

Nervenarzt 2022 · 93:243–253
<https://doi.org/10.1007/s00115-021-01260-4>
 Angenommen: 17. Dezember 2021
 Online publiziert: 16. Februar 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022



Praktische Aspekte der Ketaminbehandlung – Sicherheit, Kombinationstherapien und Komorbiditäten

H. Findeis · V. Ludwig · P. Mikolas · J. Graff · M. Bauer · Philipp Ritter

Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus An der Technischen Universität Dresden, Dresden, Deutschland

In diesem Beitrag

- Ketamin als Antidepressivum
- Kohortenbeschreibung
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Wirksamkeitsunterschiede bei uni- und bipolarer Depression
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Optimale Dosis, Anzahl und Frequenz
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Antisuizidale Wirkung von Ketamin
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Ketamin bei psychiatrischen Komorbiditäten – posttraumatische Belastungsstörung
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Ketamin bei antidepressiver Kombinationstherapie – Tranylcypromin
Literaturrecherche · Eigene Untersuchungen
- Diskussion

Aus Gründen der Lesbarkeit wurde im Text die männliche Form gewählt, nichtsdestotrotz beziehen sich die Angaben auf Angehörige aller Geschlechter.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Zusammenfassung

Hintergrund: Obgleich die kurzfristige antidepressive Wirksamkeit von Ketamin durch eine Vielzahl von Studien und Metaanalysen dokumentiert worden ist, sind zahlreiche Fragen bezüglich der praktischen Anwendung im klinischen Alltag weiterhin ungeklärt. **Ziel der Arbeit:** Anhand eigener klinischer Erfahrung sollen in Abgleich und Ergänzung zur aktuellen Datenlage auf bisher nicht zufriedenstellend geklärte Fragen der praktischen Anwendung von Ketamin bei Depressionen Antworten gegeben werden. **Material und Methoden:** Die eigenen, über 5-jährigen klinischen Erfahrungen mit antidepressiver Ketaminbehandlung werden hinsichtlich der Fragestellungen ausgewertet. Es erfolgt ein qualitativer Vergleich dieser Ergebnisse mit denen einer narrativen Literaturrecherche.

Ergebnisse: Es wurden 72 Patienten (unipolare Depression $n = 53$, bipolare Depression $n = 16$, schizoaffektive Depression $n = 3$) in die Analyse der eigenen Kohorte eingeschlossen. Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Depressivität und Suizidalität nach Ketaminbehandlung. 61 % der Patienten litten unter mindestens einer Nebendiagnose. Eine Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht S-Ketamin mit einer Frequenz von 3 Gaben pro Woche hat sich als effektiv erwiesen. Die Behandlung zeigte sich hinsichtlich urotoxischer Nebenwirkungen, Kombinationsbehandlung mit Tranylcypromin und bei komorbider posttraumatischer Belastungsstörung als unbedenklich.

Diskussion: Ketamin ist eine effektive und sichere Substanz zur Behandlung der unipolaren und bipolaren Depression.

Schlüsselwörter

Praxis · Dosierung · Nebenwirkungen · Suizidalität · Tranylcypromin

Die Wirksamkeit von Ketamin als schnell wirksames Antidepressivum konnte in zahlreichen Studien nachgewiesen werden. Seit Kurzem ist die intranasale Applikation bei therapieresistenter Depression in der Europäischen Union zugelassen. Gleichwohl bestehen weiterhin Unklarheiten bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen, optimaler Dosis, Frequenz und Anzahl der Ketaminapplikationen, der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ketamin sowie der Anwendung bei komorbiden psychi-

schen Störungen oder antidepressiver Kombinationstherapien.

Ketamin als Antidepressivum

Die rezidivierend depressive Störung stellt mit fast 264 Mio. Betroffenen eine der weltweit verbreitetsten Krankheitsbilder dar [6]. Zahlreiche Studien zeigen, dass unter herkömmlicher antidepressiver Behandlung weniger als 50 % der Patienten remittieren [32] und somit das Risiko eines therapieresistenten Verlaufs zunimmt. Zudem setzt der Behandlungseffekt oft mit

einer Latenz von Wochen bis Monaten ein [13], woraus sich der Bedarf nach schneller wirksamen Substanzen begründet. 2000 beschrieben Berman et al. erstmals die rasch einsetzende antidepressive Wirkung von Ketamin in subanästhetischer Dosierung bei Patienten mit einer depressiven Episode [4]. Dieser Befund konnte fortan in zahlreichen Studien repliziert werden [16].

Ketamin selbst wurde ursprünglich seit den 1970er-Jahren als schnell und kurz wirksames Analgetikum und Narkotikum in der Anästhesie und Notfallmedizin verwendet. Zudem wird Ketamin in nicht unerheblichem Ausmaß als illegale „Partydroge“ konsumiert.

Sowohl für das Razemat Ketamin (S- und R-Ketamin) als auch S-Ketamin und R-Ketamin liegen Daten zur antidepressiven Wirksamkeit vor. So erweist sich in der kürzlich erschienenen Metaanalyse von Bahji et al. (razemisches) Ketamin als wirksamer und nebenwirkungsärmer als S-Ketamin, wobei Ketamin intravenös (i.v.) und S-Ketamin intranasal verabreicht worden ist [1].

Die Anwendung von Ketamin als schnell wirksames Antidepressivum hat im Gegensatz zu intranasalem S-Ketamin bislang keine Zulassung und wird somit weiterhin off-label eingesetzt.

Das Enantiomer S-Ketamin hat im Vergleich zum Ketamin eine höhere Affinität zum N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptor sowie in einigen Studien ein günstigeres Nebenwirkungsprofil [5].

In präklinischen Studien konnte gezeigt werden, dass R-Ketamin eine stärkere und länger andauernde antidepressive Wirksamkeit besitzt als S-Ketamin und weniger unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) erzeugt als S-Ketamin oder Ketamin [5, 15]. In einer Open-label-Pilotstudie mit 7 therapieresistenten depressiven Patienten wurde die präklinisch beschriebene antidepressive Wirksamkeit bestätigt [17].

