

Depression utgör i ett globalt perspektiv en av de viktigaste orsakerna till ohälsa, och medför ofta stort lidande för individen, funktionsbortfall och ekonomisk förlust. Vid medelsvåra tillstånd ges farmakologisk eller psykologisk behandling, medan farmakologisk behandling och elektrokonvulsiv behandling (ECT) används vid svårare tillstånd. Cirka två tredjedelar av patienterna som lider av medelsvår till svår depression får dock inte en tillräcklig effekt vid behandling med något av de godkända antidepressiva läkemedlen, och cirka en tredjedel uppfyller fortsatt kriterierna för en depressionsdiagnos trots försök med olika antidepressiva läkemedel [1]. Dessa patienter brukar beskrivas som behandlingsresistenta, och har en högre suicidrisk än övriga depressionspatienter samt insjuknar generellt tidigare i livet [2]. Cirka 40 procent av dessa patienter svarar inte heller på ECT-behandling [3].

Ketamin introducerades redan år 1970 som ett narkosmedel, men för cirka 15 år sedan upptäcktes antidepressiva egenskaper av ketamin i låga doser (0,5 mg/kg) [4]. Den antidepressiva symtomminskningen noterades redan inom några timmar, medan sedvanliga antidepressiva läkemedel oftast kräver behandling i flera veckor eller månader innan en tydlig effekt kan ses. Då risken för självmord är upp till 20 gånger förhöjd vid depression är inte bara bristande effekt men också fördröjd effekt ett viktigt kliniskt problem [5]. Den snabba antidepressiva effekten har väckt stort intresse och lett till att ketaminbehandling har blivit ett intensivt forskningsfält. I dagsläget är ketamin inte godkänd för behandling av depression i Sverige. ECT är fram till idag enda effektiva behandlingen vid terapisten depression som visats ge snabba antidepressiva effekter. En praxisenkät gjord av SBU visar att ketaminbehandling förekommer i Sverige, om än i mycket liten utsträckning.

Här sammanfattar och kommenterar SBU två systematiska översikter från Cochrane Collaboration där man har vägt samman det vetenskapliga underlaget för behandling med ketamin och andra

## Kommenterade rapporter

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. No.: CD011612. DOI: 10.1002/14651858.CD011612.pub2.

Publicerad: 2015-09-23 • Senaste sökning: 2015-01

McCloud TL, Caddy C, Jochim J, Rendell JM, Diamond PR, Shuttleworth C, Brett D, Amit BH, McShane R, Hamadi L, Hawton K, Cipriani A. [Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults](#). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD011611.pub2.

Publicerad: 2015-09-29 • Senaste sökning: 2015-01

glutamatreceptor-modulatorer vid depression och bipolär sjukdom. Vi sammanfattar och kommenterar endast resultaten av ketaminstudierna.

## SBU:s sammanfattning

Den systematiska översikten av Caddy och medförfattare visade att en engångsinjektion av ketamin vid depression har begränsad vetenskapligt stöd. Översikten omfattade åtta små randomiserade studier på sammanlagt 257 patienter. Resultaten visade att en intravenös engångsinjektion med ketamin jämfört med placebo kan ge en snabb och klinisk relevant antidepressiv effekt inom 24 timmar som varar i upp till en vecka, hos patienter med svår, medelsvår och behandlingsresistent depression. Förbättringen sågs både när ketamin gavs som monoterapi eller som tilläggsbehandling till annan antidepressiv behandling. Ketaminbehandling kan ha en bättre antidepressiv effekt jämfört med midazolam i upp till en vecka, medan den visade sig ha en likvärdig effekt jämfört med thiopental. Jämfört med ECT gav ketamin

en bättre antidepressiv effekt i upp till 72 timmar. Det vetenskapliga underlaget begränsas dock av brister i studiedesign, rapportering av data, och brister i rapportering av viktiga utfall som självmordsbenägenhet och biverkningar.

Enligt den systematiska översikten av McCloud och medförfattare var det vetenskapliga stödet för engångsinjektion av ketamin vid bipolär depression otillräckligt. Översikten baseras på två små studier med sammanlagt endast 33 patienter. Resultaten visade att en intravenös engångsinjektion av ketamin jämfört med placebo kan ge antidepressiv effekt inom 24 timmar, men någon långvarig effekt kunde inte påvisas. Fler studier behövs på denna patientgrupp.

