



UiT Norges arktiske universitet

Det helsevitenskapelige fakultet – Institutt for psykologi

## **Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon: Et scoping review**

En litteraturgjennomgang av randomiserte kontrollerte studier

Tora Lilleng og Marie Charlotte Forfang

PSY-2901 - Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Desember 2022





**Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon: Et scoping review**

**En litteraturgjennomgang av randomiserte kontrollerte studier**

**Intravenous ketamine for treatment resistant depression: A Scoping Review**

**A literature review of randomized controlled studies**

Tora Lilleng og Marie Charlotte Forfang

Veileder: Marta Maria Gorecka

PSY-2901 – Hovedoppgave for graden Cand. Psychol.

Institutt for psykologi – det helsevitenskapelige fakultet

Desember 2022

## Forord

Interessen for behandling av depresjon har fulgt oss gjennom hele studietiden, siden det er en av de vanligste og mest omfattende psykiske lidelsene. De samme antidepressive medikamentene har vært anvendt i over 30 år, og en stor andel av pasienter har ikke effekt av disse. Det er et stort behov for nye og effektive behandlingsalternativer. I starten av 2022 fikk vi høre om intravenøs ketaminbehandling i media, og har også hørt fortellinger fra pasienter som har fått behandlingen. Vi ble nysgjerrig på å lære mer, og tenkte en litteraturgjennomgang var en passende metode for å få et overblikk over forskningen. Å skrive oppgaven har vært en lærerik, spennende og omfattende prosess. Begge forfatterne har bidratt likt i arbeidet med litteratursøket, utforming av tabeller og oppsummering av resultatene. Vi er takknemlig for hverandres støtte og samarbeid i skriveprosessen. Vi vil rette en stor takk til vår veileder Marta Maria Gorecka for at hun har vært engasjert i oppgaven, støttet oss, og gitt oss gode innspill. Vi ønsker også å takke Torstein Låg for god hjelp og veiledning i søkeprosessen. Til slutt vil vi takke våre nærmeste som har oppmuntret og hjulpet oss.

*Tora Lilleng og Marie Charlotte Forfang*

Tromsø, desember 2022

## Sammendrag

**Bakgrunn:** Depresjon er blant de mest prevalente sykdommene i vestlige land. Flere av pasienter med depressive lidelser opplever ikke bedring av tilgjengelige behandlinger, og betegnes som behandlingsresistente. Lave doser intravenøs ketamin har vist å gi rask antidepressiv effekt kort tid etter infusjon, og det publiseres et stigende antall studier om ketamins virkning. Vi gjennomførte et scoping review for å kartlegge omfanget av randomiserte kontrollerte studier, belyse forskningsfunn, og undersøke studienes variasjoner med følgende problemstilling: «Hva har randomiserte kontrollerte studier funnet om intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon?».

**Metode:** Søk i følgende databaser ble gjennomført: PsycINFO, MEDLINE, EMBASE (alle fra Ovid) og CINAHL. To forfattere utførte søket og litteraturgjennomgangen ble gjennomført etter Joanna Briggs protokoll for Scoping Review.

**Resultat:** Totalt sytten studier ble inkludert i litteraturgjennomgangen. Ti studier fant at 0.5 mg/kg intravenøs ketamin ga signifikant antidepressiv effekt. Tre studier fant at gjentatte doser opprettholdt og forsterket den antidepressive effekten. Tre studier fant ikke signifikant effekt av doser under 0.5 mg/kg. En studie fant ikke signifikant effekt av gjentatte doser. Seks studier undersøkte andre hypoteser utover effekt relatert til den antidepressive effekten.

**Konklusjon:** Intravenøs ketamin virker som en lovende og effektiv behandling, og gjentatte infusjoner kan være nødvendig for å opprettholde respons. Små utvalg og manglende langtidsmålinger var begrensninger ved de inkluderte studiene. Flere randomiserte kontrollerte studier kreves for å fastslå behandlingens effektivitet og potensiale.

**Nøkkelord:** Intravenøs ketamin, behandlingsresistent depresjon, scoping review, randomiserte kontrollerte studier.

## Introduksjon

### Depresjon

Depresjon er samlebetegnelsen for en bred diagnosegruppe, hvor sentrale symptomer er senket stemningsleie, tap av interesse, nedtrykthet, mangel på energi og interesse for aktiviteter som tidligere opplevdes appellerende (Knudsen et al., 2009). Somatiske symptomer som endringer i appetitt og søvn er også vanlige (Helsedirektoratet, 2022; Murphy & Peterson, 2015; Simmons et al., 2016). Depresjon er blant de hyppigste årsakene til sykdom i vestlige land (Gutiérrez-Rojas et al., 2020). Lidelsen medfører stort tap av livskvalitet, og har store samfunnsøkonomiske kostnader (Greenberg et al., 1993; Kassebaum et al., 2016; Kessing et al., 2004). Alle vil oppleve perioder i livet med nedstemthet og redusert energi, men ved depresjon er symptomene mer uttalte og fører til betydelig funksjonstap (Helsedirektoratet, 2022). De fleste opplever sin første depressive episode i 20-30 årene, og depresjon rammer kvinner dobbelt så ofte som menn (Abate, 2013; Gutiérrez-Rojas et al., 2020; Ivanets et al., 2022). Sykdommen har vanligvis en varighet på tre til tolv måneder, med en gjennomsnittlig varighet på rundt et halvt år (Spijker et al., 2002). Alvorlige depresjoner kan være langvarige, og har ofte tilbakevendende episoder (Andrews et al., 2007).

### Depresjonens etiologi og patofysiologi

Depresjonens etiologi kan knyttes til individuelle genetiske, biologiske og psykososiale faktorer (Malhi & Mann, 2018; Remes et al., 2021). Grunnlaget for en genetisk disposisjon er enda ikke etablert, men kan skyldes et samspill av flere gener som utgjør en medfødt sårbarhet. Det er ofte mangel på konsistente funn, ettersom genetik kombinert med ytre faktorer som psykososiale forhold eller stressorer for å utløse sykdom (Lesch, 2004; Lopizzo et al., 2015). Emosjonelt aktiverende erfaringer kan også ha stor innvirkning i forhold til sårbarhet for utvikling av depresjon (Gilman et al., 2013). Depresjon kan også forekomme av nevrologiske eller endokrine årsaker, i tillegg til at sårbarhet for sykdom kan øke

ved bruk av medikamenter eller rus (Bentley et al., 2014; Villanueva, 2013).

Oppsummert er det flere potensielt utløsende faktorer knyttet til depresjon, og dette komplekse samspillet gjør at mekanismene bak ikke er fullt forstått (Hasler, 2010; Lesch, 2004; Mann & Currier, 2010).

Depresjon kan knyttes til reversible funksjonelle og strukturelle endringer i hjernen, blant annet i prefrontale korteks og det limbiske system (Dai et al., 2019; Koolschijn et al., 2009). Hjerneavbildningsstudier har gjort det mulig å avdekke endringene som kan forekomme hos alvorlig deprimerte sammenlignet med friske individer, og tyder på at endringene har sammenheng med varighet og alvorlighetsgrad av depresjon (Dai et al., 2019; Koolschijn et al., 2009). I prefrontale korteks (PFK) er det funnet redusert kortikal tykkelse, reduksjon av synapser og redusert størrelse på nevroner (Bremner et al., 2000; Drevets et al., 2008; Shad et al., 2012). Områdene i PFK er involvert i eksekutive funksjoner og emosjonsregulering (Clark et al., 2009; Zuckerman et al., 2018). Studier har også funnet økt aktivering i amygdala hos alvorlig deprimerte pasienter (Kupfer et al., 2012). Amygdala er involvert i registrering av sterke emosjoner, respons til negative stimuli og faresignaler (Ressler, 2010). Konsekvensene av endringer i PFK og amygdala kan være utfordringer med gjennomføring av aktiviteter, og at følelser og farer oppleves sterkere. Det er også funnet signifikant redusert volum i hippocampus, en hjernestruktur som er viktig for læring og hukommelse (Clark et al., 2009; Gorwood et al., 2008). Reduksjonen blir mer uttalt over tid ved alvorlig depresjon, sammenlignet med mildere former for depresjon (Bremner et al., 2000).

Det har blitt forsket på om alvorlig depresjon kan knyttes til forstyrret regulering av hypothalamus-hypofyse-binyre akselen (HPA) (Herman et al., 2016). Dette er et system i hjernen som er involvert i kroppens fysiologiske stressrespons, og har gjennom evolusjon vært sentral for overlevelse (Holsboer, 2000; Nedic et al., 2021). Hypothalamus overvåker stressnivået i kroppen, og sender signaler ved å skille ut stresshormoner som kortisol under faretruende situasjoner. Kroppen setter i gang «flykt-eller-kjemp» responsen, som mobiliserer energi til musklene

for at vi skal kunne kjempe eller flykte fra truende situasjoner. Når faren er over, vil stresshormonene etter hvert reduseres. Ved depresjon kan hjernen derimot ha lavere terskel for å oppfatte farer og stress, og en konsekvens er at stresshormonene forblir høye over lengre tid (Chu et al., 2022; Herman et al., 2016). Ved forhøyede kortisolnivåer over tid, skjer en omfordeling av energiresurser som kan føre til redusert kapasitet til å fornye hjerneceller. Prefrontale korteks, amygdala og hippocampus er blant områdene som er sensitive for høye kortisolnivåer (Holsboer, 2000; Orem et al., 2019). En teori er at vedvarende stress skaper en respons som vil kunne medføre eller opprettholde en depressiv episode, og kan være forårsaket av både genetiske sårbarhetsfaktorer og tidligere erfaringer (Chu et al., 2022; Holsboer, 2000).

De nevnte endringene ser ut til å være reversible, og forskning har vist at vellykket antidepressiv behandling kan fremme nevroplastisitet, som er hjernens evne til endring (Levy et al., 2018; Liu et al., 2017). Et vekstprotein kalt Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) er viktig for nevroplastisitet, og kan fremme vekst og kommunikasjon mellom hjerneceller (Bathina & Das, 2015). Det er påvist lavere nivåer av BDNF i hjernen hos deprimerte, men denne reduksjonen ser ut til å normalisere seg ved bedring (Bjorkholm & Monteggia, 2016).

En annen hypotese om årsaken til depresjon er monoamin-hypotesen, som forklarer depresjon som et resultat av reduksjon i neurotransmisjon av signalstoffene serotonin, noradrenalin og dopamin (Meyer et al., 2006; Stahl, 1998). Disse signalstoffene er blant annet involvert i følelsesregulering, planlegging, søvn og motivasjon (Delgado, 2000). En rekke antidepressive legemidler baserer seg på hypotesen, og har til hensikt å øke mengden monoamine stoffer i hjernen (Goodnick & Goldstein, 1998). Andre studier har derimot funnet at mangler på disse signalstoffene ikke direkte fører til depresjon hos friske individer, som kan indikere at reduserte nivåer av signalstoffene alene ikke er tilstrekkelig til å utløse en depressiv episode (Al-Harbi, 2012). Antidepressive medikamenter har i tillegg vist lav effekt hos flere pasienter, og det er enda



manglende evidens for hvordan endringer i enkelte signalstoffer kan forklare det biologiske grunnlaget for alvorlig depresjon og behandlingsresistens (Al-Harbi, 2012; Drevets et al., 2008; Villanueva, 2013).

Oppsummert kan depresjon ha betydelig uheldig påvirkning på områder og strukturer i hjernen, og være et resultat av flere prosesser. Dette gjør det vanskelig å forstå hvordan en depresjon utvikler seg, og hvordan individuelle faktorer påvirker respons til behandling (Lesch, 2004).

### **Behandling for depresjon**

I Norge tilbys pasienter med depresjon medikamentell og psykoterapeutisk behandling (Helsedirektoratet, 2022). Ulike former for psykoterapi har vist seg mer effektiv sammenlignet med ingen behandling (Bortolotti et al., 2008; Churchill et al., 2002). En utfordring i Norge er lange ventelister i offentlig helsevesen, og høye priser for private psykoterapeutiske tjenester (Helsedirektoratet, 2019). Antidepressive legemidler har vist liten til moderat effekt, sammenlignet med placebo (Cipriani et al., 2018). Effekten inntreffer tidligst etter to-fire uker, og kjente bivirkninger er hodepine, kvalme, søvnforstyrrelser, seksuell dysfunksjon, munntørrehet og endringer i appetitt (Ferguson, 2001; Kvam et al., 2021).

I alvorlige tilfeller kan også elektroshokkbehandling (ECT) vurderes, som i flere tiår har blitt omtalt som gullstandarden i akuttpsykiatrisk behandling (Sackeim, 2017). Elektroshokkbehandling kan gi bivirkninger som forbigående kvalme, forvirring og hodepine. Det har også blitt rapportert om hukommelsestap, med usikkerhet knyttet til varighet (Moksnes & Ilnes, 2010). Ved fare for liv og helse kan innleggelse i spesialisthelsetjenesten være nødvendig (Helsedirektoratet, 2022). Enkelte pasienter opplever ikke bedring etter å ha forsøkt flere ulike behandlinger, og bivirkningene kan derfor være mer merkbare enn effektene.

Behandlingsresistent depresjon er betegnelsen for manglende respons på antidepressiv behandling, hvor pasienter vanligvis har forsøkt minst to

antidepressive legemidler i en pågående alvorlig depressiv episode (Fava, 2003). Behandlingsresistens forekommer hos ca. 30% av pasienter med depresjon, og kjennetegnes ofte av tilbakevendende episoder (Al-Harbi, 2012). Av nyere behandlingstilbud for behandlingsresistente pasienter har ketamin fått økt oppmerksomhet de siste årene. Ketamin kan administreres på ulike måter; intravenøse infusjoner, subkutane injeksjoner og gjennom slimhinner ved oral og nasal administrering (Gao et al., 2016). Legemiddelselskapet Jansen har utviklet nesepøylen «Spravato» som inneholder esketamin (S-enantiomeren av ketamin) (Felleskatalogen, 2022c). Ketamin i injeksjonsform markedsføres av Pfizer som «Ketalar», og av Abcur som «Ketamine Abcur» (Felleskatalogen, 2022a, 2022b). Intravenøs ketamin er den eneste som gir 100 % biotilgjengelighet, som refererer til andel av medikamentdosen som når hjernens sirkulasjon. I tillegg kan behandlingen tilpasses individets vekt, og enkelt stoppes ved ubehag (Adam et al., 2005).

