

Protokoll for intravenøs ketaminbehandling for pasienter med terapiresistent depresjon

Utarbeidet av Ketaminenheten ved DPS Nordre, Sykehuset Østfold

1	Indikasjon og pasientgruppe	2
1.1	Diagnose og alvorlighetsgrad	2
1.2	Terapiresistens kriterier	2
1.3	Psykoterapi	2
1.4	Eksklusjonskriterier	2
2	Henvissingspraksis og pasientlogistikk	4
2.1	Vurderingsprosedyre	4
2.2	Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon	4
2.3	Psykoterapeutisk forankring	5
2.4	Samarbeid med henviser	5
3	Ketaminbehandling	6
3.1	Praktisk gjennomføring	6
3.2	Administrasjon og dosering	8
3.3	Kvalitetskontroll og medikamenthåndtering	8
3.4	Psykoterapi	8
3.5	Behandlingsrespons og psykometri	8
3.6	Bivirkninger	9
3.7	Interaksjoner	12
3.8	Behovsmedikasjon	12
3.9	Sikkerhet	12
3.10	Misbruk	12
3.11	Beredskap	13
4	Samtykke, innsamling av data og forskning	14
5	Opplæring	15
6	Vedlegg	16
6.1	Inklusjons- og eksklusjonskriterier	16
6.2	Mal for søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon	18
6.3	Nødvendige undersøkelser før oppstart	21
6.4	Screening av bivirkninger	22
7	Referanser	23

1 Indikasjon og pasientgruppe

Tilbudet retter seg mot personer over 18 år med terapieresistent depresjon. Det er et krav at pasienten er motivert, samarbeidsvillig og samtykkekompetent for å motta ketaminbehandling.

1.1 Diagnose og alvorlighetsgrad

Behandlingen gjelder pasienter med moderat til alvorlig depressiv episode (Montgomery-Åsberg-Depression-Rating-Scale; MADRS \geq 20) uten psykotiske symptomer.

Pasienten kan ha komorbide psykiatriske lidelser så lenge de ikke er nevnt under eksklusjonskriteriene (se under) og pasientens depressive episode anses som hovedårsak til dens depressive symptombylde.

1.2 Terapieresistens kriterier

Pasienten må ha prøvd minst to forskjellige antidepressiva (helst av to forskjellige klasser) som enten gav utålelige bivirkninger eller utilstrekkelig effekt til tross for behandling med virksom dose og over en tilstrekkelig tidsperiode. Ved bipolar depresjon bør stemningsstabiliserende tas med i vurderingen.

1.3 Psykoterapi

Det stilles krav til at pasienten får psykoterapeutisk oppfølging under ketaminbehandling. Dersom behandlende institusjon ikke tilbyr psykoterapi under ketaminbehandlingen, stilles det krav til at pasienten mottar psykoterapi ved lokalt DPS, privatpraktiserende psykiater/psykolog eller avtalespesialist.

Per nå stilles ikke krav til hva slags type psykoterapi som blir anvendt, men det anbefales at pasienten får tilbud om samtaler etter ketamininfusjonene og gjennom hele behandlingsforløpet.

Dette kalles integrasjonssamtale. Integrasjonssamtaler er samtaler der man bearbeider erfaringer, følelser eller innsikter fra en opplevelse eller behandling. Målet er å hjelpe en person å forstå og integrere det de har opplevd på en meningsfull måte i sitt daglige liv.

Praktisk gjennomføring

- Forberedende samtaler før behandlingsoppstart. En samtale for å etablere en trygg behandlingsrelasjon og en samtale for å forberede pasient for ketaminopplevelsen.
- Minst ukentlige samtaler i oppstartsfasen
- Minst en integrasjonssamtale innen en uke etter hver vedlikeholdsinfusjon

1.4 Eksklusjonskriterier

Eksklusjonskriteriene går utover de som anses som absolutte kontraindikasjoner, som det er få av. Dette gjenspeiler at det legges ekstra oppmerksomhet på pasientsikkerhet ved bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon. Se **vedlegg 6.1** for en strukturert oversikt over alle inklusjons- og

eksklusjonskriterier for ketaminbehandling.

○ Psykiatriske eksklusjonskriterier

Det behandles ikke pasienter med primære psykoselidelser eller pågående maniske eller hypomane symptomer, nåværende skadelig bruk av alkohol eller illegale rusmidler, eller pasienter underlagt tvungent psykisk helsevern.

Affektkongruente vrangforestillinger eller psykotiske symptomer ved alvorlig depresjon anses ikke som en absolutt kontraindikasjon, og må vurderes individuelt.

Ved noen komorbide psykiatriske lidelser tas det ekstra hensyn i vurdering av pasientsikkerhet, gjennomførbarhet og nytte av behandling. Dette gjelder særlig alvorlig personlighetspatologi, dissosiative lidelser, spiseforstyrrelse, psykisk utviklingshemming, og utviklingsforstyrrelser.

○ Somatiske eksklusjonskriterier

Pasienter som er gravide eller ammer, har alvorlig lunge, lever-, nyre- eller blæresykdom, ukontrollert diabetes eller visse kardiovaskulære risikofaktorer, blir ekskludert fra behandlingstilbudet eller trenger klarering av en lege av tilhørende fagspesialitet. Har pasienten uavklarte tilstander som anses som relevante for ketaminbehandling, avventes eventuell utredning og behandling av disse først.

2 Henvisningspraksis og pasientlogistikk

Henvisning gjelder for behandling av ketamin, og omfatter ikke vurdering av rett til helsehjelp. Ketaminbehandling er et behandlingstilbud som primært tilbys pasienter som er rettighetsvurdert ved eget Helseforetak/HF.

- Pasienter blir henvist internt eller fra:
 - Fastleger
 - Avtalespesialister i psykiatri
 - Privatpraktiserende psykiater/psykolog
 - Psykiatriske behandlingssteder utenfor det behandlende helseforetaket
- Henvisningen bør inneholde:
 - Aktuell psykiatrisk hoveddiagnose med bidiagnoser
 - Pasientens aktuelle situasjon med psykisk status presens
 - Kort om pasientens psykiatrisk historikk inkludert tidligere psykoterapi, kartlegging terapiresistens (effekt/bivirkninger av antidepressive/stemningsstabiliserende medikamenter), eventuelt andre behandlingsforsøk (f.eks. ECT)
 - MADRS, for å vurdere depresjonsdybde
 - Kartlegging av rusmiddelbruk
 - Somatiske sykdommer
 - Legemidler i bruk

2.1 Vurderingsprosedyre

Henvisningen vurderes av tverrfaglig inntaksteam med spesialist i psykiatri til stede.

