

Schizofrenie/psychotische stoornis: Esketamine

7717

Afkortingen:

NMDA: N-methyl-D-aspartaat

AMPA: α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionisch zuur

Datum literatuursearch: 01-03-2023

CONCLUSIE

Het mechanisme van het optreden van schizofrenieachtige bijwerkingen door esketamine is niet geheel opgehelderd. In de retrospectieve studie van Souza-Marques et al. is geen associatie gevonden tussen esketamine en een toegenomen risico op psychotische kenmerken; er werden geen stemmingswisselingen of psychotische manifestaties gevonden. (1) Hetzelfde geldt voor de case studies van Ajub et al., Bartova et al. en Nunes et al., waarin Ajub et al. ook een positief effect van esketamine liet zien doordat in een deel van de patiënten de psychotische symptomen afnamen. Aangezien aangetoond is dat esketamine een positief effect kan hebben op de psychotische symptomen, is ervoor gekozen om niet te bewaken.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Esketamine is de linksdraaiende (S)isomeer van het racemische mengsel ketamine. Het werkt als een NMDA-antagonist. Het remt de stimulerende werking van glutamaat op de signaaloverdracht door niet-competitieve binding aan de NMDA-receptor. De werking bij therapieresistente depressieve stoornis berust op de tijdelijke toename in de glutamaat afgifte door antagonisme van de NMDA-receptor. Dit heeft een verhoogde stimulatie van de AMPA-receptor tot gevolg, welke bijdraagt aan het herstel van de synapsfunctie in hersendelen betrokken bij regulatie van stemming en emotioneel gedrag (IM 2023),(2),(3).

In de review van Okada et al. wordt beschreven dat ketamine (racemische mengsel waarin ook esketamine zit) neuropsychiatrische bijwerkingen kan hebben.(4) Het ontstaan van deze bijwerkingen bij ketamine zijn mogelijk verklaarbaar via het werkingsmechanisme van esketamine namelijk vanwege de toename van de glutamaat in de synaptische spleet gevolgd door een blokkade van de NMDA-receptoren. (Veraart et al.) Voor arketamine is nog geen verklaarbaar mechanisme gevonden.

(1) Souza-Marques B, Telles M, Leal GC, Faria-Guimarães D, Correia-Melo FS, Jesus-Nunes AP, Vieira F, Souza L, Lins-Silva D, Mello RP, et al: Esketamine for unipolar major depression with psychotic features: A retrospective chart review and comparison with nonpsychotic depression. J Clin Psychopharmacol 42: 408-412, 2022.

(2) Kim S, Rush BS, Rice TR. A systematic review of therapeutic ketamine use in children and adolescents with treatment-resistant mood disorders. Eur Child Adolesc Psychiatry. 2021 Oct;30(10):1485-1501

(3) Hashimoto K. Molecular mechanisms of the rapid-acting and long-lasting antidepressant actions of (R)-ketamine. Biochem Pharmacol. 2020 Jul;177:113935

(4) Okada M, Kawano Y, Fukuyama K, Motomura E, Shiroyama T. Candidate Strategies for Development of a Rapid-Acting Antidepressant Class That Does Not Result in Neuropsychiatric Adverse Effects: Prevention of Ketamine-Induced Neuropsychiatric Adverse Reactions. Int J Mol Sci. 2020 Oct 26;21(21):7951.

PICO

P(atient)	Patiënt met schizofrenie/psychotische stoornis
I(ntervention)	Esketamine
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Toename van schizofrene/psychotische symptomen

Zoektermen:**PUBMED:**

Esketamine AND (schizophrenia OR Psychotic Disorders)

EMBASE:

Esketamine AND (schizophrenia OR Psychotic Disorders)

