

Tero Taiminen

Ketamiini masennuksen hoitona

Laskimoon 1–3 kertaa viikossa annettavat ketamiini-infuusiot ovat nopein ja tehokkain käytettävissä oleva masennuksen hoitomuoto. Lyhytkestoinen ketamiinilääkitys on sekä yksisuuntaisen masennuksen että kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksojen käypää hoitoa. Ketamiini soveltuu hoitoresistentin masennuksen hoidon aloittamiseen, itsemurha-alttiuden lievittämiseen ja samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitamiseen. Pitkäaikaisen ketamiinihoidon turvallisuutta ei tunneta riittävästi. Sen mahdollisia haittoja ovat psykoosiriskin lisääntyminen, kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen, huumeriippuvuuden kehittyminen, tehon hiipuminen ja hoidon loputtua masennuksen nopean uusiutumisen aiheuttama psykologinen kuormitus. Pisimmät kuvatut masennuksen ketamiinihoidot ovat kestäneet puolitoista vuotta, eikä niihin ole liittynyt vakavia haittavaikutuksia. Lyhytkestoista ketamiinihoitoa olisi tarkoituksenmukaista käyttää nykyistä enemmän. Pitkäkestoinen hoito on syytä rajata siihen perehtyneisiin psykiatrisen erikoissairaanhoidon yksiköihin.

Erilaiset masennusoireyhtymät ovat tärkeimpiä työkyvyttömyyttä ja itsemurhia aiheuttavia sairauksia. Yli puolet psykiatrisista työkyvyttömyyseläkkeistä aiheutuu masennuksesta, ja valtaosa itsemurhan tehneistä on ollut kuollessaan vaikeasti masentuneita. Suomessa vain alle kolmasosa masennuksen takia eläke-etuuksia hakeneista on saanut masennukseensa aktiivista ja eri hoitomuotoja

yhdistävää hoitoa (1). Yleisimmin käytettyihin masennuksen hoitomuotoihin liittyy rajoitteita. Masennuslääkkeiden teho on vain 0,3–0,4 (Cohenin d-luku) ja psykoterapian 0,3–0,6 (**TIETOLAATIKKO**) (1). Arviolta 20 % masennusjaksoista on lääkeresistenttejä. Tehotessaankin lääkkeet ja psykoterapia lievittävät masennusta hitaasti viikkojen kuluessa, mikä on rajoite hoidettaessa akuutisti itsemurha-altista potilasta. Tämän takia masennukseen yritetään aktiivisesti kehittää nykyistä tehokkaampia ja nopeammin vaikuttavia hoitoja.

Ketamiini kehitettiin 1960-luvulla fensykliidiinistä ja hyväksyttiin Yhdysvalloissa anesteetiksi vuonna 1970 (2). Ketamiini stimuloi verenkiertoa eikä lamaa hengityselimistöä, ja se otettiin Vietnamin sodassa käyttöön kenttänesteetiksi. Sitä on 1970-luvulta alkaen käytetty huumausaineena, ja 1990-luvulla sen käyttö kroonisen kivun hoidossa alkoi yleistyä. Kipupotilaita hoidettaessa huomattiin sattumalta, että laskimoon annettava ketamiini lievittää myös samanaikaista masennusta. Vuonna 2000 julkaistiin ensimmäinen lumekontrolloitu kaksoissokkotutkimus ketamiinista masennuksen hoidossa, minkä jälkeen sen tutkiminen ja kliininen käyttö masennuksen hoidossa ovat

TIETOLAATIKKO. Cohenin d-luku ja vaikutuksen koko (1).

Tehon mittarina on käytetty Cohenin d-luvulla ilmaistua vaikutuksen kokoa (effect size). Cohenin d-luku tarkoittaa hoitoryhmän ja lumeryhmän välistä eroa keskihajontayksikköinä.

Luku 0,2 on pieni ja vastaa 15- ja 16-vuotiaiden tyttöjen keskimääräistä pituuseroa väestössä.

Luku 0,5 on keskitasoinen ja vastaa 14- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa.

Luku 0,8 taas on suuri ja vastaa 13- ja 18-vuotiaiden tyttöjen pituuseroa.

Psykiatristen hoitojen tehoksi jo harvinainen d-luku 1,7 vastaa naisten ja miesten pituuseroa.

nopeasti lisääntyneet (3). Masennuksen ohella ketamiinia on psykiatriassa tutkittu pakko-oireisen häiriön, kokaiiniriippuvuuden ja traumaperäisen stressireaktion hoidossa.

Ketamiinin vaikutusmekanismi

Ketamiini on eksitatorisen N-metyyli-D-asparagiinihapporeseptorin (NMDA) kilpailematon antagonistin, jonka tarkkaa vaikutusmekanismia ei tunneta. Glutamaattireseptorien ohella ketamiini vaikuttaa ainakin opioidireseptoreihin ja katekoliamiinivälitteisiin synapseihin (2). Keskeisenä ketamiinin teholla masennuksen hoidossa pidetään α -amino-3-hydroksi-5-metyyli-4-isoksatsolipropionihapporeseptorien (AMPA) aktiivisuuden lisääntymistä, solunsäisen mTOR-polun (sirolimuusin mekaaninen kohde) aktivoitumista, neuronien synapsivälityksen tehostumista ja aivojen muovautuvuuden lisääntymistä (4,5). On mahdollista, että erityisesti ketamiinin aineenvaihduntatuote hydroksinorketamiini on tärkeä tekijä ketamiinin masennusta lievittävässä vaikutuksessa (6). Ketamiinin masennusta lievittävä vaikutus on yhteydessä somatosensoristen herätekenttien voimistumiseen magnetoenkefalografiassa (MEG) jo kuuden tunnin kuluttua ketamiinin antamisesta (7). Ketamiini vahvistaa etuaivoikuoren, häntätumakkeen (nucleus caudatus) ja aivosaaressa (insula) välisiä toiminnallisia yhteyksiä ja laskee transkraniaalisella magneettistimulaatiolla (TMS) mitattua motorista kynnystä (8,9). Motorisella kynnyksellä tarkoitetaan magneettikentän voimakkuutta, jolla saadaan liikevaste puolessa stimuloitikerroista. Näiden havaintojen otaksutaan ilmentävän ketamiinin aiheuttamaa synaptisten yhteyksien, aivoikuoren ärtyvyyden ja aivojen muovautuvuuden lisääntymistä.