Aussagekräftigere randomisierte klinische Studien zu Wirksamkeit und Sicherheit von R-Ketamin sind derzeit noch ausstehend.

Durch den zunehmenden, meist off-label klinischen Gebrauch ergeben sich bisher nicht ausreichend geklärte Fragen bezüglich der praktischen Anwendung. Diese beziehen sich u. a. auf folgende Aspekte:

- unerwünschte urotoxische Arzneimittelwirkungen und hypertensive Risiken in der Kombination mit Monoaminoxidasehemmern (MAOI),
- Wirksamkeit und Risiken bei der Behandlung der bipolaren Depression,
- Sicherheit bei der Behandlung von Patienten mit Persönlichkeitsstörung und posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS),
- optimale Dosis, Anzahl und Frequenz.

Ziel der Arbeit ist es, Antworten auf diese Fragen zu umreißen, indem zum einen die eigene, über 5 Jahre gesammelte klinische Erfahrung der antidepressiven Ketaminbehandlung berichtet und zum anderen eine Übersicht der aktuellen Datenlage über die genannten Themen gegeben wird.

Kohortenbeschreibung

Da alle Patienten S-Ketamin erhielten, beschränken sich die folgenden Aussagen der eigenen Untersuchungen auf die Substanz des S-Enantiomers. In die retrospektive Analyse wurden 72 männliche und weibliche Patienten eingeschlossen, die zum Zeitpunkt der Ketaminbehandlung an einer mittelgradigen oder schweren depressiven Episode litten und sich in stationär-psychiatrischer Behandlung befanden. Alle Patienten haben im Zeitraum März 2017 bis August 2021 mindestens eine Ketamingabe in antidepressiver Indikation und Dosierung (S-Ketamin, 0,25–0,5 mg/kg Körpergewicht) erhalten. Alle Patienten wurden zuvor mündlich und schriftlich über den Off-label-Gebrauch der Behandlung aufgeklärt.

Die erste Gabe erfolgte jeweils intravenös über einen Zeitraum von 60 min; bei guter Verträglichkeit erfolgten alle weiteren Gaben subkutan (s.c.; abdominell) mit einer langsamen Injektion (30 s) des unverdünnten S-Ketamins und einer anschließenden Überwachung über 60 min. Alle Gaben erfolgten unter Monitorbedingungen (Blutdruck, Puls, Sauerstoffsättigung) und einer kontinuierlichen 1:1-Betreuung. Die Blutdruckwerte wurden durch eine Pflegekraft 5-minütlich schriftlich dokumentiert. Außerdem wurden die Patienten während der Gaben regelmäßig nach dissoziativen Nebenwirkungen befragt. Der Behandlungsplan sah maximal 3 Gaben

pro Woche vor [28]. Grund für eine erste intravenöse Applikation ist die bessere Steuerung bei Unverträglichkeit – bei Infusionsstopp sistieren potenzielle UAW innerhalb von 10–20 min.

Es wurden Geschlecht, Alter, psychiatrische Haupt- und Nebendiagnosen, Gesamtanzahl der Ketamingaben und die Schwere der depressiven Episode anhand des validierten Self-rating-Fragebogens Beck Depression Inventory (BDI II, Score 0–63; [3]) sowie isoliert das 9. BDI-II-Item (BDI-II_{Item 9}, Score 0–3) als Marker für Suizidalität erfasst. Der BDI-II-Fragebogen wurde jeweils unmittelbar vor, unmittelbar nach und 24 h nach Ketamingabe erhoben. Für die folgenden Berechnungen wurde jeweils der BDI-II-Score und das BDI-II_{Item 9} vor der ersten und nach der letzten Ketaminbehandlung jedes Patienten berücksichtigt. Außerdem wurde registriert, ob eine Kombinationstherapie mit Tranylcypromin vorlag.

Die Auswertung der demografischen und klinischen Daten erfolgte durch Mittelwerte, Standardabweichungen (SD), Häufigkeiten und Prozentangaben.

Das Signifikanzlevel wurde für alle weiteren statistischen Berechnungen auf 5 % festgelegt. Mittels multipler Regressionsanalyse wurde festgestellt, ob die Prädiktoren Alter, Geschlecht und Anzahl der Ketamingaben die Differenz im BDI-II-Summenscore und BDI-II_{Item 9} statistisch signifikant vorhersagen.

Alle Analysen erfolgten mit IBM SPSS Statistics für Windows, Version 27.

Es konnten 38 Frauen (53 %) und 34 Männer (47 %) in die Analyse eingeschlossen werden. Das mittlere Alter der Patienten ($n_{\text{Alter}} = 71$) betrug 47 Jahre ($SD = 17$). 53 Patienten litten unter einer unipolaren Depression, 16 unter bipolarer Depression, 3 unter einer schizoaffektiven Störung gegenwärtig ohne psychotische Symptome.

Die Patienten ($n_{\text{Anzahl der Ketamingaben}} = 71$) erhielten eine durchschnittliche Anzahl von 13 Ketamingaben ($SD = 9$). Drei Patienten erhielten lediglich eine Gabe, 6 Patienten erhielten 25 oder mehr (maximal 47) Gaben. 44 Patienten (61 %) hatten mindestens eine psychiatrische Nebendiagnose, am häufigsten waren komorbide Persönlichkeitsstörungen mit 15 Patienten (21 %), gefolgt von Ab-

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Klinische und demografische Daten der Patienten		
		Mittelwerte (SD)
Alter (n = 71)		47 (17)
Anzahl Ketamingaben (n = 71)		13 (9)
BDI II vor Ketaminbehandlung (n = 51)		32 (12)
BDI II nach Ketaminbehandlung (n = 57)		22 (13)
BDI-II _{Item 9} vor Ketaminbehandlung (n = 49)		1,2 (0,9)
BDI-II _{Item 9} nach Ketaminbehandlung (n = 55)		0,7 (0,9)
–		Häufigkeiten (Prozent)
Geschlecht (N = 72)	Männlich	38 (53)
	Weiblich	34 (47)
Hauptdiagnosen (N = 72)	Unipolar	53 (69)
	Bipolar	16 (22)
	Schizoauffektiv	3 (4)
Nebendiagnosen (N = 72)	Ja	44 (61)
	Persönlichkeitsstörung	15 (21)
	Abhängigkeitserkrankung	12 (17)
	Angsterkrankung	12 (17)
	PTBS	8 (11)
	Somatoforme Störung	7 (10)
	Andere	14 (19)
Kombinationstherapie Tranylcypropromin (n = 71)	Ja	8 (11)
	Nein	63 (88)