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
-	-	-

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van esketamine op het ontstaan van schizofrenie/psychotische stoornissen.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Veraart JKE, Smith-Apeldoorn SY, Spijker J, Kamphuis J, Schoevers RA. Ketamine Treatment for Depression in Patients With a History of Psychosis or Current Psychotic Symptoms: A Systematic Review. J Clin Psychiatry. 2021 Jul 13;82(4):20r13459. Systematische review	Resultaten - In de studie van Ajub E et al. wordt de effectiviteit van esketamine beschreven aan de hand van 4 casussen van patiënten met psychotische symptomen. (n = 2 depressie met psychotische symptomen, n=1 bipolair met gemengde psychotische symptomen, n=1 schizofrenie met depressieve symptomen). Zij werden behandeld met 0.5 mg/kg esketamine intraveneus (n =1) of subcutaan (n = 3). Bij 3 patiënten werd er binnen 24 uur verbetering gezien van de depressieve en psychotische symptomen. Na 4 weken was deze verbetering nog steeds te zien. Er werd bij alle 4 patiënten geen verergering van de psychotische symptomen waargenomen. Wel werden bij 2 patiënten dissociatieve bijwerkingen waargenomen. - In de studie van Bartova L et al. wordt 1 casus beschreven van een patiënt met ernstige en chronische schizofrenie. Patiënt vertoont na standaard psychofarmacotherapie volledige remissie, maar de depressieve symptomen blijven aanwezig. De behandeling van de resistente depressie bestaat uit 0.22 -0.33 mg/kg intraveneus esketamine 3x per week gedurende 3 weken. Behandeling was effectief en er ontstonden geen psychotische symptomen. - In de studie van Nunes MV et al. werden 6 schizofrene patiënten meegenomen die behandeld werden met esketamine intraveneus 0.5-1 mg/kg 1x per week gedurende 4 weken. Behandeling was effectief bij 5 patiënten en er werden geen psychotische bijwerkingen gemeld. Opmerkingen auteurs

	- Het doel van deze studie was om te evalueren of esketamine/ketamine zorgen voor verergering/ontstaan van psychotische symptomen. Uit de opgenomen studies blijkt dit niet het geval te zijn. Bij sommige studies werd er een verbetering en remissie van de psychotische symptomen gezien. Opmerkingen KNMP - In de studies komt niet duidelijk naar voren hoe de verandering in psychotische bijwerkingen/symptomen zijn gemeten. - In de systematische review zijn onderstaande studies over esketamine opgenomen. Deze studies worden onder resultaten samengevat en niet nogmaals opgenomen in de risicoanalyse. - Bij dissociatieve bijwerkingen is de patiënt zich ervan bewust dat de stemmen die gehoord worden van binnenuit komen. Bij schizofrenie is dat niet het geval - Ajub E, Lacerda ALT. Efficacy of Esketamine in the Treatment of Depression With Psychotic Features: A Case Series. Biol Psychiatry. 2018 Jan 1;83(1):e15-e16 - Bartova L, Papageorgiou K, Milenkovic I, Dold M, Weidenauer A, Willeit M, Winkler D, Kasper S. Rapid antidepressant effect of S-ketamine in schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol. 2018 Aug;28(8):980-982. - Nunes MV, Adelino MPM, Ajub E, Quarantini LC, Lacerda ALT. Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia - A case series. Schizophr Res. 2018 Dec;202:394-396
Vasiliu O. Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). Exp Ther Med. 2023 Jan 25;25(3):111 Review	Resultaten - In deze review is een retrospectieve analyse opgenomen waarbij 15 patiënten met een depressie en psychotische kenmerken een dosering van 0.5 mg/kg esketamine intraveneus of subcutaan toegediend kregen. Iedere patiënt werd gematcht aan twee patiënten met een depressie zonder psychotische kenmerken (controle groep, n = 30) en vergelijkbare leeftijd en gelijk geslacht. Patiënten uit de controlegroep waren afkomstig uit een andere trial waarin een dosering van 0.25 mg/kg esketamine intraveneus werd toegediend. - Er werd geen verschil waargenomen in de patiënten met psychotische kenmerken in vergelijking met patiënten zonder psychotische kenmerken ($\beta = -2.2$ [95% CI, -9.32 tot 4.58], $P = 0.537$). Zowel tijdens als gedurende de 24-uur follow-up periode zijn er geen psychotische symptomen ontstaan of verergerd. - Er werd aangetoond dat dissociatieve bijwerkingen voorkwamen, maar van voorbijgaande aard waren. Deze bijwerkingen ontstonden na behandeling en waren binnen 2 uur na de behandeling weer weg. Opmerkingen auteurs - De aanwezigheid van psychotische kenmerken zorgde niet voor een afwijkend effect ten opzichte van non-psychotische depressieve patiënten. Dit is gebaseerd op de studie van Souza Marques B et al. - Het onderzoek naar toename of ontstaan van psychotische kenmerken was subjectief en zonder gebruik van een meetinstrument. - Voor het betrouwbaar kunnen onderzoeken van een verschil in depressieve / psychotische symptomen is de follow-up duur (24 uur) te kort.

