te schrijven: off-label gebruik. Dit houdt in dat een bestaand/geregistreerd geneesmiddel wordt voorgeschreven op een andere manier of voor een andere indicatie dan waarvoor de autoriteiten, CBG en/of EMA, het geneesmiddel hebben goedgekeurd. Deze toepassing, dosering en/of patiëntengroep is dus niet vermeld in de officiële productregistratie en is niet gekoppeld aan een geneesmiddelenfabrikant die toestemming vraagt. Artikel 68 in de Geneesmiddelenwet van 1 juli 2007 vermeldt het volgende over off-label gebruik: 'Het buiten de door het College (CBG) geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en de apotheker noodzakelijk.' Verder staat in de wet dat patiënten geïnformeerd moeten worden over de inhoud van off-label behandelingen en het potentiële gevaar ervan. Volgens de wet zijn off-label behandelingen dus toegestaan mits de

behandelaar dit schriftelijk vastlegt met de patiënt en er afspraken zijn gemaakt tussen behandelaar en apotheker en zolang er protocollen en standaarden aanwezig zijn.

Behandelingen met ketamine waren tot voor kort enkel toegestaan als intraveneuze injectie voor anesthesie doeleinden. Het gebruik van ketamine voor een andere indicatie werd beschouwd als off-label gebruik. Sinds september 2021 is intranasale toediening van esketamine (Spravato®) geregistreerd voor de behandelingen van hardnekkige depressie. Elke andere indicatie of toedieningsvorm valt dus buiten de goedkeuring en registratie van het CBG en EMA. In Nederland worden ook off-label behandelingen met intraveneuze en orale esketamine aangeboden.

2.6. Registratie orale esketamine

In 2013 werden al off-label behandelingen met orale esketamine in drankvorm aangeboden in Nederland. Tabletten als orale toedieningsvorm is in de praktijk voordeliger dan orale toediening door middel van een drank; tabletten wegen minder, kunnen beter bewaard worden en zijn makkelijker te doseren. Maar enkel de ketamine injectievloeistof is generiek, omdat dit wordt gebruikt voor anesthesie doeleinden. De kristallen komen niet van een geregistreerd generiek product dus is het juridisch gezien niet toegestaan om tabletten met ketamine te maken. Tabletten maken van de vloeistof is mogelijk, maar dit is niet haalbaar. Om deze reden worden behandelingen met orale ketamine in drankvorm aangeboden in Nederland. Ook in Duitsland wordt gewerkt met een magistrale bereiding van esketamine drank. Vergoeding van de off-label behandeling met orale esketamine verloopt ook samen met zorgverzekeraars. Off-label behandeling, mensen hebben in feite een dagbehandeling en de ketamine die wordt gebruikt, wordt geleverd van de afdeling van UMCG. Het is makkelijker al te gebruiken en uit te leggen dat het is geprobeerd, effect heeft en dan vergoeding te krijgen. Als het effect heeft, gaat de behandeling door. Zolang patiënten wachten op toestemming van zorgverzekeraar heeft UMCG besloten dat zij esketamine mogen ophalen bij UMCG. Na toestemming wordt gezocht naar lokale apotheken in de buurt van de patiënt die orale esketamine mogen gebruiken thuis.

Een onderzoek naar de effectiviteit van orale esketamine als behandeling voor hardnekkige depressie wordt ook in Nederland uitgevoerd. Hierbij hebben 3 verschillende

instellingen samengewerkt en data verzameld. Dit onderzoek is afgerond en de resultaten worden verwacht in 2022. Ondertussen is een nieuw onderzoek gestart waarin orale esketamine wordt vergeleken met ECT bij mensen met een hardnekkige depressie (behandelstap 5). Voor dit onderzoek is een nieuw traject van Subsidieregeling Veelbelovende Zorg aangevraagd (Zorginstituut Nederland, 2020). Dit is een samenwerking van het ZIN en het ZonMw. ZonMw is een financieringsorganisatie voor innovatie en onderzoek in de gezondheidszorg die onder andere subsidiëring mogelijk maakt voor nieuwe geneesmiddelen. In opdracht van het VWS werken het ZIN en ZonMw samen om onderzoek naar effectieve en kosteneffectieve zorg te faciliteren om vervolgens een besluit te nemen over opname van het nieuwe middel in het basispakket. De uitkomst van het onderzoek zal worden gebruikt als bewijs van effectiviteit voor orale esketamine en bij voldoende effectiviteit zal een versneld proces van registratie als geneesmiddel van start gaan. Dit onderzoek is onlangs begonnen en de resultaten worden verwacht in 2026.

Registratie van andere toedieningsvormen en indicaties met ketamine door andere instanties dan Janssen is toegestaan want Janssen heeft geen patent op ketamine. Zowel ketamine als esketamine zijn in Nederland generieke geneesmiddelen; het patent voor ketamine is verlopen aangezien dit in 1962 al is gesynthetiseerd. Janssen heeft enkel patent op de toedieningsvorm van esketamine als intranasale neusspray (Basstanie et al., 2020). Deze intranasale neusspray is tot nu toe de enige vorm die geregistreerd is door het EMA/CBG en vooralsnog alleen voor de indicatie hardnekkige depressie (zie Appendix B).

2.7. Conclusie

Anno 2022 is er één vorm van ketaminebehandeling geregistreerd en wordt deze ene vorm vanuit het basispakket vergoed door de ziektekostenverzekeraars: intranasale neusspray met esketamine voor de behandeling van hardnekkige depressie (Spravato®). Door de hoge kosten en grote groep patiënten die hier mogelijk baat bij hebben is Spravato® nu nog opgenomen in de 'sluis voor dure geneesmiddelen' en mag het maar door een beperkt aantal instellingen en alleen klinisch worden ingezet bij de behandeling. Naast de behandelingen met Spravato® zijn er ook een aantal instellingen die off-label intraveneuze en orale ketamine aanbieden als behandeling voor hardnekkige depressie. Dit

zorgt voor veel verschillen in de Nederlandse GGZ ten aanzien van de behandeling met ketamine.

Hoofdstuk 3. Ketaminebehandelingen in Nederland

Er worden in Nederland in verschillende GGZ-instellingen behandelingen met ketamine aangeboden bij patiënten met een hardnekkige depressie. Nu Spravato® is geregistreerd als geneesmiddel zijn er nog 8 of 9 centra die behandelingen met Spravato® uitvoeren. Naast deze centra zijn er een aantal andere GGZ-instellingen die off-label behandelingen met ketamine aanbieden. PsyQ Parnassia Den Haag, Pro Persona Nijmegen en UMC Groningen behandelen met orale esketamine. Leiden UMC en Rijnstate Arnhem doen behandelingen met intraveneuze esketamine. Net als in de wetenschappelijke literatuur zijn er verschillen in hoe deze behandelingen met ketamine worden uitgevoerd. Hoe dit in Nederland gaat, wordt in dit hoofdstuk belicht. Hierbij wordt gekeken naar de verschillende aspecten van de behandeling, zoals patiëntinformatie, behandelingsprocedure, ketaminebehandeling en behandeltraject.

