

RAPPORT

2022

FORENKLET METODEVURDERING - KARTLEGGING

Intravenøs ketamin for
behandlingsresistent
depresjon og akutt
selvmordsfare/-tanker

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for helsetjenester

Tittel Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker: forenklet metodevurdering – kartlegging

English title Intravenous ketamine for treatment-resistant depression and suicidal ideation: a single technology assessment - mapping

Ansvarlig Camilla Stoltenberg, direktør

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

ISBN 978-82-8406-315-7

Publikasjonstype Metodevurdering

Antall sider 30 (50 inklusiv vedlegg)

Oppdragsgiver Bestillerforum for nye metoder

Emneord(MeSH) Depressive Disorder, Treatment-Resistant; Suicidal ideation; Ketamine; Administration; Intravenous

Sitering Larsen MS, Meneses-Echavez JF, Kornør H. Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker: forenklet metodevurdering – kartlegging. [Intravenous ketamine for treatment-resistant depression and acute suicide risk/ideation: a single technology assessment - mapping]. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2022.

Innhold

INNHold	3
HOVEDBUdSKAP	4
KEY MESSAGES	5
FORORD	6
INNLEDNING	7
Beskrivelse av problemet/tematikken	7
Hvorfor det er viktig å utføre denne forenklede metodevurderingen	8
Mål	8
METODE	10
Forskningsspørsmål	10
Inklusjonskriterier	10
Litteratursøk	11
Utvelging av litteratur	12
Dataauthenting	13
RESULTATER	15
Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier	15
Inkluderte systematiske oversikter	17
Nyere RCTer	21
Pågående RCTer	23
DISKUSJON	28
Hovedfunn	28
Styrker og svakheter ved den forenklede metodevurderingen	29
Resultatenes betydning for praksis	29
KONKLUSJON	30
REFERANSER	31
VEDLEGG 1: SØKESTRATEGI	37
VEDLEGG 2: EKSKLUDERTE STUDIER	43

Hovedbudskap

Intravenøs ketamin er et nytt behandlingsalternativ for personer med depresjon som ikke opplever bedring av annen behandling, eller som står i akutt fare for å begå selvmord. I denne forenklete metodevurderingen danner vi et bestillingsgrunnlag for en framtidig fullstendig metodevurdering ved å kartlegge forskning om effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker.

Vi har søkt systematisk i internasjonale databaser etter de meste oppdaterte systematiske oversiktene og nyere og pågående randomiserte studier. Maskinlæringsmetoder og uavhengige vurderinger ble brukt i utvelgelsesprosessen og i uthenting av data.

Til sammen inkluderte vi seks systematiske oversikter, seks nyere randomiserte studier, og 16 pågående randomiserte studier.

- Samtlige systematiske oversikter var publisert i 2021, med søkedatoer fra desember 2019 til september 2021.
- Oversiktene inkluderte til sammen 21 unike RCTer som var relevante for denne metodevurderingen.
- De fleste nyere og pågående studiene fant sted i USA og hadde voksne som målgruppe.
- Ketamindosen var typisk 0,5 mg/kg gitt én eller flere ganger over 40 minutter, og sammenlikningen var enten placebo, midazolam, andre ketamindoser eller elektrosjokkbehandling
- Ingen studier hadde ressursbruk som utfall.

En fullstendig metodevurdering med litteratursøk i f.eks. januar 2024 vil kunne gi et oppdatert beslutningsgrunnlag for bruk av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker.

Tittel:

Intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker: En forenklet metodevurdering - kartlegging

Hvem står bak denne publikasjonen?

Folkehelseinstituttet, på oppdrag fra Bestillerforum for nye metoder

Når ble litteratursøket avsluttet?

Mai 2022

Key messages

Intravenous ketamine is a new treatment option for people with depression who do not experience improvement from other treatment, or who are at acute risk of committing suicide. In this single technology assessment, we form a basis for a future health technology assessment, by mapping research on the effects of intravenous ketamine for treatment-resistant depression and acute suicide risk/-ideation.

We have systematically searched international databases for the most up-to-date systematic reviews as well as recent and ongoing randomized studies. We deployed machine learning methods and independent assessments in the selection process.

In total, we included six systematic reviews, six recent randomized trials, and 16 ongoing randomized studies.

- All systematic reviews were published in 2021, with search dates from December 2019 to September 2021.
- The reviews included a total of 21 unique RCTs that were relevant to this mapping.
- Most recent and ongoing randomized studies took place in the United States and targeted adults.
- The ketamine dose was typically 0.5 mg/kg given once or several times over 40 minutes, and the comparison was either placebo, midazolam, other ketamine doses or electro convulsive treatment.
- No studies had resource use as an outcome.

A health technology assessment with a literature search in, for instance, January 2024, would contribute to an updated decision base for the use of intravenous ketamin for treatment-resistant depression and acute suicide risk/ideation.

<p>Title: Intravenous ketamine for treatment-resistant depression and acute suicide risk/ideation: a single technology assessment - mapping -----</p> <p>Publisher: The Norwegian Institute of Public Health conducted the review based on a commission from Nye Metoder -----</p> <p>Updated: Last search for studies: May 2022. -----</p>
--

Forord

Område for helsetjenester, Folkehelseinstituttet (FHI), fikk i oppdrag av Bestillerforum for nye metoder å utføre en forenklet metodevurdering for å kartlegge forskning om effekten av intravenøs ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker. Oppsummeringen er relevant for beslutningstakere innen helse, helsearbeidere, privatpersoner og pasienter med behandlingsresistent depresjon eller selvmordstanker.

Område for helsetjenester, FHI, følger en felles framgangsmåte i arbeidet med kunnskapsoppsummeringer, dokumentert i håndboka «Slik oppsummerer vi forskning». Det innebærer blant annet at vi kan bruke standardformuleringer når vi beskriver metode, resultater og i diskusjon av funnene.

Bidragstere

Prosjektleder: Martin Smådal Larsen

Interne prosjektmedarbeidere ved FHI: Jose Francisco Meneses Echavez, Hege Kornør

Takk til kollega Ingvild Kirkehei for bistand med litteratursøk og Ingrid Harboe for fagfelle vurdering av litteratursøket.

Oppgitte interessekonflikter

Alle forfattere har fylt ut et skjema som kartlegger mulige interessekonflikter. Ingen oppgir interessekonflikter.

Folkehelseinstituttet tar det fulle ansvaret for innholdet i rapporten.

Kåre Birger Hagen
Fagdirektør

Hege Kornør
avdelingsdirektør

Martin Smådal Larsen
prosjektleder

Aktivitetslogg

Forenklet metodevurdering bestilt av

Bestillerforum for nye metoder:

21. mars 2022

Prosjektstart:

13. april 2022

Rapport godkjent av fagdirektør i FHI:

7. juli 2022

Rapport sendt til Bestillerforum for nye metoder:

8. juli 2022

Innledning

Beskrivelse av problemet/tematikken

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon (1) anslår at hver femte person vil oppleve depresjon i løpet av livet, og Folkehelseinstituttet anslår at 17 % av Norges befolkning til enhver tid har en depressiv lidelse (2), som samsvarer med forekomsten på verdensbasis (3). I tillegg til å være en belastning for den som rammes og deres nære kan depressive lidelser være en medvirkende faktor til å falle ut av arbeidsmarkedet, og ofte medvirke til uførhet.

Depresjon er en bred og uensartet diagnosegruppe med sentrale kjennetegn som senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi. Noen pasienter opplever gjentatte episoder med depresjoner, og en eller flere episoder med rastløshet og overaktivitet (hypomani) eller økt energi som etter hvert kommer ut av kontroll (mani). Denne formen for depresjon kalles bipolar depresjon og kan være mer alvorlig enn unipolar depresjon hvor stemningsleiet er jevnt i depressive perioder.

Diagnosemanualen International Classification of Diseases (ICD-10) deler klinisk depresjon inn i mild depressiv episode, moderat depressiv episode og alvorlig depressiv episode (F32.0-2), tilbakevendende depresjon (F33) og depresjon i bipolar lidelse (F31). Diagnostiseringen gjøres ved å kartlegge varighet og antall symptomer gjennom klinisk intervju med pasienten. I tillegg anbefales bruk av standardiserte verktøy for vurdering av alvorlighetsgrad, og som hjelpemiddel til å vurdere bedring (respons) og tilfriskning (remisjon). Eksempler på slike verktøy er Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hospital Anxiety and Depression Rating scale (HADS), Beck Depression Inventory-II (BDI) (1).

Depresjon behandles vanligvis med strukturert psykologisk behandling, antidepressive legemidler eller en kombinasjon av disse (1). Hvis psykoterapi og medikamentell behandling ikke gir effekt, eller ved psykotiske og/eller livstruende depresjonstilstander kan elektroshokkbehandling (ECT) vurderes. ECT innebærer at det sendes elektrisk strøm gjennom en del av hjernen. Etter ECT kan det oppstå bivirkninger som konsentrasjonsvansker og hukommelsesforandringer. Også medikamentell behandling kan gi alvorlige bivirkninger. Det er behov for andre behandlingsalternativer for pasienter

med depresjon som ikke ønsker, ikke responderer på, eller får alvorlige bivirkninger av medikamentell behandling eller ECT.

Rundt en tredjedel av dem som får behandling for depresjon opplever ingen bedring (4). Felleskatalogen definerer behandlingsresistent depresjon som når en pasient ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressive legemidler i en pågående moderat eller alvorlig depressiv episode (5).

Selv mord var årsak til 653 dødsfall i Norge i 2021 (6). Mennesker med psykiske lidelser har økt selvmordsrisiko, men selvmordstanker forekommer også blant mennesker uten psykiske lidelser. Når helsepersonell vurderer aktuell selvmordsrisiko, inngår en kartlegging av selvmordstanker og -planer, sammen med en rekke andre risikofaktorer. Akutt selvmordsfare/-tanker fører ofte til innleggelse i døgnenhet, hvor behandlings- og beskyttelsestiltak (herunder fysiske sikkerhetstiltak) iverksettes (7).

Ketamin, en racemisk blanding av arketamin og esketamin, er et nytt behandlingsalternativ mot behandlingsresistent depresjon og ved akutt selvmordsfare. Legemiddelet ble godkjent som anestesimiddel i Norge for 50 år siden. I 2019 ble ketaminvarianten esketamin i form av neseppray godkjent i Norge for bruk ved behandlingsresistent depresjon (5). Beslutningsforum vedtok imidlertid i 2021 å ikke innføre behandlingen i spesialisthelsetjenesten på grunn av mangelfull dokumentasjon av effekt og høy pris. Bruk av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og ved akutt selvmordsfare/-tanker har ikke vært vurdert for markedsføringstillatelse i Norge, men er under utprøving blant annet ved Sykehuset Østfold. Behandlingen innebærer en serie på seks ketamininfusjoner (0,5 mg/kg) over tre uker. Deretter gis vedlikeholdsbehandling en gang per måned (8).

Hvorfor det er viktig å utføre denne forenklete metodevurderingen

Det foreligger en rekke eksempler på oppsummert forskning om effekten av ketamin mot depresjon og ved akutt selvmordsfare/-tanker (9-17). Det kan imidlertid være utfordrende å orientere seg i forskningslitteraturen for å finne svar på spørsmål om effekt avgrenset til indikasjonene behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare, og til intravenøs administrasjon av ketamin.

En forenklet metodevurdering/kartlegging vil gi beslutningstakere et overblikk over omfanget av forskning med spesifikk relevans for den norske spesialisthelsetjenesten. Den forenklete metodevurderingen vil også danne et bestillingsgrunnlag for en framtidig fullstendig metodevurdering.

Mål

Målet med denne forenklete metodevurderingen er å danne et bestillingsgrunnlag for en eventuell fullstendig metodevurdering ved å kartlegge forekomsten av forskning om

effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og ved akutt selvmordsfare/-tanker. Det er også et mål å avdekke eventuelle kunnskapshull. Metodevurderingen hadde *ikke* som mål å svare på spørsmål om effekter av behandlingen.

Metode

Vi utførte en forenklet metodevurdering for å kartlegge forskning om intravenøs ketamin for depresjon og ved akutt selvmordsfare/-tanker. En forenklet metodevurdering – kartlegging er en type kunnskapsoppsummering som kartlegger og beskriver eksisterende litteratur- eller forskningsgrunnlag på et bestemt temaområde. En slik oversikt er utarbeidet på en vitenskapelig, systematisk og transparent måte, og det skal være mulig for andre å etterprøve og kritisere metoder, resultater og konklusjoner. Denne forenklete metodevurderingen er et uavhengig arbeid av forskergruppen ved FHI og i henhold til internasjonale metodeanbefalinger (18). Vi utarbeidet den i følgende trinn:

1. Definere og tilpasse målene og spørsmålene
2. Utvikle og tilpasse inklusjon- og eksklusjonskriteriene med målene og spørsmålene
3. Beskrive den planlagte tilnærmingen til litteratursøk og valg av litteratur
4. Søke etter litteratur
5. Velge ut litteratur i henhold til inklusjons- og eksklusjonskriteriene
6. Hente ut data fra inkluderte studier
7. Kartlegge og sortere kunnskapsgrunnlaget
8. Oppsummere kunnskapsgrunnlaget med hensyn til målene

Forskningsspørsmål

Hva er omfanget av forskning om effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og ved akutt selvmordsfare/-tanker?

