

**INTRANASAL ADMINISTRERING
AV KETAMIN MOT
BEHANDLINGSRESISTENT
DEPRESSION**
- EN LITTERATURSTUDIE

STINA KARLSTRÖM

HANDLEDARE: TOMMY ERIKSSON

Förkortningar och definitioner

CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials

ECT = elektrokonvulsiv terapi

EMA = European Medicines Agency

FDA = U.S. Food and Drug Administration

Ketamin = en racemisk blandning av två enantiomerer: s-ketamin och r-ketamin

MADRS = Montgomery Åsberg Depression Rating Scale

NMDA = N-metyl-D-aspartat-receptorer. Jonkanalkopplad receptor för glutamat.

NNT = Number Needed to Treat

RCT:s = randomiserade, kontrollerade studier

SBU = Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

SSRI = selektiva serotoninåterupptagningshämmare

TRD = treatment-resistant depression

Ett stort tack till

Handledaren Tommy Eriksson för guidningen genom litteraturstudiedjungeln

Personalen på universitetsbiblioteket för tydliga demonstrationer om hur databassökningar genomförs

Min sambo Jens Dunder, för sitt tålamod och hjälpsamhet under den här perioden av intensivt arbete

INTRANASAL ADMINISTRERING AV KETAMIN MOT BEHANDLINGSRESISTENT DEPRESSION - EN LITTERATURSTUDIE

STINA KARLSTRÖM

Karlström, S. Intranasal administrering av ketamin mot behandlingsresistent depression. *Examensarbete 15 högskolepoäng*. Malmö högskola: Fakulteten för hälsa och samhälle, institutionen för Biomedicinsk laboratorievetenskap, 2019.

Syfte: Att värdera ketamins potential via intranasal administrering och om detta är en effektiv och säker behandlingsmetod mot TRD.

Målsättning: Att bedriva en databassökning för att identifiera relevant litteratur, utvärdera studiernas kvalitet och sammanfatta bevisen för utfallet av medicinering av ketamin till patienter med behandlingsresistent depression.

Design: En systematisk review av randomiserade kontrollerade studier.

Datakällor: Cochrane, PubMed, U.S. Food & Drug Administration

Metod: Litteratursökning med kvantitativ ansats där validering av RCT:s utfördes med hjälp av CONSORT frågeformulär. Data extraherades och kombinerades i text och tabeller med fokus på huvudresultaten som ämnar att svara på syftet.

Resultat: Sex randomiserade kontrollerade studier bedömdes ha hög kvalitet enligt CONSORT och inkluderades i denna litteraturstudie. Datan sammanfattades och visar att intranasalt ketamin har en snabbt insättande antidepressiv effekt som kan detekteras redan 40 minuter efter dosering. Det resultat som konventionell antidepressiv behandling kan uppvisa efter åtta veckor uppnår ketamin efter 24 timmar. Ingen av studierna visar att intranasalt ketamin ger allvarliga biverkningar. Dålig smak i munnen och yrsel var de mest rapporterade biverkningarna. De följdverkningar som rapporterats har bedömts milda eller måttliga i intensitet. Intranasal administrering bidrar till mindre obehag för patienten och är ett mer praktiskt alternativ än intravenös tillförsel.

Slutsats: Trots missbrukspotentialen kvarstår faktum att ketamin är ett oerhört effektivt och säkert behandlingsalternativ för patienter med behandlingsresistent depression och har många fördelar jämfört med den behandling som är tillgänglig för denna patientgrupp idag.

Nyckelord: ketamin, s-ketamin, depression, behandlingsresistent

INTRANASAL ADMINISTRATION OF KETAMINE AGAINST TREATMENT RESISTANT DEPRESSION

- A LITERATURE REVIEW

STINA KARLSTRÖM

Karlström, S. Intranasal administration of ketamine in treatment-resistant depression. *Degree project 15 credits*. Malmö University: Faculty of Health and Society, Department of Biomedical Laboratory Science, 2019

Purpose: To evaluate the drug ketamine and its efficacy and safety in patients with TRD via intranasal administration.

Objective: To conduct a database search to identify relevant literature, evaluate the quality of the studies and summarize the evidence for the outcome of the medication of ketamine in patients with treatment-resistant depression.

Design: A systematic review of randomized controlled trials.

Data sources: Cochrane, PubMed, U.S. Food & Drug Administration

Method: Literature search with quantitative approach where validation of RCTs was performed using CONSORT questionnaire. The data was extracted and combined in text and tables focusing on the main results that are intended to answer the purpose.

Results: Six randomized controlled studies were considered to be of high quality according to CONSORT and were included in this literature study. The data was summarized and shows that intranasal ketamine has a rapid onset antidepressant effect that can be detected already 40 minutes after dosing. The result of conventional antidepressant treatment after eight weeks reaches ketamine after 24 hours. None of the studies show that intranasal ketamine causes serious side effects. Poor taste in mouth and dizziness were the most commonly reported side effects. The effects reported have been assessed as mild or moderate in intensity. Intranasal administration contributes to less discomfort for the patient and is a more practical alternative than intravenous administration.

Conclusion: Despite the potential for abuse, the fact remains that ketamine is an extremely effective and safe treatment option for patients with treatment-resistant depression and has many benefits compared to the treatment recommended for this patient group today.

Keywords: ketamine, s-ketamine, depression, treatment-resistant

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND	6
Depression	6
Behandling vid depression	6
MADRS	6
Behandlingsresistent depression	7
Ketamin	7
Problemformulering	9
Syfte	9
Målsättning	9
METOD	9
Genomföra databassökningar och identifiera relevant litteratur	9
Bedöma kvaliteten på inkluderade studier	10
Sammanfatta bevisen för effektivitet och säkerhet	11
Etiska aspekter	11
RESULTAT	12
Resultatet av databassökning och kvalitetsgranskning	12
Resultaten för effektivitet och säkerhet	13
DISKUSSION	17
Metoddiskussion	17
Resultatdiskussion	18
Betydelse av studien	20
KONKLUSION	20
REFERENSER	21
BILAGA 1	24
BILAGA 2	25
BILAGA 3	26
BILAGA 4	29

BAKGRUND

Det har inte förekommit några nämnvärda farmaceutiska innovationer för depression sedan lanseringen av SSRI i slutet av 1980-talet. De antidepressiva läkemedel som används idag är emellertid enbart effektivt hos ungefär två av tre personer. Allt fler drabbas av sjukdomen och trots ett ofrånkomligt behov av nya behandlingar prioriterar de flesta läkemedelsföretag inte utveckling av antidepressiva läkemedel. Detta på grund av åtskilliga misslyckanden vid antidepressiva läkemedelsinsatser de senaste åren och den generella uppfattningen av att inte tillräckligt är känt om den underliggande patofysiologin för att kunna framställa optimala läkemedel [1].

De mest använda antidepressiva läkemedlen påverkar det monoaminerga systemet. Nyligen har glutamatsystemet framkommit som ett kritiskt fokus vid nya terapeutiska utvecklingar. Glutamatsystemet är det största signalsystemet i hjärnan och är mer komplext än det monoaminerga. Ketamin tros hämma receptorer för glutamat som leder till en snabbt insättande antidepressiv effekt [2]. Om ketamin skulle kunna bli ett betydelsefullt tillskott i framtidens antidepressiva behandlingar återstår att se.

I denna bakgrund presenteras inledande information om både depression och TRD. Därefter presenteras tidigare forskning om ketamin och avslutas med övergripande syfte och mål.

Depression

350 miljoner människor insjuknar i depression varje år och är den främsta orsaken till funktionshinder runt om i världen. Var fjärde invånare i Sverige drabbas under sin livstid av en depression som kräver behandling. Depression orsakar stort lidande hos de drabbade och deras anhöriga, samt är även en betydande ekonomisk belastning för samhället [3]. Depression karaktäriseras av återkommande negativa tankar och känslor som stör sinnesstämning, kognition, motivation och beteende. Sjukdomen är en ledande orsak till självmord och förknippas med andra allvarliga medicinska tillstånd, såsom diabetes, fetma, stroke och Parkinsons sjukdom [1]. Depressionens negativa påverkan på mänskligheten kan inte gå till överdrift.

Behandling vid depression

Flera behandlingsmetoder är effektiva mot depression. Några av dessa är antidepressiva läkemedel, psykoterapi och olika hjärnstimuleringstekniker. De antidepressiva läkemedel som används mest i Sverige har gemensamt att de påverkar en eller flera neurotransmittorer, såsom serotonin, noradrenalin och dopamin [3]. För en fullständig överblick över läkemedelsbehandlingen som rekommenderas enligt Skånelistan, se bilaga 1.

Bristande och fördröjd effekt är två viktiga kliniska problem med dagens antidepressiva medel. Även för patienter som svarar på behandlingen förekommer en signifikant försening av terapeutisk nytta. Det kan ta upp till sex veckor innan patienten upplever någon förbättring, och denna försening bidrar med risker såsom morbiditet och flersjuklighet [1].

MADRS

När tre veckor av antidepressiv behandling pågått bedöms behandlingen kliniskt [3]. EMA klassificerar 50% förbättring på en validerad mätskala som ett kliniskt relevant svar. MADRS är ett väl validerat instrument och används som mätskala i vetenskapliga utvärderingar av depression världen över. MADRS är ett självskattningsformulär där patienten svarar på frågor om nedstämdhet, ångestkänslor, sömn, aptit och livslust [4]. Patienten rangordnar de tio frågorna mellan noll till sex poäng där ju högre poäng indikerar en desto mer allvarlig depression. Svår depression motsvarar ett poäng på 35 och uppåt. Med respons menas 50%

minskning av poäng på MADRS. En patient anses ha uppnått remission om MADRS-poängen är under tolv [3].

Behandlingsresistent depression

Mindre än hälften av alla diagnostiserade patienter med depression uppnår full remission vid första behandlingen, även vid god compliance och behandlingen pågått tillräckligt länge med en adekvat dosering [4]. När en patient testat två olika typer av antidepressiva medel utan att framkalla ett tillräckligt behandlingssvar kallas detta TRD. Denna patientgrupp har ökad risk för självmord, sjukhusvistelse och annan allvarlig skada [1].