I Norge har innføring av intravenøs ketamin og esketamin i behandling av depresjon blitt tatt opp til vurdering i Beslutningsforum for nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det har blitt besluttet å sette avgjørelsen på vent, begrunnet i lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon, høy pris og usikkerhet knyttet til klinisk nytteverdi. Avgjørelsen om innføring vil bli tatt når det foreligger ytterligere dokumentasjon om effekt, og nye pristilbud fra leverandørene (Beslutningsforum, 2022). Intravenøs ketamin er likevel under utprøving ved Distriktpsikiatrisk poliklinikk (DPS) på Nordre Østfold Sykehus. Enheten har siden 2020 har vært det eneste offentlige behandlingstilbudet for ketamin i Norge. Ketaminbehandling er også tilgjengelig ved enkelte private klinikker (Kvam et al., 2021).

### **Ketamin som legemiddel**

Ketamin ble syntetisert i 1962 av det amerikanske legemiddelselskapet Parke-Davis (Domino & Warner, 2010). De oppdaget at ketamin hadde

hurtigvirkende analgetisk effekt, og færre bivirkninger enn fensyklidin, som de opprinnelig utviklet som anestetikum (Bertron et al., 2018; Mion, 2017). Den første administrasjonen av ketamin ble gitt i 1964 av Corssen og Domino, som fant at ketamin ga hurtig smertelindring ved høye doser, og at det ved lavere subanestetiske doser oppsto dissosiative effekter (Domino & Warner, 2010; McCarthy et al., 1965). Pasientene beskrev følelsen av å sveve i verdensrommet, som førte til at effektene ble omtalt som “dissosiativ anestesi”. Effektene ble beskrevet som endringer i persepsjon med drømmelignende opplevelser, som forsvant raskt etter infusjon. Noen kunne oppleve skremmende hallusinasjoner og “nær døden opplevelser” (Mion, 2017).

I 1970 ble ketamin godkjent som legemiddel av USAs Food and Drug Administration (FDA, 1970). Ketamin har siden blitt benyttet under kortvarige kirurgiske inngrep i akutte situasjoner (Li & Vlisides, 2016). Til sammenligning med andre anestetikum, som for eksempel opioider, gir ketamin selv ved høye doser smertelindring samtidig som vitale funksjoner opprettholdes (McCarthy et al., 1965; Reier, 1971). Ketamin har derfor vært et viktig legemiddel i krisesituasjoner og i utviklingsland, hvor tilgangen på avansert medisinsk utstyr er begrenset. I vestlige land benyttes ketamin primært ved innledning og vedlikehold av generell anestesi (Moy & Wright, 2018). I 1985 ble ketamin inkludert på Verdens helseorganisasjons liste over trygge og essensielle medikamenter som tilfredsstiller de viktigste behovene i helsetjenesten (World Health Organization, 2016).

På grunn av de psykoaktive og dissosiative effektene har ketamin blitt omtalt og brukt som rusmiddel. På 1970-tallet ble ketamin anvendt av velutdannede mennesker i USA som ønsket å utforske sin egen psyke i rolige omgivelser (Reier, 1971). På 1990-tallet fikk ketamin stor oppmerksomhet i media, ettersom det ble brukt som festdop sammen med sentralstimulerende stoffer i ravekulturen i Europa (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2002).

I 1999 skjerpet det norske legemiddelverket reseptforskrivningen og plasserte ketamin i reseptgruppe A, forbeholdt stoffer med sterkt misbrukspotensiale (Legemiddelforskriften, 2010). Ketamin regnes likevel ikke som et narkotisk stoff i Norge (Felleskatalogen, 2022a). Langvarig bruk av ketamin er ikke forbundet med fysiologisk abstinenssyndrom, men misbruk kan forekomme (Zanos et al., 2018). Det er rapportert at kronisk misbruk av ketamin kan knyttes til svekket langtidshukommelse (Ke et al., 2018; Morgan et al., 2014). Den ikke-medisinske bruken av ketamin er derimot sjelden, og risikoen for overdose og avhengighet anses som lav (Gill & Stajic, 2000; Jansen, 2000).

### **Ketamin som et antidepressiv**

På 1990-tallet ble det dokumentert i prekliniske studier at ketamin kunne ha en antidepressiv effekt ved å blokkere N-metyl-D-aspartat (NMDA) reseptorer i hjernen, men mekanismene bak den antidepressive virkningen er enda ikke etablert (Gupta et al., 2020; Sanacora, 2019; Trullas & Skolnick, 1990). Studier har indikert at ketamin kan reversere strukturelle endringer i hjernen forårsaket av depresjon, gjennom å initiere en nevrokjemisk reaksjon kort tid etter administrering (Browne & Lucki, 2013; Ostroff et al., 2005). Det er funnet reduserte nivåer av vekstproteinet BDNF hos alvorlig deprimerte. Ketamin øker mengden glutamat, som kan gi økte nivåer av BDNF. Dette kan styrke nerveceller, og bidra til nevrogenese og synaptogenese (Amidfar et al., 2019; Deyama & Duman, 2020). Studier har funnet normalisering av BDNF i prefrontale korteks og det limbiske system etter vellykket ketaminbehandling (Bjorkholm & Monteggia, 2016; Duman et al., 2012; Dunham et al., 2009).

### **Tidligere forskning**

Det første dokumenterte kliniske studiet om intravenøs ketamin i behandling av depresjon ble publisert av Berman og kolleger i 2000 (Berman et al., 2000). I deres randomiserte kontrollerte studie fikk åtte deltakere

subanestetiske doser (0.5 mg/kg) av ketamin, og halvparten av deltakerne fikk redusert grad av depresjon. Effekten var målbar noen timer etter infusjon, men avtok etter tre dager. Den raske antidepressive effekten skapte interesse. En annen studie publisert i 2002 fant at små doser ketamin forbedret depressive symptomer og smerter hos postoperative pasienter (Kudoh et al., 2002). Senere ble det publisert en rekke kasuistikker om en mulig antidepressiv effekt (Correll & Futter, 2006; Ostroff et al., 2005; Ostroff & Kothari, 2015).

I 2006 publiserte Zarate og kolleger en studie med 18 deltakere med behandlingsresistent depresjon, og fant at en dose ketamin (0.5 mg/kg) hadde en signifikant effekt sammenlignet med placebo, hvorav 71% av deltakerne opplevde antidepressiv effekt (Zarate et al., 2006). Resultatene til Berman (2000) og Zarate (2006) ble senere bekreftet i nyere publikasjoner (Cusin et al., 2017; Diazgranados et al., 2010; Zarate et al., 2012).

I noen studier har saltvann blitt benyttet som placebo, men ettersom ketamin har gjenkjennelige dissosiative effekter har dette gitt utfordringer for studiedeltakernes blinding (Sanacora et al., 2017; Sanacora & Schatzberg, 2015). For å løse dette, har benzodiazepinet midazolam blitt anvendt som placebo, med lignende farmakokinetisk profil som ketamin (Wilkinson et al., 2019). Andre studier har sammenlignet effekten av ketamin og elektroshokkbehandling (ECT), hvorav det er gjort ulike funn. Noen studier har funnet at ketamin gir signifikant raskere og sterkere antidepressiv effekt (Basso et al., 2020; Jagtiani et al., 2019). En metaanalyse favoriserte derimot ECT i akuttbehandling av alvorlig depresjon (Rhee et al., 2022).

Andre studier har funnet at ketamin sammen med samtalerapi kan være effektivt (Greenway et al., 2020). Ketamin i behandling av andre psykiske lidelser som bipolar lidelse, post-traumatisk stresslidelse, tvangslidelser og alkohol-avhengighet er også studert (Bahji et al., 2021; Feder et al., 2014; Grabski et al., 2022; Tully et al., 2022). Ketamin har også vist seg effektiv for selvmordstanker (Grunebaum et al., 2020).

Det er fortsatt usikkerhet vedrørende potensielle bivirkninger, og spesielt langtids effekter av ketamin. Det medisinske tidsskriftet *The Lancet* publiserte i 2018 en systematisk litteraturgjennomgang av 60 studier i et forsøk på å kartlegge rapporterte bivirkninger. Litteraturgjennomgangen inkluderte studier med ulike former for ketamins administrasjonsruter, og fant flere bivirkninger i ketamingruppene sammenlignet med kontrollgruppene. De hyppigst rapporterte bivirkningene var dissosiasjon, økt blodtrykk og puls, svimmelhet og hodepine. Bivirkningene var forbigående og normaliserte seg 1-2 timer etter behandling (Short et al., 2018).

Det er imidlertid diskutert om dissosiasjon skal kategoriseres som en bivirkning eller en nødvendighet for den antidepressive effekten (Ballard & Zarate, 2020). I en studie ble det funnet signifikant økning i dissosiative symptomer og reduksjon av depressive symptomer (Luckenbaugh et al., 2014). Studien postulerte at dissosiasjon kunne åpne individets «terapeutiske vindu», ved å skape nye perspektiver og bidra til motivasjon. En annen studie som inkluderte deltakere med unipolar depresjon og bipolar lidelse, fant derimot ikke at den antidepressive effekten ble påvirket av grad av dissosiasjon (Acevedo-Diaz et al., 2020).

Tidligere studier har blitt kritisert for å inkludere for små utvalg og mangelfulle kontrollgrupper (Short et al., 2018). I tillegg er det påpekt mangler knyttet til variasjoner i populasjoner, forskningsdesign, doseringer og behandlingsprotokoller (Kvam et al., 2021; McIntyre et al., 2021; Singh et al., 2017). Det mangler kunnskap om hvordan ketamin virker i behandling av depresjon, hvilke subgrupper som eventuelt kan ha effekt og potensielle langtids effekter. Det er imidlertid en utfordring å gjennomføre kostbare RCT-studier, ettersom ketamin allerede er et godkjent analgetisk legemiddel, og bruk til andre formål betegnes som utenfor indikasjon (off-label) (Kvam et al., 2021).

## Formål med litteraturgjennomgangen

Stadig flere studier fokuserer på behandlingspotensialet for intravenøs ketamin, især ved behandlingsresistent depresjon. Siden ketamin er under utprøving i Norge, anser vi det som hensiktsmessig å undersøke hva forskningen har avdekket. Beslutningsforum for nye metoder har vært avventende til en metodevurdering av intravenøs ketamin, med ønske om et bredere kunnskapsgrunnlag. I lys av dette publiserte Folkehelseinstituttet (FHI) i september 2022 en kartlegging og forenklet metodevurdering av forskning på intravenøs ketaminbehandling. FHI rapporten var et ønsket utgangspunkt for Beslutningsforms planlagte vurdering i 2024 (Folkehelseinstituttet, 2022). Dette viser at det er interesse for en kunnskapsoppsummering, samt at forskningen er i utvikling.

Tidligere forskning på intravenøs ketamin har inkludert mange forskjellige design; pilotstudier, open-label studier, kasuistikker, dyrestudier og hjerneavbildningsstudier. Formålet med vår oppgave var å undersøke randomiserte kontrollerte studier, ettersom disse omtales som gullstandarden i medisinsk forskning, og er nødvendige for å dokumentere effekt slik at legemidler skal kunne godkjennes for klinisk bruk (Hariton & Locascio, 2018). Ketamin kan administreres i flere former, men vi undersøkte kun intravenøs ketamin ettersom dette er den vanligste administrasjonsformen (Kvam et al., 2021).

En viktig del av kunnskapsbasert praksis er å oppdatere seg på den nyeste forskningen, og gjennom et scoping review kunne vi vurdere omfanget av forskning i et voksende felt (Munn et al., 2018). Scoping review er en relativt ny form for litteraturgjennomgang, som kan identifisere kunnskapshull, tydeliggjøre nøkkelbegreper, og rapportere om hvilke typer funn som påvirker praksis på feltet. Litteraturgjennomganger egner seg til å fange opp spørsmål utover effekter og opplevelser av intervensjoner, og kan brukes som forløpere til videre studier (Munn et al., 2018).

## Metode

Rapportering av metode, resultat og diskusjon tok utgangspunkt i retningslinjene for Preferred Reporting Items of Systematic Review and Meta-Analysis Extension for Scoping Reviews (PRISMA- ScR) (Tricco et al., 2018). Litteraturgjennomgangen tok utgangspunkt i det metodologiske rammeverket til Joanna Briggs Institute (JBI) (Peters et al., 2015). Protokollen består av seks trinn:

1. Identifisere problemstilling
2. Identifisere relevante studier
3. Selektare studier
4. Kartlegge resultater
5. Oppsummere resultater
6. Rapportere funn

### Problemstilling

Vi ønsket å gjennomføre en litteraturgjennomgang av randomiserte kontrollerte studier, beskrive studienes karakteristikk og undersøke variasjoner. Litteraturgjennomgangen undersøkte følgende problemstilling: «Hva har randomiserte kontrollerte studier funnet om intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon?».

### Identifisering av relevante studier

Vi startet med å gjennomføre testsøk for å identifisere passende søketermer. En førstebibliotekar på Universitetsbiblioteket ved UiT Norges arktiske universitet veiledet utviklingen av søkestrategien. Søkestrategien ble tilpasset de ulike databasene, og følgende databaser ble benyttet: PsycINFO, MEDLINE, EMBASE (alle fra Ovid) og Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). Hovedsøket ble gjennomført i september 2022. Søket ble gjennomført med følgende termer og deres synonymer: ketamine +



treatment resistant depression + major depression. Vi begrenset søket til engelskspråklige publikasjoner. Det fullstendige søket for MEDLINE presenteres i appendiks A.

### **Studieseleksjon og utvalgskriterier**

Selektering ble gjennomført av oppgavens to forfattere og enighet om inkluderte studier ble oppnådd gjennom felles vurdering. Relevante studier ble identifisert gjennom følgende inklusjonskriterier: a) studiene omhandlet intravenøs ketaminbehandling, b) studiene inkluderte deltakere med behandlingsresistent depresjon, c) studiene hadde randomisert kontrollert dobbeltblindet design, e) studiene målte depresjonssymptomer med validerte måleinstrumenter.

Titler og sammendrag ble vurdert basert på relevans definert av inklusjonskriteriene, etterfulgt av fulltekst-gjennomlesning. Eksklusjonskriterier var; andre administrasjonsformer av ketamin, deltakere med andre psykiske lidelser, dyrestudier og studier vurdert til å ikke være randomiserte kontrollerte studier, samt pågående studier.

