

Central förvaltning
Medicinska rådet och Omvårdnadsrådet

Medicinska rådets och Omvårdnadsrådets gemensamma utlåtande gällande behandling av långvarig smärta med lågdosinfusion av ketamin.

Frågeställning

Vilket vetenskapligt stöd finns för behandling med lågdosinfusion av ketamin vid långvarig smärta?

PICO

Population/Målgrupp

Patienter med långvarig smärta där konventionell smärtbehandling haft otillräcklig effekt

Intervention/Behandling/Teknik/Strategi

Ketamin - lågdos infusion

Control/Kontroll/Standardbehandling

Ingen behandling eller konventionell behandling

Outcome/Utfall av intresse

Primära utfallsmått: Smärta (mätt med olika metoder), motorik (rörlighet), minskad läkemedelsanvändning, livskvalitet, biverkningar.

Sekundära utfallsmått: Patienters upplevelser, uppfattningar (perceptions) och attityder.

Sammanfattning

Patienter med långvariga smärttillstånd kan uppleva att konventionell smärtbehandling har otillräcklig effekt. Ketamin används främst för att söva patienter men har i låga doser även använts för smärtlindring vid akut och kronisk smärta, även om evidensläget är oklart.

Till följd av en fråga från Ger-Rehab-Smärt mottagningen i Region Dalarna gällande ketaminbehandling vid långvarig smärta har Medicinska rådet och Omvårdnadsrådet gjort två strukturerade litteratursökningar gällande frågeställningen.

Ett svar publicerat 2018 i SBU:s upplysningstjänst rörande ketaminbehandling vid långvarig smärta identifierades vid en preliminär sökning. I svaret från SBU redovisas endast de enskilda författarnas slutsatser: sammanfattningsvis bedömer vissa författare evidensläget som oklart, medan andra drar slutsatsen att ketamin kan ha en smärtstillande effekt vid kronisk smärta. Man har konstaterat att det saknas studier på säkerhet vid långtids- eller upprepade behandlingar. Enbart för tre av de inkluderade översikterna redovisas uppföljningstid. En översikt över systematiska översikter anger att det finns evidens av låg kvalitet att intravenös ketaminbehandling kan vara effektiv vid CRPS-relaterad smärta; en effekt som inte verkar kvarstå i fyra till 11 veckor efter behandling. En systematisk översikt anger att man kan se kliniskt relevant smärtlindring vid CRPS i upp till tre månader. En identifierad systematisk översikt från 2010 har inkluderat tre studier där långtidsbehandling (dagar till veckor) med intravenös ketamin studerats, och författarna till denna systematiska översikt bedömer att dessa demonstrerar effekt av ketamin även vid längre uppföljning (månader) vid behandling av kronisk smärta.

En sökning utförd av Medicinska rådet med syfte att identifiera eventuell litteratur publicerad efter 2018 angående utfallsmått smärta, motorik (rörlighet), minskad läkemedelsanvändning, livskvalitet och biverkningar, gjordes. Endast en sökträff aktuell för inklusion i innevarande rapport identifierades: en rapport från "The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health" (CADTH).

Sammanfattningsvis konstaterar CADTH att evidensen i rapporten pekar på att intravenös ketaminbehandling kan ge korttidseffekter, i upp till två veckor, i form av smärtminskning hos patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta, med ökad risk för biverkningar så som illamående, kräkning och psykotomimetiska effekter. Denna slutsats drar man efter inklusion och kvalitetsgranskning av två systematiska översikter, två RCT och två riktlinjer.

En andra sökning gjordes av Omvårdnadsrådet i syfte att identifiera litteratur angående patienters upplevelser, uppfattningar (perceptions) och attityder i samband med ketaminbehandling. Ingen litteratur identifierades som studerat dessa utfallsmått. Vad det gäller evidens avseende patienters upplevelser har således har en kunskapslucka identifierats.

Bakgrund

Långvarig smärta (ibland kallad kronisk) är inte sällan förknippad med betydande påverkan för personen med detta tillstånd, och kan leda till nedsatt arbetsförmåga, försämrad livskvalitet och känslomässigt lidande såsom ångest och depression samt en frustration över att inte bli smärfri. Vid svåra komplexa smärttillstånd är det vanligt att man använder multimodala behandlingsalternativ, men trots det har smärtbehandlingen i vissa fall otillräcklig effekt.

Ketamin används i huvudsak kliniskt för nedsövning, men har även börjat användas för andra indikationer såsom depression, ångest och smärta. I lägre doser används ketamin inom smärtlindring både vid akuta och kroniska tillstånd, och ett antal studier har tittat på effekten av smärtlindring om ketamin ges i samband med operation för att stilla smärta både under och efter ingreppet. Ketamin kan ge biverkningar i form av så kallade dissociativa eller psykosliknande symptom, hallucinationer och mardrömmar samt eufori. Ketamin är klassificerat som narkotika i Sverige, bland annat baserat på ökade signaler om missbruk.

För patientgruppen är, förutom mått som smärta, motorik och biverkningar, även påverkan på livskvalitet samt patienters upplevelser och attityder i samband med behandlingen viktiga.