Det finns inga studier som visar att psykoterapi fungerar vid TRD. När en patient med depression inte får önskvärd effekt av antidepressiva läkemedel, tenderar patienten att inte heller få nytta av terapi. Det är okänt vad som avgör om en patient svarar på behandling eller inte. Då det inte finns biomarkörer att mäta vid depression är det en utmaning att matcha bästa möjliga behandling till patienten [1].

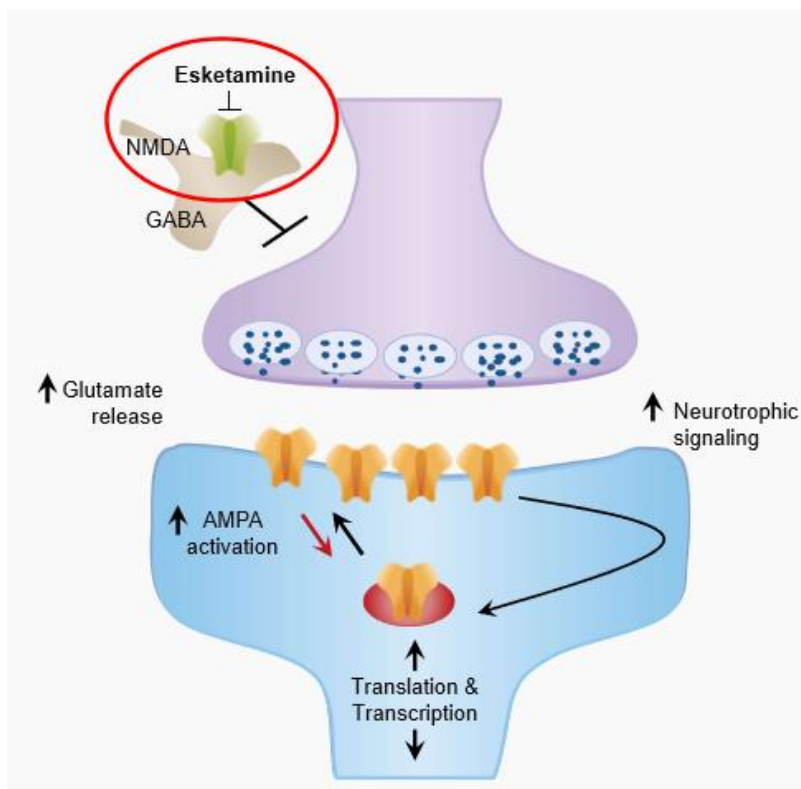
Inga specifika standardbehandlingar har godkänts av EMA för TRD. Vanligtvis när läkemedlen inte fungerar så brukar läkarna antingen ändra dos, byta läkemedel, kombinera olika antidepressiva läkemedel eller förhöja effekten hos läkemedel med hjälp av andra läkemedel. Flera läkemedel kan vara värdefullt vid otillräcklig effekt, men ökar risken för biverkningar [4].

Enligt SBU rekommenderas ECT till terapiresistenta och självmordsbenägna individer [5]. Detta behandlingssätt förknippas med allvarliga biverkningar, såsom permanent minnesförlust [6]. Ca 40% av terapiresistenta individer svarar inte alls på denna behandling [4]. Höga frekvenser av återfall trots en framgångsrik behandling är också ett stort kliniskt problem med ECT. I en meta-analys angående ECT rapporteras att ca 50% av patienter får återfall [7]. I sju av 21 sjukvårdsområden i Sverige förekommer även ketaminbehandling. Ketamin administreras då i form av injektioner [5].

Ketamin

Sedan formuleringen av ketamin gjordes 1960 har det använts mot ett antal olika indikationer, såsom anestesi och smärtlindring men också som en partydrog [2]. Ketamin narkotikaklassades i Sverige 2005 på grund av hallucinogena och beroendeframkallande effekter [8]. Faktum kvarstår dock att ketamin har eftersträvansvärda antidepressiva egenskaper. Den femte mars 2019 godkände FDA att s-enantiomeren av ketamin kommer att säljas i nasal formulering mot TRD [9]. Läkemedlets verkningsmekanism har inte helt utretts [10], men den troliga verkningsmekanismen visas i figur 1.

En pågående studie i Sverige söker upplysning på kopplingen mellan ketamin och depression. Vid Norra Stockholms psykiatri och Karolinska institutet får 30 patienter med TRD injektioner med ketamin eller placebo. Forskarna tror att om de kan förstå ketamins verkningsmekanism skulle detta kunna leda till enorma framsteg inom depressionsforskningen. Resultatet från studien förväntas komma först i slutet av 2019 [10].



Figur 1. Ketamin binder till NMDA-receptorn och blockerar glutamatsläppet, vilket leder till aktivering av AMPA-receptorerna. När dessa aktiveras ökar signalering av neurotrofiska faktorer som leder till både snabbverkande och långverkande antidepressiva effekter [11].

I en systematisk review från 2018 där målet var att undersöka ketamin mot TRD tydde resultaten på att ketamin är fullkomligt överlägsen placebo. Det framkom också att ketamin har en snabbt insättande antidepressiv effekt samt är ett vältolererat preparat. I reviewen undersökte man RCT:s där ketamin tillfördes intravenöst [12]. Intravenös administrering garanterar maximal biotillgänglighet men ställer högre krav på hälso- och sjukvården samt kan vara obehagligt för patienten.

Ketamin administrerad via en intranasal väg kan vara ett mer genomförbart och säkrare alternativ än injektioner. Den snabbverkande effekten av läkemedlet kopplas till hög systemisk absorption av ketamin via nässlemhinnan [13] och en frånvaro av första-passagemetabolism [2]. Det intranasala administreringssättet kringgår också den dåliga biotillgängligheten associerat med oral tillförsel av ketamin [13]. Den absoluta biotillgängligheten för intranasal ketamin är 30–50% vilket är högre än vid både sublingual, oral och rektal administrering [2]. Åtskilliga studier har bevisat att s-enantiomeren av ketamin har tre till fyra gånger högre affinitet till NMDA-receptorn än r-enantiomeren. Den högre affiniteten leder till mer antidepressiv effekt vid lägre dos [13].

I en studie på friska frivilliga fann forskarna inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken mellan intranasal och intravenös administrering av ketamin [14]. I en RCT med syftet att undersöka dosreaktionen av intravenös infusion av s-ketamin hos patienter med TRD fann forskarna att dosen på 0,20 mg/kg tycks vara väl tolererad och ge önskvärd antidepressiv effekt. Denna dos är likvärdig med ketamin på 0,5 mg/kg på grund av lägre affinitet till NMDA-receptorn [15].

Problemformulering

TRD behöver bli behandlingsbar, både på individ- och samhällsnivå för att undvika lidande samt onödiga kostnader. När en patient testat flera antidepressiva behandlingar minskar både sannolikheten och motivationen till ett framgångsrikt resultat med kommande behandlingar. Med anledning av detta finns det ett brådskande behov av nya terapier. Ketamin som tillförs intravenöst har visat sig ha god effekt på depression, men detta administreringsätt kan vara obehagligt för patienten och kräver mer av hälso- och sjukvården. Att istället administrera nasalt borde leda till högre compliance hos patienten och underlätta för inblandad sjukvårdspersonal.

Syfte

Syftet med denna litteraturstudie är att värdera ketamins potential via intranasal administrering och om detta är en effektiv och säker behandlingsmetod mot TRD.

Målsättning

För att uppnå syftet är projektrapporten uppdelat i tre delmål.

1. Genomföra databassökningar och identifiera relevant litteratur
2. Bedöma kvaliteten på inkluderade studier
3. Sammanfatta bevisen för effektivitet och säkerhet av medicinering med intranasal ketamin till patienter med behandlingsresistent depression

METOD

Denna forskningsstudie är en litteraturstudie med kvantitativ ansats som innebär att en systematisk sökning och systematisk granskning genomförs, följt av en kritisk kvalitetsbedömning av data som valdes i relation till studiens syfte.

Genomföra databassökningar och identifiera relevant litteratur

Inklusion- och exklusionskriterier

Följande inklusion- och exklusionskriterier togs fram för att besvara syftet. Ämnet ”intranasal ketamin” blev det övergripande temat då det finns mycket forskning om ketamin intravenöst. Till en början inkluderades bara studier som utvärderade ena stereoisomererna av ketamin - s-ketamin – eftersom detta är den molekylära variant som ingår i läkemedlet Spravato. Efter noggrann sökning framkom det att nästan inga studier fanns att tillgå kring nämnda stereoisomer och därav inkluderades även ketamin i sökningen. Enbart RCT:s inkluderades för att få ett så tillförlitligt resultat som möjligt, då dessa ligger näst högst upp i hierarkin i evidenspyramiden. I väl utförda RCT:s kan man tydligt tolka patienternas öde vilket är viktigt för autenticiteten i randomiserade studier. En bra randomiseringen leder till en jämn fördelning av riskfaktorer hos försökspersonerna i de olika grupperna och leder på så vis till en hög tillförlitlighet till resultatet. Studierna var tvungna att finnas tillgängliga via databaser som Malmö Universitets tillhandahåller, vara skrivna på engelska och ha fullständiga artiklar tillgängliga. Ingen begränsning gällande publikationsdatum gjordes för att få en så fullständig överblick som möjligt. Ingen uteslutning gällande vilka patienter som ingick i studierna gjordes heller, då det fanns för få RCT:s att tillgå.

Sökstrategi

En inledande litteratursökning utfördes i Cochranes databas i april där 15 resultat framkom med sökordet ”ketamine”, dock i studier där det användes mot andra indikationer än depression, såsom opioidresistent cancersmärta. Enbart en studie från 23 september 2015 fanns med indikationen depression. En utvärdering av kvaliteten på Cochrane-reviewen bedömde att sammanställningen har hög tillförlitlighet då information från relevanta RCT:s

ställdes samman från följande databaser: Cochrane Library (alla år), MEDLINE (1950 till 2015), EMBASE (1974 till 2015) och PsycINFO (1967 till 2015). Med anledning detta valdes nämnda Cochrane-reviewen som en form av utgångspunkt och låg som grund för det fortsatta sökandet. Studien visade på svaga bevis angående ketamins effektivitet över placebo vid depression. Gällande biverkningar var de enda signifikanta skillnaderna från placebo att patienterna upplevde förvirring. Förtroendet för bevisen är dock begränsande då det var ett litet antal deltagare och små doser som administrerades. Alla studier som reviewen undersökte gällde enbart när ketamin administrerades intravenöst [16].