Ketamiinin mahdolliset haittavaikutukset aivoihin ja huumeikäyttö

Vuonna 1989 todettiin suurten ketamiininannosten aiheuttavan rottien aivoissa ensimmäisen kuvaajansa mukaan nimettyjä Olneyn vaurioita, joissa aivojen pihlipoimun takaosan (gyrus cinguli) ja aivokurkiaisien paksuntuman

(splenium corporis callosi) aivosolut tuhoutuivat (10). Apinoilla ketamiini on neurotoksista, jos annos on suurempi kuin 10 mg/kg. Ketamiinin huumeikäyttäjillä on todettu avaruudellisen muistin heikentymistä ja harmaan aineen katoa aivojen etuaivokuorella (11,12). Masennuksen hoidossa käytetyt ketamiinin kerta-annokset eivät heikennä neuropsykologista suorituskykyä (13). Anestesiassa ketamiinia käytetään 2–4 suuremmilla annoksilla kuin masennuksen hoidossa, eikä näiden annosten ole raportoitu aiheuttaneen neuropsykologisen suorituskyvyn heikkenemistä tai aivojen vaurioitumista. Onkin todennäköistä, että ketamiini on neurotoksista vasta masennuksen hoitoannoksia huomattavasti suurempina pitoisuuksina.

Skitsofreniaan on yhdistetty NMDA-reseptorin toimintahäiriö, ja huumeena käytettyjen suurten ketamiiniannosten aiheuttama psykoosi muistuttaa skitsofreenista psykoosia (14). Jo tavanomaisina masennuksen hoitoannoksina ketamiini aiheuttaa osalle potilaista aistivääritymiä ja euforiaa, ja ketamiinia huumeena käyttävistä noin kolmasosa sairastuu psykoosiin (15).

Eläinkokeissa ketamiini aiheuttaa itseannostelua, mitä pidetään merkinä riippuvuudesta, ja erityisesti Kaakkois-Aasiassa, Isossa-Britanniassa ja Yhdysvalloissa se on yleisesti käytetty huumeena (2). Suomessa ketamiinin käyttö huumeena on ollut harvinaista. Tapausselektuksissa on kuvattu masennuksen lääketieteellinen hoidon tai itsehoidon ketamiinilla synnyttäneen ketamiiniriippuvuuden (16,17).

Nykytiedon valossa näyttää siltä, että ainakin alle kahden viikon pituiset masennuksen ketamiinihoidot ovat turvallisia (18–22). Toistuvien ketamiini-infuusioiden pitkäaikais- ja turvallisuutta ei kuitenkaan tunneta riittävästi. Pitkäkestoiseen ketamiinihoitoon liittyviä mahdollisia psykiatrisia haittoja ovat psykoosiriskin lisääntyminen, kognitiivisen suorituskyvyn heikkeneminen ja huumeriippuvuuden kehittyminen.

Ketamiinin annostelu masennuksen hoidossa

Suurin osa aihetta käsittelevistä tutkimuksista on tehty laskimoon hitaasti annettavalla

TAULUKKO 1. Masennuksen ketamiinihoidon toteuttaminen Tyksin yleissairaalapsykiatrian osastolla.

Ketamiinihoitoon perehtynyt psykiatrian erikoislääkäri arvioi potilaan soveltuvuuden (ks. vasta-aiheet, **TAULUKKO 2**).

Potilasta informoidaan pitkäkestoisen hoidon kokeellisesta luonteesta ja sen mahdollisista haitoista, minkä jälkeen häneltä pyydetään hoitoon suullinen tietoinen suostumus, joka kirjataan potilaskertomukseen.

Ennen hoitoa tutkitaan EKG, mitataan verenpaine, tehdään virtsan huumeselontaa, otetaan virtsan seulontanäyte ja mitataan plasman GT- ja seerumin AFOS- ja ALAT-arvot.

Masennuksen vaikeusaste arvioidaan Montgomery-Åsbergin depressioasteikolla (MÅDRS-haastattelu) ja Beckin masennustestillä (BDI-itsearviointi).

Psykiatrinen sairaanhoitaja antaa potilaalle infuusiopumpun avulla fysiologiseen keittosuolaliuokseen sekoitettua raseemista ketamiiniä 0,5 mg/kg tasaisena 40 minuutin infuusiona. Annosta hyvin ylipainoiselle potilaalle laskettaessa ketamiiniannos määritetään sen painon mukaan, jolloin kyseisen potilaan painoindeksi olisi 30.

Infuusion aikana seurataan verenpainetta.

Hoidon jälkeen potilasta seurataan sairaalassa vähintään neljän tunnin ajan.

Jos hoitovaste on selvä, potilas voi saada ensimmäisten 1–2 viikon ajan kaksi hoitokertaa viikossa.

Hoitoa jatketaan tavallisesti kerran viikossa.

Jos potilas on hyötynyt hoidosta merkittävästi viimeistään kolmannen hoitokerran jälkeen, hoidon pituus on kaikkiaan 3 kk (12–14 hoitokertaa).

Psykiatrian erikoislääkärin arvion perusteella hoitokertojen tiheyttä ja hoitojakson pituutta voidaan tarvittaessa muuttaa.

