Spravatobehandling vid depression - rutin

Bakgrund

Av de patienter som behandlas för depression blir omkring en tredjedel inte hjälpta av tillgänglig behandling. Esketamin (S-ketamin) är S-enantiomeren av racemiskt ketamin, ett välbeprövat anestesiläkemedel och har funnits ha unika, snabbt insättande antidepressiva egenskaper.

Ketamins båda racemiska former är icke selektiva, icke kompetitiva NMDA-receptorantagonister som producerar en övergående ökning av glutamatfrisättning och återställning av dopaminerg aktivitet och en snabb återställning av synapsfunktioner i delar av hjärnan som reglerar stämningsläge.

Det är känt från användning inom anestesi att esketamin (Ketanest) är ungefär dubbelt så potent och ger mindre kognitiv påverkan jämfört med ketamin i racemisk form (Ketalar, lika delar S-ketamin och R-ketamin). Inom anestesiologi ges ketamin vanligen intravenöst, i undantagsfall peroralt eller nasalt. På depressionsindikation finns klinisk erfarenhet främst av intravenös administrering av ketamin, men nasal administrering har studerats på till exempel Malmö universitet.

Esketamin i formen av nässpray (Spravato) har tagits fram med målet att kunna erbjuda en lika snabbverkande, mer effektiv och mindre vårdkrävande antidepressiv behandling jämfört med ketamininfusioner. Effekten jämfört med ketamininfusioner är än så länge okänd. Enbart jämförelse med placebo har studerats hittills.

Kliniska studier

Tre korttidsstudier har studerat Spravato som tillägg till optimerad behandling med SSRI/SNRI under 28 dagar hos patienter med terapiresistent depression och MADRS omkring 35 – 37 poäng. I den första studien sjönk MADRS med 17,7 poäng för Spravato (56 mg eller 84 mg) jämfört med 14,3 poäng för placebo enbart. MADRS minskade med minst 50 % hos 46,5 % av Spravatobehandlade jämfört med 28,4 % för placebo.

Den andra studien kunde visa signifikant högre effekt jämfört med placebo enbart för dosen på 56 mg (och inte 84 mg). I en studie hos äldre patienter sjönk MADRS med 10,1 poäng på Spravato jämfört med 6,8 poäng för placebo, vilket

inte var statistiskt signifikant. Studier har inte kunnat visa effekt hos patienter med japanskt eller kinesiskt ursprung.

För den andel patienter vars MADRS minskade med minst 50 % på Spravato studerades återfallsprevention under ytterligare 12 veckor. Efter 12 och 24 veckor hade 13 % samt 32 % av patienter som behandlats med Spravato återfallit, jämfört med 32 % samt 46 % av placebobehandlade. Den betydande skillnaden i återfallsfrekvens sågs innan vecka 16.

Spravato som akut korttidsbehandling har undersökts i två studier hos patienter med i genomsnitt MADRS 40 poäng. MADRS sjönk med 15,8 poäng ibland Spravatobehandlade jämfört med 12,1 poäng för placebo under de första 24 timmarna, motsvarande en skillnad på 3,8 poäng mellan grupperna. Störst effektminskning jämfört med placebo sågs efter 4 timmar, en minskning som bibehölls men inte ökade under 28 dagar med fortsatt behandling. Effekt kunde inte visas på suicidalitet (mätt med CGI_SS-r-skalan 24 timmar efter påbörjad akutbehandling).

Studier har således inte kunnat visa stabila effektdata, till exempel effektens doskorrelation, effekt över ålders- och etniska grupper, återfallsskyddande effekt över tid eller effekt på suicidalitet.

Tolerabiliteten begränsas främst av övergående biverkningar och missbruksrisk. Ökning av blodtrycket är vanligt och kan vara påtaglig vid första behandlingstillfället. Övergående ”yrsel, vertigo, illamående och kräkningar” är också vanliga liksom övergående psykiatriska biverkningar såsom somnolens, sedering, dissociativa symtom, perceptionsstörningar och oro. Studier indikerar att Spravato kan orsaka symtom från urinvägarna. I en missbruksstudie bland personer med substansbruk hade engångsdoser Spravato i dosen 84 mg och 112 mg och ketamininfusion i dosen 0,5 mg/kg under 40 minuter signifikant högre poäng än placebo på subjektiva skattningar av drogbegär och drogeffekter. Vid leversvikt ökar risken för hepatotoxicitet.

Farmakokinetiska studier visade att den genomsnittliga absoluta tillgängligheten för Spravato är 48 %, med en snabb absorption från nässlemhinnan och maximal plasmakoncentration 20 – 40 minuter efter sprayning. Hos äldre återfanns avsevärt högre plasmakoncentrationer vid samma dos. Andra nasalt administrerade läkemedel rapporteras ha små effekter på Spravatos farmakokinetik. Vid allergisk rinit ökar upptaget 14 – 21 %, vilket inte bedöms som relevant då det är mindre än variationen inom normalpopulationen, enligt muntlig korrespondens med företaget.

Andra jämförande studier

En nypublicerad metaanalys jämförde effekt och tolerabilitet samt risk-nytta-balansen för läkemedel som används vid terapiresistent depression. Man drog

slutsatsen att esketamin liksom litium och andra generationens antipsykotika (SGA) är användbara som tillägg till peroral behandling med antidepressiva, men litium var mer effektivt och tolererades bättre. Risk-nytta-balansen (NNT/NNH) var mest fördelaktig för litium (1,8) och avsevärt lägre för esketamin (0,71) och SGA (0,45) (Vázquez G, et al, 2021).