SBU:s praxisundersökning visade att ketamin används vid behandling av depression hos vuxna i 7 av 19 landsting, oftast i mycket begränsad omfattning eller inom ramen för en klinisk studie. Inom ett landsting används ketamin i viss utsträckning som alternativ till ECT vid behandlingsresistent depression. Enligt praxisundersökningen ges ketamin oftast som upprepade infusioner, ett behandlingssätt som saknar vetenskapligt stöd.

### SBU:s kommentarer

- ▶ SBU:s praxisundersökning visar att ketaminbehandling förekommer i minst sju landsting i Sverige. När ketaminbehandling används, är det oftast som upprepade infusioner och endast till ett fåtal terapieresistenta eller självmordsbenägna individer, eller om ECT är kontraindicerat. Tre landsting svarade att ketaminbehandling sker i viss bredare omfattning, varav i två landsting inom ramen för en klinisk studie. Ett landsting rapporterade att terapieresistenta individer kan få ketaminbehandling som alternativ till ECT. Vid de systematiska översikternas publikation hade ingen studie om upprepade injektioner av ketamin ännu publicerats, dock har det publicerats minst en studie på upprepade injektioner sedan dess [14].
- ▶ Ketamin som engångsinjektion kan vara effektiv som behandling vid medelsvår och svår depression. Enligt översiktens författare, och enligt SBU:s bedömning, är det vetenskapliga underlaget begränsat. Det fanns få studier, och de flesta var mycket små. Det fanns stora skillnader mellan studierna vad gäller depressionens svårighetsgrad hos de inkluderade patienterna. Översikten inkluderade patienter

med svår depression, terapieresistent depression, annan samtidig psykiatrisk sjuklighet, samt även mildare former av depression. Eftersom ketamin har märkbara biverkningar var det även troligen svårt att blinda patienterna i de studier där ketamin jämfördes med placebo.

- ▶ En av fyra individer med svår depression svarar inte på sedvanlig behandling. I dagsläget finns ingen effektiv behandling för cirka en fjärdedel av alla patienter med svår depression [1]. Eftersom dessa behandlingsresistenta individer är särskilt utsatta, kan även mindre förbättringar än de som rapporterades i studierna vara kliniskt viktiga [8]. Endast en studie rapporterade effekter vid självmordsbenägenhet.
- ▶ Det finns endast evidens om antidepressiva effekter av ketamin vid korttidsbehandling. Endast en av de ingående studiernas jämförelser mot placebo hade en uppföljningstid på över en vecka. Om ketaminbehandling avses användas som en akut intervention kan långtidsuppföljningar vara av mindre vikt. Det är dock viktigt med studier på upprepade infusioner och med längre uppföljningstider för att bedöma om ketaminbehandling även är effektivt vid längre behandlingstider.
- ▶ Det vetenskapliga stödet för behandling av depression med ketamin vid bipolär sjukdom är otillräckligt. Det finns för få studier av patienter med bipolär depression för att kunna dra några slutsatser för denna patientgrupp. Med tanke på att förhöjt stämningsläge är en välkänd effekt av ketamin är det viktigt att man i fler studier särskilt undersöker risken för att framkalla mani hos denna patientgrupp.
- ▶ Både SBU och översikternas författare konstaterar att mer forskning behövs på upprepade infusioner. För närvarande är över 100 kliniska pågående studier på ketamin registrerade i ClinicalTrials.gov, varav flertalet på upprepade infusioner och på långtidseffekter, samt även på andra patientgrupper.

### Sammanfattning av originalöversikterna

#### Om studierna

##### Caddy et al 2015: Ketamin vid depression

I översikten redovisas ketamin som injektionsbehandling (engångsinjektion) från åtta randomiserade kon-

trollerade studier, på totalt 131 patienter. Av dessa var fem studier jämförda med placebo, och tre studier var jämförda med aktiv kontroll (midazolam, thiopental, eller ECT). Uppföljningstiden i studierna var 24 timmar, 72 timmar, en vecka, och två veckor. Tre studier var med ketamin som monoterapi (ingen annan samtidig behandling), och fem studier var med ketamin som tilläggsbehandling (Tabell 1, Bilaga 1).