Jos hoidon aikana havaitaan merkkejä somaattisista tai psykiatrisista haittavaikutuksista (**TAULUKKO 2**), hoito keskeytetään siihen saakka, kunnes psykiatrian erikoislääkäri on arvioinut tilanteen.

Hoitojakson aikana tarkistetaan kuukausittain EKG, virtsan seulontanäyte, plasman GT-pitoisuus sekä seerumin AFOS- ja ALAT-pitoisuudet.

Hoitojakson jälkeen potilaan on mahdollista saada uusi ketamiinihoitosarja aikaisintaan 6 kk:n kuluttua.

Yli 3 kk:n pituisissa hoidoissa arvioidaan potilaan muistia kerran viikossa sairaanhoitajan haastattelulla, ja kerran kuukaudessa tehdään suppea neuropsykologinen tutkimus, kvantitatiivinen EEG ja arvioidaan kognitiiviset herätepotentiaalit poikkeamanegatiivisuus MMN ja P300.

raseemisella ketamiinilla. Suun kautta otetun ketamiinin biologinen hyötyosuus on vain 16 %, eikä sitä tässä muodossa ole käytetty masennuksen hoidossa. Ketamiinin tehoa masennuksen hoidossa on tutkittu lihakseen

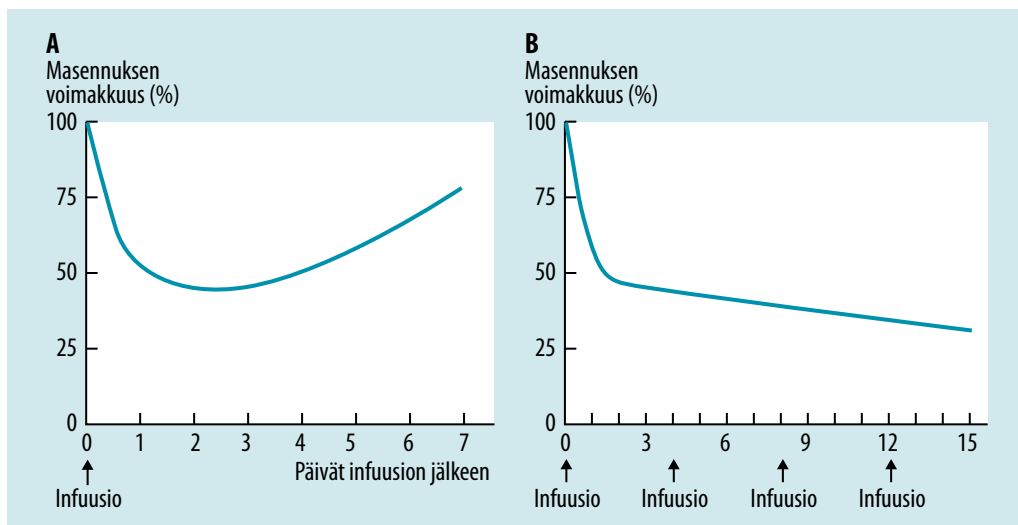
ruiskutettavalla (hyötyosuus 50–95 %), kielen alta imeytyvällä (hyötyosuus 30 %), ihon alle ruiskutettavalla (hyötyosuus 50 %) ja nenän kautta otettavalla (hyötyosuus 45–50 %) ketamiinilla (23,24,25). Huumeikäytössä ketamiinia otetaan tavallisimmin nenän kautta, koska nopeasti laskimoon annettu ketamiini aiheuttaa käyttäjälle psykedeelisen tilan sijasta usein tajuttomuuden. Tämän takia nenän kautta otettu ketamiini on huumeikäytössä laskimoon annettavaa houkuttelevampi vaihtoehto, mikä saattaa olla pulmallista masennuksen hoidossa. Ketamiinin ja sen aineenvaihduntatuotteen norketamiinin puoliintumisaika on 2–4 tuntia.

Sekä valmistuneissa masennustutkimuksissa että masennuksen kliinisessä hoidossa yleisin annostelutapa on antaa potilaalle fysiologiseen keittosuolaan laimennettua raseemista ketamiiniä 0,5 mg/kg tasaisena 40 minuutin infuusiona laskimoon infuusiopumpun avulla. Masennuksen ketamiinihoito Tyksin yleissairaalapsykiatrian osastolla on kuvattu **TAULUKKO SA 1**. Näyttää siltä, että hoidettaessa masennusta ketamiini-infusiolla kullakin potilaalla on optimaalinen ketamiinin annosikkunansa, jota suuremmat tai pienemmät annokset ovat teholtaan heikompia (21,23).

Ketamiinin R-enantiomeerin on eläinkokeiden perusteella otaksuttu tehoavan S-ketamiinia paremmin masennukseen ja aiheuttavan vähemmän psykotomimeettisiä haittavaikutuksia (6,26). Anesteettina yleisimmin käytetty S-enantiomeeri sitoutuu NMDA-reseptoreihin kolme kertaa R-muotoa voimakkaammin. Tuoreessa tutkimuksessa S-ketamiini osoittautui masennuksen hoidossa yhtä tehokkaaksi kuin raseeminen ketamiini, ja Yhdysvaltojen hallituksen tutkimusrekisteriin on ilmoitettu toistakymmentä S-ketamiinin tehoa masennuksen hoidossa selvittävää tutkimusta (27).

