

Behandeling | Ketamine lijkt een uitkomst voor patiënten met hardnekkige depressies. Zo'n dertig ziekenhuizen en instellingen verstrekken het al, maar opvallend genoeg zijn er maar weinig patiënten in behandeling.



Narcosemiddel, partydrug, antidepressivum

De een schrikt zich kapot, terwijl de ander het juist opzoekt: een **K-hole**. Ketaminegebruikers beschrijven het als een bijna-dood-ervaring, waarin ze in een tunnel op weg zijn naar het licht. Bewegen en praten lukt vaak niet meer, wat gepaard kan gaan met dissociatie, het gevoel dat je losraakt van je lichaam.

Als **tripmiddel** – wit poeder – is ketamine de laatste jaren steeds populairder geworden in het uitgaansleven, zo bleek eerder dit jaar uit een quickscan van het RIVM. Het kan incidenteel leiden tot bewustzijnsverlies of hartproblemen, maar vooral in combinatie met andere drugs als alcohol of cocaïne. Op de lange duur kunnen veelgebruikers er ernstige **blaasproblemen** aan overhouden.

In de (dier)geneeskunde gebruiken artsen ketamine al vanaf 1970 als pijnstiller en **anesteticum**. Sinds 1984 staat het op de lijst van essentiële medicijnen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO). Het wordt vaak ingezet in de ambulancezorg en op de ic, voor kleine chirurgische ingrepen. Bij dieren gebeurt dat ook, onder andere voor castraties en mondzorg.

Vanaf 2019 is het geregistreerd als antidepressivum, in de vorm van **neusspray**, alleen voor patiënten die met de bestaande behandelingen niet opknappen. Ketamine kan ook via het infuus worden toegediend, maar dat gebeurt off-label. Wat betekent dat de **intraveneuze variant** voor depressies wordt voorgeschreven, maar daar officieel niet voor is bedoeld. Het is van oorsprong een narcosemiddel.

Partydrug tegen zware **depressies**. 'Het heeft mijn leven gered'

tekst **Maurice Timmermans**
illustratie **Ilse van Kraaij**

Ze was altijd al kritisch op zichzelf, maar een jaar of tien geleden werd Yvonne (46) 'heel negatief in het hoofd', zegt ze. Het begon met hielspoor en andere lichamelijke kwalen, waardoor ze haar werk niet meer goed kon doen. Ze had een leidinggevende functie, die ze liever niet noemt, net zo min als haar achternaam, om onherkenbaar te blijven. Terwijl de fysieke problemen aanhielden, liepen de frustraties op haar werk op. Ze sliep nog maar een paar uur per nacht, bleef maar piekeren en raakte gevangen in een neerwaartse spiraal, die uitmondde in depressies en meerdere suïcidepogingen.

Ze belandde in de ggz, kreeg psychotherapie, verschillende antidepressiva en 120 elektroshocks. Deze zogeheten elektroconvulsie therapie had effect, maar na een traumatische ervaring ("Ik kwam een keer te vroeg uit de narcose") en een terugval, stopte ze er uiteindelijk mee. Daarna hoorde ze op tv, in het RTL-programma *Editie NL*, voor het eerst over de gunstige werking van ketamine. Haar behandelaar had daar nooit over gesproken.

Ze heeft nu al meer dan honderd sessies achter de rug. Steeds volgens hetzelfde stramien: eerst vult ze vragenlijsten in, onder andere over haar stemming, gevolgd door een bloeddrukmeting – dit omdat de bloeddruk kan stijgen tijdens de behandeling. Liggend op bed spuit ze zelf dan met tussenpozen drie keer ketamine in haar neus met behulp van een spray.

"Ik voel me dan high, licht in m'n hoofd. Wat ik wel prettig vind: de wereld komt even minder hard binnen. De piek komt na een half uur. Dan voel ik me gedesoriënteerd, draaijerig en wankel. Maar een uur later is dat weg en loop ik met vaste tred naar buiten. Hallucinaties heb ik nooit gehad."

Onder het uitgaanspubliek staat ketamine bekend als de partydrug 'keta', maar artsen kennen het al vele tientallen jaren als narcosemiddel en gebruiken het sinds een paar jaar als antidepressivum. In 2019 is de esketamine-neusspray van farmaceut Janssen in Europa en de VS goedgekeurd voor patiënten met moeilijk behandelbare depressies. Esketamine is een speciaal voor dit doel aangepaste variant van ketamine. Vanwege de goede resultaten is de behandeling met de spray opgenomen in de landelijke richtlijn én in het basispakket, wat betekent dat verzekeraars het middel vergoeden.