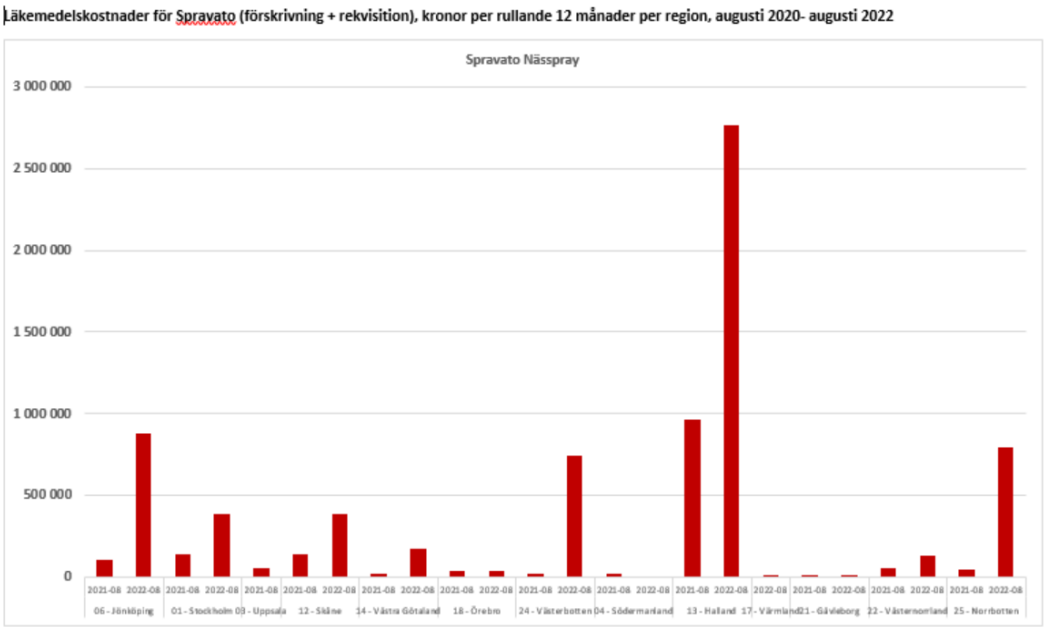
Enligt *clinicaltrials.gov* har en företagssponsrad studie nyligen avslutats, vilken jämför den långvariga antidepressiva effekten under upp till 36 veckor för esketamin nasalt spray (28, 56 och 84 mg) med quetiapin depot (50 mg, 100 mg och 150 mg, med möjlighet till dosökning upp till 300 mg) som tillägg till SSRI/SNRI. Studien är avslutad men ännu inte rapporterad. Notera de låga utgångsdoserna för quetiapin och att jämförelse inte görs med exempelvis kombinationsbehandling med litium.

Marknad

I december 2019 godkändes Spravato centralt i EU som tilläggsbehandling till perorala antidepressiva vid terapiresistent måttlig till svår depressiv episod. I juni 2021 godkändes ytterligare en indikation, tilläggsbehandling till optimerad peroral antidepressiv behandling vid psykiatriska nödsituationer (svår depression och självmordstankar med avsikt att agera eller självmordsplaner där det föreligger ett akut behov av snabb antidepressiv effekt).

I Figur 1 visas användningen av Spravato i landets regioner för perioden augusti 2020 till augusti 2022. Kostnaden för Region Jönköping uppgick till 877 691 kronor, vilket var näst högst i landet. Sedan mars 2021 har sex patienter behandlats med Spravato i Region Jönköping till en kostnad av 980 088 kronor (snitt 163 348 kronor per patient), varav fem i Jönköping och en på Höglandet.

Det är värt att notera läkemedelsstatistikens samband med deltagande i företagssponsrade prövningar. De fem kliniska prövningar av nasalt esketamin mot depression som har genomförts har haft återkommande deltagande från privata vårdgivare i Halmstad, Lund, Skövde och Stockholm. Göteborg, Luleå och Umeå har deltagit i enstaka studier. I regioner där man rutinmässigt behandlar med ketamininfusioner mot depression, som Östergötland, används Spravato inte alls.



Figur 1. Årlig läkemedelskostnad för Spravato per region (augusti 2020 – 2022). I Region Jönköping uppgick kostnaden i augusti 2022 till 877 691 kr, näst högst i Sverige. Kostnaden i Halland var 2 762 636 kr. (Källa: Concise, 2022-09-21.)

Kostnad

Aktuell läkemedelskostnad för Spravato den 26 september 2022

- 2089 kr per behandlingstillfälle vid dosen 28 mg (1-pack)
- 4179 per behandlingstillfälle vid dosen 56 mg (2-pack)
- 6269 kr per behandlingstillfälle vid dosen 84 mg (3-pack)

För varje påbörjad underhållsbehandling av vuxen <65 år uppgår läkemedelskostnaden till minst 33 432 kronor. Detta är kostnaden för läkemedlet de första fyra veckorna på den lägsta dosen (56 mg två gånger i veckan), efter vilken första effektvärdering görs. Vid den högre dosen 84 mg (ökad efter en första given dos 56 mg) uppgår kostnaden för den inledande månaden till 48 062 kronor. För fortsatt behandling efter den inledande månaden (56 mg respektive 84 mg en gång i veckan) blir läkemedelskostnaden 16 716 kronor respektive 25 076 kronor per månad.

Läkemedelskostnaden för varje akutbehandling med Spravato av patient <65 år (84 mg två gånger i veckan under fyra veckor) uppgår till 50 152 kronor vid behandlingslängd som rekommenderas i FASS.

