

Protokoll for poliklinisk intravenøs ketamin-behandling for pasienter med terapieresistent depresjon

Utarbeidet av ketaminenheten, PsykForsk ved DPS Nordre, Sykehuset Østfold

Innhold

1. Indikasjon og pasient gruppe

- 1.1 Diagnose og alvorlighetsgrad
- 1.2 Terapieresistens kriterier
- 1.3 Psykoterapi
- 1.4 Eksklusjonskriterier

2. Henvisningspraksis og pasientflyt

- 2.1 Inntak
- 2.2 Vurderingssamtale
- 2.3 Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon
- 2.4 Psykoterapeutisk forankring
- 2.5. Venteliste og samarbeid med fastleger

3. Ketaminbehandling

- 3.1 Praktisk gjennomføring
- 3.2 Dosering
- 3.3 Kvalitetskontroll
- 3.4 Psykoterapi
- 3.5 Behandlingsrespons og psykometri
- 3.6 Interaksjoner og behovsmedikasjon
- 3.7 Bivirkninger
- 3.8 Utstysrliste

4. Samtykke, innsamling av data og forskning

5. Opplæring

6. Vedlegg

1. Indikasjon og pasientgruppe

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

1.1 Diagnose og alvorlighetsgrad

Behandlingen gjelder pasienter med minst moderat depressiv episode (MADRS ≥ 20) ved bipolar lidelse, ved (tilbakevendende) depressiv lidelse eller ved underliggende dystymi (double depression).

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

1.2 Terapiresistens kriterier

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

1.3 Psykoterapi

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

Per nå stilles ikke krav til hva slags type psykoterapi som blir anvendt, men det anbefales at pasienten får tilbud om forberedende samtaler etter ketamininfusjonene og gjennom hele behandlingsforløpet. Dette kalles integrasjonssamtale. Integrasjonssamtaler er samtaler der man bearbeider erfaringer, følelser eller innsikter fra en opplevelse eller behandling. Målet er å hjelpe en person å forstå og integrere det de har opplevd på en meningsfull måte i sitt daglige liv.

Praktisk gjennomføring

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

1.4 Eksklusjonskriterier

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

Psykiatriske eksklusjonskriterier

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

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

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

Somatiske eksklusjonskriterier

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

2 Henvisningspraksis og pasientflyt

Pasienter blir henvist internt eller fra

- Fastleger
- Avtalespesialister i psykiatri
- Privatpraktiserende psykiater/ psykolog
- Psykiatriske behandlingssteder utenfor det behandlende helseforetaket

2.1 Inntak

På grunnlag av henvisningen gir et tverrfaglig inntaksteam enten avslag eller rett til utredning. Henvisningen bør inneholde

- Aktuell psykiatrisk hoveddiagnose med bidiagnoser
- Pasientens aktuelle situasjon med psykisk status presens
- Kort om pasientens psykiatrisk historikk inkludert tidligere psykoterapi, kartlegging terapieresistens (to medikament uten effekt/mye bivirkninger), eventuelt andre behandlingsforsøk (f.eks. ECT)
- MADRS for å vurdere depresjonsdybde
- Kartlegging av rusmiddelbruk
- Somatiske sykdommer
- Legemidler i bruk

Ved manglende opplysninger kan henviser bes om supplerende informasjon, eventuelt kan dette også avklares i vurderingssamtale.

Dersom det gis rett til utredning tilbys pasienten en videovurderingstime, eventuelt oppmøte. Dette for å vurdere om pasienten er egnet til ketaminbehandling jamfør behandlingens aktuelle inklusjons- og eksklusjonskriterier

2.2 Vurderingssamtale

I vurderingssamtalen gjennomgås pasientens aktuelle problemstilling, relevante historikk, inklusjonskriteriene, eksklusjonskriteriene, legemidler i bruk, bruk av stimulantia og andre relevante opplysninger som er viktige for å vurdere om pasienten er egnet til ketaminbehandling. Vurderingssamtalen brukes også for å avklare pasientens motivasjon og besvare spørsmål rundt behandlingen.

Pasienten informeres om undersøkelsene som må gjøres på forhånd som somatisk undersøkelse hos fastlege og blodprøve (med PEth som alkoholmarkør) tidligst 4 uker før oppstart. I tillegg informeres om krav til lokal psykotераapeutisk forankring.

