
Ketamin mot depresjon – et kritisk blikk

KRONIKK

KAREN ASTRID BOLDINGH DEBERNARD*

kardeb@ous-hf.no

Karen Astrid Boldingh Debernard er cand.pharm., ph.d. og spesialrådgiver ved RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi og ved Spesialsykehuset for epilepsi, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

STONE WESTERGREN*

Tone Westergren er cand.pharm., ph.d. og tidligere leder av RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi, Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

HENNING GUSTAV ØKLAND

Henning Gustav Økland er lege med spesialisering i indremedisin og i geriatri. Han er overlege ved RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi ved Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

ANNE KATRINE EEK

Anne Katrine Eek er cand.pharm. med videreutdanning i klinisk farmasi. Hun er spesialrådgiver ved RELIS Sør-Øst, Avdeling for farmakologi ved Oslo universitetssykehus. Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

*Karen Astrid Boldingh Debernard og Tone Westergren har bidratt i like stor grad til denne artikkelen

Ketamin beskrives som et lovende middel med raskt innsettende effekt mot depresjon. Dokumentasjonen er likevel mer begrenset enn mange tror og har betydelige metodologiske svakheter.

Ketamin er i flere år blitt gitt til pasienter med depresjon ved private klinikker og enkelte sykehusavdelinger, og nylig åpnet Beslutningsforum for bruk av ketamin intravenøst ved behandlingsresistent depresjon i spesialisthelsetjenesten. Vedtaket bygger på en metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (1). Det hevdes fra behandlingsmiljøet at ketamin har en raskt innsettende og god antidepressiv effekt, og at det fremstår som et trygt og effektivt behandlingsalternativ ved terapieresistent depresjon (2). I denne kronikken diskuteres utfordringer med evidensgrunnlaget for intravenøs ketaminbehandling av depresjon, med fokus på effekt og sikkerhet. Lite tyder på vedvarende effekt, og risiko ved bruk over tid er knapt undersøkt.

Ketamin

Ketamin har vært i bruk som et anestetikum i flere tiår. Legemiddelet har dissociativ og hallusinogen effekt og blir også misbrukt som rusmiddel. Eventuell virkningsmekanisme mot depresjon er ikke forstått (3). Ketamin er en N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptor-antagonist. NMDA-reseptorer har en fundamental rolle i prosesser som involverer nevroplasticitet, som blant annet hukommelse, læring og regulering av nevronal celledød versus overlevelse. Ketamin er også en agonist på opioidreseptorer (4). Mekanismer som involverer nevroplasticitet antas å være av betydning (3), og man hører utsagn som «ketamin åpner et vindu for nevroplasticitet». Dette blir kanskje mindre mystisk om man er kjent med at nevroplasticitet er en normal fysiologisk prosess.

Studier av ketamin mot depresjon

Det er publisert mange studier, oversiktsartikler og metaanalyser av intravenøs ketamin mot depresjon. Vi har etter en bred gjennomgang valgt ut 22 kontrollerte studier og vurdert disse nærmere (se appendiks). Pasientene hadde i all hovedsak behandlingsresistent depresjon, selv om et par av studiene ikke brukte begrepet eksplisitt. De fleste ga doser på 0,5 mg/kg som infusjon. Mange av ketaminstudiene har betydelige mangler når det gjelder metode og rapportering. Nær halvparten av studiene (10/22) var enkeltdosestudier med fokus på umiddelbare effekter. Studiene hadde i gjennomsnitt 30 pasienter som fikk ketamin og oppfølgingstid på 14 dager. Flere var i praksis pilotstudier, med utprøving av forskjellige doser i en liten pasientgruppe.

Når ketamin ble gitt som intravenøs infusjon, viste de fleste studier en raskt innsettende effekt som kunne måles som bedring med ulike scoringsverktøy for depresjon, f.eks. Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) (5–7). I flere studier avtok effekten i løpet av dager. Når man gir et stoff som ketamin, er det ikke overraskende at det skjer noe. Dette er et stoff med markante psykoaktive egenskaper. Spørsmålet er om denne umiddelbare effekten egentlig kan brukes for å vurdere ketamins nytte eller plass i behandlingen av en kronisk lidelse som depresjon. Akutt antidepressiv effekt av ketamin ble kraftig redusert da opioidantagonisten naltrekson ble gitt før ketamininfusjon til pasienter med depresjon (4, 8). Mange rusmidler brukes som selvmedisinering ved psykiske lidelser, med velkjente skadevirkninger over tid.