Ketamiinin teho masennukseen lyhyellä aikavälillä

Ketamiinin keskimääräinen teho masennukseen kerran ja kahdesti viikossa annettuna on esitetty **KUVISSA A** ja **B**. Ketamiini tehoaa hyvin nopeasti, kertainfuusion vaikutus eroaa lumeesta jo kaksi tuntia infuusion päättymisestä. Teho



KUVA. Masennuksen oireiden lievittyminen lähtötilanteeseen verrattuna, kun potilaalle annetaan raseemista ketamiinia 0,5 mg/kg 40 minuutin aikana kerta-annoksena (A) ja kaksi kertaa viikossa kahden viikon ajan (B). Kuvat perustuvat ketamiinin käytöstä masennuksessa julkaistuihin lumekontrolloituihin ja satunnaistettuihin tutkimuksiin sekä Tyksin yleissairaala-psykiatrian osaston kokemuksiin.

on suurimmillaan 1–3 päivää infuusion jälkeen ja heikkenee 5–10 päivän kuluttua infuusiosta (**KUVA A**). Kertainfuusion jälkeinen vastekäyrä on ketamiinille niin luonteenomainen, että potilaan ketamiini-infuusion jälkeen päivittäin tekemiä masennusoireidensa itsearviointeja (esimerkiksi Beckin masennustesti, BDI) voidaan käyttää ketamiinin vaikutuksen erottamiseen lumevaikutuksesta (**KUVA A**). Joillakin potilailla kertainfuusion teho saattaa osittain säilyä kolmekin viikkoa. Jos ketamiini-infusioita annetaan kahdesti (**KUVA B**) tai kolmesti viikossa, ei masennusta lievittävä vaikutus ehdi heiketä infusioiden välillä (27). Uusimmissa tutkimuksissa aktiivisena lumelääkkeenä on käytetty midatsolaamia, koska valtaosa potilaista kykenee erottamaan ketamiinin psykotomimeettiset vaikutukset inaktiivisesta lumeesta.

Näyttö ketamiinin tehosta masennukseen lyhyellä aikavälillä on hyvä, tätä katsausta kirjoitettaessa aiheesta on ilmestynyt yhdeksän meta-analyysia. Satunnaistettuihin ja lumekontrolloituihin tutkimuksiin on osallistunut yli 500 potilasta, ja tulokset ovat olleet yhteneviä. Ketamiinin teho infuusiota seuraavina kolmena päivänä on vaihdellut 0,9:stä 1,4:ään, ja hoitovasteen (masennusoireet lievittyvät vähintään puoleen lähtötilanteesta) saavuttamisen NNT-

luku on vaihdellut 2:sta 5:een (5,19,20,21,28–33). Yli puolet potilaista saa ketamiinista hoitovasteen, ja noin kolmasosa saavuttaa elpymän. Masennuksen elpymän määrittely vaihtelee, ja kun masennuksen oireiden voimakkuuden mittaamiseen käytetään MÅDRS-asteikon kokonaispistemäärää, määritelmä on tavallisesti lukua 10 pienempi arvo (19,21,32). Ketamiini on lyhyellä aikavälillä nopeimmin vaikuttava ja tehokkain akuutin masennuksen hoitomuoto. Se on tehokkaampaa kuin navigoitu sarjamagneettistimulaatio (rTMS, teho 0,6) tai sähköhoito (ECT, teho 0,9) (1).

Ketamiini tehoa yksisuuntaisen masennuksen ohella myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksoihin (19,20,28–30,33). Hoitoresistenttien masennusjaksojen hoidon lisäksi ketamiinia käytetään itsemurhaa yrittäneiden masennuspotilaiden akuuttihoitossa. Ketamiini vähentää itsemurha-alttiutta 1–2 päivän kuluessa infuusiosta (34). Sähköhoidon tehoa on pyritty parantamaan käyttämällä ketamiinia anesteettina, mutta tutkimusten tulokset ovat olleet ristiriitaisia (20,28,32). Ketamiini tehoa usein aiemmin masennuslääkkeille ja sähköhoidolle resistentteihin potilaisiin, ja sitä on käytetty yksittäisten potilaiden hoidossa samanaikaisesti masennuksen sarjamagneettis-

timulaation ja aivojen syvästimulaation (DBS) kanssa (28,35). Ketamiinin kertainfuusio näyttää nopeuttavan samanaikaisesti aloitetun masennuslääkkeen tehon alkamista ja lisäävän sen tehoa (36). Masennuksen ketamiinihoitoa voidaan käyttää samanaikaisesti masennus-, psykoosi-, mielialaa tasaavien ja ahdistusta lievittävien lääkkeiden kanssa.

Ketamiinin pitkäaikaiskäyttö masennuksen hoidossa

Akuutin itsemurha-alttiuden lievittämiseksi käytetään useimmiten kertainfuusioita, mutta hoitoresistenttiä masennusta hoidettaessa infuusioita annetaan tavallisesti 1–2 kertaa viikossa suunnitellun pituisen ajan. Vaikka lyhytkestoisia, 1–6 hoitokerran ketamiinihoitoja on tutkittu runsaasti, ei toistaiseksi ole valmistunut yhtään satunnaistettua ja lumekontrolloitua tutkimusta yli kahden viikon pituisesta ketamiinihoidosta. Tapausselostuksissa ja tapausselostussarjoissa on kuvattu pisimmillään puoleltoista vuoden pituisista hoitoja (37,38). Ketamiinin mahdolliset haittavaikutukset eli neuropsykologisen suorituskyvyn heikkeneminen, altistuminen psykoosille, riippuvuuden kehittyminen ja ehkä syöpäriskin lisääntyminenkin, liittyvät erityisesti pitkäaikaiskäyttöön (37). Masennuksen pitkäaikaishoidossa näitä haittoja ei ole havaittu.

