
Ketaminbehandling ved terapieresistent depresjon

KRONIKK

MARK BERTHOLD-LOSLEBEN

mark.berthold-losleben@so-hf.no

Mark Berthold-Losleben er ph.d. M.A., spesialist i psykiatri, overlege på Ketaminenheten ved DPS nordre Østfold i Moss, førsteamanuensis og leder av forskningsteamet PsykForsk (gjennomfører kliniske studier med psykoterapeutisk intervensjon i kombinasjon med nye medisinske produkter).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

INGRID AUTRAN

Ingrid Autran er lege og forsker på Ketaminenheten ved DPS nordre Østfold i Moss og medlem av forskningsteamet PsykForsk (gjennomfører kliniske studier med psykoterapeutisk intervensjon i kombinasjon med nye medisinske produkter).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Hun eier en privat klinikk i Oslo som tilbyr ketaminbehandling til pasienter med depresjon.

RIKKE LISE STEEN FOLSTAD

Rikke Lise Steen Folstad er ph.d., spesialist i psykiatri og avdelingsoverlege ved Alderspsykiatrisk avdeling, Sykehuset Innlandet. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BENEDIKT RÖMER

Benedikt Römer er ph.d., spesialist i psykiatri, avdelingsoverlege på Alderpsykiatrisk avdeling, førsteamanuensis og seniorforsker ved SESAM – regionalt kompetansesenter for eldremedisin og samhandling.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

TOR-MORTEN KVAM

Tor-Morten Kvam er ph.d.-kandidat, spesialist i psykiatri og overlege på Ketaminenheten ved DPS nordre Østfold i Moss og nestleder av forskningsteamet PsykForsk (gjennomfører kliniske studier med psykoterapeutisk intervensjon i kombinasjon med nye medisinske produkter).

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: han har mottatt foredragshonorar fra Lundbeck.

INGER-TOVE VAN DE VOOREN

Inger-Tove van de Vooren er sykepleier, masterstudent og studiekoordinator i forskningsteamet PsykForsk ved DPS nordre Østfold i Moss, Sykehuset Østfold og Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

LOWAN H. STEWART

Lowan H. Stewart er spesialist i akuttmedisin, medisinsk leder ved Axonklinikken i Oslo og konsulent for Ketaminenheten ved DPS nordre Østfold i Moss.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er medisinsk leder ved den private Axonklinikken som tilbyr ketaminbehandling til pasienter med depresjon.

INGMAR CLAUSSEN

Ingmar Claussen er spesialist i psykiatri og avdelingssjef på DPS nordre Østfold i Moss.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

OLE A. ANDREASSEN

Ole A. Andreassen er ph.d., spesialist i psykiatri, professor og leder av Senter for presisjonsmedisin, Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han er konsulent for Cortechs.ai og har fått foredragshonorar fra Janssen, Lilly, Lundbeck og Sunovion.

Ketamin har en raskt innsettende antidepressiv effekt og fremstår som et trygt og effektivt behandlingsalternativ ved terapieresistent depresjon.

Depresjon er en hyppig og alvorlig sykdom med stor belastning for den enkelte, pårørende og samfunnet. Kardinalsymptomer er nedstemthet, tap av interesse/glede og redusert energi. Blant psykiske lidelser er depresjon den viktigste risikofaktoren for selvmord [\(1\)](#).

Til enhver tid er ca. 6 % av Norges befolkning rammet av depresjon, og omtrent 18 % får en depressiv lidelse i løpet av livet [\(2\)](#). I 2022 ble de samlede kostnadene for redusert helse- og livskvalitet, tapt produksjon og depresjonsbehandling i Norge estimert til nærmere 77 milliarder kroner [\(2\)](#). Opptil 55 % av behandlingskostnadene forårsakes av terapieresistent depresjon [\(2\)](#), en tilstand definert av manglende respons på minst to forskjellige antidepressiver [\(3\)](#). Opptil 50 % av pasientene med depresjon opplever ikke tilstrekkelig effekt, og omtrent 30 % fyller etter hvert kriteriene for terapieresistent depresjon [\(4\)](#). I 2021 berørte dette 11 000–18 000 mennesker i Norge [\(2\)](#).

