Behandling af unipolar depression med Esketamin

Version 1.1

GODKENDT

Faglig godkendelse

21. februar 2025 (Depression DMPG)

Administrativ godkendelse

21. februar 2025 (Retningslinjesekretariatet)

REVISION

Planlagt: Planlagt: 10. november 2025

INDEKSERING

Depression, DMPG, Esketamin

Indholdsfortegnelse

Om denne kliniske retningslinje 2
1. Anbefalinger (Quick guide) 3
2. Introduktion 8
3. Grundlag 11
4. Referencer 13
5. Metode 16
6. Monitorering 25
7. Bilag 26

Om denne kliniske retningslinje

Regionernes sundhedsdirektører og psykiatridirektører har besluttet, at der skal arbejdes systematisk med at udvikle kvaliteten på psykiatriområdet, og at arbejdet med fordel kan organiseres og gennemføres med inspiration fra kræftområdet (Danske Multidisciplinære Cancer Grupper - DMCG´erne). I forlængelse heraf har direktørkredsen besluttet, at der skal udvikles nye evidensbaserede retningslinjer inden for psykiatriområdet med bistand fra Retningslinjesekretariatet i Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut og med anvendelse af den model, der anvendes der. Denne kliniske retningslinje er udarbejdet i et samarbejde mellem Danske Multidisciplinære Psykiatri Grupper (DMPG) og Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK).

Det faglige indhold er udformet og godkendt af den for sygdommen relevante DMPG. Sekretariatet for Kliniske Retningslinjer har foretaget en administrativ godkendelse af indholdet.

Retningslinjen er målrettet klinisk arbejdende sundhedsprofessionelle i det danske sundhedsvæsen og indeholder systematisk udarbejdede udsagn, der kan bruges som beslutningsstøtte af fagpersoner og patienter, når de skal træffe beslutning om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse i specifikke kliniske situationer.

De kliniske retningslinjer på psykiatriområdet har karakter af faglig rådgivning. Retningslinjerne er ikke juridisk bindende, og det vil altid være det faglige skøn i den konkrete kliniske situation, der er afgørende for beslutningen om passende og korrekt sundhedsfaglig ydelse. Der er ingen garanti for et succesfuldt behandlingsresultat, selvom sundhedspersoner følger anbefalingerne. I visse tilfælde kan en behandlingsmetode med lavere evidensstyrke være at foretrække, fordi den passer bedre til patientens situation.

Retningslinjen indeholder, ud over de centrale anbefalinger (kapitel 1 – quick guide), en beskrivelse af grundlaget for anbefalingerne – herunder den tilgrundliggende evidens (kapitel 3), referencer (kapitel 4) og anvendte metoder (kapitel 5).

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens (typisk systematiske reviews og randomiserede studier) og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens (ekspertkonsensus). Yderligere information om styrke- og evidensvurderingen, der er udarbejdet efter ”Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations”.

Generelle oplysninger om bl.a. patientpopulationen (kapitel 2) og retningslinjens tilblivelse (kapitel 5) er også beskrevet i retningslinjen. Se indholdsfortegnelsen for sidehenvisning til de ønskede kapitler.

Retningslinjeskabelonen er udarbejdet på baggrund af internationale kvalitetskrav til udvikling af kliniske retningslinjer som beskrevet af både AGREE II, GRADE og RIGHT.

1. Anbefalinger (Quick guide)

Behandling af behandlingsrefraktær unipolar depression og indlagte patienter med unipolar depression med akut selvmordsrisiko

1. **Esketamin kombineret med oral antidepressiv behandling (OAD) anbefales ikke til anvendelse overfor behandlingsresistent depression. Dette pga. begrænset evidens, bivirkningshyppigheden og misbrugspotentialet. Esketamin kan dog anvendes sammen med OAD i ganske særlige tilfælde af moderat til svær depressiv episode i forbindelse med unipolar depression, der opfylder flg.: (D [1])**

    1. Ingen nuværende eller tidligere psykotiske symptomer
    2. Opfylder ikke kriterierne for skadeligt brug eller afhængighedssyndrom jf. ICD-10 (hvis patienten tidligere har gjort dette, skal der udvises særlig forsigtighed)
    3. Behandling ved regionsfunktion for affektive lidelser
    4. Ingen somatiske kontraindikationer (ingen aneurismer, tidligere hjerneblødninger, myokardieinfarkt, anden kardiovaskulær hændelse indenfor 6 uger eller svært nedsat leverfunktion (svarende til Child-Pugh C)
    5. Maudsley Staging Method værdi ≥ 9 (vedr. denne værdi se senere)
    6. Og følgende behandlinger har været forsøgt uden effekt (eller er udelukket fx pga. kontraindikationer, uacceptable bivirkninger eller fordi patienten ikke ønsker dette):
        A. Kognitiv terapi eller anden relevant form for psykoterapi
        B. Augmentering med litium eller antipsykotika
        C. ECT (elektrokonvulsiv behandling)
        D. Isocarboxazid

Dertil bør behandling med esketamin ophøre, hvis der ikke observeres respons (defineret ved 50% reduktion af HAMD-17) eller remission efter 4 ugers behandling med esketamin (D*1)

Behandling ved behandlingsresistent depression skal foregå efter ansøgning til den Regionale Task Force for Rationel Medicinanvendelse. I øvrigt henvises til Medicinrådets anbefaling af 26/8 2020 (1)

[1] Anbefalingen bygger på klinisk kontrollerede studier af evidensgradering A. Men af de nævnte forhold, der uddybes i det følgende nedgraderes evidensniveauet

2. **Esketamin kombineret med oral antidepressiv behandling som korttidsbehandling (<4 uger) til voksne indlagt i psykiatrisk afdeling med unipolar depression, som har en akut øget selvmordsrisiko, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer, kan i særlige tilfælde anbefales, hvis patienten ikke tåler, ikke har gavn af eller ikke ønsker ECT efter grundig information om fordele og ulemper ved ECT (D*1). Ved effekt kan behandling ud over 4 uger kun ske i ganske særlige tilfælde og efter konferering med regionsfunktion for affektive lidelser (D*1)**

   I øvrigt henvises til medicinerrådets anbefaling af 20/1 2023 (2)

3. **Der henvises til Promedicin.dk vedrørende dosering af Esketamin, både initiering af behandling og ved justering af behandling (D)**

4. **Der tilrådes forsigtighed og langsommere dosisøgning hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, hypertension, kardiovaskulære lidelser eller lungelidelser (særligt KOL, ukontrolleret astma og søvnapnø med BMI over 35) (C)**

5. **Det anbefales, at behandlingen gentages maksimalt 2 gange om ugen, da erfaring fra behandling med ketamin tyder på udvikling af tolerans ved længerevarende og hyppigere behandling. Det anbefales, at dosis løbende vurderes og nedjusteres til lavest mulige niveau. Behandlingen bør som udgangspunkt stoppes efter 4 uger. Såfremt behandlingen fortsættes efter 4 uger, bør der som udgangspunkt kun administreres behandling én gang om ugen eller én gang hver anden uge (C)**

6. **Undersøgelser har ikke entydigt vist problemer i form af seponeringssymptomer, men ved seponering af Esketamin bør der alligevel være opmærksomhed på muligheden for sådanne (D)**

Administration

7. **Initiering af behandlingen bør foregå på afdeling med udstyr og kompetencer til håndtering af somatiske komplikationer, særligt kardiovaskulære hændelser. Da øget selvmordsrisiko efter start af behandlingen ikke kan udelukkes, skal det overvejes, om patienten bør være indlagt ved behandlingsstart (D)**

8. **Administration af både indledende og efterfølgende doser bør ske under overvågning og efter instruktion fra sundhedsperson. Fødeindtag bør undgås 2 timer før og 30 minutter efter administration. Puls og blodtryk bør monitoreres før administration samt 40 minutter efter administration og (ved signifikant stigning) indtil normalisering. Behandlingen bør foregå i rolige omgivelser, da perceptionsforstyrrelser induceret af behandlingen kan være ubehagelige, og der bør**

være mulighed for at behandle patienten med angst-dæmpende midler (som udgangspunkt benzodiazepiner) ved behov (D)

Se i øvrigt bilag 4.

Monitorering

9. Behandling med Esketamin bør i alle tilfælde forestås af en speciallæge i psykiatri (D)

10. Under behandlingen bør patienterne monitoreres løbende for effekt (gerne ved brug af HAM-D, MADRS eller lignende rating-skala), bivirkninger (dissociation, hallucinationer, derealisation og depersonalisation, kardiovaskulære symptomer samt agitation og angst) og udvikling af misbrug (D)

11. Det er vigtigt at der ved brugen af Esketamin sker systematisk opsamling af data vedr. virkninger og bivirkninger.

Praktiske anvisninger om bruges af Esketamin næsespray fremgår af bilag 4.

English summary

Treatment

1. Esketamine combined with oral antidepressant treatment is not recommended for the treatment of treatment-resistant depression due to limited evidence, frequency of side effects, and abuse potential, except in very specific cases of moderate to severe depressive episodes in the context of unipolar depression that meet the following criteria: (D[2])

1. No current or previous psychotic symptoms
2. Does not meet the criteria for harmful use or dependence syndrome according to ICD-10. If the patient has previously met these criteria, special caution should be exercised
3. Treatment under regional function for affective disorders
4. No somatic contraindications (no aneurysms, previous cerebral hemorrhages, myocardial infarction, other cardiovascular events within the past 6 weeks, or severely impaired liver function,

[2] The recommendation is based on clinical controlled studies of evidence grade A. However, the level of evidence is dowgraded which are elobarated in the methods section.

equivalent to Child-Pugh C)

5. Maudsley Staging Method value ≥ 9 (see later for details on this value).
6. The following treatments have been tried without success (or are excluded due to for example contraindications):
    A. Cognitive therapy or other relevant forms of psychotherapy
    B. Augmentation with lithium or antipsychotics
    C. Electroconvulsive therapy (ECT)
    D. Isocarboxazide

In addition, treatment with esketamine should be discontinued if there is no observed response, defined as a 50% reduction in HAMD-17 or remission, after 4 weeks of esketamine treatment (D*1)

Treatment should be sought through an application to the Regional Task Force for Rational Use of Medicines. For further guidance, refer to the recommendations of the Medicines Council.