Ger-Rehab-Smärtmottagning i Region Dalarna var intresserade av att få evidensläget utrett gällande lågdosinfusion av ketamin för behandling av patienter med svår långvarig, behandlingsresistent smärta.

Sammanfattning av svar från SBU:s upplysningstjänst

SBU publicerade ett svar från SBU:s upplysningstjänst 19 december 2018 med titeln "Ketamin vid behandling av kronisk smärta" [1]. Man har inkluderat fyra översikter av systematiska översikter och elva systematiska översikter där studier av ketaminbehandling mot kronisk smärta inkluderats; primärstudier har exkluderats. SBU konstaterar att fler primärstudier behövs på specifika smärtpopulationer, med upprepade behandlingar, med längre uppföljningstider, och med utförlig biverkningsrapportering. SBU har inte tagit ställning i sakfrågan i sin rapport, då man inte gjort en bedömning av de enskilda studiernas kvalitet eller vägt samman resultaten. I rapporten redovisas således endast de enskilda författarnas slutsatser. Sammanfattningsvis bedömer vissa författare till översikter inkluderade i SBU:s rapport evidensläget som oklart, medan andra drar slutsatsen att ketamin kan ha en smärtstillande effekt vid kronisk smärta. Man har konstaterat att det saknas studier på säkerhet vid långtids- eller upprepade behandlingar.

Patientgrupp

De systematiska översikterna i SBU:s svar har inkluderat primärstudier med flera olika populationer med kronisk smärta. Av de åtta systematiska översikter som inkluderat specifika smärttillstånd, och inkluderats i SBU:s svar från 2018, har en undersökt effekten av ketamin vid cancer-relaterad smärta. De sju övriga har tittat på komplext regionalt smärtsyndrom, CRPS (n=2), post-operativ/postkirurgisk smärta (n=2), fantomsmärta (n=2) och ischemisk smärta (n=1).

Administrering

Ett flertal av de inkluderade systematiska översikterna har tittat på flera olika administreringsvägar: många har inkluderat intravenös infusion som ett av dessa administrerings sätt. Det framgår att originalstudierna innehåller olika behandlingsprotokoll även gällande intravenös ketamin behandling (olika infusionsprotokoll och olika subanestetiska doser). Flera av de systematiska översikterna inkluderade i SBU:s svar konstaterar att det saknas underlag för att bestämma optimala administreringsförhållanden.

Utfall

Smärtlindring, andel patienter som uppnådde viss smärtlindringseffekt eller smärtduration har redovisats som huvudsakligt utfallsmått i de inkluderade översikterna. Framgår även att biverkningar rapporterats i flera av översikterna, även om dessa resultat inte redovisas i SBU:s svar. En av de inkluderade studierna anges även ha med utfallsmåtten opioidkonsumtion, rörelseförmåga, smärta vid rörelse, sensoriska tester, risk för att utveckla kronisk smärta, sömn, depression, funktion, livskvalitet, behandlingstillfredsställelse, och biverkningar (hallucinationer, kognitiva effekter) – dessa redovisas dock inte i svaret från SBU:s upplysningstjänst.

Uppföljningstid

Av SBU:s svar från upplysningstjänst framgår inte uppföljningstiden för 11 av de inkluderade översikterna, och en systematisk översikt där det framgår har inkluderat fel patientgrupp för innevarande rapport. Således är uppföljningstiden som redovisas i tre av översikterna relevanta för innevarande rapport. En översikt över systematiska översikter anger att det finns evidens av låg kvalitet att intravenös ketaminbehandling kan vara effektiv vid CRPS-relaterad smärta; en effekt som inte verkar kvarstå i fyra till 11 veckor efter behandling. En

systematisk översikt anger att man kan se kliniskt relevant smärtlindring vid CRPS i upp till tre månader. En identifierad systematisk översikt från 2010 har inkluderat tre studier där långtidsbehandling (dagar till veckor) med intravenös ketamin inkluderats, och författarna till denna systematiska översikt bedömer att dessa demonstrerar effekt av ketamin även vid längre uppföljning (månader) vid behandling av kronisk smärta.

Metod

Gällande de primära utfallsmåtten i innevarande rapport: smärta, motorik (rörlighet), minskad läkemedelsanvändning, livskvalitet och biverkningar har vi i denna rapport använt oss av det svar som publicerades från SBU:s upplysningstjänst som grund, och kompletterat genom att söka information från 2018-10-18, vilket är det sökdatum som anges i rapporten från SBU:s upplysningstjänst ^[1]. Sökningar är gjorda i databaserna PubMed och Cochrane Library 2021-01-13: 112 träffar identifieras i Pubmed och 2 i Cochrane (se avsnittet Söksträngar för detaljer angående sökningar).

Gällande de sekundära utfallsmåtten: patienternas upplevelser, uppfattningar (perceptions) och attityder i samband med behandling samt även livskvalitet gjordes en sökning i databaserna PubMed och CINAHL 2021-02-08: 191 träffar identifierades. Då rapporten från SBU:s upplysningstjänst inte belyser dessa utfallsmått begränsades inte denna sökning tidsmässigt (se avsnittet Söksträngar för detaljer angående sökningar).