Studiedeltagarna bestod av patienter med svår till medelsvår depression. Även enstaka patienter med bipolär sjukdom i depressiv fas ingick i studierna, samt även patienter med depression med psykotiska inslag. Fyra av åtta studier på ketamin rekryterade endast terapieresistenta patienter (Faktaruta 1). Svårighetsgraden av depression varierade, vissa studier inkluderade patienter med mycket svår och långvarig sjukdom (sjukdomsvaraktighet över 20 år, episodens varaktighet över ett år), medan andra studier inte gav någon information om sjukdomens eller episodens varaktighet.

De antidepressiva effekterna av behandlingen rapporterades med utfallsmåtten respons och remission, samt absolut förändring i antalet skattade symtompoäng (MADRS eller HRSD), se Faktaruta 2. Två studier rapporterade psykiatriska biverkningar (förvirring, psykos, hallucination, mani, upprymdhet, ångest, emotionell flackhet och förändringar i verklighets- och identitetsuppfattning).

I översikten ingick även studier på memantine, AZD6765, D-cycloserine, Org2676, atomoxetine, CP-101,606, MK-0657, N-acetylcysteine, och riluzole vid behandling av depression, men dessa kommenteras inte i denna rapport.

### McCloud et al 2015: Ketamin vid bipolär sjukdom

I översikten redovisas ketamin som engångsinjektion på bipolära patienter i depressiv fas från två randomiserade kontrollerade studier, totalt 33 patienter. Interventionen gavs som tilläggsbehandling till samtidig stämningstabilisering, och uppföljningstiden i studierna var 24 timmar, 72 timmar, en vecka, upp till maximalt två veckor. Utfallsmåtten var liksom ovan respons, remission och förändring i skattningsskalorna MADRS eller HRSD (Faktaruta 2). Inga data på självmordsbenägenhet eller biverkningar rapporteras (Tabell 1, Bilaga 1). I denna översikt ingick även studier på två andra glutamatreceptormodulerare (memantine och cytidine) men dessa kommenteras inte i denna rapport.

## Resultat

### Caddy et al 2015: Ketamin vid depression

#### Ketamin jämfört med placebo (fem studier)

- Engångsinjektion av ketamin var mer effektiv än placebo (mätt som respons): inom 24 timmar (oddskvot (OR) 10,77 (95 % konfidensintervall (KI) 2,00 till 58,00); tre RCT; n=56), vid 72 timmar (OR 12,59 (95 % KI 2,38 till 66,73); tre RCT; n=56), samt upp till en vecka (OR 2,58 (95 % KI 1,08 till 6,16); fyra RCT; n=131). Effekten avseende respons hade försvunnit efter 2 veckor (OR 0,93 (95 % KI 0,31 till 2,83); en RCT; n=51).
- En positiv antidepressiv effekt upp till 1 vecka, observerades även gällande remission och förändring i absolut skattningspoäng.

#### Ketamin jämfört med aktiv kontroll (två studier)

- Jämfört med midazolam (1 RCT; n=73) var en engångsinjektion av ketamin mer effektiv avseende respons: inom 24 timmar (OR 0,36, 95 % KI 0,14 till 0,58), efter 72 timmar (OR 0,37, 95 % KI 0,16 till 0,59), samt upp till en vecka (OR 0,29, 95 % KI 0,08 till 0,49). Avseende remission och absolut förändring i symtomskattning observerades en antidepressiv effekt endast vid 24 timmar.
- Jämfört med thiopental (en RCT; n=31) sågs inga skillnader gällande respons eller remission vid 72 timmar, två veckor eller fyra veckor (där studiens syfte var att studera ketamin som induktionsmedel för anestesi inför ECT).

#### Ketamin jämfört med ECT (en studie)

- Ketamin var mer effektiv än ECT (en RCT; n=18) med avseende på respons: inom 24 timmar (OR 28,00, 95 % KI 2,07 till 379,25), efter 72 timmar (OR 12,25, 95 % KI 1,33 till 113,06), men inte efter en eller två veckor (OR 3,35, 95 % KI 0,12 till 93,83).