2.3 Søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon

Intravenøst ketamin er foreløpig ikke godkjent som medikament for terapieresistent depresjon i Norge. Derfor må det søkes om *Bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon*, som enkeltvedtak, for hver pasient med mindre det foreligger en gruppegodkjenning ved det lokale/regionale helseforetaket som står ansvarlig for behandlingstilbudet og gjennomføringen.

Vedlegg 6.2 viser søknadsmalen som brukes av ketaminenheten ved Sykehuset Østfold DPS Nordre Østfold, Moss. Malen tilpasses individuelt til pasienten og søknaden sendes og eventuelt godkjennes i pasientjournalssystemet DIPS.

Ketamin mot terapieresistent depresjon ligger til vurdering ved *Nye metoder*. Inntil behandlingen godkjennes må eventuelt unntaksordningen for enkeltpasienter eller pasientgrupper tas i bruk.

2.4 Psykotераapeutisk forankring

Er pasienten henvist til ketaminbehandling fra lokalt DPS, anses kravet til lokal psykotераapeutisk forankring som oppfylt. Pasient og henviser informeres om kravet til psykotераapi under ketaminbehandling. Pasienten oppfordres til å varsle lokalt DPS når oppstartstimer er tilsendt.

Dette gjelder også dersom pasienten er henvist fra avtalespesialist eller privatpraktiserende psykiater/ psykolog.

Er pasienten henvist fra fastlege og det ikke er etablert kontakt til lokalt DPS enda, må forankring etableres.

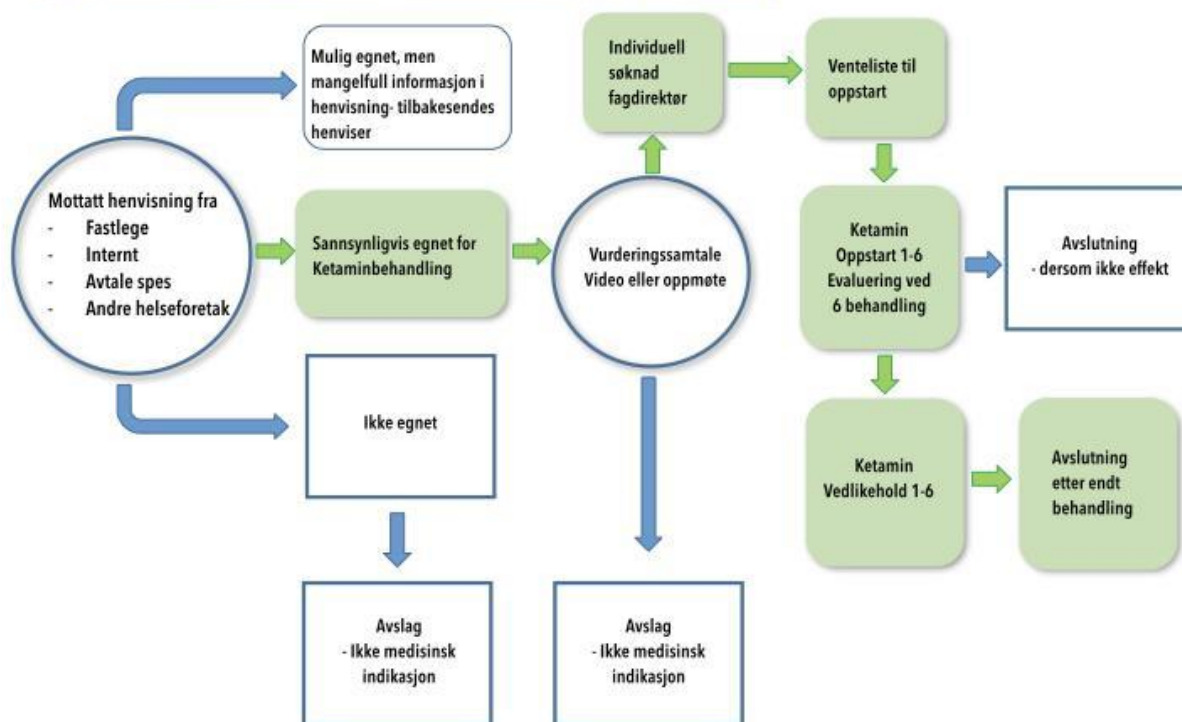
- Ketaminenheten henviser pasienten videre til lokalt DPS. Ketaminbehandling kan gjennomføres under forbehold at det gis tilslag av lokalt DPS for psykotераapi under ketaminbehandling.
- Ketaminenheten gir avslag i første omgang, men pasienten kan tas inn til ketaminbehandling når det foreligger bekreftelse på psykotераapeutisk forankring.