Gällande primära utfallsmått inkluderade systematiska översikter och översikter över systematiska översikter samt kliniska primärstudier med kontrollgrupp, alla andra typer av studier exkluderades. Gällande de sekundära utfallsmåtten inkluderades även kvalitativa studier om patientupplevelser (experiences, perceptions) och kvantitativa studier av patientrapporterade utfall, såsom livskvalitet (QoL) och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL). Inkluderades gjordes studier på engelska – övriga språk exkluderades.

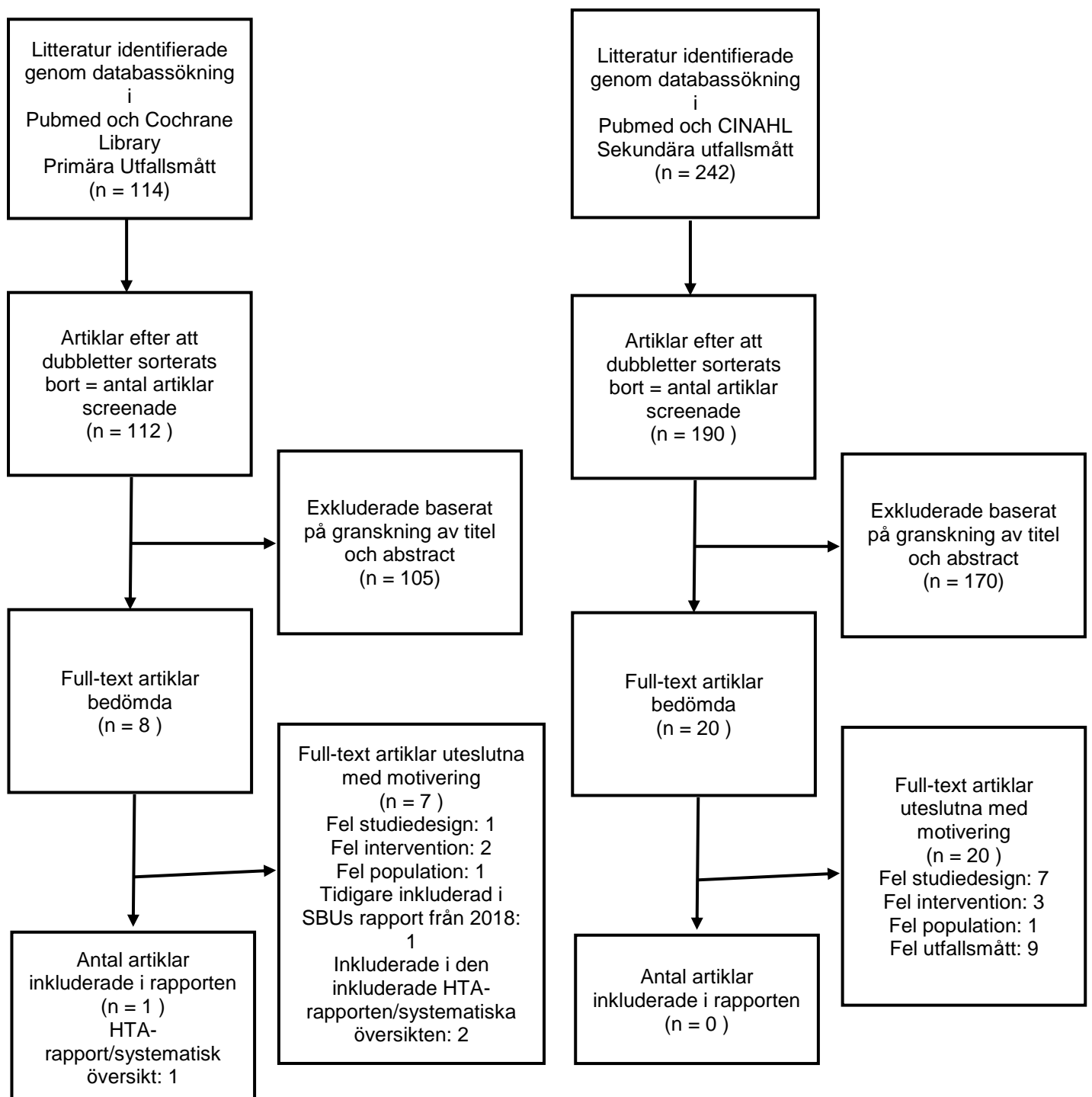
Studier exkluderades om de undersökt behandling av kronisk smärta på grund av migrän och annan huvudvärk och fibromyalgi. Likaså exkluderades studier av ketaminbehandling mot depression, PTSD och andra psykiatriska diagnoser i samband med kronisk smärta. Cancerrelaterad smärta exkluderades.

Gallring av studier

De 114 träffar gällande de primära utfallsmåtten, som identifierades vid sökning enligt ovan dubblettgranskades, varefter relevansgranskning utfördes av två oberoende personer (UP, SS). Eventuella konflikter i relevansgranskningen löstes genom diskussion tills konsensus nåddes. Åtta artiklar bedömdes vid abstract och titelgranskning som relevanta och fulltextgranskades. En av dessa var en HTA-rapport från den Kanadensiska enheten "The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health" (CADTH) ^[2]. Två av de identifierade artiklarna innehöll en alternativ administreringsväg än den aktuella för frågeställningen (benämnda fel intervention i figuren nedan): en randomiserad kontrollerad studie (RCT) tittade på epidural ketaminbehandling ^[3], och en ekonomisk analys av en tidigare genomförd RCT tittade på subkutan administrering av ketamin ^[4]. En av de fulltextgranskade artiklarna var av fel studiedesign ^[5], och en av de identifierade systematiska översikterna ^[6] ingick redan i SBU:s rapport från 2018 ^[1]. Dessutom exkluderades en systematisk översikt som vid närmare granskning inte innehöll tydliga utfallsmått som svar på ketaminbehandling ^[7]. Förutom dessa identifieras en systematisk översikt ^[8] och en RCT ^[9] som var relevanta för frågeställningen.