	Opmerkingen KNMP / SHB In de review is onderstaande studie over esketamine opgenomen. Deze studie wordt onder resultaten samengevat en niet nogmaals opgenomen in de risicoanalyse. 1. Souza-Marques B, Telles M, Leal GC, Faria-Guimarães D, Correira-Melo FS, Jesus-Nunes AP, Vieira F, Souza L, Lins-Silva D, Mello RP, et al: Esketamine for unipolar major depression with psychotic features: A retrospective chart review and comparison with nonpsychotic depression. J Clin Psychopharmacol 42: 408-412, 2022
--	---

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
-	-

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC [Spravato/Esketamine] 18-12-2019	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik Spravato dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met de volgende aandoeningen. Deze patiënten dienen zorgvuldig te worden beoordeeld alvorens Spravato voor te schrijven en behandeling dient alleen te worden begonnen als het voordeel opweegt tegen het risico: • aanwezigheid of voorgeschiedenis van psychose; • aanwezigheid of voorgeschiedenis van manie of bipolaire stoornis; 4.8 Bijwerkingen Zeer vaak: dissociatie Dissociatie (27%) was een van de meest voorkomende psychische effecten van esketamine. Andere verwante termen zijn onder andere derealisatie (2,2%), depersonalisatie (2,2%), illusies (1,3%) en gewijzigde tijdsperceptie (1,2%). Deze bijwerkingen werden gemeld als voorbijgaand en zelflimiterend en traden op op de dag van toediening. Dissociatie werd als ernstig van intensiteit gemeld met een incidentie van minder dan 4% in alle studies samen. Kenmerkend was dat symptomen van dissociatie 1,5 uur na toediening verdwenen en bij herhaalde toedieningen had de ernst de neiging af te nemen in de loop van de tijd. Opmerking KNMP Bij dissociatieve bijwerkingen is de patiënt zich ervan bewust dat de stemmen die gehoord worden van binnenuit komen. Bij schizofrenie is dat niet het geval
SPC [Ketanest/Esketamine] 7-10-2020	4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (S)-(+)-ketamine dient voorzichtig gebruikt te worden in de volgende situaties: • Patiënten die ernstige psychische stoornissen hebben of gehad hebben en een neiging tot hallucineren hebben (zie rubriek 4.8). Het risico op psychische reacties gedurende de recovery-fase (zie rubriek 4.8) kan grotendeels worden beperkt door de gelijktijdige toediening van een benzodiazepine. Dit verlengt de werkingsduur van Ketanest-S. Deze reacties treden minder vaak op indien tijdens het ontwaken aanraking en geluid worden voorkomen.

	4.8 Bijwerkingen Bijwerkingen van het zenuwstelsel en psychische stoornissen komen vaker voor indien (S)-ketamine als enig anestheticum wordt toegediend. Onbekend: Hallucinaties, dysforie, angst, en disorientatie (S)-(+)-ketamine is een snel werkend anaestheticum en analgeticum. Het veroorzaakt een dissociatieve anesthesie. Het analgetisch effect treedt op bij een lagere dosering dan benodigd voor de dissociatieve anesthesie en houdt langer aan. Deze gewenste farmacologische effecten worden toegeschreven aan de blokkade van de N-methyl-D-aspartaat (NMDA) receptoren door esketaminehydrochloride
--	---

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Nee	Nee	4 april 2023