Resultatet från den inledande sökningen visade på att mer omfattande databassökningar som inte var begränsat till Cochrane behövdes. För att finna optimala sökresultat byggdes en ny sökstrategi med relevanta textord och synonymer. Testsökningar genomfördes och justerades och mycket tid lades på att formulera sökord och utforska MeSH-termer. Sökningen byggdes upp med hjälp av booleska operatörer. Den fulla sökstrategin är presenterad i Bilaga 2.

Även FDA:s hemsida genomsöktes för att finna lämpliga studier. FDA godkände s-ketamin den femte mars 2019 och borde grundat sitt godkännande på RCT:s med hög tillförlitlighet då de är läkemedelsmyndigheten i USA. Via hemsidan hittades fyra fas 3 RCT:s som genomförts och avslutats av tillverkarna till Spravato - Janssen Research & Development [17]. Två av studierna hade ett p-värde på över 0.05, vilket indikerar att de inte är statistiskt signifikanta. Med anledning av detta exkluderas dessa studier.

Totalt blev det 5976 resultat från PubMed. Dessa screenades, där 5966 informationskällor exkluderas på grund av att de behandlade fel ämne, alternativt var på fel språk eller ej gick att få tillgång till. Kvar återstod tio studier samt de två studierna från FDA som skulle granskas för en närmare kvalitetsbedömning.

Bedöma kvaliteten på inkluderade studier

Att skilja på hög och låg kvalitet på RCT:s är viktigt då lägre kvalitet indikerar ett minskat förtroende för resultatet i den genomförda studien. CONSORT är ett validerat verktyg för att bedöma kvaliteten på RCT:s. Verktöget är ett protokoll som hjälper till att identifiera problem som uppstått vid genomförandet av RCT:s, samt ger en standard på hur studierna utformades, analyserades och tolkades. Utöver protokollet ingår även ett flödesschema som ger läsaren tydlig information om registrering, uppföljning och analys av patienterna som är involverade [18].

CONSORT är en internationell överenskommelse som har undertecknats av åtskilliga medicinska tidskrifter [19], och användes för att bedöma kvaliteten av studierna som ingår i detta examensarbete. Då det inte finns någon algoritm för att räkna ut kvalitetspoängen med CONSORT [18], diskuterade författaren med sina klasskamrater om hur bedömningen skulle ske. Efter diskussion och efterforskningar i andra litteraturstudier med likartad kvalitetsgranskning bedömdes det att det är upp till författaren själv att sätta en egen gräns för vad som räknas som låg samt hög kvalitet och om lågkvalitativa studier får ingå i studien eller inte.

Baserat på det originella CONSORT-verktyget gjordes ett poängintervall (se tabell 1) för att kunna bedöma kvaliteten. Bedömningskriterierna i CONSORT:s formulär besvarades med ”ja” eller ”nej”. Ett ”ja” gav ett poäng och ett ”nej” innebar noll poäng. Som mest kan en artikel få 25 poäng, med möjlighet till extrapoäng då det fanns vissa kriterier på checklistan som enbart gick att applicera på en viss typ av studier.

Tabell 1. Bedömning av kvalitet via CONSORT 2010

Antal poäng	Kvalitet
0–6	Mycket låg
7–12	Låg
13–18	Måttlig
19–25	Hög

Sammanfatta bevisen för effektivitet och säkerhet

Effekten valdes att mätas i enlighet med EMA:s riktlinjer angående kliniska undersökningar av läkemedel vid behandling av depression. När en statistisk signifikant effekt kunnat konstateras, ska effekten översättas till kliniska termer – såsom antal patienter som uppnått remission eller respons. Effekten ska även bedömas med hjälp av specifikt utvecklade mätskalor som visar symptomatisk förbättring genom skillnad från baslinjen. En validerad mätskala för detta ändamål är MADRS [4].

Säkerheten analyserades genom att dokumentera i vilken frekvens och allvarlighetsgrad biverkningar uppstod, samt genom att observera antal deltagare som fullföljt studierna och anledningen till att patienter avbrutit deltagandet. Psykiatriska biverkningar representerar ofta en stor andel av de biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar med deprimerade patienter. Dessa biverkningar kan vara relaterade till själva sjukdomen såväl som läkemedlet som utvärderas [4]. Ketamin är beroendeframkallande [8], och särskild uppmärksamhet bör ges för att kunna skilja återfall från abstinenssymptom i längre studier [4]. Sådana synvinklar är viktiga att ha i åtanke när biverkningarna dokumenteras och reflekteras över.

För att enkelt åskådliggöra studiernas resultat presenteras de i en fullständig artikelmatris samt under rubriker med de mest essentiella fynden. Resultatet beskrivs i text och förtydligas med tabeller och figurer.

Etiska aspekter

Eftersom detta är en litteraturstudie så behövdes inget etiskt godkännande. Samtliga studier som inkluderats i detta examensarbete har däremot blivit godkända av en etisk kommitté. Deltagare i klinisk forskning bidrar till att utveckla generaliserbar kunskap som kan leda till förbättring av människors hälsa och/eller öka förståelsen för mänsklig biologi. Dessa människor riskerar dock att bli skadade och därav är syftet med etiska riktlinjer att skydda dessa patientvolontärer samt bevara vetenskaplig integritet [20].

Patienterna som deltagit i de inkluderade studierna har gjort det av fri vilja och vetat om att de kunnat avsluta deltagandet när de vill. Detta är av yttersta vikt då patienters mående, framförallt under depressioner, kan variera och medföra att deltagarna inte har någon ork att avsluta hela studien. Särskilt i studier som utvärderar nya läkemedel är det viktigt att deltagarnas hälsa och välbefinnande övervakas [20]. I studier med deprimerade patienter måste det finnas särskilda åtgärder för att förhindra negativ utveckling av sjukdomen eftersom det finns risk för självmord och andra allvarliga kliniska händelser [4].

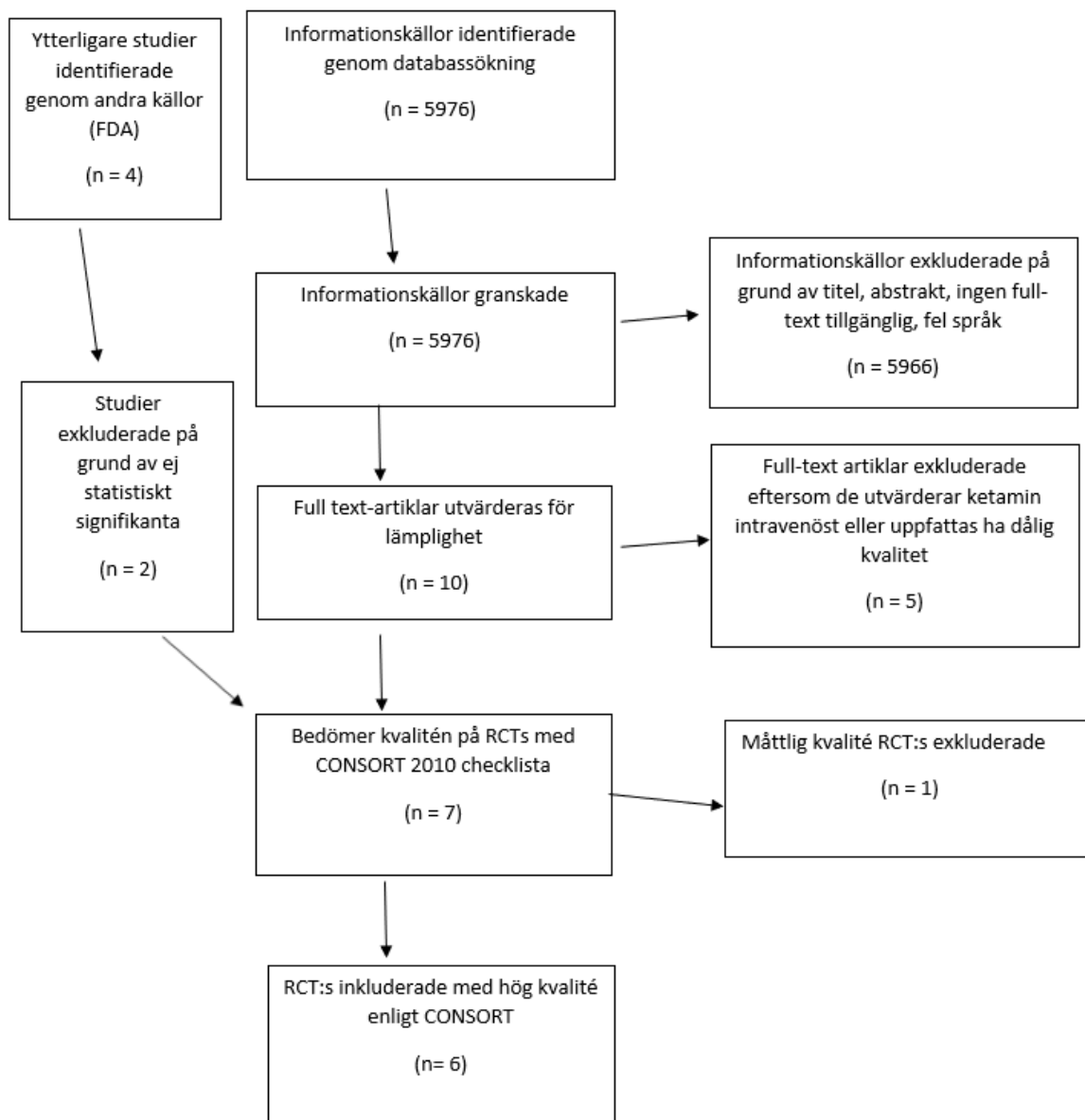
Patienternas identiteter har inte kunnat urskiljas, vilket är ett nödvändigt krav om forskningen behandlar etiskt känslig information. Att prata om sitt mående, sin sjukdom och behandlingen som medföljer kan vissa människor anse vara en väldigt privat fråga.