Tyksin yleissairaalapysykiatrian osasto aloitti ensimmäisenä Suomessa masennuksen ketamiinihoidot vuonna 2000. Koska hoidon pitkäaikaisturvallisuudesta ei tiedetty riittävästi, rajasimme kertaviikkoisten hoitojen keston kolmeen kuukauteen, ja pidempiä hoitoja olemme antaneet ainoastaan erikoistilanteissa. Vaikka kahdesti viikossa antamalla päästään kertaviikkoista antamista tasaisempaan ja usein myös hieman parempaan hoitotulokseen (KUVA B), päädyimme kuitenkin aluksi ketamiinin kertaviikkoiseen antamiseen. Käytämme ketamiinia aina yhdessä masennuksen muiden hoitomuotojen kanssa ja pyrimme additiiviseen vaikutukseen. Kolmen kuukauden hoito antaa

riittävästi aikaa muiden samanaikaisten hoitojen vaikutuksen alkamiselle. Kertaviikkoisella hoidolla pyrimme myös pitämään ketamiinin määrän mahdollisimman pienenä. Masennusoireiden voimistuminen ennen seuraavaa viikkoista infuusiota myös valmistaa potilasta henkisesti hoidon loppumista mahdollisesti seuraavaan masennuksen nopeaan uusiutumiseen (KUVA A). Tyksin pisin yhtäjaksoinen masennuksen kertaviikkoinen ketamiinihoito kesti yhdeksän kuukautta, ja muutamat potilaat ovat saaneet useita kolmen kuukauden hoitosarjoja puolen vuoden välein ilman merkittäviä haittavaikutuksia.

Jotkin yhdysvaltalaiset yksiköt aloittavat ketamiinihoidon kahdesti viikossa annettavilla infuusioilla ja siirtyvät myöhemmin kertaviikkoihin infuusioihin. Tämä saattaa jonkin verran lisätä hoidon tehoa sen alkuvaiheessa (KUVA B).

Toisaalta kahdesti viikossa antaminen vaikeuttaa luvemasteen erottamista ketamiinivasteesta ja lisää käytetyn ketamiinin kokonaismäärää. Lyhytkestoiseen akuutin itsemurha-alttiuden lievitykseen kahdesti viikossa antaminen soveltuu erityisen hyvin.

Myös oma yksikkömme on hiljan siirtynyt käytäntöön, jossa selvän hoitovasteen saavuttaneet potilaat saavat hoidon alussa ketamiinia kahdesti viikossa 1–2 viikon ajan.

Pitkäaikaisessa huumeikäytössä ketamiinin psykotomimeettinen teho vähitellen heikkenee, ja monet käyttäjistä sairastuvat masennukseen (15,16,39). Vaikuttaa siltä, että osalla potilaista myös ketamiinin masennusta lievittävä teho heikkenee pitkäaikaisessa hoidossa (39). Hoidon rajoitetun keston ja mahdollisen tehon hiipumisen takia ketamiinia on tarkoituksenmukaisinta käyttää masennuksen hoidossa yhdessä muun hoidon ja kuntoutuksen, esimerkiksi psykoterapian tai työkokeilun kanssa.

Ketkä hyötyvät ketamiinista?

Kipua lievittävän vaikutuksensa takia ketamiini soveltuu erityisen hyvin samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitoon. Tutkimukset masennuksen ketamiinihoitovasteen

Ketamiini tehoa usein aiemmin masennuslääkkeille ja sähköhoidolle resistentteihin potilaisiin.

ennustamisesta ovat käsitelleet kertainfuusiota ja olleet potilasmääriltään pieniä, eikä niiden tuloksia ole vielä hyödynnetty käytännössä. Hyvää vastetta ketamiiniin ovat ennustaneet lisääntynyt syväunen määrä, plasman pieni seriinipitoisuus, perinnöllinen alttius alkoholi-riippuvuuteen, suuri painoindeksi, hidastunut kognitiivinen prosessointinopeus ja itsemurhayritysten puuttuminen (13,40,41,42). Syväunen määrä saattaa olla yhteydessä neuroplastisuuteen, ja seriini on tärkeä NMDA-reseptorien toiminnalle (40,41). Suuren painoindeksin yhteys ketamiiniin hyvään tehoon liittyyneen annoksen arviointiin. Omassa yksikössämme käytämme hyvin ylipainoisten potilaiden ketamiiniannoksen laskemiseksi sitä painoa, jonka mukaan heidän painoindeksinsä olisi 30. Hidastunut kognitiivinen prosessointinopeus heijastaa masennuksen vaikeutta. Vaikeimmin masentuneet potilaat hyötyvätkin yleensä eniten biologisista hoidoista. Aiempien itsemurhayritysten hoitovastetta heikentävä vaikutus selittyy sillä, että ne ovat usein yhteydessä persoonallisuushäiriöihin, joiden vaste biologisiin hoitoihin on usein heikko. Perinnöllinen alttius alkoholi-riippuvuuteen näyttää myös pidentävän ketamiinihoidon vastetta (43). Alkoholi on heikko NMDA-reseptorin antagonisti, ja NMDA-reseptorin geneettinen monimuotoisuus saattaa selittää, miksi perinnöllinen alttius alkoholismiin on yhteydessä hyvään ja tavanomaista pidempään ketamiinivasteeseen (42). Ketamiinista voivat hyötyä erityisesti vaikeasti masentuneet ja persoonallisuudeltaan terveet potilaat.

Ketamiinin haitta- ja sivuvaikutukset

Masennuksen ketamiinihoidon vasta-aiheilla pyritään välttämään haittavaikutusten ilmaantumista. Tyksissä käytössä olevat vasta-aiheet on kuvattu **TAULUKOSSA 2**. Ketamiinin huumeikäyttö on aiheuttanut virtsarakon ja virtsateiden haavaumia, joiden oireita ovat tihentynyt virtsaamistarve, kipu virtsatessa ja verivirtsaisuus (2). Haavaumat saattavat pahimmillaan johtaa pysyvään virtsateiden tai munuaisten vaurioitumiseen. Ketamiinin huumeikäyttö aiheuttaa

TAULUKKO 2. Masennuksen ketamiinihoidon vasta-aiheet Tyksin yleissairaala-psykiatrian osastolla.