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) presenterade år 2020 en årlig läkemedelskostnad för Spravato på 126 390 kronor och tillkommande vårdkostnad på 77 204 kronor (utifrån antagandet om 9 månaders

behandlingslängd och att behandlande sjuksköterska observerar en patient under 1,5 timma). Detta jämfördes med motsvarande kostnader för peroral antidepressiv behandling på 5661 kronor respektive 0 kronor. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår (QUALY) bedömdes osäker, men beräknades till cirka 600 000 kronor och att patienter i genomsnitt vinner 0,26 QUALY.

Regionalt Programområde Psykiatris (RPO) beräknade läkemedelskostnaden till 54 360 – 81 540 kronor för 8 veckors behandling och därefter 4530 kronor per vecka för fortsatt behandling. Motsvarande läkemedelskostnad för ketamininfusion beräknade RPO till 1500 – 2000 kronor. På akut indikation hänvisades till att kostnaden blir avhängig hur många behandlingar som ges.

Värdering

Sedan första godkännandet har Spravatos plats i behandlingen för depression varit omdebatterad. Ett nytt läkemedel kan godkännas utan en visad större effekt jämfört med redan befintliga behandlingsalternativ, om läkemedlet har en annan verkningsmekanism eller en annan biverkningsprofil jämfört med dessa.

Kostnadseffektiviteten eller om administreringsformen är unik styr inte huruvida det kan bli registrerat för en viss indikation. Att Spravato har blivit godkänt som läkemedel ska tydas som att ett läkemedel med annan verkningsmekanism har gjorts tillgänglig, snarare än ett läkemedel med en kliniskt betydelsefull högre effekt, mer fördelaktig administreringsväg eller acceptabel kostnadseffektivitet.

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) hälsoekonomiska bedömning av Spravato från maj 2020 lyfter följande viktiga begränsningar

- tillgången till flertalet andra perorala antidepressiva läkemedel med visad effekt.
- liten och osäker effektstorlek jämfört med redan befintliga behandlingsalternativ.
- låg vetenskaplig tillförlitlighet (stor effekt även i placebogrupper (=optimerad SSRI/SNRI), osäker överförbarhet till svenska förhållanden samt överskattning av behandlingseffekten).
- mycket hög läkemedelskostnad per vunnet QUALY.

TLV hänvisade avslutningsvis till brittiska NICE avrådande från behandlingen på basis av just kostnaden per QUALY, som är högre än vad som normalt accepteras.

Rådet för nya terapier, NT-rådet, är en expertgrupp med representanter från Sveriges regioner. NT-rådet har mandat att ge rekommendationer till landets regioner om användning av vissa nya läkemedel, oftast sådana som används på sjukhus. Målsättningen är en rättvis, jämlik och ändamålsenlig läkemedelsanvändning för alla patienter i hela landet där våra gemensamma resurser används på bästa sätt. NT-rådet råder till mycket restriktiv användning av

Spravato vid båda indikationerna, mot bakgrund av samma brister som lyfts av TLV.

Socialstyrelsen rekommenderar att ”*Sjukvården kan i undantagsfall och med prioriteringsgrad 10 erbjuda esketamin som tillägg till andra antidepressiva läkemedel till vuxna med behandlingsresistent medelsvår till svår depression”*. Detta kan jämföras med prioriteringsgrad 2 för tillägg med litium.

Läkemedelverket har med anledning av kunskapsluckorna satt Spravato under särskild övervakning, med ökade krav att rapportera alla misstänkta biverkningar och bristande effekt.

Regionalt Programområde Psykiatri (RPO Psykiatri) betonade vidare vikten av att se Spravato som ett alternativ när ketamininfusioner inte är aktuella, att förstå behandlingens övergående effekt och att i de fall man inte ser någon tydlig behandlingseffekt avbryta och välja annan insats.

Företaget Janssen-Cilag har kritiserats för sin påstridiga marknadsföring och försök till att dölja brister. En annons för Spravato, där man genom att inte justera för placeboeffekten överskattade Spravatos antidepressiva effekt, bedömdes så vilseledande att företaget Janssen-Cilag förelades ett vite. Företagsrepresentanter har också på ett aggressivt sätt uppsökt förskrivare i RJL för att skapa överdrivet förtroende för läkemedlets fördelar och unika egenskaper. Man har framhållit den höga användningen i andra regioner, som Halland, men dolt information om att denna är avgränsad till privata kliniker som deltagit i företagssponsrade kliniska studier. För dyra läkemedel är varje påbörjad behandling en särskilt stor vinst för företaget (och särskilt stor förlust för regionen om behandlingen inte har avsedd effekt).

Policy

Under våren 2022 enades Regional Programområde Psykiatri (RPO) i sydöstra sjukvårdsregionen om att Spravato införs genom ordnat införande, som ett alternativ till ketamin, i de fall där intravenös beredningsform inte bedöms möjlig eller rimligt säker för patienten. Läkemedelskommittén i Region Jönköpings Län gav godkännande i maj 2022 till att regionen årligen subventionerar behandling med Spravato för maximalt totalt 10 patienter i länet (båda indikationerna är inräknade).

Grundläggande för denna rutin är att Spravato är en relativt ny och mycket dyr behandling under utökad övervakning bland annat på grund av kunskapsluckor. Regional samverkan, en restriktiv hållning samt noggrann planering och dokumentation är högt prioriterade. Finns omständigheter som försvårar att följa detta ska behandling inte påbörjas.

De tre psykiatriska klinikerna i Region Jönköpings Län arbetar i tät samverkan i ett regionalt råd kring alla behandlingar med Spravato i länet. Rådet består av de tre klinikernas medicinskt ledningsansvariga på sjukhusen i Regionen.