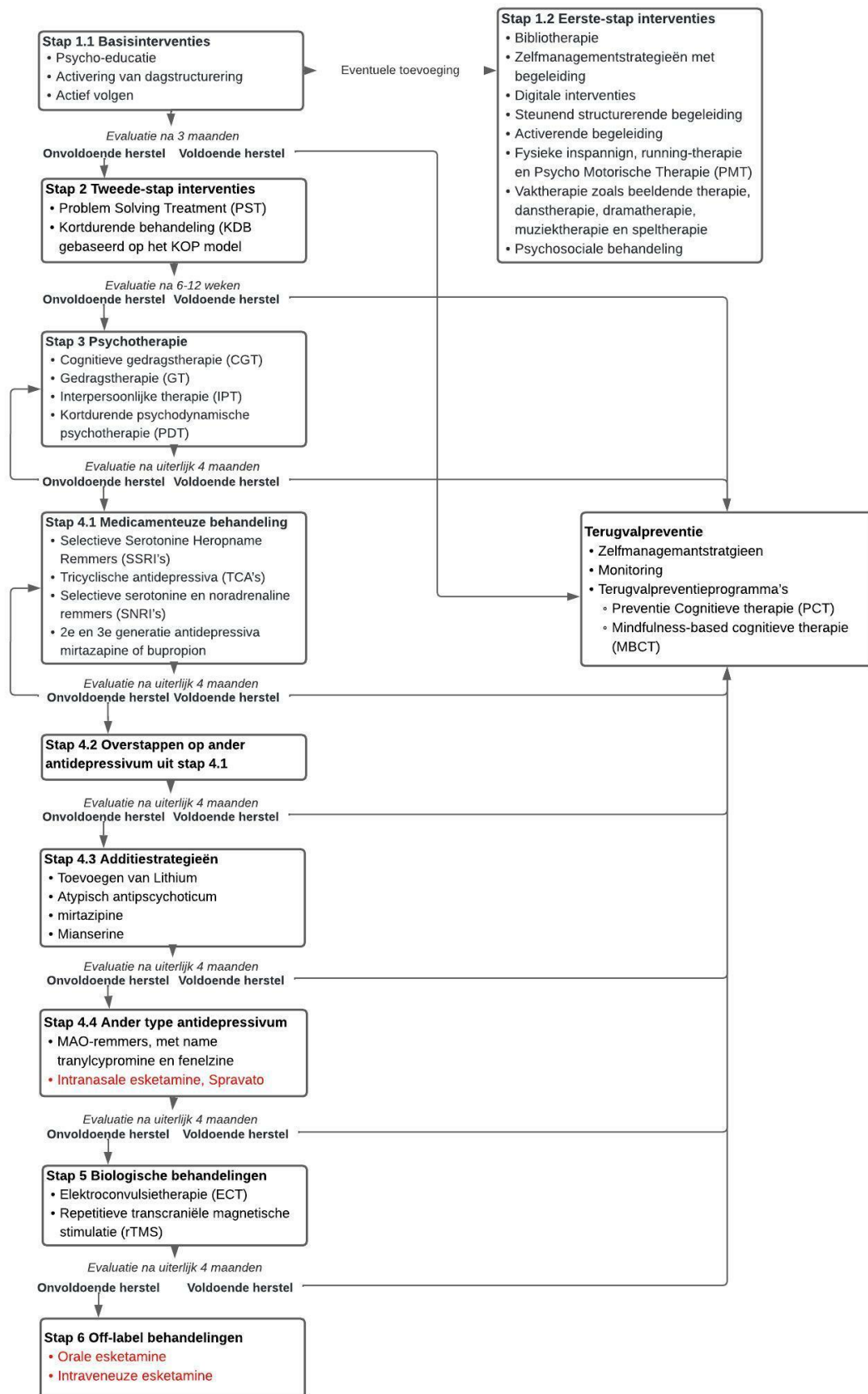
3.1. Patiënteninformatie

Alleen patiënten met een hardnekkige depressie komen in aanmerking voor een behandeling met ketamine. Zij komen bovendien alleen in aanmerking voor deze behandeling wanneer meerder behandelstappen zijn doorlopen die niet tot respons hebben geleid (zie Figuur 3). Het verschilt per praktijk welke behandelstappen al zijn doorlopen. In de praktijken die werken met Spravato® komen patiënten alleen in aanmerking als zij ten minste twee antidepressiva en een additie-strategie hebben geprobeerd (zie Figuur 3, behandelstap 4). Dit is opgesteld in de lijst van criteria door het NVvP (zie Appendix A). Bij LUMC, Pro Persona, PsyQ Parnassia en UMCG die off-label ketaminebehandelingen aanbieden is het gebruikelijk dat een behandeling met ketamine de allerlaatste behandelstap is (zie Figuur 3, behandelstap 6). Patiënten hebben dan zowel klassieke (SSRI's, TCA's en SNRI's) als atypische (MAO-remmers) antidepressiva en ECT geprobeerd. Bij Rijnstate Arnhem wordt een ketaminebehandeling als stap 5 behandeld en vaak voor een ECT behandeling uitgevoerd.

In bepaalde gevallen is de behandeling met ketamine - ondanks de aanwezigheid van een hardnekkige depressie, toch niet mogelijk. Naast depressie is dan bijvoorbeeld ook sprake van ernstige lichamelijke aandoeningen, zoals hartfalen, epilepsie of hoge bloeddruk.

Ook suicidaliteit, psychotische kenmerken of een persoonlijkheidsstoornis worden vaak gebruikt als contra-indicaties. Bij een stoornis in het gebruik van middelen is men vaak terughoudend met het aanbieden van een behandeling met ketamine. Bij zwangerschap wordt een behandeling met ketamine uitgesloten.

Figuur 3. Multidisciplinaire GGZ richtlijnen voor behandeling depressie in Nederland met ketamine behandelingen



De praktijken verschillen onderling nogal in de mate waarin men zich houdt aan de zojuist genoemde waarschuwingen en contra-indicaties. Wel is er overeenstemming over de somatische klachten als contra-indicatie. De contra-indicaties voor psychotische depressie, suïcidaliteit en misbruik van middelen worden bij veel praktijken per individu beoordeeld. Bij Rijnstate Arnhem en PsyQ Parnassia wordt ketamine ook ingezet bij individuen met een psychotische depressie of een comorbide verslaving als de nood erg hoog is, bijvoorbeeld als er sprake is van (ernstige/acute) suïcidaliteit aangezien ketamine mogelijk een snel en waarschijnlijk ook aanzienlijk effect heeft op acute suïcidaliteit.

3.2. Ketaminebehandeling

Zoals eerder vermeld wordt in Nederland het generieke geneesmiddel esketamine in alle praktijken gebruikt (zie Tabel 3). Hoe dit wordt ingezet verschilt tussen de praktijken en met name in de manier waarop de praktijken esketamine toedienen. Hiermee verschilt ook de dosering en duur van de ketaminebehandeling. De praktijken die dezelfde toedieningsvorm toepassen volgen wel hetzelfde protocol. De behandeling met intranasale esketamine dient volgens de richtlijn plaats te vinden in combinatie met een regulier antidepressivum. Deze (verplichte) combinatie met een regulier antidepressivum is bij de behandeling met intraveneuze en orale toediening niet verplicht, maar wordt wel toegepast vanwege de geringere effectiviteit van een behandeling met ketamine zonder combinatie met een antidepressivum. De combinatie van ketamine met psychotherapie gebeurt nauwelijks in Nederland. PsyQ Parnassia Den Haag en UMCG zijn begonnen met het aanbieden van psychotherapie tijdens de behandeling met ketamine.

Ook de frequentie van de herhaalde behandeling met ketamine verschilt per praktijk. De reden daarvoor is dat verschillende praktijken hun keuze baseren op eigen ervaringen met behandelingen of hebben gekeken naar procedures van andere behandelingen, zoals de toediening van intraveneuze ketamine als anestheticum. In de literatuur is ook geen eenduidig antwoord te vinden op de vraag hoe vaak een ketaminebehandeling uitgevoerd moet worden voor het bereiken van een langdurig antidepressief effect.

Tabel 3. Eigenschappen ketamine behandelingen: soort ketamine, toedieningswijze, dosering, duur, frequentie van behandelingen, combinatie met antidepressiva, combinatie met psychotherapie in verschillende GGZ-instellingen in Nederland

	Ketaminebehandeling				Combinatie met gelijktijdige behandeling	
	Toediening	Dosering	Duur sessie	Frequentie	Antidepressivum	Psychotherapie
Praktijk in Nederland						
Landelijk Consortium Ketamine Neusspray	Intranasaal	56-84 mg	2 uur	2x in de week voor 4 weken	Ja	Nee
LUMC	Intraveneus	0.5 mg/kg	40 minuten	6 behandelingen in 2 weken	Ja	Nee
Pro Persona Nijmegen	Oraal	0.5 mg/kg – max 3 mg/kg; ophogen met 0.25 of 0.5 mg/kg per sessie indien nodig	2-3 uur	2 behandelingen in 6 weken	Ja	Nee
PsyQ Parnassia Den Haag	Oraal	0.5 mg/kg – max 3 mg/kg; ophogen met 0.25 of 0.5 mg/kg per sessie indien nodig	2-3 uur	2x in de week voor minimaal 6 weken	Ja	Afhankelijk van patiënt
Rijnstate Arnhem	Intraveneus	0,25 mg/kg - 0,5 mg/kg	2-4 uur (lichaamsgewicht)	6 behandelingen in twee tot drie weken	Afhankelijk van patiënt	Nee
UMC Groningen	Oraal	0.5 mg/kg – max 3 mg/kg; ophogen met 0.25 of 0.5 mg/kg per sessie indien nodig	2-3 uur	2 behandelingen in de week voor 6 weken	Ja	Nee

3.3. Behandelprocedure

Behandelingen met ketamine zijn onderdeel van de hoogspecialistische GGZ. Het gaat hierbij om patiënten die naar specialistische centra worden doorverwezen door de huisarts of de generalistische GGZ wanneer zij met complexe, ernstige of langdurige aandoeningen te maken hebben. De instellingen die op dit moment behandelingen met ketamine aanbieden zijn gespecialiseerd in het behandelen van depressie. Dit geldt voor zowel geregistreerde behandelingen met ketamine als voor off-label behandelingen met ketamine. Er is daarbij vastgelegd of de behandeling wordt vergoed, hoe patiënten naar de praktijk kunnen worden verwezen, wie er bij de behandeling betrokken zijn en wat er voorafgaand aan en na afloop van de behandeling gebeurt (zie Tabel 4).

Zoals in hoofdstuk 2 werd besproken is intranasale esketamine de enige toedieningsvorm die in Nederland is geregistreerd. Orale en intraveneuze esketamine vallen dus onder off-label behandelingen. Toch worden alle behandelingen vergoed door de zorgverzekeraar. Bij Spravato® is dit volgens de afspraken opgesteld door het ZiN. Off-label behandelingen worden vergoed, zoals een gebruikelijke opname voor klinische depressie wordt vergoed, wanneer is voldaan aan de criteria die zijn opgesteld voor off-label behandelingen.

Ondanks de verschillen in vergoeding hanteren alle instellingen in de praktijk ongeveer dezelfde procedures. Patiënten worden vrijwel altijd doorverwezen door een huisarts of behandelend psycholoog/psychiater. Het behandelteam bestaat vaak uit een psychiater, een team van verpleegkundigen en eventueel een psycholoog. Voordat er van start wordt gegaan met de behandeling worden patiënten nogmaals gescreend door de psychiater en wordt een behandelplan opgesteld. Bij off-label behandelingen worden voor de behandeling extra afspraken gemaakt en wordt er informatie gegeven over de verstrekking van off-label behandelingen.

De duur van de behandeling varieert binnen de verschillende klinieken. Dit hangt af van de toedieningswijze van de esketamine en van de manier waarop de behandeling er verder uitziet. Na afloop van de behandeling wordt de toestand van de patiënt geëvalueerd en het effect van de behandeling vastgesteld. Het verschilt per praktijk wanneer deze

evaluatie plaatsvindt en wat de vervolgstappen zijn. Bij het UMCG is er een follow-up na 4 weken en bij Pro Persona zet men de behandeling voort gedurende nogmaals 6 weken om te zien of de effecten beklijven of zelfs nog verbeteren. Bij Rijnstate Arnhem en LUMC wordt gestopt na 6 behandelingen in 2 weken tijd en 6 weken na de laatste ketaminebehandeling wordt bekeken of de effecten van de behandeling standhouden. Indien nodig worden onderhoudsbehandelingen met esketamine aangeboden.