#### Biverkningar

Fem studier på ketamin inkluderade biverkningsrapportering, dock rapporterade endast två studier effekter på viktiga biverkningar som psykos, hallucination, mani, upprymdhet, ångest, eller förändringar i verklighets- och identitetsuppfattning (dissociation), se (Faktaruta 4).

## McCloud et al 2015: Ketamin vid bipolär sjukdom

### Ketamin jämfört med placebo (två studier)

- Engångsinjektion av ketamin var mer effektiv än placebo (respons): vid 24 timmar (OR 11,61, 95 % KI 1,25 till 107,74); två studier, 33 patienter. Vid 72 timmar påvisades ingen signifikant skillnad, även om antalet som svarat på ketaminbehandling var fler. (OR 8,24, 95 % KI 0,84 till 80,61); två studier, 33 patienter. Vid en vecka efter infusion påvisades inga skillnader i respons mellan ketamin och placebo. (OR 4,00, 95 % KI 0,33 till 48,66); en studie, 18 patienter.
- För remission påvisades inga skillnader vid några av tidpunkterna (24 timmar, 72 timmar, en vecka).
- För skillnader i absolut symtomskattning, var ketamin mer effektivt än placebo vid 24 timmar: (MD -11,81, 95 % KI 20,01 till -3,61; 2 studier, 32 patienter), men inte vid 12 veckor efter injektion.

### Slutsatser enligt originalrapporterna

Trots positiva fynd från små studier är det vetenskapliga underlaget för ketaminbehandling vid svår depression och vid bipolär depression sammantaget starkt begränsat. Flera studier innehöll flera försvagande faktorer avseende studiedesign, blindning, studierapportering, bortfallsrapportering, och avsaknad av viktig information om självmordstankar, kognition, biverkningar och livskvalitet. Fler randomiserade studier behövs, på upprepade infusioner och med längre uppföljningstider.

### SBU:s granskning av originalrapporten

Vid SBU:s genomgång av originalrapporten användes en granskningsmall för systematiska översikter, AMSTAR [9]. Granskningen visade att studieurval uppfyllde definierade kvalitetskrav för en systematisk litteraturoversikt. Författarna bedömde risken för systematiska felkällor (risk för bias) för de inkluderade studierna. Översikten visade på stor variation i de inkluderade studiernas upplägg och utförande (Tabell 1, Bilaga 1).

Översiktsförfattarna diskuterade de brister i de inkluderade studierna som förekom avseende studiedesign. Flertalet av rådata till metaanalyserna var dock beräknade via imputeringsmetoder [11] på grund av otillräcklig rapportering av rådata i originalartiklarna. Översiktsförfattarnas redovisar inte data från

dessa imputerings-beräkningar, men argumenterar i översikten hur de har gjort. De ketaminstudier som fick imputeras var Berman 2000, Ghasemi 2014, Loo 2012, Murrough 2013, Sos 2013, Yoosefi 2014, se Bilaga 1.

### Behov av framtida forskning

De forskningsbehov som föreligger inom fältet är samstämmigt enligt rapporten, professionen och SBU (se även diskussionsartiklar i Lästipslistan). Större studier med parallell studiedesign och adekvat blindning (aktiva kontroller, som midazolam eller ECT) samt studier med längre uppföljningstider behövs. För att kunna bedöma klinisk relevans av behandlingen vore det även av vikt att se effekten av ketamin på de olika dimensionerna av depression som används i skattningsskalorna MADRS och HRSD. Vidare behövs det forskning inom alternativa beredningsformer (upprepade infusioner, intranasal spray, och oral administrering), inom fler patientkategorier (framför allt bipolära patienter, men även till patienter med ångesttillstånd såsom posttraumatiskt stress syndrom och tvångssyndrom, samt självmordsbenägna patienter). Även organisatoriska aspekter är viktiga vad gäller psykiatrisk öppenvård och slutenvård, samt hur man bevakar de psykiatriska och hemodynamiska biverkningarna.

### Praxisundersökning

SBU genomförde hösten 2016 en enklare praxisundersökning för att kartlägga användningen av ketamin vid behandling av depression hos vuxna i Sverige. En enkät skickades ut per elektronisk mejl (Bilaga 2) till medlemmar i SKL:s nätverk för styrning och ledning av psykiatrin, med representanter från alla de 21 landstingen och regionerna. Det tillfrågades om ketamin har använts i behandlingen av individer med depression under de senaste åren. De fick uppge antal behandlade patienter, administreringsätt samt eventuella restriktioner för användningen.