Noggrant tagen läkemedelsanamnes behövs innan beslut tas om att inleda behandling med Spravato. Tidigare rekommenderade antidepressiva behandlingar ska vara prövade i adekvat dos och under tillräcklig tid, eller ska aktivt ha övervägts och avfärdats. Varje påbörjad behandling behöver vara väl avvägd och avgränsad till patienter med störst behov och nytta.

Alla beslut om att starta behandling ska tas av medicinsk ledningsansvarig (MLA) på kliniken

- Beslut om behandling av terapiresistent depression tas av MLA utifrån adekvat information om aktuell patient och efter rådgörande i det regionala rådet.
- För akutindikationen, där beslut om behandlingen behöver tas mer skyndsamt, ska alla behandlingar med Spravato godkännas av MLA på den egna kliniken efter att denna rutin beaktats. Uppföljningen sker som för övriga behandlingar inom rådet.

Målet med behandlingen hos den enskilde patienten ska definieras innan behandlingen påbörjas, inklusive objektiva uppföljningsmått (till exempel MADRS) och tid för när dessa ska följas upp. Patienten ska vara införstådd med överenskommet behandlingsmål innan behandlingen inleds.

Objektiva bedömningar av depressionens svårighetsgrad (förslagsvis MADRS) ska göras innan beslut om behandling och fortlöpande tills behandlingen avslutas. Noggrann dokumentation är viktig i alla delar av behandlingen, för att bedöma nyttan av behandlingen för den enskilde patienten och för att möjliggöra utvärdering på kliniken.

Läkare som förskriver Spravato ska inte ha någon personlig kontakt med företagsrepresentant.

Spravato är ett dyrt läkemedel med en effekt som hos de flesta patienter inte försvarar den dyra kostnaden. Det är av stor betydelse att utan fördröjning avsluta behandling som inte har haft avsedd effekt (= inom uppföljningstiden inte uppnått fördefinierade behandlingsmål).

Genomgångna behandlingar (akut såväl som underhåll) följs upp och utvärderas i samverkan mellan den behandlingsansvarige läkaren, MLA och det regionala rådet.

Genomförande

Behandlingsansvarig läkare ska vara specialist i psykiatri, anställd inom Region Jönköpings län och ha god insyn i rutinen. Denne ansvarar för planering, dokumentation, översyn och uppföljning samt rapportering till MLA.

Samråd, tydliggörande och planering ska göras med patienten innan Spravato-behandlingen inleds. Patientens förväntningar och det gemensamt överenskomna målet med behandlingen dokumenteras. Respons på antidepressiv behandling definieras vanligen som halvering av depressionssymtomen (till exempel vid MADRS-skattning) och remission som MADRS <10 poäng.

Spravato är föremål för utökad övervakning. Varje misstänkt biverkning av Spravato dokumenteras i journalen och rapporteras.

Spravato är avsett för självadministrering av patienten under direkt uppsikt av sjukvårdspersonal. Ett behandlingstillfälle består av nasal administrering och en efterföljande observationsperiod.

Spravato ska ges på öppenvårdsmottagning eller slutenvårdsenhet som uppfyller de krav som finns för övervakning vid administreringstillfället. På grund av risken för sedering, dissociation och förhöjt blodtryck måste patienterna övervakas av vårdpersonal under 90 minuter och tills patienten bedöms vara kliniskt stabil. Blodtrycket mäts före, efter cirka 40 minuter och därefter vid indikation.

Eftersom vissa patienter kan må illa eller kräkas ska patienten inte äta under minst 2 timmar före administreringen och inte dricka under minst 30 minuter före administreringen.

Vid terapiresistent depression

- Inleds behandlingen med fyra veckor där Spravato (56 mg eller 84 mg) ges två gånger i veckan. Enbart om effektvärdering efter fyra veckor visar tillräcklig antidepressiv effekt kan behandlingen fortgå. Behandlingen fortsätter med administrering en gång i veckan.
- Efter den inledande veckan är det rimligt med effektvärdering åtminstone en gång per vecka *(FASS kan tolkas som att effektvärdering görs vecka 4 och vecka 8, tätare än så rekommenderas)*.
- I de fall depressionen har förbättrats enligt behandlingsmålet rekommenderas enligt FASS behandling i minst ytterligare 6 månader. Behandling inom Region Jönköpings län avslutas efter maximalt 4 månader.

Vid akutbehandling

- Spravato 84 mg ges två gånger i veckan under fyra veckor, inledningsvis inneliggande. Dosreducering till 56 mg kan göras baserat på tolerabilitet.

- Enbart om effektvärdering efter första dosen visar tillräcklig antidepressiv effekt kan behandlingen fortgå. Efter maximalt 8 doser avslutas behandlingen.
- Övergång från en framgångsrik akutbehandling till fortsatt underhållsbehandling med Spravato kräver nytt ställningstagande av rådet. I första hand bör peroral läkemedelsbehandling övervägas, inklusive kombinationsbehandling med litium och ett TCA (som efter genomgången ECT).

Innan behandling påbörjas

Patienter som är aktuella för behandling.