De fleste ser ut til å mene at ketaminbehandling må gjentas over tid, men få studier har gjentatt dosering og oppfølging i mer enn et par uker etter avsluttet behandling. Vi har funnet fire studier som har gjentatt doseringen (2–3 doser/uke i 1–4 uker), har oppfølging på minst fire uker og inkluderer 50 pasienter eller mer (9–12).

I én av studiene ble gjentatte ketamininfusjoner over 2 uker sammenlignet med midazolaminfusjoner etterfulgt av en ketamininfusjon ($n = 54$) hos ikke-innlagte krigsveteraner (9). Forfatterne fant ikke forskjell i respons mellom gruppene målt 24 timer etter infusjon av siste dose. I en 12 ukers oppfølgingsfase av respondere var det en betydelig grad av tilbakefall innen få uker i begge grupper. Nylig ble resultater fra KARMA-Dep 2-studien publisert, der 65 innlagte pasienter ble randomisert til inntil 8 ketamin- eller midazolaminfusjoner, med oppfølging i 6 måneder (12). Gjentatte ketamininfusjoner var ikke mer effektivt enn midazolam for å redusere depressive symptomer i behandlingsfasen. Resultatene fra oppfølgingsfasen er vanskelige å tolke på grunn av frafall.

«Ketaminstudiene er preget av betydelig bias. Mange studier er designet som randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede, men det er svært vanskelig å blinde for den akutte hallusinogene effekten ketamin har»

To store studier har sammenlignet gjentatte ketamininfusjoner med elektrokonvulsiv behandling (ECT) (10, 11). ELEKT-D var en pragmatisk studie over 3 uker som inkluderte ambulante pasienter uten psykotiske symptomer (10). Studien fant at ketamin ($n = 195$) ikke var dårligere enn ECT (non-inferior) ($n = 170$). Ketamin var «det nye», og det var høyt frafall (nærmere 20 %) i ECT gruppen før behandlingsstart, primært fordi pasientene ønsket ketaminbehandling. Studien hadde en 6 måneders oppfølging av respondere, men resultatene er vanskelig å tolke fordi mange fikk ketamin i oppfølgingsperioden og frafallet var stort. KetECT-studien inkluderte innlagte pasienter som ble henvist til ECT ($n = 186$) (11). Forfatterne fant en lavere remisjonsrate med ketamin versus ECT-behandling (46 mot 63 %). Oppfølgingsfasen på ett år er sparsomt rapportert, men det oppgis tilbakefall hos 64–70 %, med median remisjonstid i underkant av et par måneder. Det er diskutert om forskjellene i resultater mellom KetECT og ELEKT-D kan skyldes

forskjeller i pasientpopulasjonene og forventningsbias, samt at uvanlig få pasienter i ELEKT-D-studien oppnådde remisjon med ECT-behandlingen (22 %) sammenlignet med det som var forventet (13). Basert på begge studiene ser det ikke ut til at ketamin har bedre effekt enn ECT ved behandlingsresistent depresjon. Den norske metodevurderingen inkluderte bare ELEKT-D studien (1), ikke KetECT, og gir dermed ikke et representativt bilde av dokumentasjonen som foreligger.

I studiene med langtidsoppfølging var det betydelig tilbakefall i løpet av uker til få måneder (9–11), og toleranseutvikling blir diskutert (4).

Metodologiske utfordringer

Ketaminstudiene er preget av betydelig bias. Mange studier er designet som randomiserte, kontrollerte og dobbeltblindede, men det er svært vanskelig å blinde for den akutte hallusinogene effekten ketamin har (9, 12, 14). Dette medfører stor risiko for forventningsbias, i tillegg til noceoeffekt. I mange studier er dette synlig ved svært stort frafall i kontrollgruppen (10, 15). Det er likevel gjort en interessant studie med reell blinding (14). I denne ble 40 pasienter med depresjon som skulle til rutinekirurgi, randomisert til en enkelt ketamininfusjon (0,5 mg/kg) eller saltvannsinfusjon under anestesi. Responsraten var sammenlignbar med andre enkeltdosestudier, men ketamin hadde ikke større antidepressiv effekt enn placebo.