Dersom pasienten kommer inn under inklusjonskriteriene tilbys pasienten en samtale med spesialist for informasjon og konkluderende vurdering om ketaminbehandling kan tilbys.

- I vurderingssamtalen gjennomgås:
 - Aktuell problemstilling
 - Relevant historikk
 - Inklusjonskriterier
 - Eksklusjonskriterier
 - Krav til lokal psykoterapeutisk forankring
 - Legemiddelanamnese
 - Avklare pasientens motivasjon
 - Andre relevante opplysninger
 - Praktisk behandlingsgjennomføring
 - Nødvendige undersøkelser før oppstart

2.2 Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon

Intravenøst ketamin er foreløpig ikke godkjent som medikament for terapieresistent depresjon i Norge. Derfor må det søkes om *Bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon*, som enkeltvedtak,

for hver pasient med mindre det foreligger en gruppegodkjenning ved det lokale/regionale helseforetaket som står ansvarlig for behandlingstilbudet og gjennomføringen.

[Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon](#)

Vedlegg 6.2 viser [søknadsmalen](#).

Ketamin mot terapieresistent depresjon ligger til vurdering ved [Nye metoder](#).

2.3 Psykoterapeutisk forankring

Parallelt med ketaminbehandlingen skal pasienter motta psykoterapeutisk behandling hos psykologspesialist, psykiater eller i regi av spesialisthelsetjenesten.

2.4 Samarbeid med henviser

Det sendes ut informasjonsbrev til henviser før oppstart av behandling for å be om oppdaterte opplysninger og nødvendige undersøkelser.

Se **vedlegg 6.3** for undersøkelsene som ikke skal være eldre enn 4 uker før oppstart av behandling.

3 Ketaminbehandling

Pasienten får 6 infusjoner med intravenøst ketamin i oppstartsfasen, som strekker seg over 3 uker, dvs. 2 infusjoner per uke.

Etter 6. infusjon gjennomføres responseevaluering, som drøftes og kvalitetssikres med ansvarlig overlege i psykiatri. På dette grunnlaget tilbys pasienten enten 6 vedlikeholdsinfusjoner eller forløpet avsluttes.

Vedlikeholdsinfusjoner starter én måned etter siste oppstartsinfusjon. Intervallene mellom vedlikeholdsinfusjonene skal som hovedregel være fire uker.

Normalt avsluttes forløpet etter 6 oppstarts- og 6 vedlikeholdsinfusjoner, dvs etter til sammen 12 infusjoner.

På bakgrunn av individuelle vurderinger kan antall og intervall av oppstarts- og vedlikeholdsinfusjoner avvike fra standardoppsettet. I så fall kan det være hensiktsmessig med flere responseevalueringer underveis.

3.1 Praktisk gjennomføring

○ Forberedende samtale

Ved første behandling settes det opp ekstra tid for en forberedende samtale.

Personell som ikke er involvert i behandling informerer pasienten om forskningsdeltakelse og signerer. Informert samtykke om utprøvende behandling, Bredt samtykke og biobank (NORSMI) og/eller prosjektspesifikke samtykke.

Deretter møter pasient behandlingsansvarlig overlege samt med behandler. I denne samtale skal følgende tas opp:

- Relasjonsbygging
- Pasientens forventninger
- Gjennomgang av prosedyre, risiko og bivirkninger
- Forberedende tiltak (faste 4 timer før behandling, tilpassing av medikamenter, m.m.)
- Sikre adekvat oppfølging og støtte i etterkant av behandling

○ Ketaminbehandling

Ketaminbehandling gjennomføres av lege eller sykepleier med overlege som bakvakt. Det skal foreligge nødvendig dokumentasjon før behandlingstart. Før første behandling skal pasient ha møtt spesialist i psykiatri.

I morgenmøtet gjennomgås dagens behandlinger, responseevalueringer og annen relevant informasjon i tverrfaglig team.

Det planlegges for 120 minutter for gjennomføring av hver behandling. Det legges vekt på at infusjonen gis i rolige og fine omgivelser for å redusere stress. Det skal etterstrebese at pasienten opplever behandlingen som trygg og meningsfull.

- Behandlingsrommene bør ha
 - Lydisolert/ lyddempet rom
 - Mulighet for lysdemping
 - Være utstyrt seng/liggestol
 - Enkel eller tung dyne, pute ved behov
 - Øyemaske
 - Hodetelefoner med støydemping
 - Tilgang til adekvat musikk; det anbefales å bruke instrumental og rolig musikk
- Behandlingsgjennomføring
 - Innledende samtale før alle ketamininfusjoner
 - Avklare hvilken form for trygging og støtte pasient ønsker og tillater under og etter behandlingen, med muntlig samtykke om eventuell fysisk kontakt.
 - Pasient oppfordres til å gå på toalettet før behandling
 - Måling av blodtrykk, puls og oksygenmetning, som dokumenteres i journal
 - Innleggelse av perifer venekateter, som spyles med NaCl før ketaminpumpen kobles på
 - Valg av musikk
 - Puste-/avslappende teknikker før infusjon starter

Vanligvis begynner pasientene å merke effekten etter 5-10 minutter etter oppstart av infusjonen. Etter infusjonen er avsluttet tar det vanligvis opptil en halv time til pasienten mest av effekten har tatt av. Helsepersonell er til stede under hele behandlingen.

- Etter behandling
 - Informer pasienten at infusjonen er ferdig
 - Måling av blodtrykk, puls og oxygenmetning. Dokumenteres i journal
 - Det tar opptil 20-30 minutter før pasienten er klar til å forlate behandlingsrommet
 - Pasienten får muntlig kjøreforbud på alle behandlingsdager og tilbud om telefonisk oppfølging påfølgende dag
 - I forbindelse med ketamininfusjoner er det anbefalt at pasienter får tilbud om samtaler med fokus på integrasjon. Det innebærer refleksjon rundt opplevelsen pasienten har under ketamininfusjonene, og hvordan disse kan forstås og integreres i terapien videre.
 - Det inkluderer også å diskutere eventuelle innsikter eller følelsesmessige reaksjoner som oppstår under behandlingen, samt utforske hvordan pasienten kan fortsette med å arbeide mot sine terapeutiske mål.