Begrensninger ved dagens depresjonsbehandling

Depresjon behandles med samtaleterapi og/eller antidepressiver, der selektive serotoninreopptakshemmere er førstevalg [\(5\)](#). Kjente begrensninger ved antidepressiver er virkningslatens, lav/moderat effektstyrke og bivirkninger som emosjonell avflating [\(6, 7\)](#). Flere psykoterapiformer er effektive [\(8\)](#), men ingen er klart bedre enn medikamentell behandling. I tillegg må pasienter ofte vente lenge på samtalebehandling.

Elektrokonvulsiv behandling er et effektivt og godkjent behandlingsalternativ ved alvorlig depresjon og beskrevet som mer effektiv enn antidepressiver. Til tross for en god responsrate på 58–70 % er bruken av elektrokonvulsiv behandling begrenset av tilgjengelighet, kognitive bivirkninger og negative holdninger [\(9–11\)](#). Andre behandlinger, som transkraniell magnetisk stimulering, tolereres bedre, men er mindre effektive og tilgjengelige [\(12\)](#).

Nye behandlingsmetoder

Det er behov for nye behandlingsalternativer for terapieresistent depresjon med bedre effekt og færre bivirkninger. Ketamin er et hurtigvirkende antidepressivt legemiddel (*rapid acting antidepressant, RAAD*), en heterogen gruppe av psykoaktive stoffer som inkluderer også bl.a. psilocybin, lysergsyredietylamid (LSD), 3,4-metylendioksymetanfetamin (MDMA) og legemidler som lystgass eller skopolamin [\(13\)](#).

«Det er behov for nye behandlingsalternativer for terapieresistent depresjon med bedre effekt og færre bivirkninger»

Med nesten 50 randomiserte kliniske studier er ketamin det mest undersøkte av disse (14), og s-enantiomer av ketamin er som nesespray godkjent for behandling av depresjon i Norge. Men det er fortsatt uavklarte spørsmål om langtidseffekt, bivirkninger og avhengighetspotensial av ketamin (15).

Ketamins virkningsmekanismer

Ketamin er godkjent i Norge som anestesimiddel med smertelindrende egenskaper. Mange studier har vist at ketamin, uavhengig av administrasjonsmåte, er effektivt mot depresjon oftest innen timer (16). Effektvarigheten er langt ut over stoffets metaboliseringstid, kanskje i flere uker (17).

Oppdagelsen av ketamins antidepressive effekt har ført til en ny forståelse av de nevrobiologiske mekanismene bak depresjon, spesielt glutamatsystemet og nevroplastiske effekter. Ketamin er en ikke-kompetitiv NMDA-antagonist og igangsetter intracellulære signalkaskader som fremmer nevroplastisitet gjennom synaptogenese, som kan forklare den langvarige effekten (18). Ketamin har i tillegg antiinflammatoriske egenskaper (19), og det spekuleres i om endring i nevronale nettverk fører til redusert grubling og mindre hyperarvåkenhet (20, 21). Virkningsmekanismen er imidlertid ikke fullstendig forstått.

Ketamin mot depresjon i Norge

Siden 2020 har polikliniske og inneliggende pasienter med terapieresistent depresjon fått utprøvende behandling med intravenøst racemisk ketamin ved Sykehuset Østfold, Sykehuset Innlandet og Stavanger universitetssjukehus etter nasjonale og internasjonale retningslinjer (22–24).

Vi har utarbeidet en protokoll med nasjonal faglig forankring, som er evidensbasert og tilpasset kliniske erfaringer i Norge (25). Denne følges i dag av helseforetak som tilbyr ketaminbehandling, og vil danne et solid grunnlag for å sikre kvalitet og systematikk i etablering av ketaminbehandling i Norge.

Ved Sykehuset Østfold gis ketamin til voksne pasienter med aktuell moderat til alvorlig depresjon som ikke har respondert på eller tolerert adekvat medikamentell behandling. Henvisningene fra fastleger, privatpraktiserende psykiatere og spesialisthelsetjeneste blir vurdert av et tverrfaglig inntaksteam, og aktuelle pasienter utredes av spesialist. At pasientene får samtaleterapi under ketaminbehandlingen, er et krav. Det er få absolutte kontraindikasjoner, men pasienter med manglende samtykkekompetanse, psykose eller dissosiativ

lidelse, pågående (hypo)mani, aktiv bruk av illegale rusmidler eller skadelig alkoholbruk, uavklarte kardiovaskulære sykdommer samt pasienter som er gravide eller ammer, behandles ikke (25).