RESULTAT

I Bilaga 3 finns den fullständiga artikelmatrisen över inkluderade studier. I denna resultatdel presenteras först resultatet från litteratursökningen och kvalitetsgranskningen. Därefter presenteras huvudresultaten från studierna under rubriker som ämnar att svara på litteraturstudiens syfte om effektivitet och säkerhet.

Resultatet av databassökning och kvalitetsgranskning

Fyra artiklar från PubMed samt två av de studier FDA grundat sitt godkännande på till läkemedlet Spravato ligger som grund för denna litteraturstudies resultat. Artiklarna bedömdes ha hög kvalitet enligt CONSORT 2010 och valdes eftersom de anses ha hög tillförlitlighet. I Bilaga 4 presenteras resultatet huruvida studierna uppnått CONSORTS kriterier eller ej.



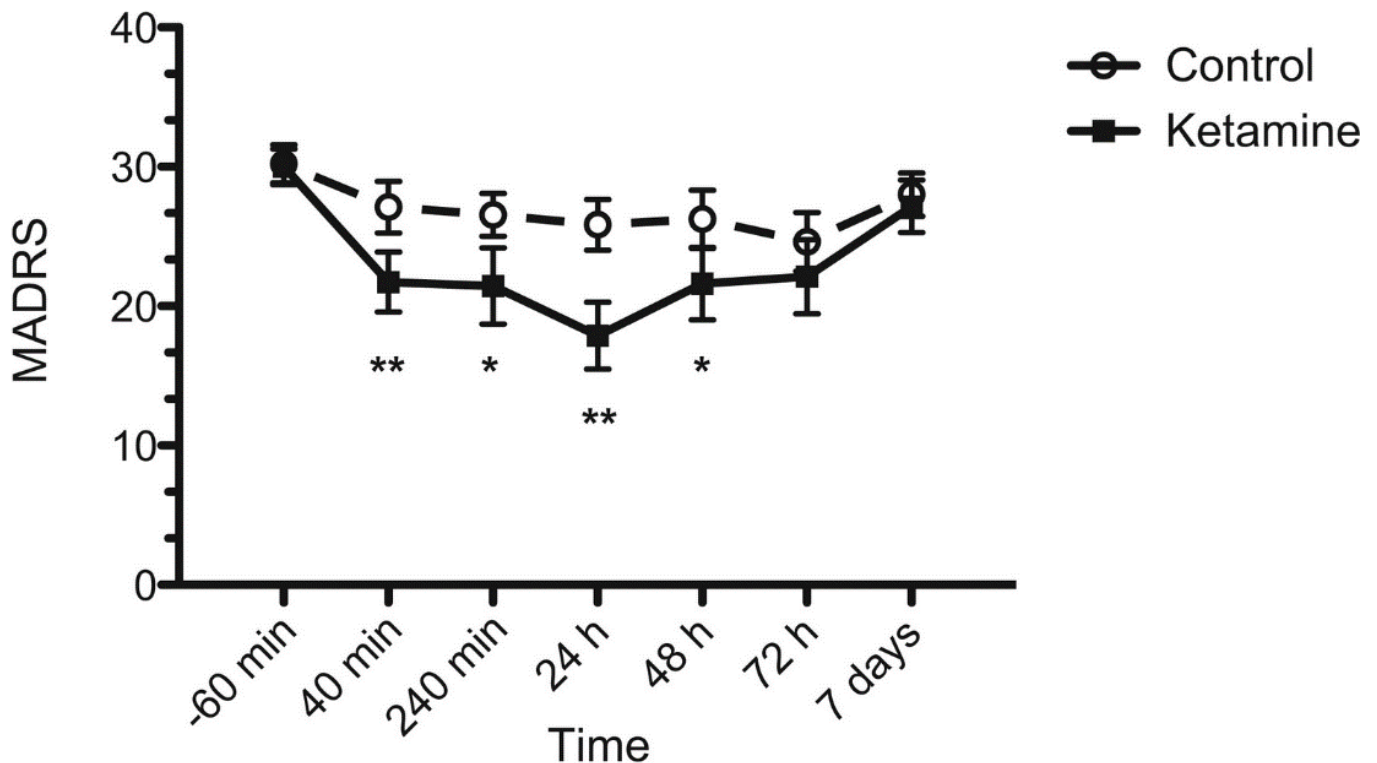
Figur 2. Flödesdiagram över studier som hittats, bedömts, uteslutits och ingår i denna litteraturstudie.

Resultaten för effektivitet och säkerhet med intranasalt ketamin

Huvudresultaten presenteras under rubriker som ämnar till att svara på syftet.

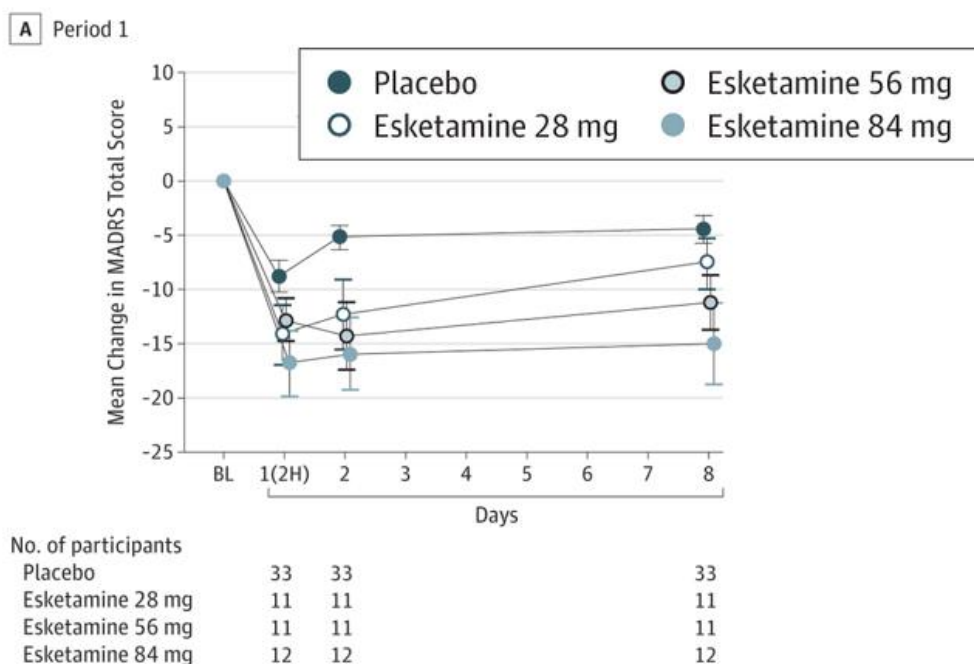
Snabbverkande effekt

Alla studier som inkluderats påpekar den snabbverkande effekten via intranasal administrering. I Kyle Lapidus studie ges de första kontrollerade bevisen på hur snabb antidepressiv effekt intranasal ketamin har. Patienterna som tilldelades 50 mg ketamin visade prov på signifikant förbättring av depressiva symptom jämfört med placebo efter 24 timmar. Av 18 deltagare uppnådde åtta responskriteriet efter 24 timmar, jämfört med placebo där det var en av 18. NNT blev 2,6 [2].



Figur 3. Förändring av graden depression hos patienter med TRD, mätt via MADRS i Lapidus studie. Diagrammet visar att behandling med intranasalt ketamin med en singel dosering på 50 mg är effektiv i jämförelse med placebo. Redan 24 timmar efter dosering hade åtta deltagare uppnått responskriteriet [2].

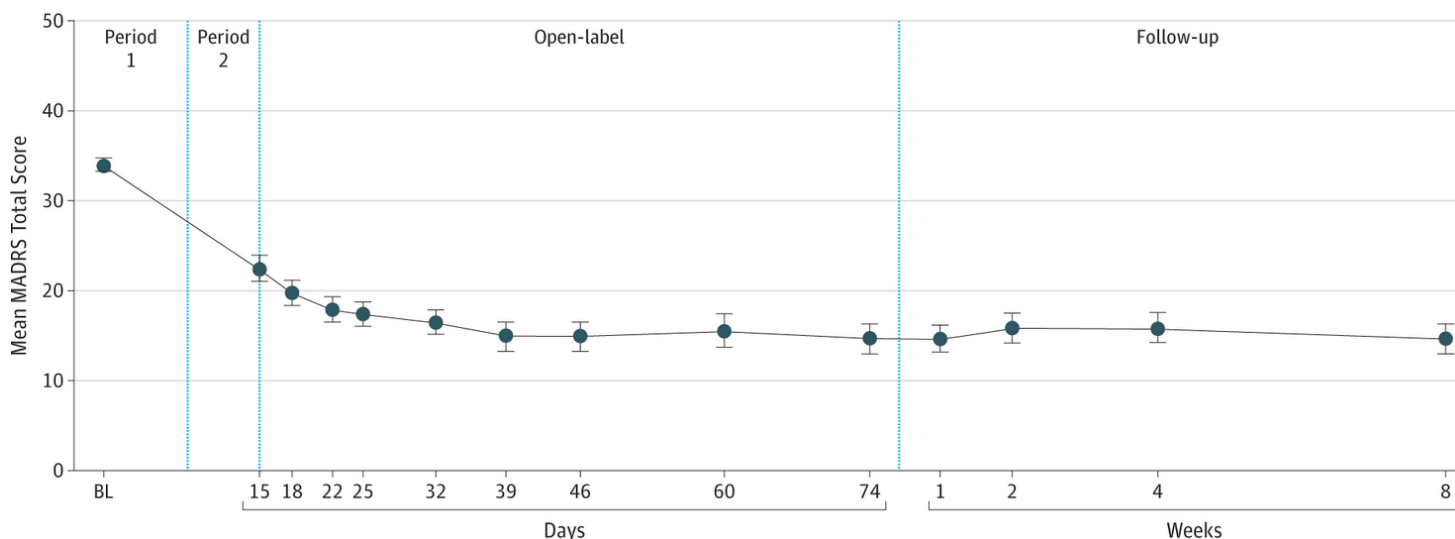
Även i Dalys studie visade resultaten en snabb antidepressiv effekt. Deltagarna blev randomiserade till fyra olika grupper; placebo (n=33), s-ketamin 28 mg (n =11), s-ketamin 56 mg (n=11) eller s-ketamin 84 mg (n=12). Patienterna administrerade placebo eller s-ketamin två gånger under första veckan. Den primära utfallet i denna studie var att mäta poängskillnaden från baslinjen utöver veckan. Redan två timmar efter intag av läkemedlet syns en skillnad i MADRS-poäng som är överlägsen placebo i alla tre s-ketamingrupper [21].