Ehdottomat vasta-aiheet

Naisilla raskaus tai ehkäisyin puuttuminen
 Aiempi tai nykyinen skitsofreeninen psykoosi
 Huumeriippuvuus
 Voimakkaat katatoniset oireet
 Verta virtsassa tuntemattomasta syystä
 Epäily siitä, ettei potilas kykene psykologisesti kestämään masennuksen mahdollista voimistumista hoidon päättymisen jälkeen

Suhteelliset vasta-aiheet

Somaattinen sairaus, jota ketamiini saattaa pahentaa: kohonnut verenpaine, hoitamaton sydänsairaus, kohonnut silmänpaine, maksan vajaatoiminta, akuutti intermittoiva porfyria, epilepsia ja kilpirauhasen liikatoiminta, virtsarakon, virtsateiden ja munuaisten sairaus
 Suurentuneet maksa-arvot
 Aiempi huumeiden käyttö
 Lisääntynyt psykoosialttius
 Masennuksen oireiston katatoniset piirteet

osalle käyttäjistä ”k-krampeja”, voimakkuudeltaan vaihtelevia vatsan alueen koliikkimaisia kipuja. Tilaan saattaa liittyä maksa-arvojen suurenemista ja sappiteiden laajenemista (2). Masennuksen ketamiinihoitojen ei ole kuvattu aiheuttavan haittoja virtsateille, suolistolle, maksalle tai sappiteille. Käytännössä masennuksen ketamiinihoidon merkittävimmät haittavaikutukset ovat psykologisia (5). Osa potilaista ei kestä sitä, että he saavat pitkään kestäneeseen masennukseensa ainoastaan väliaikaisen avun, jonka jälkeen oireet nopeasti palaavat. Ennen ketamiinihoitoa on tärkeää pyrkiä kartoittamaan potilaan psyykkiset voimavarat kohdata mahdollinen tilanne, jossa masennus uusiutuu nopeasti hoidon lopettamisen jälkeen.

Ketamiini-infusion haittavaikutukset ovat tavallisesti niin lieviä, että tutkimuksissa ketamiinia ja lumetta saaneiden välillä ei ole ollut eroa hoidon keskeyttäneiden määrässä (19). Tavallisimpia haittavaikutuksia infuusion aikana ovat verenpaineen lievä kohoaminen ja sykkeen lievä tiheneminen, aistivääritykset, näön hämärtyminen, päänsärky, dysforia, ahdistus ja lievä euforia (21,31,32). Kun ketamiinia annetaan hitaasti laskimoon, haittavaikutukset

Ydinasiat

- ▶ Laskimoon 1–3 kertaa viikossa annettavat ketamiini-infuusiot ovat nopeimmin vaikuttava, tehokkain ja halpa masennuksen hoitomuoto.
- ▶ Lyhytkestoinen ketamiinihoito on käypää hoitoa, ja sitä olisi hyvä käyttää nykyistä enemmän.
- ▶ Ketamiini soveltuu erityisesti hoitoresistentin masennuksen hoidon käynnistämiseen, itsemurha-alttiuden nopeaan lievittämiseen ja samanaikaisesta kivusta kärsivien masennuspotilaiden hoitamiseen.
- ▶ Pitkäkestoisen ketamiinihoidon turvallisuutta ei tunneta riittävästi, ja se on vielä kokeellista.

lakkaavat tavallisesti heti infuusion päätyttyä. Kokemukseni mukaan ketamiini-infuusion aikaiset aistivääristymät saattavat aiheuttaa ahdistusta erityisesti hyvin nuorille potilaille. Jos ketamiini-infuusioita toistetaan, psykotomimeettiset haittavaikutukset lievittyvät tavallisesti kerta kerralta hieman. Yksittäinen ketamiini-infuusio ei heikennä neuropsykologista suorituskykyä (13). Kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusvaiheesta kärsivälle potilaalle ketamiini saattaa laukaista lyhytkestoisia maanisia oireita, mutta vaikuttaa siltä, ettei ketamiini provosoi kaksisuuntaisen mielialahäiriön yhteydessä maniaa tavanomaisia masennuslääkkeitä useammin (21). Masennuksen ketamiinihoidon ei ole toistaiseksi havaittu aiheuttavan psykooseja. Tämä selittyy sillä, että aiempi psykoosi tai huumeiden käyttö on ollut tutkimuksiin osallistumisen vasta-aihe.

Ketamiinin asema masennuksen hoidossa

Näyttö lyhytkestoisen masennuksen ketamiinihoidon tehokkuudesta ja turvallisuudesta on lisääntynyt nopeasti. Viimeisimmässä kotimaisessa masennuksen Käypä hoito -päivityksessä ketamiinin näytönasteeksi on arvioitu B.

Vaikka masennus ei vielä missään maassa ole ketamiinin virallinen käyttöaihe, on näytönaste lyhytkestoisesta ketamiinilääkityksestä sekä yksisuuntaisen masennuksen että kaksisuuntaisen mielialahäiriön masennusjaksojen hoidossa arvioni mukaan jo A. Luokitus A soveltuu kuitenkin ainoastaan alle kahden viikon pituisiin hoitoihin. Kontrolloitujen tutkimusten puuttessa masennuksen pitkäaikaisen ketamiinihoidon näytönaste on arvioni mukaan C. Kliinikon kannalta tämä merkitsee sitä, että akuutin itsemurha-alttiuden lievittäminen tai hoitoresistentin masennuksen hoidon käynnistäminen neljällä ketamiini-infusiolla kahden viikon kuluessa on käypää hoitoa. Toisaalta hoitoresistentin masennuksen kolmen kuukauden pituinen viikoittainen ketamiinihoito on edelleen kokeellista hoitoa, jonka kokeellisesta luonteesta ja riskeistä tulee informoida potilasta.