### **Dataauthenting**

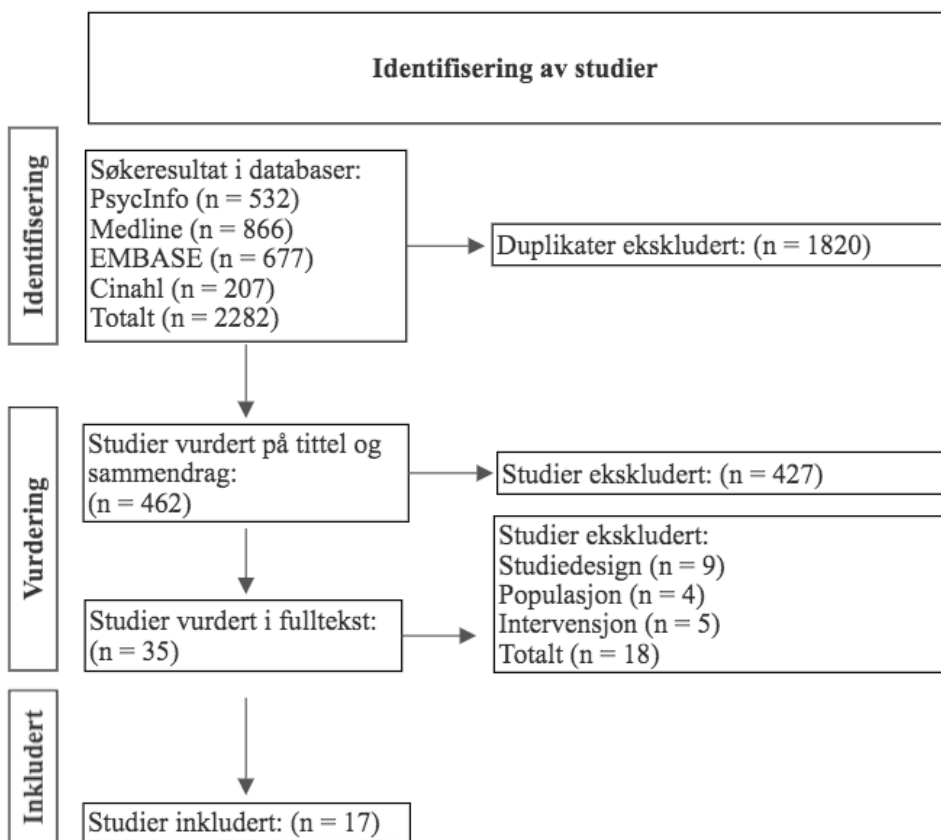
Søkeresultater ble importert til referanseverktøyet Endnote 20. Etter gjennomlesning av studiene som møtte inklusjonskriteriene, ble følgende kartlagt og beskrevet: førsteforfatter, publikasjonsår, opprinnelsesland, formål med studien, deltakerkarakteristikker, definisjon av behandlingsresistens, inklusjonskriterier, eksklusjonskriterier, dosering av ketamin, måletidspunkter, varighet, toleranse og respons på behandling.

## Resultater

### Litteratursøk

Søket i de fire databasene resulterte i 2282 treff. Fjerning av duplikater ble gjennomført før titler og sammendrag av de resterende referansene ble vurdert på bakgrunn av inklusjonskriteriene. Deretter ble 35 studier vurdert i fulltekst, hvorav 17 studier oppfylte inklusjonskriteriene. Et PRISMA flytdiagram av søkeprosessen presenteres i figur 1.

**Figur 1.** Flytdiagram over fremgangsmåten i søkeprosessen



### **Karakteristikker ved studiene**

Litteraturngjennomgangen inkluderte studier publisert mellom 2013- 2021.

Ni av studiene ble gjennomført i USA (Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Ionescu et al., 2019; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Salloum et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016).

Seks av studiene ble gjennomført i Taiwan (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Li et al., 2016; Su et al., 2017).

En studie ble gjennomført i Brasil (Correia- Melo et al., 2020) og en ble gjennomført i Canada (Phillips et al., 2019). Studien til Su og kolleger (2017) ble benyttet som datagrunnlag i fire av studiene (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021).

To studier benyttet datagrunnlaget til Fava og kolleger fra 2020 (Freeman et al., 2019; Salloum et al., 2019). Tabell 1 fremstiller studienes karakteristikk og hovedfunn.

**Tabell 1.**

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Chen et.al, 2018a	Å undersøke kognitiv funksjon før og etter en enkeltdose ketamin	N = 71 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 18$	Aktiv somatisk/ nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 40,80,120 og 240 min, 24 timer, dag 3,7 og 14)	Datatester for arbeids- hukommelse og oppmerksomhet: Go/No-go-task (Baseline, Postinfusjon dag 3,7 og 14)	Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg - IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Gruppen som fikk 0.5 mg/kg ketamin hadde en signifikant forbedring i vedvarende oppmerksomhet og responskontroll målt dag 14.
Chen et.al, 2018b	Å undersøke om endringer i cytokiner etter en dose ketamin kan knyttes til reduksjon av depressive symptomer	N = 71 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 18$	Aktiv somatisk/ nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	MADRS (Baseline, Postinfusjon 40, 80, 120 og 240 min, 24 timer, dag 3-7 og 14)	CRP IL-6 TNF- $\alpha$ : (Baseline, Postinfusjon 40 og 240 min, dag 3 og 7)	Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Fant en signifikant positiv korrelasjon mellom reduksjon av depressive symptomer og reduksjon av cytokinnivåer.

*Note.* CRP, C-Reaktivt Protein; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IL-6, Interleukin-6; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale; TNF- $\alpha$ , Tumor Nekrose Faktor-alfa

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Chen et.al, 2020	Å undersøke om grad av funksjonell aktivering i frontostriatale nettverk kan predikere effekten av små doser ketamin	N = 48 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 18$	Aktiv somatisk/nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 40, 80, 120 og 240 min, 24 timer, dag 2,3,4,5,6,7 og 14)	fMRI (Baseline)	Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg-IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Fant at lavere aktivering i frontostriatale nettverk kunne predikere reduksjon av depressive symptomer etter en enkelt dose ketamin.
Chen et.al, 2021	Å undersøke effekten av ketamin hos deltakere med BRD og høye angst-symptomer	N = 71 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 18$	Aktiv somatisk/nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	HAM-D: (Baseline, Postinfusjon 40, 80, 120 og 240, 24 timer, dag 2,3,4,5,6,7 og 14)		Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Fant kun signifikante effekter av ketamin for deltakere uten høye angst-symptomer

*Note.* BRD, Behandlingsresistent Depresjon; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; fMRI, functional Magnetic Resonance Imaging; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Correia-Melo et.al, 2020	Å sammenligne effekt og bivirkninger av ketamin og esketamin	N = 63 Alder: 18+	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 1$ adekvat antidepressiv behandling	Psykoselidelser, alvorlige kognitive svekkelser, hjertesykdommer og rusavhengighet	MADRS (Baseline, Postinfusjon 24 timer)	CGI CADSS (Postinfusjon, 24 og 72 timer, 7 dager)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV esketamin 0.25 mg/kg (1 dose)	Fant signifikante effekter av både ketamin og esketamin i reduksjon av depressive symptomer, med samme milde bivirkninger.
Dwyer et.al, 2021	Å undersøke effekt og bivirkninger av en enkeltdose ketamin hos et utvalg ungdommer	N = 17 Alder: 13-17 år	Depressiv lidelse (DSM-V) Ikke effekt av $\geq 1$ adekvat antidepressiv behandling CDRS Baselineskåre $\geq 40$	Alvorlig somatisk sykdom, psykoselidelser, mani, autismespekterforstyrrelser, rusavhengighet, kognitive svekkelser og selvmordstanker	MADRS (Baseline, Postinfusjon 24 timer, dag 1,2,3,5,7,10 og 14)	CADSS (Postinfusjon 20 og 120 min) CDRS (Postinfusjon: dag 1,7 og 14)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose) + 0.045mg/kg midazolam (1 dose)	Gruppe 1: 0.045mg/kg IV midazolam (1 dose) + 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Fant en signifikant effekt av en dose ketamin i reduksjon av depressive symptomer hos en gruppe ungdommer

*Note.* CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; CDRS, Childrens Depression Rating Scale- Revised; CGI, Clinical Global Impression; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Fava et.al, 2020	Å undersøke effekt av ulike doser ketamin	N = 99 Alder: 18-70 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 20$	Alvorlig somatisk sykdom, rusavhengighet, ikke effekt av $\leq 7$ antidepressive behandlinger i nåværende episode, psykoselidelser og bipolar lidelse	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 24 timer, dag 3,5,7, 14 og 30)	CADSS (Postinfusjon, 5, 40, 80 og 120 min) CGI (Postinfusjon dag 0,3,5,7, og 14)	Gruppe 1: 0.1mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 3: 0.5 mg/kg IV ketamin Gruppe 4: 1.0 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: 0.045 mg/kg IV midazolam (1 dose)	Fant signifikant effekt av dosene 0.5 mg/kg og 1.0 mg/kg ketamin. Ingen signifikante effekter av lavere doser
Freeman et.al, 2019	Å undersøke forskjeller i effekter og bivirkninger av ketamin mellom kjønn og blant pre og post-menopausale kvinner	N = 99 Alder: 18-70 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 20$	Alvorlig somatisk sykdom, rusavhengighet, ikke effekt av $\leq 7$ antidepressive behandlinger i nåværende episode, psykoselidelser og bipolar lidelse	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 24 timer)	CADSS C-SSRS SAFTEE-SI FRLHQ (Postinfusjon 40 min)	Gruppe 1: 0.1 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 3: 0.5 mg/kg IV ketamin Gruppe 4: 1.0 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: 0.045 mg/kg IV midazolam (1 dose)	Fant ingen signifikante forskjeller i effekt eller bivirkninger mellom kjønn, eller pre-og post-menopausale kvinner

*Note.* CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; CGI, Clinical Global Impression; C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; FRLHQ, Female Reproductive Lifecycle and Hormones Questionnaire; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IV, Intravenøs; SAFTEE-SI, Systematic Assessment for Treatment Emergent Events-Systematic Inquiry

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjons-kriterier	Eksklusjons-kriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Ionescu et.al, 2019	Å undersøke om flere doser ketamin reduserer depresjon og selvmordstanker på kort tid og over lengre tid	N = 26 Alder: 18-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 3$ adekvate antidepressive behandlinger HAM-D Baselineskåre $\geq 20$ C-SSRS Baselineskåre $\geq 2$	Alvorlig somatisk sykdom, bipolar lidelse, graviditet, rusavhengighet, psykoselidelser og selvmordsproblematikk som krever umiddelbar innleggelse	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 240 min og 3 måneder)	C-SSRS (Baseline, postinfusjon 240 min og 3 måneder) CADSS (Postinfusjon 30, 60 og 120 min)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (6 doser)	Gruppe 1: IV saltvann (6 doser)	Fant ingen signifikante effekter av ketamin sammenlignet med placebo. Resultatet kan tyde på at 0.5 mg/kg dosen ikke er tilstrekkelig
Li et.al, 2016	Å undersøke om endringer i nevrotransmisjon av glutamat i PFK er involvert i ketamins antidepressive effekt	N = 48 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 3$ adekvate antidepressive behandlinger	Aktiv somatisk/nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 40, 80, 120, 240 min, og 24 timer)	PET- scan (Baseline, postinfusjon 40 min)	Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg-IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Ketamins antidepressive effekt kunne involvere økning i nevrotransmisjon av glutamat i PFK

*Note.* CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; C-SSRS, Columbia-Suicide Severity Rating Scale; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IV, Intravenøs; PFK, Prefrontale korteks



Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Lijffijt et.al, 2022	Å identifisere optimal dose ketamin for å oppnå behandlings-respons	N = 33 Alder: 55-72 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 27$	Alvorlig somatisk sykdom, rusavhengighet, psykoselidelser og bipolar lidelse	MADRS (Baseline, Postinfusjon 7 og 28 dager)	CADSS BPRS (Baseline, Postinfusjon 40, 120, 240 min) EEG (Baseline, Postinfusjon 30, 60, 120 og 240 min)	Gruppe 1: 0.1 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.25 mg/kg IV ketamin Gruppe 3: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: 0.03 mg/kg IV midazolam (1 dose)	Fant en signifikant effekt av 0.5 mg/kg ketamin. Ingen signifikante effekter av lavere doser
Murrough et.al, 2013	Å undersøke effekten av en enkeltdose ketamin for depressive symptomer	N = 73 Alder: 21-80 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 3$ adekvate antidepressive behandling IDS-C Baselineskåre $\geq 32$	Alvorlig somatisk sykdom, rusavhengighet, psykoselidelser, bipolar lidelse, kognitiv svekkelse, høy selvmordsrisiko	MADRS (Baseline, Postinfusjon 24 timer)	CADSS CGI BPRS (Postinfusjon)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: 0.045 mg/kg IV midazolam (1 dose)	En enkeltdose ketamin ga signifikant reduksjon av depressive symptomer

*Note.* BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; CGI, Clinical Global Impression; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; EEG, Elektroencefalografi; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IDS-C, Inventory of Depressive Symptomatology Clinician Rating; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Phillips et.al, 2019	Å undersøke effekten av en dose ketamin, flere doser, og varighet av respons ved vedlikeholdsdoser	N = 41 Alder: 18-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 25$	Alvorlig somatisk sykdom, psykoselidelser, hypomani, mani, rusavhengighet, graviditet og BMI $\geq 35$	MADRS (Baseline, Postinfusjon 1. dose: 24 timer, dag 2 og 7, Postinfusjon doser 2-11: 24 timer)	CADSS QIDS-SR (Baseline, Postinfusjon 40 min og 120 min)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (1-11 doser) + 0.03 mg/kg IV midazolam (1 dose)	Gruppe 1: 0.03 mg/kg IV midazolam (1 dose) + 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Fant at flere doser ketamin ga signifikant varig antidepressiv effekt
Salloum et.al, 2019	Å undersøke effekten av ketamin for behandlingsresistent depresjon med høye angst-symptomer	N = 99 Alder: 18-70 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS Baselineskåre $\geq 20$	Alvorlig somatisk sykdom, rusavhengighet, ikke effekt av $\leq 7$ antidepressive behandlinger i nåværende episode, psykoselidelser og bipolar lidelse	HAM-D (Baseline, Postinfusjon 24 timer og dag 3)	MADRS CGI CADSS (Baseline, Postinfusjon 5, 40, 80 og 120 min)	Gruppe 1: 0.1 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 3: 0.5 mg/kg IV ketamin Gruppe 4: 1 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: 0.045 mg/kg IV midazolam (1 dose)	Fant en signifikant effekt av ketamin for BRD med høye angst-symptomer

*Note.* BRD, Behandlingsresistent depresjon; BMI, Body-Mass Index; CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; CGI, Clinical Global Impression; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale; QIDS-SR, Quick Inventory of Depressive Symptomatology- Self Report