BDI Beck Depression Inventory, PTBS posttraumatische Belastungsstörung, SD Standardabweichung

hängigkeitserkrankungen mit 12 (17%) und Angsterkrankungen mit 12 Patienten (17%) sowie posttraumatischer Belastungsstörung mit 8 Patienten (11%) und somatoforme Störungen mit 7 Patienten (10%). Bei 14 Patienten wurden andere Nebendiagnosen (19%) codiert. Bei den Abhängigkeitserkrankungen handelte es sich um 5 Abhängigkeitsdiagnosen (2-mal Alkohol, 1-mal Cannabis, 2-mal Sedativa und Hypnotika), 4 Diagnosen „schädlicher Gebrauch“ (2-mal Alkohol, 1-mal Cannabis, 1-mal Sedativa und Hypnotika) sowie 3 Diagnosen eines Entzugssyndroms (1-mal Alkohol, 2-mal Sedativa und Hypnotika).

Die Prädiktoren Alter, Geschlecht und Anzahl der Ketamingaben sagen weder die Differenz im BDI-II-Summenscore ($p=0,29$) noch im BDI-II_{Item 9} ($p=0,73$) statistisch signifikant voraus. Daher wird in den folgenden Berechnungen auf den Einschluss dieser Faktoren als Kovariaten verzichtet.

Der durchschnittliche BDI-II-Wert vor Beginn der Ketaminbehandlung ($n=51$) lag bei 32 (SD=12), nach der Ketaminbehandlung ($n=57$) bei 22 (SD=13). Der durchschnittliche Wert für das BDI-

II_{Item 9} lag vor der Ketaminbehandlung ($n=49$) bei 1,2 (SD=0,9), danach ($n=55$) bei 0,7 (SD=0,9). Insgesamt 8 Patienten ($n_{\text{Kombinationstherapie Tranylcypropromin}}=71$; 11%) wurden während der Ketaminbehandlung zusätzlich mit Tranylcypropromin behandelt (■ Tab. 1).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Literaturrecherche

Vorübergehende dissoziative Symptome haben sich als häufigste UAW erwiesen [4, 37]. Als weitere UAW gelten asymptomatisch erhöhter Blutdruck, Schwindel, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen, Angst, Übelkeit, Benommenheit und Wahrnehmungsstörungen. Alle UAW haben sich als transient erwiesen (Rückgang nach 70–80 min nach Beendigung der Ketamingabe; [4, 31]).

Bezüglich des Risikos eines erhöhten Blutdrucks wird dazu geraten, standardmäßig eine Blutdrucküberwachung während und 70 min nach der Ketaminverabreichung durchzuführen; bei Patienten mit stattgehabtem Schlaganfall oder dekom-

pensierter Herzinsuffizienz sollte besondere Vorsicht gelten oder direkt eine alternative Behandlungsoption angeboten werden [31]. Die bei missbräuchlichem Gebrauch auftretenden Schäden an Blase und Niere konnten bei einer antidepressiven Indikation und Dosierung von Ketamin nicht beobachtet werden [12]. Solche potenziellen Schädigungen umfassen Dysurie, Polyurie, Hämaturie, suprapubische Schmerzen bis hin zu ulzerativen Zystitiden [22], Notfallzystektomien und Vergesellschaftung mit Urothelkarzinomen [27].

» Der Blutdruck sollte während und 70 min nach der Ketamingabe überwacht werden

Als sicherste Marker zur Früherkennung ketamininduzierter Zystitiden erwiesen sich Anstiege von Erythrozyten und Leukozyten im Urin [40]. Klinische Warnsymptome sind Dys- und Polyurie.

Die systematische Erhebung dieser unerwünschten Effekte erscheint jedoch lückenhaft [31]. Gleichwohl haben Ng et al. kürzlich festgestellt, dass das Risiko urologischer Komplikationen direkt dosis- und frequenzabhängig ist. So sei eine Dosis ≥ 250 mg/Infusion und eine Frequenz von ≥ 5 Infusionen/Monat mit einem höheren Risiko assoziiert, urotoxische UAW wie Hämaturie, Dysurie und Unterleibschmerzen zu entwickeln [25]. Im Rahmen der Zulassungsstudien des intranasalen S-Ketamins wurde kein einziger Fall einer induzierten Zystitis beschrieben, obwohl die Patienten insgesamt häufiger unter urogenitalen UAW litten.

Es konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden, dass es weder bei gesunden [7] noch bei depressiven [37] Probanden zu missbräuchlichem Verhalten bezüglich Ketamin oder anderen Substanzen oder zu Craving-Verhalten kommt. Diese Befunde konnten in Untersuchungen mit intranasalem S-Ketamin und depressiven Patienten bestätigt werden [29].

Andere Arbeitsgruppen hingegen beschreiben ein Abhängigkeitspotenzial bei Patienten mit therapieresistenter Depression [30]. In einer Studie zu den kognitiven Wirkungen von Ketamin bei gesunden Probanden ergaben sich Hinweise darauf, dass eine niedrigere Dosis im Vergleich zu einer höheren Dosis (0,4 vs. 0,8 mg/kg)

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 2 Übersicht BDI II und BDI-II_{Item 9} für unipolar und bipolar erkrankte Patienten vor und nach Ketaminbehandlung

Patienten		Mittelwert (SD)
BDI II vor Ketaminbehandlung (n = 46)	Unipolar (n = 36)	33 (12)
	Bipolar (n = 10)	27 (9)
BDI II nach Ketaminbehandlung (n = 46)	Unipolar (n = 36)	23 (13)
	Bipolar (n = 10)	12 (7)
BDI-II _{Item 9} vor Ketaminbehandlung (n = 43)	Unipolar (n = 33)	1,2 (0,9)
	Bipolar (n = 10)	1,1 (0,9)
BDI-II _{Item 9} nach Ketaminbehandlung (n = 43)	Unipolar (n = 33)	0,6 (1)
	Bipolar (n = 10)	0,5 (0,7)

BDI Beck Depression Inventory, SD Standardabweichung

möglicherweise ein stärkeres Abhängigkeitspotenzial aufweist [23].