3.2 Administrasjon og dosering

Ketamin blandes med NaCl 9 mg/ml og administreres som intravenøs infusjon i 40 minutter. Ketamindosen tilpasses individuelt i intervallet mellom 0,5 til 1,5mg/kg. Doseøkning foretas i 0,25mg/kg trinn, for eksempel ved 1. infusjon gis 0.5 mg/kg, ved 2. infusjon kan dosen økes til 0.75 mg/kg og fra 3. infusjon kan gis 1.0 mg/kg. Målet er å finne den individuelle dosen som gir best mulig effekt ved minst mulig bivirkninger. Totaldose på 150 mg ketamin per behandling skal ikke overskrides.

Unntaksvis kan ketamin gis intramuskulært, hvis pasienten for eksempel har vanskelige veneforhold. Ulempe ved i.m. administrasjon er at hele dosen settes på én gang, slik at den ikke lar seg justere ved panikkangst, kvalme m.m. Dette unntaket må godkjennes av ansvarlig overlege.

Siden intramuskulært ketamin har tilsvarende biotilgjengelighet (95 %), kan samme dosering brukes. Ved intramuskulær administrasjon må en beregne lengre overvåkningstid. Maksimums mengde væske ved i.m. injeksjon i overarmen bør ikke overskride 3 ml.

3.3 Kvalitetskontroll og medikamenthåndtering

Ketamininfusjonene blir forordnet av lege. Tilberedning skal dobbeltkontrolleres.

For oppbevaring og holdbarhet vises til felleskatalogen: [Felleskatalogen Ketamin](#)

I denne protokollen omtales ketamin i racemisk form som Ketalar og Ketamin Abcur. Dette er et A-preparat og underligger strenge dokumentasjons- og oppbevaringskrav som må følges. Klargjorte ketamin-blandinger skal oppbevares like forsvarlig som originalinnpakket ampulle inntil medikamentet tas i bruk. Ubrukt ferdigblandet ketamin skal destrueres, handlingen dokumenteres og kontrasignes av medarbeider.

3.4 Psykoterapi

Bruk av ketamin i depresjonsbehandling forstås som en del av et helhetlig behandlingstilbud i kombinasjon med psykoterapi. Pasienten skal være psykoterapeutisk forankret ved lokalt DPS, avtalespesialist, privatpraktiserende psykiater eller psykologspesialist. Det stilles ikke krav om hva slags type psykoterapi skal brukes og det kan være både individual- eller gruppeterapi.

Det anbefales at pasienten før oppstart har startet i psykoterapeutisk behandling der det tilbys forberedende samtaler før oppstart og integrerende samtaler under og etter ketaminbehandling. Sammen med sin psykoteraapeut kan pasienten identifisere strategier og ressurser for å opprettholde positive endringer og mestre eventuelle utfordringer som oppstår etter behandlingen.

Det tilstrebes dialog mellom behandlingsted og psykoteraapeut.

3.5 Behandlingsrespons og psykometri

Behandlingsrespons vurderes ut ifra klinisk bilde, subjektiv opplevelse, psykometri og evt.

psykoterapeutens tilbakemeldinger i en egen samtale to uker etter 6. behandling. Om mulig med psykoterapeut og/eller nærmeste påørende. I utgangspunktet vurderes behandlingsrespons som oppnådd dersom pasienten viser 50 % reduksjon i depresjonssymptomer.

Psykometriske tester sendes ut digitalt til pasient. Før første behandling sendes til pasient for selvutfylling: MADRS-S, PHQ-9, GAD-7, AUDIT, DUDIT og KSET. 14 dager etter 6. infusjon sendes til pasient som grunnlag for responsevaluering: MADRS, PhQ9 og KSET. I vedlikeholdsfasen sendes ut MADRS-S, PHQ-9, GAD-7 og KSET dagen før og 14 dager etter hver ketamininfusjon.

3.6 Bivirkninger

Under behandling med ketamin kan det i hovedsak oppstå psykiske, nevrologiske, kognitive, hemodynamiske og urogenitale bivirkninger, som er oftest milde, forbigående og doserelaterte. Alvorlige bivirkninger er sjeldne.

De vanligste bivirkningene inkluderer angst og forvirring, økning av puls og blodtrykk, synsforstyrrelser, sedasjon, hodepine, svimmelhet og kvalme (2,3).

○ Psykiske bivirkninger

De vanligste akutte psykiske bivirkningene rapportert ved ketaminbehandling er perseptuelle forstyrrelser, angst, panikk, agitasjon, eufori, derealisering og depersonalisering (2).

Dissosiasjon ved ketaminbehandling anses generelt som del av legemiddels terapeutiske mekanisme, men kan oppleves som vanskelig eller forvirrende for noen pasienter (5,6,7). Psykiske bivirkninger som nevnt ovenfor kan reduseres ved å gi ketamin i kontrollerte omgivelser, i en rolig atmosfære og ved bruk av musikk, øyemaske og tilbud om støttende tilstedeværelse av personale som pasienten føler seg trygt med.

Ved alvorlig angstsanfall kan 1mg midazolam gis intravenøst etter avtale med lege. Det er viktig med god overvåking for status av sedasjon og eventuell respirasjonsdepresjon i etterkant.

○ Psykose

Alle psykoaktive legemidler, også ketamin, har vært assosiert med å potensielt kunne føre til psykose hos både brukere eller pasienter og særlig hos personer med predisposisjon for psykotiske lidelser. Pasienter med nåværende eller tidligere psykotiske symptomer er av den grunn ekskludert fra ketaminbehandling pga risikoen for midlertidig forverring (8). Ketamin kan derimot trygt brukes hos pasienter med alvorlig depresjon med affektkongruente psykotiske symptomer (9).

○ Kardiovaskulære bivirkninger

Ketamin har kardiostimulerende effekter via sentrale mekanismer. Ved subanestetiske doser kan ketamin føre til akutt, men forbigående, økning av blodtrykk og puls. Av denne grunnen er ubehandlet hypertensjon kontraindisert for ketaminbehandling (2).

Økning i systolisk og diastolisk blodtrykk rapporteres hos 10–50 % av pasienter og går vanligvis over innen 2–4 timer. Blodtrykksendringene er ofte små, doserelatert, klinisk ubetydelige og blir

godt tolerert (2, 10).

Isolert økt blodtrykk er ikke klinisk relevant hos pasienter med god kardiovaskulær helse.