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Shiroma et.al, 2020	Å undersøke effekt og trygghet av en vs. seks doser ketamin	N = 54 Alder: 18-75 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandling IDS-C Baselineskåre $\geq 32$	Alvorlig somatisk sykdom, psykoselidelser, aktiv/tidligere rusavhengighet, graviditet, posttraumatisk stresslidelse, bipolar lidelse, høy selvmordsrisiko og milde-moderate hodeskader	MADRS (Baseline, Postinfusjon 24 timer etter hver dose, dag 3,5,8,10 og 12)	BAI BPRS CADSS CGI C-SSRS (Baseline, Postinfusjon dag 0,1,3,5,8,10 og 12)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (6 doser)	Gruppe 1: 0.045 mg/kg IV midazolam (5 doser) + 0.5mg/kg IV ketamin (1 dose)	Fant en signifikant effekt av 6 doser ketamin sammenlignet med 5 doser midazolam. Forskjellen mellom gruppene forsvant da kontrollgruppen fikk en enkeltdose ketamin
Singh et.al, 2016	Å undersøke effekten av to- og tre- ukentlige doser ketamin i å opprettholde antidepressiv effekt	N = 68 Alder: 18-64 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 1$ adekvate antidepressive behandling IDS-C Baselineskåre $\geq 34$	Alvorlig somatisk sykdom, bipolar lidelse, OCD, PTSD, anoreksi, bulimi, kognitiv svekkelse, høy selvmordsrisiko, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	MADRS (Baseline, Postinfusjon 24 timer og dag 3-5)	BPRS (Postinfusjon 90 min) CGI CADSS (Postinfusjon dag 3-12) Blodprøve (Baseline, Postinfusjon dag 1 og 15)	Gruppe 1: 0.5 mg/kg IV ketamin (4 doser) Gruppe 2: 0.5 mg/kg-IV ketamin (6 doser)	Gruppe 1: IV saltvann (4 doser) Gruppe 2: IV saltvann (6 doser)	To- og tre- ukentlige doser ketamin var like effektive i å opprettholde antidepressiv effekt over 15 dager. Effekten var signifikant

*Note.* BAI, Beck Anxiety Inventory; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; CADSS, Clinician-Administered Dissociative States Scale; CGI, Clinical Global Impression; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; HAM-D, Hamilton Depression Rating Scale; IDS-C, Inventory of Depressive Symptomatology Clinician Rating; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale; OCD, Obsessive Compulsive Disorder; PTSD, Post-Traumatic Stress Disorder

Studie	Formål	Utvalg	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier	Måling av depresjon (Tidspunkt)	Sekundære målinger (Tidspunkt)	Intervensjons-grupper	Kontroll-grupper	Hovedfunn
Su et.al, 2017	Å undersøke effekten av ulike doser ketamin hos kinesiske deltakere med BDNF genotyper med lavere aktivitet	N = 71 Alder: 21-65 år	Depressiv lidelse (DSM-IV) Ikke effekt av $\geq 2$ adekvate antidepressive behandlinger MADRS baselineskåre $\geq 18$	Aktiv somatisk/nevrologisk sykdom, bipolar lidelse, psykoselidelser og aktiv/tidligere rusavhengighet	HAMD (Baseline, Postinfusjon 40, 80, 120 og 240 min, 24 timer, dag 2, 3, 4, 5, 6,7, 14, og 28)	BPRS (Postinfusjon 40 min) Blodprøve (Baseline)	Gruppe 1: 0.2 mg/kg IV ketamin Gruppe 2: 0.5 mg/kg IV ketamin (1 dose)	Gruppe 1: IV saltvann (1 dose)	Fant en signifikant effekt av 0.5 mg/kg ketamin Fant ingen signifikante effekter av 0.2 mg/kg ketamin, eller BDNF genotyper

*Note.* BDNF, Brain Derived Neurotrophic Factor; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4.edition; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale; IV, Intravenøs; MADRS, Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale

## Utvalgte studier

De inkluderte studiene hadde et randomisert kontrollert dobbelt-blindet design. Dwyer (2021) hadde i tillegg et over-krysnings-design, hvor både intervensjonsgruppen og kontrollgruppen fikk en dose ketamin og en dose midazolam. Phillips (2019) gjennomførte et over-krysnings-design i første fase av studien, mens de to påfølgende fasene ble gjennomført åpent for deltakere som responderte på ketamin. Singh og kolleger (2016) gjennomførte åpne faser i etterkant av studiens opprinnelige varighet på 15 dager. Alle studiene administrerte intravenøse infusjoner av ketamin til intervensjonsgruppene, og intravenøse infusjoner av saltvann eller midazolam til kontrollgruppene. En studie sammenlignet effekten av ketamin og ketaminvarianten esketamin (Correia- Melo et al., 2020). Infusjonene hadde varighet på 40-45 minutter.

## Målinger

De klinisk validerte måleinstrumentene Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) og Montgomery and Aasberg Depression Rating Scale (MADRS) ble brukt for å undersøke endringer i depressive symptomer. Ni studier benyttet HAM-D (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018b; Chen et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Ionescu et al., 2019; Li et al., 2016; Salloum et al., 2019; Su et al., 2017). Skalaen i HAM-D går fra: 0-7 ikke deprimert, 8-16 mild depresjon, 17-23 moderat depresjon,  $\geq 24$  alvorlig depresjon (Zimmerman et al., 2013).

Åtte studier benyttet MADRS (Chen et al., 2018a; Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). Skalaen i MADRS går fra: 0-6 ikke deprimert, 7-11 kan uttrykke lett nedstemthet, 12-22 lett deprimert, 23-29 moderat deprimert, 30-34 alvorlig deprimert og 35-60 svært alvorlig deprimert (Montgomery & Åsberg, 1979). Studiene definerte respons eller behandlingseffekt

som 50% reduksjon i symptomer målt i skårer etter behandling. Remisjon ble definert som MADRS skårer  $\leq 10$  eller HAM-D skårer  $\leq 7$ .

Som sekundære målinger for endringer i depressive symptomer ble Clinical Global Impression (CGI) benyttet i seks studier (Correia- Melo et al., 2020; Fava et al., 2020; Murrough et al., 2013; Salloum et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). CGI er en vurderingsskala i tre deler, hvor klinikere gjør helhetsvurderinger av deltakerne basert på observasjoner av symptomenes alvorlighetsgrad, behandlingsrespons og effekt (Busner & Targum, 2007).

Dwyer og kolleger (2021) administrerte selvrapporteringskjemaet Childrens Depression Rating Scale (CDRS). Phillips og kolleger (2019) administrerte selvrapporteringskjemaet Quick Inventory of Depressive Symptoms- Self- Report (QIDS-RS). Studiene brukte et variert utvalg av sekundære målinger for å undersøke bivirkninger og andre hypoteser relatert til intravenøs ketamin, som presentert i tabell 1.

### **Studiedeltakere**

Seks studier inkluderte voksne i alderen 18-65 år rekruttert fra samme poliklinikk i Taiwan (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Li et al., 2016; Su et al., 2017). Tre studier inkluderte voksne i alderen 18-70 år rekruttert fra et forskningssamarbeid mellom seks amerikanske poliklinikker (Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Salloum et al., 2019). To studier inkluderte amerikanske krigsveteraner i alderen 55-72 år (Lijffijt et al., 2022) og 18-75 år (Shiroma et al., 2020) rekruttert fra to amerikanske poliklinikker. To studier inkluderte studiedeltakere i alderen 18-65 år, rekruttert fra en poliklinikk i USA (Ionescu et al., 2019; Singh et al., 2016). Correia- Melo og kolleger (2020) inkluderte voksne over 18 år, rekruttert fra to brasilianske poliklinikker. Phillips og kolleger (2019) inkluderte deltakere i alderen 18-65 år, rekruttert fra et canadisk forskningsinstitutt. Murrough og kolleger (2013) inkluderte voksne deltakere i alderen 21-80 år, rekruttert fra to medisinske universiteter i USA.

Dwyer og kolleger (2019) inkluderte et utvalg amerikanske tenåringer i alderen 13-17 år, rekruttert fra et forskningssenter i USA.

### **Inklusjonskriterier**

Studiedeltakere var diagnostisert med Major Depressive Disorder (MDD) etter fjerdeutgaven av diagnosemanualen DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). For å stille diagnosen skulle fem eller flere av følgende symptomer ha vært til stede i to uker, hvor minst et av symptomene måtte være 1) eller 2):

- 1) Depressivt humør store deler av dagen, nesten hver dag.
- 2) Merkbart tap av interesse eller glede for alle eller nesten alle aktiviteter, mesteparten av dagen, nesten hver dag.
- 3) Signifikant vekttap uten å gå på diett, eller vektøkning, eller redusert/økt appetitt nesten hver dag.
- 4) Langsommere tenkning og redusert fysisk aktivitet, observerbart for andre, ikke bare subjektive tanker om at det går langsommere.
- 5) Utmattelse eller følelse av energiløshet mesteparten av dagen.
- 6) Følelse av verdiløshet eller upassende skyldfølelse nesten hver dag.
- 7) Svekket evne til å tenke eller konsentrere seg, eller ubeslutsomhet nesten hver dag.
- 8) Tilbakevendende tanker om døden, tanker om å ta sitt eget liv, uten en spesifikk plan eller et selvmordsforsøk, eller en spesifikk plan om selvmord.

Symptomene måtte ha ført til funksjonstap i arbeidssammenheng, sosialt liv eller for andre områder. Symptomene kunne ikke være forårsaket av rusmisbruk eller tydelige medisinske tilstander. Det finnes ingen direkte oversettelse av MDD (DSM) til ICD-10 (International Classification of Diseases and Related Health Problems), som er diagnosemanualen den norske spesialisthelsetjenesten benytter

seg av. MDD vil kunne tilsvare en moderat-alvorlig depressiv episode i ICD-10 (F. 32.1- F32.2) (Saito et al., 2010).

Femten studier hadde krav om baselineskårer som indikerte enten moderat eller alvorlig depresjon for deltakelse (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Ionescu et al., 2019; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Phillips et al., 2019; Salloum et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016; Su et al., 2017).

Fem studier hadde krav om baselineskåre  $\geq 18$  i MADRS (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Su et al., 2017). Tre studier hadde krav om baselineskåre  $\geq 20$  i MADRS (Freeman et al., 2019; Li et al., 2016; Salloum et al., 2019). Phillips (2019) hadde krav om baselineskåre  $\geq 25$ , mens Lijffijt (2022) hadde krav om baselineskåre  $\geq 27$  i MADRS.

Ionescu og kolleger (2019) hadde krav om baselineskåre  $\geq 20$  målt i HAM-D. De hadde også krav om baselineskåre på  $\geq 1$  målt i C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) for å inkludere deltakere med selvmordstanker, men som ikke var alvorlige nok til sykehusinnleggelse.

Dwyer og kolleger (2021) hadde krav om baselineskåre på  $\geq 40$  målt i CDRS-R (Childrens Depressive Rating Scale- Revised). Tre studier benyttet seg av IDS-C (Inventory of Depressive Symptomatology Clinician Rating), hvorav to studier hadde krav om baselineskåre  $\geq 32$  (Murrough et al., 2013; Shiroma et al., 2020) og en studie hadde krav om baselineskåre  $\geq 34$  (Singh et al., 2016). Correia-Melo og kolleger (2020) og Li og kolleger (2016) rapporterte ikke krav om baselineskårer.

Det var variasjoner i antall antidepressive medikamenter som skulle vært forsøkt uten effekt for at de ulike studiene definerte deltakerne som behandlingsresistente. Tre studier hadde krav om manglende respons på minst en antidepressiv behandling (Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Singh et al., 2016).



Elleve studier hadde krav om minst to antidepressive behandlinger uten respons (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Lijffijt et al., 2022; Phillips et al., 2019; Salloum et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Su et al., 2017). Tre studier hadde krav om manglende respons på minst tre antidepressive behandlinger (Ionescu et al., 2019; Li et al., 2016; Murrough et al., 2013).

Tretten studier hadde som krav at deltakere som benyttet medisiner holdt seg på stabile doser i en periode før og under studien (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Ionescu et al., 2019; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016; Su et al., 2017).

Fem av studiene tillot ikke bruk av psykoaktive medikamenter, som for eksempel benzodiazepiner (Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Salloum et al., 2019). Lijffijt og kolleger (2022) krevde seponering av antidepressive medikamenter. Singh og kolleger (2016) og Li og kolleger (2016) rapporterte ikke om medisiner.

### **Eksklusjonskriterier**

Alle studiene ekskluderte deltakere med tidligere eller aktive psykoselidelser, alvorlig somatisk sykdom og rusavhengighet annet enn nikotin. Fjorten studier utelot deltakere med bipolar lidelse (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Fava et al., 2020; Freeman et al., 2019; Ionescu et al., 2019; Li et al., 2016; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Salloum et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016; Su et al., 2017).

Dwyer og kolleger (2021) og Phillips og kolleger (2019) utelot deltakere med tidligere eller nåværende maniske eller hypomaniske episoder. Fire studier ekskluderte deltakere med kognitive svekkelser (Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Murrough et al., 2013; Singh et al., 2016). Andre eksklusjonskriterier var graviditet (Ionescu et al., 2019; Phillips et al., 2019;

Shiroma et al., 2020), kroppsmasseindeks  $\geq 35$  (Phillips et al., 2019), ECT-behandling under åtte uker før studien (Correia- Melo et al., 2020), milde-moderate hodeskader (Shiroma et al., 2020), anoreksi, bulimi, borderline personlighetsforstyrrelse (Singh et al., 2016), autismspekterforstyrrelser (Dwyer et al., 2021), høy selvmordsrisiko (Dwyer et al., 2021; Murrough et al., 2013; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016) og selvmordsrisiko som krevde sykehusinnleggelse (Ionescu et al., 2019).

### **Studiene formål**

Ti av studiene undersøkte ketamins evne til å redusere depressive symptomer som primærmåling (Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Ionescu et al., 2019; Li et al., 2016; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Su et al., 2017).

Seks studier undersøkte effekten av en enkeltdose ketamin (Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Su et al., 2017). Fire av disse seks studiene inkluderte flere intervensjonsgrupper som fikk ulike doser, for å identifisere optimal dose (Fava et al., 2020; Li et al., 2016; Lijffijt et al., 2022; Su et al., 2017). Fire studier undersøkte effekt av flere påfølgende doser (Ionescu et al., 2019; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). Seks av studiene hadde som formål å undersøke andre hypoteser utover effekt relatert til ketamins virkning (Chen et al., 2020; Chen et al., 2018a, 2018b; Chen et al., 2021; Freeman et al., 2019; Salloum et al., 2019).

