

# Vi förutspår ingen revolution inom depressionssjukvården

## RACEMISKT KETAMIN HAR JÄMFÖRTS MED ECT VID BEHANDLING AV DEPRESSION I TVÅ STÖRRE KLINISKA PRÖVNINGAR

**Svår depression** är förenad med mycket låg livskvalitet, långvarig kognitiv nedsättning och ökad risk för död i suicid. Elektrokonvulsiv terapi, ECT, är den mest effektiva behandlingen mot svår depression. ECT innebär att epileptiska anfall framkallas med elektrisk ström under narkos. Behandlingen introducerades på 1930-talet, men läkemedelsinducerade kramp- anfall hade då redan använts som behandling av depression under lång tid. Verkningsmekanismerna tros omfatta nybildning av hjärnceller och nervcellskopplingar. Användningen begränsas både av att minnesstörning är en vanlig biverkan av ECT och av behovet av narkos.

Dessutom förekommer överdriven rädsla baserad på fördomar. Det vore därför angeläget att hitta alternativa behandlingar.

Ketamin är potentiellt ett sådant alternativ. Under de senaste två decennierna har det visats att ketamin, administrerat intravenöst i den subanestetiska dosen 0,5 mg/kg under 40 minuter, kan lindra depressionssymtom. Enligt vissa rapporter märks lindringen ibland redan efter första infusionen. Ketamin utvecklades på 1960-talet till ett narkosmedel som används i höga doser för att inducera en dissociativ effekt vid kirurgiska ingrepp för



**Axel Nordenskjöld**, docent, överläkare, registerhållare, Kvalitetsregister ECT, Universitetssjukhuset Örebro; fakulteten för medicin och hälsa, Örebro universitet  
● axel.nordenskjold@regionorebrolan.se



**Pouya Movahed**, med dr, överläkare, psykiatriska kliniken, Skånes universitetssjukhus Lund; enheten för hjärnstimulering i Lund, Lunds universitet

sedering och smärtlindring. Det används också i akuta situationer utanför sjukhus eftersom ketamin varken inducerar apné eller hypotension. Den antidepressiva verkningsmekanismen tros involvera hämning av glutamats bindning till presynaptiska N-metyl-D-aspartat-receptorer och sekundärt tillväxt av nervcellskopplingar. Vanliga biverkningar av ketamin vid behandling av depression innefattar obehagliga hallucinationer, eufori, yrsel och illamående.

Racemiskt ketamin har jämförts med ECT vid behandling av depression i två större kliniska prövningar som kommit till olika slutsatser. I den svenska kliniska prövningen (KetECT) in-

gick 186 patienter med de huvudsakliga inklusionskriterierna inläggande vård, unipolär depression och accepterad ECT. Efter inklusion randomiserades patienterna med hjälp av slutna kuvert till 3 behandlingstillfällen per vecka under högst 4 veckor med antingen ECT eller ketamin. Vid behandlingsavslut uppnåddes remission hos 63 procent av patienterna behandlade med ECT och hos 46 procent av dem som behandlades med ketamin [1]. I den amerikanska prövningen (ELEKT-D) användes ett elektroniskt datasystem för att randomisera 403 patienter med depression till ECT eller ketamin. Efter 3 veckors behandling uppnåddes remission i 22 procent av ECT-gruppen och i 38 procent av ketamingruppen [2].

**Det finns tre** tänkbara förklaringar till de olika resultaten: patienturvalet, kvaliteten på ECT-behandlingen och patienternas önskemål. KetECT inkluderade endast inläggande patienter, även några med psykotiska inslag i sin depression, medan ELEKT-D nästan uteslutande inkluderade öppenvårdspatienter hos vilka en majoritet hade samtidigt ångestsyndrom och inga hade psykotiska inslag. Patienterna i ELEKT-D hade också längre varak-

tighet av sina symtom (2 år) jämfört med dem i KetECT (3 månader). Patienterna var dessutom genomsnittligt något äldre i KetECT (52 år) än i ELEKT-D (46 år). Dessa skillnader kan ha bidragit till utfallen, eftersom ECT har visats vara särskilt effektiv hos patienter med så uttalade symtom att de kräver sjukhusvård, vid depression med psykotiska symtom, hos äldre patienter och vid episodiskt snarare än kroniskt sjukdomsförlopp.