Asymptomatisk blodtrykk under 180/110 mmHg kan følges med gjentatte kontroller til normalisering. Sekundær blodtrykksøkning som skyldes angst hos pasienter uten kjent hypertensjon trenger ikke å ekskluderes fra ketaminbehandling.

Akutte hypertensive kriser har ikke blitt observert i ketaminstudier og antas derfor til å oppstå ekstremt sjeldent. For pasienter uten kardiovaskulær sykdom som er medisinsk stabile, er det i utgangspunktet ikke indisert med hyppige eller kontinuerlig målinger av pasientens vitale parametre (11).

Symptomer på hypertensiv krise	Symptomer på ikke-akutt høyt blodtrykk
<ul style="list-style-type: none"> • Brystsmerter • Redusert bevissthetsnivå (GCS < 8) • Alvorlige magesmerter • Kortpustet • Besvimelse, synkope • Uro • Synsforstyrrelser • Evtl. symptomer på hjerneslag 	<ul style="list-style-type: none"> • Hodepine eller hodetrykk, eventuelt øyetrykk • Sjeldent svimmelhet • Neseblødning • Hjertebank • De fleste merker ingen ubehag

○ Nevrologiske

De vanligste nevrologiske bivirkningene er svimmelhet, døsighet og ørhet (2). For pasienter behandlet med ketamin for terapiresistent depresjon er det ikke rapportert om vedvarende reduksjon av kognitive funksjoner (12).

○ Urogenitale bivirkninger

Kronisk misbruk av høydose ketamin har blitt assosiert med et syndrom som blir kalt *ketaminblære*. Dette innebærer cystitt (blæreinfeksjon med smerter ved vannlating, polyuri, inkontinens og hematuri) med obstruksjon i øvre urinveier og papillær nekrose (13). Det finnes få rapporteringer om dette syndromet eller alvorlige urinveislager i placebokontrollerte studier eller langtidsstudier om bruk av ketamin for behandlingsresistent depresjon (1,14,15). Oppdager pasienten blod i urinen (hematuri) eller andre tegn til cystitt etter behandling, kan dosefrekvensen reduseres eller behandlingen pauseres, og blærebetennelsen vil vanligvis bedres uten videre tiltak eller behandling.

Kategori	Symptomer	Forekomst	Tiltak
Anafylaktiske	<ul style="list-style-type: none"> • Urtikarielt utslett • Takykardi • Hypotensjon • Takypné • Hvesing 	<p>Ekstremt sjeldent. Kun kasusrapporter.</p> <p>Obs: Erytem og morbilliform utslett uten ovennevnte symptomer er en vanlig reaksjon, og ikke anafylaksi.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tilkall legen • Gjør pusting letter: hev stolen/seng 45 grader. • Hvis hypotensjon, legg pasienten flatt med bena høyt. • EpiPen
Pulmonale	<ul style="list-style-type: none"> • Økt sekresjon • Laryngospasme • Respirasjonsdepresjon • Hypoksi • Apné 	<p>Sjeden i doser ved depresjonsbehandlin, men mulig.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Tilkall legen • Hvis vedvarende hypoksi eller apné: Hev stolen/seng til 45 grader • Stimulere pasienten verbalt og med berøring • Head-tilt/Chin-lift/Jaw-thrust manøver • Ventilering med maske-bag • HLR om nødvendig med AED
Kardiovaskulære	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertensjon • Takykardi • Bradykardi • Arytmi 	<p>Forbigående (<noen timer)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Asymptomatisk blodtrykk under 180/110 mmHg kan bare følges med gjentatte kontroller til normalisering. • Hvis BT > 180/110 + symptomer på hypertensiv krise: tilkall legen • Hjertestop: Tilkall legen. HLR med AED
Gastrointestinale	<ul style="list-style-type: none"> • Kvalme • Oppkast 	<p>Kan unngås med fasting fire timer før behandling</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ondansetron: i.v. maksimalt 16 mg per dag • Profylaktisk bruk: opptil 4 mg i.v.per dag
Urogenitale	<ul style="list-style-type: none"> • Vannlating • Polyuri • Hematuri • Inkontinens 	<p>Forbigående</p>	<p>Reduser frekvens eller pause behandling</p>
Muskulære	<ul style="list-style-type: none"> • Muskelstivhet • Spasmer • Tonisk-kloniske bevegelser 	<p>Forbigående</p>	<p>Ingen behandling nødvendig</p>
Oftalmologiske	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopi • Nystagmus 	<p>Forbigående</p>	<p>Ingen behandling nødvendig</p>
Psykiatriske	<ul style="list-style-type: none"> • Angst • Forvirring • Agitasjon • Desorientering • Dysfori. 	<p>Forbigående</p>	<p>Ved alvorlige angst anfall eller agitasjon gis midazolam i.v./i.m. 1 mg/ml etter avtale med lege</p>

3.7 Interaksjoner

Antidepressiva, stemningsstabiliserende preparater og andre psykofarmaka er i utgangspunktet trygge å bruke i kombinasjon med subanestetiske doser med ketamin som ved behandling av terapieresistent depresjon.

Kombinasjon av ketamin og andre legemidler som kan gi CNS-depresjon kan potensere denne effekten eller øke risikoen for respirasjonsdepresjon. Reduksjon av ketamindosen kan være nødvendig ved samtidig bruk av anxiolytika, sedativer og hypnotika. CYP3A4-hemmere kan gi økt og CYP3A4-induktorer kan gi redusert plasmakonsentrasjon av ketamin.

Se også:

<https://www.interaksjoner.no/results.html?PreparatNavn=ketamin%0D%0A>

<https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>

<https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketalar-pfizer-560507#interaksjon>

3.8 Behovsmedikasjon

Behovsmedikasjon

Alle medikamenter forordnes av lege.

Ved sterk angst kan gis benzodiazepiner med kort halveringstid enten før eller etter behandling som f.eks. 1-2 mg med midazolam iv.

Ved kvalme og oppkast kan gis ondansetron (1 ampulle iv. med 4 mg) enten profylaktisk før eller etter infusjonen.

3.9 Sikkerhert

Data fra kliniske studier de siste 20 årene viser ketamin i subanestetiske doser har en god sikkerhets- og toleranseprofil (1).

Imidlertid kan ketaminbehandling øke blodtrykk og puls hos noen pasienter. Derfor må behandlere som administrerer ketamin være forberedt på håndtering av mulige kardiovaskulære hendelser (2).