Praktisk gjennomføring

Ketaminbehandling som følger denne nasjonale standardiserte kliniske protokollen består av en oppstartsfase og en vedlikeholdsfase (25). I oppstartsfasen gis det to ukentlige ketamininfusjoner i tre uker. Etter sjette infusjon vurderes behandlingsresponsen systematisk av spesialist, basert på klinisk vurdering og validerte skåringsverktøy for depresjon (Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Patient Health Questionnaire (PHQ-9)), angstsymptomer (General Anxiety Disorder 7 (GAD-7)) og bivirkninger (The Ketamine Side Effect Tool (KSET)). Ved respons (≥ 50 % symptomreduksjon) går man videre til vedlikeholdsfasen, som består av seks ytterligere månedlige ketamininfusjoner.

Under infusjonene monitoreres somatiske forhold nøye (blodtrykk, puls, respirasjon), og det må være psykiater til stede. Selvmordsrisiko blir vurdert før oppstart og etter siste infusjon. Selvmordstanker blir i tillegg kartlagt gjennom behandlingsforløpet med MADRS-skjemaet.

Ketamin administreres som intravenøs infusjon over 40 minutter. Ved vanskelige karforhold kan man vurdere å gi ketamin intramuskulært. Det gjør ikke behandlingen vesentlig forskjellig, men er mindre kontrollerbart.

«Dosene medfører dissosiative opplevelser, en frakobling av egne tanker, følelser, minner eller identitet. Det er usikkert om det er dissosiasjon som fremmer den antidepressive effekten»

Dosene medfører dissosiative opplevelser, en bevissthetsendring kjennetegnet av frakobling av egne tanker, følelser, minner eller identitet. Det er usikkert om det er dissosiasjon som fremmer den antidepressive effekten (26). Ved å bruke mer spesifikke mål på pasientens subjektive psykoaktive opplevelse er det likevel vist at noe positivt innhold, som for eksempel omhandler ærefrykt, innsikt eller enhet, korrelerer med bedre terapeutiske resultater (27). Opplevelsenes kvalitet, intensitet og bivirkninger samt den antidepressive effekten medfører individuelle dosetilpasninger. For å minimere stress og angst i forbindelse med behandlingen gis denne i trygge omgivelser: Pasientene befinner seg i lenestol/seng, bruker øyemaske, hører på rolig musikk og er under kontinuerlig tilsyn av spesialtrent lege/sykepleier.

Sikkerhet og misbrukspotensial

Akutte bivirkninger som angst og forvirring under dissosiative opplevelser, kvalme, økt puls/blodtrykk, svimmelhet eller synsforstyrrelser er oftest milde, forbigående og selvbegrensende. Ved ett tilfelle ble det påvist en arytmi i EKG

dagen etter en ketamininfusjon.

Vi er ikke kjent med at noen av pasientene som er behandlet i Norge, har misbrukt ketamin etter avsluttet behandlingsserie. Det har ikke forekommet tilfeller av suicid under ketaminbehandling. Vi er imidlertid kjent med to tilfeller av selvmord mens pasienter sto på venteliste eller hadde fått avslag.

Positiv klinisk erfaring

Ved Sykehuset Østfold har vi så langt behandlet over 300 polikliniske pasienter med intravenøst ketamin. Vårt inntrykk er at over halvparten har vist betydelig nedgang av depresjonssymptomer.

Ved Sykehuset Innlandet og Stavanger universitetssjukehus har omtrent 40 inneliggende alderspsykiatriske pasienter fått ketamin. Eldre pasienter virker å ha noe mindre respons etter oppstart og mindre stabil effekt under vedlikeholdsbehandling.

Behandlingen tolereres godt, også av eldre, og bivirkningene er kortvarige og milde. Selvmordsrisikoen monitoreres nøye og er redusert for de fleste av våre pasienter.

Flertallet av dem som fikk tilbud fullførte hele behandlingsforløpet. Vårt inntrykk er at en stor del av responderne stabiliserer seg i løpet av behandlingen og at psykoterapien i mange tilfeller konsoliderer effekten.

Ketamin har vist god sikkerhets- og toleranseprofil i depresjonsbehandling. Selv om psykoaktive effekter kan bidra til misbruk av ketamin i rekreasjonelle sammenhenger, har kontrollert bruk i kliniske settinger ikke ført til økt misbruksrisiko. Likevel trengs mer langsiktige sikkerhetsdata og flere kontrollerte langtidsstudier for en grundig vurdering av misbruksrisikoen (28).