2.5 Venteliste og samarbeid med fastleger

Pasienten settes på venteliste til behandling. Unntaksvis kan særlige forhold vurderes med tanke på prioritering (inneliggende pasienter, alvorlighetsgrad mm.)

Det sendes ut informasjonsbrev til fastlege i rett tid før oppstart av behandling for å be om nødvendige opplysninger og undersøkelser i forkant. Se vedlegg 6.3 for undersøkelsene som må foreligge tidligst 4 uker før oppstart av behandling. Ved manglende dokumentasjon utsettes oppstart.

Flytskjema Ketaminenheten - Fra henvisning til behandling



3 Ketaminbehandling

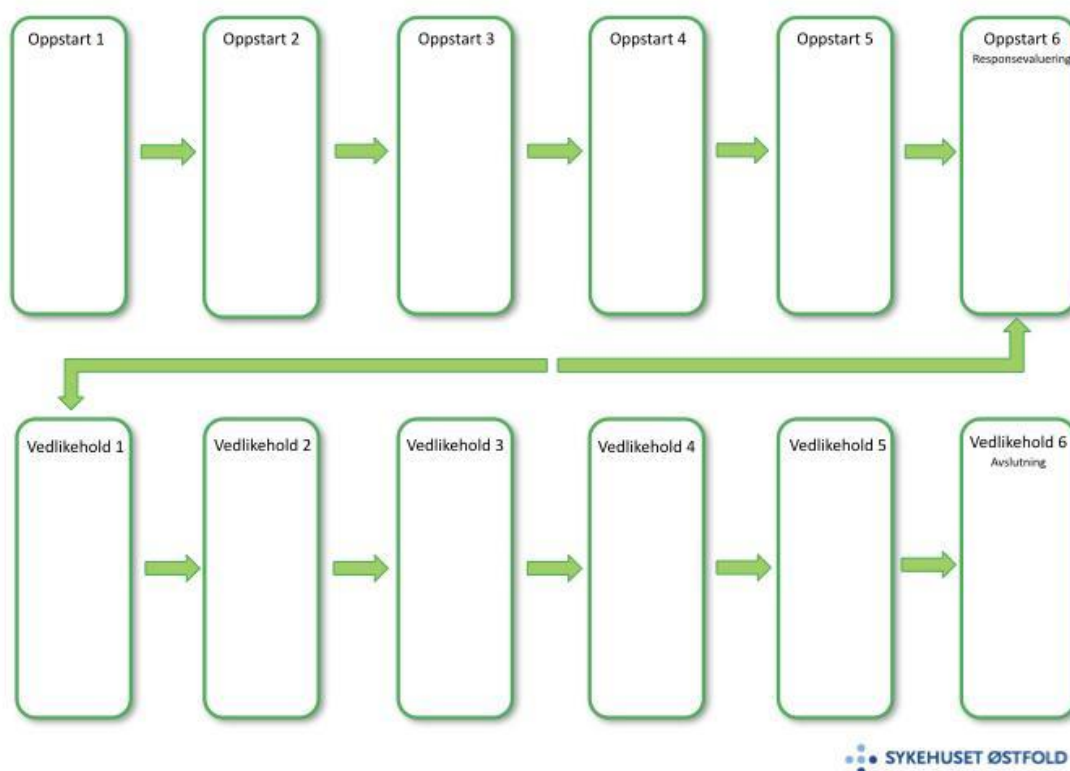
Behandlingen foregår poliklinisk ved DPS i Moss, Sykehuset Østfold. Pasienten får 6 infusjoner med intravenøst ketamin i oppstartsfasen som strekker seg over 3 uker, dvs. 2 infusjoner per uke.

Før 6. infusjonen blir det gjennomført en responseevaluering som blir drøftet og kvalitetssikret med ansvarlig overlege. På dette grunnlaget tilbys pasienten enten 6 videre vedlikeholdsinfusjoner eller forløpet avsluttes.

I enkelte tilfeller kan antall oppstarts- og vedlikeholdsinfusjoner variere noe hvis det er faglig forankret og tverrfaglig drøftet. I så fall kan det være hensiktsmessig med flere responseevalueringer underveis.