2. **Esketamine combined with oral antidepressant treatment as short-term treatment (<4 weeks) for adults admitted to a psychiatric ward with unipolar depression and an acute increase in suicidal risk, with the aim of rapidly reducing depressive symptoms, can be recommended in special cases if the patient cannot tolerate, benefit from, or does not want ECT after thorough information about the advantages and disadvantages of ECT. If effective, treatment beyond 4 weeks can only occur in exceptional cases and after consultation with the regional function for affective disorders (D*1)**

3. **Reference is made to Pro.medicin.dk for esketamine dosing, both for the initiation of treatment and for dose adjustments (D)**

4. **Caution and slower dose escalation are recommended in patients with moderate hepatic impairment, hypertension, cardiovascular disorders, or lung disorders (particularly COPD, uncontrolled asthma, and sleep apnea with BMI over 35) (C)**

5. **Treatment should be administered a maximum of 2 times per week, as experience from ketamine treatment suggests the development of tolerance with prolonged and more frequent treatment. It is recommended to continuously assess and reduce the dose to the lowest possible level. As a general guideline, treatment should be stopped after 4 weeks. If treatment continues beyond 4 weeks, treatment should generally be administered once a week or once every other week (C)**

6. **When discontinuing esketamine, attention should be paid to potential withdrawal**

symptoms (D)

Administration

7. **Initiation of treatment should take place in a department equipped with the necessary skills and equipment to manage somatic complications, especially cardiovascular events. As increased suicide risk after treatment initiation cannot be ruled out, it should be considered whether the patient should be hospitalized at the beginning of the treatment (D)**

8. **Both the initial and subsequent doses should be administered under supervision and according to instructions from a healthcare professional. Food intake should be avoided 2 hours before and 30 minutes after administration. Pulse and blood pressure should be monitored before administration, 40 minutes after administration, and (in the case of a significant increase) until normalization. Treatment should take place in calm surroundings, as treatment-induced perceptual disturbances can be frightening, and there should be the option to administer anti-anxiety medication (primarily benzodiazepines) if needed (D)**

See appendix 4

Monitoring

9. **Treatment with esketamine should in all cases be overseen by a specialist in psychiatry (D)**

10. **During treatment, patients should be continuously monitored for efficacy (preferably using HAM-D, MADRS, or similar rating scales), side effects (dissociation, hallucinations, derealization, depersonalization, cardiovascular symptoms, agitation, and anxiety), and the development of abuse (D)**

11. **Systematic data concerning effects and adverse effects should be collected.**

Practical instructions on the use of esketamine nasal spray can be found in Appendix 4.

2. Introduktion

Moderat til svær depressiv episode i forbindelse med unipolar depression er iflg. Sundhedsstyrelsen blandt de mest belastende sygdomme i Danmark, hvad angår sygdomsbyrde og økonomiske konsekvenser for samfundet (3). I Danmark anslås prævalensen af moderat til svær depression blandt voksne at være ca. 3 %, svarende til ca. 111.000 voksne individer (4). Det skønnes, at kun 65% af disse, svarende til ca. 72.400 voksne individer, bliver diagnosticeret og kan komme i behandling. Ca. 14%, svarende til ca. 10.100 voksne individer, har ikke en tilfredsstillende effekt af behandlingen (5) og er mulige kandidater til behandling med intranasal esketamin jf. indikationen. Det vurderes, at ca. 6000 patienter med MDD årligt henvises til ambulant behandling, og at der af disse er ca. 1000 patienter, som har svært behandlelig depression, hvor gængse behandlingsmuligheder er afprøvet uden tilfredsstillende effekt.

Ligesom der ikke er enighed om præcis, hvad man skal forstå ved behandlingsrefraktær depression, er der heller ikke enighed om nomenklaturen. Nogle forskere og klinikere foretrækker således betegnelsen vanskelig behandlelig depression frem for behandlingsrefraktær eller behandlingsresistent. Arbejdsgruppen har ikke ønsket at gå ind i denne diskussion og begreberne bruges i denne retningslinje i overensstemmelse med Medicinrådets brug. En af barriererne for forståelsen af behandlingsresistent depression er således den manglende konsensus omkring definition og diagnosticering. Se fx Sforzini et al. 2022 for diskussion af dette (6). Den internationalt hyppigt anvendte definition favner meget bredt, idet den omfatter patienter med depressioner, som ikke har responderet på to forskellige typer antidepressiva, givet i tilstrækkelig dosis og i tilstrækkelig lang tid (≥ 4 uger) eller som har haft depression i to eller flere år (samme episode) uanset hvilken behandling der er givet. Risikoen ved at anvende disse kriterier er, at patienter diagnosticeres som havende behandlingsrefraktær depression tidligt, dvs. før de er blevet tilbudt andre tilgængelige præparater eller behandlinger inkl. ikke-medicinske alternativer som fx psykoterapi. En anden metode til at definere behandlingsresistent depression, som vinder indpas internationalt, er via Maudsley Staging Method (MSM) (7). MSM er udviklet med henblik på at definere behandlingsresistens ved unipolar depression. Den maksimale score for MSM er 15, og sværhedsgraden af en behandlingsresistens kan kategoriseres i let: 3-6, moderat: 7-10 og svær 11-15. Se bilag 1.

I Medicinrådet diskuterede man en mere hensigtsmæssig definition af behandlingsrefraktær depression. Det blev vedtaget, at området omkring en MSM-score på 9 bedst ville svare til det man i dansk, klinisk regionsfunktion ville forstå ved behandlingsrefraktær. Medicinalfirmaet bag ansøgningen til Medicinrådet blev således bedt om at levere data, der kunne belyse effekten af esketamin til patienter med denne score. Imidlertid var antallet af sådanne patienter så lavt, at man ikke kunne konkludere på baggrund af tallene.

Esketamin, eller s-ketamin, er ét af to spejlmolekyler af ketamin (s- og r-ketamin), hvor s-ketamin i nogen studier har vist sig mere potent end r-formen (8). Esketamin udøver sin effekt i hjernen bl.a. via N-methyl-D-aspartat (NMDA)-receptoren, der er et modtagermolekyle for glutamat. Glutamat frigives normalvis som et signalmolekyle i kontaktfladen mellem nerveceller i hjernen og er essentiel for kommunikationen mellem disse

og interagerer med serotonerge receptorsystem. Esketamin leder til en forbigående forøgelse i frigivelsen af glutamat, som trinvist fører til en forøgelse i neurotrofisk signalering, der er essentiel for nervecellernes funktion og overlevelse. Dette antages at bidrage til at genoprette funktionen i hjerneområder involveret i reguleringen af affektiv og emotionel adfærd (9–11).

Esketamin har, ligesom ketamin, dissociative effekter, der typisk efterlader brugeren med en følelse af at forlade kroppen. Andre psykotomimetiske effekter er også beskrevet. Misbrugspotentialet ved ketamin er vel-beskrevet og stoffet bruges hyppigt rekreationelt, på trods af negative effekter på bl.a. kognitive færdigheder (12). Evidensen vedrørende esketamins misbrugspotentiale er begrænset, men studier af myndighedsindberetninger og internet-fora har rejst mistanke om, at esketamin også har misbrugspotentiale (13).

Til behandlingen af svært behandlelig depression hos voksne er esketamin udviklet som en nasal formulering. Studier tyder på, at den intranasale administrationsvej er forbundet med en hurtig indsættende effekt, hvor det kan tage flere uger at opnå en ønsket effekt med de traditionelt anvendte orale antidepressiva (OAD).

Medicinrådet har vurderet to forskellige indikationer for intranasal esketamin i to rapporter efter ansøgning fra medicinalfirmaet. Konklusionerne var:

1) Medicinrådet anbefaler ikke esketamin i kombination med lægemidler af typen SSRI eller SNRI til voksne patienter med behandlingsresistent depression (dateret 23. februar 2022) (1).
2) Medicinrådet anbefaler esketamin som akut korttidsbehandling kombineret med oral antidepressiv behandling med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer. Anbefalingen gælder voksne patienter med depression, som er indlagt med akut øget selvmordsrisiko og som ikke tåler, ikke har gavn af eller ikke ønsker ECT efter grundig information om fordele og ulemper ved ECT. Patienten anbefales at forblive indlagt i størstedelen af behandlingstiden med esketamin (dateret den 20. januar 2023) (2).

Formål

Det overordnede formål med retningslinjen er at understøtte en evidensbaseret behandlingsindsats mod vanskeligt behandlelig depression, som udgør et væsentligt problem i Danmark. Brug af esketamin kan muligvis afhjælpe dette. Det er relevant med en klinisk retningslinje på netop dette område, idet esketamin repræsenterer et nyt behandlingsparadigme som dog er forbundet med usikkerhedsmomenter og sikkerhedsforanstaltninger i forbindelse med behandlingen. For at imødekomme disse er det væsentligt at få beskrevet en samlet, ensartet procedure.

Denne retningslinje omhandler således ikke intravenøs ketamin eller andre behandlinger der kunne tages i anvendelse overfor den omtalte patientgruppe.

Patientgruppe

Denne retningslinje dækker to patientpopulationer, hvor patienterne er mellem 18 og 65 år gamle:

1) Patienter med unipolar behandlingsrefraktær depression. Behandlingsrefraktær depression er her defineret som MSM score ≥ 9 svarende til et moderat behandingsresistens.
2) Indlagte patienter med unipolar depression med akut øget selvmordsrisiko.

Der er flere eksklusionskriterier i studierne, som denne retningslinje bygger på, og som bør bemærkes, da de har konsekvens for i hvor høj grad evidensen kan generaliseres til en klinisk patientgruppe. I undersøgelserne ekskluderes patienter med samtidigt forekommende bipolar eller relateret sygdom, "antisocial personality disorder", OCD, emotionel ustabil personlighedsstruktur af borderline type, autisme, demens eller dårlig begavelse, psykotiske symptomer og alkohol eller stofmisbrug inden for seneste 6 måneder. Hertil kommer somatiske kontraindikationer for anvendelse af esketamin, som fx kardiovaskulær sygdom og ukontrolleret forhøjet blodtryk.

Målgruppe for brug af retningslinjen

Denne retningslinje skal primært understøtte det kliniske arbejde og udviklingen af den kliniske kvalitet, hvorfor den primære målgruppe er speciallæger i psykiatri i det danske sundhedsvæsen ansat i regionsfunktioner for affektive lidelser eller på psykiatriske sengeafsnit.