Konklusjon

Basert på behandling av ca. 350 pasienter er dermed våre kliniske erfaringer, i overensstemmelse med internasjonal litteratur (29), at intravenøst ketamin er en trygg og effektiv behandling av en pasientpopulasjon med få behandlingsalternativer.

«Våre kliniske erfaringer er at intravenøst ketamin er en trygg og effektiv behandling av en pasientpopulasjon med få behandlingsalternativer»

Den voksende interessen i det norske psykiatriske fagfeltet for innovative behandlingsformer har i 2023 ledet til etableringen av det nasjonale nettverket Norwegian Rapid Acting Antidepressant Network (NORAAD). Her samles fagfolk fra alle helseregioner for faglig oppdatering, standardisering av protokoller og for å koordinere felles forskningsaktivitet. Dette har for eksempel bidratt til en stor nasjonal studie om ketamin mot

behandlingsresistent depresjon. Denne studien fikk tildelt 24,9 millioner kroner i desember 2024 fra Nasjonalt program for klinisk behandlingsforskning i spesialisthelsetjenesten. Studien koordineres av Sykehuset Østfold og inkluderer Oslo universitetssykehus, Sykehuset Innlandet, Akershus universitetssykehus, Sykehuset Vestfold, Haukeland universitetssjukehus, Helse Fonna, Stavanger universitetssjukehus, St. Olavs hospital og Universitetssykehuset Nord-Norge.

For å hindre mulige uheldige konsekvenser av usystematisk utprøving har vi utviklet et nasjonalt samarbeid som skal sikre felles faglig og evidensbasert praksis i Norge. Vi har derfor utarbeidet en nasjonal standardisert klinisk protokoll for ketaminbehandling, som følges av deltakerne i det nasjonale NORAAD-nettverket (25).

Sykehuset Østfold sendte i 2022 inn søknad til Nye metoder om godkjenning av ketaminbehandling mot terapieresistent depresjon. I juni 2025 vil resultatet av en faglig og helseøkonomisk analyse i regi av Direktoratet for medisinske produkter bli offentliggjort (30). Den vil være grunnlag for veien videre. Dersom Beslutningsforum for nye metoder godkjenner intravenøst ketamin i depresjonsbehandling, vil det være et vendepunkt for mange pasienter med terapieresistent depresjon.

REFERENCES

1. Moitra M, Santomauro D, Degenhardt L et al. Estimating the risk of suicide associated with mental disorders: A systematic review and meta-regression analysis. *J Psychiatr Res* 2021; 137: 242–9. [PubMed][CrossRef]
2. OsloEconomics. Sykdomsbyrden av behandlingsresistent depresjon. En studie av sykdomsbyrde og samfunnskostnader i Norge. <https://osloeconomics.no/wp-content/uploads/2022/10/Sykdomsbyrden-av-depresjon-i-Norge.pdf> Lest 6.3.2025.
3. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet* 2018; 392: 2299–312. [PubMed][CrossRef]
4. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR et al. STAR*D: revising conventional wisdom. *CNS Drugs* 2009; 23: 627–47. [PubMed]
5. Rush AJ. Major depressive disorder in adults: Approach to initial management. <https://www.uptodate.com/contents/major-depressive-disorder-in-adults-approach-to-initial-management/print> Lest 23.10.2024.
6. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. 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. *Lancet* 2018; 391: 1357–66. [PubMed][CrossRef]
7. Jawad MY, Fatima M, Hassan U et al. Can antidepressant use be associated with emotional blunting in a subset of patients with depression? A scoping