Tabel 4. Eigenschappen behandelprocedure: vergoeding, verwijzing, behandelteam, voorbehandeling, nabehandeling in verschillende GGZ-instellingen in Nederland

Praktijk in Nederland	Hoofd behandelaar	Behandelprocedure				
		Vergoeding	Verwijzing	Behandelteam	Voorbehandeling	Nabehandeling
Landelijk Consortium Ketamine Neusspray	Eric Ruhé & Jasper B. Zantvoort	Registratie Spravato®	Door GGZ-instellingen, of eigen patiënten	Psychiater, professionele zorgverlener	Intake met psychiater of behandeling effect zal hebben en gaat werken.	Afbouw naar 1x in de week of 1x in de 2 weken
LUMC	Martijn van Noorden	Off-label behandeling	Door huisartsen, GGZ-instellingen, zelfverwijzing	Psychiater en medisch specialist	Intake met psychiater over opname in psychiatrische kliniek voor observatieperiode bestaande uit lab- en vragenlijstonderzoek Ondertekenen van toestemmingsverklaring	Voorheen werd besloten een interval van 3 maanden te houden na behandeling. Sommige patiënten na 8 weken een terugval en krijgen enkel een losse gift.
ProPersona Nijmegen	Jan Spijker	Off-label behandeling	Door huisarts of huidige behandelaar	Psycholoog met eventuele hulp van consult-psychiater	Intake met diagnose d.m.v. klinisch interview aangevuld met vragenlijst over de ernst van depressie met accent op therapieresistente depressie	Bij effectieve behandeling kan dit nog 6 weken worden doorgezet
PsyQ Parnassia Den Haag	Jolien Veraart	Off-label behandeling	Door huisarts of huidige behandelaar	De verwijzer, arts, of medisch specialist, verpleegkundige, psychiater en psycholoog	Screening, informatie over behandeling, behandelovereenkomst van off-label behandeling met arts, verpleegkundige en psychiater.	Evaluatie na 6 weken. Bij gebrek aan bijwerkingen en/of verdere interesse na behandelingen: Onderhoudsbehandelingen na ontslag van de kliniek
Rijnstate Arnhem	Jeroen van Waarde	Off-label behandeling	Verwijzing van huisarts. Ziekenhuisopname na suïcidepoging of gevolg van depressieve klachten	Psychiater, technisch geneeskundige en verpleegkundige	Indicatiestelling en diagnose door psychiater. Procedure van off-label behandeling doorlopen met patiënt.	Stoppen met ketamine toediening met evaluatie van de behandeling Na 6-8 weken check up voor eventuele onderhoudsbehandeling voor 1 behandeling elke 3-6 weken
UMC Groningen	Jeanine Kamphuis	Off-label behandeling	Doorstroom van studie. Verwijzing van GGZ-instellingen, of expertisecentrum euthanasie	Team van psychiaters, psychologen en verpleegkundigen	Uitgebreide voorbereiding met screening, planning van behandeling, aanvragen van medicatie, tekenen van behandelovereenkomst	Follow-up meting na 4 weken. Evaluatie met patiënt en behandelaars over effectiviteit van behandeling en eventuele vervolgbehandeling n.a.v. ernst van depressieve klachten

3.4. Behandeltraject

Bij behandelingen met psychedelica lijken set en setting van groot belang. ‘Set’ staat voor de persoonlijkheid, de mentale gemoedstoestand en de verwachtingen ten aanzien van de behandeling van de patiënt. Bij ‘setting’ gaat het vooral om de omgeving (klinisch versus “huiskamerachtig”; met/zonder oogmasker, met/zonder muziek) en de context (met zonder voorbereidende en of integratieve psychotherapie) waarbinnen het middel wordt toegediend. Beide zijn van cruciaal belang om een behandeling goed te laten verlopen en de kans op negatieve ervaringen te minimaliseren. Het wordt daarom aangeraden om ketaminebehandelingen alleen door een geregistreerde professional met een medische achtergrond uit te laten voeren die zowel inzicht en ervaring heeft met de toediening van het geneesmiddel en rekening weet te houden met de belangrijkste onderdelen om de setting zo goed mogelijk te maken voor het geven van ketaminebehandelingen. Een recent artikel benoemt dat het belangrijk is om rekening te houden met een setting waarbij alles te allen tijde kan worden gemonitord. Denk hieraan cardiovasculaire, hemodynamische en respiratorische functies. Als er meerdere patiënten in een ruimte worden behandeld moet er voldoende personeel worden geregeld om iedereen te kunnen monitoren en te kunnen handelen wanneer nodig (McIntyre et al., 2021).

In Nederland gebeuren behandelingen daarom altijd in de praktijk van en wordt het middel altijd toegediend door de specialist. Hoe dit eruit ziet, verschilt per praktijk (zie tabel 5) blijkt dat de meeste ketaminebehandelingen worden uitgevoerd in een ziekenhuissetting, meestal op de afdeling psychiatrie van het desbetreffende ziekenhuis. In PsyQ Parnassia Den Haag worden patiënten intern opgenomen op de klinische afdeling voor minimaal zes weken en wordt de ketamine op de “eigen” kamer toegediend. Dit is anders dan de andere klinieken waar de patiënten langskomen op de (poli)kliniek voor een behandeling en dan weer naar huis gaan. Bijvoorbeeld bij Rijnstate Arnhem komt de patiënt op de psychiatrische afdeling van het ziekenhuis en wordt de ketamine toegediend in een aparte ruimte met gedempt licht. In alle praktijken is er de mogelijkheid voor de patiënt om hulp in te schakelen als dit nodig is.

In de verschillende praktijken worden patiënten op verschillende momenten voor de behandeling ingelicht over de effecten van ketamine om zodoende te zorgen voor een optimale 'set' van de patiënten. Het dissociatieve en bewustzijnsveranderende effect van ketamine kan de eerste keer of ook daarna overweldigend zijn voor patiënten. Daarom wordt ook na de behandeling de benodigde zorg gegeven. De voorbereiding en nazorg wordt verzorgd door een verpleegkundige, arts-assistent of medisch specialist.

3.5. Conclusie

In dit hoofdstuk is een beeld geschetst van de manier waarop ketaminebehandelingen in de verschillende praktijken in Nederland eruitzien. De meeste praktijken komen overeen in de behandelprocedure en de setting. Alle praktijken beschouwen ketamine als een specialistische behandeling, waarbij extra zorg is voor de patiënten. In het algemeen wordt een nauwkeurige screening voor het toelaten tot de behandeling gehanteerd. Ook wordt geprobeerd patiënten zo goed mogelijk voor te bereiden op de behandeling met ketamine en ook tijdens en na de behandeling wordt de nodige zorg geboden.

Praktijken verschillen met name in de manier waarop ketamine wordt toegediend, intranasaal versus oraal of intraveneus. Dit heeft voor een belangrijk deel te maken met de vergoeding. De intranasale ketamine wordt vergoed door zorgverzekeraars op basis van de registratie van Spravato® met een eigen protocol. Intraveneuze en orale toediening van esketamine zijn off-label behandelingen met hun eigen richtlijnen met name ten aanzien van de duur van de behandeling en de follow-up. In de toekomst zou het goed zijn om een algemene, geharmoniseerde benadering te hebben om als doel daarmee het meest optimale effect te realiseren voor patiënten met een hardnekkige depressie.

Tabel 5. Eigenschappen behandeltraject: Verantwoordelijken, setting, voorbereiding en nazorg in verschillende GGZ-instellingen in Nederland

Praktijk in Nederland	Behandeltraject			
	Verantwoordelijken	Setting	Vorbereiding	Nazorg
Landelijk Consortium Ketamine Neusspray	Eigen toediening onder toezicht van medisch specialist. Monitoring van bloeddruk, dissociatie en sedatie	Verschilt per instelling en hoeveel patiënten worden behandeld. Voornamelijk in ziekenhuis, of afgezonderd op aparte kamer of gezamenlijk in een zaal waarbij patiënt wordt afgeschermd	Patiënten worden voorbereid op de effecten en eventuele bijwerkingen.	Toezicht na de gift totdat patiënt weer stabiel genoeg is om de instelling te verlaten. De behandeling geëvalueerd o.b.v. vermindering van symptomen, functioneren, kwaliteit van leven en bijwerkingen
LUMC	Medisch specialist onder toezicht van psychiater	Psychiatrische kliniek LUMC	Uitleg over ketamine behandeling en ondertekenen van toestemmingsverklaring	De patiënt tijd geven om bij te komen en vervolgens laatste metingen af te nemen.
Propersona Nijmegen	Team van verpleegkundigen	Opname in psychiatrische afdeling	Afnemen van vragenlijsten en bespreken van beloop van behandelingen	Na 30 en 120 minuten worden metingen verricht, vragenlijsten ingevuld en beloop ketaminebehandeling besproken
PsyQ Parnassia Den Haag	Ketamine wordt door een arts, psychiater of verpleegkundig specialist voorgeschreven en door verpleegkundige toegediend die directe begeleiding biedt tijdens de behandeling	Opname in psychiatrische afdeling voor 6-8 weken. Naast ketaminebehandelingen ook dagprogramma met activiteiten om gedrag te stimuleren. Ook optie voor dagbehandeling 2 keer in de week	Belichten van korte termijn en lange termijn effecten en bijwerkingen. Voor de sessie verwachting over acute effecten en advies over inschakelen van hulpmiddelen	Consult van aanwezige verpleging direct na behandeling over proces. Daarna nogmaals bespreking met arts over dosering voor volgende keer. Wekelijkse evaluatie over acute effecten en korte termijn
Rijnstate Arnhem	Technisch geneeskundige (TG) geeft behandeling, doet metingen Verpleegkundige en psychiater zijn aanwezig	Psychiatrische afdeling van ziekenhuis. In aparte ruimte met gedempt licht, naasten mogen erbij zijn en alarmknopje in geval van nood of behoefte aan iets	Voorlichting en toelichting door psychiater, intensieve begeleiding door TG, check-up tijdens behandeling door Pt en metingen voor, tijdens en na door TG	Metingen na behandeling, Rustig de tijd geven om bij te komen, met eten en drinken. In geval van angst of andere problematiek extra zorg mits nodig
UMC Groningen	Psycholoog en team van verpleegkundigen	Opname in UMC Groningen	Terugblikken op de vorige toediening. Hoe is het afgelopen keer gegaan en wat betekent dat voor de sessie van vandaag.	Een begeleider komt kijken na 120 minuten wanneer ketamine begint uit te werken om na te gaan hoe de gift is verlopen en wat de patiënt heeft ervaren.