Figur 4. Genomsnittsförändring av graden depression hos patienter med TRD, mätt via MADRS i Dalys studie. Diagrammet indikerar en signifikant skillnad mellan placebo och s-ketamin redan 2 timmar efter intranasal administrering och ett statistiskt signifikant stigande dos-respons-förhållande. Genomsnittssänkningen efter en vecka för placebogrupperna blev -5 poäng på MADRS, i s-ketamingruppen på 28 mg var det -8, i s-ketamingruppen på 56 mg var det -12 och för s-ketamingruppen på 84 mg låg den på -15 [21].

Långverkande effekt

Två av studierna undersökte ketamins antidepressiva effekt över en längre tid. I Dalys studie tycktes den tydliga förbättringen av depressiva symptom upprätthållas trots minskad doseringsfrekvens efter de första två veckorna. Under de första två veckorna fick deltagarna läkemedel två gånger i veckan. I open-label-fasen fick de en gång i veckan och i sista fasen blev de tilldelade läkemedel en gång varannan vecka [21].



Figur 5. Medelförändring på MADRS under hela Dalys studie. Under period ett och två fick deltagarna läkemedel två gånger i veckan. I open-label-fasen fick de en gång i veckan och i sista fasen blev de tilldelade läkemedel en gång varannan vecka. Den antidepressiva effekten upprätthålls trots den minskade doseringsfrekvensen [21].

Totalt av de 57 deltagarna som genomförde hela studien uppnådde 23 personer responskriteriet. 17 deltagare uppnådde remission. Effektens längd blev kortare vid administrering av enbart 28 mg som administreras två gånger i veckan. Det bevisades att doserna på 56 och 84 mg hade en mer hållbar antidepressiv effekt [21].

I studien SUSTAIN-1 ingick 705 patienter. Introduktionsfasen varade i fyra veckor, optimeringsfasen på tolv veckor och underhållsfasen avslutades med varierande duration på maximalt 104 veckor. Den primära end pointen i studien var att mäta hur lång tid det tog för återfall hos patienter som uppnått stabil remission i optimeringsfasen. Återfall definierades som antingen MADRS totalpoäng större än eller lika med 22, eller sjukhusinlägg alternativt annan klinisk händelse såsom självmordsförsök [17].

297 patienter uppnådde remission i optimeringsfasen och fortsatte till den slutliga underhållsfasen, där de blev randomiserade till att antingen få placebo eller fortsatt s-ketaminbehandling. Det observerades en statistiskt signifikant längre tid för återfall vid fortsatt s-ketaminbehandling jämfört med placebobehandling. Totalt 26,7% av deltagarna med s-ketamin fick återfall jämfört med placebo där det var 45,3% [17].

Säkerhet

I alla studier som inkluderats har säkerhet, tolerans och biverkningar diskuterats. Ingen av studierna visar att intranasalt ketamin ger allvarliga biverkningar. De biverkningar som rapporterats har bedömts milda eller måttliga i intensitet [2,13,17,21,22]. Av totalt 1054 deltagare i samtliga sju studier, valde 43 (4,1%) att avsluta sitt deltagande på grund av biverkningar. De patienter som ordinerats Spravato i USA är alltid kvar på kliniken under övervakning 2 timmar efter administrering, då majoriteten av biverkningarna helt försvunnit [8]. Dessutom tenderade vissa biverkningar, såsom dissociation och illamående, att minska i frekvens vid fortsatt dosering utöver en lång behandling [21].

I Reynolds studie bedömdes toleransen av intranasal ketamin. Alla studieåtgärder och resultat granskades och registrerades av en blindad forskargrupp. Forskargruppen använde sig av en standardiserad checklista och ställde öppna frågor för att dokumentera biverkningar utan att styra svaren. Det främsta utfallet var frekvensen av kumulativa biverkningar samt biverkningar som uppstod 60 minuter efter administrering av läkemedlet [22].

Tabell 2. Kumulativa biverkningar 60 minuter efter administrering av intranasalt ketamin och i vilken frekvens de uppstod från Reynolds studie. Dålig smak i munnen och yrsel var de mest rapporterade biverkningarna [22].

Biverkning	Andel drabbade patienter (n = 41)
Dålig smak i mun/hals	90 %
Yrsel	73 %
Trötthet	46 %
Klåda i näsa	24 %
Dåsighet	15 %
Visuella störningar	10 %
Illamående	7 %
Koncentrationsproblem	2 %
Onormala drömmar	2 %

I studierna rapporterades även en övergående ökning av det systoliska och diastoliska blodtrycket. Den maximala höjningen låg i genomsnitt på +8mmHg och observerades 40 minuter efter dosering men återgår till initiala nivåer efter 90 minuter. Blodtrycksökningen var inte associerad med kliniska utfall såsom kardiovaskulära olyckor [2,13,17,21,22].

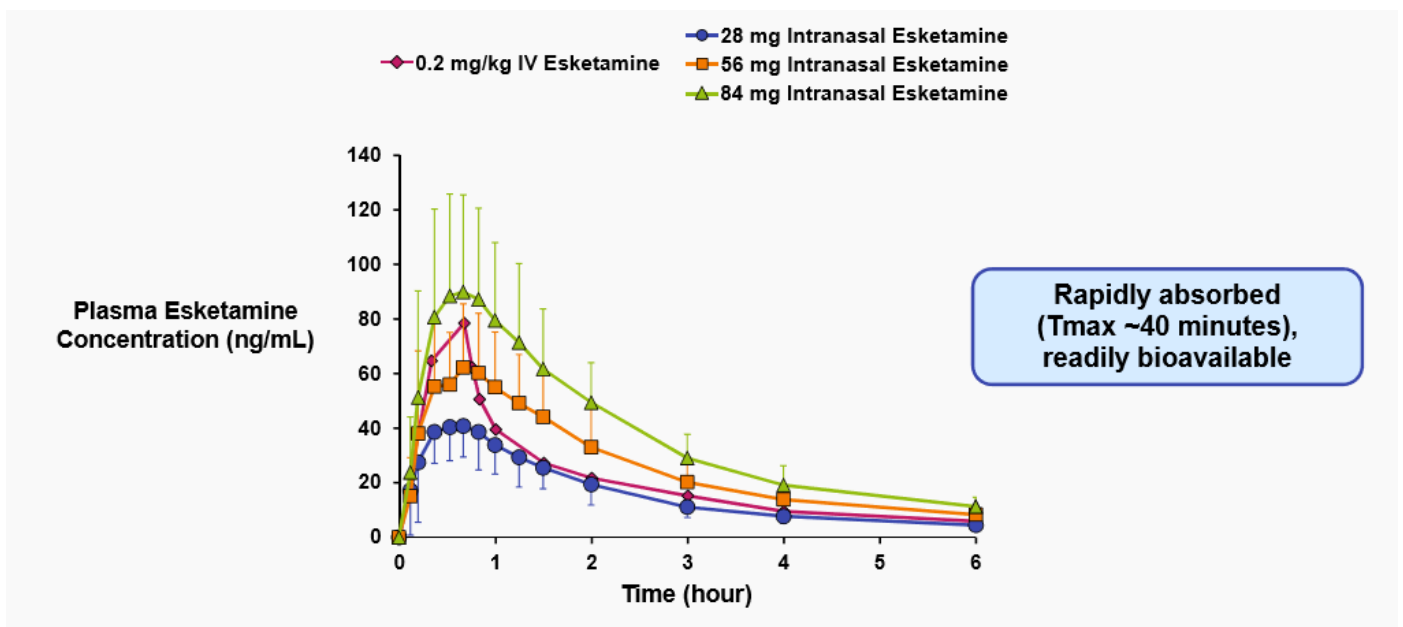
I Morrisons studie granskades den kognitiva funktionen på friska deltagare som intagit 84 mg ketamin intranasalt. I studien undersöktes olika kognitiva domäner; uppmärksamhet, visuellt arbetsminne och verkställande funktioner. Hos samtliga deltagare återvände den kognitiva funktionen till initiala nivåer 2 timmar efter ketamin intagits [13].

I Morrisons studie diskuteras att intag av ketamin oftare än fem gånger i veckan kunde leda till en långvarig kognitiv försämring. Den minnesförsämring som kan uppstå vid frekvent intag av ketamin är reversibelt, och ska försvinna efter ett år vid totalstopp av intag av substansen [13].

Dosering

I studien kallad TRANSFORM-2 utvärderades flexibel dosering av s-ketamin under fyra veckor. Patienterna startade med en dos på 56 mg s-ketamin på dag ett. Dosen kunde därefter ökas baserat på läkarnas bedömning. De sista två veckorna tilläts ingen dosförändring. Efter dag 15 fick 34 av 103 patienter 56 mg och 69 av 103 patienter fick 84 mg. På dag 28 hade 53% av deltagarna uppnått remission [17].

De intranasala doserna på 56 och 84 mg av s-ketamin ger plasmanivåer liknande de som uppnås genom intravenös administrering av s-ketamin på 0,2 mg / kg. Denna dosering gav ett liknande kliniskt utfall som rapporterats för intravenös ketamin på 0,5 mg / kg som överensstämmer med den högre affiniteten för NMDA-receptorn [21]. Ingen dosjustering behövs för varken vikt, kön, trång näsa, renal- eller hepatisk nedsättning. [17]



Figur 6. Diagrammet jämför plasmanivåerna i blodet av s-ketamin via intranasal eller intravenös administrering. De intranasala doserna på 56 och 84 mg av s-ketamin ger plasmanivåer liknande de som uppnås genom intravenös administrering av s-ketamin på 0,2 mg / kg. S-ketamin absorberas snabbt och uppnår maximal plasmakoncentration efter ca 40 minuter [17].