Vi fick svar från 19 av de 21 tillfrågade (svarsfrekvens 90 %). Sju företrädare rapporterade att ketaminbehandling användes vid depression av vuxna, medan tolv angav att ketamin inte används inom deras landsting. Det antal patienter per år som behandlats med ketamin vid depression beräknades vara mellan 0–5 patienter i tre landsting, mellan 10–15 patienter i tre landsting, varav två inom ramen för en klinisk studie. Ett landsting uppgav att cirka 30 individer behandlades med ketamin under år 2015. Färre än 75 vuxna patienter behandlades med ketamin mot depression

i Sverige år 2015. Det kan jämföras med totalt 2 419 unika individer som behandlades med ECT under år 2015 på grund av en etablerad depression [18].

De flesta företrädare angav att ketaminbehandlingen administrerades till patienter med behandlingsresistent depression, patienter med kroniskt förhöjd suicidrisk, eller där ECT var kontraindicerat. Vissa landsting uppgav att de uteslöt patienter med bipolär sjukdom typ I, psykos, eller beroendesjukdom. I det landsting där flest patienter behandlades med ketamin ses ketaminbehandling som ett alternativ till ECT vid behandlingsresistent depression hos vuxna.

Ketamininjektionerna gavs som lågdosbehandling (0,5 mg/kg, dvs. samma doser som i de publicerade studierna i översikten). Dock angav nästan samtliga landsting att de använde sig av upprepade administreringar. En respondent uppgav specifikt att de följer det protokoll för ketaminbehandling vid depression som publicerats av National Institute of Health (NIH) i USA. Vid översiktens publikation hade ingen studie om upprepade injektioner ännu publicerats. Det har publicerats minst en studie på upprepade injektioner sen dess [14].

#### **Faktaruta 1** Depressiv sjukdomsepisod.

Depressionsdiagnoser sätts utifrån definierade kriterier i klassifikationssystemen International Classification of Diseases (ICD-10) eller Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5). Båda systemen kräver en varaktighet av symtomen på minst två veckor, samt innehåller generalkriterier i form av nedstämdhet eller minskat intresse/glädje. I båda systemen klassificeras den depressiva episoden som del i ett bipolärt syndrom om det förekommit tidigare episoder av förhöjt stämningsläge (hypo-manier eller manier). I DSM-5 är det dock möjligt att uppvisa symtom på förhöjt stämningsläge i den egentliga depressiva episoden utan att detta leder till en bipolär diagnos. ICD-10 klassificerar svårighetsgrad utifrån antal symtom i form av lindrig, medelsvår, och svår depressiv episod med eller utan psykotiska symtom. Behandlingsresistent eller behandlingsrefraktär depression innebär att patienten inte svarat tillräckligt på behandling med två eller flera adekvata behandlingsförsök med antidepressiva läkemedel.

#### **Faktaruta 2** Skattningsskalor, respons och remission.

I kliniska studier definieras ofta depressionsdjupet utifrån antal skattade poäng på en given symtomskala, vanligen Montgomery Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD eller HAM-D), eller Beck Depression Inventory (BDI). Dessa kan antingen fyllas i av patienten, så kallad självskattning, eller bygga på en intervju med behandlaren. Syftet är att på ett strukturerat och jämförbart sätt kvantifiera omfattningen av symtomen. Respons brukar i kliniska studier definieras som en minskning av symtomen med minst 50 procent på den skattningsskala som använts, medan remission innebär att patienten inte längre uppfyller kriterierna för diagnosen.

#### **Faktaruta 3** Behandling vid depressiv sjukdomsepisod.

Vid lindrig egentlig depressiv episod kan psykologisk behandling ges, medan läkemedelsbehandling med antidepressiva eller psykologisk behandling rekommenderas vid en medelsvår egentlig depression [15]. Vid svårare tillstånd ges oftast läkemedelsbehandling och/eller ECT. När snabb effekt är nödvändig bör ECT prioriteras. Även andra hjärnstimuleringsmetoder har uppvisat antidepressiva effekter (transkraniell magnetstimulering (TMS) och vagus nervstimulering (VNS), men det är oklart i vilken omfattning dessa ges i Sverige.