### **Studier som undersøkte effekt av en enkeltdose**

Ti studier fant behandlingseffekt av en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin målt 24 timer etter infusjon (Correia- Melo et al., 2020; Dwyer et al., 2021; Fava et al., 2020; Li et al., 2016; Lijffijt et al., 2022; Murrough et al., 2013; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016; Su et al., 2017). En studie fant ikke

signifikant effekt av en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin, verken på målinger av depressive symptomer eller for selvmordstanker (Ionescu et al., 2019).

Su og kolleger (2017) fant at alvorlighetsgrad på baselineskårer i MADRS påvirket effekten av en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin, hvor deltakere med baselineskårer som indikerte relativ lett depresjon ikke hadde effekt sammenlignet med deltakere med høyere baselineskårer. De gjennomførte også en faktoranalyse for å undersøke hvilke symptomer målt i HAM-D en enkeltdose var mest effektiv mot. Resultatet viste sterkest reduksjon av atypiske og emosjonelle symptomer. De atypiske symptomene inkluderte redusert libido, psykomotorisk treghet og agitasjon, selvmordstanker og hypokondri. De emosjonelle symptomene inkluderte psykologisk og somatisk angst, skyldfølelse, mistenksomhet, tap av interesser og depressivt humør. For både de atypiske og emosjonelle symptomene var effekten kun signifikant for deltakerne som fikk 0.5 mg/kg ketamin. De fant ingen signifikant reduksjon i symptomer på insomni. I samme studie gjennomførte de DNA-analyser av blodprøver for å identifisere deltakere med genotyper som førte til lavere aktivitet av BDNF, men fant ikke signifikante forskjeller.

Correia-Melo og kolleger (2020) sammenlignet effekten av 0.5 mg/kg ketamin og 0.25 mg/kg esketamin, og fant at begge var like effektive på målinger etter 24 timer, og etter en uke. De fant også at ketamingruppen hadde en lavere MADRS-skåre enn esketamingruppen etter en uke, men forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Dwyer og kolleger (2021) fant en signifikant effekt på målinger to uker etter en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin, og Lijffijt og kolleger (2022) fant signifikante effekter fra 7-28 dager hos sine deltakere. Andre studier fant derimot at den antidepressive effekten avtok etter kort tid; Fava og kolleger (2020) fant tilbakefall av symptomer tre dager etter en enkeltdosering, mens etter fem dager var effekten uten klinisk betydning. Murrugh og kolleger (2013) og Phillips og kolleger (2019) fant ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppene

og kontrollgruppene på målinger 7 dager etter en enkeltinfusjon 0.5 mg/kg ketamin, selv om intervensjonsgruppene hadde lavere MADRS-skårer.

Fire av studiene (Fava et al., 2020; Li et al., 2016; Lijffijt et al., 2022; Su et al., 2017) inkluderte flere intervensjonsgrupper for å undersøke optimal dose. Fava og kolleger (2020) inkluderte en gruppe som fikk en høyere dose intravenøs ketamin på 1.0 mg/kg, og fant en signifikant effekt. Tre studier sammenlignet 0.5 mg/kg med lavere doser på 0.1 mg/kg – 0.2 mg/kg versus placebo, men fant ingen signifikante effekter av de lave dosene (Fava et al., 2020; Lijffijt et al., 2022; Su et al., 2017). Li og kolleger (2016) fant en signifikant effekt av 0.2 mg/kg ketamin på målinger 1-2 timer etter infusjon.

### **Studier som undersøkte effekt av flere doser**

Fire av studiene undersøkte om administrering av flere doser kunne forhindre tilbakefall av symptomer og gi sterkere behandlingsrespons (Ionescu et al., 2019; Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). Etter å ha funnet signifikant effekt av en enkeltdose 0,5 mg/kg ketamin, administrerte Shiroma og kolleger (2019) fem påfølgende 0.5 mg/kg doser til intervensjonsgruppen over tolv dager. Samtidig fikk kontrollgruppen fire påfølgende doser med 0.045 mg/kg midazolam. De fant at seks doser ketamin ga signifikant bedre antidepressiv effekt sammenlignet med fem doser midazolam. Avslutningsvis fikk kontrollgruppen tilført en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin. På målinger i MADRS skårer 24 timer etter siste dose fant de ikke forskjeller mellom intervensjons- og kontrollgruppen. De fant en forskjell i hvor langvarig effekten blant responderne i begge grupper var, men forskjellen var ikke signifikant. Medianen for tilbakefall var to uker for kontrollgruppen, og seks uker for intervensjonsgruppen.

Phillips og kolleger (2019) undersøkte om flere doser kunne gi lengre antidepressiv effekt etter at flere deltakere fikk tilbakefall av symptomer en uke etter en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin. Deltakere med tilbakefall fikk administrert

seks påfølgende 0.5 mg/kg doser over en periode på tre uker. Samtidig fikk kontrollgruppen seks 0.03 mg/kg doser med midazolam. De fant at intervensjonsgruppen hadde en signifikant større reduksjon i depressive symptomer sammenlignet med kontrollgruppen. For å videre undersøke om denne effekten kunne vedlikeholdes over tid fikk deltakerne som hadde respondert fire nye 0.5 mg/kg doser ketamin over fire uker. Tre måneder etter siste infusjon viste målinger på MADRS at vedlikeholdsdosene ga en signifikant bedre effekt.

Singh og kolleger (2016) inkluderte to intervensjonsgrupper og to kontrollgrupper. Deltakerne i intervensjonsgruppene fikk enten to eller tre infusjoner av ketamin 0.5 mg/kg, ukentlig over 15 dager. Kontrollgruppen fikk enten to eller tre infusjoner av saltvann. De fant signifikant reduksjon av MADRS skårer hos intervensjonsgruppene, men ingen signifikante forskjeller mellom intervensjonsgruppene.

Ionescu og kolleger (2019) fant ingen signifikante forskjeller i respons mellom intervensjonsgruppen som fikk seks doser 0.5 mg/kg ketamin, sammenlignet med kontrollgruppen som fikk seks saltvannsinfusjoner. De inkluderte imidlertid deltakere med en gjennomsnittlig varighet av nåværende depressiv episode på 9.6 år og med kroniske selvmordstanker.

### **Studier som undersøkte andre hypoteser**

Salloum og kolleger (2019) og Chen og kolleger (2021) undersøkte effekten av ketamin for deltakere med behandlingsresistent depresjon med høye versus lave skårer på angstsymptomer. Salloum og kolleger (2019) fant ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Chen og kolleger (2021) fant derimot kun effekt blant deltakere uten høye angstsymptomer, og konkluderte med at en enkeltdose ketamin ikke var effektiv for deltakere med høye angstsymptomer.

I en annen studie ble kjønnsforskjeller og forskjeller blant pre- og postmenopausale kvinners effekt og bivirkninger av ketamin undersøkt (Freeman

et al., 2019). Det ble ikke funnet signifikante kjønnsforskjeller eller pre- og postmenopausale forskjeller.

Li og kolleger (2016) undersøkte om ketamins antidepressive virkning kunne involvere endringer i neurotransmisjon av glutamat i prefrontale korteks (PFK) og amygdala. Deltakerne ble randomisert til to intervensjonsgrupper (0.2 mg/kg ketamin og 0.5 mg/kg ketamin), og en kontrollgruppe som fikk saltvann. De gjennomførte positronemisjontomografi (PET) -skanninger før, og umiddelbart etter infusjonene, og gjennomførte målinger av opptaksverdier av glutamat i PFK og amygdala. Studien fant at intervensjonsgruppene hadde signifikante økninger av glutamat-neurotransmisjon i PFK, og signifikant reduksjon av depressive symptomer. De fant ingen forskjeller mellom intervensjonsgruppene og kontrollgruppen for målingene i amygdala, hvor alle gruppene viste reduksjon av glutamat-neurotransmisjon. Li og kolleger (2016) konkluderte med at økninger av glutamat i PFK kunne være relatert til ketamins antidepressive effekt.

Chen og kolleger har gjennomført flere reanalyser av originalstudien til Su og kolleger (2017). I 2018 undersøkte de forskjeller i arbeidshukommelse og oppmerksomhet før og etter en enkeltdose ketamin (0.2 mg/kg eller 0.5 mg/kg), sammenlignet med en enkeltdose saltvannsinfusjon. Målingene ble gjort i forkant av infusjonene, samt tre og fjorten dager etter. De fant at gruppen som fikk 0.5 mg/kg ketamin hadde en signifikant forbedring i vedvarende oppmerksomhet og responskontroll målt på dag 14, samtidig som de hadde en reduksjon i depressive symptomer på dag 3. De konkluderte med at en enkeltdose på 0.5 mg/kg ketamin kunne bedre kognitiv funksjon hos deltakere med behandlingsresistent depresjon.

I en annen studie fra Chen og kolleger i 2018, var formålet å identifisere potensielle proinflammatoriske biomarkører, C-reaktivt protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6) og Tumor nekrose faktor-alfa- (TNF- $\alpha$ ), og undersøke om disse hadde sammenheng med ketamins antidepressive virkning. De sammenlignet to doser ketamin (0.2 mg/kg og 0.5 mg/kg) med saltvannsinfusjon, og fant en

signifikant positiv korrelasjon mellom reduksjon av proinflammatoriske markører og forbedring i depressive symptomer. Endringer i cytokin-nivåer var signifikant for gruppen som fikk 0.5 mg/kg ketamin i målinger på TNF- $\alpha$ , og de konkluderte med at en rask nedgang i proinflammatoriske markører kunne være med på å forklare ketamins antidepressive effekt.

Chen og kolleger gjennomførte en funksjonell magnetresonanstomografi (fMRI)-undersøkelse i 2020 for å undersøke om redusert aktivering i frontostriatale nettverk kunne predikere responsen av små doser ketamin. De sammenlignet MR-hjerneavbildninger til friske individer med deltakere med behandlingsresistent depresjon før en enkeltdose ketamin (0.2 mg/kg eller 0.5 mg/kg) eller en saltvannsinfusjon. Deltakerne med behandlingsresistent depresjon hadde større reduksjon i områdene mellom høyre superiore frontale cortex, høyre paracingulare cortex, samt rostrale-motor områder i striatum før infusjonene. De fant at lavere aktivering i disse områdene var assosiert med signifikant større reduksjon i depressive symptomer etter en enkeltdose ketamin, sammenlignet med saltvannsinfusjon.

### **Rapporteringer av bivirkninger**

Ingen studier rapporterte om alvorlige bivirkninger, og helseskadelige eller livstruende hendelser. Alle studiene fant signifikant flere bivirkninger av ketamin, sammenlignet med saltvann og midazolam. De rapporterte bivirkningene var forbigående ubehag, hodepine, kvalme, svimmelhet, økninger i puls og blodtrykk, synsforstyrrelser og dissosiasjon. Bivirkningene ble definert som milde, og normaliserte seg etter 30-120 minutter. Shiroma og kolleger (2020) rapporterte at 17 av 54 deltakere opplevde moderate bivirkninger av hypertensive episoder, og kvalme som krevde medisiner. To studier rapporterte om selvmordsforsøk, en på dag 11 (Fava et al., 2020) og en på dag 40 etter studienes avslutning (Singh et al., 2016). De kunne ikke konkludere om selvmordsforsøkene var forårsaket av ketamin eller andre faktorer. Studiene som inkluderte ulike doser, fant en relasjon

mellom økning i doser og økning i bivirkninger (Fava et al., 2020; Lijffijt et al., 2022; Su et al., 2017). Correia- Melo og kolleger (2020) fant ingen forskjeller i bivirkninger mellom ketamin og esketamin. Freeman og kolleger (2019) fant ingen forskjeller i bivirkninger mellom menn og kvinner, eller blant kvinner før og etter overgangsalderen. Kvinner rapporterte derimot om flere tilfeller av hodepine og kvalme, uten at forskjellen var signifikant. Alle studiene konkluderte med at ketaminbehandlingen var trygg og med tolererbar bivirkningsprofil.

### Diskusjon

Ettersom intravenøs ketamin har vist lovende potensiale som antidepressivt medikament, gjennomførte vi en litteraturgjennomgang av randomiserte kontrollerte studier. Konsistent med funn i de første kliniske studiene til Berman og kolleger (2000) og Zarate og kolleger (2006), fant ti av våre studier signifikant effekt av en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin, 24 timer etter infusjon. Effektene var oftest kortvarige, og avtok etter 3-7 dager. Den mest langvarige responsen ble rapportert 28 dager etter infusjon (Lijffijt et al., 2022). En studie som sammenlignet ketamin og esketamin fant de like effektive (Correia- Melo et al., 2020). Etter syv dager hadde ketamingruppen lavere depresjonsskårer sammenlignet med esketamingruppen, men forskjellen var ikke signifikant. Dette kan tyde på at ketamin gir mer langvarig effekt sammenlignet med esketamin.

Den mest benyttede dosen i forskning og i klinisk praksis er 0.5 mg/kg, men det har blitt undersøkt om lavere doser kan gi effekt og samtidig minimere bivirkninger. Kun en av fire studier som undersøkte lavere doser fant en signifikant effekt, men ettersom responsen ble målt kun 1-2 timer etter infusjon må funnet tolkes med forsiktighet (Li et al., 2016) .

Tre studier fant at flere 0.5 mg/kg doser var effektive i å opprettholde respons og forhindre tilbakefall (Phillips et al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). En studie fant at to og tre ukentlige behandlinger hadde like god effekt etter femten dager (Singh et al., 2016). Dette antyder at to ukentlige



infusjoner kan være å foretrekke, for å minimere belastninger for pasienter, og kostnader knyttet til behandlingen.

Ionescu og kolleger (2019) fant ikke effekt av verken en enkeltdose 0.5 mg/kg ketamin eller gjentatte doseringer. Studien inkluderte imidlertid deltakere med alvorlig selvmordsproblematikk, og langvarige depressive episoder. Funnet i studien kan antyde at 0.5 mg/kg dosen ikke er tilstrekkelig for svært syke pasienter, og kan også være knyttet til deltakernes grad av behandlingsresistens.

Su og kolleger (2017) fant derimot at deltakere med de høyeste baselineskårene responderte bedre sammenlignet med deltakere med lavere baselineskårer, som kan bety at behandlingen er mer effektiv for sykere pasienter. De fant også at atypiske og emosjonelle symptomer målt i HAM-D hadde best effekt av ketaminbehandling. Det ble ikke gjort signifikante funn i effekt for insomni, som kan tyde på at ketamin har mindre innvirkning på søvnforstyrrelser. Disse funnene kan tyde på at ulike mekanismer kan ligge til grunn for ketamins virkning, for eksempel påvirkning av ulike hjernenettverk. To studier undersøkte effekt hos deltakere med høye angstsymptomer, med motstridende resultater (Chen et al., 2021; Salloum et al., 2019).