Inklusjonskriterier

Studiedesign	<ul style="list-style-type: none">- Systematiske oversikter som oppfylte følgende kriterier (19):<ul style="list-style-type: none">○ oversikten må ha en oppgitt søkestrategi○ oversikten må inneholde klare inklusjonskriterier○ oversikten må ha vurdert risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte studiene- Nyere randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som ikke inngikk i noen av de inkluderte systematiske oversiktene
Populasjon	<ul style="list-style-type: none">- Pasienter med behandlingsresistent unipolar eller bipolar depresjon

	- Pasienter med akutt selvmordsfare/-tanker
Tiltak	- Intravenøs racemisk ketamin
Sammenligning	- Annen administrasjon av ketamin (f.eks., ulik dosering) - Esketamin neseppray - Elektrosjokkbehandling (ECT) - Andre legemidler - Placebo; annen type behandling, eller ingen behandling
Utfall	- Depresjon - Selvmordstanker - Remisjon/respons - Bivirkninger - Ressursbruk - Kognitiv funksjon

Ekksklusjonskriterier

Vi ekskluderte følgende typer studier og publikasjoner:

- Ikke-randomiserte studier
- Konferansesammendrag/presentasjoner
- Kommentarer, debattinnlegg, lederartikler
- Studier som ikke var fagfellevurderte
- Publikasjoner som allerede var inkludert i de systematiske oversiktene
- Post-hoc-analyser, reanalyser, sekundæranalyser
- Studier som ikke gir separate data for intravenøs ketamin
- Studier som ikke gir data for vår populasjon

Litteratursøk

Søk i databaser

Bibliotekar Martin Smådal Larsen (MSL) utarbeidet en søkestrategi (Vedlegg 1) i samarbeid med prosjektgruppen og utførte søkene. Bibliotekar Ingrid Harboe fagfellevurderte søkestrategien. Søket ble avsluttet i mai 2022 og inkluderte søk i følgende databaser:

- Medline, (Ovid)
- EMBASE, (Ovid)
- PsycInfo, (Ovid)
- Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews)
- Epistemonikos

Søkets oppbygging var basert på kombinasjon av emneord og tekstord for ketamin, behandlingsresistent depresjon og selvmordstanker. For eksempel: ketamine AND ((trd OR treatment resistant depression) OR (suicidal ideation OR suicidal thought*)). For å begrense antall treff valgte vi å bruke søkefilter for både systematiske oversikter (SR)

og randomiserte kontrollerte studier (RCT). I søket etter RCTer inkluderte vi emneord og tekstord for intravenøs; ((ketamine AND intravenous) AND (trd OR suicidal ideation)). I søket etter systematiske oversikter valgte vi å utelate ordet intravenøs. Dette ble gjort da de systematiske oversiktene ikke nødvendigvis nevnte intravenøs administrasjon av ketamin i tittel eller sammendrag.

Søket var avgrenset til publikasjonsårene 2015-2022. Det ble ikke gjort noen avgrensning på språk.

Vi søkte ikke etter pågående studier i databasene ClinicalTrials.gov og WHO ICTRP, da disse inngår i Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials og Cochrane Database of Systematic Reviews) og på denne måten ble fanget opp i treffene fra denne databasen.

Vi samlet søketreffene fra alle kilder i referansehåndteringsverktøyet EndNote (20) og fjernet dubletter ved en kombinasjon av halvautomatisert og manuell gjennomgang. Deretter eksporterte vi de unike referansene til screeningverktøyet EPPI-Reviewer (21).

Utvelging av litteratur

Prosjektmedarbeiderne (MSL og JFME eller HK) gjorde uavhengige vurderinger av titler og sammendrag fra litteratursøket opp mot inklusjonskriteriene («screening»). Studiene som vi ble enige om at var relevante innhentet vi i fulltekst, og de samme to prosjektmedarbeiderne gjorde uavhengige vurderinger av disse. Uenighet om vurderinger av titler/sammendrag og fulltekster løste vi ved diskusjon eller ved å konferere med en tredje prosjektmedarbeider (HK eller JFME).

Vi brukte maskinlæringsfunksjoner for å hjelpe oss med å vurdere titler og sammendrag mer effektivt. Enkelt sagt betyr maskinlæring at vi tar i bruk algoritmer som gjør at datamaskinen er i stand å lære fra og utvikle sin beslutningsstøtte basert på empiriske data.

Utvelgelsen av litteratur var todelt. I første runde valgte vi ut systematiske oversikter, for så å velge ut nyere RCTer som ikke inngikk i noen av de inkluderte systematiske oversiktene.

Systematiske oversikter

For raskt å kunne identifisere referanser med systematiske oversikter som studiedesign, brukte vi eksisterende «systematic review classifier» i EPPI-Reviewer. Classifieren predikerer sannsynligheten med 0 % - 99 % basert på tittel og sammendrag. Den er bygget, trent opp og validert med data fra Universitetet i Yorks «Database of Abstracts of Systematic Reviews of Effect» (21), som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign. Referanser som ble klassifisert som

å ha < 50 % sannsynlighet for å være systematiske oversikter ble ekskludert uten å lese dem manuelt. Videre ekskluderte vi alle systematiske oversikter publisert før 2021. Årsaken til det var at vi observerte et stort antall oversikter publisert i 2021 eller senere, og vurderte at de nyeste systematiske oversiktene ville gjøre denne forenklete metodevurderingen mest mulig oppdatert.

Vi innhentet publikasjonene i fulltekst og vurderte de resterende systematiske oversiktene opp mot inklusjonskriteriene. Til slutt vurderte vi i hvilken grad de systematiske oversiktene som oppfylte inklusjonskriteriene våre, overlappet med tanke på inkluderte RCTer. Endelig inkluderte vi de systematiske oversiktene med flest unike RCTer og med senest søkedato.

Nyere randomiserte kontrollerte studier (RCTer)

Videre tok vi utgangspunkt i seneste søkedato blant de inkluderte systematiske oversiktene og hentet inn RCTer publisert etter denne søkedatoen. RCTene ble vurdert etter de samme inklusjonskriteriene. Av hensyn til indekseringstid for publikasjoner i de ulike databasene valgte vi å innhente RCTer publisert ett år før søkedatoen i den nyeste systematiske oversikten. Dette gjorde vi for å sikre at vi ikke mistet noen aktuelle studier.

For raskt å kunne identifisere referanser med randomisert kontrollert studiedesign brukte vi «Cochrane RCT klassifiser» (22). Classifiseren er bygget, trent opp og validert på 280 000 helsefaglige referanser, som gjør at den med høy grad av sikkerhet klarer å skille mellom ønsket og ikke ønsket studiedesign innenfor dette fagfeltet. Vi ekskluderte studier klassifisert med 0 - 9 % sannsynlighet for å være RCTer, uten å lese dem manuelt. De resterende referansene vurderte vi først på tittel og sammendrag for å sile ut irrelevante studier, og videre screenet vi relevante RCTer i fulltekst i henhold til inklusjonskriteriene.

Vi laget et flytdiagram over studiene fra databasene til endelig inklusjon. Vi rapporterte hvor mange av referansene som ble vurdert av prosjektmedarbeiderne og ev. hvor mange som ble vurdert automatisk. Gjennomføring og dokumentasjonen av maskinlæringsfunksjonene ble gjort i samråd med en medarbeider med tilstrekkelig maskinlæringskompetanse, Ashley Müller.

Dataauthenting

Fra de systematiske oversiktene hentet vi ut følgende data: førsteforfatter, publikasjonår, søkedato, inklusjonskriterier, antall inkluderte studier totalt, antall inkluderte studier som oppfyller inklusjonskriteriene for denne forenklete metodevurderingen, samt indikasjon, aldersgruppe, sammenligning og utfall i disse.

Fra de nyere RCTene hentet vi ut følgende data: førsteforfatter, publikasjonsår, land, indikasjon, antall deltakere, alder, kjønnsfordeling, ketamindose, sammenligning(er), utfall og måletidspunkter etter ketamininfusjon.

Fra de pågående RCTene hentet vi ut følgende data: registreringsnummer, status, land, indikasjon, aldersgruppe, ketamindose, sammenligning(er), utfall og måletidspunkter etter ketamininfusjon.

Vi hentet *ikke* ut resultater eller effektdata fra noen av de inkluderte oversiktene og studiene.

Én medarbeider hentet ut dataene og en annen kontrollerte at de stemte med publikasjonen. Dataene presenteres i tekst og tabeller.

Vi vurderte *ikke* metodisk kvalitet i de inkluderte systematiske oversiktene eller risiko for systematiske skjevheter i de inkluderte RCTene.

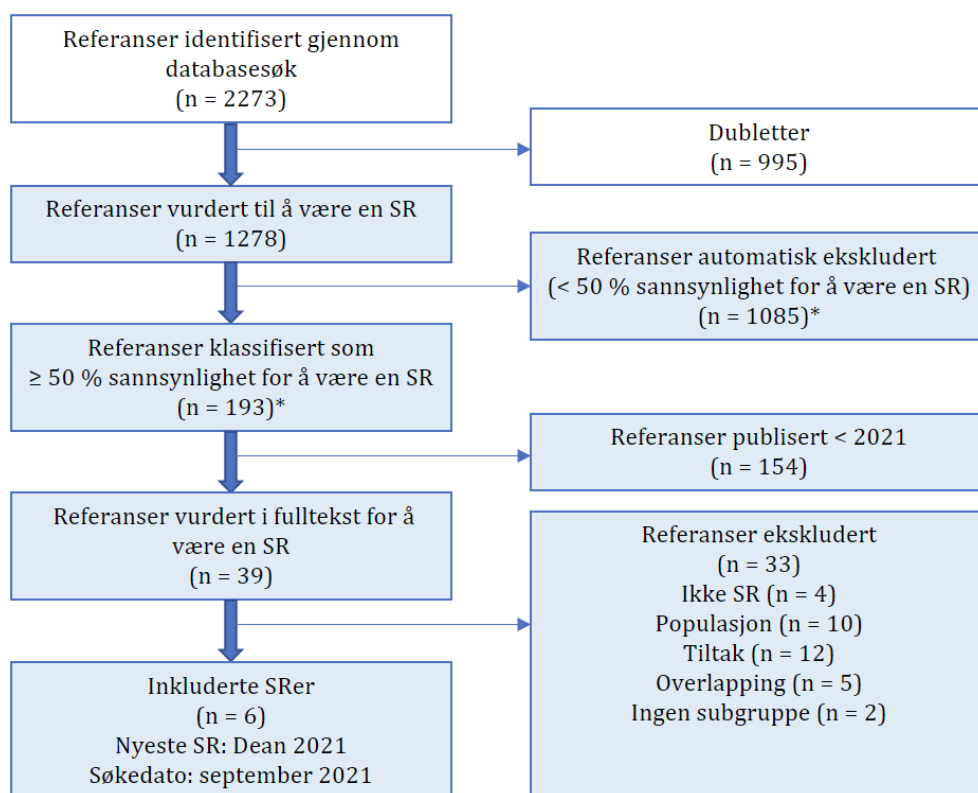
Resultater

Resultater av litteratursøket og utvelgelse av studier

Databasesøkene ga 1278 treff etter fjerning av dubletter (Figur 1 og 2).

Systematiske oversikter

«Classifiren» for systematiske oversikter plukket ut samtlige 1278 referanser, hvorav vi ekskluderte 1085 som hadde < 50 % sannsynlighet for å faktisk være en systematisk oversikt og 154 referanser publisert før 2021 (figur 1). Vi vurderte de resterende 39 systematiske oversiktene i fulltekst, hvorav elleve oppfylte inklusjonskriteriene våre og gikk videre til vurdering av overlapp. Fem av de systematiske oversiktene hadde 100 % overlapp, det vil si at samtlige inkluderte RCTer som oppfylte våre inklusjonskriterier allerede inngikk i de øvrige oversiktene (figur 1). Se liste over ekskluderte oversikter i vedlegg 2.