Hoofdstuk 4 Risico's van ketaminebehandelingen

Bij registratie en gebruik van een nieuw geneesmiddel zijn er altijd vragen over de risico's van het middel. Voor ketamine waren de farmacokinetische kenmerken, dosering, effecten, bijwerkingen en veiligheid al bekend door gebruik van ketamine als anestheticum. Het registratieproces van ketamine als antidepressivum verliep mede daardoor zeer voorspoedig. Dit brengt natuurlijk ook risico's met zich mee doordat er nog veel vragen onbeantwoord zijn over het gebruik van ketamine als behandeling voor depressie. In de volgende paragraaf worden de belangrijkste risico's beschreven.

4.1 Gebruik

Het gebruik van ketamine als anestheticum is jaren onderzocht en wordt voor decennia gebruikt voor deze doeleinden. Nu ketamine ook voor andere medische doeleinden wordt gebruikt, mist er onderzoek op verschillende domeinen. Voor wekelijks of dagelijks gebruik is geen medisch onderzoek verricht op lange termijn. Ketamine gebruik op lange termijn als recreatief middel is meer over bekend en brengt risico's met zich mee.

4.1.1. Schadelijkheid

Een van de grootste zorgen ten aanzien van behandelingen met ketamine is de schade op lange termijn. Bij herhaald en overmatig ketaminegebruik zijn veel schadelijke effecten gevonden, zoals cognitieve beperkingen met een grote impact op het geheugen (Morgan & Curran, 2006; Morgan et al., 2010) psychische stoornissen, krimpen van hersengebieden, blaasproblemen en maagzuur gerelateerde problemen (Strous et al., 2022; van Amsterdam & van den Brink, 2021). Deze effecten werden gevonden bij het gebruik van 0.7 tot 7.3 gram ketamine per dag gedurende zes jaar. Deze hoeveelheden zijn echter niet te vergelijken met de veel lagere doseringen en de veel kortere behandelingen binnen de therapeutische setting.

Desondanks moeten deze bevindingen serieus genomen worden, omdat er nog weinig bekend is over hoe lang een ketaminebehandeling moet worden voortgezet en in welke doseringen. Er is bovendien nog maar weinig onderzoek gedaan naar de langetermijneffecten en de veiligheid van het therapeutisch gebruik met ketamine. Eén

onderzoek heeft laten zien dat het cognitief functioneren op gelijk niveau blijft en dat er geen somatische complicaties worden gevonden een jaar na gebruik (Wais et al., 2020). De schaarste aan onderzoeken naar langetermijneffecten is een van de belangrijke redenen voor een nauwgezette monitoring over langere periodes.

4.1.2. Afhankelijkheid en thuisgebruik

Ketamine is een potentieel verslavend middel en kent aanzienlijke risico's als het wordt voorgeschreven voor thuisgebruik (met name wanneer het gebruik niet regelmatig wordt gecontroleerd). Er kunnen dan gemakkelijk hogere doseringen dan voorgeschreven gebruikt worden. Thuis-doseringen moeten niet hoger zijn dan de dosering die minimaal nodig is voor het klinisch effect. Bovendien is ook nog niet bekend of het meerdere keren innemen van ketamine zorgt voor een beter behandelresultaat.

Desondanks zijn er in de VS talloze klinieken die het middel uitgeven voor thuisgebruik. Voorbeelden hiervan zijn: Ketamine Therapy at Home, Virtual Ketamine Therapy, Online Ketamine Therapy, Ketamine Infusion Therapy. De belangrijkste risico's bij een dergelijke praktijk zonder begeleiding tijdens het gebruik van ketamine zijn te hoge doseringen, afhankelijkheid, en negatieve ervaringen. In een recent Amerikaans consensus statement wordt voorgesteld dat ketamine alleen mag worden ingenomen/toegediend onder medisch toezicht (Sanacora et al., 2017). Toediening van ketamine zou alleen door een geregistreerde professional met een medische achtergrond en een certificering in de cardiologie mogen worden uitgevoerd. Daarnaast is ook voldoende achtergrondkennis ten aanzien van de gedragsmatige uitkomsten van ketamine van groot belang. Patiënten kunnen immers dissociatieve of psychotomimetische effecten ervaren. Van belang is dat de therapeut begrijpt wat er kan gebeuren en ook wat er moet gebeuren in een noodsituatie.

In Nederland wordt bij het UMCG orale esketamine - in de onderhoudsfase van de behandeling - soms meegegeven voor ongesuperviseerd gebruik thuis. Bij deze off-label behandeling krijgen mensen een dagbehandeling om te onderzoeken of dit veilig en effectief is. Bij een positief effect van de orale gesuperviseerd gebruikte esketamine wordt overlegd of het meerwaarde heeft de orale esketamine ook voor te schrijven voor thuisgebruik. Het verschilt per patiënt voor hoe lange periode zij de orale esketamine krijgen voorgeschreven

voor thuisgebruik. Deze mensen worden gemonitord en wordt samen met de psychiater en behandelaren overlegd over de frequentie, dosering en tijdsduur van deze thuisbehandeling. De verschillen tussen patiënten zijn erg wisselend. Sommigen krijgen nog esketamine voorgeschreven voor langdurige periodes na de behandeling. Bij anderen wordt esketamine voorgeschreven zodra depressieve klachten weer beginnen op te komen.

4.1.3. Soort ketamine, toedieningsvorm en dosering

Door de registratie van esketamine voor anesthesie doeleinden is er nog maar weinig humaan onderzoek gedaan naar de verschillende enantiomeren, toedieningsvormen en bijbehorende doseringen van ketamine als antidepressivum. Er is maar één studie die racemische ketamine heeft vergeleken met esketamine en daarbij heeft gekeken naar de ernst van depressieve symptomen 24 uur na intraveneuze toediening (Correia-Melo et al., 2020). Bij beide enantiomeren trad een vergelijkbare vermindering van depressieve klachten op en er waren ook geen verschillen in bijwerkingen, zoals duizeligheid, verwarring en hoofdpijn. Uit dierexperimenteel onderzoek naar depressie bij muizen had arketamine echter een groter antidepressief effect dan esketamine (Chang et al., 2019; Zhang & Hashimoto, 2016). Wat betreft dosering en toedieningsvorm geldt er nu een veel gebruikte toediening van 0.5 mg/kg esketamine voor een intraveneuze behandeling. Een studie vergeleek een toediening van 0,2 mg/kg met 0,4 mg/kg esketamine en kwam tot de conclusie dat de lagere dosis minder bijwerkingen gaf met hetzelfde antidepressieve effect (Singh et al., 2016). Toch wordt bij intraveneuze toediening standaard 0.5 mg/kg esketamine gebruikt. Voor de andere toedieningsvormen, intranasaal en oraal, is geen onderzoek gedaan naar het effect van verschillende enantiomeren en doseringen. Om mensen met een hardnekkige depressie behandeling met ketamine aan te bieden is verder onderzoek naar de meest optimale behandeling essentieel.

4.2. Registratie

Naast de risico's die het middel ketamine zelf met zich meebrengt zijn er ook risico's verbonden aan een (te) snelle registratie van nieuwe geneesmiddelen. Er worden veel vragen gesteld ten aanzien van de wetenschappelijke kwaliteit van de onderzoeken met ketamine.

Ook de registratie van Spravato® en de effectiviteit van de onderzoeken waarop het is gebaseerd wordt in twijfel getrokken. Gebrek aan reproduceerbaarheid en validiteit in de wetenschappelijke literatuur kan leiden tot voorbarige conclusies en onverantwoordelijke toepassing van ketamine als behandeling.

4.2.1. Wetenschappelijke validiteit

Om een nieuwe behandeling te kunnen presenteren als bewezen effectief moet het wetenschappelijke onderzoek van voldoende kwaliteit zijn. In gerandomiseerde klinische trials is het effect van esketamine vergeleken dat van een placebo. Echter, doordat ketamine duidelijk merkbare psychoactieve effecten heeft, die de meeste patiënten bewust ervaren, is deze conditie moeilijk te blinderen (van Os et al., 2020). Een effectief placebogecontroleerd effect vindt plaats wanneer het placebo vergelijkbare bewustzijnsveranderende effecten heeft als ketamine. Zodra hier niet voor is gecontroleerd is het mogelijk dat in de experimentele groep (esketamine) een positief verwachtingseffect optreedt terwijl in de placebogroep het 'nocebo' (teleurstelling) effect optreedt. Beide effecten kunnen leiden tot een overschatting van het gunstige effect van esketamine ten opzichte van de placebo (Collorca & Miller, 2011).

Niet enkel deelnemers aan een onderzoek worden beïnvloed door hun verwachtingen ten aanzien van een middel of onderzoek (McCambridge et al., 2014). Een ander risico voor de wetenschappelijke validiteit is bias bij onderzoekers. Onderzoekers die geloven in de effectiviteit van een nieuw middel en/of beïnvloed worden door onderzoeksbelangen, zoals prestige en sponsors hebben een verhoogde kans voor onderzoekersbias (Smith, 1989). Zo kunnen te optimistische conclusies getrokken worden op basis van een vertekend beeld van de resultaten.

4.2.2 Registratieproces Spravato® in de VS

Op basis van slechts enkele studies uit 2001 heeft fabrikant Janssen in 2012 een aanvraag voor registratie van Spravato® ingediend bij de Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA). De FDA hanteert twee verschillende beoordelingsprocessen om de registratie van nieuwe geneesmiddelen sneller te laten verlopen: de Breakthrough Therapy Designation (BTD) en het Fast Track (FT) proces. BTD is een proces dat zorgt voor een

snellere invoer en beoordeling van een nieuw medicijn. De preliminaire bevindingen uit klinische studies moeten aantonen dat dit nieuwe medicijn een duidelijke verbetering is ten opzichte van de al bestaande medicijnen voor de indicatie. Wanneer er een goedkeuring is gegeven voor de BTD komt het nieuwe medicijn in aanmerking voor de Fast Track. Fast Track is een proces zodat er sneller van start kan worden gegaan met inzetten van geneesmiddelen voor daadwerkelijke behandeling.