De 242 träffar som identifierades vid sökning gällande de sekundära utfallsmåtten, enligt ovan dubblettgranskades, varefter relevansgranskning utfördes av två oberoende personer (UP, BG). Eventuella konflikter i relevansgranskningen löstes genom diskussion tills konsensus nåddes. De 20 artiklar som vid abstract och titelgranskning bedömdes som relevanta fulltextgranskades. Av dessa bedömdes sju artiklar ha fel studiedesign^[10-16], tre artiklar fel intervention^[3, 17, 18], en artikel fel population^[19] och nio artiklar redovisade inte utfallsmått relevanta för frågeställningen^[20-28]. Således kunde inga artiklar identifieras som var relevanta för utfallsmåtten patientupplevelser (experiences, perceptions) eller livskvalitet (QoL) och hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL).

Figur. Diagram över sökresultat



Resultat

CADTH har 2020 gjort en sammanställning av litteratur kring ketaminbehandling vid icke-cancer relaterad smärta med titeln "Ketamine for Chronic Non-Cancer Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines". Man presenterar i denna rapport en systematisk sökning som sträcker sig mellan 1 januari 2015 och 27 april 2020. De vetenskapliga frågeställningarna, uppställt PICO och avgränsningarna vid studieselection överlappar i stort den frågeställning som är aktuell i innevarande rapport. Dessutom har man identifierat både den systematiska översikt och den RCT som identifierats efter sökning och relevansgranskning inför innevarande rapport ^[8, 9]. Således syftar innevarande rapport till att kort sammanfatta rapporten från CADTH; exkluderas görs den systematiska översikt ^[8] och den RCT ^[9] som nämndes ovan.

Syftet med rapporten från CADTH var att sammanfatta evidensen kring den kliniska effektiviteten samt kostnadseffektiviteten av ketamin vid behandling av kronisk icke-cancer relaterad smärta hos vuxna. Dessutom sammanfattar rapporten de evidensbaserade riktlinjer man identifierat gällande ketamin för icke-cancer relaterad smärta. Man har gjort en begränsad litteratursökning: databaserna Medline, Cochrane Library och the University of York Centre for Reviews and Dissemination (CRD) har använts. Dessutom har man sökt på internationella HTA organisationers hemsidor samt gjort en fokuserat internetsökning.

Man inkluderade i rapporten från CADTH två systematiska översikter (en med meta-analys, och en med narrativ syntes), två RCT och två riktlinjer. Dessa har kritiskt granskats av CADTH med hjälp av relevanta granskningsmallar, varefter styrkor och svagheter i respektive artikel beskrivits narrativt. Den systematiska översikten med meta-analys har bedömts (med AMSTAR 2) vara av hög kvalitet, vilket i innevarande rapport tolkats som låg risk för snedvridning (low risk of bias). Den systematiska översikten med narrativ syntes har bedömts vara av låg kvalitet (med AMSTAR 2), vilket i innevarande rapport tolkats som hög risk för snedvridning (risk of bias). En RCT inkluderad i CADTHs rapport inkluderade patienter med kronisk smärta som upplevde akut exacerbation. Denna studie bedömdes av CADTH uppfylla kraven för intern validitet (studiens utförande bedömdes valid), medan den externa validiteten ifrågasattes p.g.a. att man hade svårt att bedöma överförbarheten till en större population samt till andra kliniska sammanhang (settings).

Sammanfattningsvis konstaterar CADTH att evidensen i rapporten pekar på att intravenös ketaminbehandling kan ge korttidseffekter (upp till två veckor) genom smärtminskning hos patienter med kronisk icke-cancerrelaterad smärta, med ökad risk för biverkningar så som illamående, kräkning och psykotomimetiska effekter. Resultatet från en RCT visar även på att ketamin kan vara effektiv vid akut exacerbation av smärta hos patienter med långvarig smärta. Man konstaterar att det finns ett behov för välkontrollerade studier med större populationer, längre uppföljningstid och studier för att bestämma optimala behandlingsprotokoll för ketamin vid specifika typer av kronisk smärta. CADTH efterfrågar även studier gällande kostnadseffektiviteten hos ketamin vid behandling av kronisk icke-cancer relaterad smärta.

En av de i CADTH rapporten inkluderade riktlinjerna rekommenderar inte användandet av ketamininfusion för olika kroniska smärttillstånd som långvarig persisterande smärta, CRPS, fibromyalgi and neuropatisk smärta p.g.a. bristande evidens. Den andra riktlinjen som inkluderats identifierade inte heller starka evidens för intravenös ketaminbehandling för att uppnå omedelbar smärtminskning vid kroniska smärttillstånd. Dock anger CADTH rapporten att det i denna riktlinje finns rekommendationer gällande ketamin infusion för långvarig smärta, bland annat för indikationer, doser och kontraindikationer.