3. Grundlag

Behandling af behandlingsrefraktær unipolar depression og indlagte patienter med unipolar depression med akut selvmordsrisiko

1. **Esketamin kombineret med oral antidepressiv behandling bør ikke anvendes ved behandlingsresistent depression undtagen i ganske særlige tilfælde af moderat til svær depressiv episode i forbindelse med unipolar depression (D*1)**

2. **Esketamin kombineret med oral antidepressiv behandling kan i ganske særlige tilfælde anvendes som korttidsbehandling til voksne indlagte patienter med unipolar depression, som har en akut øget selvmordsrisiko, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer, hvis patienten ikke tåler, ikke har gavn af eller ikke ønsker ECT efter grundig information om fordele og ulemper ved ECT (D*1)**

   Vedr. anbefalingerne om dosering, administration og monitorering henvises til "Quick guiden"

Litteratur og evidensgennemgang

Der er gennemgået 9 artikler kategoriseret som primærlitteratur, dvs. randomiserede kliniske forsøg af esketamin overfor placebo i de to ovennævnte patientpopulationer. Desuden er gennemgået et antal artikler, som er baggrundslitteratur, dvs. omhandlende aspekter af esketamin, men ikke i form af placebokontrollerede studier.

Ad anbefaling 1: Litteraturen bag denne anbefaling er TRANSFORM-1, 2 og 3 (16-18) samt SUSTAIN-1 (19, 20) studierne. De er alle vurderet til at have evidensniveau [1b].

Ad anbefaling 2: Litteraturen bag denne anbefaling er ASPIRE-I (21), ASPIRE-II (22) og ESKETINSUI2001 (23) studierne. De er alle vurderet til at have evidensniveau [1b].

De nævnte studier er beskrevet nøjere i nedenstående afsnit om Metode.

Patientværdier og – præferencer

DepressionsForeningen finder, at den nærværende retningslinje er evidensbaseret, dækkende og på den baggrund korrekt vejledende for patienten.

Dog bør det overvejes - hvis/når der kommer ny forskning og nye resultater fra udbredt anvendelse, som viser positive effekter - om målgruppen på sigt kan udvides, det være sig enten gennem en opblødning af kriterierne

eller ved at inkludere en aldersgruppe udover 65 år såfremt øvrige udelukkelseskriterier er opfyldt.

DepressionsForeningen finder det afgørende at retningslinjen bidrager til at sikre en ensartet behandling på nationalt plan, både i forhold til geografisk og social ulighed. Det vil være et stærkt ønske, at der er en klar sammenhæng mellem vigtige anbefalinger i retningslinjen og dansk depressionsdatabases aktuelle og fremtidige kvalitetsmonitorering.

Rationale for anbefalingen

Effekten af esketamin til disse to populationer er relativ svag. Baggrunden for anbefaling 1 er, at i de studier, hvor man har undersøgt esketamin, har man defineret "behandlingsresistent" på en måde, som ikke er overensstemmende med den gruppe af patienter, der oftest vil vurderes at have vanskelig behandlelig depression i regionsfunktioner for affektiv lidelse. Medicinrådet bad derfor medicinalfirmaet om at levere data på en patientgruppe sv.t. MSM > 9, idet man i fagudvalget diskuterede sig frem til, at denne værdi bedre ville svare til behandlingsresistens i en dansk klinisk kontekst. Antallet af patienter, der havde denne score, var imidlertid så lavt, at det ikke tillod nogen konklusion. Vedr. anbefaling 2, er effekten også relativt svag, men bivirkningerne og usikkerhedsmomenterne vurderes her acceptable, fordi patienterne er indlagte. Dog er ECT formentligt den mest effektive behandling ved unipolar depression med truende selvmordsfare og det skal bemærkes, at der ikke er fundet evidens for effekten af esketamin på selvmordstanker eller -planer, men udelukkede på depressive symptomer. Der er ikke lavet studier, hvor esketamin er sammenlignet med ECT, men en metaanalyse af studier af ECT versus ketamin viser overlegenhed af ECT (14). Et ikke-blindet studie udgivet efter den nævnte meta-analyse viste dog, at ketamin ikke var inferiør til ECT og i mindre grad påvirkede deltagernes korttidshukommelse end ECT (15).

De overvejelser, der ligger til grund for anbefalingens ordlyd, er således dels vurderingen af selve metoden i de nævnte studier. Men derudover har det, at studierne har en høj grad af "indirectness", haft betydning. Dvs. at de patientpopulationer, som indgår, kun er mildt behandlingsrefraktære og de gængse og velgennemprøvede behandlingsmuligheder slet ikke er udtømte. Effekten af esketamin er i studierne svag, og risikoen for langtidsbivirkninger og for misbrug er ikke tilstrækkeligt belyst. Desuden viser et studie, der sammenligner hændelser rapporteret på ClinicalTrials.gov med dem rapporteret i artiklerne, at mange bivirkninger ikke er blevet beskrevet i studierne (24).

Bemærkninger og overvejelser

Ingen særlige bemærkninger herudover.

4. Referencer

1. Medicinrådet 1. https://medicinraadet.dk/arkiv/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/esketamin-spravato-moderat-til-svaer-depression-mdd-hos-voksne-med-manglende-respons

2. Medicinrådet 2. https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/esketamin-spravato-moderat-til-svaer-depression-mdd-hos-voksne-med-akut-oget-selvmordsrisiko

3. Sundhedsstyrelsen: Sygdomsbyrden. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2023/Sygdomsbyrden-2023/Sygdomme-Sygdomsbyrden-2023.ashx.

4. Ellervik, C., Kvetny, J., Christensen, K. S., Vestergaard, M. & Bech, P. Prevalence of depression, quality of life and antidepressant treatment in the Danish General Suburban Population Study. *Nord J Psychiatry* 68, 507–12 (2014).

5. Gronemann, F. H., Jorgensen, M. B., Nordentoft, M., Andersen, P. K. & Osler, M. Incidence of, Risk Factors for, and Changes Over Time in Treatment-Resistant Depression in Denmark: A Register-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry* 79, (2018).

6. Sforzini, L. *et al.* A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Mol Psychiatry* 27, 1286–1299 (2022).

7. Fekadu, A., Donocik, J. G. & Cleare, A. J. Standardisation framework for the Maudsley staging method for treatment resistance in depression. *BMC Psychiatry* 18, 100 (2018).

8. Correia-Melo, F. S. *et al.* Comparative study of esketamine and racemic ketamine in treatment-resistant depression: Protocol for a non-inferiority clinical trial. *Medicine (Baltimore)* 97, e12414 (2018).

9. Duman, R. S. & Voleti, B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci* 35, 47–56 (2012).

10. Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G. & Krystal, J. H. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med* 22, 238–49 (2016).

11. Dale, E., Bang-Andersen, B. & Sánchez, C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol* 95, 81–97 (2015).

12. Morgan, C. J. A. & Curran, H. V. Ketamine use: a review. *Addiction* 107, 27–38 (2012).

13. Baudot, J. *et al.* Safety concerns on the abuse potential of esketamine: Multidimensional analysis of a new anti-depressive drug on the market. *Fundam Clin Pharmacol* 36, 572–581 (2022).

14. Rhee, T. G. *et al.* Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 79, 1162–1172 (2022).

15. Anand, A. *et al.* Ketamine versus ECT for Nonpsychotic Treatment-Resistant Major Depression. *N Engl J Med* 388, 2315–2325 (2023).

16. Fedgchin, M. *et al.* Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined with a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *International Journal of Neuropsychopharmacology* 22, 616–630 (2019).

17. Popova, V. *et al.* Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 176, 428–438 (2019).

18. Ochs-Ross, R. *et al.* Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry* 28, 121–141 (2020).

19. Daly, E. J. *et al.* Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry* 76, 893–903 (2019).

20. Wajs, E. *et al.* Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry* 81, (2020).

21. Fu, D. J. *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry* 81, (2020).

22. Ionescu, D. F. *et al.* Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol* 24, 22–31 (2021).

23. Canuso, C. M. *et al.* Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry* 175, 620–630 (2018).

24. Laportalière, T. T. de, Jullien, A., Yrondi, A., Cestac, P. & Montastruc, F. Reporting of harms in clinical trials of esketamine in depression: a systematic review. *Psychol Med* 1–11 (2023) doi:10.1017/s0033291723001058.

25. Turner, E. H. Esketamine for treatment-resistant depression: seven concerns about efficacy and FDA approval. *Lancet Psychiatry* 6, 977–979 (2019).

26. Takahashi, N. *et al.* Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry* 21, 526 (2021).

27. Lachin, J. M. Fallacies of last observation carried forward analyses. *Clin Trials* 13, 161–8 (2016).

28. Turkoz, I. *et al.* Clinically meaningful changes on depressive symptom measures and patient-reported outcomes in patients with treatment-resistant depression. *Acta Psychiatr Scand* 143, 253–263 (2021).

29. Jones, R. R. *et al.* Efficacy and safety of esketamine nasal spray by sex in patients with treatment-resistant depression: findings from short-term randomized, controlled trials. *Arch Womens Ment Health* 25, 313–326 (2022).

30. Williamson, D. *et al.* Adverse Events and Measurement of Dissociation After the First Dose of Esketamine in Patients With TRD. *Int J Neuropsychopharmacol* 26, 198–206 (2023).

31. Ochs-Ross, R. *et al.* Comparison of Long-Term Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Younger Versus Older Patients With Treatment-Resistant Depression: Post-Hoc Analysis of SUSTAIN-2, a Long-Term Open-Label Phase 3 Safety and Efficacy Study. *Am J Geriatr Psychiatry* 30, 541–556 (2022).

32. Turkoz, I. *et al.* Predictors of response and remission in patients with treatment-resistant depression: A post hoc pooled analysis of two acute trials of esketamine nasal spray. *Psychiatry Res* 323, 115165 (2023).

5. Metode

Litteratursøgning

Søgeprotokollen til litteratursøgningen er vist i bilag 2. Der er søgt i Pubmed, Embase og Psycinfo. Første søgning er udført den 14. marts 2023 og resulterede i et samlet antal hits på 191, heraf 26 dubletter. I alt 9 artikler var randomiserede studier og blev gennemgået. 11 artikler var relevant baggrundslitteratur og er også medtaget. Ved baggrundslitteratur forstås artikler, der omhandlende aspekter af esketamin, som arbejdsgrupperne har fundet relevante, men ikke i form af randomiserede kliniske forsøg overfor placebo. Det drejede sig typisk om yderligere analyser af data fra de oprindelige studier. Desuden blev artikler der omhandlede ketamin-infusion fjernet ligesom artikler ang. specielle populationer, som fx kvinder med depression i forbindelse med aborter og lignende blev det.