De toekenning van de BTD voor ketamine kwam in 2013 en was gebaseerd op het eerder besproken eerste onderzoek met ketamine (Berman et al., 2000). Hierna zijn er meerdere RCT's uitgevoerd om de effectiviteit van esketamine te bewijzen. Janssen heeft op basis van 7 RCT's met 147 patiënten bepaald dat er overweldigend bewijs was dat de esketamine neusspray beter werkte dan de al aangeboden placebo. Tijdens de klinische trial van vier weken kregen TRD patiënten twee keer per week week Spravato® toegediend. Echter, moeten deze resultaten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd. De sample groep die is onderzocht is relatief klein, de neusspray is niet onderzocht in grote klinische groepen en ook niet hoe de effecten aanhouden op de lange termijn en de bijbehorende veiligheidsaspecten (Sanacora et al., 2017). Bovendien werden ook de bijwerkingen niet goed vermeld, waarbij er zelfs in drie gevallen suicide heeft plaatsgevonden in de intranasale esketamine groep in tegenstelling tot geen in de placebogroep. Deze gebeurtenissen werden niet aan de behandeling gekoppeld. Critici zeggen juist dat dit een gevolg kan zijn van heftige ontwenningverschijnselen (Krauss, 2018).

In 2016 kwam de Fast Track goedkeuring de voor de intranasale neusspray, Spravato®. In 2019 volgde registratie van Spravato® voor de indicatie hardnekkige depressie. De meeste onderzoeken werden gesponsord door Janssen of onderzoekers die werkzaam waren bij Janssen waardoor kans op onderzoekersbias wordt versterkt door commerciële belangen (van Os & Groot, 2020).

Hoe Purdue Pharma te werk is gegaan bij de registratie van Oxycontin® vertoont treffende overeenkomsten met de procedure die door Janssen werd gevolgd voor Spravato®. In het geval van Oxycontin® was de FDA akkoord gegaan met een versnelde registratie van het middel na grote overtuigingskracht en financiële druk vanuit het farmaceutische bedrijf. Ondanks de risico's en bijwerkingen werd de opioïde pijnstillers

goedgekeurd en dit bleek later desastreuze gevolgen te hebben. Soortgelijke consequenties moeten koste wat het kost voorkomen worden bij Spravato®. Ook bij de registratie van andere toedieningsvormen van ketamine en andere indicaties dan hardnekkige depressie moet met geduld en met de nodige voorzorgen gewerkt worden, omdat zoals eerder benoemd nog weinig bekend is over de lange termijn effecten en de afhankelijkheid die kan ontstaan.

4.3. Regulering

Er zijn ook risico's verbonden aan een slechte regulering van de behandelprocedures. Door de snelle registratie van Spravato® in de Verenigde Staten (VS) en in Europa is een dergelijke regulering nauwelijks tot stand gekomen. Afspraken over de behandeling en op welke manier dit wordt aangeboden verschillend per land. De gevolgen van een nalatige regulering waarbij praktijken en behandelaren zelf mogen bepalen zal ten koste gaan van de mensen die met hun klachten en problemen op zoek zijn naar behandelingen.

4.3.2. Behandelprotocol privé-praktijken

Na registratie van Spravato® in de VS zijn er aldaar talloze klinieken de grond uit geschoten waar Spravato® en andere toedieningsvormen van (es)ketamine worden ingezet bij verschillende indicaties, zoals depressie, angststoornissen en rouwverwerking. Inmiddels zijn er in de VS meer dan 300 praktijken die ketamine voorschrijven. Er zijn grote verschillen in ervaring en expertise van de therapeuten die momenteel ketaminebehandelingen geven in de VS. Naast de praktijken die ketaminebehandelingen voor thuisgebruik aanbieden in de VS biedt een klein aantal praktijken ketaminebehandelingen aan onder begeleiding van een medische professional. Deze behandelvorm heet Ketamine Assisted Psychotherapy (KAT). Deze vorm van behandeling wordt gegeven in drie tot zes sessies en duurt een aantal weken tot een maand. De ketamine sessies zijn 'on-demand', wat inhoudt dat de patiënt zelf mag bepalen hoeveel sessies ze willen en wanneer. Er wordt hier gebruik gemaakt van zowel intraveneuze, -intranasale als orale esketamine. De behandeling verschilt dus per individu en dataverzameling zoals langetermijneffecten en monitoring van

afhankelijkheid wordt niet gedaan. Protocollen of richtlijnen die therapeuten zouden moeten volgen is essentieel voor een veilige implementatie van ketamine.

4.3.2. Commercialisering

Commercialisering is een ander risico van een afwezige regulering op het aanbieden van behandelingen met ketamine. In de VS kosten ketamine sessies 400 tot 800 dollar per infuus in privéklinieken (Smith-Apeldoorn et al., 2019). Ook in het Verenigd Koninkrijk (VK) maken gezondheidsprofessionals zich zorgen over het groeiende aantal ketamine klinieken waar ketamine voor hoge bedragen per sessie wordt aangeboden zonder goede begeleiding (Marsch & Devlin, 2021). De zes commerciële klinieken die er inmiddels in de VK zijn vragen bedragen tot 6000 pond per begeleide sessie (Marsch & Devlin, 2021). Een bijkomend risico is het concept 'doctor shopping', waarbij patiënten de ene dag bij de eerste kliniek ketamine krijgen voorgeschreven en de volgende dag doorgaan naar de volgende kliniek, zonder dat er een goede monitoring wordt bijgehouden wie welke behandeling krijgt en waarom.

Van de vele praktijken in de VS die behandeling aanbieden met ketamine zijn er vele die het met commercieel doel doen, weinig toezicht hebben en niet goed nadenken over de risico's op de lange termijn (Sanacora et al., 2017). In de VS zijn er grote ketens, zoals 'Best Ketamine Clinics®' en 'Better U Care®', die momenteel in elke staat een of meerdere klinieken hebben. Hier bieden ze behandelingen aan zonder begeleiding en, in sommige gevallen, thuisgebruik van ketamine zoals eerder benoemd. De websites flaneren met teksten zoals 'Get healed fast' en 'Your healing begins here'. Er is slim gebruik gemaakt van iconen en teksten die inspelen op het verminderen van je psychologische klachten. Sommige bedrijven gaan zelfs zo ver dat ze met gigantische billboards reclame maken waarop ketaminebehandelingen worden gemarket als een 'cure-all'.

In Nederland is de commercialisering nog niet zover. Behandelingen zijn voor de patiënt niet extreem duur en er zijn nog maar enkele praktijken die behandelingen met ketamine aanbieden. De media en de wetenschappelijke literatuur spelen een belangrijke rol in de huidige beeldvorming. Misleidende krantenkoppen kunnen leiden tot een vertekend beeld over de effectiviteit van ketaminebehandelingen en ook de de wetenschappelijke literatuur is soms te voorbarig met conclusies trekken die vervolgens worden opgepikt door

de media. In veel gevallen zijn behandelingen met ketamine zeer effectief, maar dat is zeker niet in alle situaties en individuen het geval.

4.4. Conclusie

Ketamine is een bijzonder geneesmiddel in de GGZ en zou door onverantwoordelijke en onzorgvuldige inzet kunnen leiden tot ernstige risico's. Bij het voorschrijven voor thuisgebruik of het overmatig toedienen bestaat er een risico om afhankelijkheid te ontwikkelen. De behandeling zelf is echter ook niet zonder risico's. Het toedienen van ketamine vereist training en aanwezige zorg om in te grijpen als dat nodig is. Overigens zijn er nog veel onzekerheden over ketamine als antidepressivum. Niet alleen is er nog onvoldoende bekend over de langetermijneffecten, dat geldt ook voor de optimale dosering, de beste toedieningsvorm, de soort ketamine en het werkingsmechanisme van ketamine. De onderzoeken die worden gedaan moeten betrouwbaar en valide zijn. Om de verwachtingen van zowel onderzoekers en patiënten in toom te houden moeten geen voorbarige conclusies worden getrokken en op een zorgvuldige manier ketaminebehandelingen geïmplementeerd en gereguleerd worden.

Hoofdstuk 5. Hoe nu verder?

Er zijn nog veel onbeantwoorde vragen ten aanzien van ketaminebehandelingen in de GGZ. Uit interviews met experts die ketamine toedienen of voorschrijven kwamen verschillende thema's naar voren over het vooruitzicht van ketamine in de GGZ. Een terugkerend thema in alle interviews was de behoefte om onderzoek door te zetten. Dit is onderverdeeld in verschillende thema's en oplossingen. Naast deze vragen is er ook veel verscheidenheid in de uitvoeringen en dit vraagt om oplossingen die de huidige situatie verbeteren.

5.1 Onderzoeksvragen

Een van de thema's die uit de interviews naar voren kwam was de vraag waar ketamine zou moeten staan in het hiërarchische behandelmodel in de multidisciplinaire richtlijnen voor de behandeling van depressie. Het recent gestarte onderzoek waarin het effect van orale esketamine wordt vergeleken met dat van ECT zou hier meer zicht op kunnen geven. Studies die de effectiviteit van reguliere antidepressiva met die van ketamine vergelijken zijn tot dusver niet gedaan.

Een ander thema is de vraag over de beste toedieningsvorm. Verschillende experts hebben echter gemeld dat dit niet de belangrijkste vraag is, maar dat het vooral gaat om de vraag hoe ketaminebehandelingen het beste kunnen worden geïmplementeerd binnen de depressiezorg in Nederland. Onafhankelijk van de toedieningsvorm gaat het erom dat een manier wordt gevonden die overal kan worden uitgevoerd zodat patiënten toegang kunnen krijgen tot deze behandeling. Het is mogelijk dat de drie verschillende toedieningsvormen, intranasaal, oraal en intraveneus naast elkaar bestaan. Naast toedieningsvorm werd ook benadrukt dat er meer onderzoek moet worden gedaan om erachter te komen welke soort ketamine in welke dosering het meest effectief is voor de behandelingen van depressie met ketamine.