Yhdysvalloissa on herännyt kasvava huoli siitä, että ketamiinin käyttö masennuksen hoidossa on lisääntynyt erityisesti yksityisvastaanotoilla, mikä on aiheuttanut ongelmia: potilaiden arviointi ennen hoitoa ja hoidon aikainen seuranta on ollut toisinaan puutteellista (17,44). Valveutuneet ja nettiä seuraavat potilaat ovat lukeneet ketamiinista ja osaavat ehdottaa sitä lääkärilleen, ja toisaalta Yhdysvaltojen julkisessa terveydenhuollossa ei ole ohjeita tai suosituksia masennuksen ketamiinihoidosta. Ketamiini on nopeutensa ja tehokkuutensa lisäksi halpa masennuksen hoitomuoto, tavanomainen hoitoannos raseemista ketamiinia maksaa alle 15 euroa. Ketamiinin käyttöä masennuksen hoidossa olisi Suomessakin syytä lisätä. Yhdysvalloista saatujen kokemusten ja ketamiinin käyttöön liittyvien mahdollisten haittojen takia hoidot ja potilaiden seuranta olisi mielestäni tarkoituksenmukaisinta ja turvallisinta toteuttaa julkisessa psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa.

Lopuksi

Masennusta tulisi hoitaa nykyistä aktiivisemmin, ja sen kroonistuminen tulisi pyrkiä estämään. Tämä olisi koko yhteiskunnan etu, koska parantuneiden hoitotulosten tuomat säästöt sairauslomissa, eläkkeissä ja itsemurhien vähe-

nemisessä kattaisivat moninkertaisesti nykyistä aktiivisemmän hoidon aiheuttamat kustannukset (1). Lyhytkestoinen ketamiinihoito on nopein ja tehokkain keino hoitaa masennusta lyhyellä aikavälillä, ja sen käyttöä psykiatrisessa erikoissairaanhoidossa tulisi lisätä. Ketamiini soveltuu erityisen hyvin akuutin itsemurhahallituksen lievittämiseen ja hoitoresistentin masennuksen tehostetun hoidon käynnistämiseen osana muita hoitomuotoja. Tieto ketamiinin pitkäaikaiskäytön turvallisuudesta on kuitenkin puutteellista. Lääketeollisuus kehittää useita uusia ketamiinin kaltaisesti vaikuttavia lääkkeitä, joista osa on jo toisen ja kolmannen faasin tutkimuksissa. On mahdollista, että nämä uudet lääkkeet tulevat tulevaisuudessa merkittävästi tehostamaan masennuksen hoitoa. Uusien lääkkeiden tulo markkinoille saattaa kuitenkin kestää vuosia. Siksi olisi tarpeen nopeasti tut-

kia ketamiinin tehon säilymistä ja turvallisuutta masennuksen pitkäaikaishoidossa. ■

* * *

Kiitän erikoislääkäri Jaakko Paavilaista ja Tyksin yleissairaallapsykiatrian osaston PT715 henkilökuntaa ennakkoluulottomuudesta ja aktiivisuudesta uuden hoitomenetelmän käyttöönotossa.

TERO TAIMINEN, LT, psykiatrian dosentti, osastonylilääkäri

Tyks, yleissairaallapsykiatrian osasto PT715
Aikuispsykiatrian erityispalveluyksikkö
Turku

SIDONNAISUUDET

Apuraha (Sooma Oy), Asiantuntijapalkkio (Asianajotoimisto Jarkko Männistö Oy, Lääketeollisuuden tutkimussäätiö, Pfizer), työsuhde (Turun yliopisto), luontopalkkio (Astra-Zeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Efeko, Eisai, GlaxoSmithKline, Helsingin kaupunki, Helsingin yliopisto, Janssen-Cilag, Lilly, Lundbeck, Mega Electronics Ltd, Nexstim Oy, Orion Pharma, Pfizer, Professio Finland, Schering-Plough, Suomen Lääkäriliitto, Turun kaupunki, Turun yliopisto), lisenssitulo tai tekijänpalkkio (Kustannus Oy Duodecim), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (GlaxoSmithKline, Lundbeck, Pfizer)

SUMMARY

Ketamine as treatment for depression

Ketamine infusions administered intravenously 1 to 3 times per week are the quickest and most effective treatment for depression. Short-course ketamine medication is established treatment both for unipolar depression and depressive episodes of bipolar affective disorder. Ketamine is suitable for initiating the treatment for treatment-resistant depression, alleviation of suicidal tendencies, and treatment of depressive patients suffering from simultaneous pain. The safety of prolonged treatment with ketamine is not known to a sufficient degree. However, even long periods (up to 1.5 years) of ketamine treatment have not been associated with adverse effects. It would be appropriate to use short-course ketamine treatment more often than is currently done.