Normalt avsluttes forløpet etter 6 oppstarts- og 6 vedlikeholdsinfusjoner, dvs etter til sammen 12 infusjoner. Pasientene kan henvises til en ny behandlingsserie, men må forholde seg til en karenstid på 6 måneder.

Flytskjema Ketaminenheten – Behandlingsforløpet



3.1 Praktisk gjennomføring

Pasientens oppsatte behandler er ansvarlig for at det foreligger nødvendig dokumentasjon for gjennomføring av planlagt behandling ved første oppmøte. Eventuelle mangler må rettes opp. Pasientens sikkerhet og behandlingens forsvarlighet må alltid prioriteres.

Det gjennomføres daglige møter hvor alle pasientsaker, behandlinger og responseevalueringer gjennomgås tverrfaglig.

Det må også sikres at en overlege er til stede som bakvakt og kan ringes ved behov.

Det settes av 2 timer per infusjon. Det legges vekt på at infusjonen gis i rolige og fine omgivelser for å redusere stress og øke sannsynligheten for at den terapeutiske opplevelsen blir meningsfylt og effektiv.

Behandlingsrommene er utstyrt med mulighet for å dempelys, seng/liggestol, enkel eller tung dyne, pute ved behov, og pasientene får tilbud om øyemaske og musikk via hodetelefoner helst med støydemping. Det anbefales å bruke instrumental og rolig musikk, men den endelige avgjørelsen tas av pasient.

Oppstart

- Innledende samtale
- Avklare hvilken form for trygging og støtte pasient ønsker og tillater under og etter behandlingen. Muntlig samtykke om eventuell fysisk kontakt.
- Pasient oppfordres til å gå på toalettet før behandling
- Måling av blodtrykk, puls og oxygenmetning
- Innleggelse av perifer venekateter. Spyles med NaCl før ketaminpumpen kobles på
- Valg av musikk
- Puste-/avslappende teknikker før infusjon starter

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

Etter behandling

- Informer pasienten at infusjonen er ferdig.
- Måling av blodtrykk, puls og oxygenmetning. Dokumenteres i journalen.
- Det tar opptil 20-30 minutter før pasienten er klar til å forlate behandlingsrommet
- Pasienten får muntlig kjøreforbud på alle behandlingsdager og tilbud om telefonisk oppfølging påfølgende dag.