Een derde frequent terugkerend thema was het precieze werkingsmechanisme van ketamine en hoe hiermee wordt omgegaan tijdens de behandeling. Hierbij kwamen verschillende standpunten naar voren. Het werkingsmechanisme kan op verschillende niveaus bekeken worden. Ten eerste het cellulair niveau waarin nieuwe verbindingen tussen hersencellen lijken te ontstaan door de werking van ketamine. Ten tweede dat door de

werking van ketamine het activiteitsniveau van de hersenen wordt vergroot, waardoor er meer hersengebieden in contact komen te staan met elkaar. Als laatste werd het psychologisch niveau benoemd waarin patiënten na behandelingen met ketamine meer ruimte hebben voor andere perspectieven, meer open staan voor hun emoties en hierdoor meer baat hebben bij een aanvullende psychotherapeutische behandeling.

Bij de meerderheid van de ketaminebehandelingen is echter geen sprake van een gecombineerde behandeling van ketamine plus psychotherapie. Het verschilt per patiënt wat het antidepressief effect teweeg lijkt te brengen. Uit interviews met behandelaren komt naar voren dat sommige patiënten traumatische herinneringen uiten en er hierdoor beter kunnen helen door het verwerken van die trauma's. Door deze herbeleving van een emotionele ervaring kan het de repetitieve rigide gedachtestroom doorbreken en geeft het de patiënten een 'window of opportunity' om in de dagen na behandeling weer structuur aan te brengen en goede gewoontes en gedragingen te implementeren. Een van de experts gaf de uitleg dat ketamine niet beschouwd zou moeten worden als een vakantie om even weg te zijn van je problemen, maar als een kans om aan het werk te gaan met je depressie en de ruimte te hebben om daarvan los te komen. Dit vergt inzet, motivatie en lef van de patiënt.

Het thema waar de meeste onduidelijkheid over bestaat is de duur van het antidepressieve effect van de behandeling met ketamine en het aantal en de frequentie waarmee achtereenvolgende behandelingen moeten worden aangeboden. Ook bij behandelingen met ketamine heeft een groot gedeelte van de patiënten die wel reageren op de behandeling last van een terugval. Experts adviseren om verwachtingen te temperen rondom de uitkomsten van ketaminebehandelingen zowel bij patiënten en behandelaren. Het toevoegen van psychologische behandelingen zou een belangrijke toevoeging kunnen zijn om de gunstige effecten te behouden, maar overtuigend bewijs daarvoor is er nog niet. Op dit moment wordt ketamine veelal ingezet als een losstaande farmacologische ingreep. Het is bekend dat de combinatie van een psychologische en farmacologische interventie een effectieve behandeling is om depressieve klachten te verminderen (Cuijpers et al., 2014; Karyotaki et al., 2016). Het toevoegen van Cognitieve Gedragstherapie (CGT) bij antidepressiva leidt in meer gevallen tot remissie dan bij individuele therapieën. Er is echter weinig onderzoek verricht naar de effectiviteit van ketamine in combinatie met

psychotherapie, terwijl er wel indicaties zijn dat een toevoeging van CGT de antidepressieve werking van ketamine zou kunnen verlengen (Wilkinson et al., 2017, 2021).

Tot slot benadrukken experts het belang van een selectieve indicatiestelling; voor welke patiënten is deze behandeling geschikt en voor wie kunnen beter eerst andere behandelingen worden ingezet. Ketamine werd vijf tot tien jaar geleden gezien als de nieuwe oplossing waarbij aan zoveel mogelijk patiënten deze behandeling moest worden aangeboden als het geneesmiddel voor hun problematiek. Dit bracht veel teweeg waardoor patiënten al behandeld werden met ketamine zonder screening en zonder een nauwkeurig gestelde diagnose. Daarom moeten we waakzaam zijn in dat er niet te veel nadruk wordt gelegd op de effectiviteit van behandeling met ketamine.. Het werkt voor sommige mensen voor een korte duur, maar voor enkele gevallen ook langdurig, daar is echter nog geen consensus over. Experts geven aan dat patiënten per se behandeld willen worden met ketamine als behandeling voor depressie, zelfs wanneer ze nog geen enkele andere behandeling geprobeerd hebben De patiënten bepalen in dit geval zelf wat zij willen als behandeling in plaats van de behandelaar. Om deze reden benadrukken experts voorzichtigheid over de beeldvorming die psychiaters en behandelaren creëren over behandelingen met ketamine.

5.2. Vooruitzicht

Experts delen hun zorgen over de huidige situatie omtrent ketaminebehandelingen. Ze vrezen dat onderzoek naar de effectiviteit van ketamine stopt nu Spravato® op de markt is als geregistreerd geneesmiddel. Spravato® zou potentieel veel mensen kunnen helpen, maar door de beperkte mogelijkheid voor vergoeding en toediening kunnen er momenteel nog maar weinig patiënten geholpen worden. Sinds 1 september 2021 wordt het voor een de patiëntengroep met moeilijk behandelbare depressie vergoedt. Daardoor bepalen de zorgverzekeraars welke centra dit mogen aanbieden en welke niet, waardoor het nog niet landelijk vergoed is. Hoge kosten van ketaminebehandelingen heeft invloed op hoeveel geld er te besteden is voor het aanbieden van andere nieuwe behandelingen. Vanwege algemeen oplopende zorgkosten is het belangrijk kritisch te blijven over het kostenplaatje van

behandelingen met ketamine. Experts adviseren daarom off-label alternatieven met een algemeen lagere zorgkosten te blijven onderzoeken.

Daarnaast geven experts aan dat het belangrijk is zorgverleners in de psychiatrie goed te informeren over wat ketaminebehandelingen inhouden en hoe je deze op een verantwoorde wijze kunt aanbieden. Kwaliteitscriteria en training van deze zorgverleners is essentieel, omdat behandelingen met ketamine een gedetailleerde en zorgvuldige aanpak vereisen in vergelijking met reguliere behandelingen. Experts zijn het er over eens dat behandelingen met ketamine, zolang er nog zo weinig over bekend is, alleen als specialistische behandeling kan worden aangeboden. Zolang we nog niet zeker zijn over een ideale behandeling, ideale setting, dosering en alle andere onduidelijkheden, is het uitbreiden en verspreidingen van ketaminebehandelingen een risico. Zodra deze vragen zijn beantwoord en deze van een zorgvuldige procedure zijn voorzien kan er een formeel behandelprotocol worden geschreven. Vanaf dat moment is de volgende stap het aantal behandeling met ketamine uit te breiden in verschillende praktijken.

Uit de interviews blijkt verder dat experts zo min mogelijk vertraging willen oplopen in het aanbieden van ketaminebehandelingen. Het is van belang dat daarbij landelijk data wordt verzameld met alle verschillende instellingen over de toedieningsvormen, de uitkomsten, bijwerkingen en langetermijneffecten. Vervolgens moet er op basis van zorgvuldige monitoring en dataverzameling plannen gemaakt worden voor een beleid in de toekomst.

Bovendien geven experts aan dat voornamelijk het proces zoals het nu gaat, namelijk dat de zorgverzekeraars bepalen bij welke criteria de behandeling ingekocht kan worden, voor vertraging zorgt. Dit leidt namelijk tot een selectie van centra waardoor er geen landelijke dekking geboden kan worden en patiënten nu weinig tot geen toegang hebben tot het product. De patiënten die wel toegang krijgen moeten het hele land doorkruisen om de behandeling te kunnen ontvangen met het risico op een wachtlijst te komen staan die soms langer dan een half jaar kan zijn.

Ook de patiëntenverenigingen kunnen een belangrijke rol gaan spelen vinden experts, bijvoorbeeld bij het verzorgen van informatie over een behandeling met ketamine. Daarnaast moeten ook huisartsen en andere behandelaren meer worden betrokken zodat

zij weten waar ze terecht voor advies, consultatie of second-opinions, en de meest accurate informatie kunnen verstrekken over deze behandeling aan hun patiënten. Ook andere instanties, zoals de Nederlandse Zorgautoriteit (Nza), moeten hun verantwoordelijkheid nemen bij de zorg van deze patiënten. De populariteit van deze behandelingen zal enkel toenemen waardoor interesse bij patiënten zal stijgen. Beeldvorming speelt daarmee een belangrijke rol in de attitude en verwachtingen van patiënten over behandelingen met ketamine. Er moet worden voorkomen dat ketamine als een wondermiddel wordt gezien die mensen van al hun problemen zal genezen; een eerste essentiële stap daarin is duidelijke communicatie over de beperkingen en risico's van deze behandeling.

5.3. Conclusie

Al met al, zijn de experts die wij hebben gesproken enthousiast over deze nieuwe ontwikkeling in het behandeltraject voor depressie. Al jaren zijn er geen wezenlijk nieuwe en effectieve behandelingen voor depressie en ketamine vormt daarop een belangrijke uitzondering. Het aantal patiënten met een hardnekkige depressie is groot en juist voor deze groep, die al veel verschillende behandelingen geprobeerd hebben, biedt deze innovatieve behandeling hoop. Ondanks de grote hoeveelheid klinische studies bevinden ketaminebehandelingen zich echter nog in een vroeg stadium en moeten verschillende zaken onderzocht en gestroomlijnd worden voor deze behandelingen een volwaardige plaats binnen de psychiatrie zullen krijgen. Instanties moeten elkaar blijven motiveren om verder te blijven kijken en behandelingen verder te ontwikkelen zodat met deze innovatieve behandeling zoveel mogelijk patiënten zo goed mogelijk kunnen worden geholpen.