Indikationer enligt FASS

- Spravato, i kombination med SSRI eller SNRI, är indicerat för vuxna med behandlingsresistent egentlig depression som inte har svarat på minst två olika behandlingar med antidepressiva läkemedel i den pågående måttliga till svåra depressiva episoden
- Spravato, i kombination med peroral antidepressiv behandling, är indicerat som akut korttidsbehandling hos vuxna patienter med en måttlig till svår episod av egentlig depression för snabb reducering av depressiva symtom som kliniskt bedöms utgöra en psykiatrisk nödsituation

En mer restriktiv användning av Spravato än den som beskrivs i FASS är dock nödvändig:

Behandlingsresistent egentlig depression:

- Terapiresistens bör till att börja med **alltid** föranleda ifrågasättande av depressionsdiagnosen och utredning av obehandlad psykiatrisk samsjuklighet. Faktorer som bidrar till att upprätthålla depression behandlas innan behandling med Spravato inleds.
- Enbart två tidigare prövade antidepressiva läkemedelsbehandlingar är inte tillräcklig grund. Alla steg i behandlingstrappan för medelsvår depression ska ha prövats eller aktivt övervägts och uteslutits *(se bilaga 2).* Detta inkluderar SSRI, tillägg med mirtazapin eller bupropion, ett SNRI, TCA, samt kombinationsbehandling med antidepressivum och litium/SGA.

Akut korttidsbehandling för snabb reducering av depressiva symtom vid svår egentlig depression:

- Enbart episoder med svår depression (inte medelsvår episod till skillnad från indikation i FASS)
- Tidigare rekommenderade behandlingar enligt behandlingstrappan för svår depression ska ha övervägts och bedömts inte vara aktuella *(se bilaga 1),* till exempel på grund av kontraindikation eller svår biverkning vid tidigare behandling.

- Akutbehandling med ketamininfusioner (på den egna kliniken eller annan klinik i länet) ska alltid övervägas före Spravato. Spravato är enbart ett alternativ om behandling med ketamin inte är aktuellt.

Huruvida patienten önskar behandling med Spravato framför tidigare rekommenderade alternativ ska inte påverka behandlingsval. Information om behandlingstrappan och försök att motivera till tidigare rekommenderade behandlingar får bli fokus i sådana fall.

Depressionens svårighetsgrad bedöms objektivt genom klinisk depressionsbedömning i kombination med en skattningsskala som MADRS. På vilka grunder den enskilda patienten bedöms uppfylla kriterier för behandling med Spravato ska alltid dokumenteras noggrant innan behandling påbörjas.

Kontraindikationer

Spravato ska inte användas vid:

- **Patient för vilken ökning av blodtrycket eller det intrakraniella trycket utgör en allvarlig risk.**
  - Innan behandling med Spravato inleds ska förhöjt blodtryck ha behandlats med framgång så att blodtrycket inte överstiger 140/90 mmHG *(150/90 mmHg vid >65 års ålder).*
- **Kliniskt signifikanta eller instabila kardiovaskulära eller respiratoriska tillstånd**
  - *Inklusive anamnes på hjärtsvikt, koronarartär sjukdom, hjärtinfarkt, myokardischemi, hemodynamiskt signifikant klaffsjukdom, takyarytmi, signifikant lunginsufficiens på grund av KOL, sömnapné med fetma.*
- **Aktivt beroende eller missbruk**.
  - Flera månaders beroendefrihet krävs för att behandling ska vara aktuell. Bedömning av alkohol- och drogbruk genomförs med AUDIT/DUDIT som stöd. Drogsticka och kontroll av alkoholmarkör *(till exempel PETH eller CDT)* tas. Var medveten om att patienter kan efterfråga Spravato i russyfte.
- **Instabil psykossjukdom, bipolär sjukdom eller pågående psykos**
  - Esketamin kan inducera och förvärra psykotiska symtom. Vid stabil psykossjukdom med adekvat antipsykotisk medicinering kan Spravatobehandling övervägas.
- **Otillräckligt behandlad hypertyreos**
- **Graviditet eller amning**
- **Kraftigt nedsatt leverfunktion**
  - Ökad exponering och risk för hepatotoxicitet
- **Akut intermittent porfyri**

- **Pulmonell infektion eller övre luftvägsinfektion**
  - Ketamin kan orsaka laryngospasm.
- **Spravatobehandling inom de senaste 6 månaderna**.

Använd med försiktighet

- **Ålder 65 år eller äldre**
  - Äldre har ökad exponering vid samma dos, ingen visad effekt samt högre risk för biverkningar som kan orsaka fall efter mobilisering.
- **Högriskpatienter för suicid**
  - Eftersom effekt på suicidrisk inte har kunnat påvisas ska beslut om att starta behandling med Spravato inte påverka den kliniska bedömningen av patientens behov av psykiatrisk slutenvård i syfte att minska suicidrisken.

Interaktioner

- CNS-depressiva läkemedel *(inklusive bensodiazepiner, opioider och alkohol):* Ökad risk för sedering och andningssvikt. Diazepam förlänger dessutom ketaminets halveringstid. Kräver noggrann övervakning. Vid behov av bensodiazepin rekommenderas midazolam.
- Psykostimulantia *(till exempel amfetaminer, metylfenidat, modafinil)*: Ökad risk för allvarlig blodtrycksökning. Kräver noggrann övervakning.
- Andra läkemedel som kan öka blodtrycket och/eller öka risken för takykardi *(till exempel xantinderivat, ergometrin, thyroideahormoner, vasopressin och MAO-hämmare)*. Ökad risk för allvarlig blodtrycksökning. Kräver noggrann övervakning.
- Läkemedel som hämmar CYP3A4 kan öka exponeringen för och kräva dosminskning *(till exempel itrakonazol, flukonazol, klaritromycin, erytromycin, verapamil, diltiazem)*.
- Läkemedel som inducerar CYP3A4 kan kräva dosökning *(till exempel fenytoin och karbamazepin)*.
- Nasala kortikosteroider eller nasalt avsvällande medel ska inte tas inom en timme före administration av Spravato.