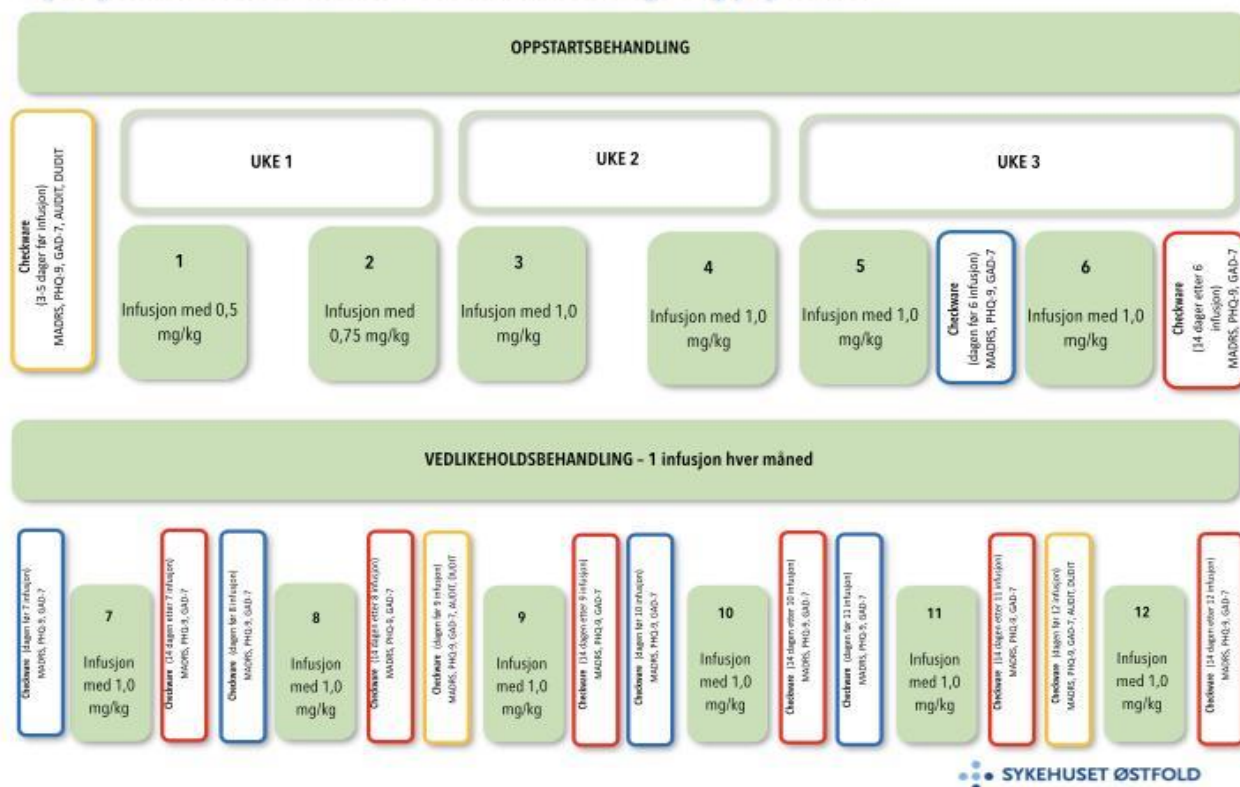
3.2 Dosering

Ketamin blandes med NaCl til sprøyter på 10 ml væske med en konsentrasjon av enten 10 eller 15 mg/ml. Sprøytene inneholder dermed enten 100 mg eller 150 mg med ketamin.

Ketamin gis i økende dosering. Ved 1. infusjon gis 0.5 mg/kg, ved 2. infusjon økes dosen til 0.75 mg/kg og fra 3. infusjon gis 1.0 mg/kg. Vanligvis opprettholdes denne dosen også under vedlikeholdsbehandlingen, men det forekommer også individuelle justeringer i dosespektret mellom 0.5 og 1.5 mg/kg for å oppnå dissosiative opplevelser som anses som terapeutisk relevant.

Pumpene før programmeres til 10 ml innhold, med konsentrasjon på enten 10 mg eller 15 mg ketamin per ml (100 mg eller 150 mg ketamin per sprøyte) og for doseringer av 0,5 mg/kg, 0,75 mg/kg eller 1,0 mg/kg. Ketamin gis fast over 40 minutter. Pasientens vekt må settes i pumpens innstillinger før oppstart.

Flytskjema Ketaminenheten – Standarddoseringer og psykometri



3.3 Kvalitetskontroll

Ketamininfusjonene blir forordnet av lege og forberedt av to sykepleiere for dobbeltkontroll.

3.4 Psykoterapi

Ketamininfusjonene forstås som en del av et helhetlig behandlingstilbud, som omfatter at pasienten er psykotapeutisk forankret ved lokalt DPS, avtalespesialist eller privatpraktiserende psykiater eller psykologspesialist. Det stilles ikke krav om hva slags type psykoterapi skal brukes og det kan være både individual- eller gruppeterapi.

Det er ønskelig at pasienten har ved oppstart allerede en etablert relasjon til sin behandler og at det tilbys forberedende samtaler før oppstart og integrerende samtaler under og etter ketaminbehandling.

Mulig innhold av forberedende timer:

Timene bør inkludere å bli kjent med pasienten, diskutere prosedyre for behandlingen, eventuelle risikoer og bivirkninger, forventninger, bekymringer, og hvordan man kan håndtere eventuelle utfordringer som kan oppstå under eller etter behandlingen.

Dette inkluderer også hvordan pasienten kan forberede seg fysisk og mentalt før behandlingen.

Det kan også innebære å sørge for at pasienten har støtte fra pårørende eller annet støtteapparat før og etter behandlingen.

Pasienten oppfordres også til å reflektere over sine mål og intensjoner for behandlingen.

Mulig innhold av integrasjonstimer:

I forbindelse med ketamininfusjoner er det anbefalt at pasienter får tilbud om samtaler med fokus på integrasjon. Det innebærer refleksjon rundt opplevelsen pasienten har under ketamininfusjonene, og hvordan disse kan forstås og integreres i terapien videre.

Det inkluderer også å diskutere eventuelle innsikter eller følelsesmessige reaksjoner som oppstår under behandlingen, samt utforske hvordan pasienten kan fortsette med å arbeide mot sine terapeutiske mål.

Sammen med behandlende helsepersonell kan pasienten identifisere strategier og ressurser for å opprettholde positive endringer og mestre eventuelle utfordringer som oppstår etter behandlingen.