Referenties

- An, D., Wei, C., Wang, J., & Wu, A. (2021). Intranasal ketamine for depression in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Frontiers in psychology*, 12, 648691. depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychological medicine*, 46(7), 1459-1472.
- Andrade, C. (2017). Ketamine for depression, 3: does chirality matter? *The Journal of clinical psychiatry*, 78(6), 10104.
- Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate Jr, C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 278, 542-555.
- Basstanie, E.D.G., Bentz, J., Embrechts, R.C.A. & Niemeijer, N.C., (2020) Pharmaceutical composition of S-Ketamine Hydrochloride. *European Patent No.19193900.8*). European Patent Office
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S., & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological psychiatry*, 47(4), 351-354.
- Brown, S., Rittenbach, K., Cheung, S., McKean, G., MacMaster, F. P., & Clement, F. (2019). Current and common definitions of treatment-resistant depression: findings from a systematic review and qualitative interviews. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 64(6), 380-387.
- CBG-MED. COmpassionate use programma. (2022). Geraadpleegd op: <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-compassionate-use-programma>
- Chang, L., Zhang, K., Pu, Y., Qu, Y., Wang, S. M., Xiong, Z., ... & Hashimoto, K. (2019). Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R, S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacology biochemistry and Behavior*, 181, 53-59.
- Clements, J. A., Nimmo, W. S., & Grant, I. S. (1982). Bioavailability, pharmacokinetics, and analgesic activity of ketamine in humans. *Journal of pharmaceutical sciences*, 71(5), 539-542.
- Colloca, L., & Miller, F. G. (2011). The nocebo effect and its relevance for clinical practice. *Psychosomatic medicine*, 73(7), 598.
- Correia-Melo, F. S., Leal, G. C., Vieira, F., Jesus-Nunes, A. P., Mello, R. P., Magnavita, G., ... & Quarantini, L. C. (2020). Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: a randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of affective disorders*, 264, 527-534.

- Cuijpers, P., Sijbrandij, M., Koole, S. L., Andersson, G., Beekman, A. T., & Reynolds III, C. F. (2014). Adding psychotherapy to antidepressant medication in depression and anxiety disorders: a meta-analysis. *Focus*, 12(3), 347-358.
- EMCDDA. Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs [Internet]. Luxemburg: Office for Official Publications of the European Communities; 2002 [cited 2019 Jun 10].
Geraadpleegd op: [http:// www.emcdda.org](http://www.emcdda.org)
- Farre, M., & Camí, J. (1991). Pharmacokinetic considerations in abuse liability evaluation. *British journal of addiction*, 86(12), 1601-1606.
- Fontana, A. E., & Loschi, J. A. (1974). Antidepressive therapy with C1 581. *Acta Psiquiatrica y Psicologica de America Latina*, 20(1), 32-39.
- Frohlich, J., & Van Horn, J. D. (2014). Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *Journal of psychopharmacology*, 28(4), 287-302.
- Gálvez, V., Li, A., Huggins, C., Glue, P., Martin, D., Somogyi, A. A., ... & Loo, C. K. (2018). Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depression—the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 32(4), 397-407.
- Graaf R de, Have M ten, Dorsselaer S van. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos-instituut, 2010.
- Graaf R de, Have M ten, Dorsselaer S van. De psychische gezondheid van de Nederlandse bevolking. NEMESIS-2: Opzet en eerste resultaten. Utrecht: Trimbos-instituut, 2010.
- Griens, A.M.G.F., Janssen, J.M., Kroon, J.D.L., Lukaart, J.S., Van der Vaart, R.J. Data en feiten 2017. Het jaar 2016 in cijfers. Den Haag: Stichting Farmaceutische Kengetallen, 2017.
- Han, Y., Chen, J., Zou, D., Zheng, P., Li, Q., Wang, H., ... & Xie, P. (2016). Efficacy of ketamine in the rapid treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 2859.
- Jones, J. L., Mateus, C. F., Malcolm, R. J., Brady, K. T., & Back, S. E. (2018). Efficacy of ketamine in the treatment of substance use disorders: a systematic review. *Frontiers in psychiatry*, 9, 277.
- Karyotaki, E., Smit, Y., Henningsen, K. H., Huibers, M. J. H., Robays, J., De Beurs, D., & Cuijpers, P. (2016). Combining pharmacotherapy and psychotherapy or monotherapy for major depression? A meta-analysis on the long-term effects. *Journal of Affective Disorders*, 194, 144-152.

- Kishimoto, T., Chawla, J. M., Hagi, K., Zarate, C. A., Kane, J. M., Bauer, M., & Correll, C. (2016). 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. *Psychological medicine*, 46(7), 1459-1472.
- Kohtala, S. (2021). Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports*, 73(2), 323-345.
- Krauss, A. (2018). Why all randomised controlled trials produce biased results. *Annals of medicine*, 50(4), 312-322.
- Kryst, J., Kawalec, P., Mitoraj, A. M., Pilc, A., Lasoń, W., & Brzostek, T. (2020). Efficacy of single and repeated administration of ketamine in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacological Reports*, 72(3), 543-562.
- Kurdi, M. S., Theerth, K. A., & Deva, R. S. (2014). Ketamine: Current applications in anesthesia, pain, and critical care. *Anesthesia, essays and researches*, 8(3), 283–290. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.143110>
- Marcantoni, W. S., Akoumba, B. S., Wassef, M., Mayrand, J., Lai, H., Richard-Devantoy, S., & Beauchamp, S. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intravenous ketamine infusion for treatment resistant depression: January 2009–January 2019. *Journal of Affective Disorders*, 277, 831-841.
- Marsch, S. & Devlin, H., 2021. Warning of ‘wild west’ in depression treatment as UK clinics offer ketamine | Drugs | The Guardian. Geraadpleegd op 12 juli 2022, van <https://www.theguardian.com/science/2021/nov/12/growing-number-of-uk-clinics-offer-ketamine-for-depression-say-experts>
- Mathew, C. A. Z. S. J., Mathew, S. J., & Zarate Jr, C. A. (2016). Ketamine for treatment-resistant depression. *Adis*.
- McCambridge, J., Witton, J., & Elbourne, D. R. (2014). Systematic review of the Hawthorne effect: new concepts are needed to study research participation effects. *Journal of clinical epidemiology*, 67(3), 267-277.
- McIntyre et al., (2021). Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *The American Journal of Psychiatry*.
- Mion, G. (2017). History of anaesthesia: The ketamine story—past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology| EJA*, 34(9), 571-575.

- Mion, G., & Villevieille, T. (2013). Ketamine pharmacology: an update (pharmacodynamics and molecular aspects, recent findings). *CNS neuroscience & therapeutics*, 19(6), 370-380.
- Morgan, C. J., & Curran, H. V. (2006). Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: a review. *Psychopharmacology*, 188(4), 408-424.
- Morgan, C. J., Muetzelfeldt, L., & Curran, H. V. (2010). Consequences of chronic ketamine self-administration upon neurocognitive function and psychological wellbeing: a 1-year longitudinal study. *Addiction*, 105(1), 121-133.
- Mrazek DA, Hornberger JC, Altar CA, Degtjar I. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. *Psychiatr Serv* 2014; 65: 977-87.
- Nowacka, A., & Borczyk, M. (2019). Ketamine applications beyond anesthesia—A literature review. *European journal of pharmacology*, 860, 172547
- Nuijen, J., Van Bon-Martens, M., De Graaf, R., Van der Poel, A., de Beurs, D., & Voorrips, L. (2017). Zicht op depressie: de aandoening, preventie en zorg. *Themarapportage van de Staat van Volksgezondheid en Zorg*.
- Peyrovian, B., McIntyre, R. S., Phan, L., Lui, L. M., Gill, H., Majeed, A., ... & Rosenblat, J. D. (2020). Registered clinical trials investigating ketamine for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 127, 1-12.
- Pfenniger, E. G., Durieux, M. E., & Himmelseher, S. (2002). Cognitive impairment after small-dose ketamine isomers in comparison to equianalgesic racemic ketamine in human volunteers. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 96(2), 357-366.
- Sanacora et al., (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0080
- Schoevers, R. A., Chaves, T. V., Balukova, S. M., & KorteKaas, R. (2016). Oral ketamine for the treatment of pain and treatment-resistant depression. *The British Journal of Psychiatry*, 208(2), 108-113.
- Schoevers, R., et al. (2022, januari) Manifest therapeutisch gebruik van psychedelica. UMCG. Geraadpleegd op 23 maart 2022, van <https://www.umcg.nl/documents/68138/4408359/manifest-psychedelica-ggz-al.pdf>
- Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P., ... & Van Nueten, L. (2016). A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816-826.

- Skolnick, P., Layer, R. T., Popik, P., Nowak, G., Paul, I. A., & Trullas, R. (1996). Adaptation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors following antidepressant treatment: implications for the pharmacotherapy of depression. *Pharmacopsychiatry*, 29(01), 23-26.
- Smith, E. B. (1989). Effect of investigator bias on clinical trials. *Archives of dermatology*, 125(2), 216-218
- Smith-Apeldoorn et al. (2019). Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE* 62(2020)8, 629-639.
- Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J. K. E., Kamphuis, J., Breeksema, J. J., van den Brink, W., ROT, M., & Schoevers, R. A. (2020). Ketamine als anestheticum, analgeticum en als antidepressivum. *Tijdschrift voor psychiatrie*, 62(8), 629-639.
- Strous, J. F., Weeland, C. J., Van Der Draai, F. A., Daams, J. G., Denys, D., Lok, A., ... & Figeo, M. (2022). Brain changes associated with long-term ketamine abuse. A systematic review. *Frontiers in neuroanatomy*, 16, 795231.
- Van Amsterdam, J., & Van Den Brink, W. (2021). Harm related to recreational ketamine use and its relevance for the clinical use of ketamine. A systematic review and comparison study. *Expert Opinion on Drug Safety*, 1-12.
- Van Miltenburg, C., Croes, E., Van Goor, M., Van Laar, M., (2022) Factsheet ketamine. Retrieved from <https://www.trimbos.nl/aanbod/webwinkel/af1708-factsheet-ketamine/>
- van Os J, Groot PC. Reactie op Themanummer psychedelica. *Tijdschr Psychiatr*. 2020; 62(12): 1103-1108.
- Veraart, J. K. E., van Belkum, S. M., Oostelbos, P. F. J., Spijker, J., Peeters, F. P. M. L., Beekman, A. T. F., & Schoevers, R. A. (2021). Hardnekkige of therapieresistente depressie: what's in a name? *Tijdschrift voor Psychiatrie*, 63(4), 260-262.
- Vermetten, E., Krediet, E., Bostoen, T., Breeksema, J. J., Schoevers, R. A., & van den Brink, W. (2020). Psychedelica bij de behandeling van PTSS. *Tijdschr Psychiatr*, 62, 640-9.
- Visser, E., & Schug, S. A. (2006). The role of ketamine in pain management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 60(7), 341-348.
- Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Øye, I., Hell, D., & Angst, J. (1997). Differential psychopathology and patterns of cerebral glucose utilisation produced by (S)- and (R)-ketamine in healthy volunteers using positron emission tomography (PET). *European Neuropsychopharmacology*, 7(1), 25-38.
- VWS (2021). Regeling van de Minister voor Medische Zorg van 26 juli 2021, kenmerk 3232897-1013123-Z, houdende wijziging Regeling zorgverzekering