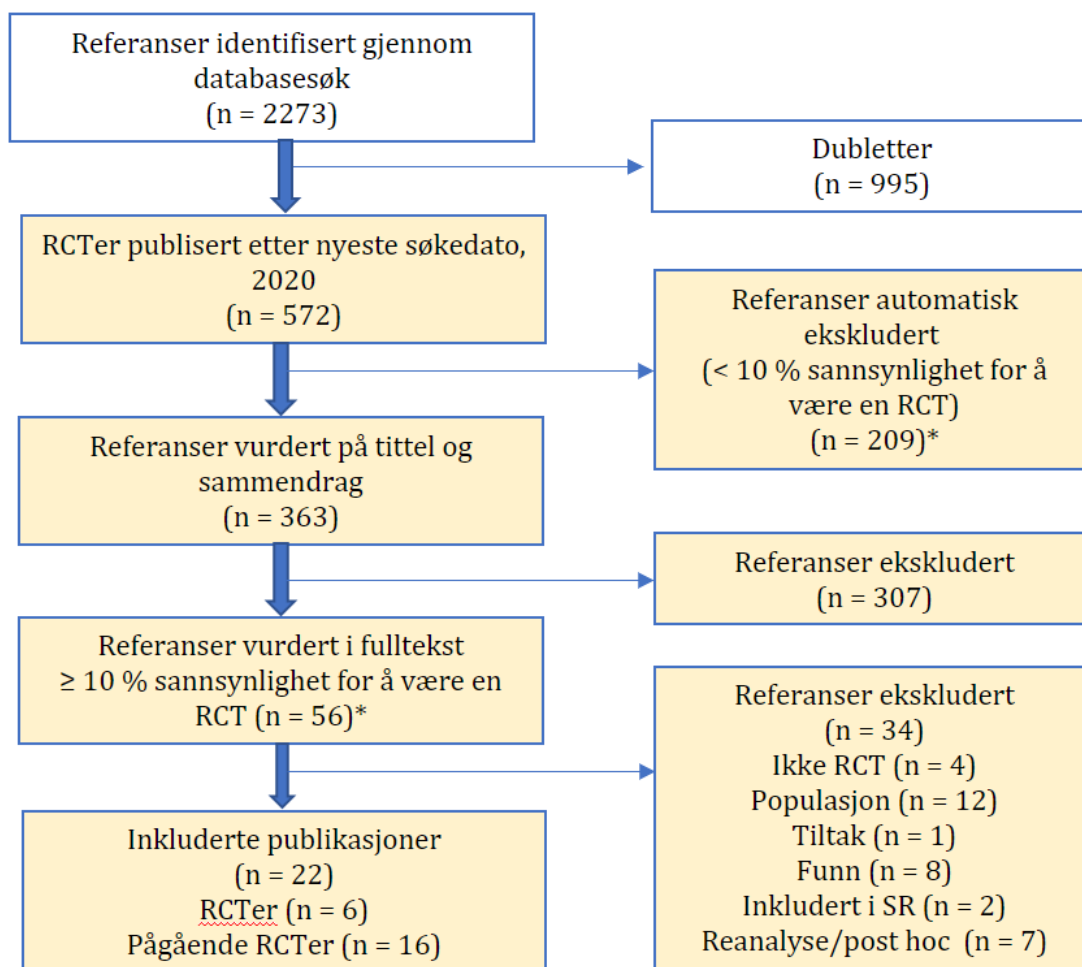


Figur 1: Flyttdiagram over utvelgelse av systematiske oversikter (SR)

Nyere RCTer

For å identifisere nyere RCTer som ikke var fanget opp i de seks systematiske oversiktene, tok vi utgangspunkt i Dean 2021 (23), som hadde den nyeste søkedatoen (tabell 1), og la til et år tilbake tid. Vi vurderte RCTer publisert i 2020 eller senere, og som ikke allerede var inkludert i en av de seks systematiske oversiktene.

«Classifieren» for RCTer plukket ut 572 mulige studier (figur 2). Vi ekskluderte 209 referanser med < 10 % sannsynlighet for å faktisk være en RCT, og vurderte de resterende 363 referansenes titler og sammendrag opp mot inklusjonskriteriene våre. 307 referanser ble ekskludert på dette trinnet, mens 56 referanser gikk videre til vurdering i fulltekst. Av disse inkluderte vi 22 RCTer; seks ferdigstilte (24-29) og 16 pågående. Se liste over ekskluderte studier i vedlegg 2.



Figur 2: Flyttdiagram over utvelgelse av nyere RCTer

Inkluderte systematiske oversikter

Litteratursøkene i de systematiske oversiktene spant fra desember 2019 til september 2021 (tabell 1).

Tabell 1: Søkedatoer i de inkluderte systematiske oversiktene

Systematisk oversikt	Søkedato
Bahji 2021 (30)	Desember 2019
Dean 2021 (23)	September 2021
Di Vincenzo 2021 (31)	Juli 2020
Gill 2021 (32)	Mars 2020
Veraart 2021 (33)	September 2020
Xiong 2021 (34)	Juli 2020

Inklusjonskriterier i de systematiske oversiktene

Fellesnevneren for de systematiske oversiktene var at samtlige inkluderte studier om effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon eller akutt selvmordsfare/-tanker. Noen av oversiktene inkluderte også studier med andre indikasjoner og/eller andre ketaminvarianter enn racemisk ketamin, eller glutamatreseptormodulatorer generelt (tabell 2). Én av de systematiske oversiktene var en Cochrane-oversikt (23).

Studiedesign

Tre av oversiktene inkluderte utelukkende RCTer, mens de øvrige tre enten ikke spesifiserte studiedesign, eller inkluderte alle typer effekt- eller observasjonsstudier (tabell 2).

Indikasjon

Én av oversiktene inkluderte utelukkende studier med behandlingsresistent unipolar depresjon som indikasjon for ketaminbehandlingen (tabell 2). Én oversikt avgrenset til unipolar alvorlig («major») depresjon, og én hadde unipolar eller bipolar depresjon som inklusjonskriterium, begge med separate analyser for behandlingsresistente tilstander. Én oversikt inkluderte studier med «major depressive disorder» (MDD; moderat/alvorlig depresjon) som indikasjon, og én spesifiserte ikke annet enn at indikasjonen skulle være «depresjon». Gill 2021 spesifiserte ikke indikasjon, men hadde som inklusjonskriterium at studiene måtte rapportere et mål på selvmordstanker innen 24 timer etter ketaminbehandlingen.

Tabell 2: Inklusjonskriterier i de systematiske oversiktene

	Studiedesign	Populasjon (indikasjon, aldersgruppe)	Tiltak*	Sammenligning	Utfall
Bahji 2021 (30)	RCT	Uni- og bipolar depresjon Voksne	Intranasal esketamin	Ikke spesifisert	Depresjon, selvmordstanker, remisjon, bivirkninger, frafall
Dean 2021 (23)	RCT (enkelt- eller dobbeltblindet)	Unipolar alvorlig depresjon Voksne	Andre glutamat-reseptormodulatorer	Placebo, andre legemidler, elektro-sjokkbehandling	Depresjon, remisjon, bivirkninger, kostnad for helsetjenesten, kognitiv funksjon, selvmordstanker, livskvalitet, akseptabilitet, frafall
Gill 2021 (32)	Ikke spesifisert	Behandlingsresistent unipolar depresjon Alder ikke spesifisert	-	Ikke spesifisert	Kognitiv funksjon
Veraart 2021 (33)	Ikke spesifisert	MDD Alder ikke spesifisert	Esketamin, arketamin	Elektrosjokkbehandling	Depresjon, remisjon, bivirkninger, kognitiv funksjon, toleranse
Di Vincenzo 2021 (31)	Effekt- og observasjonsstudier med eller uten kontrollgruppe	Depresjon Ungdom ≤ 18 år, eldre voksne ≥ 60 år	-	Ikke spesifisert	Depresjon, remisjon, bivirkninger, selvmordstanker
Xiong 2021 (34)	RCT (dobbeltblindet)	Ikke spesifisert (studiene måtte rapportere selvmordstanker innen 24 timer etter ketaminbehandlingen) Voksne	Intranasal esketamin	Placebo	Depresjon, selvmordstanker

*Utover intravenøs racemisk ketamin; RCT: randomisert kontrollert studie; MDD: major depressive disorder (moderat/alvorlig depresjon)

Aldersgrupper

Tre av oversiktene inkluderte kun studier med voksne deltakere, én inkluderte kun studier med ungdom og eldre voksne, og to oversikter spesifiserte ikke aldersgrupper i inklusjonskriteriene (tabell 2).

Tiltak utover intravenøs ketamin

To av oversiktene inkluderte kun studier som undersøkte effekter av intravenøs ketamin (tabell 2). To oversikter inkluderte også intranasal esketamin som tiltak, én inkluderte også esketamin og erketamin uavhengig av administreringsmåte, og én inkluderte alle glutamatreseptormodulatorer.

Sammenligninger

Én oversikt inkluderte studier som sammenlignet intravenøs ketamin (eller andre tiltak som beskrevet i avsnittet over) med placebo, andre legemidler eller elektrosjokkbehandling. Én oversikt inkluderte kun studier som sammenlignet med elektrosjokkbehandling, og én inkluderte kun placebokontrollerte studier. De øvrige tre spesifiserte ikke sammenligning i inklusjonskriteriene.

Inkluderte RCTer i de systematiske oversiktene

De seks systematiske oversiktene inkluderte til sammen 126 studier; 108 RCTer, sju ikke-randomiserte studier og sju kasusstudier. På grunn av inklusjonskriteriene i de systematiske oversiktene, som var noe bredere enn i denne forenklede metodevurderingen (se forrige inndeling), var det kun 32 av de 126 studiene som ville blitt inkludert her (tabell 3). Elleve av de 32 RCTene som oppfyller våre inklusjonskriterier, var dubletter. Det vil si at de var inkludert i to eller flere av oversiktene. Veraart 2021 (33) identifiserte ingen RCTer som oppfylte våre inklusjonskriterier, men er likevel inkludert i denne metodevurderingen fordi den ville ha inkludert RCTer dersom de fantes.

Deltakerne i 20 av de 21 RCTene var voksne, mens deltakerne i én RCT var ungdom under 19 år (tabell 4). Behandlingsresistent unipolar depresjon var indikasjonen i 18 av RCTene mens deltakerne i to RCTer hadde behandlingsresistent bipolar depresjon, og i én RCT var indikasjonen akutt selvmordsfare/-tanker (MADRS-SI ≥ 4) og stemningslidelse. Effekter av intravenøs ketamin ble sammenlignet med placebo i 10 RCTer, og med andre legemidler i 11 RCTer. Blant de vanligste legemidlene var midazolam og tiopental. Én RCT hadde intravenøs esketamin som sammenligning. Veraart 2021 inkluderte tre ikke-randomiserte studier som sammenlignet intravenøs ketamin med elektrosjokkbehandling. Disse er ikke tatt med i beskrivelsen fordi de ikke oppfyller inklusjonskriteriene våre. Samtlige 21 RCTer rapporterte depresjonssymptomer som utfall. Tolv RCTer rapporterte remisjon og/eller respons, sju rapporterte selvmordstanker, seks rapporterte uønskede hendelser/bivirkninger og tre rapporterte kognitive utfallsmål. Ingen av RCTene rapporterte mål på ressursbruk.

Tabell 3: Inkluderte RCTer* i de systematiske oversiktene

	Bahji 2021	Dean 2021	Di Vin- cenzo 2021	Gill 2021	Xiong 2021	Sum
Bloch 2020 (35)			x			1
Carspecken 2018 (36)		x				1
Chen 2018 (37)				x		1
Correia-Melo 2020 (38)	x	x				2
Diazgranados 2010 (39)	x					1
Fava 2020 (40)	x	x				2
Hu 2016 (41)	x				x	2
Ionescu 2019 (42)	x				x	2
Kuscu 2015 (43)		x				1
Li 2016 (44)	x					1
Murrough 2013 (45)	x	x		x		3
Murrough 2015a (46)				x		1
Murrough 2015b (47)					x	1
Phillips 2019 (48)	x				x	2
Price 2014 (49)					x	1
Salehi 2015 (50)		x				1
Shiroma 2020 (51)		x				1
Singh 2016 (52)	x	x				2
Su 2017 (53)	x	x				2
Zarate 2006 (54)	x	x				2
Zarate 2012 (55)	x				x	2
Sum	12	10	1	3	6	32
Dubletter	-	6	0	1	4	11
Unike RCTer	12	4	1	2	2	21

*Som oppfyller inklusjonskriteriene i denne forenklaede metodevurderingen

Tabell 4: Inkluderte RCTer* fra de systematiske oversiktene

	Bahji 2021 (30)	Dean 2021 (23)	Di Vin- cenzo 2021 (31)	Gill 2021 (32)	Xiong 2021 (34)
Populasjon (aldersgruppe)					
Voksne	12	4	-	2	2
Barn/unge	-	-	1	-	-
Indikasjon					
Behandlingsresistent unipolar depresjon	10	4	1	2	1
Behandlingsresistent bipolar depresjon	2	-	-	-	-
Akutt selvmordsfare/-tanker	-	-	-	-	1
Sammenligning					
Placebo	8	-	-	2	-
Andre legemidler	3	4	1	-	2
ECT	-	-	-	-	-
Intranasal esketamin	-	-	-	-	-
Annen ketaminvariant/dosering	1	-	-	-	-
Utfall					
Depresjonsymptomer	12	4	1	2	2
Selv mordstanker	7	0	-	-	2
Remisjon / respons	10	2	-	-	-
Uønskede hendelser	3	2	1	-	-
Ressursbruk	-	-	-	-	-
Kognitiv funksjon	-	1	-	2	-

*Unike studier som oppfyller inklusjonskriteriene i denne forenklete metodevurderingen.

Nyere RCTer

Vi inkluderte seks nyere RCTer som ikke inngikk i noen av de systematiske oversiktene. To av RCTene undersøkte effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon (tabell 5), og fire RCTer undersøkte effekter av intravenøs ketamin ved akutt selvmordsfare/-tanker (tabell 6).