Enkeltstudier viste at ketamins antidepressive effekt hadde sammenheng med aktivering i frontostriatale hjernenettverk (Chen et al., 2020), reduksjon i proinflammatoriske cytokiner (Chen et al., 2018b), økt neurotransmisjon av glutamat i PFK (Li et al., 2016) og forbedring i oppmerksomhet og konsentrasjon (Chen et al., 2018a). Dette kan være indikasjoner på ketamins evne til å fremme nevroplastisitet, som kan være en forutsetning for bedring. Tidligere forskning har indikert at BDNF kan være involvert i mekanismene bak den antidepressive virkningen (Bjorkholm & Monteggia, 2016). Det ble derimot ikke funnet evidens for at individer med genotyper som fører til lavere aktivitet av BDNF hadde bedre effekt av behandlingen (Su et al., 2017).

Studiene ble gjennomført i ulike land, som gir en bred kartlegging av effekter hos pasientgrupper med ulik nasjonalitet og kulturell bakgrunn. Studiene

undersøkte i hovedsak voksne, og kun en studie inkluderte ungdommer. Utvalgene i studiene varierte fra 17-99 deltakere, og i noen studier ble de samme utvalgene benyttet for å undersøke ulike hypoteser. De fleste studiene inkluderte få studiedeltakere, og de små utvalgene kan ha svekket studienes styrke. Det var variasjoner hos deltakerne i alvorlighetsgrad av depresjon, behandlingsresistens, og antall forsøkte antidepressive medikamenter, noe som kan ha påvirket resultatene. Deltakere ble rekruttert fra polikliniske klinikker, og ingen innlagte pasienter ble inkludert. Deltakere med akutt selvmordsrisiko og andre alvorlige lidelser ble ekskludert. Dette indikerer at det mangler kunnskap om effekter for de mest alvorlig syke.

Primærmålingene for endringer i depressive symptomer var MADRS og HAM-D. Disse er mye brukt i forskning, ansees for å være valide og reliable måleinstrumenter, og har vist å korrelere godt med hverandre (Iannuzzo et al., 2006). Vi anser det som en styrke at det foreligger konsensus i RCT-studiene om at disse brukes som målinger. Det kan derimot ha vært symptomer som måleinstrumentene ikke har fanget opp, og at variasjoner mellom måleinstrumentene kan ha påvirket resultatene. HAM-D har blitt kritisert for å ha begrenset sensitivitet til å fange opp endringer i depressive symptomer, og for å inneholde for mange dimensjoner (Khan et al., 2004). MADRS er mer presis i å fange opp endringer relatert til behandling, men har fått kritikk for å mangle en strukturert intervjuform, noe som kan svekke reliabilitet (Jiang & Ahmed, 2009). MADRS er i tillegg kortere enn HAM-D, og inneholder ikke somatiske symptomer (Iannuzzo et al., 2006).

Åtte av de inkluderte studiene gjennomførte sekundære målinger for å dekke eventuelle begrensninger i HAM-D og MADRS, noe vi anser som en styrke. To studier brukte selvrapporteringsskjemaer (Dwyer et al., 2021; Phillips et al., 2019). Seks av studiene benyttet Clinical Global Impression (CGI), som innebærer at klinikere gjør helhetsvurderinger basert på observasjoner av pasienter (Correia- Melo et al., 2020; Fava et al., 2020; Murrough et al., 2013; Salloum et

al., 2019; Shiroma et al., 2020; Singh et al., 2016). CGI har blitt kritisert for å ha lav interrater-reliabilitet ettersom den baserer seg på klinikerens vurdering av alvorlighetsgrad i forhold til tidligere erfaringer med pasientgruppen (Busner & Targum, 2007)

En svakhet i studiene er at ketamin har gjenkjennelige dissosiative effekter, som gjør blinding av deltakere og forsøksledere utfordrende. Dette gjelder særlig ved bruk av saltvann som placebo, men også ved bruk av midazolam. Tidligere studier har diskutert om dissosiasjon skal betegnes som en bivirkning eller en nødvendighet for den antidepressive virkningen (Ballard & Zarate, 2020). I alle de inkluderte studiene ble dissosiasjon kategorisert som en bivirkning, og det ble ikke undersøkt sammenhenger mellom grad av dissosiasjon og reduksjon av depressive symptomer.

Det ble rapportert om signifikant flere bivirkninger i ketamingruppene, og at høyere doser ga flere merkbare bivirkninger. Mangelfulle langtidsrapporteringer av bivirkninger er en begrensning ved studiene. Det ble likevel konkludert med at ketamin var godt tolerert, noe som vil være viktig ved klinisk implementering. Ettersom ketamin siden 1970 har blitt benyttet som anestetikum over hele verden, tyder dette på at de lavere dosene i depresjonsbehandling kan være trygge (FDA, 1970; Moy & Wright, 2018). Ingen studier undersøkte risiko for misbruk assosiert med behandlingen. Det er lite evidens som tyder på risiko for avhengighet, men det mangler kunnskap om rusopplevelsen av ketamin (Gill & Stajic, 2000).

I flertallet av studiene fortsatte deltakere å ta sine faste antidepressive medikamenter. Fordelen med dette er at det gir naturalistiske data om effekter, men ulempen er at man ikke kan skille mellom direkte effekter av ketamin, eller ketamin kombinert med antidepressiver.

Depresjon er en kompleks diagnose, hvor sykdomsutvikling, opprettholdelse og utfall av behandling kan påvirkes av flere faktorer. Ettersom depresjon har store og skadelige helsepåvirkninger for pasienter og er et stort

sosioøkonomisk samfunnsproblem, er det av stor interesse å finne nye behandlingsformer. Studier har indikert at ketamin har den fordel å gi rask effekt kort tid etter administrering, til sammenligning med psykoterapi og antidepressive medikamenter, hvor effekten i beste fall inntreffer etter noen uker eller måneder (Cipriani et al., 2018). Elektrosjokkbehandling (ECT) kan også gi raske effekter, men kan føre til kognitive utfall som svekket hukommelse (Moksnes & Ilner, 2010). Om ketamin kan erstatte tilgjengelige behandlinger, eller være et supplement gjenstår å undersøke nærmere. Ettersom ketamin allerede er et godkjent analgetisk legemiddel, er det begrensede insentiver hos produsentene til å gjennomføre kostbare RCT-studier (Kvam et al., 2021). Manglende evidens har så langt ført til at Beslutningsforum for nye metoder har vært avventende med å innføre ketaminbehandling i Norge, som indikerer et behov for mer forskning.

Vår litteraturgjennomgang inkluderte kun randomiserte kontrollerte dobbeltblindede studier, ettersom disse regnes som studier av høyest kvalitet innenfor medisinsk forskning. En relativ styrke i vår studie er at vi har kunnet kvalitetssikre at vi fanget opp relevante studier ved å sammenligne oss med Folkehelseinstituttets søk (Folkehelseinstituttet, 2022). Ettersom vi kun inkluderte RCT-studier, ble det totale omfanget av forskningen ikke fanget opp. Kvaliteten på RCT mener vi derimot veier opp for denne begrensingen. Vi begrenset søket til å omhandle kun intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon, dermed fanger ikke litteraturgjennomgangen opp andre administrasjonsformer eller pasientgrupper. Seks av de inkluderte studiene benyttet seg av data fra to originalstudier, som kan skape et inntrykk av større variasjon av unike RCT-studier. Fordelen med disse seks studiene var derimot at ulike hypoteser ble undersøkt. Risiko for skjevheter ble ikke vurdert, ettersom det ikke var en del av protokollen for scoping review. Statistisk styrke i funnene ble heller ikke vurdert, og en metaanalyse vil sannsynligvis gi tydeligere svar på effekten av ketamin.

## **Konklusjon**

Gjennomgangen av våre inkluderte studier tyder på at ketamin har potensiale til å være effektiv og trygg for behandlingsresistent depresjon. Gjentatte doseringer kan være nødvendige for opprettholdelse av respons. Dette er lovende for en svært sårbar pasientgruppe. Det er fortsatt manglende kunnskap om ketamins virkning, langtidseffekter, optimal dosering, bivirkninger og hvilke subgrupper som kan ha best nytte av behandlingen. Det er behov for større RCT-studier med lengre oppfølgingstid for å kunne bekrefte funnene, forut for å eventuelt kunne iverksette behandlingen i klinisk praksis.

### Referanser

- Abate, K. (2013). Gender Disparity In Prevalence Of Depression Among Patient Population: A Systematic Review. *Ethiopian Journal of Health Sciences*, 23(3).<https://doi.org/10.4314/ejhs.v23i3.11>
- Acevedo- Diaz, E. E., Cavanaugh, G. W., Greenstein, D., Kraus, C., Kadriu, B., Park, L. & Zarate, C. A., Jr. (2020). Can 'floating' predict treatment response to ketamine? Data from three randomized trials of individuals with treatment-resistant depression. *Journal of Psychiatric Research*, 130, 280-285.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.012>
- Adam, F. D. R., Chauvin, M., Du Manoir, B., Langlois, M., Sessler, D. I. & Fletcher, D. (2005). Small-Dose Ketamine Infusion Improves Postoperative Analgesia and Rehabilitation After Total Knee Arthroplasty. *Anesthesia & Analgesia*, 100(2), 475-480. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000142117.82241.dc>
- Al- Harbi, K. S. (2012). Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence*, 6, 369-388.  
<https://doi.org/10.2147/ppa.S29716>
- Amidfar, M., Woelfer, M., Reus, G. Z., Quevedo, J., Walter, M. & Kim, Y. K. (2019). The role of NMDA receptor in neurobiology and treatment of major depressive disorder: Evidence from translational research. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 94.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109668>
- Andrews, G., Brugha, T., Thase, M. E., Duffy, F. F., Rucci, P. & Slade, T. (2007). Dimensionality and the category of major depressive episode. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 16(1).  
<https://doi.org/10.1002/mpr.216>
- Bahji, A., Vazquez, G. H., Brietzke, E. M. & Zarate, C. A. (2021). Overview of ketamine for major depression: Efficacy and effectiveness. *Ketamine for treatment-resistant depression: Neurobiology and applications*.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-821033-8.00005-8>

- Ballard, E. D. & Zarate, C. A. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nature Communications*, *11*(1).  
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-20190-4>
- Basso, L., Bonke, L., Aust, S., Gartner, M., Heuser-Collier, I., Otte, C., Wingenfeld, K., Bajbouj, M. & Grimm, S. (2020). Antidepressant and neurocognitive effects of serial ketamine administration versus ECT in depressed patients. *Journal of Psychiatric Research*, *123*, 1-8.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.002>
- Bathina, S. & Das, U. N. (2015). Brain-derived neurotrophic factor and its clinical implications. *Archives of Medical Science*, *6*, 1164-1178.  
<https://doi.org/10.5114/aoms.2015.56342>
- Bentley, S. M., Pagalilauan, G. L. & Simpson, S. A. (2014). Major Depression. *Medical Clinics of North America*, *98*(5), 981-1005.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2014.06.013>
- Berman, R. M., Cappiello, A., Anand, A., Oren, D. A., Heninger, G. R., Charney, D. S. & Krystal, J. H. (2000). Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biological Psychiatry*, *47*(4), 351-354. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00230-9)
- Bertron, J. L., Seto, M. & Lindsley, C. W. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Phencyclidine (PCP). *Acs Chemical Neuroscience*, *9*(10), 2459-2474. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00266>
- Beslutningsforum for nye metoder. (2022, 29.08). Ketamin.  
<https://nyemetoder.no/metoder/ketamin>
- Bjorkholm, C. & Monteggia, L. M. (2016). BDNF - a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology*, *102*, 72-79.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.10.034>
- Bortolotti, B., Menchetti, M., Bellini, F., Montaguti, M. B. & Berardi, D. (2008). Psychological interventions for major depression in primary care: a meta-analytic

- review of randomized controlled trials. *General Hospital Psychiatry*, 30(4), 293-302. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2008.04.001>
- Bremner, J. D., Narayan, M., Anderson, E. R., Staib, L. H., Miller, H. L. & Charney, D. S. (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 115-118. <https://doi.org/10.1176/ajp.157.1.115>
- Browne, C. A. & Lucki, I. (2013). Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Frontiers in Pharmacology*, 4, 161. <https://doi.org/10.3389/fphar.2013.00161>
- Busner, J. & Targum, S. D. (2007). The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*, 4(7), 28-37.
- Chen, M. H., Chang, W. C., Lin, W. C., Tu, P. C., Li, C. T., Bai, Y. M., Tsai, S. J., Huang, W. S. & Su, T. P. (2020). Functional Dysconnectivity of Frontal Cortex to Striatum Predicts Ketamine Infusion Response in Treatment-Resistant Depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 23(12), 791-798. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyaa056>
- Chen, M. H., Li, C. T., Lin, W. C., Hong, C. J., Tu, P. C., Bai, Y. M., Cheng, C. M. & Su, T. P. (2018a). Cognitive function of patients with treatment-resistant depression after a single low dose of ketamine infusion. *Journal of Affective Disorders*, 241, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.07.033>
- Chen, M. H., Li, C. T., Lin, W. C., Hong, C. J., Tu, P. C., Bai, Y. M., Cheng, C. M. & Su, T. P. (2018b). Rapid inflammation modulation and antidepressant efficacy of a low-dose ketamine infusion in treatment-resistant depression: A randomized, double-blind control study. *Psychiatry Research*, 269, 207-211. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2018.08.078>
- Chen, M. H., Lin, W. C., Wu, H. J., Bai, Y. M., Li, C. T., Tsai, S. J., Hong, C. J., Tu, P. C., Cheng, C. M. & Su, T. P. (2021). Efficacy of low-dose ketamine infusion in anxious vs nonanxious depression: revisiting the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Cns Spectrums*, 26(4), 362-367. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1017/S1092852920001194>