Eigene Untersuchungen

Aufgrund der vergleichsweise geringen Datenlage wird im Folgenden besonders auf potenzielle urotoxische UAW eingegangen. Dafür wurden die routinemäßig gewonnenen Erythrozyten- (n = 32) und Leukozytenparameter (n = 33) im Urin als Marker für Schädigungen des Urogenitaltrakts vor der ersten und nach der letzten Ketamingabe erfasst. Zwei Patientinnen mit manifestem Harnwegsinfekt wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen.

Für die statistische Analyse wurde ein gepaarter t-Test durchgeführt.

Es zeigte sich ein Absinken beider Werte, wenngleich die Ergebnisse für die Erythrozyten knapp nicht mehr ($t[31] = 1,98$, $p = 0,06$) und für die Leukozyten nicht ($t[32] = 1,19$, $p = 0,24$) signifikant sind. Beide Parameter sanken nach der Ketaminbehandlung. Somit ergeben sich keine Hinweise auf eine (kumulative) Schädigung des Urogenitaltrakts bei (wiederholter) Gabe von Ketamin.

» Die Blutdruckanstiege lagen in einem klinisch unbedeutenden Bereich

Bezüglich der häufigsten UAW (dissoziative Symptome) beschrieben lediglich 2 Patienten während jeweils 2 Gaben ein diffuses Gefühl des „Ausgeliefertseins“ und der „Machtlosigkeit“. Beide Patienten litten komorbid an einer PTBS und wünschten eine Fortführung der Behandlung.

Bezüglich des potenziellen Blutdruckanstiegs konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt werden, dass es zwar zu Blutdruckanstiegen kommen kann, diese jedoch durchweg in einem klinisch unbedeutenden Bereich lagen. Die Studie befasste sich im Speziellen mit dem besonderen Risiko von Blutdruckanstiegen bei Kombinationstherapien mit MAOI [19].

» Es ergeben sich keine Hinweise auf eine Schädigung des Urogenitaltrakts bei wiederholter Ketamingabe

Obgleich keine systematische Erhebung von Craving- oder Entzugssymptomen erfolgte, konnte bei keinem Patienten eine Abhängigkeitsentwicklung beobachtet werden.

Wirksamkeitsunterschiede bei unipolarer und bipolarer Depression

Literaturrecherche

Bei Zarate et al. wurde die Wirksamkeit intravenös verabreichten Ketamins (0,5 mg/kg) bei Patienten mit einer bipolaren Depression beschrieben, ohne dass sich Hinweise für ein erhöhtes Switch-Risiko ergaben [16, 41]. Jedoch wird diskutiert, ob sich die Wirksamkeit im Vergleich zu unipolarer Depression unterscheidet.

Xu et al. postulierten, dass Patienten mit bipolarer Depression (unabhängig von der Dosierung) im Vergleich zu Patienten mit unipolarer Depression sowohl eine generell verminderte als auch eine verkürzte antidepressive Wirksamkeit aufweisen [39]. Dieser Befund konnte in der Metaanalyse von Kryst et al. nicht bestätigt werden [16].

Eigene Untersuchungen

Es wurde eine mixed ANOVA berechnet und aufgrund der geringen Patientenzahl der anderen Diagnosegruppen nur die unipolar (n = 36) und bipolar (n = 10) erkrankten Patienten einbezogen. Bei den fehlenden 23 Patienten waren die BDI-II-Bögen nicht verfügbar.

Bei den Patienten mit unipolarer Depression lag der durchschnittliche BDI-II-Score vor der Ketamingabe bei 33 (SD = 12), nach Beendigung der Therapie bei 23 (SD = 13). Bei den Patienten mit bipolarer Depression davor bei 27 (SD = 9), danach bei 12 (SD = 7; ■ Tab. 2).

Der diagnoseübergreifende Abfall des BDI-II-Summenscores erweist sich als signifikant ($F[1,44] = 36,81$, $p < 0,001$), was die generelle antidepressive Wirksamkeit von Ketamin bestätigt. Numerisch war in der Gruppe der unipolar depressiven Patienten ein höherer BDI-II-Score zu verzeichnen, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant ($t[44] = 1,46$, $p = 0,15$). Es bestand keine signifikante Interaktion mit der antidepressiven ($F[1,44] = 2,08$, $p = 0,156$) und antisuizidalen ($F[1,41] = 0,05$, $p = 0,819$) Wirksamkeit von Ketamin.

Es wurden keine hypomanen oder manischen Episoden als Folge der Ketaminbehandlung beobachtet.

Optimale Dosis, Anzahl und Frequenz

Literaturrecherche

Das systematische Review von McMullen et al. stellt fest, dass die antidepressive Wirksamkeit von Ketamin durch wiederholte intravenöse Gaben bis zu 6 Wochen verlängert bzw. erhalten werden kann [20]. Gleiches gilt für intranasales S-Ketamin [8].

Bezüglich der intravenösen Verabreichung scheint der optimale Dosisbereich bei 0,5 mg/kg über 40 min mit einer Frequenz von 2 Infusionen pro Woche zu liegen [28, 39]. Fava et al. zeigten diesbezüglich, dass einzig eine Dosis von $\geq 0,5$ mg/kg dem aktiven Placebo Midazolam überlegen war [9].