#### Faktaruta 4 Biverkningar och missbruksrisk.

Det finns en omfattande biverkningsprofil och säkerhetsdata på högre doser ketamin (> 1mg/kg) eftersom preparatet sedan länge använts som sövningsmedel [16], men biverkningsprofilen vid längre klinisk användning hos depressionspatienter är oklar. Typiska rapporterade biverkningar av ketamin är övergående och omfattar dissociation (förändrade upplevelser av sin identitet eller av omgivningen), koncentrationssvårigheter, dimsyn, yrsel, illamående, mun-torrhet, samt huvudvärk. Mer allvarliga biverkningar såsom takykardi-/bradykardi, hyper-/hypotension, bradypne, ventrikulära extraslag, samt hallucinationer och förvirring har också rapporterats [16]. Ketamin har även en missbrukspotential. Doserna som använts vid missbruk är dock betydligt högre och kombineras ofta med annat missbruk [17].

#### Faktaruta 5 Verkningsmekanism.

Ketamin blockerar glutamaterga N-metyl-D-aspartat receptorer (NMDA-R) [12]. Denna effekt har länge ansetts förklara substansens antidepressiva effekt. En nyligen publicerad djurstudie föreslår dock att den antidepressiva effekten är oberoende av NMDA-R och istället sker via en ketaminmetabolit, hydroxynorketamin (HNK) [12,13]. Administrering av HNK i djurmodeller har inte visats ge upphov till beroendeutveckling eller störd filtrering av sinnesintryck. Toxicitet och säkerhetsstudier har nu inletts som kan leda till kliniska studier av HNK som antidepressiv behandling.

#### Referenser

1. Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, Rush AJ. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009;60:1439-45.
2. Conway CR, Gebara MA, Walker MC, Lessov-Schlaggar CN, Janski AM, Chibnall JT, Cristancho P, et al. Clinical characteristics and management of treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1569-70.
3. Rasmussen KG: Some considerations in choosing electroconvulsive therapy versus transcranial magnetic stimulation for depression. *J ECT* 2011;27:51-4. 10.1097/YCT.0b013e3181da84c6.
4. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351-4.
5. Angst J, Angst F, Stassen HH. Suicide risk in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999;60 Suppl 2:57-62; discussion 75-6, 113-6.
6. 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. No.: CD011612.
7. McCloud TL, Caddy C, Jochim J, Rendell JM, Diamond PR, Shuttleworth C, Brett D, Amit BH, McShane R, Hamadi L, Hawton K, Cipriani A. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in bipolar disorder in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 9. Art. No.: CD011611.
8. Leucht S, Measurements of response, remission, and recovery in schizophrenia and examples for their clinical application. *J Clin Psychiatry* 2014;75 Suppl 1:8-14.
9. Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2007;7:10.
10. Higgins JPT and Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0 (March 2011), <http://handbook.cochrane.org/>.
11. Furukawa T, Cipriani A, Barbui C, Brambilla P, Watanabe N. Imputing response rates from means and standard deviations in meta-analyses. *Int Clin Psychopharmacol* January 2005;20:49-52.
12. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, Georgiou P, Fischell J, Elmer GI, Alkondon M, et al. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533:481-6.
13. Malinow R. Depression: Ketamine steps out of the darkness. *Nature* 2016;533:477-78.
14. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, Pinter C, et al. Double-blind, randomized placebo-controlled dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:816-26.
15. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom – remission. 2016. <http://www.socialstyrelsen.se/riktlinjer/nationellariktlinjer/nationella-riktlinjer-depression-angest>
16. FASS. 2017. [www.fass.se](http://www.fass.se).
17. Corazza O, Assi S, Schifano F. From "Special K" to "Special M": the evolution of the recreational use of ketamine and methoxetamine. *CNS Neurosci Ther* 2013;19:454-60.

## Lästips

### HTA publikationer

- CADTH 2014. Intravenous ketamine for the treatment of mental health disorders: A review of clinical effectiveness and guidelines. <https://www.cadth.ca/intravenous-ketamine-treatment-mental-health-disorders-review-clinical-effectiveness-and-guidelines>. HTA publikation från Canadian agency for drugs and technologies in Health.