Søgningen blev gentaget den 1. juni 2023 og resulterede i yderligere 21 hits, hvoraf yderligere 5 artikler blev kategoriseret som relevant baggrundslitteratur. Der fandtes imidlertid ikke yderligere primærlitteratur i form af randomiserede studier. Litteraturen blev fordelt mellem undergrupper hver bestående af to personer fra arbejdsgruppen, som indbyrdes har diskuteret uenigheder. Resultatet heraf er ydermere gennemgået af formanden for arbejdsgruppen og tvivlsspørgsmål er drøftet med de enkelte undergrupper.

Litteraturgennemgang

Litteraturen er gennemgået af de respektive undergrupper af arbejdsgruppen.

Desuden er størstedelen af primærlitteraturen gennemgået af Medicinrådet, men desuden af arbejdsgruppen.

1) **Vedr. patientpopulation 1. dvs. patienter med unipolar behandlingsrefraktær depression, behandlet med esketamin i kombination med antidepressiv medicin (SSRI eller SNRI)** består primærlitteraturen bl.a. af flg. studier: TRANSFORM-1, 2 og 3 (16-18) samt SUSTAIN-1 (19, 20).

TRANSFORM-studierne var alle multicenter dobbeltblindede, parallelgrupperede, randomiserede fase-3 studier. Studierne havde til formål at evaluere effekt, sikkerhed og tolerabilitet af intranasal esketamin plus et antidepressivt præparat (SSRI eller SNRI), som den enkelte patient ikke havde prøvet før, forkortet OAD. Dette blev sammenlignet med behandling med intranasal placebo plus nyt OAD hos patienter med behandlingsresistent depression. Dette blev defineret som manglende effekt af 2 eller flere typer antidepressiva givet i sufficient tid og sufficient dosis. I TRANSFORM-1 blev der givet én af to faste doser af esketamin to gange ugentligt, mens der i TRANSFORM-2 blev givet fleksible doser (56 mg eller 84 mg). I begge studier var patienterne 18-64 år. I TRANSFORM- 3 blev der givet én af tre fleksible doser (28 mg, 56 mg, eller 84 mg), og patienterne var 64 år eller ældre. I alle tre studier blev resultaterne opgjort efter en 4 ugers induktionsfase, og det primære endepunkt var ændring i Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) totalscore, målt fra baseline i induktionsfasen til uge 4 (dag 28) eller sidste måling i induktionsfasen.

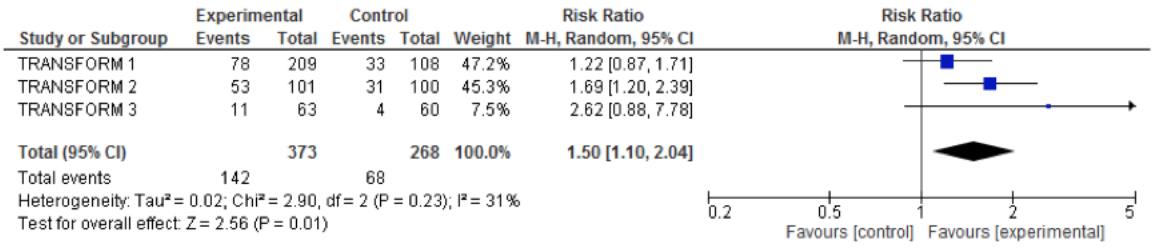
SUSTAIN-1 var et internationalt multicenter, dobbeltblindet, randomiseret relaps fase-3 studie. Studiet

sammenlignede effekten, sikkerheden og tolerancen af fortsat intranasal esketaminbehandling (fleksibel dosering) + OAD i forhold til ophør af intranasal esketaminbehandling (idet patienten overgik til intranasal placebo + OAD) hos patienter, der har opretholdt respons eller remission med intranasal esketaminbehandling gennem induktionsfasen (4 uger) og optimeringsfasen (12 uger). Efter induktions- og optimeringsfasen blev patienterne, der havde opnået respons eller remission, randomiseret til i vedligeholdelsesfasen at fortsætte med esketamin + OAD eller placebo + OAD. Varigheden af denne fase var individuel (median mellem 10 og 19 uger) og afhang af, hvornår patienten indtrådte i studiet, og hvornår et relaps opstod. Fasen forløb, indtil et tilstrækkeligt antal patienter havde oplevet relaps baseret på statistiske styrkeberegninger. Det primære endepunkt for SUSTAIN-1 var tid til relaps for patienter i stabil remission efter behandling med esketamin i tidligere faser.

Resultaterne af TRANSFORM-1-3 studierne: TRANSFORM-1 studiet (16) viste ingen signifikant forskel i antidepressiv effekt når patienter i esketamin-gruppen blev sammenlignet med placebogruppen. Den præ-definerede statistiske analyseplan betød, at effekter for sekundære outcomes ikke kunne undersøges for signifikans efter det primære outcome viste non-signifikans. Forfatterne rapporterer, at der ikke blev fundet tegn på abstinenssymptomer i de to-ugers opfølgning efter seponering. Antallet af patienter, der trak sig ud af studiet, var tre gange højere i gruppen der fik høj-dosis esketamin (84 mg) end i grupperne, der fik placebo eller lav-dosis esketamin. Studiets resultater kan naturligt kun generaliseres til den population der er undersøgt. Grundet definition af behandlingsrefraktær depression i studierne er det derfor vanskeligt at generalisere resultaterne til en klinisk kontekst (regionsfunktion i sygehuspsykiatrien). Patienter vil her, hvis de kun er forsøgt behandlet med mere end 2 forskellige præparater, oftest blive tilbudt anden behandling (fx augmentation) før esketamin vælges. Dertil blev patienter med bipolar affektiv sindslidelse eller visse typer komorbiditet (misbrug, OCD, "intellektuel disability", autisme og personlighedsforstyrrelser samt patienter med psykotiske symptomer) blev ikke inkluderet i studiet. Deltagere i esketamin-gruppen oplevede ofte tydelige psykiatriske bivirkninger, hvilket kan betyde at blindingen derfor ikke er intakt. Dette blev ikke målt.

Vedr. TRANSFORM-2 (17): Man fandt en gennemsnitlig reduktion i MADRS-score i interventionsgruppen på 4 point sammenlignet med placebogruppen (p=0,02), men de samme indvendinger som nævnt ovenfor er også gældende her som i TRANSFORM-3 (18), hvor man ikke fandt en klinisk betydningsfuld forskel i MADRS score.

For en detaljeret gennemgang af studierne henvises til Medicinrådet (1, 2), som udførte nedenstående metaanalyse, idet man valgte at anvende en random effects-model. Baggrunden for dette er, at betingelserne for at anvende en fixed effects-model (homogenitet mellem studier og studiepopulationer) ikke er opfyldt, da studierne ikke repræsenterer samme aldersgrupper, og der var dosisforskelle af esketamin mellem studierne.



Konklusionen er, at der er en beskeden merværdi mht. remission ved behandling med esketamin, men pga. af de metodologiske problemer samt fordi populationen næppe vil kunne betegnes som behandlingsrefraktær jf ovenstående, er denne af klinisk usikker relevans. Tilsvarende gælder for respons. Se bilag 3 for evidenstabeller.

Vedr. SUSTAIN-1 studiet (19) blev i alt 297 forsøgsdeltagere randomiseret til at fortsætte eller ophøre med behandling med esketamin plus OAD efter at have opnået enten stabilt respons eller remission i forudgående studie. Ud af 176 forsøgsdeltagere i stabil remission blev 90 randomiseret til at fortsætte med esketamin og 86 til ophør med behandling. I alt forlod hhv. 8 og 9 forsøgsdeltagere hver arm. Ud af 121 forsøgsdeltagere med stabilt respons blev 62 randomiseret til at fortsætte med esketamin og 59 til ophør. I alt forlod hhv. 5 og 3 forsøgsdeltagere hver arm.

Kumuleret tid til relaps for patienter i remission som målt ved Kaplan-Meyer analyse viste en HR på 0.49; (95%CI: 0.29-0.84; P = 0.003) og kumuleret tid til relaps for patienter i stabilt respons viste en på HR 0.30; (95% CI: 0.16-0.55; P < 0.001). I alt oplevede 26,7% tilbagefald i gruppen randomiseret til at fortsætte esketamin og oral antidepressiva sammenlignet med 45,3% i gruppen randomiseret til placebo og oral antidepressiva. De vigtigste fejlkilder er, at det pga. intervention kan det være vanskeligt at opretholde blindingen i forsøget. Dette skyldes, at patienterne tidligere havde fået esketamin og dermed kendte de umiddelbare bivirkninger af esketamin. Derudover var resultaterne i studiet primært drevet af et enkelte site, hvor 100 % af patienterne i placebo-gruppen oplevede tilbagefald (25). Ved at inkludere både patienter der blot har opnået respons sammen med de der har opnået remission vil man have en population hvor der er markant forskel i tilbagefaldsrisiko. Dette kan gøre det vanskeligt umiddelbart at aflede risiko for tilbagefald ud fra det samlede resultat. Se bilag 3 for evidenstabeller. I øvrigt henvises til Medicinrådets vurdering.

Det ville have været relevant at lave delanalyser af effekten af esketamin på subgrupper af behandlingsrefraktær depression fx defineret som MSM score ≥ 9 svarende til et moderat behandingsresistens i en dansk klinisk kontekst. Disse data er ikke publiceret, men er leveret til Medicinrådet. Det fremgår at datamaterialet er for lille til at afgøre om der her er nogen effekt af esketamin.

Takahashi et al. (26) randomiserede i alt 202 patienter i studiets dobbeltblindede fase. Der var 122 der blev randomiseret til esketamin og 80 til placebo. Man randomiserede 41 forsøgsdeltagere til 28 mg esketamin, hvoraf 39 var completers, 40 forsøgsdeltagere til 56 mg esketamin heraf 33 completers, og 41 forsøgsdeltagere til 84 mg esketamin hvoraf 39 var completers. Ud af de 80 der var randomiseret til placebo gennemførte 72 forsøgets dobbeltblindede fase. Efter 4-ugers dobbeltblind behandling oplevede forsøgsdeltagere randomiseret til 28 mg Esketamin en reduktion i MADRS på 15.2, hvor forsøgsdeltagere randomiseret til 56 mg esketamin oplevede en reduktion i MADRS på 14.5, og de der fik 84 mg opnåede en reduktion i MADRS på 15.1. Forsøgsdeltagere randomiseret til placebo oplevede reduktion i MADRS på 15.3. Der var ingen signifikant forskel imellem alle grupper randomiseret til esketamin hhv. placebo.