Der optimale Dosisbereich für intranasales S-Ketamin liegt bei 28–84 mg über 15 min (alle 5 min ein Pumpstoß in jeden

Nasenvorhof) mit einer Frequenz von 2 Gaben pro Woche [26]. Diese Anwendung ist für die Behandlung therapieresistenter Depressionen in Kombination mit einem herkömmlichen Antidepressivum in den USA und Europa zugelassen. Wajs et al. konnten bei wöchentlichen oder 2-wöchentlichen Gaben eine Langzeitwirksamkeit von bis zu einem Jahr nach Ansprechen auf S-Ketamin zeigen [34].

Eigene Untersuchungen

Unsere Erfahrungen weisen auf eine kumulative antidepressive Wirksamkeit wiederholter Ketamingaben hin [28]. Patienten erhalten zu Beginn eine Anfangsdosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht. Sofern diese ohne UAW toleriert wird, wird die Behandlung mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht fortgesetzt. Aufgrund der zeitlich begrenzten antidepressiven Wirksamkeit erscheint uns die 3-mal wöchentliche Gabe effektiver.

Die Gabe von Ketamin subkutan ist in unserer Beobachtung mit weniger dissoziativen Nebenwirkungen verknüpft und deutlich unkomplizierter in der Handhabung. Die Behandlung erfolgt üblicherweise im Kontext einer langfristigen Umstellung der Pharmakotherapie und nicht als isolierte Intervention. Die Dauer richtet sich nach individuellem Therapiefortschritt.

Bezüglich der unterschiedlichen Applikationsformen (erste Gabe intravenös, alle weiteren Gaben subkutan) konnten keine Wirksamkeits- oder Nebenwirkungsunterschiede festgestellt werden.

In wenigen Fällen, bei besonders gutem Ansprechen und Verträglichkeit, wurde sich für eine „Erhaltungs-S-Ketamin-Therapie“ entschieden. Dafür wurden die Patienten zunächst in 2-, später in 4-wöchentlichem Abstand, ähnlich dem Prozedere bei der Erhaltungselektrokrampftherapie, für eine Nacht geplant stationär aufgenommen und erhielten die übliche Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht s.c. S-Ketamin. Da es sich jedoch um wenige Fälle handelt, können wir zur Langzeit- und rezidivprophylaktischen Wirkung von S-Ketamin derzeit keine ausreichend sicheren Aussagen treffen.

Antisuizidale Wirkung von Ketamin

Literaturrecherche

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass intravenöses Ketamin [2] und S-Ketamin [38] eine schnell wirksame antisuizidale Wirkung haben, die bereits nach 40 min oder innerhalb eines Tages einsetzt und nach einmaliger intravenöser Gabe 3 Tage [36] bis hin zu einer Woche [35] anhält. Dies gilt im Speziellen auch für Suizidalität im Kontext einer bipolaren Depression [41]. Außerdem zeige sich ein isolierter antisuizidale Effekt der möglicherweise unabhängig vom antidepressiven Effekt auftritt [35].

Die Metaanalyse von Witt et al. kam jedoch zu dem Schluss, dass intranasales

S-Ketamin im Vergleich zu intravenösem Ketamin einen nur geringfügigen antisuizidalen Effekt erzeugt [36] und es sollte darauf hingewiesen werden, dass es in den Zulassungsstudien für intranasales S-Ketamin nicht durchgängig zu einer signifikanten Reduktion der Suizidalität gekommen ist [8, 34].

Die Arbeitsgruppe um Ionescu musste feststellen, dass therapieresistente, chronisch suizidale Patienten nach 6 intravenösen Ketamininfusionen keine signifikante Besserung der Suizidalität im Vergleich zur Placebogruppe zeigten [14].

Ebenso gilt die anhaltende antisuizidale Wirkung bei wiederholten Ketamininfusionen als umstritten [33].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Eigene Untersuchungen

Um zu prüfen, ob beim vorliegenden Datensatz eine isolierte antisuizidale Wirkung durch Ketamin zu beobachten ist, wurde trotz Nichterfüllung der Normalverteilungsannahme für diesen Parameter ($p = 0,000$) eine mixed ANOVA berechnet, da sie als ausreichend robust gegenüber dieser Verletzung gilt. Aufgrund der geringen Patientenzahl der anderen Diagnosegruppen wurden nur die unipolar und bipolar erkrankten Patienten in die Berechnung einbezogen ($n = 43$, fehlend = 29).

Bei den Patienten mit unipolarer Depression ($n = 33$) lag das durchschnittliche BDI-II_{Item 9} vor der Ketamingabe bei 1,2 ($SD = 0,9$), nach Beendigung der Therapie bei 0,6 ($SD = 1$). Bei den Patienten mit bipolarer Depression ($n = 10$) lag das durchschnittliche BDI-II_{Item 9} vor der Ketamingabe bei 1,1 ($SD = 0,9$), nach Beendigung der Therapie bei 0,5 ($SD = 0,7$; **Tab. 2**).

Diagnoseübergreifend zeigt sich eine signifikante Abnahme des BDI-II_{Item 9}-Scores nach Ketamingabe ($F[1,41] = 9,18$, $p = 0,04$).

Der untersuchte Datensatz bestätigt somit die Annahme eines signifikanten antisuizidalen Effekts von Ketamin. Wobei erwähnt sein sollte, dass alle Patienten eine multimodale antidepressive Therapie erhielten und der antisuizidale Effekt trotz statistischer Signifikanz somit nicht allein auf das S-Ketamin zurückgeführt werden kann.

Ketamin bei psychiatrischen Komorbiditäten – posttraumatische Belastungsstörung

Literaturrecherche

Mehrere klinische Studien belegen, dass Ketamin wirksam zur Therapie der PTBS eingesetzt werden könnte. Die Wirksamkeit bei PTBS ohne Komorbidität wurde in zwei nacheinander folgenden randomisierten, placebokontrollierten Studien demonstriert, jeweils als einmalige Infusion [10] oder 6 wiederholte Infusionen von 0,5 mg/kg über die Dauer von 2 Wochen [11]. Bereits eine Infusion zeigte eine signifikante Besserung der PTBS-Symptomatik nach 24 h im Vergleich zu Mida-

zolam, die bis zu 2 Wochen anhielt [10]. Nach der Behandlung mit 6 Infusionen über 2 Wochen erreichten 67 % (Ketamin) vs. 30 % (Midazolam) der Probanden eine Response (≥ 30 % Symptomreduktion), die durchschnittlich bis 27 Tage nach der letzten Infusion anhielt [11]. Die Studien zeigten gleichzeitig eine Reduktion der begleitenden depressiven Symptomatik. Auch bei Patienten mit therapieresistenter Depression und komorbider PTBS erwies sich Ketamin als wirksam. Die Bedenken, dass Ketamin die Prävalenz von PTBS bei akut traumatisierten Patienten erhöhen könnten, wurden nicht bestätigt [18].