Patientgrupp

I den systematiska översikten med meta-analys inkluderades vuxna med smärta i 3 månader eller mer, och inkluderade smärttillstånd var fantomsmärta, smärta efter ryggmärgsskada, CRPS typ I och II, cancer-relaterad smärta, fibromyalgi samt ischemi-relaterad smärta. Den systematiska översikten med narrativ syntes inkluderade vuxna med neuropatisk smärta. En inkluderad RCT på vuxna som kom till akutmottagning med en akut exacerbation av kronisk smärta inkluderades. En andra RCT undersökte intraoperativ ketaminbehandling förebyggande mot postoperativ smärta, vilket innebar att resultaten från den studien inte bedömdes relevanta för innevarande rapport. De två riktlinjer som CADTH bedömt och inkluderat gällde patienter med kronisk smärta respektive personer i arbetsför ålder med kronisk smärta.

Administrering

Enligt rapporten från CADTH har den systematiska översikten med meta-analys inkluderat studier där olika behandlingsprotokoll använts: studierna har använt olika doser, som administrerats kontinuerligt eller intermittent, samt över en tid på mellan 0,5 timmar till 100 timmar, i en till tio dagar. Även i översikten med narrativ syntes har man inkluderat studier som använt sig av olika behandlingsprotokoll: olika doser har använts och administreringen har skett kontinuerligt eller intermittent, medan behandlingsduration inte angivits. I den RCT som studerat ketamininfusion vid akut exacerbation har intravenös ketamin på 0,5 mg/kg respektive 0,25 mg/kg samt placebo använts, infusion skedde under 20 minuter. En av riktlinjerna tittade enbart på ketamin som behandling vid långvarig smärta, medan den andra inkluderat flera typer av behandlingar, varav en var ketamin, vid kronisk smärta.

Utfallsmått

Baserat på resultaten från den systematiska översikten med metaanalys som inkluderats i CADTHs rapport reducerar intravenös ketamin infusion smärta signifikant jämfört med placebo: signifikansen kvarstod i upp till två veckor efter behandling, men inte vid längre (4-12 veckor) uppföljningstid. Behandlingen var även associerad med biverkningar så som illamående, kräkning, vanföreställning, hallucination och dysfori. Inga mått på livskvalitet redovisas. Den positiva korttidseffekten var oberoende av dos, typ av kronisk smärta och samtidig medicinering.

Den systematiska översikten med en narrativ syntes som CADTH inkluderat visade att intravenös ketamin var effektivare än placebo vid behandling av olika typer av långvarig neuropatisk smärta, dock redovisas inga uppföljningstider för denna översikt i CADTH rapporten. Biverkningar rapporteras inte.

Den RCT som inkluderat patienter med kronisk smärta som upplevde plötslig/akut exacerbation, visade att intravenös ketamin reducerade akut smärta signifikant bättre än placebo hos dessa patienter, och att denna effekt verkade inom 60 minuter med inte kunde ses vid uppföljning efter 24-48 timmar. Incidensen av biverkningar var signifikant högre vid infusion av ketamin än placebo, och rapporterades vara illamående, yrsel, hallucinationer, ångest, dysfori och hjärtklappning.

Rapporten från CADTH redovisar inte utfallet livskvalitet.

Uppföljningstid

Den systematiska översikten med metaanalys som inkluderats i CADTHs rapport visade att intravenös ketamin infusion reducerar smärta signifikant jämfört med placebo: signifikansen kvarstod i upp till två veckor efter behandling, men inte längre (4-12 veckor).

Den systematiska översikten med en narrativ syntes som CADTH inkluderat visade att intravenös ketamin var effektivare än placebo, men inga uppföljningstider redovisades för denna översikt i CADTH rapporten.

Den RCT som inkluderat patienter med kronisk smärta som upplevde plötslig/akut exacerbation, visade att intravenös ketamin reducerade akut smärta signifikant bättre än placebo inom 60 minuter, men denna effekt kvarstod ej vid uppföljning efter 24-48 timmar.

Patientupplevelser

För att ge svar på huruvida ketaminbehandling påverkar livskvaliteten samt vad patienter rapporterar kring upplevelser, uppfattningar (perceptions) och attityder i samband med ketaminbehandling, gjordes sökningen beskriven enligt ovan för sekundära utfallsmått. Sökningarna gjorda identifierade ett stort antal artiklar (190), men efter en relevansgallring kunde inga artiklar som redovisade patienters upplevelser, uppfattningar (perceptions) och attityder identifieras: varken kvalitativa studier eller studier innehållande kvantitativa mått på livskvalitet och/eller patientperspektivet identifierades.

Behandlingstekniska aspekter

Studier som inkluderats i den litteratur som identifierats har använt sig av olika behandlingsprotokoll: doser har varierat, administrering har gjorts kontinuerligt eller intermittent, samt över olika tidsspann. Således pekar både svaret i SBUs upplysningstjänst och den senare rapporten från CADTH på avsaknad av underlag för att bestämma optimala administreringsförhållanden och behandlingsprotokoll.

