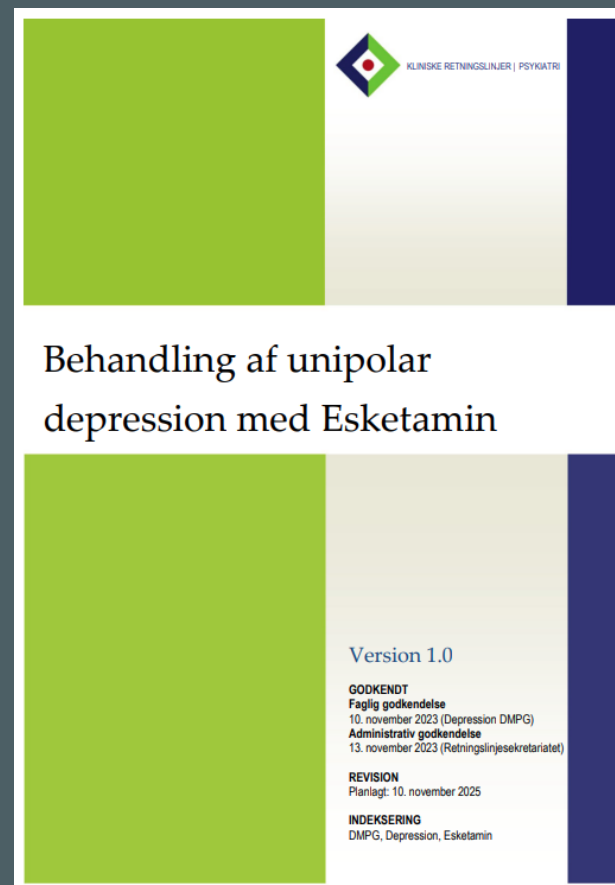


Behandling af unipolar depression med Esketamin

DPS årsmøde 2024

Klaus Martiny



Procedure

- anbefalingerne er formuleret af de kliniske eksperter i retningslinjegruppen
- En repræsentant fra DepressionsForeningen har været involveret i arbejdet og deltaget i møder og korrespondancer med den øvrige retningslinjegruppe.
- Desuden er Medicinrådets anbefalinger inddraget i arbejdet.
- Retningslinjen har været i høring hos organisationer og personer
- Lægedirektør Forum har herefter godkendt retningslinjerne, og vurderet implementeringsmuligheder og -udfordringer.
- Retningslinjen er godkendt den 10. november 2023.

Hvad er formålet med retningslinjen

- vejlede om brug af evidensbaseret behandling med esketamin til behandlingsrefraktær depression
- Retningslinjen omhandler ikke intravenøs ketamin
- Retningslinjen skal indgå som VIP i alle regioner
- Opdateres 10. november 2025

Patientgruppe

- Denne retningslinje dækker to patientpopulationer, hvor patienterne er mellem 18 og 65 år gamle:
 - A. Patienter med unipolar behandlingsrefraktær depression. Behandlingsrefraktær depression er her defineret som MSM score ≥ 9 svarende til et moderat behandlingsresistens (let = 3-6, moderat = 7-10, svær = 11-15)
 - B. Indlagte patienter med unipolar depression, med akut øget selvmordsrisiko, med henblik på hurtig reduktion af depressive symptomer

I de studier der ligger til grund er patienter med bipolar depression, visse personlighedsforstyrrelser, autisme, demens, psykotiske symptomer, og misbrug ekskluderet og dette skal tages i betragtning ved anvendelsen

Målgruppe

- 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.

Patientperspektivet

- DepressionsForeningen finder, at den nærværende retningslinje er evidensbaseret, dækkende og på den baggrund korrekt vejledende for patienten. Dog bør det overvejes om målgruppen på sigt kan udvides
- DepressionsForeningen finder det afgørende at retningslinjen bidrager til at sikre en ensartet national behandling
- Det vil være et stærkt ønske, at der er en klar sammenhæng mellem vigtige anbefalinger i retningslinjen og dansk depressionsdatabases aktuelle og fremtidige kvalitetsmonitorering

Baggrund og udfordringer

- Der skønnes at ca. 1000 patienter med behandlingsresistent depression vil være kandidater til esketamin behandling
- Der er ingen entydig definition af behandlingsrefraktær depression
 - Således bruges ”behandlingsrefraktær” synonymt med ”behandlingsresistent” eller ”vanskelig behandlelig depression”
 - Definitionen varierer fra to behandlingsforsøg med antidepressiv medicin, givet i tilstrækkelig dosis i tilstrækkelig lang tid, uden effekt, til definitioner baseret på episodehyppighed, til strengere kriterier med krav om brug af andre lægemidler til augmentering samt ECT, og til brugen af skalaer som Maudsley Staging Method