- i.v.m. instroom sluis en tijdelijke toelating. Geraadpleegd op:
<https://zoek.officielebekendmakingen.nl/stcrt-2021-37203>
- Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E. J., Lane, R., Lim, P., ... & Singh, J. B. (2020). Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *The Journal of clinical psychiatry*, *81*(3), 10773.
- Widman, A. J., & McMahon, L. L. (2018). Disinhibition of CA1 pyramidal cells by low-dose ketamine and other antagonists with rapid antidepressant efficacy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(13), E3007-E3016.
- Wilkinson, S. T., Wright, D., Fasula, M. K., Fenton, L., Griep, M., Ostroff, R. B., & Sanacora, G. (2017). Cognitive behavior therapy may sustain antidepressant effects of intravenous ketamine in treatment-resistant depression. *Psychotherapy and psychosomatics*, *86*(3), 162-167.
- Wilkinson, S. T., Rhee, T. G., Joormann, J., Webler, R., Lopez, M. O., Kitay, B., ... & Sanacora, G. (2021). Cognitive behavioral therapy to sustain the antidepressant effects of ketamine in treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, *90*(5), 318-327.
- Witt, K., Potts, J., Hubers, A., Grunebaum, M. F., Murrough, J. W., Loo, C., ... & Hawton, K. (2020). Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *54*(1), 29-45.
- Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., ... & Manji, H. K. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of general psychiatry*, *63*(8), 856-864.
- Zhang, J. C., Li, S. X., & Hashimoto, K. (2014). R (-)-ketamine shows greater potency and longer lasting antidepressant effects than S (+)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *116*, 137-141.
- Zhou, Y., & Danbolt, N. C. (2014). Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *Journal of neural transmission*, *121*(8), 799-817.
- Zorginstituut Nederland. (2020). *Veelbelovende zorg-Orale esketamine bij patiënten met ernstige, niet-psychotische, behandelingsresistente depressie*.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/psychische-aandoeningen/veelbelovende-zorg-orale-esketamine-bij-patienten-met-ernstige-depressie>.

Appendix A

Criteria specialistische centra die behandeling willen bieden met intranasale esketamine

- Specialistische centra hebben meer dan twee jaar ervaring met de poliklinische behandeling en/of klinische behandeling van hardnekkige depressie
- Specialistische centra behandelen conform de criteria voor gepast gebruik zoals door ZiN in afstemming met de NVvP.
- Continuïteit van zorg wordt geboden: o.a. met het aanbieden van een traject van indicatiestelling, inductiefase (2x/week) en bij voldoende respons een optimalisatiefase en voortgezette behandeling (frequenties $\leq 1x/week$).
- Specialistische centra monitoren de behandelresultaten en bijwerkingen gedurende de behandelingen in de tijd gemeten m.b.v. depressievragenlijsten (observer- & self-rated), een QOL-meetschaal, een meetschaal voor de mate van (dis)functioneren en een bijwerkingen vragenlijst, zoals bepaald door het landelijk netwerk behandeling met esketamine neusspray. (zie ook criterium 8).
- Specialistische centra voldoen aan volume-eisen en behandelen minimaal 10 patiënten met esketamine neusspray per jaar t.b.v. opbouwen van ervaring met de combinatiebehandeling.
- Aan gangbare eisen van een goede psychiatrische behandeling wordt voldaan:
 - De esketaminebehandeling wordt geregeld besproken in een MDO (met daarin een psychiater uit het specialistische centrum met kennis en kunde van therapieresistente depressie en de professionele zorgverlener die de esketaminebehandeling observeert) om de voortgang en complicaties rond de behandelde patiënten te bespreken. De domeinen van evaluatie zijn symptoomreductie, functioneren, kwaliteit van leven en bijwerkingen. i Criteria gepast gebruik: toediening als 4e stap, na non-respons op tenminste drie achtereenvolgende medicamenteuze behandelstappen met

antidepressiva inclusief een augmentatie stap. De responsen op eerdere behandelingen voor depressie (inclusief doseringen en duur van de behandeling) worden in het intakeverslag vastgelegd.

- Er bestaat een samenwerking met een ziekenhuis-/instellingsapotheek met kennis en kunde van de combinatiebehandeling. Esketamine neusspray is vanwege de intramurale vergoedingsstatus niet via de openbare apotheek te verkrijgen, maar als intramuraal geneesmiddel (cf. artikel 2.4 van het Besluit zorgverzekeringen).
- Specialistische centra voldoen aan veiligheidsmonitoring conform de producteisen van de fabrikant:
 - Er is monitoring van bloeddruk, dissociatie en sedatie rond de behandeling.
 - Tijdens de nazorg na de gift van intranasale esketamine is er toezicht door een daartoe gekwalificeerde zorgprofessional die de patiënt onder supervisie houdt totdat de patiënt wordt beschouwd als klinisch stabiel en klaar om de zorginstelling te verlaten.
 - Bij patiënten met klinisch relevante of instabiele cardiovasculaire of respiratoire aandoeningen moet een getrainde professional t.a.v. cardiopulmonale reanimatie met kennis van de combinatiebehandeling en apparatuur aanwezig zijn tijdens de dagklinische behandeling in het centrum.

Specialistische centra participeren in het landelijk netwerk behandeling met esketamine neusspray, o.a. ten behoeve van (gepseudonimiseerde) data-verzameling t.a.v. kwaliteitsregistratie/effectiviteitsonderzoek

Appendix B

Patent voor Spravato

Een patent claim is het belangrijkste onderdeel van patent specificatie dossiers. In dit gedeelte wordt specifiek belicht wat onder het patent valt en wat niet. Een claim is vaak een uitspraak van feiten met betrekking tot de wetgeving. In andere woorden, wanneer een ander geneesmiddel voldoet aan de claims die zijn opgesteld strijdt het met de claims van het patent. Er bestaan twee verschillende soorten claims, onafhankelijke en afhankelijke claims. Onafhankelijke claims zijn uitspraken die niet refereren naar andere of eerdere claims. Het bevat alle elementen die nodig zijn om de nieuwe bevinding te definiëren. Deze onafhankelijke claims komen vaak voor in drie verschillende types

- Een claim over het middel
- Een claim over het productieproces van het middel
- Een claim over het gebruik van het middel

Afhankelijke claims zijn verwijzingen naar de onafhankelijke claim. Deze claims kunnen informatie over niet-essentiële kenmerken en optionele toevoegingen belichten die niet in de onafhankelijke claim staan. Hierdoor kan de reikwijdte van de onafhankelijke claim beperkt worden. Het zou ook meer bescherming kunnen opleveren door de specificaties van de onafhankelijke claim te verfijnen.

Wat is het patent van Spravato in de EU?

Er zijn 15 claims opgesteld door Janssen Pharmaceutica. De eerste claim is de onafhankelijke claim en de overige claims zijn afhankelijke claims die verwijzen naar de onafhankelijke claim.[1]

1. Een farmaceutische compositie bestaande uit S-ketamine hydrochloride, water en een penetrante agent. De S-ketamine hydrochloride heeft een concentratie van tenminste 120 mg/ml, gebaseerd op het totale volume van de farmaceutische compositie
2. De compositie van claim 1, S-ketamine hydrochloride, water en een penetrante agent met een concentratie van tenminste 120 mg/ml, betreft ook

1. een additionele buffer en/of
2. een pH waarde tussen 4.0 en 6.5
3. De farmaceutische compositie van claim 1 is aanwezig in concentratie tussen de 125-150 mg/ml, 125-180mg/ml en 125-200mg/ml
4. De farmaceutische compositie van claim 1 wordt gebruikt voor intranasale toediening
5. De farmaceutische compositie van claim 1 bevat een zuurteregelaar
6. De zuurteregelaar genoemd in claim 5 is natrium hydroxide
7. De farmaceutische compositie van claim 5 bevat pH waarde tussen 3.5 en 6.5, of tussen 4.5 en 5.5
8. De farmaceutische compositie van claim 1 heeft een houdbaarheid van minstens 3 maanden, ook bij extreme bewaarcondities
9. De farmaceutische compositie van claim 1 bevat de penetrante agent: tauro ursodeoxycholzuur
10. De farmaceutische compositie van claim 9, bevat tauro ursodeoxycholzuur die aanwezig is in een concentratie tussen de 1-25 mg/ml
11. De farmaceutische compositie van claim 10, waarbij een concentratie van tauro ursodeoxycholzuur aanwezig is tussen de 5-10 mg/ml
12. De farmaceutische doseringsvorm sluit aan op de farmaceutische compositie van Claim 1-11
13. De farmaceutische doseringsvorm van claim 12 is aangepast voor intranasale toediening
14. De farmaceutische compositie van claim 1-11 of de farmaceutische dosering van claim 12 of 13 wordt gebruikt voor de behandeling van depressie

De farmaceutische compositie en de farmaceutische dosering van claim 14 wordt gebruikt voor behandeling van major depressive disorder, unipolar depression, treatment refractory depression, resistant depression, anxious depression, bipolar depression, met

voorkeur voor resistent en treatment refractory depression

[1] Bastanie, E.D.G., Bentz, J., Embrechts, R.C.A. & Niemeijer, N.C., (2020) Pharmaceutical composition of S-Ketamine Hydrochloride. *European Patent No.19193900.8*). European Patent Office