Der er flere metodeproblemer i studiet: dets design med lead-in-fase øger risiko for baseline inflation af MADRS

score ved tidspunktet for randomisering. Det er desuden vanskeligt at opretholde blinding i forsøget pga. bivirkningerne. Kravet om respons ved slutning af den dobbeltblindede fase for at kunne deltage i open-label extension kan have medført en bias i rapportering af symptomer. Se bilag 3 for evidenstabeller.

1) **Vedr. patientpopulation 2. Dvs. Indlagte patienter med unipolar depression med akut øget selvmordsrisiko.**

Denne patientpopulation er bl.a. undersøgt i ASPIRE-I (15) (21) ASPIRE-II (22) og ESKETINSUI2001 (23) studierne.

ASPIRE-I (n=112), ASPIRE-II (n=115) er to identiske kortvarige, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier, som undersøgte esketamin 84 mg i tillæg til optimeret standardbehandling (defineret som optimering af AD eller augmentering, inklusive hospitalisering).

Studierne inkluderede voksne patienter med moderat til svær depressiv episode (MADRS-score > 28), som bekræftede selvmordstanker og efter lægens vurdering havde behov for akut indlæggelse på psykiatrisk afdeling pga. selvmordsrisiko. Patienterne skulle være indlagt i minimum 5 dage.

I disse studier fik patienterne behandling med esketamin 84 mg eller placebo som næsespray to gange om ugen i fire uger. Efter den første dosis blev en dosisreduktion til 56 mg tilladt én gang for patienter, som ikke tolererede 84 mg-dosis.

Studiet indeholdt en screeningsfase på 48 timer, hvor patienterne blev screenet for at undersøge, om de kunne indgå i studiet. Der er flere eksklusionskriterier i studierne, hvoraf kan nævnes: bipolar eller relateret sygdom, forskellig komorbiditet: antisocial personality disorder, OCD, emotionel ustabil personlighedsstruktur af borderline type, autisme, demens eller dårlig begavelse, psykose eller psykotiske træk og alkohol eller stofmisbrug inden for seneste 6 måneder.

Efter inklusion fulgte den dobbelt-blindede behandlingsfase på̊ 4 uger. Efter denne fase stoppede patienterne esketamin, fortsatte den optimerede standardbehandling og blev fulgt til dag 90. I follow-up fasen blev patienterne fulgt to gange om ugen i de første to uger (dag 28, 32, 35 og 39). Herefter én gang ugentligt, de næste to uger (dag 46 og 53) og herefter hver anden uge frem til dag 90 (dag 67 og 90).

Det primære endepunkt var ændring i MADRS-score 24 timer efter første dosis esketamin, og det sekundære endepunkt var ændring i selvmords-skalaen CGI-SS-R 24 timer efter første dosis esketamin. Studierne opgjorde også resultater for disse effektmål for hele den dobbeltblindede periode, dag 25 og ved opfølgning til dag 90. Sikkerhed blev opgjort ved uønskede hændelser og ved Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS).

ESKETINSUI2001 (23) var et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 2- multicenter studie til proof-of-concept. Man undersøgte 84 mg esketamin i tillæg til optimeret standardbehandling i 68 patienter. Studiedesign og kriterier for inklusion afveg ikke væsentligt fra APSIRE-I og -II. Se afsnit ovenfor. Enkelte forskelle var at MADRS-scoren kun skulle være over 22 og at studiet kun blev udført på centre i USA. Det primære effektmål var ændring i MADRS score 4 timer efter første dosis esketamin. Effektmål̊et blev målt frem til dag 25.

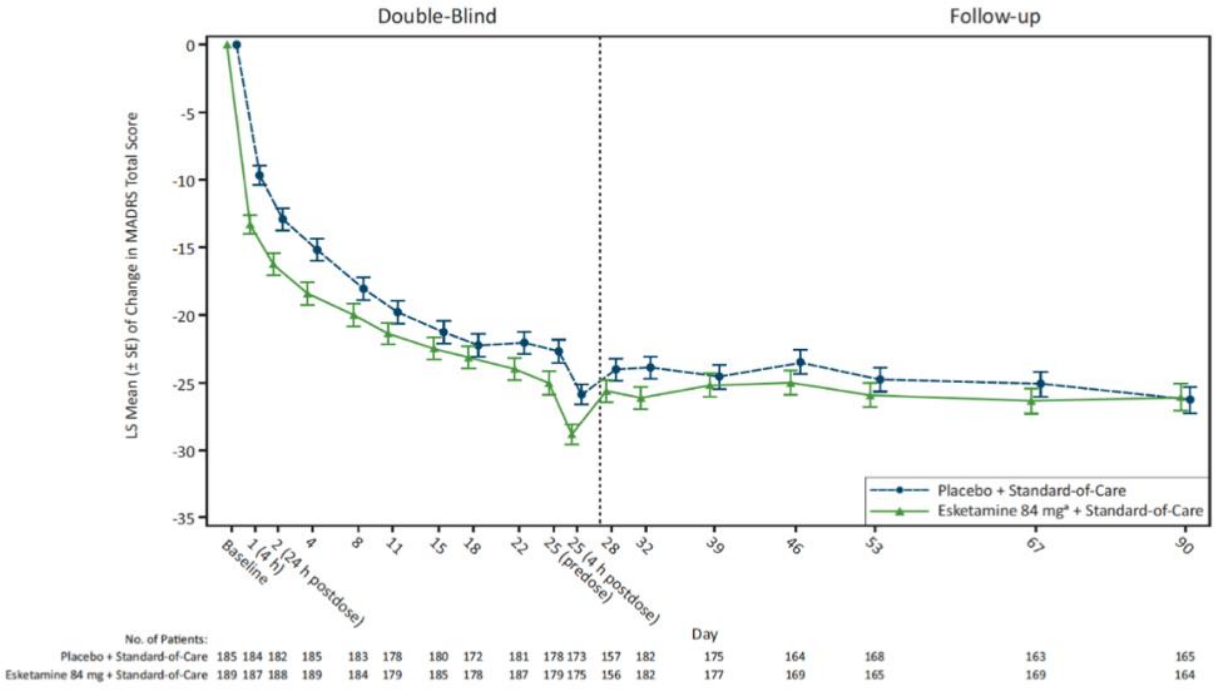
Resultater af ASPIRE-I og -II: Førstnævnte studie viste en signifikant større bedring i MADRS-score blandt

patienterne, der modtog esketamin, både 4 timer og 24 timer efter første dosis (least-square mean difference = -3.8, SE = 1.39). Studiet tyder på, at patienter med sværere depression (MADRS > medianen), tidligere selvmordsforsøg og nylige selvmordsforsøg oplevede større effekt ved behandlingen. For aktuelle selvmordssymptomer og -tanker ses dog ikke signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppen. I opfølgningsfasen (efter endt behandling) var der fire selvmordsforsøg i esketamin-gruppen (inklusiv 1 fatalt forsøg) og to selvmordsforsøg i placebo-gruppen. ASPIRE-II viste samstemmende signifikant større bedring i MADRS-score blandt patienterne, der modtog esketamin, både 4 timer og 24 timer efter første dosis (least-squares mean difference = –3.9, SE = 1.39) samt på dag 25. Studierne tyder på, at patienter med sværere depressiv episode og tidligere selvmordsforsøg har større effekt af behandlingen. Mht. selvmordstanker sås ikke signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppen. Antallet af selvmordsforsøg var fordelt ens i grupperne under behandlingsfasen. I opfølgningsfasen (efter endt behandling) var der fire selvmordsforsøg i esketamin-gruppen og ét selvmordsforsøg i placebogruppen.

Patienter med bipolar affektiv sindslidelse og komorbiditet, som ovenfor nævnt, var ikke inkluderet i studiet. Deltagere i esketamin-gruppen oplevede ofte tydelige psykiatriske bivirkninger, hvilket kan betyde at blindingen ikke kan opretholdes. Dette blev ikke målt. Forfatterne brugte den statistiske praksis ”last observation carried forward” som metode til at håndtere manglende data ved analysen af det primære outcome, hvilket kan øge risikoen for bias (27), dog som regel i konservativ retning.

ESKETINSUI2001-studiet minder meget om ASPIRE I og II og viste en signifikant større bedring i MADRS-score blandt patienter, der modtog esketamin, fra 4 timer efter første dosis (least-square mean difference = -5.3, SE = 2.10, effect size = 0.61) og frem til dag 3. Herefter var der ingen signifikant forskel på grupperne (fraset på dag 11). For selvmordssymptomer og -tanker viste studiet ikke signifikant forskel mellem interventions- og kontrolgruppen. Der var mange bivirkninger i esketamin gruppen herunder dissociering, hvilket betyder at blindingen ikke er intakt. I øvrigt se samme fejlkilder som ovenfor nævnt.

Som det ses i figur 1 er disse resultater signifikante, men klinisk vurderes disse af begrænset værdi, idet der ses en stor effekt af hospitalisering samt standardbehandling. De metodologiske problemer i studierne er store (se bilag 3).



Figur 1. Udvikling i MADRS-score i den samlede population fra ASPIRE I og ASPIRE II med hhv. esketamin og placebo i løbet af 4 ugers behandling og efterfølgende follow-up fase.

Omtale af baggrundslitteratur og sekundære analyser

Effekten af esketamin plus antidepressiv medicin på patienternes livskvalitet blev undersøgt ud fra de data der indgik i TRANSFORM-2 (28). Analysen omfattede 223 patienter (ESK + AD: 114; AD + PBO: 109). På dag 28 rapporterede en lavere andel af patienterne nedsat funktionsevne i esketamin-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen inden for alle fem EQ-5D-5L-dimensioner: mobilitet (10,6% vs. 25,0%), egenomsorg (13,5% vs. 32,0%), sædvanlige aktiviteter (51,9% vs. 72,0%), smerte/ubehag (35,6% vs. 54,0%) og angst/depression (69,2% vs. 78,0%). Man undersøgte med andre skalaer og konkluderede, at der blev observeret større forbedringer i den helbredsrelaterede livskvalitet og helbredstilstand blandt patienter med behandlingsresistent depression, hos de der fik esketamin frem for placebo. I en tilsvarende analyse af poolede data fra TRANSFORM-1 og TRANSFORM-2 anvendte man Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) skalaen til at vurdere klinisk betydningsfulde ændringer, målt ved brug af Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Sheehan Disability Scale (SDS) og Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) hos patienter med behandlingsresistent depression (TRD). Resultaterne viste, at klinisk meningsfulde ændringer i CGI-S scores efter 28 dage svarede til ændringer på henholdsvis 6, 4 og 3 point fra baseline på MADRS, SDS og PHQ-9. På samme måde svarede en ændring på 2 point i CGI-S score (klinisk betydningsfuld ændring) til en ændring på henholdsvis 12, 8 og 6 point på MADRS, SDS og PHQ-9. Andelen af patienter, der viste markant klinisk forbedring i ESK plus OAD gruppen i forhold til OAD plus PBO gruppen efter 28 dages behandling, var henholdsvis 69,0% vs. 55,3% (MADRS), 64,5% vs. 48,9% (SDS) og 77,1% vs. 64,7% (PHQ-9).