Behandlingsresistent depresjon

De to RCTene hvor indikasjonen var behandlingsresistent depresjon fant sted i USA og hadde til sammen 52 deltakere (tabell 5). I den minste RCTen var målgruppen ungdom (gjennomsnittsalder 15,5 år), mens den andre RCTen var rettet mot voksne. Kvinneandelen var henholdsvis 30 % og 76 %.

Tabell 5: Nyere RCTer om effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon

Studie (referanse) Land	N	Alder (gj. snitt)	Kvinner (%)	Ketamindose (mg/kg)	Sammenligning	Utfall*	Måletidspunkter etter infusjon
Dwyer 2021 (26) USA	19	15,5	76	0,5	Midazolam 0,045 mg/kg	Depresjon, remisjon, Uønskede hendelser	3 timer; 1, 2, 3, 5, 7, 10 og 14 dager
Lijffijt 2022 (28) USA	33	61-67	30	0,1, 0,25 eller 0,5	Annen ketamindose eller midazolam 0,03 mg/kg	Depresjon, remisjon, uønskede hendelser	0, 120 og 240 minutter; 1, 2, 3, 7, 14, 21, og 28 dager

*Som inngår i våre inklusjonskriterier

En av RCTene hadde fire armer, og sammenlignet forskjellige ketamindoser med hverandre og med midazolam. RCTen med de yngste deltakerne sammenlignet ketamin 0,5 mg/kg med midazolam 0,045 mg/kg. Begge RCTene ga én enkelt dose ketamin, og infusjonen varte i 40 minutter. Begge RCTene rapporterte utfallene depresjon, remisjon og uønskede hendelser. Ingen av RCTene rapporterte ressursbruk. Studiene hadde henholdsvis åtte og ni måletidspunkter med intervaller fra 0 minutter til 28 dager

Akutt selvmordsfare/-tanker

To av de fire RCTene hvor indikasjonen var akutt selvmordsfare/-tanker fant sted i USA, én i Frankrike og én i India (tabell 6). RCTene hadde til sammen 312 voksne deltakere med gjennomsnittsalder 35-40 år. Kvinneandelen varierte fra 44 % til 69 %.

Ketamindosen var 0,5 mg/kg i tre av RCTene, og 0,2 mg/kg i den fjerde. I RCTen hvor dosen var 0,2 mg/kg varte infusjonen i 5 minutter, mens varigheten var 40 minutter i to av RCTene. Den fjerde RCTen beskrev infusjonen med at pasientene fikk 60 dråper infusjonsvæske per minutt. I én av RCTene fikk pasienten to doser med 24 timers intervall. I en annen RCT fikk pasientene tre doser med to dagers intervall, mens de to øvrige RCTene kun ga én ketamindose.

Én av RCTene sammenlignet intravenøs ketamin med intravenøs midazolam (0,02 mg/kg), mens de tre øvrige sammenlignet med placebo.

Samtlige RCTer rapporterte utfallene depresjon, selvmordstanker og remisjon. To RCTer rapporterte uønskede hendelser, og én rapporterte kognitiv funksjon. Ingen av RCTene rapporterte ressursbruk. Studiene hadde fra ett til seksten måletidspunkter med intervaller fra 15 minutter til 2 uker.

Pågående RCTer

Vi inkluderte 16 pågående studier registrert i såkalte «trial registers», åtte RCTer med indikasjonen behandlingsresistent depresjon (tabell 7) og åtte RCTer med selvmordstanker som indikasjon (tabell 8).

Behandlingsresistent depresjon

Av de åtte RCTene med behandlingsresistent depresjon som indikasjon er én avgrenset til deltakere med bipolar depresjon (56). Tre av RCTene pågår i India, mens de andre fem RCTene finner sted i henholdsvis Canada, Japan, Taiwan, Thailand og USA. Kun halvparten av RCTene spesifiserer sluttdato, henholdsvis i 2022, 2023, 2024 og 2026. I to av RCTene er målgruppen ungdom, mens de øvrige fem RCTene inkluderer voksne deltakere.

Tabell 6: Nyere RCTer om effekter av intravenøs ketamin ved akutt selvmordsfare/-tanker

Studie (referanse) Land	N	Alder (gj. snitt)	Kvinner (%)	Ketamindose (mg/kg)	Sammenligning	Utfall*	Måletidspunkter etter infusjon
Abbar 2022 (24) Frankrike	156	40	69	2 x 0,5 over 24 timer; infusjon over 40 min.	Placebo	Depresjon; selvmordstanker; remisjon; uønskede hendelser	0, 2 og 4 timer; 1, 2, 3 og 4 dager; 2, 4 og 6 uker
Domany 2020 (25) USA	18	35	44	0,2; infusjon over 5 min.	Placebo	Depresjon, selvmordstanker, remisjon, uønskede hendelser	0, 15, 30, 60, 90, 120, 180 og 240 minutter; 1, 2, 3, 4, 5, 7, 20 og 14 dager
Keilp 2021 (27) USA	78	37-40	60	0,5; infusjon over 40 min.	Midazolam 0,02 mg/kg	Depresjon; selvmordstanker; remisjon; kognitiv funksjon	24 timer
Pathak 2021 (29) India	60	31	57	3 x 0,5 over 2 dager; infusjon 60 dråper pr. min	Placebo	Depresjon; selvmordstanker; remisjon	6 timer; 1, 2, 3, 4, 5, og 6 dager

*Som inngår i våre inklusjonskriterier

Tabell 7: Pågående studier om effekten av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon

Registreringsnr Land	Sluttdato	Alder (år)	Ketamin- dose (mg/kg)	Sammenligning	Utfall*	Måletidspunkter etter in- fusjon
NCT05045378 (57) Taiwan	Des. 2026	13-19	2 x 0,5	Ketamin + midazolam 0,045 mg/kg eller kun midazolam	Depresjon	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 28 da- ger
JPRN-jRCTs031210124 (58) Japan	-	20-60	4 x 0,5 over 2 uker	Placebo	Depresjon, selvmordstanker, uønskede hendelser, kognitiv funksjon	Ikke oppgitt
NCT05026203 (59) Thailand	Juli 2022	≥20	3 x 0,5 over 3 dager	Midazolam 0,045 mg/kg	Depresjon,	Ikke oppgitt
CTRI/2021/09/036952 (60) India	-	18-65	4 x 0,5 over 2 uker	Skopolamin 4 ug/kg	Depresjon, respons, remisjon, uønskede hendelser	0, 4, 24, 48 timer; 2 da- ger/uke i 2 uker; ukentlig i 1 måned
CTRI/2020/08/027340 (61) India	-	20-65	6 x 0,5 over 2-3 uker	Elektrosjokk	Depresjon	2-3 uker
CTRI/2020/01/022914 (62) India	-	18-65	6 x 0,5 over 3 uker	Elektrosjokk	Depresjon, kognitiv funksjon	Etter infusjon 1 og 6; 4 uker
NCT05217706 (63) USA	Jan. 2023	12-18	1 x 0,2	Placebo	Depresjon, selvmordstanker	1, 3 timer; 3, 7 dager
NCT05004896 (56) Canada	Des. 2024	21-65	2 x 0,5 + 2 x 0,5-0,75 over 2 uker	Midazolam 0,02-0,03 mg/kg	Depresjon	28 dager

*Som inngår i våre inklusjonskriterier

I sju av RCTene er ketamindosen 0,5 mg/kg, og i én RCT er dosen 0,2 mg/kg. Infusjonen varer i 40 minutter i alle RCTene, bortsett fra én hvor varigheten er 45 minutter (62) og én som ikke oppgir varigheten (61). I én av RCTene får pasientene en enkelt dose, i én får de to doser, i én for de tre doser over tre dager, i tre RCTer gis fire doser og i to RCTer får deltakerne seks doser. I RCTene med multiple infusjoner strekker behandlingen seg over tre dager til tre uker.

Tre RCTer sammenligner ketamin med midazolam, to med placebo, to med elektro-sjokkbehandling og én med skopolamin.

Samtlige RCTer har depresjon som utfall. Selvmordstanker, kognitiv funksjon og uønskede hendelser er spesifisert i to RCTer hver, mens én RCT spesifiserer respons/remisjon som utfall. Ingen av RCTene har med ressursbruk som utfall. Studiene har fra tre til tolv måletidspunkter med intervaller fra 1 time til 1 måned. To RCTer oppgir ikke når utfallene måles.

Akutt selvmordsfare/-tanker

Seks av de åtte RCTene hvor indikasjonen er akutt selvmordsfare/-tanker finner sted i USA, én i Canada og én i India (tabell 8). To av RCTene skal være ferdigstilt i januar 2022, to ferdigstilles i 2023, og én RCT ferdigstilles i henholdsvis 2024, 2025 og 2026. Sluttdato manglet for den indiske RCTen. Tre av RCTene inkluderer ungdom og resten har voksne deltakere.

Ketamindosen er 0,5 mg/kg i alle RCTene. I fem RCTer får deltakerne én enkelt dose intravenøs ketamin, i to får de fire doser og i én RCT gis seks doser. Varigheten pr. infusjon er 40 minutter i alle RCTene. For RCTene med mer enn én dose varer behandlingen i to uker. To RCTer kombinerer intravenøs ketamin med annen behandling, henholdsvis musikk og kognitiv trening.

I RCTene som kombinerer intravenøs ketamin og musikk sammenlignes tiltaket med kun intravenøs ketamin, kun musikk eller ingen behandling. RCTen med kognitiv trening i kombinasjon med intravenøs ketamin sammenligner med ketamin kombinert med imitert kognitiv trening, kun kognitiv trening eller kun imitert kognitiv trening. Tre RCTer har midazolam som sammenligning, to RCTer sammenligner med placebo og én RCT sammenligner med elektro-sjokkbehandling.

Samtlige RCTer har selvmordstanker som utfall. Depresjon inngår som utfall i sju RCTer, og uønskede hendelser er spesifisert som utfall i én RCT. Ingen av RCTene spesifiserer utfallene respons/remisjon, kognitiv funksjon eller ressursbruk. Studiene har fra ett til seks måletidspunkter med intervaller fra 1 time til 12 måneder.

Tabell 8: Pågående studier om effekten av intravenøs ketamin ved akutt selvmordsfare/-tanker

Registreringsnr Land	Sluttdato	Alder (år)	Ketamindose (mg/kg)	Sammenligning	Utfall*	Måletidspunkter etter infusjon
CTRI/2021/07/035 210 (64) India	-	18-60	6 x 0,5 over 2 uker	Elektrosjokk	Selvordstanker	0, 1, 4, 24 timer; 4 uker etter siste behandling
NCT04613453 (65) USA	Mars 2025	13-17	4 x 0,5 over 2 uker	Midazolam 0,045 mg/kg	Selvordstanker, depre- sjon	Ikke oppgitt
NCT04266288 (66) USA	Jan. 2022	≥18	0,5	Placebo	Depresjon, selvmordstan- ker	0, 4 timer; 30 dager
NCT04658420 (67) USA	April 2023	18-64	0,5 + musikk	Kun ketamin, kun musikk eller ingen intervensjon	Depresjon, selvmordstan- ker	4 uker
NCT04260607 (68) USA	Jan. 2022	18-89	0,5	Placebo	Depresjon, selvmordstan- ker	4, 24, 36, 46 timer; 1 uke
NCT04578938 (69) USA	Mars 2026	18-65	0,5 + kognitiv trening	Ketamin + imitert kognitiv tre- ning, kun kognitiv trening eller kun imitert kognitiv trening	Depresjon, selvmordstan- ker	24 timer; 4, 7 dager; 2 uker; 3, 12 mnd
NCT04955470 (70) Canada	Des. 2023	10-17	0,5	Midazolam 0,02 mg/kg eller pla- cebo	Depresjon, selvmordstan- ker, uønskede hendelser	90 min; 24 timer; 7, 14, 21, 28 dager
NCT04592809 (71) USA	Des. 2024	13-18	4 x 0,5 over 2 uker	Midazolam 0,02 mg/kg	Depresjon, selvmordstan- ker	2 uker

*Som inngår i våre inklusjonskriterier

Diskusjon

Hovedfunn

I denne forenklaede metodevurderingen fant vi seks systematiske oversikter, seks nyere RCTer som ikke inngikk i oversiktene og 16 pågående studier om effekter av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker.

Samtlige systematiske oversikter var publisert i 2021, med søkedatoer fra desember 2019 til september 2021. Noen av de systematiske oversiktene hadde bredere inklusjonskriterier enn denne metodevurderingen. De inkluderte også studier med andre studiedesign enn RCT, andre indikasjoner enn behandlingsresistent depresjon eller akutt selvmordsfare/-tanker og/eller andre ketaminvarianter enn racemisk ketamin, eller glutamatreseptormodulatorer generelt. Én av de systematiske oversiktene var en Cochrane-oversikt (23). Oversiktene inkluderte til sammen 21 unike RCTer som var relevante for denne forenklaede metodevurderingen.

Blant de seks nyere RCTene var indikasjonen behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker i henholdsvis to og fire studier. Grovt oppsummert var RCTene små, fant sted i USA og hadde voksne deltakere. Ketamindosen var typisk 0,5 mg/kg gitt én enkelt gang over 40 minutter, og sammenlikningen var enten placebo, midazolam eller andre ketamindoser.