Rationale for anbefalingerne

- Effekten af esketamin til de to populationer vurderes som relativt svag
- Den patientgruppe der indgår i studierne er mildt behandlingsrefraktære i forhold til de patienter vi i Danmark ser i hospitalspsykiatrien, og man kan argumentere at der for denne patientgruppe vil være mange andre gængse og velgennemprøvede behandlingsmuligheder som bør anvendes før esketamin
- Tilsyneladende er mange bivirkninger ikke beskrevet i studierne
- Risikoen for langtidsbivirkninger og misbrug er ikke tilstrækkelig belyst

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations

Anbefalinger mærket A baserer sig på stærkeste evidens (typisk systematiske reviews og randomiserede studier) og anbefalinger mærket D baserer sig på svageste evidens (ekspertkonsensus).

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

Anbefaling 1

- Esketamin kombineret med oral antidepressiv behandling (OAD) anbefales *ikke* til anvendelse overfor behandlingsresistent depression. Dette pga. begrænset evidens, bivirkningshyppigheden og misbrugspotentialiet. Esketamin kan *dog* anvendes sammen med OAD i ganske særlige tilfælde af moderat til svær depressiv unipolar episode der opfylder følgende (D):
 - Ingen psykotiske symptomer, intet misbrug, behandling ved regionsfunktion, ingen somatiske kontraindikationer, Maudsley score ≥ 9
 - Afprøvet uden effekt eller pt. ønsker det ikke: CBT eller anden psykoterapi, litium eller antipsykotika, ECT, isocarboxazid

Anbefaling 1 fortsat

- Behandling bør ophøre ved manglende respons (50% reduktion HAM-D₁₇) eller manglende remission efter 4 ugers behandling
- Ansøgning til Regionale Task Force for Rationel Medicinanvendelse

Anbefaling 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).
- Ved effekt kan behandling ud over 4 uger kun ske i ganske særlige tilfælde og efter konferering med regionsfunktion for affektive lidelser (D)

Anbefaling 3: dosis

- Der anbefales en initieringsdosis på 56 mg med mulighed for stigning til 84 mg ved manglende effekt. Da studier tyder på, at effekten af esketamin er hurtigt indsættende, bør dosisjustering ske allerede efter 2 behandlinger på 56 mg uden effekt administreret med 3 dages mellemrum (D)
- Medicinen administreres som éngangs næsespray der rummer to pust, et til hvert næsebor, som tilsammen giver 28 mg esketamin
- Ved højere doser end 28 mg skal der gå 5 minutter mellem hver administration

Anbefaling 4 og 5: dosis fortsat

- 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 på grund af mulig respirationsdepression) (C)
- 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)

Anbefaling 6: dosis fortsat og bivirkninger

- Undersøgelser har ikke vist problemer med seponeringssymptomer, men man bør alligevel være opmærksomhed på muligheden for sådanne (D)
- Eksempler fra Summary of Product Characteristics (SPC): afhængighed og tolerans er rapporteret efter langtids brug af ketamin. Hos disse fandtes ophørssymptomer i form af cravings, angst, rystelser, svedtendens og hjertebanken
- De hyppigste bivirkninger som opstår hos op mod 3 til 10 personer er svimmelhed, kvalme, dissociation (følelse af at være frakoblet de fysiske omgivelser og følelser), hovedpine, søvnighed, vertigo, smagsforstyrrelse, hypæstesi og opkastning

Anbefaling 7 og 8: administration

- 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)
- 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)