- review of available literature. *Hum Psychopharmacol* 2023; 38: e2871. [PubMed][CrossRef]
8. Cuijpers P, Quero S, Noma H et al. Psychotherapies for depression: a network meta-analysis covering efficacy, acceptability and long-term outcomes of all main treatment types. *World Psychiatry* 2021; 20: 283–93. [PubMed][CrossRef]
9. Haq AU, Sitzmann AF, Goldman ML et al. Response of depression to electroconvulsive therapy: a meta-analysis of clinical predictors. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1374–84. [PubMed][CrossRef]
10. Norsk Helseinstitutt. ECT versus ketamin. <https://nhi.no/for-helsepersonell/fra-vitenskapen/ketamin-ved-depresjon?page=5> Lest 23.10.2024.
11. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 799–808. [PubMed][CrossRef]
12. Chen JJ, Zhao LB, Liu YY et al. Comparative efficacy and acceptability of electroconvulsive therapy versus repetitive transcranial magnetic stimulation for major depression: A systematic review and multiple-treatments meta-analysis. *Behav Brain Res* 2017; 320: 30–6. [PubMed][CrossRef]
13. Gerhard DM, Duman RS. Rapid-Acting Antidepressants: Mechanistic Insights and Future Directions. *Curr Behav Neurosci Rep* 2018; 5: 36–47. [PubMed][CrossRef]
14. Nikolin S, Rodgers A, Schwaab A et al. Ketamine for the treatment of major depression: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 2023; 62: 102127. [PubMed][CrossRef]
15. Nigam K, King Ft, Espi Forcen F. Ketamine for refractory depression: Save the best for last? *J Psychopharmacol* 2024; 2698811241282646.
16. Smith-Apeldoorn SY, Veraart JK, Spijker J et al. Maintenance ketamine treatment for depression: a systematic review of efficacy, safety, and tolerability. *Lancet Psychiatry* 2022; 9: 907–21. [PubMed][CrossRef]
17. Ibrahim L, Diazgranados N, Franco-Chaves J et al. Course of improvement in depressive symptoms to a single intravenous infusion of ketamine vs add-on riluzole: results from a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 1526–33. [PubMed][CrossRef]
18. Krystal JH, Kaye AP, Jefferson S et al. Ketamine and the neurobiology of depression: Toward next-generation rapid-acting antidepressant treatments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2023; 120: e2305772120. [PubMed][CrossRef]
19. Johnston JN, Greenwald MS, Henter ID et al. Inflammation, stress and depression: An exploration of ketamine's therapeutic profile. *Drug Discov Today* 2023; 28: 103518. [PubMed][CrossRef]

20. Lehmann M, Seifritz E, Henning A et al. Differential effects of rumination and distraction on ketamine induced modulation of resting state functional connectivity and reactivity of regions within the default-mode network. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2016; 11: 1227–35. [PubMed][CrossRef]
 21. Vidal S, Jermann F, Aubry JM et al. Effect of Ketamine on Rumination in Treatment-Resistant Depressive Patients. *J Clin Psychopharmacol* 2020; 40: 607–10. [PubMed][CrossRef]
 22. Helsedirektoratet. Utprovende behandling - nasjonale prinsipper. <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/utprovende-behandling> Lest 6.3.2025.
 23. Nye metoder. Rammeverk for legemiddelbehandling utenfor godkjent indikasjon i spesialisthelsetjenesten. <https://www.nyemetoder.no/om-systemet/rammeverk-for-legemiddelbehandling-utenfor-godkjent-indikasjon-i-spesialisthelsetjenesten/> Lest 6.3.2025.
 24. Swainson J, McGirr A, Blier P et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry* 2021; 66: 113–25. [PubMed][CrossRef]
 25. Sykehuset Østfold. Protokoll for intravenøs ketaminbehandling for pasienter med terapieresistent depresjon. <https://www.sykehuset-ostfold.no/4ae8f1/contentassets/20163a68c8of46ee9b62f66cof3b4b20/protokoll-ketaminbehandling-for-terapieresistent-depresjon-v1-nov.2024.pdf> Lest 6.3.2025.
 26. Ballard ED, Zarate CA. The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nat Commun* 2020; 11: 6431. [PubMed][CrossRef]
 27. Margulho M, Figueiredo I, Castro-Rodrigues P. A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *J Psychopharmacol* 2023; 37: 14–32. [PubMed][CrossRef]
 28. Wan LB, Levitch CF, Perez AM et al. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 247–52. [PubMed][CrossRef]
 29. Alnefeesi Y, Chen-Li D, Krane E et al. Real-world effectiveness of ketamine in treatment-resistant depression: A systematic review & meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2022; 151: 693–709. [PubMed][CrossRef]
 30. Nye metoder. ID2022_018. Intravenøs ketamine for treatment-resistant depression. https://www.nyemetoder.no/4a798c/contentassets/3d24ef749d894a71a1022bfd9ode6751/id2022_018-ketamine-for-depression---protocol.pdf Lest 23.10.2024.
-

Publisert: 26. mars 2025. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0045
Mottatt 21.1.2025, første revisjon innsendt 21.2.2025, godkjent 6.3.2025.