Et nyligt studie (24) poolede sikkerhedsdata på tværs af alle studier af esketamin (n = 10) ved at a) evaluere sikkerhedsrapporteringen ved brug af CONSORT og b) sammenligne hændelser rapporteret på ClinicalTrials.gov med dem rapporteret i artiklerne. Studiet finder, at 9 ud af 10 trials er af lav kvalitet, når det kommer til rapportering af sikkerheds-outcomes. Man finder således, at 41,5 % af alvorlige hændelser ikke var rapporteret i artiklerne og 39 % af ikke-alvorlige hændelser heller ikke var. 94 % af de ikke-rapporterede hændelser var i esketamin-gruppen og de fleste var relaterede til psykiske hændelser. To selvmordsforsøg og ét selvmord blev ikke rapporteret. Somatiske bivirkninger, herunder kardiovaskulære hændelser, var ligeledes underrapporteret.

Mht. bivirkninger: på baggrund af TRANSFORM studierne undersøgte Jones og medarbejdere om der var køns-specifikke forskelle i effekt eller bivirkninger ved esketamin. Studiet finder ingen sådanne forskelle mht. effekt, men større risiko for dissociation, kvalme og svimmelhed blandt kvinder (29). Ud fra SUSTAIN-2 ønskede man at undersøge dissociative og hallucinatoriske symptomer nøjere efter første dosis esketamin (30). Man fandt at 109 ud af 764 patienter (14%) oplevede dissociation og 5 patienter oplevede hallucinationer.

Ochs-Ross R og medarbejdere udførte posthoc analyser fra det større SUSTAIN studie mhp at se om der var forskelle på yngre (18 til 64 år) sammenlignet med ældre gruppe over 64 år, alle med TRD. Der var ikke forskelle mellem de to grupper opgjort efter 12 uger, hverken mht. respons eller sikkerhed (31).

Man poolede data fra TRANFORM 1 og 2 mhp. at finde prædiktorer for respons i de demografiske og psykiatriske karakteristika (32). Det viste sig, at yngre alder, i arbejde, færre forsøg med antidepressiv medicin, reduktion af CGI-S score på dag 8 alle var signifikante prædiktorer for effekt på dag 28.

Formulering af anbefalinger

Anbefalingerne er formuleret af de kliniske eksperter i retningslinjegruppen gennem skriftlige diskussioner i arbejdsgruppen.

Interessentinvolvering

En repræsentant fra DepressionsForeningen (Morten Ronnenberg Møller) har været involveret i arbejdet og deltaget i virtuelle møder og korrespondance med den øvrige retningslinjegruppe. Desuden er Medicinrådets anbefalinger inddraget i arbejdet.

Høring

Retningslinjen har været i høring hos flg. organisationer og personer:

Man har anvendt DMCGs Skabelon for Høringssvar

Retningslinjegruppen har læst det modtagne materiale igennem og har lavet tilføjelser og rettelser til teksten, hvor det er fundet relevant.

Godkendelse

Faglig godkendelse:

DMPG'en godkender det faglige i retningslinjen og beslutter processen i den eksterne høring.

Lægedirektør Forum godkender herefter retningslinjerne, for at vurdere implementeringsmuligheder - og udfordringer. Ikke som en kontrolmekanisme, men som en måde at sikre økonomisk og organisatorisk opbakning til retningslinjerne, og dermed understøtte succesfuld implementering i praksis.

Retningslinjen er fagligt godkendt den 21. februar 2025 af DMPG Depression.

Administrativ godkendelse:

Retningslinjen er godkendt af Retningslinjesekretariatet den 21. februar 2025.

Anbefalinger, der udløser betydelig merudgift

Arbejdsgruppen forventer ikke betydelige merudgifter ved anbefalingerne.

Behov for yderligere forskning

Der er behov for forskning i effekten af esketamin overfor sværere grader af vanskelig behandlelig depressiv episode i forbindelse med unipolar depression (fx MSM score ≥ 9 svarende til et moderat behandingsresistens), i langtidsvirkningen af esketamin samt i bivirkninger ved behandlingen, herunder misbrugspotentiale, seponeringssymptomer og langtidsbivirkninger. Desuden er der behov for studier hvor effekten sammenlignes med den der ses ved ECT (elektrokonvulsiv behandling).

Forfattere og habilitet

Formand for arbejdsgruppen revision 1.1:

- Professor, overlæge, PhD, dr. med., Maj Vinberg, Psykiatrisk Center Nordsjælland

Øvrige medlemmer:

- Overlæge Martin Gotfredsen, Psykiatrien, Region Syddanmark
- Professor, overlæge, PhD, dr.med. Klaus Martiny, Psykiatrisk Center København
- Generalsekretær Morten Ronnenberg Møller, DepressionsForeningen
- Professor, overlæge, PhD. Rene Ernst Nielsen, Psykiatrien Region Nordjylland
- Sygeplejerske PhD Aake Packness, Psykiatrisk Visitationsklinik, Region Sjælland
- Læge, ph.d.-studerende Troels Boldt Rømer, Psykiatrisk Center København

Jf. Habilitetspolitikken henvises til deklaration via Lægemiddelstyrelsens hjemmeside for detaljerede samarbejdsrelationer: https://laegemiddelstyrelsen.dk/da/godkendelse/sundhedspersoners-tilknytning-til-virksomheder/lister-over-tilknytning-til-virksomheder/apotekere,-laeger,-sygeplejersker-og-tandlaeger

Hovedparten af forfatterne til denne retningslinje incl. formanden for arbejdsgruppen har ikke haft samarbejde med medicinalfirmaer i 2022-2023. To deltagere i gruppen har haft samarbejde med forskellige medicinalfirmaer omfattende forsøgsprotokoller, undervisning, rejser og deltagelse i ekspertmøder i forskellige sammenhænge.

Virksomheden Janssen-Cilag A/S har i 2023 købt annonceplads for kr. 5.500 i DepressionsForeningens medlemsmagasin. Tidligere år har samme virksomhed leveret mindre enkeltstående projektbevillinger til generel oplysningsvirksomhed.

Det er formandens opfattelse og vurdering, at ovenstående samarbejdsrelationer ikke har haft indflydelse på retningslinjearbejdet.

Plan for opdatering

Retningslinjen skal opdateres i november 2025.

Version af retningslinjeskabelon

Retningslinjen er udarbejdet i version 1.1 af skabelonen.

6. Monitorering

Udvikling af kvaliteten på dette område understøttes af viden fra Den Danske Depressionsdatabase i regi af Sundhedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK), idet indikatorerne i databasen skal belyse relevante kliniske retningslinjer (indsæt fodnote til BEK).

Den kliniske kvalitetsdatabases styregruppe har mandatet til at beslutte databasens indikatorsæt, herunder hvilke specifikke processer og resultater der monitoreres i databasen. Forfattergruppen har imidlertid ikke forslag til specifikke anbefalinger, der med fordel kan indgå i styregruppens drøftelse i forbindelse med den løbende revision af indikatorsættet, da esketamin vurderes at blive anvendt i begrænset omfang.

7. Bilag

Bilag 1

Maudsley Staging Method (Fekadu et al. 2018 (3))

Parameter/ dimension	Parameter specification	Score
Duration	Acute (≤12 months)	1
	Sub-acute (13 to 24 months)	2
	Chronic (>24 months)	3
Symptom severity (at baseline)	Subsyndromal	1
	Syndromal	
	Mild	2
	Moderate	3
	Severe without psychosis	4
	Severe with psychosis	5
Treatment failures		
Antidepressants	Level 1: 1 to 2 Medications	1
	Level 2: 3 to 4 Medications	2
	Level 3: 5 to 6 Medications	3
	Level 4: 7 to 10 Medications	4
	Level 5: >10 Medications	5
Augmentation	Not used	0
	Used	1
Electroconvulsive therapy	Not used	0
	Used	1
Total		15

Bilag 2 – Søgestrategi

Der er søgt i Pubmed, Embase og Psycinfo.

Første søgning: 14.marts 2023

PubMed 14/03/2023 (antal hits: 67)

(("depressed"[All Fields] OR "depression"[MeSH Terms] OR "depression"[All Fields] OR "depressions"[All Fields] OR "depression s"[All Fields] OR "depressive disorder"[MeSH Terms] OR ("depressive"[All Fields] AND "disorder"[All Fields]) OR "depressive disorder"[All Fields] OR "depressivity"[All Fields] OR "depressive"[All Fields] OR "depressively"[All Fields] OR "depressiveness"[All Fields] OR "depressives"[All Fields]) AND ("esketamine"[Supplementary Concept] OR "esketamine"[All Fields] OR "esketamine"[All Fields])) AND ((clinicaltrial[Filter]) AND (english[Filter]))

Embase 14/03/2023 (antal hits: 95)

Embase <1974 to 2023 March 13>

1 (depression and esketamine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word] 1045

2 limit 1 to (english language and clinical trial and yr="2013 - 2023") 95

PsycInfo 14/03/2023 (antal hits: 29)

APA PsycInfo <1806 to February Week 4 2023>

1 (depression and esketamine).mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts, original title, tests & measures, mesh word] 224

2 limit 1 to (english language and yr="2013 -Current") 203

3 limit 2 to "0300 clinical trial" 29

Samlet antal hits: 191

Antal dubletter: 26

Anden søgning den 1. juni 2023 gav 21 yderligere hits.

Bilag 3

Evidenstabel over studier der undersøger effekten af esketamin hos patienter med unipolar depression. Kvalitet jf Oxford fremgår under tabellen.