FDA rekommenderar en intermittent dosering på 56 eller 84 mg till läkemedlet Spravato. Startdosen är alltid 56 mg men kan höjas om patientens läkare bedömt att patienten behöver och tål en höjning. Under induktionsfasen ska medicinen tas två gånger i veckan under fyra veckor, och därefter en gång i veckan eller en gång varannan vecka [17].

I SUSTAIN-1 identifierades inga nya säkerhetsproblem med långvarig upprepad, intermittent veckovis eller administrering varannan vecka av ketamindoser i upp till ett år [17].

DISKUSSION

Diskussionen har delats in i tre kategorier; metoddiskussion, resultatdiskussion och diskussion om betydelse av denna studie. I metoden diskuteras styrkor och svagheter som noterats under arbetets gång. Resultatet diskuteras i förhållande till bakgrunden samt tar upp begränsningar som uppmärksammats.

Metoddiskussion

Presentationen om examensarbeten på Malmö Universitet i inledningen av studierna fungerade som riktlinje till hur denna litteraturstudie utformats. En litteraturstudie ska summera den kunskap som finns tillgänglig i det valda området och läsaren ska kunna följa sökprocessen. Målet var att så gott som möjligt göra en systematisk review av RCT:s, men då det är första gången författaren gör en litteraturstudie överhuvudtaget är det ingen fullkomlig systematisk review men en eftersträvan till en.

Inklusion- och exklusionskriterier

Kriterierna valdes för att få ett specifikt och avsmalnat sökresultat som svarade tydligt på syftet. Om litteraturstudien ska göras på nytt ska samma resultat tydas fram om överensstämmande inklusion- och exklusionskriterier är satta. Inklusionskriterierna var både ketamin och dess enantiomer, s-ketamin. Att kunna jämföra resultat även med kliniska studier som utvärderade r-ketamin hade varit en styrka för studien, men fanns ej tillgängligt. Exklusionskriterier innefattade enbart artiklar på engelska, vilket kan ses som en svaghet för studien eftersom det kan ha lett till att relevanta artiklar inte blev identifierade.

Sökstrategi

Trots en grundlig databassökning är fullständigheten av bevis begränsad. Det framkom ganska snabbt, baserat på sökandet i databaserna, att det fanns lite forskning på intranasal ketamin. PubMed är en lämplig databas men i en fullständig systematisk sammanställning borde alla databaser genomsökas, annars riskerar rapporten att missa tillgänglig användbar information. Detta är dock oerhört tidskrävande, och med ett tidsintervall på tio veckor samt en maxgräns på 5000 ord är det tveksamt att det fått plats. Enbart fyra studier på PubMed uppfyllde inklusionskriterierna. Dessa studier hade få deltagare vilket gör att resultaten mindre tillförlitligt. Enbart två av de fyra studierna som identifierades via FDA:s hemsida inkluderades, då två hade p-värden på över 0.05 och var inte statistiskt signifikanta. Är p-värdet för stort går det inte att utesluta att uppmätta skillnader beror på att någon eller båda grupperna i studien inte utgör ett representativt urval av populationen och att det inte finns någon skillnad mellan behandlingsalternativen.

Kvalitetsgranskning

För att bedöma kvaliteten i studierna användes CONSORT som underlättade arbetet och ökade tillförlitligheten till resultatet. Även materialet från FDA:s hemsida applicerades

CONSORT på. Resultatet höll hög standard och anses som en styrka för denna studie. En tydlig svaghet med detta sätt är det enskilda perspektivet från enbart en författare som dessutom är ovan vid att kvalitetsgranskning. Detta kan ha påverkat resonemanget vid granskningen och att en annan person kunnat ge de inkluderade studierna lägre kvalitet är möjligt. I ett försök att öka validiteten har medstudenter och handledaren hjälpt till och agerat som medförfattare genom att bidra med synpunkter.

För att klassificera hur tillförlitligt det samlade, vetenskapliga materialet är används ofta GRADE-systemet. Det är en svaghet i denna studie att GRADE inte användes då det hade bevisat den slutliga evidensstyrkan. Efter noggrann övervägning blev det ej tillämpligt då flera källor indikerade att detta verktyg är väldigt tidskrävande och inte lämpligt för projektrapporter som skrivs av enbart en författare.

Resultatdiskussion

Föreliggande studie avsåg att åskådliggöra befintlig forskning om intranasal ketamins effekt och säkerhet vilket det ämnat att göra under klagörande rubriker; snabbverkande- och långverkande effekt samt säkerhet.

Enligt EMA:s riktlinjer ska kliniska prövningar angående antidepressiva läkemedel alltid bedömas och jämföras med standardbehandlingen. Ingen sådan finns för TRD idag. I Sverige förekommer ECT som behandlingsalternativ, men i vissa landsting även ketamininjektioner. Båda dessa behandlingar framstår mer obehagliga än ketamin i nasal formulering. Behandlingsalternativen kräver mer resurser av sjukvården och ECT förknippas med mer allvarliga biverkningar. Ketamin via intranasal administrering har en snabb effekt, mindre biverkningar, kräver mindre av sjukvård och borde bli ett billigare alternativ.

Det finns mycket tidigare forskning gällande när ketamin administreras i injektioner. Det framkommer i denna studie att intranasal administrering är likvärdigt det intravenösa i både effekt- och biverkningsprofil. Fördelarna med nasala formuleringar är att det är enkelt att använda, vilket leder till högre patientcompliance. Dessutom är det snabbt onset, undviker första-passage-metabolism och har låg risk för överdosering eftersom den volym som är möjlig att administrera är begränsad. Nackdelar är att nässlemhinnan är känslig, vilket kan ha gett upphov till den klåda i näsa som rapporterats i studierna. Med anledning av nämnda fördelar borde ketamin i nässprayform vara administreringsvägen att föredra.

Effekt

Den antidepressiva effekten detekterades så tidigt som 40 minuter efter administrering och utgör ett tilltalande alternativ för patienter med TRD. Den snabba effekten är även eftersträvansvärd vid andra indikationer, som exempelvis akuta smärttillstånd. En snabb effekt kan eliminera veckor av osäkerhet för patienter och förebygga misstro mot läkemedelsanvändning. I Kyle Lapidus studie var 29 procent av deltagarna nästan symptomfria 24 timmar efter dosering, vilket framstår som magiskt i jämförelse med konventionell antidepressiv behandling som kan ta upp till sex veckor för att uppnå liknande resultat. Nästan för bra för att vara sant summerar författarens åsikt om ketamins effekter på ett klagörande sätt. Författarens egna spekulationer kring de oförnekligt bra resultaten involverar den hallucinogena effekten ketamin har. Hallucinogener orsakar ett förändrat medvetandetillstånd och kan påverka hjärnans perception av både jaget och omvärlden. Eventuellt leder ketamin till att patienterna får nya insikter om tillvaron och/eller sig själva som hjälper dem ur depressionen.

Att den antidepressiva effekten tycktes upprätthållas trots minskad doseringsfrekvens är idealiskt ur en missbrukssynvinkel. Eftersom ketamin har missbrukspotential är låg doseringsfrekvens något att eftersträva. I Dalys studie visas det tydligt att även när patienterna övergick från att få ketamin en gång i veckan till en gång varannan vecka så bevarades den antidepressiva effekten. Studien SUSTAIN-1 visar att tiden för återfall förlängs eller försvinner helt när patienter med TRD använder s-ketamin under en längre tid med en minskad doseringsfrekvens. I jämförelse med ECT där risken för återfall är 50% framstår ketamin som det klart bättre alternativet där samma siffra blev 26,7%.

I studierna fortsatte deltagarna ta sin ordinarie antidepressiva medicin. En intressant framtida studie kan vara huruvida ketamin fungerar som ensamstående behandling. En nässpray som bara administreras en gång varannan vecka borde leda till högre compliance i jämförelse med att dagligen konsumera tabletter. Vanliga antidepressiva tabletter förknippas även med en rad biverkningar som viktförändringar, minskad libido och darrningar som patienter hade kunnat slippa om ketamin fungerar som den enda behandlingen. Möjligtvis måste patienterna fortsätta bruka antidepressiva i kombination med ketamin för att bibehålla antidepressiv effekt trots minskad doseringsfrekvens.

Säkerhet

I allmänhet verkade doseringarna (28, 50, 56, 84 mg) som utvärderas säkra och förefalla ha en gynnsam tolerabilitetsprofil. Enbart 4% av samtliga deltagare i studierna avbröt på grund av biverkningar. Risken för missbruksutveckling verkade liten vid den dos som rekommenderas av FDA, men faktum kvarstår att ketamin blev narkotikaklassat i Sverige på grund av missbrukspotentialen.

I dokumentet där FDA visar grunderna till sitt godkännande av läkemedlet Spravato fanns även resultat från ett frågeformulär där patienter med TRD tillfrågades om deras åsikter om hälsorisker med ketamin. Patienterna värderar behandlingar som förbättrar depressionssymptomen högt och övergående biverkningar var av mindre betydelse. Patienterna var villiga att acceptera de risker som observerats vid missbruk av ketamin för att få en hållbar, antidepressiv behandling som fungerar. I Kyle Lapdius studie hade patienterna varit deprimerade i genomsnitt i 27 år och inte fått önskad effekt från minst fyra behandlingar. För denna patientgrupp framstår säkerligen nyttan med ketamin överlägsen risken att bli beroende.

När Spravato administreras i USA är patienten kvar på kliniken under övervakning minst två timmar efter intranasal administrering av ketamin. Detta bidrar till ketamins säkerhetsprofil, men också till arbetsbelastningen för hälso- och sjukvården. En idé till att minska den arbetsbelastningen hade kunnat vara att när patienterna är medvetna om hur de reagerar på läkemedlets psykoaktiva effekt, kan de istället administrera läkemedlet själva hemma. Pondera att det är svenska patienter, och de enligt rekommendationer ska ta läkemedlet en gång varannan vecka. Tre månaders förbrukning (som man får plocka ut på svenska apotek) resulterar då i sex behandlingar, vilket troligtvis inte resulterat i något missbruk även ifall patienterna väljer att administrera allting direkt.