Pasientsikkerheten ved administrering av ketamin vurderes regelmessig gjennom systematisk overvåking av bivirkninger. Det kan for eksempel brukes en bivirkningsskala (vedlagt) som sendes til alle pasienter før oppstart, etter 6. infusjon og 24 timer etter hver vedlikeholdsbehandling.

3.10 Misbruk

Ketamin misbrukes også som rusmiddel. Kronisk misbruk av høye doser med ketamin har vært assosiert med potensielle alvorlige og vedvarende toksiske bivirkninger som inkluderer urologiske, hepatologiske og kognitive skader.

Selv om det så langt ikke er dokumentert noe økt risiko for avhengighet ved bruk av ketamin i behandling av depresjon innenfor terapeutiske rammer som beskrevet i denne protokollen, må risikoen for misbruk og avhengighet være en del av vurderingen om pasienten er egnet til behandling eller ikke (1,14).

Karenstid etter bruk av illegale rusmidler bør være på minst 6 måneder før oppstart av behandling. Ved tidligere alvorlig misbruk av ketamin (eller andre rusmidler) kan det være hensiktsmessig å ekskludere pasienter generelt fra behandlingstilbudet.

3.11 Beredskap

Generelt er det ikke nødvendig med anestesilege på stedet ved administrering av sub-anestetiske doser av iv ketamin til lavrisiko pasienter. Imidlertid bør ketamininfusjoner gis i en fasilitet hvor utstyr for å opprettholde livsviktige funksjoner er tilgjengelige og som er egnet til å håndtere atferdsmessige bivirkninger. Fasilitetene skal ha personale på stedet som er kvalifisert for gjenoppliving ved hjelp av avansert hjerte-lungeredning i tilfelle av akutt nedsatt kardiovaskulær eller respirasjonsfunksjon.

En bakvaktslege med spesialistutdannelse i psykiatri eller relevant medisinsk spesialistutdannelse skal være fysisk tilgjengelig ved behov mens ketaminbehandlingen gis til pasienter.

- Beredskaps utstyr
 - Bag-ventil-maske
 - automatisk ekstern defibrillator (AED)
 - EpiPen

- Ved nødsituasjoner:
 - Tilkall bakvakt
 - Tilkall stansteamet (dersom tilgjengelig) eller ring 113.

- Nødvendige tiltak inkluderer:
 - Utarbeidete prosedyrer for nødssituasjoner
 - Alle ansatte skal være trent i nødprosedyrer, HLR-protokoll, bruk av AED og annet nødvendig gjenopplivingsutstyr
 - Alle ansatte må være kjent med hvor beredskapsutstyret er plassert
 - Pasienten observeres frem til sine vitale og mentale parametre har normalisert seg, vanligvis innen en time etter ketamininfusjon
 - Pasienter med komplekse helsetilstander og økt risiko for bivirkninger vurderes individuelt med tanke på frekvens og varighet av overvåkning

- Behandlingsutstyr
 - Blodtrykks- og pulsmåler
 - Oksygenmetningsmåler
 - Infusjonspumpe
 - Utstyr for å legge perifer venekateter/PVK
 - Seng, liggestol eller loungestol
 - Dyner (evt. tung dyne) og puter
 - Øyemaske mot lys
 - Musikkspiller med hodetelefoner, eventuelt med støyreduksjon
 - Arbeidsplass til behandler

4 Samtykke, innsamling av data og forskning

Samtykke til forskningsprosjekter og ketaminbehandling er frivillig. Ingen pasienter skal få ketaminbehandling uten samtykke. Samtykkekompetanse er et krav for å kunne motta behandling med ketamin og delta i forskningsprosjekter. Samtykkekompetansen blir vurdert etter samme standard som for andre medisinske behandlinger, prosedyrer eller inngrep. Oppstår tvil i vurderingssamtalen eller ved oppmøte om at en pasient forstår, kunne anerkjenne og resonnere om samt er i stand til å ta et informert valg, blir det gjennomført en grundig vurdering av pasientens samtykkekompetanse for å motta ketaminbehandling og delta i tilknyttete forskningsprosjekter før eventuell inkludering og oppstart av behandling.

Noen pasientgrupper kan ha økt risiko for somatiske eller psykiske tilstander som kan føre til manglende samtykkekompetanse for å motta ketaminbehandling eller delta på tilknyttete forskningsprosjekter. Dette kunne for eksempel gjelde pasienter med utviklingshemning, kognitiv svekkelse eller nevrodegenerative sykdommer. Det er også viktig å huske at noen av disse sykdommene som kan føre til manglende samtykkekompetanse kan ha økt forekomst i høyere alder.

○ Fysisk kontakt

Noen pasienter kan bli redd eller urolig under behandlingen og det kan hende at de derfor ber om fysisk kontakt i form av å bli holdt i hånda, på armen eller på skulderen i en kort periode. Fysisk kontakt utover dette trenges i regel ikke. Pasienten må i så fall allerede før oppstart av infusjonen ha samtykket til fysisk kontakt, slik at pasientens ønske under behandlingen kan etterkommes av behandler, da pasienten ikke anses som samtykkekompetent for å innvilge i fysisk kontakt under påvirkning av ketamin. Det anbefales at dette avklares ved første oppmøte og pasienten må bli informert om at samtykke i fysisk kontakt kan trekkes når som helst.

○ Informert samtykke

Pasienter som mottar ketaminbehandling må signere et informert samtykke. Dette er en bekreftelse på at pasientene har forstått at behandlingen innebærer bruk av et legemiddel utenfor godkjent indikasjon og at de har blitt tilstrekkelig informert om mulige somatiske og særlig psykiske bivirkninger forbundet med behandlingen.

Fordi ketaminbehandling er av utprøvende karakter, må alle pasienter signere et informert prosjektspesifikt samtykke for pågående forskningsprosjekter tilknyttet til ketaminbehandling. I tillegg blir pasientene invitert til å bidra til forskning ved å signere et bredt samtykkeskjema for NORSMI generell biobank og register.

5 Opplæring

Klinikerne som gir ketamininfusjoner er leger eller sykepleiere. Nyansatte får opplæring av erfarne kollegaer i gjennomføring av behandling. Helsepersonell som gir ketamin bør ha en grunnleggende forståelse av ketamin sine funksjonsmekanismer, og hvordan disse kan påvirke pasientens psykoterapeutiske framgang.

Klinikerne skal holde seg selv oppdatert til enhver tid. I tillegg anbefales at det organiseres regelmessige fagdager for utvikling og fremgang.