Pågående peroral antidepressiv läkemedelsbehandling

Patienter som står på peroral antidepressiv behandling eller stämnings-stabiliserande behandling med till exempel litium kan fortsätta med denna under Spravatobehandlingen.

Den antidepressiva behandling som patienten haft innan Spravatobehandlingen inleddes bör ses som otillräcklig. Det är viktigt att planera för tänkt justering av underhållsbehandlingen och att dokumentera denna plan.

En justering för att optimera den antidepressiva underhållsbehandlingen bör genomföras och utredas i god innan behandling med Spravato mot terapiresistent depression påbörjas.

Utvärdering av effekt

De flesta patienter har begränsad effekt av behandlingen. Eftersom varje dos är mycket kostsam är tät utvärdering av effekten mycket viktig. Behandling som inte haft tillräcklig antidepressiv effekt (enligt förutbestämda behandlingsmål) ska avslutas utan fördröjning.

Terapiresistent depression

- Effekt följs upp genom intervjubaserad depressionsskala (MADRS), i kombination med klinisk depressionsbedömning. MADRS skattas före varje administreringstillfälle lika så suicidrisken.
- Beslut om att fortsätta behandlingen eller inte, på basen av uppnådd antidepressiv effekt, görs efter 28 dagar (cirka 4 veckor), den så kallade induktionsfasen. Tillräcklig antidepressiv effekt är minskning av MADRS med minst 50 % jämfört med innan behandlingen påbörjades.

Om patienten inte uppvisar tillräcklig effekt efter 28 dagar avslutas behandlingen utan fördröjning.

Om patienten har fått tillräcklig antidepressiv effekt under de inledande 28 dagarna, kan behandlingen fortsätta på samma dos som i induktionsfasen eller lägre, enligt FASS. Det är av stor betydelse att hålla nere doser och antalet administreringstillfällen per vecka. Notera att flera studier inte har visat högre effekt av den högsta dosen 84 mg, jämfört med 56 mg. Fortsatt skattning av MADRS före varje administreringstillfälle.

OBS! FASS rekommenderar att man ska fortsätta med Spravato under minst 6 månader efter uppnådd effekt. Återfallsreducerande effekt av Spravato, hos patienter som fått effekt under de första 28 dagarna, har dock visats främst under de första 16 behandlingsveckorna som efterföljer induktionsfasen. Det finns mycket svagt stöd och stora ekonomiska nackdelar med behandling längre än totalt 20 veckor (cirka 4 månader).

Akut korttidsbehandling vid psykiatrisk nödsituation på grund av egentlig depression

- Effekt följs upp genom intervjubaserad depressionsskala (MADRS), i kombination med klinisk depressionsbedömning. MADRS skattas före varje administreringstillfälle.
- FASS rekommenderar behandling med den högsta dosen om 84 mg två gånger per vecka under 4 veckor (dosreducering till 56 mg vid

biverkningar). Därefter beslut om eventuell fortsatt behandling ”baserat på en klinisk bedömning”.

- **OBS!** I studier ses en mycket liten fördel jämfört med placebo och störst effektminskning jämfört med placebo sågs främst under de första 4 timmarna. Det finns mycket svagt stöd och stora ekonomiska nackdelar med behandling längre än 1 dygn hos patienter som inom första dygnet inte fått antidepressiv effekt (minskning av MADRS med 50 %).
- Hos patienter där efter första dygnet tillräcklig antidepressiv effekt har uppnåtts, kan en behandling på fyra veckor ha stöd. Därefter är det av största betydelse att gå över till annan rekommenderad underhållsbehandling.

Dokumentation

Noggrann dokumentation i alla skeden av behandlingen är viktigt. Dokumentera i Cosmic enligt rutin för detta. Följande är särskilt viktigt att dokumentera:

- På vilka grunder den enskilda patienten bedöms uppfylla kriterier för behandling med Spravato. (inklusiver indikation, bedömning av depressionens svårighetsgrad, suicidalitet, läkemedelsanamnes, prövade och övervägda behandlingar).
- Objektiv uppföljning med MADRS och suicidriskbedömning, innan start och vid varje administration.
- Planering: dosering, planerat antal administrationstillfällen, var Spravato ska ges.
- Plan för uppföljning av effekt: vilka uppföljningsmått som ska följas och när.
- Behandlingsmål: överenskommen förbättring som ska ha uppnåtts för att bedöma behandlingseffekten som tillräcklig.
- Planering för den antidepressiva underhållsbehandlingen efter genomförd Spravatobehandling.
- Patientens deltagande i beslut gällande behandlingen.
- Behandlingar med Spravato registreras med åtgärdskod som fylls i och registreras av vårdadministratör.
- Eventuella biverkningar dokumenteras i journalen. Vårdadministratör registrerar biverkningarna med aktuella diagnos- och åtgärdskoder (samt ATC) och är behjälplig med biverkningsrapportering

Avslutande av behandlingen

Behandling med Spravato kan sättas ut direkt utan nedtrappning.

Efter genomgången behandling

Patientens tidigare läkemedelsbehandling bör ses som otillräcklig då den inte kunnat förebygga patientens depression. Det är av stor betydelse att antidepressiv läkemedelsbehandling bedrivs aktivt. Den läkemedelsanamnes som togs innan Spravatobehandlingen inleddes kan användas och som underlag för ställningstagande om lämplig antidepressiv behandling framåt. Det är vanligt att rekommenderade läkemedel inte har prövats, alternativt inte optimerats och utvärderats aktivt. En försenad insättning av effektiva behandlingsformer kan vara en förklaring till ”terapiresistens”. Se gärna över behandlingstrappan (*Bilaga 2*).