Begränsningar

Totalt fyra av de inkluderade studierna har Janssen Development finansierat. Att bias till dessa studier skulle finnas är möjligt då det är känt sen tidigare att slutsatser i RCT är oftast mer positiva till den farmaceutiska innovationen om undersökningarna är sponsrade av företag med ekonomiska intressen för produkten [18]. Dessutom kan företaget optimerat valet

av patienter för att kunna vinkla resultatet i deras favör. Denna bias översågs eftersom det inte fanns andra RCT:s med hög kvalitet att tillgå.

Trots att alla studier var blindade påpekades det att det var svårt att få till ett bra medel som placebo som efterliknande ketamin i smak och doft. Detta kan ha äventyrat blindandets integritet. Placebon hade heller ingen psykoaktiv effekt, vilket kan påverkat deltagarnas uppfattning. En psykoaktiv placebo, såsom midazolam, hade kunnat fungerat som en mer lämplig kontroll i en framtida studie. Om detta godkänns av en etisk kommitté i Sverige är dock tvivelaktigt.

Resultatet är begränsat på grund av det låga antalet deltagare och inskrivningskriterierna i de olika studierna. Alla studier exkluderade personer med en historia av psykotiska symptom eller suicid tendenser. Då detta är vanligt förekommande hos patienter med TRD ger det inte ketamins säkerhetsprofil full rättvisa. Det måste noteras att under litteratursökningen identifierades ett antal pågående RCT:s, bland annat där patienterna hade suicid tendenser, som hade kunnat ge värdefull kunskap utöver det som presenterats i denna översyn.

Betydelse av studien

Denna studie kan vara användbar för hälso- och sjukvårdspersonal för att få den senaste kunskapen sammanställd gällande intranasal ketamin. Jämför man med de existerande behandlingar mot TRD idag framstår intranasal ketamin som ett otvivelaktigt bättre alternativ. Förhoppningsvis kan denna studie bidra till att detta behandlingsalternativ blir tillgängligt i Sverige i framtiden.

Forskning framöver borde lägga fokus på att identifiera biomarkörer eller farmakologiska mekanismer vid depression så att man kan matcha rätt behandling till patienterna redan från början och fullständigt eliminera indikationen TRD. Kan man förstå hur ketamins antidepressiva effekt fungerar borde det vara ett stort steg i rätt riktning.

KONKLUSION

Att depression kan ta flera månader att repa sig ifrån har länge varit en dogm. Ketamin åskådliggör att det nödvändigtvis inte är så. Ketamin visar sig ha potential till att reformera dagens rekommenderade depressionsbehandlingar med sin snabba, antidepressiva effekt som verkar kunna upprätthållas trots minskad doseringsfrekvens. De biverkningar som uppkommit i kliniska prövningar har bedömts som milda till måttliga i intensitet. Trots missbrukspotentialen kvarstår faktum att intranasal ketamin är oerhört effektivt och säkert för patienter med TRD och har många fördelar jämfört med dagens behandlingsalternativ för denna patientgrupp.

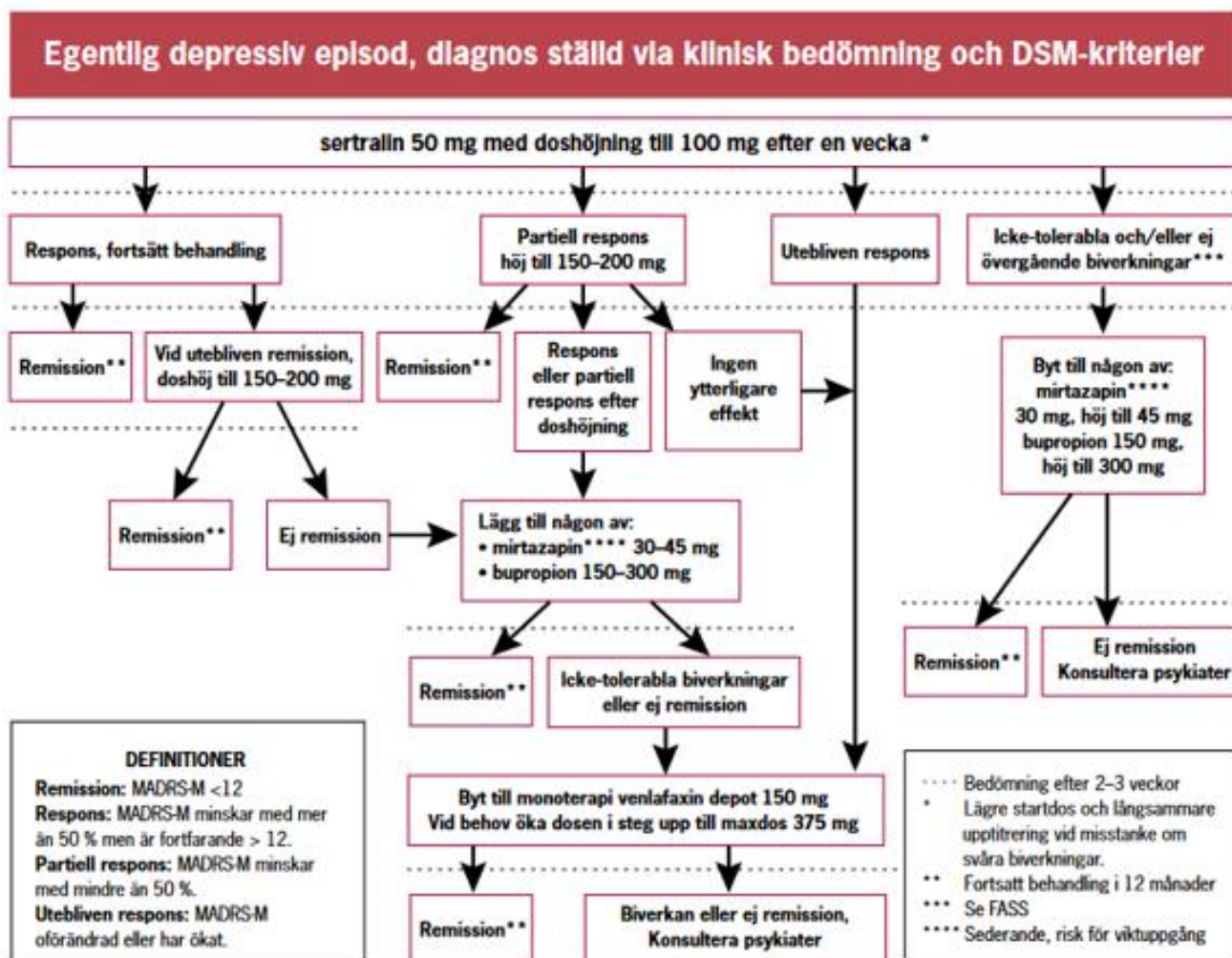
REFERENSER

1. Akil, H., Gordon J., Hen., R., Javitch., J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M., & Nestler, E. (2018) *Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach*. *Neuroscience and biobehavioral reviews* [0149-7634] Vol:84 Sida:272 - 288.
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28859997>
Hämtad: 2019-04-02
2. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Parides MK, Soleimani L, Feder A, Iosifescu DV, Charney DS, Murrough JW. *A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder*. *Biol Psychiatry*. 2014 Dec 15;76(12):970-6. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.03.026.
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=24821196>
Hämtad: 2019-04-17
3. Region Skåne (2019), *Bakgrundsmaterial till Skånelistans rekommendationer*, >https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/lakemedel/riktlinjer/skanelistan-2019/bakgrundsmaterial_2019.pdf< PDF (2019-04-02)
4. European Medicines Agency (2019), *Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression*, >https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf > PDF (2019-04-27)
5. SBU (2017), *Ketamin vid svårbehandlad depression*, ><https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/ketamin-vid-svarbehandlad-depression/>< HTML (2019-05-10)
6. 1177 (2018), *ECT – elbehandling*, ><https://www.1177.se/behandling--hjalpmedel/behandlingar-vid-psykiska-sjukdomar-och-besvar/ect---elbehandling/>< HTML (2019-05-10)
7. Jelovac, A., Kolshus, E., & McLoughlin, D. M. (2013). *Relapse following successful electroconvulsive therapy for major depression: a meta-analysis*. *Neuropsychopharmacology* : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 38(12), 2467–2474. doi:10.1038/npp.2013.149
8. Läkemedelsverket (2005), *Ketamin narkotikaklassat*, ><https://lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER---2005/Ketamin-narkotikaklassat/>< HTML (2019-05-10)
9. U.S. Food & Drug Administration (2019), *FDA approves new nasal spray medication for treatment-resistant depression; available only at a certified doctor’s office or clinic*,><https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm632761.htm>< HTML (2019-04-02)

10. Läkemedelsvärlden (2019), *Svensk studie undersöker ketamin vid depression*, ><https://www.lakemedelsvarlden.se/svensk-studie-undersoker-ketamin-vid-depression/>< HTML (2019-05-10)
11. Schatzberg AF. *Ketamine: promising path or false prophecy in the development of novel therapeutics for mood disorders?* *Neuropsychopharmacology*. 2015 Mar 13;40(5):1307
12. McGirr, A., Berlim, M., Bond, D., Fleck, M., Yatham, L., & Lam, R. (2015). *A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes*. *Psychological Medicine*, 45(4), 693-704. doi:10.1017/S0033291714001603
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.proxy.mau.se/pubmed/25010396>
Hämtad: 2019-04-30
13. Morrison RL, Fedgchin M, Singh J, Van Gerven J, Zuiker R, Lim KS, van der Ark P, Wajs E, Xi L, Zannikos P, Drevets WC. *Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018 Apr;235(4):1107-1119. doi: 10.1007/s00213-018-4828-5. Epub 2018 Feb 1. PubMed PMID: 29392371; PubMed. Central PMCID: PMC5869899.
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29392371>
Hämtad: 2019-04-17
14. Yanagihara Y, Ohtani M, Kariya S, Uchino K, Hiraishi T, Ashizawa N, et al. *Plasma concentration profiles of ketamine and norketamine after administration of various ketamine preparations to healthy Japanese volunteers*. *Biopharm Drug Dispos*. 2003;24:37-43
15. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, et al. *Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study*. *Biol Psychiatry*. 2016;80(6):424-431
16. Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, Hawton K, Cipriani A. *Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. Nr.: CD011612. DOI: 10.1002/14651858.CD011612.pub2.
Tillgänglig på:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011612.pub2/full>
Hämtad: 2019-04-03
17. U.S. Food & Drug Administration (2019), *Advisory Committee Briefing Document: Esketamine Nasal Spray for Patients with Treatment-resistant Depression*, ><https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM630971.pdf>< PDF (2019-04-17)
18. Läkemedelsboken (2017), *Evidensbaserad Läkemedelsvärdering*, >https://lakemedelsboken.se/kapitel/lakemedelsanvandning/evidensbaserad_lakemedelsvardering.html#facts_2_header< HTML (2019-04-04)