DMPG: Depression	Retningslinjens emne/titel: *Esketamin (landsdækkende vejledning)*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Canuso (ESKETINSUI2001/PeRSEVERe)	2018	RCT	1b	84 mg intranasal esketamin 2x ugentligt i tillæg til optimeret behandling med oral antidepressiv medicin i 4 uger	Placebo	68 i akutmodtagelse/indlagte patienter med major depression (moderat-til-svær depression), selvmords-tanker samt -intention MADRS >22	Moderat reduktion i depressive symptomer efter 4 timer og frem til 3 dage efter opstart af behandling. Ingen signifikant effekt på suicidalitet.	Patienter med en række psykiatriske komorbiditeter ekskluderet. Risiko for unblinding af deltagere.
Fedgchin (TRANSFORM-I)	2019	RCT	1b	54 eller 86 mg intranasal esketamin 2x ugentligt i tillæg til optimeret behandling med oral antidepressiv medicin i 4 uger	Placebo	346 ambulante patienter med major depression (moderat-til-svær depression), der ikke har responderet på ≥2 forskellige typer antidepressiv medicin	Ingen signifikant effekt på depressive symptomer.	Patienter med en række psykiatriske komorbiditeter ekskluderet. Risiko for unblinding af deltagere.
Fu (ASPIRE-I)	2020	RCT	1b	84 mg intranasal esketamin 2x ugentligt i tillæg til optimeret behandling med oral antidepressiv medicin i 4 uger	Placebo	226 indlagte patienter med major depression (moderat-til-svær depression), selvmords-tanker samt -intention	Moderat reduktion i depressive symptomer 4-24 timer efter opstart af behandling. Ingen signifikant effekt på suicidalitet.	Patienter med en række psykiatriske komorbiditeter ekskluderet. Risiko for unblinding af deltagere.
Ionescu (ASPIRE-II)	2020	RCT	1b	84 mg intranasal esketamin 2x ugentligt i tillæg til optimeret behandling med oral antidepressiv medicin i 4 uger	Placebo	230 indlagte patienter med major depression (moderat-til-svær depression), selvmords-tanker samt -intention	Moderat reduktion i depressive symptomer 4-24 timer efter opstart af behandling samt på dag 25. Ingen signifikant effekt på suicidalitet.	Patienter med en række psykiatriske komorbiditeter ekskluderet. Risiko for unblinding af deltagere.

DMPG: Depression	Retningslinjens emne/titel: *Esketamin*							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Under-søgel-sens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenlignings intervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Daly et al, *JAMA Psychiatry*	*2019*	*RCT*	*1b*	*Dobbelt-blindet, randomiseret, seponeringsstudie .*	*Placebo*	*Patienter med TRD (manglende respons på mindst 1 og ikke mere end 5 præparater i nuværende episode, samt manglende responser på præparat i studie) der har opnået respons (50% reduktion på MADRS) kan inkluderes*	*Primært endepunkt:* *Kumuleret tid til relaps for patienter i remission som målt ved KM viste at HR 0.49; 95%CI,0.29-0.84;P = .003,* *Sekundært endepunkt:* *Kumuleret tid til relaps for patienter i stabilt respons som målt ved KM viste at HR 0.30; 95% CI, 0.16-0.55: P < .001,*	
Takahashi et al BMC Psychiatry	*2021*	*RCT*	*1b*	*Dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, randomiseret fikseret dosis studie*	*Placebo*	*Patienter med TRD (manglende respons på mindst 1 og ikke mere end 5 præparater i nuværende episode eksponeres for nyt antidepressiva og non-respondere randomiseres til enten placebo eller esketamin augmentering)*	*Primært endepunkt:* *Ændring fra baseline i MADRS ved slutningen af 4-ugers DB behandling.* *Esketamin 28 mg reduktion 15.2* *Esketamin 56 mg reduktion 14.5* *Esketamin 84 mg 15.1* *Placebo 15.3* *Der var ingen signifikant forskel til placebo.* *Sekundært endepunkt:* *Andel af respondere fra baseline MADRS score (reduktion mindst 50%)* *Esketamin 28 mg 33.3%* *Esketamin 56 mg 35.3%* *Esketamin 84 mg 43.6%* *Placebo 37.5%* *og andel af remittere:* *Esketamin 28 mg 23.1%* *Esketamin 56 mg 11.8%* *Esketamin 84 mg 23.1%* *Placebo 20.8%* *Ændring i CGI-S i DB fase* *Opgøres grafisk i figur 3* *Ændring i SDS total i DB fase* *Esketamin 28 mg 8.6* *Esketamin 56 mg 7.9* *Esketamin 84 mg 9.5* *Placebo 7.0*	
Vieira et al General Hospital Psychiatry	*2021*	*RCT*	*1b*	*Randomiseret, kontrolleret, dobbelt-blindet studie*	*I.v. transfusion af esketamin (0.25 mg/kg) versus ketamin (0,5 mg/kg) over 40 min.*	*Patienter som ikke har responderet på mindst et antidepressiva givet i adekvæt dosis i mindst 12 uger og som score 1 eller mere på MADRS item 10 (selvmordstanker)*	*Der var ingen signifikant forskel imellem præparaterne ved baseline, 24 timer, 72 timer og 7 døgn efter infusion.* *Within-group forskel ses i begge arme for ændring fra baseline til alle målepunkter.*	

	Retningslinjens emne/titel: Esketamin Klinisk Retningslinje							
Forfatter/ kilde	***År***	***Undersøgelses-type/design***	***Undersøgelsens kvalitet jf. Oxford***	***Intervention***	***Sammenligningsintervention***	***Patient-population***	***Resultater (outcome)***	***Kommentarer***
Daly EJ et al., JAMA Psychiatry	2018	Fase 2 dobbelt bind RCT Multicenter 1) screening 2) Dobbelt blind 1+1 uge 3) åben dag 15 – 74 4) follow-up 8 uger	1b	1(3:1:1:1 Esk P/28/56/84 X 2 ugl randomiseret 1:1:1:1 til P/28/56/84 X 1 ugl	placebo	TRD defineret som manglende respons Til 2 eller flere OAD med mindst et manglende response i aktuelle episode N =67	Change (least squares mean [SE] difference vs placebo) in MADRS total score (both periods combined) in all 3 esketamine groups was superior to placebo (esketamine 28 mg: −4.2 [2.09], *P* = .02; 56 mg: −6.3 [2.07], *P* = .001; 84 mg: −9.0 [2.13], *P* < .001	Response appeared to persist for more than 2 months with a lower dosing frequency. *Placebogruppen endte med at være meget lille*
Papova V et al. Am J Psychiatr	2019	TRANSFORM 2 Fase 3 dobbelt blindet RCT	1b	Esketamin fleksibel dosis 56/84	Placebo + ny AD	TRD (definereret som non	MADRS Diff gns – 4,0 favor intervention	Bivirkninger i interventionsgruppen op til 1,5 time

		39 muliticenter Ændring MADRS-dag 0 til 28 Screeningfase 4 uger Introduktionsfase / Intervention 4 uger Follow up 24 uger eller overførsel til SUSTAIN studiet		+ ny AD Spray x 2 pr uge N = 114	Spray x 2 pr uge N =109	responderes på to eller flere OAD i aktuelle depressionsfase 18 – 64 år Screen 435 227 inkluderet 223 indgik 197 gennemførte	P = 0.02	
Osch-Rosch R et al. Am J Of Geriatri Psychiatry	2020	Fase 3 dobbelt blindet RCT Ændring MADRS-dag 0 til 28 65+/ 65-74 vs ≥75 TRANSFORM 3	1b	Fleksibel dose Esketamin/Ny AD 28, 56, 84 mg	Ny AD + placebo spray med additiv	TRD ≥ 65 år Screen 302 Inkl. 138 (72/66) 122 gennemførte (78% interv/ 82% placebo) TRD defineret som non respondere på 2 eller flere AOAD aktuelle episode	MADRS Ingen signifikant forskel på hele populationen, (men forskel for pt < 74 år og tidligere debut)	
Arújo-de-Freitas L et al., Psychiatry Research	2021	Dobbelt blind RCT to centre	1b	Esketamin Dag 2 + dag 7	Ketamin Dag 2 + dag 7	TRD defineret ved mindst 1 forgæves behandlingsforsøg gennem mindst 12 uger Screen 79 Inkl. 54 30 (27) /24	Kognitiv effekt Ikke forskel mellem de to grupper	Hverken esketamine eller ketamine forværrede de kognitive scores
Mello et al., Journal of Psychiatric Research	2021	Sekundære analyser fra RCT	2 b	A single dose Esketamin 0,25 mg /kg sammenlignet iht graden af induceret dissociation	A single dose ketamin 0,5 mg/kg iht graden af induceret dissociation	TRD defineret som mindst et mislykket forsøg med antidepressiv behandling i gennem 12 N =32 esketamine, N = 29 ketamine	Dissociative Experience scale (DES) Clinician Administered Dissociative Scale (CADSS)	Ikke relevant iht retningslinjen, men man fandt, at dem som forventede at de ville reagerede på behandlingen med dissociative symptomer fik det

							Ingen forskelle mellem de to grupper	
Ochs-Ross R et al. Am J of Geriatric Psychiatry	2022	Post hoc analyser fra SUSTAIN-2 som sammenligner yngre 18 til 64 år med ældre over 64 år mht. effekt og sikkerhed	2 b	4 ugers introduktion behandling og op til 48 ugers vedligeholdelses behandling fase 3 studie	Esketamine contra placebo efter 12 uger	TRD Defineret som non response non-responders på ≥ 2 OAD i igangværende depressionsperiode . Ved uge 12 var der i alt 477 yngre patienter og 126 ældre	MADRS Patient Health Questionnaire 9 items PHQ-9 Post hoc analyserne viste ens outcome	Behandling vist ens forbedring i depressionsscore og PHQ 9 score i unge og ældre gruppen af patienter med TRD efter 12 uger og ligeledes var sikkerhedsoutcome
Ohnishi T et al., Psychiatry and Clinical Neuroscience	2022	Exploratory analyser for at undersøge om der er forskelle i underitems depressionsscore MADRS	2 b	Esketamine vs placebo 4 ugers dobbelt blindet fase 2 B 111 deltager	placebo 4 ugers dobbelt blindet fase 2 B 72 deltager	183 deltager med TRD nonresponse to ≥ 1 but < 5 different ADs in the current episode at screening 72 i placebogruppen 111 i esketamine gruppen	Der fandtes ikke forskelle i subskalerne iht MADRS efter 4 uger	

Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger, baseret på Oxford 2009

Anbefaling	Evidens-niveau	Behandling/forebyggelse/ skadevirkninger
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT) (med smalt konfidensinterval)
	1c	Absolut effekt ("Alt eller intet")
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier
	2b	Kohortestudier
	2c	Databasestudier
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser
	3b	Case-control undersøgelser
C	4	Opgørelser, kasuistikker, case-series
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering

Bilag 4

Praktisk anvisning vedr. brug af esketamin nasalspray

Vejledningen er primært beregnet på ambulante patienter (målgruppe 1) men kan uden besvær ekstrapoleres til målgruppe 2 (indlagte med selvmordstanker).