- Chu, B., Marwaha, K., Sanvictores, T. & Ayers, D. (2022). *Physiology, Stress Reaction*. StatPearls Publishing.
- Churchill, R., Hunot, V., Corney, R., Knapp, M., McGuire, H., Tylee, A. & Wessely, S. (2002). A systematic review of controlled trials of the effectiveness and cost-effectiveness of brief psychological treatments for depression. *Health Technology Assessment, 5*(35). <https://doi.org/10.3310/hta5350>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A. & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet, 391*(10128), 1357-1366. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32802-7)
- Clark, L., Chamberlain, S. R. & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment. *Annual Review of Neuroscience, 32*(1), 57-74. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.31.060407.125618>
- Correia-Melo, F. S., Leal, G. C., Vieira, F., Jesus-Nunes, A. P., Mello, R. P., Magnavita, G., Caliman-Fontes, A. T., Echeagaray, M. V. F., Bandeira, I. D., Silva, S. S., Cavalcanti, D. E., Araujo-de-Freitas, L., Sarin, L. M., Tuena, M. A., Nakahira, C., Sampaio, A. S., Del-Porto, J. A., Turecki, G., Loo, C., Lacerda, A. L. T. & Quarantini, L. C. (2020). Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of Affective Disorders, 264*, 527-534. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2019.11.086>
- Correll, G. E. & Futter, G. E. (2006). Two case studies of patients with major depressive disorder given low-dose (subanesthetic) ketamine infusions. *Pain Medicine, 7*(1), 92-95. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00101.x>
- Cusin, C., Ionescu, D. F., Pavone, K. J., Akeju, O., Cassano, P., Taylor, N., Eikermann, M., Durham, K., Swee, M. B., Chang, T., Dording, C., Soskin, D.,

- Kelley, J., Mischoulon, D., Brown, E. N. & Fava, M. (2017). Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: Preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51(1), 55-64.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1177/0004867416631828>
- Dai, L., Zhou, H., Xu, X. & Zuo, Z. (2019). Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review. *PeerJ*, 7.  
<https://doi.org/10.7717/peerj.8170>
- Delgado, P. L. (2000). Depression: the case for a monoamine deficiency. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61, 7-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10775018/>
- Deyama, S. & Duman, R. S. (2020). Neurotrophic mechanisms underlying the rapid and sustained antidepressant actions of ketamine. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 188, <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2019.172837>
- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., Kammerer, W. A., Quezado, Z., Luckenbaugh, D. A., Salvatore, G., Machado-Vieira, R., Manji, H. K. & Zarate, C. A., Jr. (2010). A Randomized Add-on Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Bipolar Depression. *Archives of General Psychiatry*, 67(8), 793-802.  
<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.90>
- Domino, E. F. & Warner, D. S. (2010). Taming the Ketamine Tiger. *Anesthesiology*, 113(3), 678-684. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ed09a2>
- Drevets, W. C., Price, J. L. & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure and Function*, 213(12), 93-118.  
<https://doi.org/10.1007/s00429-008-0189-x>
- Duman, R. S., Li, N., Liu, R.-J., Duric, V. & Aghajanian, G. (2012). Signaling pathways underlying the rapid antidepressant actions of ketamine. *Neuropharmacology*, 62(1), 35-41.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.044>

- Dunham, J. S., Deakin, J. F. W., Miyajima, F., Payton, A. & Toro, C. T. (2009). Expression of hippocampal brain-derived neurotrophic factor and its receptors in Stanley consortium brains. *Journal of Psychiatric Research*, 43(14), 1175-1184. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2009.03.008>
- Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G. & Bloch, M. H. (2021). Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 178(4), 352-362. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>
- European Monitoring Centre for Drug and Drug Administration. (2002). *Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs : EMCDDA Risk assessments*. Publications Office. [https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/173/Risk3\\_62941.pdf](https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/173/Risk3_62941.pdf)
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649-659. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00231-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00231-2)
- Fava, M., Freeman, M. P., Flynn, M., Judge, H., Hoepfner, B. B., Cusin, C., Ionescu, D. F., Mathew, S. J., Chang, L. C., Iosifescu, D. V., Murrough, J., DeBattista, C., Schatzberg, A. F., Trivedi, M. H., Jha, M. K., Sanacora, G., Wilkinson, S. T. & Papakostas, G. I. (2020). Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular Psychiatry*, 25(7), 1592-1603. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>
- FDA. (1970). *FDA-Approved Drugs, New Drug Application (NDA): Ketamine Hydrochloride*. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=016812>

- Feder, A., Parides, M. K., Murrough, J. W., Perez, A. M., Morgan, J. E., Saxena, S., Kirkwood, K., Aan Het Rot, M., Lapidus, K. A., Wan, L. B., Iosifescu, D. & Charney, D. S. (2014). Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 71(6), 681-688. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>
- Felleskatalogen. (2022a). *Ketalar*. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketalar-pfizer-560507>
- Felleskatalogen. (2022b). *Ketamin Abcur*. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketamin-abcur-abcur-631315>
- Felleskatalogen. (2022c). *Spravato*. <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spravato-janssen-670393>
- Ferguson, J. M. (2001). SSRI Antidepressant Medications. *The Primary Care Companion to The Journal of Clinical Psychiatry*, 3(1), 22-27. <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0105>
- Folkehelseinstituttet. (2022). Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker: forenklet metodevurdering - kartlegging. <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2022/intravenos-ketamin-for-behandlingsresistent-depresjon-og-akutt-selvordsfare-tanker-rapport-2022.pdf>
- Freeman, M. P., Papakostas, G. I., Hoepfner, B., Mazzone, E., Judge, H., Cusin, C., Mathew, S., Sanacora, G., Iosifescu, D., DeBattista, C., Trivedi, M. H. & Fava, M. (2019). Sex differences in response to ketamine as a rapidly acting intervention for treatment resistant depression. *Journal of Psychiatric Research*, 110, 166-171. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.01.010>
- Gao, M., Rejaei, D. & Liu, H. (2016). Ketamine use in current clinical practice. *Acta Pharmacologica Sinica*, 37(7), 865-872. <https://doi.org/10.1038/aps.2016.5>
- Gill, J. R. & Stajic, M. (2000). Ketamine in non-hospital and hospital deaths in New York City. *Journal of Forensic Sciences*, 3(45), 655-658. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10855972/>

- Gilman, S. E., Trinh, N. H., Smoller, J. W., Fava, M., Murphy, J. M. & Breslau, J. (2013). Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychological Medicine*, 43(2), 303-316.  
<https://doi.org/10.1017/s0033291712001080>
- Goodnick, P. J. & Goldstein, B. J. (1998). Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders. Basic pharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 12(4), 5-20. <https://doi.org/10.1177/0269881198012003021>
- Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B. & Goodwin, G. M. (2008). Toxic Effects of Depression on Brain Function: Impairment of Delayed Recall and the Cumulative Length of Depressive Disorder in a Large Sample of Depressed Outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 165(6), 731-739.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07040574>
- Grabski, M., McAndrew, A., Lawn, W., Marsh, B., Raymen, L., Stevens, T., Hardy, L., Warren, F., Bloomfield, M., Borissova, A., Maschauer, E., Broomby, R., Price, R., Coathup, R., Gilhooly, D., Palmer, E., Gordon-Williams, R., Hill, R., Harris, J., Mollaahmetoglu, O. M., Curran, H. V., Brandner, B., Lingford-Hughes, A. & Morgan, C. J. A. (2022). Adjunctive Ketamine With Relapse Prevention–Based Psychological Therapy in the Treatment of Alcohol Use Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 179(2), 152-162.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2021.21030277>
- Greenberg, P. E., Stiglin, L. E., Finkelstein, S. N. & Berndt, E. R. (1993). The economic burden of depression in 1990. *Journal of Clinical Psychiatry*, 54(11), 405-418.
- Greenway, K. T., Garel, N., Jerome, L. & Feduccia, A. A. (2020). Integrating psychotherapy and psychopharmacology: psychedelic-assisted psychotherapy and other combined treatments. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 13(6), 655-670. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1772054>
- Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Liu, J., Huang, Y.-y., Marcott, S., Burke, A. K. & Mann, J. (2020). Opioid receptor micro-1 and ketamine effects in a suicidal

depression trial: A post hoc exploration. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 40(4), 420-422.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000001237>

Gupta, A., Dhar, R., Patadia, P., Funaro, M., Bhattacharya, G., Farheen, S. A. & Tampi, R. R. (2020). A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults. *International Psychogeriatrics*, 33(2), 179-191.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1017/S1041610220000903>

Gutiérrez-Rojas, L., Porrás-Segovia, A., Dunne, H., Andrade-González, N. & Cervilla, J. A. (2020). Prevalence and correlates of major depressive disorder: a systematic review. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 42(6), 657-672.

<https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-0650>

Hariton, E. & Locascio, J. J. (2018). Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *Bjog*,

125(13), 1716. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15199>

Hasler, G. (2010). Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians?. *World Psychiatry*, 9(3), 155-161.

<https://doi.org/10.1002/j.2051-5545.2010.tb00298.x>

Helsedirektoratet. (2019, 05. mai 2022). *Psykisk helse for voksne – ventetid*. Hentet 30. november 2022 fra

<https://www.helsedirektoratet.no/statistikk/kvalitetsindikatorer/psykisk-helse-for-voksne/gjennomsnittlig-ventetid-for-voksne-i-psykisk-helsevern>

Helsedirektoratet. (2022). *Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten*.

[https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/\\_/attachment/inline/ed0d2ef2-da11-4c4e-9423-](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/_/attachment/inline/ed0d2ef2-da11-4c4e-9423-58e1b6ddc4d9:00d22bca72bc2c628bb7595ae3fb125455e332dc/Voksne%20med)

[58e1b6ddc4d9:00d22bca72bc2c628bb7595ae3fb125455e332dc/Voksne%20med](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med)

[%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagno-  
stisering%20og%20behandling%20%20i%20prim%C3%A6r-  
%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf](#)

Herman, J. P., McKlveen, J. M., Ghosal, S., Kopp, B., Wulsin, A., Makinson, R., Scheimann, J. & Myers, B. (2016). Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenocortical Stress Response. *Comprehensive Physiology*, 6(2), 603-621. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150015>

Holsboer, F. (2000). The Corticosteroid Receptor Hypothesis of Depression. *Neuropsychopharmacology*, 23(5), 477-501. [https://doi.org/10.1016/s0893-133x\(00\)00159-7](https://doi.org/10.1016/s0893-133x(00)00159-7)

Iannuzzo, R. W., Jaeger, J., Goldberg, J. F., Kafantaris, V. & Sublette, M. E. (2006). Development and reliability of the HAM-D/MADRS interview: an integrated depression symptom rating scale. *Psychiatry Research*, 145(1), 21-37. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.10.009>

Ionescu, D. F., Bentley, K. H., Eikermann, M., Taylor, N., Akeju, O., Swee, M. B., Pavone, K. J., Petrie, S. R., Dording, C., Mischoulon, D., Alpert, J. E., Brown, E. N., Baer, L., Nock, M. K., Fava, M. & Cusin, C. (2019). Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 243, 516-524. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.037>

Ivanets, N. N., Kinkul'Kina, M. A., Tikhonova, Y. G., Makarova, M. A. & Sysoeva, V. P. (2022). Unipolar Depressive Disorders: A Gender-Based Comparative Analysis. *Neuroscience and Behavioral Physiology*, 52(4), 505-510. <https://doi.org/10.1007/s11055-022-01268-6>

Jagtiani, A., Khurana, H. & Malhotra, N. (2019). Comparison of efficacy of ketamine versus thiopentone-assisted modified electroconvulsive therapy in major depression. *Indian Journal of Psychiatry*, 61(3), 258-264. [https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_386\\_18](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_386_18)

- Jansen, K. L. R. (2000). A Review of the Nonmedical Use of Ketamine: Use, Users and Consequences. *Journal of Psychoactive Drugs*, 32(4), 419-433.  
<https://doi.org/10.1080/02791072.2000.10400244>
- Jiang, Q. & Ahmed, S. (2009). An analysis of correlations among four outcome scales employed in clinical trials of patients with major depressive disorder. *Annals of General Psychiatry*, 8(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1744-859x-8-4>
- Kassebaum, N. J., Arora, M., Barber, R. M., Bhutta, Z. A., Brown, J., Carter, A., Casey, D. C., Charlson, F. J., Coates, M. M., Coggeshall, M., Cornaby, L., Dandona, L., Dicker, D. J., Erskine, H. E., Ferrari, A. J., Fitzmaurice, C., Foreman, K., Forouzanfar, M. H., Fullman, N., Gething & Murray, C. J. L. (2016). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*, 388(10053), 1603-1658. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)31460-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)31460-x)
- Ke, X., Ding, Y., Xu, K., He, H., Wang, D., Deng, X., Zhang, X., Zhou, Y., Zhou, C., Liu, Y., Ning, Y. & Fan, N. (2018). The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users. *Psychiatry Research*, 266, 124-131.  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.050>
- Kessing, L. V., Hansen, M. G., Andersen, P. K. & Angst, J. (2004). The predictive effect of episodes on the risk of recurrence in depressive and bipolar disorders - a life-long perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavia*, 109(5), 339-344.  
<https://doi.org/10.1046/j.1600-0447.2003.00266.x>
- Khan, A., Brodhead, A. E. & Kolts, R. L. (2004). Relative sensitivity of the Montgomery-Åsberg depression rating scale, the Hamilton depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials: a replication analysis. *International Clinical Psychopharmacology*, 19(3), 157-160.  
[https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2004/05000/Relative\\_sensitivity\\_of\\_the\\_Montgomery\\_Åsberg.6.aspx](https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/Fulltext/2004/05000/Relative_sensitivity_of_the_Montgomery_Åsberg.6.aspx)



- Knudsen, A. K., Mykletun, A. & Kristin, S. M. (2009). Psykiske lidelser i Norge: Et folkehelseperspektiv. *Folkehelseinstituttet*.  
<https://www.fhi.no/publ/eldre/psykiske-lidelser-i-norge-et-folkeh/>
- Koolschijn, P. C., van Haren, N. E., Lensvelt-Mulders, G. J., Hulshoff Pol, H. E. & Kahn, R. S. (2009). Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Human Brain Mapping*, 30(11), 3719-3735. <https://doi.org/10.1002/hbm.20801>
- Kudoh, A., Takahira, Y., Katagai, H. & Takazawa, T. (2002). Small-Dose Ketamine Improves the Postoperative State of Depressed Patients. *Anesthetic & Analgesia*, 95(1), 114-118. <https://doi.org/10.1097/00000539-200207000-00020>
- Kupfer, D. J., Frank, E. & Phillips, M. L. (2012). Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives. *The Lancet*, 379(9820), 1045-1055. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(11\)60602-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)60602-8)
- Kvam, T.-M., Stewart, L. H., Blomkvist, A. W. & Andreassen, O. A. (2021). Ketamin ved depresjon – evidens og forslag til praksis. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, (15). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.21.0480>
- Legemiddelforskriften. (2010). *Fastsettelse av reseptstatus*.  
<https://lovdata.no/forskrift/2009-12-18-1839/§7-3>
- Lesch, K. P. (2004). Gene-environment interaction and the genetics of depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(3), 174-184.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC400687/>
- Levy, M. J. F., Boulle, F., Steinbusch, H. W., Van Den Hove, D. L. A., Kenis, G. & Lanfumey, L. (2018). Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. *Psychopharmacology*, 235(8), 2195-2220. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4950-4>
- Li, Chen, M. H., Lin, W. C., Hong, C. J., Yang, B. H., Liu, R. S., Tu, P. C. & Su, T. P. (2016). The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Human Brain Mapping*, 37(3), 1080-1090. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/hbm.23085>