De nieuwe behandeling komt als geroepen in een tijd waarin meer dan een miljoen Nederlanders elk jaar gebukt gaan onder een depressie. Dat bleek eind 2022 uit een bevolkingsonderzoek van het Trimbos Instituut (Nemesis 3), dat de maatschappelijke kosten een paar jaar eerder had geschat op 1,8 miljard euro – exclusief de zorgkosten van 1,6 miljard euro.

Vicieuze cirkel doorbreken

Bovendien: met de bestaande behandelingen als antidepressiva en psychotherapie knappen slechts vier op de tien patiënten op. Een kwart herstelt volledig en nog eens 15 procent voelt zich beter, waarbij de klachten voor de helft zijn afgenomen. Een op de vijf patiënten reageert niet op de behandelingen, is langer dan twee jaar ziek en valt in de categorie 'persisterende depressie'.

De antidepressieve werking van ketamine kwam in 2000 voor het eerst aan het licht, toen zeven patiënten in een experiment van de Yale Universiteit binnen een paar uur opknapt. Hoe dat kan, hoe ketamine precies werkt, is nog steeds niet bekend. Wel circuleren er twee hypothesen, zegt psychiater Eric Ruhé, sinds afgelopen zomer benoemd tot hoogleraar moeilijk behandelbare depressie aan de Radboud Universiteit.

Eén: ketamine leidt tot de aanmaak van nieuwe cellen en verbindingen, waardoor de communicatie tussen hersengebieden verbetert. Antidepressiva doen dat ook, met behulp van boodschapperstoffen als

Hoe ketamine precies werkt, is nog steeds niet bekend

serotonine en dopamine, terwijl ketamine zich richt op glutamaat, wat uiteindelijk sneller effect geeft.

De tweede hypothese, die Ruhé steunt, gaat ervan uit dat het middel anders werkt dan antidepressiva. Dat ketamine het beloningssysteem in de hersenen beïnvloedt en de overmatige aandacht voor alles wat niet goed gaat in het leven, voor alle negatieve ervaringen beperkt. "Of dat klopt, of de vicieuze cirkel van zwaarmoedigheid zo wordt doorbroken, onderzoeken we nu in het Radboudumc."

Sinds dat eerste experiment in





Ketamine via het infuus is goedkoper dan via de spray

2000 zijn er tal van wetenschappelijke studies verschenen, die een gunstig effect van ketamine op depressies aantonen. “Het is op dit moment het beste middel dat we hebben voor mensen die al veel antidepressiva hebben geprobeerd”, zegt Ruhé. De Nijmeegse hoogleraar is tevens voorzitter van het Esketamine Neusspray Consortium (ENC-NL), waaraan alle 29 centra in Nederland deelnemen. ENC-NL wordt financieel gesteund door Janssen, maar de farmaceut heeft geen invloed op de inhoudelijke koers, benadrukt Ruhé. Uit een analyse van het consorti-

um, op grond van de 471 patiënten die in Nederland met de neusspray zijn behandeld, blijkt dat de helft na acht weken een duidelijke verbetering liet zien, waarvan 15 procent op dat moment voldeed aan de criteria van herstel. Uit de data en wetenschappelijke studies blijkt dat de bijwerkingen, waaronder duizeligheid, angst en vermoeidheid, meestal binnen 24 uur verdwijnen.

De neusspray is één manier om ketamine toe te dienen. Het kan ook met een drankje. Of via een infuus, zoals in het Arnhemse ziekenhuis Rijnstate gebeurt. De dosis wordt

aangepast aan het lichaamsgewicht en druppelt verspreid over een uur of langer in de bloedbaan. “Daardoor hebben sommige patiënten minder last van de roes”, zegt psychiater Jeroen van Waarde.

Wat het beste werkt, is nooit goed onderzocht. Wel is het infuus stukken goedkoper dan de spray. Een voormalige collega van Van Waarde becijferde twee jaar geleden dat de neusspray tienduizend euro per jaar kost per patiënt, uitgaande van de 22 sessies die gemiddeld nodig zijn. Via het infuus kost een behandeling van gemiddeld zes sessies 466 euro.

Effecten op lange termijn

Rijnstate behandelt honderd patiënten per jaar, van wie twee derde positief reageert op ketamine. “Dat betekent dat ze zich minder somber voelen, of minder suïcidaal, en beter functioneren. Volledig herstel komt bij deze patiënten niet vaak voor, slechts bij een handvol.”

Toch noemt Van Waarde de resultaten goed. “Bedenk dat we het hier hebben over mensen met de ernstigste depressies, een groep die vaak geldt als uitbehandeld. En die nu toch een zinvol leven kan leiden, met relatief weinig bijwerkingen.”