Eigene Untersuchungen

Insgesamt 8 Patienten der untersuchten Kohorte litten komorbid unter einer PTBS. Bei keinem Patienten kam es im Zeitraum der Behandlung oder während der unmittelbaren Gaben zu vermehrtem dissoziativem Erleben, selbstverletzendem Verhalten oder suizidalen Gedanken. Lediglich 2 Patienten beschrieben während jeweils 2 Gaben ein diffuses Gefühl des „Ausgeliefertseins“ und der „Machtlosigkeit“. Beide Patienten wünschten sich dennoch eine Fortführung der Behandlung (siehe Abschnitt „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“). Insgesamt liefert unsere Erfahrung mit Ketamin bei Patienten mit komorbider PTBS keinen Hinweis auf eine Exazerbation der PTBS-Symptomatik oder schwerwiegende UAW während oder nach der Ketaminbehandlung.

Ketamin bei antidepressiver Kombinationstherapie – Tranylcypromin

Literaturrecherche

In den Zulassungsstudien für Ketamin intranasal zur Behandlung depressiver Episoden wurden als Kombinationspräparate selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer oder selektive Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer verwendet [8, 34]. Diese Kombinationen haben sich als unbedenklich erwiesen.

Als potenziell riskant wird die Kombination von MAOI mit Ketamin diskutiert. MAOI stellen eine bekannte antidepressiv wirksame Substanzklasse dar, die aufgrund

der umständlicheren Handhabung (notwendiger Verzicht auf tyraminhaltige Nahrungsmittel) üblicherweise nur bei therapierefraktären Verläufen und als Monotherapie eingesetzt wird. Dennoch stellen genau diese Substanzen, aufgrund der überlegenen antidepressiven Wirksamkeit, bei Patienten mit therapieresistenter Depression eine exzellente Option dar. Da MAOIs, genau wie Ketamin, zu (transienten) hyperintensiven Krisen führen können, wird aus Sorge vor additiv pharmakodynamischen Effekten zu Vorsicht bei der Kombinationstherapie der Substanzen geraten.

» Die parallele Behandlung mit Tranylcypromin erwies sich in der untersuchten Kohorte als unbedenklich

Eine kürzlich veröffentlichte retrospektive Studie verglich die Blutdruckwerte nach Ketaminapplikation zwischen Patienten mit und ohne paralleler Behandlung mit dem MAOI Tranylcypromin und fand statistisch signifikante, aber klinisch unbedeutende Blutdruckunterschiede zwischen beiden Gruppen [19]. Weiterhin berichten die Autoren von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tranylcypromin und Blutdruck. Die Kombination von Tranylcypromin und Ketamin – insbesondere bei Tagesdosen über 40 mg – kann zu Blutdruckanstiegen führen, die sich jedoch klinisch meist in einem unbedenklichen Bereich bewegen (siehe Abschnitt „Unerwünschte Arzneimittelwirkung“).

Zusammenfassend deutet die aktuelle Datenlage darauf hin, dass die Kombination von Ketamin und Tranylcypromin (≤ 40 mg/Tag) im stationären Kontext ohne wesentliche Risiken eingesetzt werden kann und die üblich geforderte Überwachung der Vitalparameter während und nach der Gabe von Ketamin auch für Patienten mit dieser Kombinationstherapie ausreichend ist. Die Kombinationstherapie mit Ketamin stellt somit eine Ausnahme zur sonst angezeigten Monotherapie von MAOIs dar.

Eigene Untersuchungen

Unsere Erfahrungen mit der Komedikation Tranylcypromin, typischerweise im Kontext schwerer therapierefraktärer Ver-

läufe, zeigen deutlich, dass es nicht zu klinisch relevanten Blutdrucksteigerungen während/nach der Ketamingaben kommt, wenngleich geringe Schwankungen ohne klinische Relevanz vorkommen. Auch sahen wir keine Unterschiede in der antidepressiven Wirksamkeit zwischen Patienten mit und ohne Tranylcypromin-komedikation. Die parallele Behandlung mit Tranylcypromin erwies sich in der untersuchten Kohorte als unbedenklich.

Diskussion

Die Ergebnisse der eigenen untersuchten Kohorte zur Urotoxizität bestätigen die bisher publizierte Datenlage – Ketamin in antidepressiver Indikation verursacht keine urotoxischen UAW. Als Limitation sollte hinzugefügt werden, dass eine Verzerrung durch Erythrozyten- und Leukozytenveränderungen nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann (subklinische Infektionen des Urogenitaltrakts, Wirkungen anderer Medikamente). Eine systematische Untersuchung potenzieller (u. a. urotoxischer) Langzeitnebenwirkungen ist weiterhin ausstehend [24].

Zusammenfassend erscheint das Abhängigkeitspotenzial von Ketamin im Kontext einer antidepressiven Behandlung sehr gering, wobei longitudinale Daten zu dieser Fragestellung fehlen.

» Die generelle Wirksamkeit von Ketamin bei bipolarer Depression kann bestätigt werden

Bezüglich der unterschiedlichen Ketaminwirkung bei uni- und bipolaren Patienten kann die generelle Wirksamkeit bei bipolarer Depression bestätigt werden. Der deskriptiv größere Abfall des BDI-II-Summscores unter den bipolaren Patienten in der untersuchten Kohorte ließe sich mit einer generell schwereren Krankheitsausprägung erklären. Dass die BDI-II-Ausgangswerte hingegen bei den unipolaren Patienten höher waren, könnte mit der Verteilung der Nebendiagnosen zusammenhängen: Alle komorbiden Persönlichkeitsstörungen fanden sich bei den unipolar erkrankten Patienten, was eine gewisse Persönlichkeitsimmanenz der Depressivität annehmen lässt, die weniger gut auf Ketamin anspricht [21].