6 Vedlegg

6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

○ Inklusjonskriterier

- Alder fra 18 år
- Behandlingsresistent depresjon
- Innenfor diagnosespektret bipolar depresjon F31, depressiv episode F32, tilbakevendende depressiv lidelse F33, vedvarende affektive lidelser F34
- Post-partum depresjon F53 og organiske affektive lidelser F06.3 vurderes individuelt
- Pågående depresjon med en MADRS score på minst 20
- Det ble forsøkt med minst to ulike antidepressiva av ulike klasser som gav enten utilstrekkelig effekt eller utålelige bivirkninger i den pågående episoden
- Psykoterapeutisk forankret
- Somatisk undersøkelse med blodtryksmåling og puls samt EKG før oppstart som ikke avdekker relevant patologi

○ Eksklusjonskriterier

- Manglende samtykkekompetanse for å ta imot ketaminbehandling
- Underlagt tvungent psykisk helsevern
- Manglende samarbeidsevne, eller -vilje
- Primære psykoselidelser ICD-10 F2x
- Mani eller pågående maniske eller hypomane symptomer
- Nåværende skadelig bruk eller avhengighet av alkohol og/eller illegale stoffer, a- og b-preparater. Legemidler i bruk som tas som forskrevet vurderes individuelt. Karenstid fra rusmidler på 6 måneder før en eventuell vurdering av behandling
- Kvinner: Graviditet vurderes som en absolutt kontraindikasjon
- Kvinner: Amming vurderes som relativ kontraindikasjon. Studier har vist minimal overgang av ketamin og ketaminmetaboliter i morsmelk og de vurderer amming etter ketamininfusjon som trygt. Det anbefales likevel ikke å amme før det har gått 48 timer etter infusjonen. For ammende pasienter bør det lages en egen behandlingsplan.
- Alvorlig spiseforstyrrelse med en aktuell BMI <16
- Kardiovaskulære sykdommer:
 - Essensiell hypertensjon > 150 mm Hg systolisk og/eller 95 mm Hg diastolisk til tross for behandling. Dette gjelder ikke kortvarig hypertensjon pga angst eller stress
 - Hjerteinfarkt eller hjerneslag de siste tre månedene
 - Ved hjerteinfarkt lenger bak i tid, kjent eller ustabil arytmi, hjertesvikt eller forlenget QTc-tid må pasienten klareres av kardiolog før oppstart av ketaminbehandling
 - Ved tidligere hjerneslag eller -blødning lenger bak i tid må pasienten klareres av nevrolog før oppstart av ketaminbehandling
 - Sentralt aneurisme
- Ubehandlet/uavklart hyper- eller hypotyreose

- Alvorlige nyre-, blære-, lever- eller lungesykdommer, med mindre at en individuell risikonytte vurdering er gjennomført av spesialist i Ketamineneten i samråd med spesialist for den underliggende somatiske sykdommen
- Forhøyet voldrisiko
- Overhengende eller akutt forhøyet selvmordsrisiko
- Ved mistanke om at pasientens depressive syndrom skyldes somatisk sykdom eller bivirkninger av medikamenter bør primærlidelsen utredes og behandles først
- Blir uavklarte tilstander avdekket i førundersøkelser vurderes individuelt om de er relevante og bør avklares før eventuell oppstart av ketaminbehandling
- Sjeldne eller uavklarte tilstander vurderes individuelt og i samråd med spesialist for den underliggende tilstanden

6.2 Mal for søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon

Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon til enkeltpasienter
Til: Fagdirektør
Fra: Behandelnde institusjon
Behandlingsansvarlige overleger:
Søknaden gjelder: Enkeltpasient
Hvilket legemiddel gjelder søknaden: Ketamin Abcur 50 mg/ml injeksjonsvæske gitt intravenøst over 40 minutter i doser av 0.5 til 1.5 mg/kg
Indikasjon for bruk av legemiddel: <i>(diagnose og situasjon)</i> Må fylles ut av søker for den enkelte pasienten
Faglig bakgrunn for ønsket behandlingsvalg og effekt på den aktuelle indikasjon: Mange relevante forskningsrapporter fra utlandet, samt egen klinisk erfaring (> 200 pasienter) viser signifikant symptomlindring og respons og komplett remisjon i et signifikant antall pasienter. Dermed ser vi et stort potensiale som ledd i behandling av pasienter med terapieresistent depresjon.
Hvordan vurderes sikkerheten (bivirkninger) av behandlingen? Ketamin er kjent som et trygt legemiddel gjennom mange år. Ketamin har et stort terapeutisk vindu, risikoen for alvorlige bivirkninger er minimal med regimet som brukes i behandling av terapieresistent depresjon. Hyppigere bivirkninger som svimmelhet, kvalme eller økt angst behandles symptomatisk og er oftest av kort varighet (inntil 30 minutter etter avslutning av infusjonen). Det finnes ikke/lite evidens på at bruk av ketamin i en terapeutisk setting som ved bruk mot terapieresistent depresjon kan føre til avhengighet. Dosen tilpasses pasientens kroppsvekt og er veldig lav sammenlignet med doser som ketamin brukes ved andre indikasjoner, som for eksempel ved narkose eller som smertestillende. Våre in- og eksklusjonskriterier for å motta behandling er strenge og vi følger protokollen tilhørende National Institute of Mental Health (NIMH) og konsensusretningslinjer for bruk av ketamin i depresjonsbehandling publisert av American Psychiatric Association (APA) i 2017. Pasienten undersøkes av fastlege før oppstart og det gjennomføres både EKG og tas blodprøver for å avdekke eventuelle underliggende somatiske tilstander. Pasienter med kardiovaskulær sykdom må vurderes av kardiolog. Pasienter med rusproblematikk utelukkes for behandling. Før og etter hver infusjon måles blodtrykk, puls og oxygenmetning. Under behandling er en sykepleier eller lege til stede. Helhetlig vurderes behandlingens sikkerhet generelt som veldig høy. Pasienten oppfyller alle krav jamfør våre in- og eksklusjonskriterier. Det vises ikke spesielle forhold hos pasienten som tilsier at hen har en økt risiko ved å ta imot ketaminbehandling. Pasienten er informert om at det gjelder muntlig kjøreforbud på behandlingsdagene. Helhetlig vurderes behandlingens sikkerhet ved denne pasienten som veldig høy.

Hva er konsekvensene av ikke å tilby pasienten den utprøvende behandlingen?