För att minimera minnesstörning användes i ELEKT-D en mindre effektiv teknik (ultrakort pulsbredd), som därför kräver fler behandlingstillfällen, jämfört med i KetECT (kort pulsbredd), men i ELEKT-D fick patienterna högst 9 ECT-behandlingar

»Skillnaderna mellan studierna berodde alltså inte på olika behandlingsutfall av ketamin, utan på att resultaten efter ECT var särskilt dåliga i ELEKT-D.«

jämfört med upp till 12 i KetECT. Dessutom behandlades en hög andel av patienterna i ELEKT-D med bensodiazepiner eller andra antiepileptiska läkemedel, vilket förmodligen minskade effekten av ECT ytterligare.

I KetECT betraktades ECT som standardbehandling och erbjöds till dem som inte tolererade eller förbättrades av ketamin. Erfarenheterna av ketamin mot depression på de deltagande svenska sjukhusen var begränsad. Senare har vi lärt oss betydelsen av vårdmiljön och omhändertagandet för att lugna patienter med hallucinationer. Vi vet också numera att biverkningar tenderar att avta efter 2-3

### HUVUDBUDSKAP

- Två studier har jämfört elektrokonvulsiv terapi (ECT) med racemiskt ketamin vid depression.
- ECT var bättre i den svenska studien.
- Ketamin och ECT var likvärdiga i den amerikanska studien.
- Svensk ECT står sig väl internationellt.
- ECT bör fortsatt vara en standardbehandling vid svår depression, men ketamin är ett värdefullt tillskott i utvalda fall.

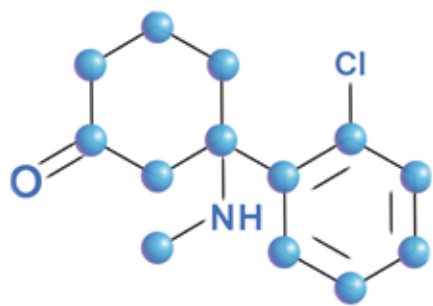


Illustration: Mostphotos

*Ketamin, administrerat intravenöst i den subanestetiska dosen 0,5 mg/kg under 40 minuter, kan lindra depressionssymtom.*

behandlingar. Därför var avhoppet fler i ketamingruppen i KetECT-studien. I den senare ELEKT-D hade ketamin blivit mer etablerat och avhoppet var i stället fler i ECT-gruppen, kanske för att ketamin numera finns tillgängligt även utanför studier i USA.

**Skillnaderna** mellan studierna berodde alltså inte på olika behandlingsutfall av ketamin, utan på att resultaten efter ECT var särskilt dåliga i ELEKT-D. Författarna till ELEKT-D svarar på kritiken med att resultaten motsvarar dem som uppnås efter ECT i rutinsjukvård i USA [3, 4]. Det kan tyckas förvånande att man från fem amerikanska sjukhus, bland andra Yale, Johns Hopkins och Mount Sinai, rapporterar en remissionsfrekvens efter ECT som är knappt hälften (22 procent) av den som rapporterades från Kvalitetsregister ECT under 2022 (50 procent). Inget av 47 svenska sjukhus rapporterade en remissionsfrekvens under 31 procent. Vi kan alltså i Sverige vara stolta över medarbetarna på våra ECT-enheter som tillhandahåller ECT i internationell toppklass, sannolikt delvis tack vare en stark tradition. Den nu avlidne Jan-Otto Ottosson hade en betydande påverkan på utvecklingen av ECT. Han införde tillsammans med sin doktorand Giacomo d'Elia den elektrodplacering som användes i båda prövningarna (unilateral enligt d'Elia). ECT är en självklar del av ST-utbildningen i psykiatri i Sverige, och kunskaperna gör att svenska psykiatrer remitterar lämpliga patienter för ECT. Ottosson förklarade också framgångsrikt för allmänheten hur en behandling som är förknippad med minnesstörning, elektrisk ström och epileptiska anfall kan vara etisk för patienter med begränsad autonomi. ECT har därför bättre tillgänglighet i Sverige än i många andra länder, och från en redan hög nivå på behandlingen visar rapporterna från Kvalitetsregister ECT på stadiga förbättringar i behandlingsresultat.

taten de senaste åren, troligtvis tack vare optimeringar av patienturval, teknik och noggrannare utvärdering.