Zur Vermutung einer verkürzten Wirksamkeit bei bipolaren Patienten kann mit den vorliegenden Ergebnissen keine Aussage getroffen werden; eine reduzierte Wirksamkeit kann nicht bestätigt werden.

Unsere positiven Erfahrungen mit wiederholten Ketamingaben decken sich weitestgehend mit der aktuellen Datenlage, obgleich bisher noch keine Aussage getroffen werden kann, ab welcher Anzahl von Ketamingaben eine bestimmte Reduktion der Depressivität zu erreichen ist. Bezüglich der optimalen Frequenz deutet die Studienlage, in Abweichung zu unseren Erfahrungen in der klinischen Praxis, auf einen ausreichenden Effekt der 2-mal wöchentlichen Gabe hin.

Die beschriebene antisuizidale Wirkung von Ketamin zeigte sich auch signifikant in unserer Kohorte. Die antisuizidale Wirkung

von nasalem Ketamin scheint weniger gut belegt.

Die Anwendung von Ketamin bei komorbider PTBS erscheint vertretbar. Die Behandlung von Patienten mit PTBS als Hauptdiagnose könnte auf Basis der positiven Studienlage durchaus diskutiert werden.

Unsere Erfahrungen mit der Kombinationstherapie Tranylcypromin decken sich mit der derzeitigen Datenlage.

Limitationen der Aussagekraft der eigenen Untersuchungen können außerdem die vergleichsweise geringe Fallzahl und die noch nicht vorliegenden Langzeituntersuchungen darstellen. Die eingangs formulierten Fragen bezüglich der praktischen Anwendung von Ketamin als schnell wirksames Antidepressivum können ausreichend beantwortet werden.

Hier steht eine Anzeige.



Lediglich hinsichtlich der optimalen Frequenz unterscheiden sich die Angaben der Literaturrecherche von denen der eigenen Untersuchung zu einem geringen Maß (2 vs. 3 Ketamingaben/Woche). Die eigenen Untersuchungen und die aktuelle Datenlage der Literaturrecherche kommen überein, dass aussagekräftige Langzeitstudien für die Fragestellungen weiterhin ausstehend sind.

Fazit für die Praxis

- Die antidepressive Behandlung mit S-Ketamin (i.v. und s.c.) ist unbedenklich hinsichtlich urotoxischer unerwünschter Arzneimittelwirkungen.
- Die antidepressive Behandlung mit S-Ketamin ist wirksam bei uni- und bipolarer Depression.
- Die antidepressive Behandlung mit S-Ketamin sollte 2- bis 3-mal/Woche mit einer Dosierung von 0,5 mg/kg Körpergewicht stattfinden (1. Gabe i.v., alle weiteren bei guter Verträglichkeit s.c.); wiederholte Gaben gelten als unbedenklich.
- S-Ketamin hat einen antisuizidalen Effekt und es gibt Hinweise darauf, dass dieser Effekt unabhängig von der Abnahme der allgemeinen Depressivität ist.
- Die antidepressive Behandlung mit S-Ketamin ist möglich bei komorbider posttraumatischer Belastungsstörung.
- Die antidepressive Behandlung mit S-Ketamin in Kombination mit Tranylcypromin ist möglich.

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Philipp Ritter
 Klinik und Poliklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus An der Technischen Universität Dresden
 Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland
 philipp.ritter@uniklinikum-dresden.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. H. Findeis, V. Ludwig, P. Mikolas, J. Graff, M. Bauer und P. Ritter geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA (2021) Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for

depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 278:542–555

2. Bartoli F, Riboldi I, Crocamo C et al (2017) Ketamine as a rapid-acting agent for suicidal ideation: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 77:232–236

3. Beck AT, Steer RA, Ball R et al (1996) Comparison of Beck depression inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *J Pers Assess* 67(3):588–597. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13

4. Berman RM, Cappiello A, Anand A et al (2000) Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00230-9](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00230-9)

5. Bonaventura J, Lam S, Carlton M et al (2021) Pharmacological and behavioral divergence of ketamine enantiomers: implications for abuse liability. *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01093-2>

6. Charlson F, van Ommeren M, Flaxman A et al (2019) New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)

7. Cho HS, D'Souza DC, Gueorguieva R et al (2005) Absence of behavioral sensitization in healthy human subjects following repeated exposure to ketamine. *Psychopharmacology (Berl)*. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2066-5>

8. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A et al (2019) Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>

9. Fava M, Freeman MP, Flynn M et al (2020) Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD). *Mol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0256-5>

10. Feder A, Parides MK, Murrrough JW, Perez AM, Morgan JE, Saxena S, Kirkwood K, aan het Rot M, Lapidus KAB, Wan L-B, Iosifescu D, Charney DS (2014) Efficacy of intravenous ketamine for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 71:681. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.62>

11. Feder A, Costi S, Rutter SB, Collins AB, Govindarajulu U, Jha MK, Horn SR, Kautz M, Corniquel M, Collins KA, Bevilacqua L, Glasgow AM, Brallier J, Pietrzak RH, Murrrough JW, Charney DS (2021) A randomized controlled trial of repeated ketamine administration for chronic posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 178:193–202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050596>

12. Findeis H, Sauer C, Cleare A et al (2020) Urothelial toxicity of esketamine in the treatment of depression. *Psychopharmacology (Berl)*. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05611-y>

13. Harmer CJ, Duman RS, Cowen PJ (2017) How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. *Lancet Psychiatry* 4(5):409–418

14. Ionescu DF, Bentley KH, Eikermann M et al (2019) Repeat-dose ketamine augmentation for treatment-resistant depression with chronic suicidal ideation: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Affect Disord*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.09.037>