Må fylles ut av søker for den enkelte pasienten

Behandlingsplan: *(herunder klinisk kontroll f.eks. røntgenundersøkelse, blodprøvetaking m.m.)*

Pasienten tilbys i første omgang 6 oppstartsbehandlinger i løpet av 3 uker, dvs 2 behandlinger per uke. Det er satt av 2 timer per behandlingsdag. Selve infusjonen tar cirka 40 minutter. Det måles blodtrykk, puls og oxygenmetning før og etter infusjonen. Under behandling er en lege eller sykepleier til stede.

Før oppstart blir pasienten undersøkt hos fastlege og det tas blodprøve og EKG.

Det er et krav at pasienten er psykoterapeutisk lokalt forankret enten i lokal DPS eller ved en avtalespesialist, fordi ketaminbehandlingen har best effekt i kombinasjon med psykoterapi med fokus på depresjonsbehandling.

Pasienten blir informert om at behandlingen er av utprøvende karakter og må signere informert samtykke før eventuelt oppstart. Pasienten blir også bedt om å signere bredt samtykke til fremtidig forskning.

Digitale målingsverktøy samt klinisk vurdering blir brukt for å dokumentere eventuell effekt. Ved respons tilbys pasienten inntil 6 videre vedlikeholdsbehandlinger, begynnende med en per måned, men intervallet kan tilpasses etter pasientens behov.

Behandlingen skal normalt avsluttes etter 12. infusjoner og pasienten kan ikke re-henvises før en karenstid på 6 måneder har gått.

Alle behandlinger gis ved: behandelende institusjon

Beskriv stoppkriterier dersom behandlingen ikke har tilsiktet effekt eller uønskede bivirkninger:

(når, hvordan og konsekvens)

Før 6. behandling gjøres en responsevurdering. Den baserer seg på digitale målingsverktøy og klinisk vurdering. Ved manglende respons (nedgang MADRS-S og/eller PHQ-9 mindre enn 50% pluss klinisk vurdering) avsluttes behandling og pasienten tilbys ikke vedlikeholdsbehandlinger. Denne vurderingen gjøres i samråd med overlege.

Behandlingen avsluttes når som helst i forløpet dersom pasienten ønsker avslutning, får alvorlige bivirkninger, mister samtykkekompetanse, får psykotiske eller maniske episoder, eller ikke lenger oppfyller våre krav jamfør våre eksklusjonskriterier.

Det er planlagt å avslutte behandlingen etter 12 infusjoner.

Særlige forhold: *(f.eks. sjelden tilstand eller særlige forhold ved den enkelte pasient)*

Må fylles ut av søker for den enkelte pasienten

Pasient/pårørendes ønske for behandlingen og info gitt om at aktuell behandling er eksperimentell:

Pasienten har fått informasjon om behandlingen og ønsker å få ketamin som utprøvende behandling mot terapieresistent depresjon.

Kostnad for behandlingen: *(legemiddelkostnad, vurdering av personellbelastning)*

Under utredning:

- Nyemetoder.no
- Helsedirektoratet/Helfo

(Ved legemidler uten markedsføringstillatelse (uregistrerte legemidler) er det ingen maks avanse, og pris kan bli endret, før opp prisen som gjelder ved søknadstidspunkt.)

Er legemiddelet godkjent av Beslutningsforum eller Blåreseptordningen for andre indikasjoner:

Ketamin har en godkjent indikasjon som legemiddel for innledning og vedlikehold av anestesi hos barn og voksne som eneste anestetikum eller i kombinasjon med andre anestetika.

Referanser:

Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker: forenklet metodevurdering – kartlegging (Intravenous ketamine for treatment-resistant depression and suicidal ideation: a single technology assessment – mapping)

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

Forfattere Martin S. Larsen, Jose F. Meneses-Echavez, Hege Kornør

ISBN 978-82-8406-315-7

Publikasjonstype Metodevurdering

Er pasienten bosatt (folkeregisterført) i _____ opptaksområde?

Ja /nei

Vedtak for ketaminbehandling

Søknaden

Godkjennes av fagdirektør

Godkjennes ikke av fagdirektør

Datum:

Evtl. begrunnelse hvis ikke godkjent:

Søknadsskjema lagres i pasientjournal/DIPS av behandlingsansvarlig. Sendes til fagdirektør for gjennomlesing, vurdering og beslutning. Skjemaet anses som godkjent, hvis «Godkjennes ikke» blir slettet og som ikke godkjent, hvis «Godkjennes» blir slettet av fagdirektør samt at fagdirektør begrunner beslutningen og deretter setter inn dagens dato og godkjenner selve journalnotatet i DIPS.

6.3 Nødvendige undersøkelser før oppstart

- EKG med resultat
- Somatisk undersøkelse med blodtrykk og puls
- Blodprøve:
 - Inflammasjon: CRP
 - Utvidet hematologi: Hb, leukocytter, trombocytter, erytrocytter, MCV
 - Kjemi: Elektrolytter
 - Nyre: Kreatinin, estimert GFR
 - Lever: ALAT, GGT, ALP
 - Vitaminer/diverse: Vit. B12, vit. D, folinsyre, ferritin, HbA1c, kolesterol, LDL/HDL
 - Hormoner: TSH, ft4
 - Alkohol: PEth
- Evtl. klarering/undersøkelser fra andre fagfelt
- Kartlegging av tidligere og nåværende somatiske sykdommer med allergier
- Kartlegging av stimulantia
- Legemidler i bruk

6.4 Screening av bivirkninger

Modified KSET

(Basert på Ketamine Side Effect Screening Tool Short, Brooke, et al. "Development of the ketamine side effect tool (KSET)." *Journal of affective disorders* 266 (2020): 615-620.)

Har du opplevd en eller flere av følgende symptomer i løpet av den siste måneden?