När det gäller ECT finns en lång erfarenhet av vilka patientgrupper som tenderar att ha störst effekt: de med mycket svåra symtom, med psykotiska inslag, de äldre, de med episodiskt sjukdomsförlopp, de som redan provat antidepressiva och de som har ärftlighet för suicid eller annan allvarlig psykisk sjukdom. Dessa patienter bör även fortsättningsvis erbjudas ECT. Erfarenheten av ketamin är inte lika lång. Den enda prediktorn för god effekt är möjligen att minst ett par antidepressiva läkemedel redan har prövats utan effekt [5].

Men huruvida ketamin är bättre än andra alternativ, som repetitiv transkraniell magnetstimulering (rTMS), psykologisk behandling eller tricykliska antidepressiva, till den stora grupp patienter som inte förbättrats av sina tidigare antidepressiva

**»Fler kliniker verkar överväga att införa behandlingen, om än i liten skala. Det är dock viktigt att vara försiktig.«**

va läkemedel men som inte har så svåra symtom att ECT är motiverad, är en helt öppen fråga. Denna fråga måste besvaras innan ketamin kan rekommenderas till breda patientgrupper. Emellertid finns det patienter som remitteras till ECT trots avsaknad av tydliga prediktorer för effekt, mest för att det är så svårt att hitta andra lämpliga behandlingsalternativ. Särskilt svårt kan det vara att hitta alternativ i sådana fall som provat ECT utan att ha haft nytta. I Lund och Örebro, liksom på andra universitetssjukhus, erbjuds ibland ketamininfusioner till dem. Det rör sig ofta om yngre patienter med svåra och komplexa psykiska symtom. Det finns också ett fåtal patienter som på grund av kroppsliga sjukdomar eller skador har en ökad narkosrisk. Fler kliniker verkar överväga att införa behandlingen, om än i liten skala. Det är dock viktigt att vara försiktig. Den intranasala beredningen av esketamin är omgärdad av en särskild reglering och ges precis som intravenöst ketamin endast under övervakning på sjukhus på grund av risken för missbruk. En oroande observation är att vissa patienter verkar vilja

fortsätta med ketamin trots avsaknad av påtaglig symtomlindring eller förbättrad funktion. Det är därför viktigt att man dokumenterar funktionsförbättringar som ett resultat av ketamin och inte enbart subjektiva upplevelser, som kan påverkas av ett omedvetet drogsug.

Man behöver också vara medveten om att det är oklart om ketamin minskar risken för suicidförsök eller fullbordade suicid, medan ECT har visats minska både suicidförsök och fullbordade suicid.

**Depression** är en heterogen sjukdom med sannolikt varierande biologiska orsaker. I framtiden hoppas vi att genetiska eller biokemiska test, i kombination med annan information, kommer att kunna upplysa oss om huruvida antidepressiva, psykologisk behandling, ketamin, ECT, rTMS, eller kanske något helt annat, kommer att vara till nytta för en enskild patient. Om man i framtiden hittar markörer som förutsäger olika effekt av olika behandlingar kan det leda till stora förändringar, men vi förutspår ingen revolution inom depressionssjukvården med anledning av de senaste rönen om ketamin. ○

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Axel Nordenskjöld har erhållit ersättning för föreläsning av Lundbeck AB.

Citera som: *Läkartidningen. 2023;120:23149*



## REFERENSER

1. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, et al. Racemic ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for unipolar depression: a randomized, open-label, non-inferiority trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2022;25(5):339-49.
2. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G, et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *N Engl J Med.* 2023;388(25):2315-25.
3. Movahed P, Nordenskjöld A, Kellner CH. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *N Engl J Med.* 2023;389(10):960-1.
4. Anand A, Mathew SJ, Hu B. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. Reply. *N Engl J Med.* 2023;389(10):961-2.
5. Price RB, Kissel N, Baumeister A, et al. International pooled patient-level meta-analysis of ketamine infusion for depression: in search of clinical moderators. *Mol Psychiatry.* 2022;27(12):5096-112.