«Det vises ofte til at ketamin er et velkjent gammelt legemiddel, men dette gjelder ved anestesi, og anestesimidler brukes sjelden regelmessig»

Sikkerhet

Sikkerhet ved bruk av ketamin mot depresjon er sparsomt dokumentert, og hovedsakelig basert på studier med få doser og kort oppfølgingstid. Det vises ofte til at ketamin er et velkjent gammelt legemiddel, men dette gjelder ved anestesi, og anestesimidler brukes sjelden regelmessig. I tillegg finnes det erfaring med ketamin som rusmiddel.

Somatiske bivirkninger, som alvorlig puls- og blodtrykksøkning under ketamininfusjon, er rapportert (7, 11, 16). Dette er særlig bekymringsfullt ved bruk hos eldre, som har høyere forekomst av hjerte- og karsykdom. Cystitt og urinveisskade kan oppstå ved bruk over tid.

Ketamin påvirker NMDA-reseptorer og kan dermed potensielt påvirke fundamentale prosesser som hukommelse og kognitiv funksjon (3). Nevrotoksiske effekter er observert i dyremodeller, særlig under utvikling, men dette er knapt studert hos mennesker ved aktuelle doser og gjentatt dosering (17). Dette gir grunn til å være svært varsom. Dissosiative opplevelser, dels med svært skremmende innhold, er generelt lite problematisert, selv om dette var en

vanlig årsak til frafall i studiene (11, 15, 18). Panikkanfall under ketamininfusjon er beskrevet (11). Det er grunn til å stille spørsmål ved om slike negative opplevelser kan indusere angstlidelser og føre til forverring. Psykoseutvikling er sett ved bruk av ketamin. I mange studier har pasientene fått behandling som vanlig, inkludert antipsykotika (12, 18), noe som kan ha maskert psykotiske symptomer. Suicidaltanker og -forsøk er beskrevet, både i ketamin- og kontrollgrupper (5, 10, 11, 16). Hver enkelt studie er imidlertid for liten til at det er mulig å trekke konklusjoner i en populasjon med høy risiko.

«Nevrotoksiske effekter er observert i dyremodeller, særlig under utvikling, men dette er knapt studert hos mennesker ved aktuelle doser og gjentatt dosering. Dette gir grunn til å være svært varsom»

Det er et åpent spørsmål om bruk av ketamin mot depresjon kan medføre misbruksrisiko (19). Dersom gjentatt bruk er nødvendig for vedvarende effekt, må denne risikoen tas på alvor. Korttidsstudier gir lite informasjon om risiko over tid, men økende tollbeslag er et tydelig varsko. Det er åpenbare utfordringer med å bruke legemidler med misbrukspotensiale til behandling av psykiske lidelser.

Hva nå?

Hvis en skjellsettende opplevelse med ketamin kan bidra til varige endringer hos alvorlig syke mennesker, er det svært interessant. Det finnes anekdotiske historier om enkeltpersoner som mener de har fått det mye bedre med ketaminbehandling. På gruppenivå er dette imidlertid ikke tydelig dokumentert. Foreløpig er ketamin i all hovedsak studert over kort tid, uten at dokumentasjonen tilsier at behandling i en avgrenset tidsperiode gir varig bedring. Hvis ketamin skal gis over lengre tid som symptomatisk behandling, er det svært viktig å undersøke konsekvensene for psykisk tilstand og kognitiv funksjon, slik at nytte-risiko-forholdet kan vurderes.

Etablerte forventninger om god effekt kan dessverre gjøre det utfordrende å randomisere pasienter. Forventningene medfører også risiko for dose- og indikasjonsglidning. Studiene har i hovedsak inkludert pasienter med behandlingsresistent depresjon, og gir ikke grunnlag for bruk ved mindre alvorlig sykdom.