Ekonomiska aspekter

Inga studier på ekonomiska aspekter av den aktuella frågeställningen identifierades vid medicinska rådets sökning. Inte heller CADTH har i sin rapport identifierat några studier som tittat på de ekonomiska aspekterna. CADTH konstaterar även att det saknas studier på effektiviteten hos ketamin jämfört med andra typer av farmakologiska behandlingar.

Etiska aspekter

Långvarig smärta är inte sällan förknippad med betydande påverkan på livskvalitet och arbetsförmåga och kan vara förknippad med känslomässigt lidande såsom ångest och depression samt en frustration över att inte bli smärtfri. Personer där behandlingar som erbjudits inte gett önskad smärtlindring söker hjälp i nya behandlingar och metoder.

Ketamin har i användandet för behandling av andra symptom, så som t ex depression, varit förknippade med risk för beroendeutveckling. Sedan den 1 juli 2005 är ketamin klassificerat som narkotika i Sverige, bland annat beroende på ett ökat antal signaler om missbruk. De studier och rapporter som inkluderats i innevarande rapport diskuterar inte denna aspekt, vilket gör det svårbedömt: längre studier och studier på risker förknippade med behandlingen skulle krävas.

En kunskapslucka identifieras gällande aspekter som kan vara intressanta ur ett patientperspektiv, så som patientupplevelsen vid ketaminbehandling, uppfattningar och attityder samt livskvalitet. Frågan från Ger-Rehab-Smärt mottagningen i Region Dalarna kom som en följd av en efterfrågan av ketaminbehandling från patienter med långvarig smärta. Den litteratur som identifieras tyder på att upprepade behandlingar krävs, då effekten verkar avta efter veckor till månader. Kvalitativa intervjustudier kan fylla en kunskapslucka avseende bakomliggande faktorer för patienternas efterfrågan på behandling.

Medicinska rådet och Omvårdnadsrådet konstaterar att

- Det finns kunskapsstöd för att intravenös ketaminbehandling har korttidseffekter (upp till två veckor) på smärta hos patienter med långvarig smärta, men att effekten i form av smärtlindring enligt identifierad litteratur inte kvarstod efter 4 till 11 veckor.
- En RCT visar att ketamin kan vara effektivt vid minskning av akut exacerbation hos patienter med långvarig smärta, men att denna effekt var mycket kortvarig.
- Behandling med ketamin är förknippat med ökad risk för biverkningar. Inga av de biverkningar som rapporterats i den litteratur som identifierats har dock varit av allvarlig eller livshotande art. Konstaterats dock att biverkningarna är så specifika att det kan vara svårt att i RCT studier behålla blindningen.
- Studier på långtidseffekter, samt på risker förknippade med upprepade behandlingar eller långtidsbehandling identifierades inte.
- Kvalitativa studier som undersökt patienternas upplevelser, uppfattningar och attityder kring behandling med lågdosinfusion av ketamin identifierades inte. Inte heller identifierades studier som undersökt behandlingens effekt på livskvalitet.

Medicinska rådet och Omvårdnadsrådet bedömer att

- Det finns ett måttligt stöd för att ketamininfusion vid låg dos kan ha en smärtstillande effekt vid behandling av långvarig smärta där andra behandlingar inte haft avsedd effekt.
- Biverkningsprofilen innehåller inte några biverkningar som är livshotande eller påverkar vitalparametrar.
- Ketamininfusion kan ges i en mottagningsmiljö
- Om man beslutar att införa lågdosinfusion av ketamin som behandlingsalternativ i Region Dalarna mot långvariga smärttillstånd, bör man överväga att strukturerat dokumentera och följa upp patientupplevelser, då en tydlig kunskapslucka identifierats i området.

Rapporterad för beslut i Region Dalarnas KSG-B (Kunskapsstyrningsgruppberedningsgrupp) 2021-09-08 av Sverker Svensjö.

Frågeställare: Ger-Rehab-Smärtmottagning i Region Dalarna.

Författare

Ulrika Pellas, Med Dr, Koordinator Systematiska Översikter, Medicinska rådet och Omvårdnadsrådet.

Sverker Svensjö, Med Dr, Överläkare Kirurgkliniken Falun, Medicinska rådet.

Berit Gesar, Med Dr, Leg sjuksköterska, Region Dalarna samt Klinisk lektor i omvårdnad, Högskolan Dalarna, Omvårdnadsrådet.

Medlemmar Medicinska rådet, Region Dalarna

Gunnar Domeij	Ordförande Dalarnas Läkemedelskommitté Överläkare, Kardiologkliniken, Falun lasarett	gunnar.domeij@regiondalarna.se
Annika Eriksson Braman	Distriktsläkare, Vansbro vårdcentral	annika.eriksson-braman@ regiondalarna.se
Kristina Hambraeus	Verksamhetschef Kardiologkliniken, Falun lasarett Överläkare Med Dr	kristina.hambraeus@regiondalarna.se
David Iggman	Distriktsläkare, Svärdsjö vårdcentral, Med Dr	david.iggman@regiondalarna.se
Anders Lindblom	Smittskyddsläkare Med Dr Smittskydd och vårdhygien Dalarna, Falun lasarett	anders.lindblom@regiondalarna.se
Ulrika Pellas	Koordinator för systematiska översikter Central förvaltning Falun Med Dr	ulrika.pellas@regiondalarna.se
Sverker Svensjö	Ordförande Med Dr Överläkare Kirurgkliniken Falun	sverker.svensjo@regiondalarna.se
Björn Äng	Forskningschef Region Dalarna, Senior forskare vid Region Dalarna Docent vid Karolinska Institutet.	bjorn.ang@regiondalarna.se