19. Falci, S. G., & Marques, L. S. (2015). *CONSORT: when and how to use it*. Dental press journal of orthodontics, 20(3), 13–15. doi:10.1590/2176-9451.20.3.013-015.ebo
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520133/>
Hämtad: 2019-04-08
20. National Institute of Health (2019), *Ethics in Clinical Research*,
><https://clinicalcenter.nih.gov/recruit/ethics.html>< HTML (2019-05-22)
21. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, et al. *Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial*. JAMA Psychiatry. 2018;75(2):139–148.
doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.3739
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29282469>
Hämtad: 2019-04-16
22. Reynolds SL, Bryant KK, Studnek JR, Hogg M, Dunn C, Templin MA, Moore CG, Young JR, Walker KR, Runyon MS. *Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children with Suspected Extremity Fractures*. Acad Emerg Med. 2017 Dec;24(12):1430-1440.
doi: 10.1111/acem.13313. Epub 2017 Nov 3. PubMed PMID: 28926159.
Tillgänglig på: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28926159>
Hämtad: 2019-04-16

BILAGA 1



Figur 7. Läkemedelshandling vid depression med strategi och preparatval, på patienter mellan 18-70 år [3].

BILAGA 2

Tabell 3. Sökstrategin som tillämpades på PubMeds databas med booleska operatörer.

DATABAS: PubMed		
	Sökord och/eller avgränsningskriterier	Antal träffar
Datum: 2019-04-08		
#1	Ketamine	18 558
#2	s-ketamine	487
#3	esketamine	56
#4	N-methyl-D-aspartate antagonist	11 043
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	28 377
#6	depression	410 877
#7	depressive disorder	2 217
#8	treatment resistant depression	4 974
#9	#6 OR #7 OR #8	415 990
#10	intranasal	30 398
#11	nasal delivery	4 693
#12	nasal administration	29 535
#13	#10 OR #11 OR #12	42 424
#14	#5 AND #9 AND #13	31 488
#15	Begränsa #14 till RCT:s	5 976

BILAGA 3

Tabell 4. Artikelmatris med karakteristiska och kvalitetsbedömning över inkluderade RCT:s i detta examensarbete. Kvalitetsgranskningen är gjord via CONSORT 2010 och enbart studier som kvalificerades till hög kvalitet inkluderades.

Författare, land, år	Titel	Metod	Deltagare	Antal fullföljare	Innovation och kontroll	Primära utfallsmått	Resultat	Kvalitet* & poäng
Kyle A.B. Lapidus, et. al USA, 2014	A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder	Randomiserad, dubbelblind, crossover-studie	20st med svår depression, misslyckats med minst en antidepressiv behandling	18st. De som hoppade av gjorde det innan de fått ketamin	50 mg ketamin eller placebo 0,9% saltlösning	Förändring i depressionsgrad, mätt i poäng på MADRS 24 timmar efter ingrepp	En singel dos intranasal ketamin gav snabb, antidepressiv effekt. 29% av deltagarna nådde remission efter 24h	Hög (24)
Ella J. Daly, et. al USA, 2017	Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression	Fas 2, dubbelblind, dubbel randomiserad, placebokontrollerad studie	67st med behandlingsresistent depression	41 fullföljde hela studien. 3 hoppade av pga. biverkningar, övriga anledningar var dålig effekt eller ej angivet	S-ketamin 28 mg, s-ketamin 56 mg, s-ketamin 84 mg eller placebo (vattenlösning smaksatt med denatonium benzoat för att simulera smaken av s-ketamin)	Förändring i depressionsgrad, mätt i poäng på MADRS i slutet av varje period	Antidepressiv effekt tillkom snabbt och dosrelaterat. Effekt tycktes kvarstå i mer än 2 månader trots en lägre doseringsfrekvens	Hög (21)
Stacy L. Reynolds, et. al USA, 2017	Randomized Controlled Feasibility Trial of Intranasal Ketamine Compared to Intranasal Fentanyl for Analgesia in Children	Dubbelblindad, randomiserad kontrollerad studie	87 barn 4–17 år gamla med frakturer varav 41 fick intranasal ketamin	Alla	1 mg/kg intranasal ketamin jämfördes med 1.5 µg intranasal fentanyl	Frekvensen av kumulativa biverkningar samt biverkningar som uppstod 60 minuter efter	Intranasalt ketamin var associerat med följande biverkningar: dålig smak i munnen, yrsel, trötthet, kliande näsa, dåsighet. Fler biverkningar med ketamin än med fentanyl men ej av allvarlig grad.	Hög (24)

	with Suspected Extremity Fractures					administrering av läkemedlet		
Randall L. Morrison, et. al., USA, 2017	Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad studie	24st friska frivilliga	Alla	84 mg ketamin eller placebo (ej definierat)	Förändring i kognitiv prestanda i 5 st Cogstate-tester. Från 1 timme före dos och med 2-timmars mellanrum tills deltagarna återvänt till predos kognitiv funktion	Ketamin är förknippat med kognitiv prestationsnedgång, men försvinner 2h efter dosering	Hög (26)
SUSTAIN-1, USA, 2018	A Study of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant for Relapse Prevention in Adult Participants With Treatment-resistant Depression	Randomiserad, dubbelblindad, studie	703st med behandlingsresistent depression	297 var kvar till sista underhållsfasen. 30 hoppade av pga. biverkningar. Övriga anledningar: bristande effekt, graviditet, ej angivet	56 mg s-ketamin som eventuellt ökades till 84 mg på dag 4. Placebo var beskrivet som vattenlösning med bittermedel för att simulera smak av s-ketamin	Mäta hur lång tid det tog för återfall hos patienter som uppnått stabil remission med hjälp av s-ketamin. Återfall = MADRS >22, eller sjukhusinlägg	Tiden för återfall förlängs eller försvinner helt när patienter med behandlingsresistent depression använder s-ketamin under en längre tid	Hög (20)
								Hög (19)

TRANSFORM-2. USA, 2018	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Flexible Doses of Intranasal Esketamine Plus an Oral Antidepressant in Adult Participants With Treatment-resistant Depression	Randomiserad, dubbelblindad, studie	227st med behandlingsresistent depression	197 fullföljde studien. 10 personer hoppade av pga. biverkningar. Övriga anledningar: bristande effekt eller ej angivet. Ett dödsfall registrerades, dock genom en bilolycka som inte kopplades till studien	Dag 1 fick alla deltagare 56 mg s-ketamin. Dag 4 ökades dosen till 84 mg eller förblev på 56 mg. Placebo var beskriven som vattenlösning med bittermedel för att simulera smak av s-ketamin	Förändring i depressionsgrad, mätt i poäng på MADRS. Mättes dag 1 och dag 28	Klinisk förbättring med s-ketamin observerades så tidigt som 24 timmar och ökade generellt i efterföljande 4 veckor. På dag 28 hade 53% av deltagarna uppnått remission.	
------------------------	---	-------------------------------------	---	--	---	--	--	--

*Enligt tabell 1

BILAGA 4

Tabell 5. Kvalitetsbedömningen som utfördes på de inkluderade artiklarna med CONSORT 2010. Punkterna är direkt tagna från CONSORTS checklista. Ett ”-”-tecken betyder att det ej gick att tillämpa på studien. Maxpoäng är 25 poäng med möjlighet till extrapoäng i de fall vissa kriterier gick att tillämpa på studien. Samtliga studier bedöms ha hög kvalitet.

CONSORT 2010 punkter	Lapidus	Daly	Reynolds	Morrison	SUSTA IN-1	TRANSFORM-2
Identification as a randomised trial in the title	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Scientific background and explanation of rationale	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Specific objectives or hypotheses	ja	ja	ja	nej	nej	nej
Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	-	-	-	-	-	-
Eligibility criteria for participants	ja	ja	ja	ja	ja	ja

Settings and locations where the data were collected	ja	nej	nej	ja	nej	nej
The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	-	-	-	-	-	-
How sample size was determined	nej	ja	nej	ja	ja	ja
When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	-	-	-	-	ja	-
Method used to generate the random allocation sequence	nej	nej	nej	ja	nej	nej
Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	nej	nej	nej	ja	nej	nej
Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	nej	nej	nej	nej	ja	ja
Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	ja	ja	ja	nej	nej	nej
If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	ja	nej	ja	ja	ja	ja
If relevant, description of the similarity of interventions	-	-	ja	-	-	-

Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	ja	-	-	-	-	-
For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	nej	ja	ja	ja	ja	ja
For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	-	-	-	-	ja	-
Dates defining the periods of recruitment and follow-up	nej	nej	ja	nej	nej	nej
Why the trial ended or was stopped	-	-	-	-	-	-
A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	ja	ja	ja	ja	nej	nej
For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	ja	ja	ja	ja	ja	ja
For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	ja	ja	ja	ja	ja	ja
For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	ja	-	-	ja	-	-
Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	ja	ja	nej	ja	nej	nej

All important harms or unintended effects in each group	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	ja	nej	ja	ja	nej	nej
Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	ja	nej	ja	ja	nej	nej
Registration number and name of trial registry	ja	ja	ja	ja	ja	ja
Where the full trial protocol can be accessed, if available	nej	ja	ja	ja	ja	ja
Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	ja	ja	ja	ja	nej	nej
TOTAL SUMMA JA:	<u>24</u>	<u>21</u>	<u>24</u>	<u>26</u>	<u>20</u>	<u>19</u>