Bruk av ketamin mot depresjon er per i dag eksperimentell behandling, selv om legemiddelet er kjent, og det er åpnet for bruk utenfor godkjent indikasjon i spesialisthelsetjenesten. Utstrakt bruk, uten tilstrekkelig kunnskap om doseringsregime eller potensiell nevrotoksiske effekt over tid, utgjør en betydelig risiko.

LITTERATUR

1. Ohm IK, Flatby AV, Stoinska-Schneider A et al. Intravenous ketamine for treatment-resistant depression: a health technology assessment. Oslo:

Norwegian Medical Products Agency, 2025.

https://www.nyemetoder.no/49eba4/contentassets/3d24ef749d894a71a1022bfd90de6751/id2022_018-intravenos-ketamin-ved-behandlingsresistent-depresjon_kun-offentlig-versjon.pdf Lest 6.1.2026.

2. Berthold-Losleben M, Autran I, Folstad RLS et al. Ketaminbehandling ved terapiresistent depresjon. *Tidsskr Nor Legeforen* 2025; 145. doi: 10.4045/tidsskr.25.0045. [PubMed][CrossRef]
3. Krystal JH, Kavalali ET, Monteggia LM. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology* 2024; 49: 41–50. [PubMed][CrossRef]
4. Williams NR, Heifets BD, Blasey C et al. Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *Am J Psychiatry* 2018; 175: 1205–15. [PubMed][CrossRef]
5. Fava M, Freeman MP, Flynn M et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry* 2020; 25: 1592–603. [PubMed][CrossRef]
6. Zarate CA, Singh JB, Carlson PJ et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 856–64. [PubMed][CrossRef]
7. Phillips JL, Norris S, Talbot J et al. Single, repeated, and maintenance ketamine infusions for treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2019; 176: 401–9. [PubMed][CrossRef]
8. Jelen LA, Lythgoe DJ, Stone JM et al. Effect of naltrexone pretreatment on ketamine-induced glutamatergic activity and symptoms of depression: a randomized crossover study. *Nat Med* 2025; 31: 2958–66. [PubMed][CrossRef]
9. Shiroma PR, Thuras P, Wels J 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. *Transl Psychiatry* 2020; 10: 206. [PubMed][CrossRef]
10. Anand A, Mathew SJ, Sanacora G et al. Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *N Engl J Med* 2023; 388: 2315–25. [PubMed][CrossRef]
11. Ekstrand J, Fattah C, Persson M et al. Racemic ketamine as an alternative to electroconvulsive therapy for unipolar depression: A randomized, open-label, non-inferiority trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol* 2022; 25: 339–49. [PubMed][CrossRef]
12. Jelovac A, McCaffrey C, Terao M et al. Serial ketamine infusions as adjunctive therapy to inpatient care for depression: The KARMA-Dep 2

- randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2025; 82: 1216–24. [PubMed][CrossRef]
13. Ekstrand J, Takamiya A, Nordenskjold A et al. Ketamine or ECT? What have we learned from the KetECT and ELEKT-D Trials? *Int J Neuropsychopharmacol* 2024; 27: pyad065. [PubMed][CrossRef]
 14. Lii TR, Smith AE, Flohr JR et al. Randomized trial of ketamine masked by surgical anesthesia in patients with depression. *Nat Ment Health* 2023; 1: 876–86. [PubMed][CrossRef]
 15. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M et al. Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: A randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2019; 243: 516–24. [PubMed][CrossRef]
 16. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC et al. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2013; 170: 1134–42. [PubMed][CrossRef]
 17. Li SW, Kumpf KT, Urrutia J et al. Ketamine for depression, but at what cost? A review of ketamine's neurotoxic effects from preclinical and human studies. *Am J Psychiatry* 2025; 182: 903–12. [PubMed][CrossRef]
 18. Wilkinson ST, Katz RB, Toprak M et al. Acute and longer-term outcomes using ketamine as a clinical treatment at the Yale Psychiatric Hospital. *J Clin Psychiatry* 2018; 79: 17m11731.
 19. Freedman R. Ketamine and ECT in Depression - Risks and Rewards. *N Engl J Med* 2023; 388: 2389–90. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 4. februar 2026. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.25.0739

Mottatt 25.11.2025, godkjent 6.1.2026.

Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 4. juli 2026.