Blant de 16 pågående RCTene var indikasjonen behandlingsresistent depresjon i den ene halvparten og akutt selvmordsfare/-tanker i den andre. Med få unntak finner RCTene sted i USA og har voksne deltakere. Når det gjelder akutt selvmordsfare/-tanker har hele tre RCTer ungdom som målgruppe. Ketamindosen er typisk 0,5 mg/kg gitt én eller opptil seks ganger over 40 minutter, med behandlingsvarighet inntil tre uker. Sammenlikningen er i all hovedsak placebo, midazolam eller elektrosjokkbehandling. De pågående RCTene har planlagt sluttdato mellom januar 2022 og desember 2026.

Ingen av RCTene spesifiserte ressursbruk som utfall.

Styrker og svakheter ved den forenklete metodevurderingen

Denne forenklete metodevurderingen er basert på et systematisk litteratursøk med eksplisitt, fagfellevurdert søkestrategi i henhold til internasjonale standarder for litteratursøk. Vi valgte ut studier og hentet ut data ved hjelp av validerte maskinlæringsmetoder og ved uavhengige vurderinger av to medarbeidere. Det er lite sannsynlig, men likevel mulig, at vi ikke har fanget opp relevante studier.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering med begrensninger i ressursbruk, har vi ikke utarbeidet en prosjektplan, vurdert de metodiske begrensningene til studiene eller rapportert resultater for effekt og sikkerhet. I en fullstendig metodevurdering ville vi hentet ut ytterligere data, vurdert metodiske begrensninger, sammenstilt resultater i metaanalyser, vurdert tillit til resultatene, gjort helseøkonomiske vurderinger og diskutert funnene. Vi ville også publisert en fagfellevurdert prosjektplan for arbeidet, konsultert eksterne fagekspert og innhentet intern og ekstern fagfellevurdering av metodevurderingen.

Resultatenes betydning for praksis

Vi vil samtidig minne om at hensikten med denne forenklete metodevurderingen ikke var å utarbeide et beslutningsgrunnlag for praksis, men et bestillingsgrunnlag for en framtidig fullstendig metodevurdering.

I den grad de seks systematiske oversiktene *kan* danne kunnskapsgrunnlag for beslutninger i norsk klinisk praksis, er det viktig å understreke at vi ikke kjenner til de metodiske begrensningene i oversiktene. Dessuten har denne kartleggingen demonstrert at oversiktene allerede er utdaterte, året etter at de ble publisert. Det fins flere nyere og pågående RCTer enn antall unike RCTer i de seks oversiktene til sammen. Det er derfor ikke usannsynlig at konklusjonene i de systematiske oversiktene vil se annerledes ut om et år. Av samme grunn ville det vært lite hensiktsmessig å gjengi forskningsresultatene i denne forenklete metodevurderingen.

Konklusjon

Kunnskapsgrunnlaget for effekten av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker består av seks systematiske oversikter med 21 RCTer som er relevante for denne kartleggingen, seks nyere RCTer og 16 pågående RCTer.

Vi observerer at de systematiske oversiktene, som var de mest oppdaterte vi fant, allerede er utdaterte. Det ser ut som det er et økende antall studier som undersøker effekter av multiple ketamindoser, og at elektroshokkbehandling vil forekomme oftere som sammenligning. Intravenøs ketamin for ungdom i akutt selvmordsfare ser også ut til å være vanligere blant RCTene som er på vei.

Det ser ikke ut til at ressursbruk eller langtidseffekter kommer til å ha noen plass i kommende RCTer, og intravenøs ketamin sammenliknet med esketamin neseppray ser heller ikke ut til å være av interesse for den nyeste forskningen.

En fullstendig metodevurdering med litteratursøk i f.eks. januar 2024 vil kunne gi et oppdatert beslutningsgrunnlag for bruk av intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker.

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. IS1561. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/voksne-med-depresjon/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf/_/attachment/inline/ed0d2ef2-da11-4c4e-9423-58e1b6ddc4d9:00d22bca72bc2c628bb7595ae3fb125455e332dc/Voksne%20med%20depresjon%20%E2%80%93%20Nasjonal%20retningslinje%20for%20diagnostisering%20og%20behandling%20i%20prim%C3%A6r-%20og%20spesialisthelsetjenesten.pdf
2. Reneflot A, Aarø LE, Aase H, Reichborn-Kjennerud T, Tambs K, Øverland SN. Psykisk helse i Norge. Folkehelseinstituttet, Område for psykisk og fysisk helse; 2018.
3. Knudsen AKS, Tollånes MC, Haaland ØA, Kinge JM, Skirbekk VF, Vollset SE. Sykdomsbyrde i Norge 2015. Resultater fra Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2015 (GBD 2015). Folkehelseinstituttet, Senter for sykdomsbyrde, Område for psykisk og fysisk helse; 2017.
4. Rush AJ, Warden D, Wisniewski SR, Fava M, Trivedi MH, Gaynes BN, et al. STAR*D: revising conventional wisdom. CNS drugs 2009;23(8):627-47.
5. Spravato. Felleskatalogen[Oslo]: Felleskatalogen [oppdatert 20.06.2022; lest 30.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/spravato-janssen-670393?markering=1#utleveringsbestemmelser>
6. Dødsårsaksregisterets statistikkbank. Oslo: Folkehelseinstituttet; 2022. Tilgjengelig fra: <http://statistikkbank.fhi.no/dar/>
7. Helsedirektoratet. Nasjonale retningslinjer for forebygging av selvmord i psykisk helsevern Oslo: Helsedirektoratet; 2008. IS-1511. Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-av-selvmord-i-psykisk-helsevern/Forebygging%20av%20selvmord%20i%20psykisk%20helsevern%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/_/attachment/inline/c55a5440-c10d-4b7e-a81e-b6d16a6cd8b3:f889797fc632d620ac4f98a1ce83db3208336927/Forebygging%20av%20selvmord%20i%20psykisk%20helsevern%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf

8. Metoder N. Ketamin : Behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. 2022. 050-22. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/ketamin>
9. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo T-H, Keilp JG, Moitra VK, Parris MS, et al. Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled Randomized Clinical Trial. *The American journal of psychiatry* 2018;175(4):327-35.
10. Hochschild A, Grunebaum MF, Mann JJ. The rapid anti-suicidal ideation effect of ketamine: A systematic review. *Preventive medicine* 2021;152(Pt 1):106524.
11. Kvam TM SL, Blomkvist AW, Andreassen OA. Ketamin ved depresjon – evidens og forslag til praksis. *Tidsskr Nor Legeforen* 2021;(15).
12. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *The American journal of psychiatry* 2021;178(5):383-99.
13. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA psychiatry* 2017;74(4):399-405.
14. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommendations Du Groupe De Travail Du Reseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiete (Canmat) Concernant L'utilisation De La Ketamine Racemique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Depressif Majeur. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie* 2021;66(2):113-25.
15. Walsh Z, Mollaahmetoglu OM, Rootman J, Golsof S, Keeler J, Marsh B, et al. Ketamine for the treatment of mental health and substance use disorders: comprehensive systematic review - CORRIGENDUM. *BJPsych open* 2022;8(1):e29.
16. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrrough JW, Feder A, et al. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *The American journal of psychiatry* 2018;175(2):150-8.
17. Witt K, Potts J, Hubers A, Grunebaum MF, Murrrough JW, Loo C, et al. Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: A systematic review and meta-analysis of treatment trials. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry* 2020;54(1):29-45.
18. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implementation Science* 2010;5(1):69.
19. Folkehelseinstituttet. Metodeboka 09.05.2022 utg. Oslo: Folkehelseinstituttet; [lest 30.06.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/nettpub/metodeboka/>
20. Team TE. EndNote. EndNote X9 utg. Philadelphia, PA: Clarivate; 2013.
21. Thomas J GS BJ, Ghouze Z, O'Driscoll P, Bond M. EPPI-Reviewer: advanced software for systematic reviews, maps and evidence synthesis London: University College London [lest]. Tilgjengelig fra: <https://eppi.ioe.ac.uk/cms/Default.aspx?tabid=2967>
22. Thomas J, McDonald S, Noel-Storr A, Shemilt I, Elliott J, Mavergames C, et al. Machine learning reduced workload with minimal risk of missing studies: development and evaluation of a randomized controlled trial classifier for Cochrane Reviews. *J Clin Epidemiol* 2021;133:140-51.
23. Dean Rebecca L, Hurducas C, Hawton K, Spyridi S, Cowen Philip J, Hollingsworth S, et al. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in

- adults with unipolar major depressive disorder. The Cochrane database of systematic reviews 2021;9:CD011612.
24. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca P-M, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)* 2022;376:e067194.
 25. Domany Y, Shelton Richard C, McCullumsmith Cheryl B. Ketamine for acute suicidal ideation. An emergency department intervention: A randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept trial. *Depression and anxiety* 2020;37(3):224-33.
 26. Dwyer Jennifer B, Landeros-Weisenberger A, Johnson Jessica A, Londono T, Amalia, Flores Jose M, et al. Efficacy of Intravenous Ketamine in Adolescent Treatment-Resistant Depression: A Randomized Midazolam-Controlled Trial. *The American journal of psychiatry* 2021;178(4):352-62.
 27. Keilp John G, Madden Sean P, Marver Julia E, Frawley A, Burke Ainsley K, Herzallah Mohammad M, et al. Effects of Ketamine Versus Midazolam on Neurocognition at 24 Hours in Depressed Patients With Suicidal Ideation. *The Journal of clinical psychiatry* 2021;82(6).
 28. Lijffijt M, Murphy N, Iqbal S, Green Charles E, Iqbal T, Chang Lee C, et al. Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: a Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 2022;47(5):1088-95.
 29. Pathak U, Ahuja Sunil K, Dwivedi R, Mishra N, Kumar P, Mishra Dheerendra K, et al. Antisuicidal efficacy of ketamine infusion in suicidal patients of depressive disorder. *Indian journal of psychiatry* 2021;63(5):483-9.
 30. Bahji A, Vazquez Gustavo H, Zarate Carlos A, Jr. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders* 2021;278:542-55.
 31. Di Vincenzo Joshua D, Siegel A, Lipsitz O, Ho R, Teopiz Kayla M, Ng J, et al. The effectiveness, safety and tolerability of ketamine for depression in adolescents and older adults: A systematic review. *Journal of psychiatric research* 2021;137:232-41.
 32. Gill H, Gill B, Rodrigues Nelson B, Lipsitz O, Rosenblat Joshua D, El-Halabi S, et al. The Effects of Ketamine on Cognition in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Priority Avenues for Future Research. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2021;120:78-85.
 33. Veraart Jolien KE, Smith-Apeldoorn Sanne Y, Spaans H-P, Kamphuis J, Schoevers Robert A. Is ketamine an appropriate alternative to ECT for patients with treatment resistant depression? A systematic review. *Journal of affective disorders* 2021;281:82-9.
 34. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D, Rosenblat Joshua D, Rodrigues Nelson B, Carvalho I, et al. The acute antisuicidal effects of single-dose intravenous ketamine and intranasal esketamine in individuals with major depression and bipolar disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of psychiatric research* 2021;134:57-68.
 35. Bloch MH, Sanacora, G., Dwyer, J. Ketamine infusion for adolescent depression and anxiety [WWW Document] 2020.
 36. Carspecken CW, Borisovskaya A, Lan S-T, Heller K, Buchholz J, Ruskin D, et al. Ketamine Anesthesia Does Not Improve Depression Scores in Electroconvulsive Therapy: A Randomized Clinical Trial. *Journal of neurosurgical anesthesiology* 2018;30(4):305-13.

37. Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, Tu P-C, Bai Y-M, et al. Cognitive function of patients with treatment-resistant depression after a single low dose of ketamine infusion. *Journal of affective disorders* 2018;241:1-7.
38. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of Affective Disorders* 2020;264:527-34.
39. Diazgranados N, Ibrahim L, Brutsche NE, Newberg A, Kronstein P, Khalife S, et al. A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Archives of general psychiatry* 2010;67(8):793-802.
40. Fava M, Freeman Marlene P, Flynn M, Judge H, Hoepfner Bettina B, Cusin C, et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Molecular psychiatry* 2020;25(7):1592-603.
41. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, Zu S, Sha S, Shi H, et al. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychological Medicine* 2016;46(3):623-35.
42. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M, Taylor N, Akeju O, Swee MB, et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders* 2019;243:516-24.
43. Kuscü OO, Karacaer F, Biricik E, Gulec E, Tamam L, Gunes Y. Effect of Ketamine, Thiopental and Ketamine-Thiopental Combination during Electroconvulsive Therapy for Depression. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation* 2015;43(5):313-7.
44. Li C-T, Chen M-H, Lin W-C, Hong C-J, Yang B-H, Liu R-S, et al. The effects of low-dose ketamine on the prefrontal cortex and amygdala in treatment-resistant depression: A randomized controlled study. *Human Brain Mapping* 2016;37(3):1080-90.
45. Murrugh JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, et al. Antidepressant Efficacy of Ketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Two-Site Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 2013;170(10):1134-42.
46. Murrugh JW, Burdick KE, Levitch CF, Perez AM, Brallier JW, Chang LC, et al. Neurocognitive Effects of Ketamine and Association with Antidepressant Response in Individuals with Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40(5):1084-90.
47. Murrugh JW, Soleimani L, Dewilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: A randomized controlled trial. *Psychological Medicine* 2015;45(16):3571-80.
48. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry* 2019;176(5):401-9.
49. Price RB, Iosifescu DV, Murrugh JW, Chang LC, Al Jurdi RK, Iqbal SZ, et al. EFFECTS OF KETAMINE ON EXPLICIT AND IMPLICIT SUICIDAL COGNITION: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION. *Depression and Anxiety* 2014;31(4):335-43.
50. Salehi B, Mohammadbeigi A, Kamali A, Taheri-Nejad M, Moshiri I. Impact comparison of ketamine and sodium thiopental on anesthesia during electroconvulsive therapy in major depression patients with drug-resistant; a

- double-blind randomized clinical trial. *Annals of Cardiac Anaesthesia* 2015;18(4):486-90.
51. Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, et al. A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. *Translational Psychiatry* 2020;10(1):206.
 52. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, De Boer P, Cooper K, Lim P, et al. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Frequency Study of Intravenous Ketamine in Patients With Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry* 2016;173(8):816-26.
 53. Su T-P, Chen M-H, Li C-T, Lin W-C, Hong C-J, Gueorguieva R, et al. Dose-Related Effects of Adjunctive Ketamine in Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(13):2482-92.
 54. Zarate CA, Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression. *Archives of General Psychiatry* 2006;63(8):856-64.
 55. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L, Franco-Chaves J, Diazgranados N, Cravchik A, et al. Replication of Ketamine's Antidepressant Efficacy in Bipolar Depression: A Randomized Controlled Add-On Trial. *Biological Psychiatry* 2012;71(11):939-46.
 56. Ketamine for Treatment-Resistant Bipolar Disorder (KET-BD) [pågående studie]. 2021. NCT05004896. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05004896>
 57. Low-dose Ketamine Infusion Among Adolescents With Treatment-resistant Depression [pågående studie]. 2021. NCT05045378. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05045378>
 58. Ketamine administration for treatment-resistant depression [pågående studie]. 2021. JPRN-jRCTs031210124. Tilgjengelig fra: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210124>
 59. Effectiveness of Ketamine Treatment for Three Consecutive Days in Depression [pågående studie]. 2021. NCT05026203. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05026203>
 60. To compare Scopolamine versus Ketamine in Treatment Resistant Depression [pågående studie]. 2021. CTRI/2021/09/036952. Tilgjengelig fra: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/09/036952>
 61. A comparative study on the effectiveness of Electroconvulsive therapy and ketamine in person suffering from depressive disorder not responding to medications [pågående studie]. 2021. CTRI/2020/08/027340. Tilgjengelig fra: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/08/027340>
 62. Electroconvulsive therapy versus ketamine for improving symptoms in treatment resistant depression [pågående studie]. 2020. CTRI/2020/01/022914. Tilgjengelig fra: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/01/022914>
 63. Low-Dose Intravenous Ketamine for Adolescents With Depression and Suicidal Ideation in the Emergency Department [pågående studie]. 2022. NCT05217706. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217706>
 64. A clinical trial to compare the effectiveness of repeated ketamine infusions and electroconvulsive therapy in patients of depression with suicidality and how it relates to the kynurenine pathway [pågående studie]. 2021. CTRI/2021/07/035210. Tilgjengelig fra: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/07/035210>
 65. Reducing Adolescent Suicide Risk: Safety, Efficacy, and Connectome Phenotypes of Intravenous Ketamine [pågående studie]. 2020. NCT04613453. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04613453>

66. Effectiveness of Ketamine for Depression and Suicidal Ideation in the Emergency Department [pågående studie]. 2020. NCT04266288. Tilgjengelig fra: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04266288>
67. A Single Ketamine Infusion Combined With Music for Suicidal Ideation [pågående studie]. 2020. NCT04658420. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04658420>
68. Initiating Ketamine in Acutely Suicidal Patients in the Emergency Department [pågående studie]. 2020. NCT04260607. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04260607>
69. Ketamine + Cognitive Training for Suicidality in the Medical Setting [pågående studie]. 2020. NCT04578938. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04578938>
70. Ketamine Infusion for Rapid Reduction of Suicidality in Pediatrics (Keta4SI). 2021. NCT04955470. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04955470>
71. Ketamine Versus Midazolam for Recurrence of Suicidality in Adolescents [pågående studie]. 2020. NCT04592809. Tilgjengelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04592809>

Vedlegg 1: Søkestrategi

Litteratursøk for intravenøs ketamin for behandlingsresistent depresjon og akutt selvmordsfare/-tanker

Søkedato: 11. mai 2022

Søkeansvarlig: Martin Smådal Larsen

Fagfellevurdering: Ingrid Harboe

Database	Antall treff
Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 10, 2022 (Ovid)	391
Embase 1974 to 2022 May 10 (Ovid)	786
APA PsycInfo 1806 to May Week 1 2022 (Ovid)	477
Epistemonikos	142
Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)	473
Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)	4
Totalt til importert til EndNote	2273
Totalt etter dublettkontroll i EndNote	1278

Ovid **MEDLINE**(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 10, 2022

#	Searches	Results
1	Ketamine/	14088
2	ketamine.mp.	22432
3	1 or 2	22432
4	Bipolar Disorder/ or Depressive Disorder/ or Depressive Disorder, Major/ or Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ or Mental Health/ or Depression/ or exp Mood Disorders/	332438
5	(trd og mdd or anxiety or (depress* adj4 (treatment resistant or persistent or major or bipolar or unipolar or refractory or difficult to treat or disorder* or mood disorder*))) .ti,ab,kf.	309259
6	4 or 5	527110
7	Suicidal Ideation/ or Suicide, Attempted/ or exp Suicide/	70852
8	(suicid* adj4 (ideation or thought* or behavio*r* or attempt*)) .ti,ab,kf.	38253
9	7 or 8	83277
10	3 and (6 or 9)	2695
11	Meta-Analysis/	160712
12	Meta-Analysis as Topic/	21478
13	Systematic Reviews as Topic/	8516

14	Systematic Review.pt.	196477
15	((systematic* adj2 (overview or review* or search*)) or meta anal* or metaanal* or meta regression* or meta review* or umbrella review* or "overview of reviews" or "review of reviews" or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab,kf.	399935
16	Review.pt. and (pubmed or medline).ab.	159726
17	or/11-16	494266
18	exp animals/ not humans.sh.	5007439
19	(news or editorial or comment).pt.	1572886
20	17 not (18 or 19)	475083
21	randomized controlled trial.pt.	568844
22	controlled clinical trial.pt.	94874
23	randomized.ab.	561602
24	placebo.ab.	228349
25	clinical trials as topic.sh.	199910
26	randomly.ab.	382431
27	trial.ti.	262688
28	or/21-27	1447215
29	exp animals/ not humans.sh.	5007439
30	28 not 29	1331029
31	10 and 20	207
32	10 and 30	543
33	Administration, Intravenous/ or Infusions, Intravenous/	68174
34	(intravenous or infusion* or iv).ti,ab,kf.	891429
35	33 or 34	905408
36	32 and 35	300
37	31 or 36	467
38	limit 37 to yr="2015 -Current"	391

Embase 1974 to 2022 May 10

#	Searches	Results
1	Ketamine/	48770
2	ketamine.ti,ab,kf,du.	52786
3	1 or 2	52786
4	treatment resistant depression/ or major depression/ or bipolar disorder/ or depression/	519108
5	(trd og mdd or anxiety or (depress* adj4 (treatment resistant or persistent or major or bipolar or unipolar or refractory or difficult to treat or disorder* or mood disorder*))).ti,ab,kf.	432842
6	4 or 5	754294
7	exp suicidal ideation/ or exp suicidal behavior/ or suicidal attempt/	115073
8	(suicid* adj4 (ideation or thought* or behavior*r* or attempt*)).ti,ab,kf.	49695
9	7 or 8	120398
10	3 and (6 or 9)	5739
11	Meta Analysis/	245247
12	"meta analysis (topic)"/	49199
13	Systematic Review/	344017
14	"systematic review (topic)"/	28852

15	((systematic* adj2 (overview or review* or search*)) or meta anal* or metaanal* or meta regression* or meta review* or umbrella review* or "overview of reviews" or "review of reviews" or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab,kw.	501136
16	Review.pt. and (pubmed or medline).ab.	162576
17	or/11-16	692244
18	(exp animals/ or exp invertebrate/ or animal experiment/ or animal model/ or animal tissue/ or animal cell/ or nonhuman/) not (human/ or normal human/ or human cell/)	6900423
19	(news or editorial or comment).pt.	725511
20	17 not (18 or 19)	671925
21	Randomized controlled trial/	707876
22	Controlled clinical study/	465554
23	random\$.ti,ab.	1786058
24	randomization/	93759
25	intermethod comparison/	282803
26	placebo.ti,ab.	340403
27	(compare or compared or comparison).ti.	563886
28	((evaluated or evaluate or evaluating or assessed or assess) and (compare or compared or comparing or comparison)).ab.	2492444
29	(open adj label).ti,ab.	96663
30	((double or single or doubly or singly) adj (blind or blinded or blindly)).ti,ab.	256119
31	double blind procedure/	194713
32	parallel group\$1.ti,ab.	29310
33	(crossover or cross over).ti,ab.	116153
34	((assign\$ or match or matched or allocation) adj5 (alternate or group\$1 or intervention\$1 or patient\$1 or subject\$1 or participant\$1)).ti,ab.	378924
35	(assigned or allocated).ti,ab.	446449
36	(controlled adj7 (study or design or trial)).ti,ab.	406746
37	(volunteer or volunteers).ti,ab.	267325
38	human experiment/	574420
39	trial.ti.	357813
40	or/21-39	5755405
41	(random\$ adj sampl\$ adj7 ("cross section\$" or questionnaire\$1 or survey\$ or database\$1)).ti,ab. not (comparative study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or randomly assigned.ti,ab.)	8972
42	Cross-sectional study/ not (randomized controlled trial/ or controlled clinical study/ or controlled study/ or randomi?ed controlled.ti,ab. or control group\$1.ti,ab.)	308888
43	((case adj control\$) and random\$) not randomi?ed controlled).ti,ab.	19749
44	(Systematic review not (trial or study)).ti.	208892
45	(nonrandom\$ not random\$).ti,ab.	17756
46	Random field\$.ti,ab.	2700
47	(random cluster adj3 sampl\$).ti,ab.	1438
48	(review.ab. and review.pt.) not trial.ti.	991175
49	we searched.ab. and (review.ti. or review.pt.)	41762
50	update review.ab.	122
51	(databases adj4 searched).ab.	50518

52	(rat or rats or mouse or mice or swine or porcine or murine or sheep or lambs or pigs or piglets or rabbit or rabbits or cat or cats or dog or dogs or cattle or bovine or monkey or monkeys or trout or marmoset\$1).ti. and animal experiment/	1150286
53	Animal experiment/ not (human experiment/ or human/)	2413831
54	or/41-53	3958536
55	40 not 54	5097203
56	10 and 20	473
57	10 and 55	1119
58	exp intravenous drug administration/ or infusion/	429052
59	(intravenous or infusion* or iv).ti,ab,kf.	1254524
60	58 or 59	1468698
61	57 and 60	647
62	56 or 61	1091
63	limit 62 to yr="2015 -Current"	786

APA PsycInfo 1806 to May Week 1 2022

#	Searches	Results
1	ketamine/	2548
2	ketamine.mp. [mp=title, abstract, heading word, table of contents, key concepts, original title, tests & measures, mesh word]	4281
3	1 or 2	4281
4	Treatment Resistant Depression/ or exp Major Depression/ or exp Bipolar Disorder/ or exp Affective Disorders/	184426
5	(trd og mdd or anxiety or (depress* adj4 (treatment resistant or persistant or major or bipolar or unipolar or refractory or difficult to treat or disorder* or mood disorder*)))ti,ab,id.	288423
6	4 or 5	383444
7	suicide/ or suicidal ideation/ or attempted suicide/	37063
8	(suicid* adj4 (ideation or thought* or behavio*r* or attempt*)).ti,ab,id.	37388
9	7 or 8	54290
10	3 and (6 or 9)	1471
11	("0830" or "1200").md. [note: Systematic Review; Meta Analysis]	55494
12	"Systematic Review"/	702
13	Meta Analysis/	5211
14	((systematic* adj2 (overview or review* or search*)) or meta anal* or metaanal* or meta regression* or meta review* or umbrella review* or "overview of reviews" or "review of reviews" or (evidence* adj2 synth*) or synthesis review*).ti,ab,id.	80371
15	review.ti,ab. and (pubmed or medline).ab.	23792
16	or/11-15	91980
17	(news or editorial or comment).dt.	44296
18	16 not 17	91378
19	exp Intravenous Drug Usage/	4435
20	(intravenous or infusion* or iv).ti,ab,id.	80239
21	19 or 20	83616
22	10 and 21	520
23	10 and 18	120

24	22 or 23	598
25	limit 24 to yr="2015 -Current"	477

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews)