- Li, L. & Vlisides, P. E. (2016). Ketamine: 50 Years of Modulating the Mind. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(29), 612.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00612>
- Lijffijt, M., Murphy, N., Iqbal, S., Green, C. E., Iqbal, T., Chang, L. C., Haile, C. N., Hirsch, L. C., Ramakrishnan, N., Fall, D. A., Swann, A. C., Al Jurdi, R. K. & Mathew, S. J. (2022). Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*, 47(5), 1088-1095.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41386-021-01242-9>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W. & Cui, R. (2017). The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*, 2017, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>
- Lopizzo, N., Bocchio Chiavetto, L., Cattane, N., Plazzotta, G., Tarazi, F. I., Pariante, C. M., Riva, M. A. & Cattaneo, A. (2015). Gene–Environment Interaction in Major Depression: Focus on Experience-Dependent Biological Systems. *Frontiers in Psychiatry*, 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00068>
- Luckenbaugh, D. A., Niciu, M. J., Ionescu, D. F., Nolan, N. M., Richards, E. M., Brutsche, N. E., Guevara, S. & Zarate, C. A. (2014). Do the dissociative side effects of ketamine mediate its antidepressant effects? *Journal of Affective Disorders*, 159, 56-61. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.02.017>
- Malhi, G. S. & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31948-2)
- Mann, J. J. & Currier, D. M. (2010). Stress, genetics and epigenetic effects on the neurobiology of suicidal behavior and depression. *European Psychiatry*, 25(5), 268-271. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.01.009>
- McCarthy, D. A., Chen, G., Kaump, D. H. & Ensor, C. (1965). General Anesthetic and Other Pharmacological Properties of 2-(O-Chlorophenyl)-2-Methylamino Cyclohexanone HCl (CI-581). *The Journal of New Drugs*, 5(1), 21-33.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1965.tb00219.x>

- McIntyre, R. S., Rosenblat, J. D., Rodrigues, N. B., Lipsitz, O., Chen-Li, D., Lee, J. G., Nasri, F., Subramaniapillai, M., Kratiuk, K., Wang, A., Gill, H., Mansur, R. B., Ho, R., Lin, K. & Lee, Y. (2021). The effect of intravenous ketamine on cognitive functions in adults with treatment-resistant major depressive or bipolar disorders: Results from the Canadian rapid treatment center of excellence (CRTCE). *Psychiatry Research*, 302.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2021.113993>
- Meyer, J. H., Ginovart, N., Boovariwala, A., Sagrati, S., Hussey, D., Garcia, A., Young, T., Praschak-Rieder, N., Wilson, A. A. & Houle, S. (2006). Elevated Monoamine Oxidase A Levels in the Brain. *Archives of General Psychiatry*, 63(11), 1209. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1209>
- Mion, G. (2017). History of anaesthesia: The ketamine story – past, present and future. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(9), 571-575.  
<https://doi.org/10.1097/eja.0000000000000638>
- Moksnes, K. & Ilnes, S. (2010). Elektrokonvulsiv terapi - virkninger og bivirkninger. *Tidsskrift for Den norske legeforening*, 130(24), 2460-2464.  
<https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.1102>
- Montgomery, S. A. & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389.  
<https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Morgan, C. J. A., Dodds, C. M., Furby, H., Pepper, F., Fam, J., Freeman, T. P., Hughes, E., Doeller, C., King, J., Howes, O. & Stone, J. M. (2014). Long-Term Heavy Ketamine Use is Associated with Spatial Memory Impairment and Altered Hippocampal Activation. *Frontiers in Psychiatry*, 5(149).  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00149>
- Moy, R. & Wright, C. R. (2018). Ketamine for military prehospital analgesia and sedation in combat casualties. *Journal of the Royal Army Medical Corps*, 164, 436 - 437. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-000910>

- Munn, Z., Peters, M. D. J., Stern, C., Tufanaru, C., McArthur, A. & Aromataris, E. (2018). Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Medical Research Methodology*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12874-018-0611-x>
- Murphy, M. J. & Peterson, M. J. (2015). Sleep Disturbances in Depression. *Sleep Medicine Clinics*, 10(1), 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2014.11.009>
- Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. E., Perez, A. M., Iqbal, S., Pillemer, S., Foulkes, A., Shah, A., Charney, D. S. & Mathew, S. J. (2013). Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1134-1142. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13030392>
- Nedic, E., G., Sagud, M., Nikolac Perkovic, M., Svob Strac, D., Konjevod, M., Tudor, L., Uzun, S. & Pivac, N. (2021). Depression: Biological markers and treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 105(8). <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.110139>
- Orem, T. R., Wheelock, M. D., Goodman, A. M., Harnett, N. G., Wood, K. H., Gossett, E. W., Granger, D. A., Mrug, S. & Knight, D. C. (2019). Amygdala and prefrontal cortex activity varies with individual differences in the emotional response to psychosocial stress. *Behavioral Neuroscience*, 133(2). <https://doi.org/10.1037/bne0000305>
- Ostroff, R., Gonzales, M. & Sanacora, G. (2005). Antidepressant Effect of Ketamine During ECT. *American Journal of Psychiatry*, 162(7), 1385-1386. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.7.1385>
- Ostroff, R. & Kothari, J. S. (2015). Reversal of non-suppression of cortisol levels in a patient with refractory depression receiving ketamine. *American Journal of Psychiatry*, 172(1), 95-96. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14060776>

- Peters, M. D., Godfrey, C. M., Khalil, H., McInerney, P., Parker, D. & Soares, C. B. (2015). Guidance for conducting systematic scoping reviews. *International Journal of Evidence Based Healthcare*, 13(3), 141-146.  
<https://doi.org/10.1097/xeb.0000000000000050>
- Phillips, J. L., Norris, S., Talbot, J., Birmingham, M., Hatchard, T., Ortiz, A., Owoeye, O., Batten, L. A. & Blier, P. (2019). Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(5), 401-409.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18070834>
- Reier, C. E. (1971). Ketamine--"dissociative agent" or hallucinogen? *New England Journal of Medicine*, 284(14), 791-792.  
<https://doi.org/10.1056/nejm197104082841415>
- Remes, O., Mendes, J. F. & Templeton, P. (2021). Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sciences*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/brainsci11121633>
- Ressler, K. J. (2010). Amygdala Activity, Fear, and Anxiety: Modulation by Stress. *Biological Psychiatry*, 67(12), 1117-1119.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.04.027>
- Rhee, T. G., Shim, S. R., Forester, B. P., Nierenberg, A. A., McIntyre, R. S., Papakostas, G. I., Krystal, J. H., Sanacora, G. & Wilkinson, S. T. (2022). Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode. *JAMA Psychiatry*, 79(12), 1162-1172.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.3352>
- Sackeim, H. A. (2017). Modern Electroconvulsive Therapy. *JAMA Psychiatry*, 74(8), 779. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1670>
- Saito, M., Iwata, N., Kawakami, N., Matsuyama, Y., Ono, Y., Nakane, Y., Nakamura, Y., Tachimori, H., Uda, H., Nakane, H., Watanabe, M., Naganuma, Y., Furukawa, T. A., Hata, Y., Kobayashi, M., Miyake, Y., Takeshima, T. & Kikkawa, T. (2010). Evaluation of the DSM-IV and ICD-10 criteria for depressive

disorders in a community population in Japan using item response theory.

*International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 19(4), 211-222.

<https://doi.org/10.1002/mpr.320>

Salloum, N. C., Fava, M., Freeman, M. P., Flynn, M., Hoepfner, B., Hock, R. S., Cusin, C., Iosifescu, D. V., Trivedi, M. H., Sanacora, G., Mathew, S. J., Debattista, C., Ionescu, D. F. & Papakostas, G. I. (2019). Efficacy of intravenous ketamine treatment in anxious versus nonanxious unipolar treatment-resistant depression. *Depression & Anxiety*, 36(3), 235-243.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1002/da.22875>

Sanacora, G. (2019). Caution against overinterpreting opiate receptor stimulation as mediating antidepressant effects of ketamine. *The American Journal of Psychiatry*, 176(3), 249. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18091061>

Sanacora, G., Frye, M. A., McDonald, W., Mathew, S. J., Turner, M. S., Schatzberg, A. F., Summergrad, P., Nemeroff, C. B., American Psychiatric Association Council of Research Task Force on Novel, B. & Treatments. (2017). A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*, 74(4), 399-405.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.0080>

Sanacora, G. & Schatzberg, A. F. (2015). Ketamine: Promising Path or False Prophecy in the Development of Novel Therapeutics for Mood Disorders? *Neuropsychopharmacology*, 40(2), 259-267.

<https://doi.org/10.1038/npp.2014.261>

Shad, M. U., Muddasani, S. & Rao, U. (2012). Gray Matter Differences Between Healthy and Depressed Adolescents: A Voxel-Based Morphometry Study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 22(3), 190-197.

<https://doi.org/10.1089/cap.2011.0005>

Shiroma, P. R., Thuras, P., Wels, J., Albott, C. S., Erbes, C., Tye, S. & Lim, K. O. (2020). A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-

resistant depression. *Translational Psychiatry*, 10(1), 206.

<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/s41398-020-00897-0>

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. [https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)

Simmons, W. K., Burrows, K., Avery, J. A., Kerr, K. L., Bodurka, J., Savage, C. R. & Drevets, W. C. (2016). Depression-Related Increases and Decreases in Appetite: Dissociable Patterns of Aberrant Activity in Reward and Interoceptive Neurocircuitry. *American Journal of Psychiatry*, 173(4), 418-428. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2015.15020162>

Singh, I., Morgan, C., Curran, V., Nutt, D., Schlag, A. & McShane, R. (2017). Ketamine treatment for depression: opportunities for clinical innovation and ethical foresight. *The Lancet Psychiatry*, 4(5), 419-426. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366%2817%2930102-5>

Singh, J. B., Fedgchin, M., Daly, E. J., De Boer, P., Cooper, K., Lim, P., Pinter, C., Murrough, J. W., Sanacora, G., Shelton, R. C., Kurian, B., Winokur, A., Fava, M., Manji, H., Drevets, W. C. & Van Nueten, L. (2016). A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, 173(8), 816-826. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16010037>

Spijker, J., De Graaf, R., Bijl, R. V., Beekman, A. T. F., Ormel, J. & Nolen, W. A. (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *British Journal of Psychiatry*, 181(3), 208-213. <https://doi.org/10.1192/bjp.181.3.208>

- Stahl, S. M. (1998). Selecting an antidepressant by using mechanism of action to enhance efficacy and avoid side effects. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(18), 23-29.
- Su, T. P., Chen, M. H., Li, C. T., Lin, W. C., Hong, C. J., Gueorguieva, R., Tu, P. C., Bai, Y. M., Cheng, C. M. & Krystal, J. H. (2017). Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*, 42(13), 2482-2492.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.94>
- Tricco, A. C., Lillie, E., Zarin, W. O'Brien, K. K., Colquhoun, H., Levac, D., Moher, D., Peters, M. D., Horsley, T., Weeks, L., Hempel, S. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine*, 169(7), 467- 473. [doi:10.7326/M18-0850](https://doi.org/10.7326/M18-0850).
- Trullas, R. & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions, *European Journal of Pharmacology*, 1(185), 1-10. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(90\)90204-J](https://doi.org/10.1016/0014-2999(90)90204-J)
- Tully, J. L., Dahlen, A. D., Haggarty, C. J., Schioth, H. B. & Brooks, S. (2022). Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88(10), 4412-4426.  
<https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1111/bcp.15374>
- Villanueva, R. (2013). Neurobiology of Major Depressive Disorder. *Neural Plasticity*, 2013, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2013/873278>
- World Health Organization. (2016). *Fact file on ketamin*.  
[http://who.int/medicines/news/20160309\\_FactFile\\_Ketamine.pdf](http://who.int/medicines/news/20160309_FactFile_Ketamine.pdf)
- Wilkinson, S. T., Farmer, C., Ballard, E. D., Mathew, S. J., Grunebaum, M. F., Murrough, J. W., Sos, P., Wang, G., Gueorguieva, R. & Zarate, C. A. (2019). Impact of midazolam vs. saline on effect size estimates in controlled trials of ketamine as a rapid-acting antidepressant. *Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1233-1238. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0317-8>



- Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Riggs, L. M., Highland, J. N., Georgiou, P., Pereira, E. F. R., Albuquerque, E. X., Thomas, C. J., Zarate, C. A. & Gould, T. D. (2018). Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 70(3), 621-660. <https://doi.org/10.1124/pr.117.015198>
- Zarate, C. A., Brutsche, N. E., Ibrahim, L., Franco-Chaves, J., Diazgranados, N., Cravchik, A., Selter, J., Marquardt, C. A., Liberty, V. & Luckenbaugh, D. A. (2012). Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biological Psychiatry*, 71(11), 939-946. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>
- Zarate, C. A., Jr., Singh, J., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., Charney, D. S. & Manji, H. (2006). A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856-864. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I. & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, 150(2), 384-388. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>
- Zuckerman, H., Pan, Z., Park, C., Brietzke, E., Musial, N., Shariq, A. S., Iacobucci, M., Yim, S. J., Lui, L. M. W., Rong, C. & McIntyre, R. S. (2018). Recognition and Treatment of Cognitive Dysfunction in Major Depressive Disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 9(4). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00655>

**Appendiks****Appendiks A. SØkestrategi for MEDLINE**

---

<b>Søk</b>	<b>Søkeord</b>	<b>Treff</b>
#1	Ketamine/	14.454
#2	Ketamine.ti,ab,id.	21.016
#3	S-ketamine.ti,ab,id.	676
#4	R-ketamine.ti,ab,id.	216
#5	Or/1-4	22.856
#6	Exp major depression	0
#7	5 and 6	0
#8	Treatment resistant depression	2000
#9	((ssri or tricyclic or treatment) adj1 resistant depression).ti,ab,id.	3.248
#10	8 or 9	4000
#11	5 and 10	866

---