Läkemedel som inte haft avsedd effekt mot depression ska trappas ut utan fördröjning. Svårbehandlade patienter har ofta en diger läkemedelslista där ordinationer ligger kvar som en konsekvens av patientens svåra och långvariga sjukdomsbild snarare än läkemedlens effekt.

Spravatobehandlingen är tillfällig och ska inte ses som en alternativ underhållsbehandling. För patienter som har genomgått en effektiv behandlingsperiod med Spravato är det viktigt att i första hand optimera den perorala underhållsbehandlingen. Överväg kombinationsbehandling med till exempel litium och ett TCA (såsom efter genomgången ECT). Insatser riktade mot kliniskt betydelsefull samsjuklighet och faktorer i patientens tillvaro som upprätthåller depressiviteten är lika viktiga.

För patient med tidigare genomgången dokumenterad effektiv och säker behandling med Spravato kan behandling åter bli aktuell först efter 6 månader och ny värdering i det regionala rådet. Ketamininfusioner bör övervägas som ett mer kostnadseffektivt alternativ hos dessa patienter.

Spravato i Region Jönköpings Län, Regional rutin

Godkänd av
Ioana Peterson, medicinskt ansvarig överläkare, Psykiatriska Kliniken, Jönköping

Robin Kihlbaum, medicinskt ansvarig överläkare, Psykiatriska Kliniken,

Höglandet

Stergios Iatrou, medicinskt ansvarig överläkare, Psykiatriska Kliniken, Värnamo

Framtagen av
Micaela Tjäderborn, klinisk apotekare

Anna Centerhed, läkemedelsstrateg

Referenser

Clinical Trials Databas för privat och offentligt finansierade kliniska prövningar i världen, www.clinicaltrials.gov redovisade studier av esketamin nasalt spray, 220921.

Janusinfo, Regionernas samverkansmodell för läkemedel och medicintekniska produkter, artikel 29 september 2021: *Spravato kan användas med begränsning vid depression - Janusinfo.se*

Läkartidningen, artikel 22 november 2021: *NT-rådet rekommenderar kraftigt återhållsam användning av Spravato (lakartidningen.se)*

Läkemedelsvärlden, artikel 2 december 2021: *Viteshot mot Janssen efter knapphändig annons (lakemedelsvarlden.se).*

Läkemedelsvärlden, artikel 22 november 2021: *Esketamin får ny indikation på svag grund (lakartidningen.se)*

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Storbritannien. Hälsoekonomisk utvärdering av Spravato, Esketamine for treatment-resistant depression, draft guidance: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10371/documents/html-content-2

Om nasal beredning av ketamin mot depression: *CONCERTA (diva-portal.org)*

Om peroal och nasal administrering av ketamin inom anestesiologi: *08137.pdf (regionjh.se) och Premedicinering inför anestesi (vgregion.se)*

Personlig korrespondens med Carl Björkholm, Medical Advisor, Janssen-Cilag (220603)

Produktinformation för Spravato, inklusive sammanfattning av resultat från kliniska studier, september 2022: *Spravato - FASS Vårdpersonal*

Regionalt vårdprogram Depression, Kunskapsstöd för vårdgivare, Region Stockholm, 2022

Rådet för nya terapier (NT-rådet), yttrande till regionerna, Spravato (esketamin) vid behandlingsresistent depression, 25 juni 2020: Spravato (esketamin) vid behandlingsresistent depression.

Regionalt Programområde Psykisk hälsa, Sydöstra sjukvårdsregionen, underlag för beslut gällande Spravato i Sydöstra sjukvårdsregionen, 2022-03-25.

Socialstyrelsen, Uppdaterade Nationella riktlinjer för vård vid depression och ångestsyndrom, 2021-04-13.

Svenska Dagbladet, artikel 2021 22 februari: *Spravato – nässprayen mot depression introduceras i Sverige | SvD.*

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), Hälsoekonomisk bedömning av Spravato, 13 maj 2020: *https://www.tlv.se/download/18.1ee533eb171f50617c169b30/1589444018795/bes200513_spravato.pdf*

Vázquez GH et al, Efficacy and Tolerability of Combination Treatments for Major Depression: *Antidepressants plus Second-Generation Antipsychotics vs. Esketamine vs. Lithium, J Psychopharmacol 2021: 35(8):890-900.*

Bilaga 1. Behandlingstrappa svår depression

Innan behandling med Spravato övervägs bör tidigare rekommenderade steg i behandlingstrappan för svår depression prövas eller aktivt uteslutas.

Svåra depressioner utan psykosinslag

1. TCA: amitriptylin och klomipramin mer effektiva än andra antidepressiva i slutenvård.
2. ECT: värdefullt främst vid symptombild med tydlig hämning. Snabbare effekt än läkemedel.
3. Ketamininfusioner: när TCA och ECT prövats eller är kontraindicerade.
4. Spravato: enbart när ketamininfusioner inte är lämpligt eller möjligt.

Svåra depressioner med psykosinslag - *ketamininfusioner och Spravato ska inte användas:*

1. ECT: vid bristfällig effekt av prövad unilateral ECT överväg bilateral ECT.
2. TCA: om patienten inte kan eller vill få ECT. Infusion med klomipramin har inte visat bättre effekt än peroral behandling.
3. Recidivprofylax skall alltid övervägas, i första hand litium kombinerat med SNRI/nortriptylin.