ID Search Hits

- #1 MeSH descriptor: [Ketamine] explode all trees 2444
- #2 ketamine:ti,ab,kw 5845
- #3 #1 or #2 5845
- #4 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees 524
- #5 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees 2859
- #6 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees 5537
- #7 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees 13234
- #8 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees 13893
- #9 MeSH descriptor: [Mental Health] explode all trees 1897
- #10 MeSH descriptor: [Mood Disorders] explode all trees 13983
- #11 (trd or mdd or anxiety or (depress* NEAR/4 (treatment resistant or persistent or major or bipolar or unipolar or refractory or difficult to treat or disorder* or mood disorder*))) :ti,ab,kw 90559
- #12 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 96851
- #13 MeSH descriptor: [Suicidal Ideation] explode all trees 644
- #14 MeSH descriptor: [Suicide, Attempted] explode all trees 476
- #15 MeSH descriptor: [Suicide] explode all trees 1466
- #16 (suicid* NEAR/4 (ideation or thought* or behavior*r* or attempt*)) :ti,ab,kw 4557
- #17 #15 or #16 4796
- #18 #3 and (#12 or #17) with Cochrane Library publication date Between Jan 2015 and May 2022 928 [4 reviews]

Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials)

ID Search Hits

- #1 MeSH descriptor: [Ketamine] explode all trees 2444
- #2 ketamine:ti,ab,kw 5845
- #3 #1 or #2 5845
- #4 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Treatment-Resistant] explode all trees 524
- #5 MeSH descriptor: [Bipolar Disorder] explode all trees 2859
- #6 MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees 5537
- #7 MeSH descriptor: [Depressive Disorder] explode all trees 13234
- #8 MeSH descriptor: [Depression] explode all trees 13893
- #9 MeSH descriptor: [Mental Health] explode all trees 1897
- #10 MeSH descriptor: [Mood Disorders] explode all trees 13983
- #11 (trd or mdd or anxiety or (depress* NEAR/4 (treatment resistant or persistent or major or bipolar or unipolar or refractory or difficult to treat or disorder* or mood disorder*))) :ti,ab,kw 90559
- #12 #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 96851
- #13 MeSH descriptor: [Suicidal Ideation] explode all trees 644
- #14 MeSH descriptor: [Suicide, Attempted] explode all trees 476
- #15 MeSH descriptor: [Suicide] explode all trees 1466
- #16 (suicid* NEAR/4 (ideation or thought* or behavior*r* or attempt*)) :ti,ab,kw 4557
- #17 #15 or #16 4796
- #18 #3 and (#12 or #17) 1078
- #19 MeSH descriptor: [Infusions, Intravenous] explode all trees 10558
- #20 (intravenous or infusion* or iv):ti,ab,kw 180966

#21 #19 or #20 180966

#22 #21 and #18 with Publication Year from 2015 to 2022, in Trials 473

Epistemonikos

(ketamine AND ("treatment resistant depression" OR trd OR depress* OR suicid* OR mdd OR "major depression" OR "mood disorder" OR "mood disorders" OR "bipolar disorder" OR "bipolar disorders"))

Publication year: 2015-2022

Systematic reviews: 140

Broad synthesis: 2

Vedlegg 2: Ekskluderte studier

Systematiske oversikter	Eksklusjonsårsak
Bahji A, Zarate AC, Vazquez HG. (2021). Ketamine for Bipolar Depression: A Systematic Review. <i>The international journal of neuropsychopharmacology</i> 2021 Vol. 24 (7), 535-541. DOI: 10.1093/ijnp/pyab023	Overlapping
Dean RL, Marquardt T, Hurducas C, Spyridi S, Barnes A, Smith R, Cowen PJ, McShane R, Hawton K, Malhi GS, Geddes J, Cipriani A. (2021). Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults with bipolar disorder. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2021 (10). DOI: 10.1002/14651858.CD011611.pub3	Overlapping
Joseph B, Parsaik KA, Ahmed TA, Patricia JE, Singh B. (2021). A Systematic Review on the Efficacy of Intravenous Racemic Ketamine for Bipolar Depression. <i>Journal of clinical psychopharmacology</i> 2021 Vol. 41 (1), 71-75. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001317	Overlapping
Lengvenyte A, Olie E, Strumila R, Navickas A, Gonzalez PA, Courtet P. (2021). Immediate and short-term efficacy of suicide-targeted interventions in suicidal individuals: A systematic review. <i>The world journal of biological psychiatry: the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry</i> 2021 Vol. 22 (9), 670-685. DOI: 10.1080/15622975.2021.1907712	Overlapping
Siegel AN, Di Vincenzo JD, Brietzke E, Gill H, Rodrigues NB, Lui LMW, Teopiz KM, Ng J, Ho R, McIntyre RS, Rosenblat JD. (2021). Antisuicidal and antidepressant effects of ketamine and esketamine in patients with baseline suicidality: A systematic review. <i>Journal of psychiatric research</i> 2021 Vol. 137, 426-436. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.009	Overlapping
Bahji A, Ermacora D, Stephenson C, Hawken RE, Vazquez G. (2021) Comparative Efficacy and Tolerability of Adjunctive Pharmacotherapies for Acute Bipolar Depression: A Systematic Review and Network Meta-analysis. <i>Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie</i> 2021 Vol. 66 (3), 274-288. DOI: 10.1177/0706743720970857	Populasjon
Friesgaard KD, Vist GE, Hyldmo PK, Raatiniemi L, Kurola J, Larsen R, Kongstad P, Magnusson V, Sandberg M, Rehn M, Rognås L. (2022). Opioids for Treatment of Pre-hospital Acute Pain: A Systematic Review. <i>Pain and Therapy</i> 2022 Vol. 11 (1), 17-36. DOI: 10.1007/s40122-021-00346-w	Populasjon

Jones BDM, Razza LB, Weissman CR, Karbi J, Vine T, Mulsant LS, Brunoni AR, Husain MI, Mulsant BH, Blumberger DM, Daskalakis ZJ. (2021). Magnitude of the Placebo Response across Treatment Modalities Used for Treatment-Resistant Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>JAMA Network Open</i> 2021 Vol. 4 (9). DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.25531	Populasjon
Kavanagh BE, Ashton MM, Cowdery SP, Dean OM, Turner A, Berk M, Gwini SM, Brennan-Olsen SL, Koivumaa-Honkanen H, Chanen AM, Williams LJ. (2021). Systematic review and meta-analysis of the role of personality disorder in randomised controlled trials of pharmacological interventions for adults with mood disorders. <i>Journal of Affective Disorders</i> 2021 Vol. 279, 711-721. DOI: 10.1016/j.jad.2020.10.031	Populasjon
Kim HK, Zai G, Hennings JM, Muller JD, Kloiber S. (2021). Changes in RNA expression levels during antidepressant treatment: a systematic review. <i>Journal of Neural Transmission</i> 2021 Vol. 128 (9), 1461-1477. DOI: 10.1007/s00702-021-02394-0	Populasjon
Kopra E, Mondelli V, Pariante C, Nikkheslat N. (2021). Ketamine's effect on inflammation and kynurenine pathway in depression: A systematic review. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> 2021 Vol. 35 (8), 934-945. DOI: 10.1177/02698811211026426	Populasjon
Li Q., Wang S, Mei X. (2021). A single intravenous administration of a sub-anesthetic ketamine dose during the perioperative period of cesarean section for preventing postpartum depression: A meta-analysis. <i>Psychiatry research</i> 2022 Vol. 310. DOI: 10.1016/j.psychres.2022.114396	Populasjon
Oliveira F, de Getulio R, Castilhos CM, Kriegl JP, Bianchi GN. (2021). Oral preanesthetic medication in children - comparison between midazolam alone and in combination with ketamine: a systematic review and meta-analysis. <i>Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)</i> 2021. DOI: 10.1016/j.bjane.2021.07.026	Populasjon
Weng WT, Wang CJ, Li CY, Wen HW, Liu YC. (2021). Erector spinae plane block similar to paravertebral block for perioperative pain control in breast surgery: A meta-analysis study. <i>Pain Physician</i> 2021 Vol. 24 (3), 203-213.	Populasjon
Whittaker E, Dadabayev AR, Joshi SA, Glue P. (2021). Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of ketamine in the treatment of refractory anxiety spectrum disorders. <i>Therapeutic advances in psychopharmacology</i> 2021 Vol. 11. DOI: 10.1177/20451253211056743	Populasjon
An D, Wie C, Wang J, Wu A. (2021). Intranasal Ketamine for Depression in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. <i>Frontiers in psychology</i> 2021 Vol. 12. DOI: 10.3389/fpsyg.2021.648691	Tiltak
Capuzzi E, Caldiroli A, Capellazzi M, Tagliabue I, Marcatili M, Colmegna F, Clerici M, Buoli M, Dakanalis A. (2021). Long-Term Efficacy of Intranasal	Tiltak

Esketamine in Treatment-Resistant Major Depression: A Systematic Review. International journal of molecular sciences 2021 Vol. 22 (17). DOI: 10.3390/ijms22179338	
Cavenaghi VB, da Costa LP, Lacerda ALT, Hirata ES, Miguel EC, Fraguas R. (2021). Subcutaneous Ketamine in Depression: A Systematic Review. Frontiers in Psychiatry 2021 Vol. 12. DOI: 10.3389/fpsy.2021.513068	Tiltak
Conway A, Chang K, Mafeld S, Sutherland J. (2021). Midazolam for sedation before procedures in adults and children: a systematic review update. Systematic Reviews 2021 Vol. 10 (1). DOI: 10.1186/s13643-021-01617-5	Tiltak
Fernando K, Irfannadhira A, George Y. (2021). Efficacy and safety of esketamine as treatment for treatment-resistant depression: A systematic review and meta-analysis. BMC Proceedings 2021 Vol. 15 Issue SUPPL 3. DOI: 10.1186/s12919-021-00209-4	Tiltak
Gupta A, Dhar R, Patadia P, Funaro M, Bhattacharya G, Farheen SA, Tampi RR. (2021). A systematic review of ketamine for the treatment of depression among older adults. International psychogeriatrics 2021 Vol. 33 (2), 179-191. DOI: 10.1017/S1041610220000903	Tiltak
Jawad MY, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, Lui LMW, Gillissie ES, Alnafeesi Y, Rosenblat JD, McIntyre RS. (2021). The efficacy and safety of adjunctive intranasal esketamine treatment in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Expert opinion on drug safety 2022, 1-12. DOI: 10.1080/14740338.2022.2058488	Tiltak
Kato H, Koizumi T, Takeuchi H, Tani H, Mimura M, Uchida H. (2021). Effects of Discontinuation of Drugs Used for Augmentation Therapy on Treatment Outcomes in Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. Pharmacopsychiatry 2021 Vol. 54 (3), 106-116. DOI: 10.1055/a-1330-8587	Tiltak
Pourabbas R, Ghahramani N, Sadighi M, Azar FP, Ghojzadeh M. (2022). Effect of conscious sedation use on anxiety reduction, and patient and surgeon satisfaction in dental implant surgeries: A systematic review and meta-analysis. Dental and Medical Problems 2022 Vol. 59 (1), 143-148. DOI: 10.17219/dmp/141868	Tiltak
Vaccarino SR, Adamsahib F, Milev RV, Parikh SV, Lam RW, Blier P, Kennedy SH, Ladha KS, Bhat V. (2022). The Effects of Ketamine on Cognition in Unipolar and Bipolar Depression: A Systematic Review. The Journal of clinical psychiatry 2022 Vol. 83 (1). DOI: 10.4088/JCP.21r13870	Tiltak
Wang J, Sun Y, Ai P, Cui V, Shi H, An D, Wu A, Wie C. (2022). The effect of intravenous ketamine on depressive symptoms after surgery: A systematic review. Journal of clinical anesthesia 2022 Vol. 77. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110631	Tiltak
Yang S, Wang J, Li X, Wang T, Xu Z, Xu X, Zhou X, Chen G. (2020). Adverse Effects of Esketamine for the Treatment of Major Depression Disorder:	Tiltak

Findings from Randomized Controlled Trials. The Psychiatric quarterly 2022 Vol. 93 (1), 81-95. DOI: 10.1007/s11126-020-09871-x	
Bahji A, Zarate AC, Gustavo HV. (2022). Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. Expert opinion on drug safety 2022 Pages 1-14. DOI: 10.1080/14740338.2022.2047928	Ingen subgruppe
Meshkat S, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Ceban F, Jaber S, McIntyre RS, Lui LMW, Rosenblat JD. (2021). Journal of psychiatric research 2021 Vol. 145, 27-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.036	Ingen subgruppe
Bahji A, Vazquez GH, Zarate CAJ. (2021). "Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis": Erratum. Journal of Affective Disorders 2021 Vol. 281. DOI: 10.1016/j.jad.2020.11.103	Ikke SR
Ekstrand J. (2021). Letter to the Editor: Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders 2021 Vol. 289, 88-89. DOI: 10.1016/j.jad.2021.04.024	Ikke SR
Souza-Marques B, Mello RP, Jesus-Nunes AP, Correia-Melo FS, Sampaio AS, Quarantini LC. (2021). Letter to the editor - Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders 2021 Vol. 283, 265-266. DOI: 10.1016/j.jad.2021.01.026	Ikke SR
Tashakkori M, Ford A, Dragovic M, Gabriel L, Waters F. (2021). The time course of psychotic symptom side effects of ketamine in the treatment of depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. Australian psychiatry: bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists 2021 Vol. 29 (1), 80-87. DOI: 10.1177/1039856220961642	Ikke SR