Medlemmar Omvårdnadsrådet, Region Dalarna

Charlotta Borelius	Distriktssköterska, Magister i omvårdnad	Charlotta.Borelius@regiondalarna.se
Råger Dahlberg	Fil mag Distriktssköterska, Vårdcentral Norslund - Svärdsjö	Rager.Dahlberg@regiondalarna.se
Anna Ehrenberg	Leg sjuksköterska, Professor i omvårdnad Högskolan Dalarna	aeh@du.se
Jenny Ericson	Barnsjuksköterska, leg sjuksköterska, Klinisk lektor Barn- och ungdomskliniken, Högskolan Dalarna	Jenny.Ericson@regiondalarna.se

Berit Gesar	Leg sjuksköterska, Klinisk lektor Ortopedkliniken, Högskolan Dalarna	berit.h.gesar@regiondalarna.se
Jeanette Hjortsberg	Ordförande Leg sjuksköterska, Programchef, Divisionschef Division Psykiatri	jeanette.hjortsberg@regiondalarna.se
Ann-Sofie Källberg	Leg sjuksköterska, Klinisk lektor Akutkliniken Falu lasarett, Högskolan Dalarna	ann-sofie.kallberg@regiondalarna.se
Jessica Lagergren Runnberg	Spec. diabetessjuksköterska, Medicinkliniken, Ludvika lasarett	Jessica.Lagergren@regiondalarna.se
Annika Larsson	Leg sjuksköterska, Magisterexamen vård av äldre, Malung- Sälens kommun	annika.larsson@malung-salen.se
Lena Olai	Universitetslektor Högskolan Dalarna med uppdrag som vårdutvecklare i kommunala Hälsa- och sjukvården i Dalarna	loa@du.se
Ulrika Pellas	Koordinator för systematiska översikter Central förvaltning Falun Med Dr	ulrika.pellas@regiondalarna.se

Söksträngar

Sökningar utförda gällande utfallsmåtten i punkt 1:

Pubmed 2021-01-13

#	Söktermer	Antal träffar
1	((pain[MeSH] OR pain[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract] OR persistent[Title/Abstract])) OR ("chronic pain"[Mesh])	135449
2	(ketamine[Title/Abstract] OR ketamine[All Fields]) OR (ketanest[Title/Abstract] OR ketanest[All Fields]) OR (ketalar[Title/Abstract] OR ketalar[All Fields]) OR (esketamine[Title/Abstract] OR esketamine[All Fields]) OR ("(RS)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone"[All Fields])	20936
3	(animals [mh] NOT humans [mh])	4777208
4	1 AND 2	666
5	4 NOT 3	565
6	4 NOT 3 Filter from 2018/10/18 – 3000/12/12	112

Cochrane Library 2021-01-13

#	Söktermer	Antal träffar
1	Pain AND ketamine Custom Range: 18/10/2018-	2

Sökningar utförda gällande utfallsmåtten i punkt 2:

#	Söktermer PubMed	Antal träffar
1	((pain[MeSH] OR pain[Title/Abstract]) AND (chronic[Title/Abstract] OR persistent[Title/Abstract])) OR ("chronic pain"[Mesh])	136240
2	(ketamine[Title/Abstract] OR ketamine[All Fields]) OR (ketanest[Title/Abstract] OR ketanest[All Fields]) OR (ketalar[Title/Abstract] OR ketalar[All Fields]) OR (esketamine[Title/Abstract] OR esketamine[All Fields]) OR ("(RS)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone"[All Fields])	21030
3	1 AND 2	669
4	experience*[All Fields] OR attitude*[All Fields] OR perception*[All Fields] OR perspective*[All Fields] OR feeling*[All Fields]	2135557
5	"quality of life"[Text Word] OR "health status"[Tiab] OR "health state"[Tiab] OR "activities of daily"[Tiab] OR "quality adjusted life years"[Tiab] OR "qaly"[Tiab] OR "qaly(s)"[Tiab] OR "health survey"[Tiab] OR "health surveys"[Tiab] OR psychometric*[Tiab] OR wellbeing[Tiab] OR "well being"[Tiab] OR "life quality"[Tiab] OR "short form 36"[Tiab] OR sf36[Tiab] OR "sf 36"[Tiab] OR sf12[Tiab] OR "sf 12"[Tiab] OR "short form 12"[Tiab] OR qol[Tiab] OR euroqol[Tiab] OR eq5d[Tiab] OR "eq 5d"[Tiab] OR "patient satisfaction"[text word] OR "patients satisfaction"[Tiab]	665571
6	4 OR 5	2624148
7	3 AND 6	163