15. Jelen LA, Young AH, Stone JM (2021) Ketamine: a tale of two enantiomers. *J Psychopharmacol* 35(2):109–123

16. Kryst J, Kawalec P, Mitoraj AM et al (2020) Efficacy of single and repeated administration of ketamine

in unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Pharmacol Rep* 72(3):543–562

17. Leal GC, Bandeira ID, Correia-Melo FS et al (2021) Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01110-5>

18. Liriano F, Hatten C, Schwartz TL (2019) Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review. *DIC* 8:1–7. <https://doi.org/10.7573/dic.212305>

19. Ludwig VM, Sauer C, Young AH et al (2021) Cardiovascular effects of combining subcutaneous or intravenous esketamine and the MAO inhibitor tranylcypromine for the treatment of depression: a retrospective cohort study. *CNS Drugs* 35(8):881–892

20. McMullen EP, Lee Y, Lipsitz O et al (2021) Strategies to prolong ketamine's efficacy in adults with treatment-resistant depression. *Adv Ther* 38(6):2795–2820

21. Mercer D, Douglass AB, Links PS (2009) Meta-analyses of mood stabilizers, antidepressants and antipsychotics in the treatment of borderline personality disorder: effectiveness for depression and anger symptoms. *J Personal Disord* 23(2):156–174

22. Morgan CJ, Curran HV (2012) Ketamine use: a review. *Addiction* 107:27–38. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03576.x>

23. Morgan CJ, Mofeez A, Brandner B, et al (2004) Ketamine impairs response inhibition and is positively reinforcing in healthy volunteers: a dose-response study. *Psychopharmacology (Berl)* 172:298–308

24. Murrrough JW, Perez AM, Pillemer S, Stern J, Parides MK, aan het Rot M, Collins KA, Mathew SJ, Charney DS, Iosifescu DV (2013) Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 74(4):250–256. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.022>

25. Ng J, Lui LMW, Rosenblat JD et al (2021) Ketamine-induced urological toxicity: potential mechanisms and translation for adults with mood disorders receiving ketamine treatment. *Psychopharmacology (Berl)* 238(4):917–926

26. Opie RS, O'Neil A, Jacka FN et al (2018) A modified Mediterranean dietary intervention for adults with major depression: dietary protocol and feasibility data from the SMILES trial. *Nutr Neurosci*. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2017.1312841>

27. Reinhardt S, Fode M (2014) Bladder pain and urinary tract symptoms as a consequence of ketamine abuse. *Ugeskr Laeger* 176(3):240–242

28. Ritter P, Findeis H, Bauer M (2020) Ketamine in the treatment of depressive episodes. *Pharmacopsychiatry*. <https://doi.org/10.1055/a-0991-0582>

29. Rosenblat JD, Carvalho AF, Li M et al (2019) Oral ketamine for depression: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 80(3):18r12475

30. Schak KM, Voort JLV, Johnson EK et al (2016) Potential risks of poorly monitored ketamine use in depression treatment. *Am J Psychiatry* 173(3):215–218

31. Short B, Fong J, Galvez V et al (2018) Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 5:65–78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30272-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30272-9)

32. Undurraga J, Baldessarini RJ (2012) Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-

- analytic review. *Neuropsychopharmacology* 37(4):851–864
33. Vulser H, Vulser C, Rieutord M et al (2018) Ketamine use for suicidal ideation in the general hospital: case report and short review. *J Psychiatr Pract* 24(1):56–59
 34. Wajs E, Aluisio L, Holder R et al (2020) Esketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (sustain-2). *J Clin Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12891>
 35. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH et al (2018) The effect of a single dose of intravenous ketamine on suicidal ideation: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Am J Psychiatry* 175(2):150–158
 36. Witt K, Potts J, Hubers A et al (2020) Ketamine for suicidal ideation in adults with psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis of treatment trials. *Aust NZ J Psychiatry* 54(1):29–45
 37. Włodarczyk A, Cubala WJ (2020) Safety and tolerability of ketamine use in treatment-resistant bipolar depression patients with regard to central nervous system symptomatology: literature review and analysis. *Medicina (Kaunas)*. <https://doi.org/10.3390/medicina56020067>
 38. Xiong J, Lipsitz O, Chen-Li D et al (2021) 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. *J Psychiatr Res* 134:57–68
 39. Xu Y, Hackett M, Carter G et al (2016) Effects of low-dose and very low-dose ketamine among patients with major depression: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 19(4):pyv124
 40. Yang SS, Wu C-H, Chen JY-J et al (2015) Assessment of ketamine uropathy. *Urol Sci* 26:194–196. <https://doi.org/10.1016/j.urols.2015.08.010>
 41. Zarate CA, Brutsche NE, Ibrahim L et al (2012) Replication of ketamine's antidepressant efficacy in bipolar depression: a randomized controlled add-on trial. *Biol Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.12.010>

Practical aspects of ketamine treatment—Safety, combination treatment and comorbidities

Background: Although multiple studies and meta-analyses have documented the rapid antidepressive efficacy of ketamine, there are numerous questions regarding the practical use in the clinical routine that are still unanswered.

Objective: Based on personal clinical experience, by comparison and supplementation of the current data situation, answers are given to questions regarding the practical use of ketamine for depression that have not yet been satisfactorily clarified.

Material and methods: The clinical experiences with antidepressive treatment using ketamine over more than 5 years were evaluated with respect to the questions at hand. This was followed by a qualitative comparison of these results with those of a narrative literature search.

Results: A total of 72 patients (unipolar depression $n = 53$, bipolar depression $n = 16$, schizoaffective depression $n = 3$) were included in the analysis of this cohort. A statistically significant reduction of depressive symptoms and suicidal ideation after S-ketamine treatment was found. Of the patients 61% suffered from at least one secondary diagnosis. A dose of 0.5 mg/kg body weight of S-ketamine at a frequency of three times per week was shown to be effective. The treatment appears to be safe with respect to urotoxic side effects, combination treatment with tranylcypromine and in comorbid posttraumatic stress disorder.

Conclusion: Ketamine appears to be a safe and effective option for the treatment of unipolar and bipolar depression.

Keywords

Practical use · Dosage · Side effects · Suicidal ideation · Tranylcypromine