Anvendelse

Indikation er stillet ved speciallæge i psykiatri.

Der skal forud for første behandling foreligge en depressionsrating i form af en Hamilton Depression Score 17 items (HAMD-17), hvilket er ordinerende læges ansvar. Denne gentages efter 2., 4. og 8. uge. Herefter kan det gøres løbende ved behov for vurdering af behandlingen. HUSK at journalisere disse Hamilton-interviews.

I forhold til dosering henvises til pro.medicin.dk.

Forberedelser inden behandlingen

Patienten møder på psykiatrisk sengeafsnit, og skal have en patientstue med mulighed for at sidde eller lige behageligt til rådighed. Tilstedeværende læge informerer om bivirkningsprofilen, hvor især risikoen for forbigående dissociative tilstande er væsentlige. Hvis der er tale om visuel dissociation anbefales åbne øjne. Der skal orienteres om risiko for forhøjet blodtryk og kvalme. Der bør forud for henvisning været screenet for risikoen for stofmisbrug.

Skab et sikkert og roligt miljø før esketamin-administration, gennemgå tjekliste (til sidst)

- Mål blodtrykket og sørg for, at det er inden for et acceptabelt område
- Sørg for, at patienten ved, hvordan vedkommende selv administrerer esketamin
- Bekræft, at patienten inden administrationen af esketamin ikke har spist i 2 timer før eller drukket ½ time før

Der skal ved sygeplejerske tages blodtryk før behandlingen. For personer under 65 år skal det være <140/90 for personer over 65 år tolereres op til 150/90. Sygeplejerske skal kontaktregistrere patienten.

Administration

Patienten kan forud for behandlingen pudse næse. Der må efter behandlingen ikke pudses næse. Såfremt der løber væske fra næsen, kan dette blot tørres væk.

Patienten anvender herefter næsespray, se illustration nedenfor. Hver næsespray indeholder 28 mg som administreres med 1 pust i hvert næsebor. Patient skal have hovedet i 45 graders vinkel, holde for det modsatte næsebor og trække vejret ind, men dosis tages. Herefter gentages i modsatte næsebor. Tilstedeværende læge ser om medicinen er givet. Efter 5 minutter kan næste dosis administreres (således givet 56 mg) og efter yderligere 5 minutter kan en eventuel sidste dosis administreres (i alt 84 mg).

Der henvises til brugsanvisningen eller produktresumeet for udførlige oplysninger.

Ved første behandling anbefales det, at sygeplejerske er fast vagt indtil patienten efter 1-3 timer kan udskrives, og ved de efterfølgende behandlinger skal sygeplejerske tilse patienten minimum hvert kvarter. Sygeplejerske dokumenterer observationen samt eventuelle bivirkninger eller dissociative oplevelser.

Efter 40 min fra sidste administration tager sygeplejerske nyt blodtryk. Er dette over de ovenfor anførte værdier følges BT hvert kvarter til det er normaliseret. Ved symptomer på hypertensiv krise (BT 175/105 og klager som fx hovedpine) tilkaldes læge.

Ved kvalme kan der gives ondansetron smeltetablet 4 mg.

For ambulante patienter (målgruppe 1) gælder: Typisk 90 minutter efter sidste dosis af esketamin kan patienten udskrives efter gennemgang af tjekliste, og der kan laves journal notat skabelon nedenfor:

"Patienten er mødt til Esketamin behandling uge X, hvor der gives xx mg esketamin efter gennemgang af tjekliste. BT før behandling målt til: XX/XX

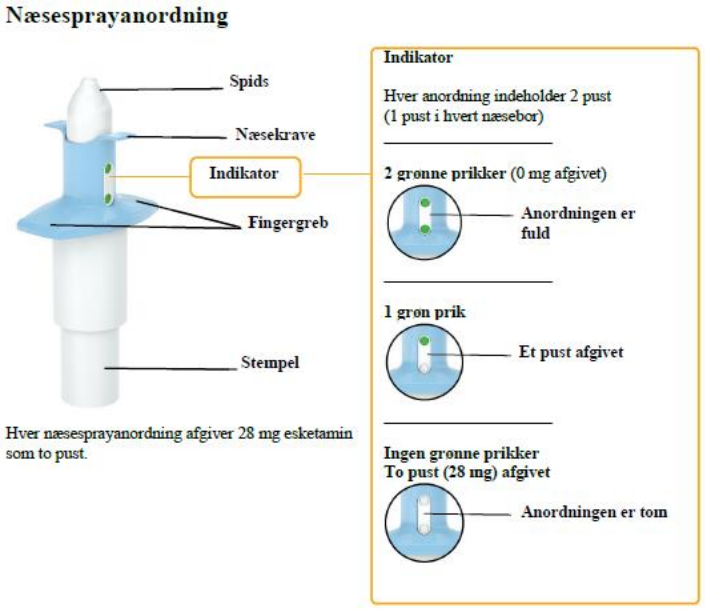
BT efter 40 min målt til: XX/XX

Patienten har i forbindelse med behandling haft følgende bivirkninger:

Efter XX minutter er patienten velbefindende og udskrives efter gennemgang af tjekliste jvf instruks.

Patienten er orienteret om ikke at køre eller betjene maskiner før efter en nats søvn."

Ved første behandling og efter 2, 4 og 8 uger noteres HAMD-17.



HUSK at der er skærpet pligt til indberetninger af bivirkninger de første to år.

Trin 1 Klargøring

Kun for første anordning:



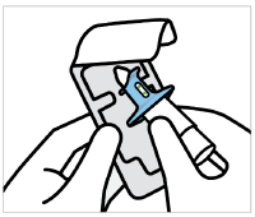
Bed patienten om at pudse næse **kun for første anordning**.



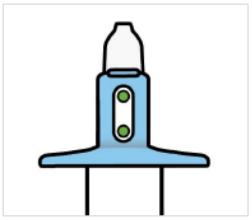
Bekræft det påkrævede antal anordninger.

28 mg = 1 anordning
56 mg = 2 anordninger
84 mg = 3 anordninger

Trin 2 Klargøring af anordningen

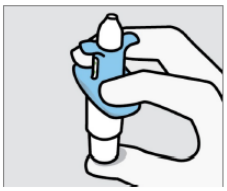


- Kontrollér udløbsdatoen ("EXP"). Skaf en ny anordning, hvis udløbsdatoen er overskredet.
- Åbn blisterpakningen og tag anordningen ud.

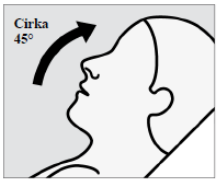


- **Anordningen må ikke præaktiveres for brug.** Dette vil resultere i spild af medicin.
- Kontrollér, at indikatoren viser **2 grønne prikker**. Hvis ikke, skal anordningen kasseres og en ny fremskaffes.
- Giv anordningen til patienten.

Trin 3 Klargøring af patienten

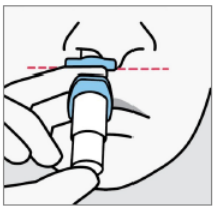


Instruer patienten om at:
- Holde anordningen som vist med tommelfingeren forsigtigt på stemplet.
- Tryk **ikke** på stemplet.

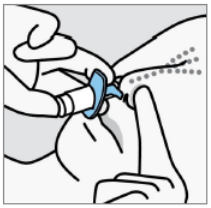


Instruer patienten om at:
- Bøje hovedet bagover cirka **45 grader** under administrationen for at holde medicinen inde i næsen.

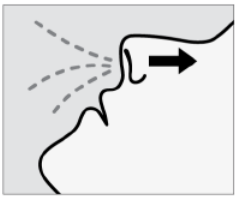
Trin 4 Patienten puster én gang i hvert næsebor



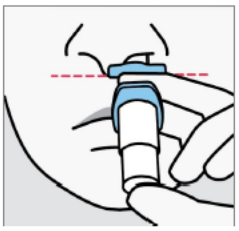
Instruer patienten om at:
- Føre spidsen lige op i det **første** næsebor.
- Næsekraven skal berøre **huden mellem** næseborene.



Instruer patienten om at:
- Lukke det andet næsebor.
- **Trække vejret ind gennem** næsen, mens stemplet skubbes hele vejen op, til det stopper.

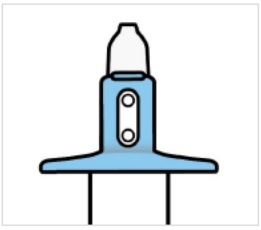


Instruer patienten om at:
- **Snøfte let** for at holde medicinen i næsen.

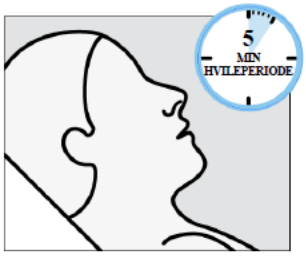


Instruer patienten om at:
- Skift hænder for at føre **spidsen** op i det **andet næsebor**.
- Gentag trin 4 for at afgive det andet pust.

Trin 5 **Bekræftelse af afgivelsen og hvile**



- Tag anordningen fra patienten.
- Kontrollér, at indikatoren **ikke viser nogen grønne prikker**. Hvis der vises en grøn prik, skal patient puste igen i det andet næsebor.
- Kontrollér indikatoren igen for at bekræfte, at anordningen er tom.



Instruer patienten om at:
- Hvile sig i en komfortabel stilling (helst halvt tilbagelænet) i **5 minutter efter hver anordning**.
- Hvis der forekommer næseflåd, tørres næsen med en serviet.

Undlad at pudse næse.

Figurer stammer fra indlægssedlen.

Produktresume: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_en.pdf

Tjekliste

Før behandlingen:

□ BT/p:

□ Ikke spist 2 timer før behandling

□ Ikke brugt nasal corticosteroid eller detumescerende midler 1 time før behandlingen

□ Ikke drukket halv time før behandlingen:

Under behandlingen

Kvalme: Er der givet ondansetron?

□ BT/p efter 40 min:

Ved behov efterfølgende BT/P

Tid: BT/p

Tid: BT/p

Tid: BT/p

Efter behandlingen

Udviser ikke dissociative symptomer

Er ikke bevidsthedspåvirket eller sederet.

Fuld vågen og orienteret

BT er acceptabelt:

At der ikke er andre bivirkninger

Patient orienteret om ikke at føre motorkøretøj eller betjene maskiner før næste dag og efter en nats søvn.

Hvordan kommer patienten hjem?

Andre forhold som har betydning for at patient kan udskrives.