3.5 Behandlingsrespons og psykometri

Behandlingsrespons vurderes ut ifra klinisk bilde, subjektiv opplevelse og evt. psykoterapeutens tilbakemeldinger før 6., 9. (3. vedlikeholdsinfusjon) og 12. infusjon.

For å vurdere pasientens subjektive opplevelse sendes ut digitale psykometriske tester (selvutfyllingsskjemaer). Det anbefales å bruke MADRS-S, PHQ-9 og GAD-7.

I oppstartsfasen sendes ut MADRS-S, PHQ-9 og GAD-7 før 1. og 6. behandling samt 2 uker etter 6. behandling.

I vedlikeholdsfasen sendes ut MADRS-S, PHQ-9 og GAD-7 én dag før og 2 uker etter hver infusjon.

Før 1., 9. og 12. infusjon sendes i tillegg ut AUDIT og DUDIT for å kartlegge bruk av alkohol og illegale rusmidler.

I utgangspunktet vurderes behandlingsrespons som oppnådd dersom pasienten viser 50 % reduksjon i depresjonssymptomer.

3.6 Interaksjoner og behovsmedikasjon

Behovsmedikasjoner

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

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

Alle medikamenter må forordnes av lege.

I sjeldne tilfeller kan langvarig bruk av ketamin føre til blærepatologi. Pasienter som klager over cystitt eller nyoppståtte vannlatingsproblemer (polyuri, hematuri) bør avvente med flere

behandlinger frem til symptomene har forsvunnet. Ved manglende bedring eller forverring av symptomene bør legen kontaktes.

Interaksjoner

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

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

Se også:

- <https://www.interaksjoner.no/results.html?PreparatNavn=ketamin%0D%0A>
- <https://www.legemiddelhandboka.no/L22.3.1.4/Ketamin>
- <https://www.felleskatalogen.no/medisin/ketalar-pfizer-560507#interaksjon>

3.7 Bivirkninger

Sikkerheten og toleransen av ketamin vurderes regelmessig ved å systematisk overvåke bivirkninger assosiert med ketaminbehandling.

Bivirkninger kartlegges umiddelbart etter infusjonen og på påfølgende dag med for eksempel en bivirkningsskala som omfatter de mest vanlige bivirkningene etter ketamininfusjon: Hodepine, angst, svimmelhet, kvalme, endret syn, osv. Se vedlegg 6.4 for en strukturert oversikt.

Endringer i blodtrykk dokumenteres ved å måle blodtrykk og puls før og etter hver infusjon.

Ved bivirkninger kan både dosen og behandlingsintervallet endres. Det kan også gis forebyggende medisin.

3.8 Utstyrliste

Se vedlegg 6.5 for en fullstendig utstyrliste.

4 Samtykke, innsamling av data og forskning

Pasienten som får ketaminbehandling må signere informert samtykke om behandling med et legemiddel utenfor godkjent indikasjon og at ketaminbehandling er en del av et forskningsprosjekt. Alle pasienter blir i tillegg forespurt om å bidra til forskning med å signere på samtykke for NORSMI generell biobank og register.

5 Opplæring

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

Klinikerne skal holde seg selv oppdatert til enhver tid. I tillegg anbefales at det organiseres regelmessige fagdager, der det settes av tid for å drøfte nye utviklinger eller artikler om ketaminbehandling.