Randomiserte kontrollerte studier (RCT)	Eksklusjonsårsak
Ballard E, Greenstein D, Hejazi N, Duncan W, Zarate C. (2021). Sleep, ketamine and hyperarousal: Potential influences on suicidal thoughts. Neuropharmacology 2021 Vol. 46, 290-291. DOI: 10.1038/s41386-021-01237-6	Ikke RCT
Kawanishi C, Dwyer J, Bloch MH. (2020). 10.4 COMPARISON OF IMPLICIT AND EXPLICIT MEASURES OF PSYCHIATRIC SYMPTOMS AFTER KETAMINE TREATMENT IN ADOLESCENTS WITH MAJOR DEPRESSIVE DISORDER. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry 2020 Vol. 59 (10) Supplement Pages S177. DOI: 10.1016/j.jaac.2020.08.151	Ikke RCT
Parikh S, Bobo W, Vort JV, Goes F, Achtyes E, Lopez D, Sera C, Vest-Wilcox E, Senic I, Singh B, Rico J, Frye M, Becerra A, Nykamp L, Greden J. (2020). Comparison of different duration regimens for intravenous racemic keta-	Ikke RCT

mine: 100-minute vs 40-minute infusions for refractory unipolar or bipolar depression. <i>Bipolar Disorders</i> 2020 Vol. 22 Issue Supplement 1 Pages 81-82. DOI: 10.1111/bdi.12938	
Phillips JL, Jaworska N, Kamler E, Bhat V, Blier J, Foster JA, Hassel S, Ho K, McMurray L, Milev R, Moazamigoudarzi Z, Placenza FM, Richard-Devantoy S, Rotzinger S, Turecki G, Vazquez GH, Kennedy SH, Blier P, CAN-BIND Investigator Team. (2020). A randomized, crossover comparison of ketamine and electroconvulsive therapy for treatment of major depressive episodes: a Canadian biomarker integration network in depression (CAN-BIND) study protocol. DOI: 10.1186/s12888-020-02672-3	Ikke RCT
Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, Kraus C, Kadriu B, Zarate CA, Park LT. (2020). Comprehensive assessment of side effects associated with a single dose of ketamine in treatment-resistant depression. <i>Journal of affective disorders</i> 2020 Vol. 263, 568-575. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.028	Populasjon
Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, Nordanskog P, Åkeson J, Tingström A, Lindström MB, Nordenskjöld A, Rad PM. (2021). Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). <i>The international journal of neuropsychopharmacology</i> 2021. DOI: 10.1093/ijnp/pyab088.	Populasjon
Gallagher B, Foley M, Slattery CM, Gusciute G, Shanahan E, McLoughlin DM. (2020). Ketamine as an adjunctive therapy for major depression - a randomised controlled pragmatic pilot trial (Karma-Dep Trial). <i>HRB open research</i> 2020 Vol. 3. DOI: 10.12688/hrbopenres.13182.2	Populasjon
Milak MS, Rashid R, Dong Z, Kegeles LS, Grunebaum MF, Ogden RT, Lin X, Mulhern ST, Suckow RF, Cooper TB, Keilp JG, Mao X, Shungu DC, Mann JJ. (2020). <i>JAMA network open</i> 2020 Vol. 3 (8). DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.13211	Populasjon
Price R, Panny B, Griffo A, Spotts C, Howland R. (2022). A Brief, Fully Automated Neurocognitive Training Intervention Extends the Antidepressant Effect of a Single Ketamine Infusion. <i>Biological Psychiatry</i> 2022 Vol. 91 (9). DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.02.220	Populasjon
Sharma RK, Kulkarni G, Kumar CN, Arumugham SS, Sudhir V, Mehta UM, Mitra S, Thanki MV, Thirthalli J. (2020). Antidepressant effects of ketamine and ECT: A pilot comparison. <i>Journal of affective disorders</i> 2020 Vol. 276, 260-266. DOI: 10.1016/j.jad.2020.07.066	Populasjon
Solunke H, Solanki A, Anup NR, Raman R, Manohar S. (2021). Efficacy of Ketamine as an Adjuvant to Antidepressants in the Treatment of Depression. <i>Journal of Clinical and Diagnostic Research</i> 2021 Vol. 15 (12). DOI: 10.7860/JCDR/2021/52309.15761	Populasjon
Sumner RL, McMillan R, Spriggs MJ, Campbell D, Malpas G, Maxwell E, Deng C, Hay J, Ponton R, Kirk IJ, Sundram F, Muthukumaraswamy SD. (2020). Ketamine Enhances Visual Sensory Evoked Potential Long-term	Populasjon

Potiation in Patients With Major Depressive Disorder. Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging 2020 Vol. 5 (1), 45-55. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.07.002	
Sumner RL, McMillan R, Spriggs MJ, Campbell D, Malpas G, Maxwell E, Deng C, Hay J, Ponton R, Sundram F, Muthukumaraswamy SD. (2020). Ketamine improves short-term plasticity in depression by enhancing sensitivity to prediction errors. European neuropsychopharmacology: the journal of the European College of Neuropsychopharmacology 2020 Vol. 38, 73-85. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2020.07.009	Populasjon
Woolsey AJ, Nanji JA, Moreau C, Sivapalan S, Bourque SL, Ceccherini-Nelli A, Gragasin FS. (2022). Low-dose ketamine does not improve the speed of recovery from depression in electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. Braz J Psychiatry 2022 Vol. 44(1), 6-14. DOI: 10.1590/1516-4446-2020-1705	Populasjon
Acevedo-Diaz EE, Cavanaugh GW, Greenstein D, Kraus C, Kadriu B, Park L, Zarate CAJ. (2020). Can 'floating' predict treatment response to ketamine? Data from three randomized trials of individuals with treatment-resistant depression. Journal of psychiatric research 2020 Vol. 130, 280-285. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.012	Funn
Caliman-Fontes AT, Leal GC, Correia-Melo FS, Paixao CS, Carvalho MS, Jesus-Nunes AP, Vieira F, Magnavita G, Bandeira ID, Mello RP, Beanes G, Silva SS, Echegaray M, Carvalho LP, Machado P, Sampaio AS, Cardoso TA, Kapczinski F, Lacerda ALT, Quarantini LC. (2021). Brain-derived neurotrophic factor serum levels following ketamine and esketamine intervention for treatment-resistant depression: secondary analysis from a randomized trial. Trends in psychiatry and psychotherapy 2021. DOI: 10.47626/2237-6089-2021-0298	Funn
Chen M, Lin W, Tsai S, Li C, Cheng C, Wu H, Bai Y, Hong C, Tu P, Su T. (2021). Effects of treatment refractoriness and brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on antidepressant response to low-dose ketamine infusion. European archives of psychiatry and clinical neuroscience 2021 Vol. 271 (7), 1267-1274. DOI: 10.1007/s00406-021-01264-w	Funn
Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Cheng CM, Su TP. (2020). Happiness During Low-Dose Ketamine Infusion Predicts Treatment Response: Reexploring the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients With Treatment-Resistant Depression. The Journal of clinical psychiatry 2020 Vol. 81(6). DOI: 10.4088/JCP.20m13232	Funn
Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Cheng CM, Su TP. (2021). Efficacy of low-dose ketamine infusion in anxious vs non-anxious depression: revisiting the Adjunctive Ketamine Study of Taiwanese Patients with Treatment-Resistant Depression. CNS spectrums 2021 Vol. 26 (4), 362-367. DOI: 10.1017/S1092852920001194	Funn

Chen MH, Lin WC, Wu HJ, Bai YM, Li CT, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Su TP. (2021). Interest-activity symptom severity predicts response to ketamine infusion in treatment-resistant depression. <i>Psychopharmacology</i> 2021 Vol. 238 (3), 857-865. DOI: 10.1007/s00213-020-05737-z	Funn
Salloum NC, Fava M, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Cusin C, Iosifescu DV, Trivedi MH, Sanacora G, Mathew SJ, DeBattista C, Ionescu DF, Papakostas GI. (2020). Time to relapse after a single administration of intravenous ketamine augmentation in unipolar treatment-resistant depression. <i>Journal of affective disorders</i> 2020 Vol. 260, 131-139. DOI: 10.1016/j.jad.2019.09.017	Funn
Tiger M, Veldman ER, Ekman CJ, Halldin C, Svenningsson P, Lundberg J. (2020). A randomized placebo-controlled PET study of ketamine's effect on serotonin1B receptor binding in patients with SSRI-resistant depression. <i>Translational psychiatry</i> 2020 Vol. 10 (1). DOI: 10.1038/s41398-020-0844-4	Funn
Fava M, Freeman Marlene P, Flynn M, Judge H, Hoepfner Bettina B, Cusin C, et al. (2020) Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). <i>Molecular psychiatry</i> 2020 Vol. 25 (7), 1592-1603. DOI: 10.1038/s41380-018-0256-5	Inkludert i SR
Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, Lim KO. (2020). A randomized, double-blind, active placebo-controlled study of efficacy, safety, and durability of repeated vs single subanesthetic ketamine for treatment-resistant depression. <i>Translational psychiatry</i> 2020 Vol. 10 (1). DOI: 10.1038/s41398-020-00897-0	Inkludert i SR
Araujo-de-Freitas L, Santos-Lima C, Mendonca-Filho E, Vieira F, Franca RJAF, Magnavita G, Cardoso TL, Correia-Melo FS, Leal GC, Jesus-Nunes AP, Souza-Marques B, Marback R, Teles M, Echegaray MV, Beanes G, Guerreiro-Costa LNF, Mello RP, Rabanea T, Lucchese AC, Abreu N, Lacerda ALT, Quarantini LC. (2021). Neurocognitive aspects of ketamine and esketamine on subjects with treatment-resistant depression: A comparative, randomized and double-blind study. <i>Psychiatry research</i> 2021 Vol. 303. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.114058	Reanalyse
Chen MH, Wu HJ, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Mao WC, Su TP. (2021). Low-dose ketamine infusion for treating subjective cognitive, somatic, and affective depression symptoms of treatment-resistant depression. <i>Asian journal of psychiatry</i> 2021 Vol. 66. DOI: 10.1016/j.ajp.2021.102869	Reanalyse
Chen MH, Wu HJ, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Mao WC, Su TP. (2021). Is one or two infusions better in the first week of low-dose ketamine treatment for medication-resistant depression? A post hoc pooled analysis of randomized placebo-controlled and open-label trials. <i>Journal of psychiatric research</i> 2021 Vol. 144, 448-454. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.006	Post hoc

Chen MH, Wu HJ, Li CT, Lin WC, Tsai SJ, Hong CJ, Tu PC, Bai YM, Mao WC, Su TP. (2021). Low-dose ketamine infusion in treatment-resistant double depression: Revisiting the adjunctive ketamine study of Taiwanese patients with treatment-resistant depression. <i>Human psychopharmacology</i> 2022 Vol. 37 (2). DOI: 10.1002/hup.2820	Reanalyse
Feeney A, Hock RS, Freeman MP, Flynn M, Hoepfner B, Iosifescu DV, Trivedi MH, Sanacora G, Mathew SJ, Debattista C, Ionescu DF, Fava M, Papakostas GI. (2021). The effect of single administration of intravenous ketamine augmentation on suicidal ideation in treatment-resistant unipolar depression: Results from a randomized double-blind study. <i>European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology</i> 2021 (49), 122-132. DOI: 10.1016/j.euro-neuro.2021.04.024	Renalyse
Phillips JL, Norris S, Talbot J, Hatchard T, Ortiz A, Birmingham M, Owoeye O, Batten LA, Blier P. (2020). Single and repeated ketamine infusions for reduction of suicidal ideation in treatment-resistant depression. <i>Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology</i> 2020 Vol. 45 (4), 606-612. DOI: 10.1038/s41386-019-0570-x	Reanalyse
Shiroma PR, Thuras P, Wels J, Albott CS, Erbes C, Tye S, Lim KO. (2020). Neurocognitive performance of repeated versus single intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. <i>Journal of affective disorders</i> 2020 Vol. 277, 470-477. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.058	Reanalyse

Pågående RCTer	Eksklusjonsårsak
Study to assess the safety and efficacy of PCN-101 in treatment-resistant depression [pågående studie]. 2021. EUCTR2020-005457-25-DE. Tilgjengelig fra: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005457-25-DE	Tiltak
Effects of single intravenous arketamine dose as adjunctive therapy for bipolar depression: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial [pågående studie]. 2022. JPRN-UMIN000042201. Tilgjengelig fra: https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000042201	Populasjon
Ketamine as an Adjunctive Therapy for Major Depression (2) (KARMA-Dep2) [pågående studie]. 2021. NCT04939649. Tilgjengelig fra: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04939649	Populasjon

Utgitt av Folkehelseinstituttet
August 2022

Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo

Telefon: 21 07 70 00

Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider
www.fhi.no