Efter genomgången ECT krävs en effektiv farmakologisk underhållsbehandling som återfallsprofylax, i första hand litium i kombination med ett antidepressivum (förslagsvis SNRI/nortriptylin). Om patienten återfaller i depression efter ECT trots en adekvat genomförd återfallsprofylax kan underhålls-ECT prövas.

(Regionalt vårdprogram Depression, Kunskapsstöd för vårdgivare, Region Stockholm, 2022)

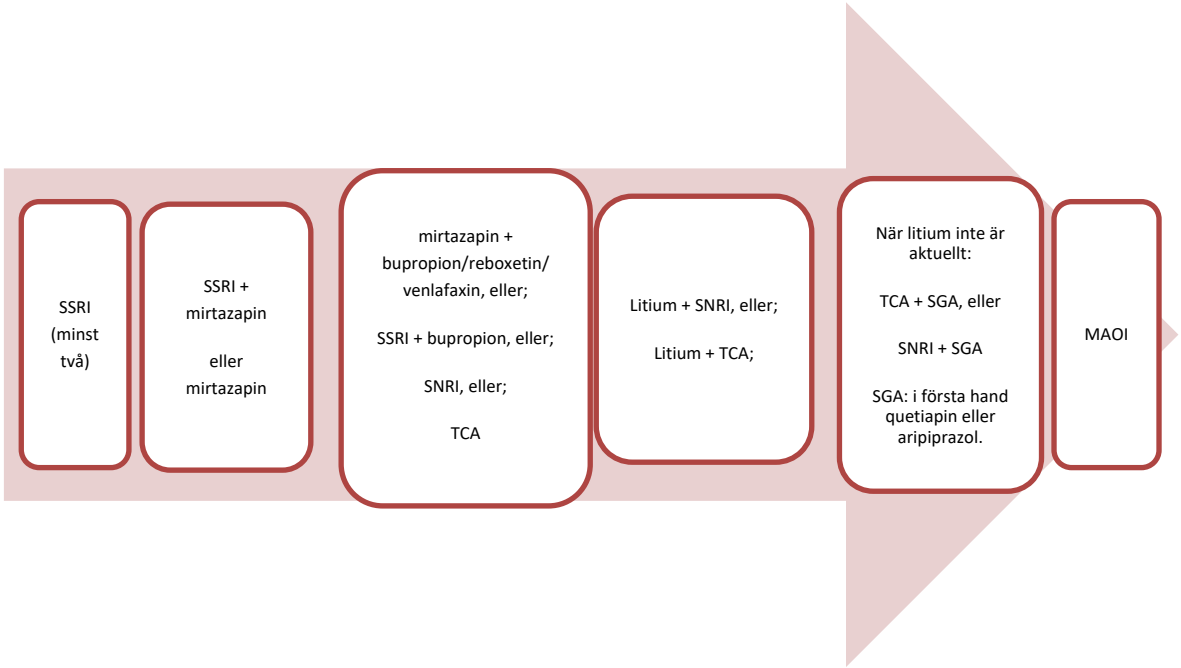
Bilaga 2. Behandlingstrappa medelsvår depression

Innan behandling med Spravato övervägs bör tidigare rekommenderade steg i behandlingstrappan för medelsvår depression prövas eller aktivt uteslutas, var och en i adekvat dos under adekvat tid *(Region Stockholm, 2022, samt Region Jönköping, 2022).*

1. Minst ett, helst två prövade SSRI (sertralin, citalopram, escitalopram, fluoxetin, paroxetin). Om ingen remission efter 6-8 veckor, dosökning och åter uppföljning efter 2 – 3 veckor. Om icke acceptabla biverkningar av SSRI, byte till mirtazapin.
2. Byte till, eller tillägg av, mirtazapin till kvällen. Åter uppföljning efter 4 – 6 veckor.
3. Om otillräcklig effekt av mirtazapin i monoterapi:
   Tillägg av bupropion, reboxetin eller venlafaxin. Utvärdering efter 6 – 8 veckor.
   Byte till SNRI (venlafaxin eller duloxetin), eller till SSRI plus bupropion (särskilt vid hypersomni och atypisk depression). Utvärdering efter 6 – 8 veckor.
   Byte till TCA, i första hand amitriptylin.

4. Tillägg av litium till SNRI eller TCA: Ställ in dos utifrån serumkoncentrationer (mot depression kan koncentrationer i det lägre intervallet räcka). Utvärdera efter 6 – 8 veckor. Litium är förstahandsbehandling vid suicidalitet.
5. När litiumbehandling inte är aktuell: Tillägg av atypiskt antipsykotium till TCA eller SNRI i 4 – 6 veckor. I första hand quetiapin eller aripiprazol, men risperidon, olanzapin, lurasidon och ziprasidon kan övervägas. Olanzapin i första hand i kombination med fluoxetin.
6. MAO-hämmare (MAOI) såsom moklobemid (Aurorix) är vanligen inte aktuella.
7. Lamotrigin saknar rekommendationsgrad i många riktlinjer. Det har dock utbredd användning vid recidiverande depressioner och har särskilt stöd vid samsjuklighet med emotionellt instabilt personlighetssyndrom.

(Regionalt vårdprogram Depression, Kunskapsstöd för vårdgivare, Region Stockholm, 2022)


SSRI (minst två)
SSRI + mirtazapin
eller mirtazapin
mirtazapin + bupropion/reboxetin/ venlafaxin, eller;
SSRI + bupropion, eller;
SNRI, eller;
TCA
Litium + SNRI, eller;
Litium + TCA;
När litium inte är aktuellt:
TCA + SGA, eller
SNRI + SGA
SGA: i första hand quetiapin eller aripiprazol.
MAOI