Ruhé signaleert een inhaalrace van mensen die geen behandelopties meer hadden, en nu hun kaarten hebben gezet op ketamine. Toch zijn er maar weinig patiënten die het middel krijgen toegediend. “We zouden tussen de 1500 en 2500 patiënten per jaar verwachten”, zegt Ruhé, “maar vorig jaar zaten we op 250 en dit jaar waarschijnlijk op 350. Het is een lastig probleem, met verschillende oorzaken. Patiënten gaan te

‘We hebben het hier over mensen met de ernstigste depressies’

lang door met antidepressiva, ook als ze weinig effect hebben. Behandelaars verwijzen maar weinig patiënten. En verzekeraars zouden meer centra kunnen toestaan om te behandelen, vooral in de regio's waar mensen langer dan twee maanden op de wachtlijst staan.”

Niet alle behandelaren en onderzoekers zien brood in de ketamine-behandelingen. Toen de Amerikaanse geneesmiddelenwaakhond FDA de neusspray in 2019 goedkeurde voor medisch gebruik, wezen critici op het zwakke bewijs. Het was een van de ‘zeven zorgen’ van vakblad *Lancet Psychiatry* over de goedkeuring. Die was volgens anderen gebaseerd op voornamelijk kleine wetenschappelijke studies, waarin te weinig patiënten te kort waren gevolgd.

Wat het middel op de lange termijn doet is inderdaad onvoldoende bekend, zegt Van Waarde. “Maar we weten dat ketamine via een infuus een uur na de behandeling volledig uit het lichaam is verdwenen, dus de kans op schade van organen waaron-

der de hersenen is minimaal. Ook weten we dat deze patiënten eerder doodgaan als we niets doen, als we de depressie op z'n beloop laten. Sommigen plegen suïcide, anderen overlijden eerder aan hart- en vaatziekten, die het leven met tien tot twintig jaar kunnen verkorten.”

Dus waarom doen we altijd zo ingewikkeld in de psychiatrie, vraagt Van Waarde zich hardop af. “Ook van sommige medicijnen tegen kanker zijn de langetermijneffecten niet altijd bekend.” Volgens Van Waarde zijn deze depressies qua ernst en ziektelast te vergelijken met kanker.

De langetermijneffecten van de neusspray zijn volgens Ruhé beter onderzocht, maar nog altijd minder goed dan die van antidepressiva. Ruhé wil alle patiënten die afgelopen jaar zijn gestopt met de neusspray opnieuw benaderen, om zicht te krijgen op het effect na drie maanden. “Het liefst wil je weten hoe het een jaar later met ze gaat, maar dat is lastig voor elkaar te krijgen. Als je geen behandelrelatie meer hebt met patiënten, mag je ze niet zomaar benaderen.”

‘Ik zie ketamine als hulpmiddel om de stemming op peil te houden’

Na de wekelijkse sessies met de spray of infuus volgt een zogeheten onderhoudshandeling, waarin patiënten met langere tussenpozen ketamine krijgen toegediend. Bij sommigen gebeurt dat nu al vier of vijf jaar. Wat de vraag oproept: hoe goed werkt ketamine dan eigenlijk?

“Vergelijk het met mensen die hier wekelijks voor een nierdialyse komen”, zegt Van Waarde. “Als we stoppen met de behandeling, vallen sommige mensen weer terug. Ik zie ketamine niet als een geneesmiddel, maar een hulpmiddel om de stemming op peil te houden. Vergeet niet dat depressie een recidiverende aandoening is. Hoe vaker je het hebt gehad, hoe groter de kans op terugval.”

Yvonne zit ook al een paar jaar in de onderhoudsfase en krijgt op dit moment eens in de vijf weken ketamine. Stoppen gaat zeker gebeuren, maar is nu nog geen optie. “De huidige frequentie houden we komende winter nog aan.”

Zonder ketamine had ze hier niet meer gezeten, zegt ze. “Het heeft mijn leven gered. Ook doordat ik dankzij het middel mijn psychotherapie heb kunnen afronden, wat me nog stabielere heeft gemaakt. Kwetsbaar ben ik ook nog, maar ik voel me niet meer zo neerslachtig. Ik ben ook weer vrijwilligerswerk gaan doen, waarbij ik jongeren begeleid. Al met al geef ik mijn stemming een 6 of een 7. Voordat ik met ketamine begon kwam ik niet verder dan een 2 of een 3.”

De volledige naam van Yvonne is bekend bij de hoofdredactie