KIRJALLISUUTTA

1. Taiminen T. Lääkeresistentin masennuksen hoito. *Duodecim* 2013;129:2149–56.
2. Sassano-Higgins S, Baron D, Juarez G, ym. A review of ketamine abuse and diversion. *Depress Anxiety* 2016;33:718–27.
3. Berman RM, Cappiello A, Anand A, ym. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:351–4.
4. Li N, Lee B, Liu RJ, ym. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* 2010;329:959–64.
5. Caddy C, Giaroli G, White TP, ym. Ketamine as the prototype glutamatergic antidepressant: pharmacodynamic actions, and a systematic review and meta-analysis of efficacy. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014;4:75–99.
6. Zanos P, Moaddel R, Morris PJ, ym. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature* 2016;533. DOI 10.1038/nature17998.
7. Cornwell BR, Salvatore G, Furey M, ym. Synaptic potentiation is critical for rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2012;72:555–61.
8. Abdallah CG, Averill LA, Collins KA, ym. Ketamine treatment and global brain connectivity in major depression. *Neuropsychopharmacology*, julkaistu verkossa 12.10.2016. DOI 10.1038/npp2016.186.
9. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, ym. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003;547(Pt 2):485–96.
10. Olney JW, Labruyere J, Price MT. Pathological changes induced in cerebrocortical neurons by phencyclidine and related drugs. *Science* 1989;244:1360–2.
11. Morgan CJA, Dodds CM, Furby H, ym. Long-term heavy ketamine use is associated with spatial memory impairment and altered hippocampal activation. *Front Psychiatry* 2014;5:149.
12. Liao Y, Tang J, Corlett PR, ym. Reduced dorsal prefrontal gray matter after chronic ketamine use. *Biol Psychiatry* 2011;69:42–8.
13. Murrough JW, Burdick KE, Levitch CF, ym. Neurocognitive effects of ketamine and association with antidepressant response in individuals with treatment-resistant depression: a randomized controlled trial. *Neuropsychopharmacology* 2015;40:1084–90.
14. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367–77.
15. Liang HJ, Tang KL, Chan F, ym. Ketamine users have high rates of psychosis and/or depression. *J Addict Nurs* 2015;26:8–13.
16. Bonnet U. Long-term ketamine self-injections in major depressive disorder: focus on tolerance in ketamine's antidepressant response and the development of ketamine addiction. *J Psychoactive Drugs* 2015;47:276–85.
17. Schak KM, Vande Voort JL, Johnson EK, ym. Potential risks of poorly monitored ketamine use in depression treatment. *Am J Psychiatry* 2016;173:215–8.
18. Wan LB, Levitch CF, Perez AM, ym. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry* 2015;76:247–52.
19. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, ym. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-d-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med* 2016;46:1459–72.
20. McGirr A, Berlim MT, Bond DJ, ym. A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of ketamine in the rapid treatment of major depressive episodes. *Psychol Med* 2015;45:693–704.
21. Xu Y, Hackett M, Carter G, ym. Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2016;19. DOI 10.1093/ijnp/pyv124.
22. Singh JB, Fedgchin M, Daly EJ, ym. A double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-frequency study of intravenous ketamine in patients with treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry* 2016;173:816–26.
23. Loo CK, Gálvez V, O'Keefe E, ym. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2016; 134:48–56.
24. Lara DR, Bisol LW, Munari LR. Antidepressant, mood stabilizing and procognitive effects of very low dose sublingual ketamine in refractory unipolar and bipolar depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16:2111–7.
25. Lapidus KA, Levitch CF, Perez AM, ym. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:970–6.
26. Yang C, Shirayama Y, Zhang JC, ym. R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Transl Psychiatry* 2015;5:e632.
27. Singh JB, Fedgchin M, Daly E, ym. Intravenous esketamine in adult treatment-resistant depression: a double-blind, double-randomization, placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2016;80:424–31.
28. Fond G, Loundou A, Rabu C, ym. Ketamine administration in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology (Berl)* 2014;231:3663–76.
29. Parsaik AK, Singh B, Khosh-Chashm D, Mascarenhas SS. Efficacy of ketamine in bipolar depression: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract* 2015; 21:427–35.
30. Coyle CM, Laws KR. The use of ketamine as an antidepressant: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol* 2015;30:152–63.
31. Romeo B, Choucha W, Fossati P, Rotge JY. Meta-analysis of short- and mid-term efficacy of ketamine in unipolar and bipolar depression. *Psychiatry Res* 2015;230:682–8.
32. Newport DJ, Carpenter LL, McDonald WM, ym. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am J Psychiatry* 2015;172:950–66.
33. Lee EE, Della Selva MP, Liu A, Himelhoch S. Ketamine as a novel treatment for major depressive disorder and bipolar depression: a systematic review and quantitative meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 2015;37:178–84.
34. Wilkinson ST, Sanacora G. Ketamine: a potential rapid-acting antisuicidal agent? *Depress Anxiety* 2016;33:711–7.
35. Ibrahim L, Diazgranados N, Luckenbaugh DA, ym. Rapid decrease in depressive symptoms with an N-methyl-d-aspartate antagonist in ECT-resistant major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2011;35:1155–9.
36. Hu YD, Xiang YT, Fang JX, ym. Single i.v. ketamine augmentation of newly initiated escitalopram for major depression: results from a randomized, placebo-controlled 4-week study. *Psychol Med* 2016;46:623–35.
37. Szymkowitz SM, Finnegan N, Dale RM. A 12-month naturalistic observation of three patients receiving repeat intravenous ketamine infusions for their treatment-resistant depression. *J Affect Disord* 2013;147:416–20.
38. Hassamal S, Spivey M, Pandurangi AK. Augmentation therapy with serial intravenous ketamine over 18 months in a patient with treatment resistant depression. *Clin Neuropharmacol* 2015; 38:212–6.
39. Rasmussen KG. Has psychiatry tamed the “ketamine tiger?” Considerations on its use for depression and anxiety. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;64:218–24.
40. Duncan WC Jr, Selter J, Brutsche N, ym. Baseline delta sleep ratio predicts acute ketamine mood response in major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013; 145:115–9.
41. Moaddel R, Luckenbaugh DA, Xie Y, ym. D-serine plasma concentration is a potential biomarker of (R,S)-ketamine antidepressant response in subjects with treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* 2015; 232:399–409.
42. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, ym. Clinical predictors of ketamine response in treatment-resistant major depression. *J Clin Psychiatry* 2014;75:e417–23.
43. Niciu MJ, Luckenbaugh DA, Ionescu DF, ym. Ketamine's antidepressant efficacy is extended for at least four weeks in subjects with a family history of an alcohol use disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014;18. DOI 10.1093/ijnp/pyu039.
44. Bobo WW, Voort JL, Croarkin PE, ym. Ketamine for treatment-resistant unipolar and bipolar major depression: critical review and implications for clinical practice. *Depress Anxiety* 2016;33:698–710.