Anbefaling 9, 10 og 11: monitorering

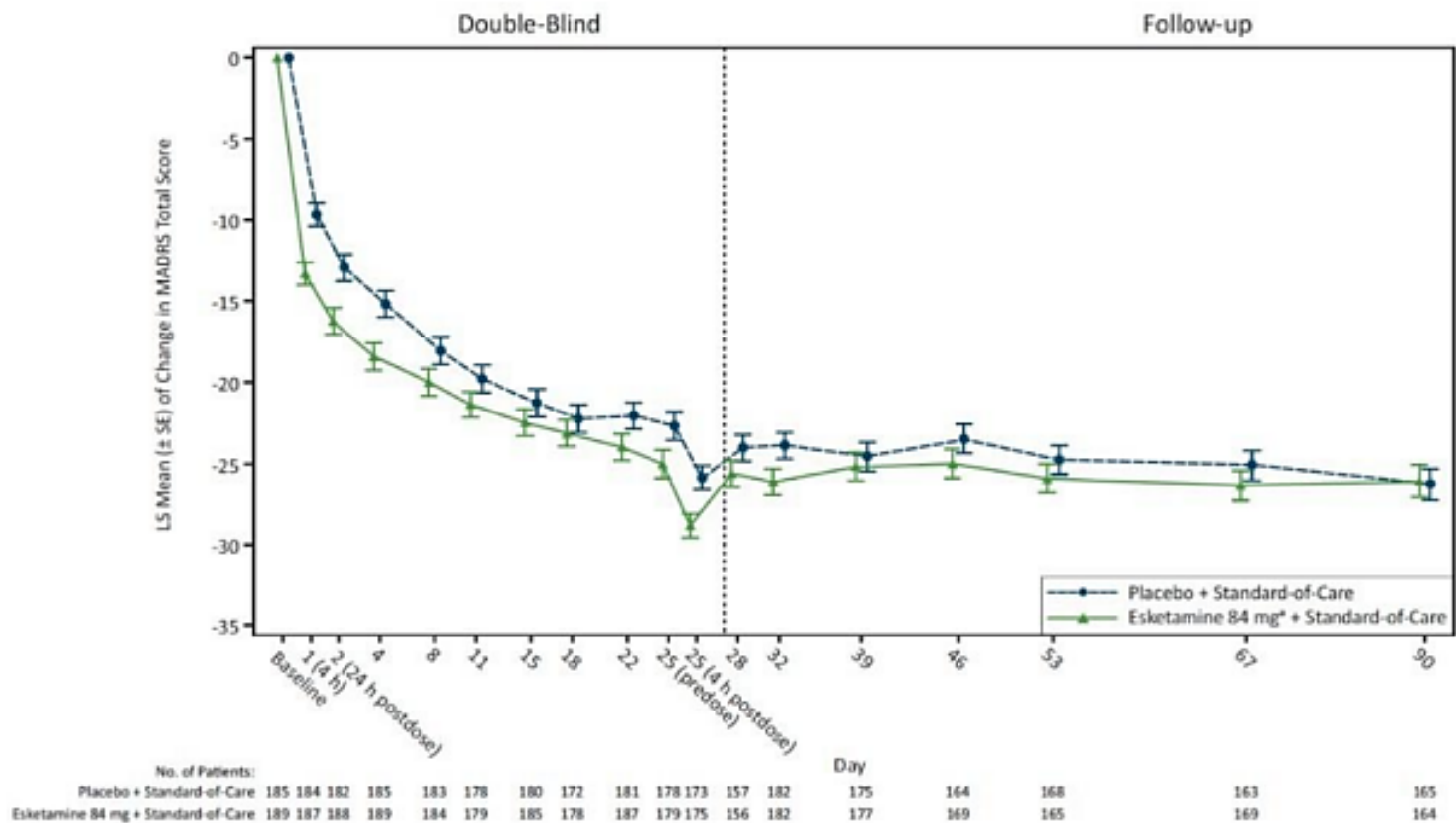
- Behandling med esketamin bør i alle tilfælde forestås af en speciallæge i psykiatri (D)
- Under behandlingen bør patienterne monitoreres løbende for effekt (gerne ved brug af HAM-D, MADRS eller lignende rating-skala), bivirkninger (dissociation, hallucinationer, derealisation og depersonalisation, kardiovaskulære symptomer samt agitation og angst) og udvikling af misbrug (D)
- Det er vigtigt at der ved brugen af Esketamin sker systematisk opsamling af data vedr. virkninger og bivirkninger

Evidens

- 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.

Effekt vedrørende anbefaling 2 ”øget suicidalfare”

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS



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

Status

- Indtil videre er esketamin brugt sparsomt i RegionH og med mange afslag fra Lægemiddelkomiteen
- Diskrete forskelle i Medicinrådets anbefalinger og DMPG
- Erfaringer fra andre regioner?

Bilag

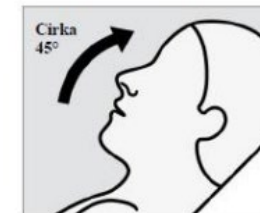
- Bilag for
 - Maudsley Staging Method
 - Søgestrategi
 - Evidenstabel for studier
 - Oxford gradering
 - ”Kogebogsopskrift” til anvendelsen af esketamin

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:

- Boje hovedet bagover cirka 45 grader under administrationen for at holde medicinen inde i næsen.

Kontraindikationer

- Behandlingen er kontraindiceret ved tilstande, hvor blodtryksstigning eller stigning af det intrakranielle tryk kan udgøre en alvorlig risiko for patienten, herunder:
 - Aneurismer i kar - fx aortaaneurisme eller cerebrale aneurismer
 - Tidligere hjerneblødning
 - Kardiovaskulære hændelser (fx myokardieinfarkt) inden for de sidste 6 uger
 - Ved tidligere myokardieinfarkt skal patienten være klinisk stabil og uden hjertesymptomer.