### Systematiska översikter

- Xu Y, Hackett M, Carter G, Loo C, Gálvez V, Glozier N, et al. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: A systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19. pii: pyv124.
- Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:152-63.
- McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, Neufeld NH, Chan PY, Yatham LN, Lam RW. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of adjunctive ketamine in electroconvulsive therapy: Efficacy and tolerability. *J Psychiatr Res* 2015;62:23-30.
- Parsaik AK; Singh B; Khosh-Chashm D, Mascarenhas SS. Efficacy of ketamine in bipolar depression: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*, November 2015;21:427-35
- Fond G, Loundou A, Rabu C, Macgregor A, Lançon C, Brittner M, et al. Ketamine administration in depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology* 2014;231:3663-76.

### Översikter och diskussionsartiklar

- Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, Potash JB, Tohen M, Nemeroff CB, APA Council

of research task force on novel biomarkers and treatments. Ketamine and other NMDA antagonists: Early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950-66.

- Aan het Rot M, Zarate CA Jr, Charney DS, Mathew SJ. Ketamine for depression: Where do we go from here? *Biol Psychiatry* 2012;72:537-47.

### Projektgrupp

#### Sakkunnig

Carl Sellgren Majkowitz, med dr, PhD, specialist i psykiatri, Stanley Center for Psychiatric Research, Broad Institute of MIT and Harvard, Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Department of Psychiatry, Harvard Medical School samt Institutionen för fysiologi och farmakologi, Karolinska Institutet

#### SBU

Malin Höistad, projektledare  
Rebecca Silverstein, projektledare  
Jenny Stenman, projektadministratör  
Mikael Nilsson, projektsamordnare

#### Granskare

Pouya Movahed, med dr, PhD psykiatriker/överläkare, Enheten för psykiatrisk neuromodulering, Institutionen för kliniska vetenskaper, Medicinska fakulteten, Lunds universitet

#### Bindningar och jäv

Sakkunniga och granskare har i enlighet med SBU:s krav inlämnat deklARATION rörande bindningar och jäv. Dessa dokument finns tillgängliga på SBU:s kansli. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisas där är förenliga med kraven på saktighet och opartiskhet.

### **SBU utvärderar sjukvårdens och socialtjänstens metoder**

SBU, Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, är en statlig myndighet som utvärderar hälso- och sjukvårdens och socialtjänstens metoder. SBU analyserar metodernas nytta, risker och kostnader och jämför vetenskapliga fakta med praxis inom svensk vård och socialtjänst. Målet är att ge ett bättre beslutsunderlag för alla som avgör hur vården och omsorgen ska utformas.

SBU kommenterar och sammanfattar andra aktörers kunskapsöversikter inom medicin och socialtjänst. SBU granskar översikten men inte de enskilda studierna. Forskning som förändrar kunskapsläget kan ha tillkommit.

### **SBU Kommenterar nr 2017\_01**

SBU:s rapporter finns i pdf på [www.sbu.se](http://www.sbu.se). Kontakta 08-779 96 85 eller [sbu@strd.se](mailto:sbu@strd.se) för beställning.

Ansvarig utgivare: Susanna Axelsson, GD SBU  
Programsamordnare: Mikael Nilsson, SBU  
Grafisk produktion: Emma Österman, SBU

SBU – Statens beredning för  
medicinsk och social utvärdering  
Telefon: 08-412 32 00  
E-post: [registrator@sbu.se](mailto:registrator@sbu.se)  
Webbplats: [www.sbu.se](http://www.sbu.se)

---

### **Innehållsdeklaration**

- ✓ Relevansgranskning
- ✓ Kvalitetsgranskning
  - Sammanvägning av resultat
  - Evidensgradering gjord av SBU
- ✓ Evidensgradering gjord externt
- ✓ Baseras på en systematisk litteraturoversikt
  - Konsensusprocess
- ✓ Tas fram i samarbete med sakkunniga
  - Patienter/brukare medverkar
  - Etiska aspekter
  - Ekonomiska aspekter
- ✓ Godkänd av SBU:s prioriterings- och kvalitetsgrupp
  - Godkänd av SBU:s nämnd