Hvis «JA», hvor alvorlig var de? (sett sirkel rundt tall)

0= Aldri

1= Mildt

2= Moderat – forårsaket ubehag og/eller var forstyrrende

3= Alvorlig – forårsaket betydelig ubehag og /eller var sterkt forstyrrende

Dissosiasjon (f.eks. følte deg framkoblet fra selvet, kroppen, tanker, omgivelser, rar følelse og /eller fjern)	0	1	2	3
Hallusinasjoner (f.eks. ser, hører, lukter eller smaker ting som ikke finnes)	0	1	2	3
Problemer med hukommelse og/eller konsentrasjon	0	1	2	3
Angst	0	1	2	3
Rastløshet/Uro/Agitasjon	0	1	2	3
Forhøyet/irritert humør (eufori, uforsiktighet, økt energinivå, økt selvtillit)	0	1	2	3
Tar lett til tårene	0	1	2	3
Døsighet, utmattelse, kroppslig svakhet	0	1	2	3
Svimmelhet, «susete/rar» i hodet, følelsen av å skulle besvime (følelsen av at det spinner, snurrer, svinger)	0	1	2	3
Hodepine	0	1	2	3
Nummenhet og/eller prikking i deler av kroppen	0	1	2	3
Unormale bevegelser (f.eks. skjelving, ukoordinerte bevegelser, kramper)	0	1	2	3
Synsforstyrrelser/endringer (f.eks. uklart syn)	0	1	2	3
Hørselsendringer (f.eks. nedsatt hørsel eller tinnitus)	0	1	2	3
Tørr i munnen, mer spytt enn ellers, metallisk/uvanlig smak i munnen	0	1	2	3
Kardiovaskulært (f.eks. kortpustethet, brystmerter og/eller hjertebank)	0	1	2	3
Kvalme og/eller oppkast	0	1	2	3
Forandringer i huden (f.eks. utslett, kløe, gul misfarging)	0	1	2	3
Følelsen av å være uvanlig varm, svett eller kald	0	1	2	3
Urinveisproblemer, hurtig/smerte/blod ved vannlating	0	1	2	3

7 Referanser

1. McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Nemeroff, C. B., Sanacora, G., Murrough, J. W., Berk, M., Brietzke, E., Dodd, S., Gorwood, P., Ho, R., Iosifescu, D. V., Lopez Jaramillo, C., Kasper, S., Kratiuk, K., Lee, J. G., Lee, Y., Lui, L. M. W., Mansur, R. B., Papakostas, G. I., Subramaniapillai, M., Stahl, S. (2021). Synthesizing the evidence for ketamine and esketamine in treatment-resistant depression: An international expert opinion on the available evidence and implementation. *The American Journal of Psychiatry*, *178*(5), 383–399.
2. Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., & Loo, C. K. (2018). Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *The Lancet Psychiatry*, *5*(1), 65–78.
3. Nikayin, S., Murphy, E., Krystal, J. H., & Wilkinson, S. T. (2022). Long-term safety of ketamine and esketamine in treatment of depression. *Expert Opinion on Drug Safety*, *21*(6), 777–787.
4. Spiegel, D., Lewis-Fernández, R., Lanius, R., Vermetten, E., Simeon, D., & Friedman, M. (2013). Dissociative disorders in DSM-5. *Annual Review of Clinical Psychology*, *9*, 299–326.
5. Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nature Communications*, *11*, 6431.
6. Luckenbaugh, D. A., Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Richards, E. M., & Zarate, C. A. (2014). Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *Journal of Affective Disorders*, *159*, 56–61.
7. Grabski, M., Borissova, A., Marsh, B., Morgan, C. J. A., & Curran, H. V. (2020). Ketamine as a mental health treatment: Are acute psychoactive effects associated with outcomes? A systematic review. *Behavioural Brain Research*, *392*, 112629.
8. Pennybaker, S. J., Luckenbaugh, D. A., Park, L. T., Marquardt, C. A., & Zarate, C. A., Jr. (2017). Ketamine and psychosis history: Antidepressant efficacy and psychotomimetic effects postinfusion. *Biological Psychiatry*, *82*(5), e35–e36.
9. Pennybaker, S. J., Luckenbaugh, D. A., Park, L. T., Marquardt, C. A., & Zarate, C. A., Jr. (2017). Ketamine and psychosis history: Antidepressant efficacy and psychotomimetic effects postinfusion. *Biological Psychiatry*, *82*(5), e35–e36.
10. Riva-Posse, P., Reiff, C. M., Edwards, J. A., Job, G. P., Galendez, G. C., Garlow, S. J., Saah, T. C., Dunlop, B. W., & McDonald, W. M. (2018). Blood pressure safety of subanesthetic ketamine for depression: A report on 684 infusions. *Journal of Affective Disorders*, *236*, 291–297.
11. Yip, R., Shear, S., Hendin, H., Diamond, P. R., & Rybakowski, J. K. (2022). Intravenous ketamine for depression: A clinical discussion reassessing best practices in the management of acute hypertension. *Frontiers in Psychiatry*, *13*, 1017504.
12. Gill, H., Gill, B., Rodrigues, N. B., Lipsitz, O., Rosenblat, J. D., & McIntyre, R. S. (2021). The effects of ketamine on cognition in treatment-resistant depression: A systematic review and priority avenues for future research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *120*, 78–85.
13. Morrison, R. L., Fedgchin, M., Singh, J., Hough, D., & Drevets, W. C. (2018). Effect of intranasal esketamine on cognitive functioning in healthy participants: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Psychopharmacology*, *235*(4), 1107–1119.
14. Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E. J., Lane, R., Lim, P., Chen, Z., Nguyen, A., Manji, H., Hough, D., Drevets, W. C., & Popova, V. (2020). Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: Assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *Journal of Clinical Psychiatry*, *81*(3), 19m12891.
15. Winstock, A. R., Mitcheson, L., Gillatt, D. A., & Cottrell, A. M. (2012). The prevalence and natural history of urinary symptoms among recreational ketamine users. *BJU International*, *110*(11), 1762–1766.
16. Findeis, H., Sauer, C., Cleare, A. J., & Morgan, C. J. A. (2020). Urothelial toxicity of esketamine in the treatment of depression. *Psychopharmacology*, *237*(12), 3295–3302.

Utarbeidet av

Mark Berthold – Losleben, Psykiater

Ingrid Autran, MD, forskningsassistent

Inger-Tove Jentoft van de Vooren, forskningskoordinator

Godkjent av : Ingmar Clausen, Avdelingssjef DPS Nordre.

Kontaktpersoner NORAAD-nettverket

	Navn	Kontaktpunkt
Helse Sør-Øst	Mark Berthold-Losleben	Mark.Berthold-Losleben@so-hf.no
Helse Vest	Benedikt Carl Gustav Römer	benedikt.carl.gustav.romer@sus.no
Helse Midt-Norge	Arne Einar Vaaler Knut Langsrud	arne.e.vaaler@ntnu.no Knut.Langsrud@stolav.no
Helse-Nord	Andreas Wahl Blomkvist Ole Kristian Grønli	Andreas.Wahl.Blomkvist@unn.no Ole.Kristian.Gronli@unn.no