6 Vedlegg

6.1 Inklusjons- og eksklusjonskriterier

Inklusjonskriterier

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

Eksklusjonskriterier

- Manglende samtykkekompetanse for å ta imot ketaminbehandling
- Underlagt tvungent psykisk helsevern
- Manglende samarbeidsevne, eller –vilje
- Primære psykoselidelser ICD-10 F2x
- Mani eller pågående maniske eller hypomane symptomer
- Nåværende skadelig bruk eller avhengighet av alkohol og/eller illegale stoffer, a- og b-preparater. Legemidler i bruk som tas som forskrevet vurderes individuelt. Karenstid fra rusmidler på 6 måneder før en eventuell vurdering av behandling
- Kvinner: Graviditet vurderes som en absolutt kontraindikasjon
- Kvinner: Amming vurderes som relativ kontraindikasjon. Studier har vist minimal overgang av ketamin og ketaminmetaboliter i morsmelk og de vurderer amming etter ketamininfusjon som trygt. Det anbefales likevel ikke å amme før det har gått 48 timer etter infusjonen. For ammende pasienter bør det lages en egen behandlingsplan.
- Alvorlig spiseforstyrrelse med en aktuell BMI <16
- Kardiovaskulære sykdommer:
 - Essensiell hypertensjon > 150 mmHg systolisk og/eller 95 mmHg diastolisk til tross for behandling. Dette gjelder ikke kortvarig hypertensjon pga angst eller stress
 - Hjerterinfarkt eller hjerneslag de siste 3 månedene
 - Ved hjerterinfarkt lenger bak i tid, kjent eller ustabil arytmi, hjertesvikt eller forlenget QTc-tid må pasienten klareres av kardiolog før oppstart av ketaminbehandling
 - Ved tidligere hjerneslag eller –blødning lenger bak i tid må pasienten klareres av nevrolog før oppstart av ketaminbehandling
 - Sentralt aneurisme
- Ubehandlet/uavklart hyper- eller hypotyreose
- Alvorlige nyre-, blære-, lever- eller lungesykdommer, med mindre at en individuell risiko-nytte vurdering er gjennomført av spesialist i Ketaminenheten i samråd med spesialist for den underliggende somatiske sykdommen
- Forhøyet voldsrisiko

- Overhengende eller akutt forhøyet selvmordsrisiko
- Ved mistanke om at pasientens depressive syndrom skyldes somatisk sykdom eller bivirkninger av medikamenter bør primærlidelsen utredes og behandles først
- Blir uavklarte tilstander avdekket i førundersøkelser vurderes individuelt om de er relevante og bør avklares før eventuell oppstart av ketaminbehandling
- Sjeldne eller uavklarte tilstander vurderes individuelt og i samråd med spesialist for den underliggende tilstanden

6.2 Mal for søknad om bruk av legemiddel utenfor godkjent indikasjon

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

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

MÅ FYLLES UT AV SØKER FOR DEN ENKELTE PASIENTEN

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

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

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

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

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

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

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

Alle behandlinger gis ved: **BEHANDLENDE INSTITUSJON**

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

(når, hvordan og konsekvens)

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

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

Det er planlagt å avslutte behandlingen etter 12 infusjoner.

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

MÅ FYLLES UT AV SØKER FOR DEN ENKELTE PASIENTEN

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

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

Kostnad for behandlingen: (legemiddelkostnad, vurdering av personellbelastning)

Under utredning:

- Nyemetoder.no
- Helsedirektoratet/Helfo

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

Er legemiddelet godkjent av Beslutningsforum eller Blåreseptordningen for andre indikasjoner:

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

Referanser:

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

Utgitt av Folkehelseinstituttet

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

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

ISBN 978-82-8406-315-7

Publikasjonstype Metodevurdering

Er pasienten bosatt (folkeregisterført) i _____ opptaksområde?

Ja /nei

Vedtak for ketaminbehandling**Søknaden**

Godkjennes av fagdirektør

Godkjennes ikke av fagdirektør

Datum:

Evtl. begrunnelse hvis ikke godkjent:

...

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

6.3 Nødvendige undersøkelser før oppstart

- EKG med resultat
- Somatisk undersøkelse med blodtrykk og puls
- Blodprøve:
 - Inflammasjon: CRP
 - Utvidet hematologi: Hb, leukocytter, trombocytter, erytrocytter, MCV
 - Kjemi: Elektrolytter
 - Nyre: Kreatinin, estimert GFR
 - Lever: ALAT, GGT, ALP
 - Vitaminer/diverse: Vit. B12, vit. D, folinsyre, ferritin, HbA1c, kolesterol, LDL/HDL
 - Hormoner: TSH, fT4
 - Alkohol: PEth
- Evtl. klarering/undersøkelser fra andre fagfelt
- Kartlegging av tidligere og nåværende somatiske sykdommer med allergier
- Kartlegging av stimulantia
- Legemidler i bruk

6.4 Screening av bivirkninger

Modified KSET

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

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

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

0= Aldri

1= Mildt

2= Moderat – forårsaket ubehag og/eller var forstyrrende

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

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

6.5 Utstyrliste

- Blodtrykks- og pulsmåler
- Oxygenmetningsmåler
- Infusjonspumpe
- Utstyr for å legge perifer venekateter
- Seng, liggestol eller loungestol
- Dyner (evt. tung dyne) og puter
- Øyemaske mot lys
- Musikkspiller med hodetelefoner, evt. med noise cancelling
- Arbeidsplass til behandler