#	Söktermer CINAHL	Antal träffar
1	TX (chronic OR persistent) N1 pain	41243
2	TX ketamine OR ketanest OR ketalar OR esketamine OR "(RS)-2-(2-Chlorophenyl)-2-(methylamino)cyclohexanone"	4888
3	1 AND 2	297
4	TX Experience* OR attitude* OR perception* OR perspective* OR feeling*	956016
5	TX "Quality-Adjusted Life Years" OR "Quality of Life" OR wellbeing OR well-being OR "health status" OR qaly OR qalys OR "health survey" OR psychometric* OR "life quality" OR "activities of daily" OR "short form 36" OR sf36 OR "sf 36" OR sf12 OR "sf 12" OR "short form 12" OR qol OR euroqol OR eq5d OR "eq 5d" OR (patient* N1 (satisfaction))	443251
6	4 OR 5	1273842
7	3 AND 6	79

Referenser

Inkluderade referenser

1. Statens Beredning för Medicinsk och Social Utvärdering S. **Ketamin vid behandling av kronisk smärta** In; 2018.
2. Tran K, McCormack S. **CADTH Rapid Response Reports**. In: *Ketamine for Chronic Non-Cancer Pain: A Review of Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness, and Guidelines*. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Copyright © 2020 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.; 2020.

Exkluderade referenser

3. Gupta R, Kaur H, Kaur S, Mahajan L, Kaur T. **To compare the analgesic efficacy of two different doses of epidural ketamine in chronic low back-pain patients: A randomised double-blind study**. *Indian J Anaesth* 2020; 64(9):768-773.
4. McCaffrey N, Flint T, Kaambwa B, Fazekas B, Rowett D, Currow DC, et al. **Economic evaluation of the randomised, double-blind, placebo-controlled study of subcutaneous ketamine in the management of chronic cancer pain**. *Palliat Med* 2019; 33(1):74-81.
5. Brockett-Walker C. **The Use of Ketamine as an Adjunct to Treating Opioid Refractory Cancer-Related Pain in the Emergency Department**. *Adv Emerg Nurs J* 2019; 41(2):101-106.
6. Laoire Á N, Murtagh FEM. **Systematic review of pharmacological therapies for the management of ischaemic pain in patients with non-reconstructable critical limb ischaemia**. *BMJ Support Palliat Care* 2018; 8(4):400-410.
7. IsHak WW, Wen RY, Naghdechi L, Vanle B, Dang J, Knosp M, et al. **Pain and Depression: A Systematic Review**. *Harv Rev Psychiatry* 2018; 26(6):352-363.
8. Orhurhu V, Orhurhu MS, Bhatia A, Cohen SP. **Ketamine Infusions for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**. *Anesth Analg* 2019; 129(1):241-254.
9. Lumanauw DD, Youn S, Horeczko T, Yadav K, Tanen DA. **Subdissociative-dose Ketamine Is Effective for Treating Acute Exacerbations of Chronic Pain**. *Acad Emerg Med* 2019; 26(9):1044-1051.
10. Birklein F, O'Neill D, Schlereth T. **Complex regional pain syndrome: An optimistic perspective**. *Neurology* 2015; 84(1):89-96.
11. Birklein F, Dimova V. **Complex regional pain syndrome-up-to-date**. *Pain Rep* 2017; 2(6):e624.
12. Hanna AF, Abraham B, Hanna A, Smith AJ. **Effects of intravenous ketamine in a patient with post-treatment Lyme disease syndrome**. *Int Med Case Rep J* 2017; 10:305-308.
13. Kronenberg RH. **Ketamine as an analgesic: parenteral, oral, rectal, subcutaneous, transdermal and intranasal administration**. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2002; 16(3):27-35.
14. Retrouvey H, Shahrokhi S. **Pain and the thermally injured patient-a review of current therapies**. *J Burn Care Res* 2015; 36(2):315-323.
15. Senner P. **Nurse Administration of Low-Dose Ketamine for Pain - Is It Safe?** *Alaska Nurse* 2013; 63(1):11-11.
16. Żyluk A, Pastuszka J. **Intravenous ketamine infusions for chronic algodystrophy: a review**. *Pol Orthop Traumatol* 2014; 79:37-40.
17. Widerström-Noga EG, Cruz-Almeida Y, Felix ER, Adcock JP. **Relationship between pain characteristics and pain adaptation type in persons with SCI**. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2009; 46(1):43-56.
18. Pickering G, Pereira B, Morel V, Corrigan A, Giron F, Marcaillou F, et al. **Ketamine and Magnesium for Refractory Neuropathic Pain: A Randomized, Double-blind, Crossover Trial**. *Anesthesiology* 2020; 133(1):154-164.
19. King MT, Agar M, Currow DC, Hardy J, Fazekas B, McCaffrey N. **Assessing quality of life in palliative care settings: head-to-head comparison of four patient-reported**

- outcome measures (EORTC QLQ-C15-PAL, FACT-Pal, FACT-Pal-14, FACT-G7).** *Support Care Cancer* 2020; 28(1):141-153.
20. Cohen SP, Bhatia A, Buvanendran A, Schwenk ES, Wasan AD, Hurley RW, et al. **Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Chronic Pain From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists.** *Reg Anesth Pain Med* 2018; 43(5):521-546.
21. Correll GE, Maleki J, Gracely EJ, Muir JJ, Harbut RE. **Subanesthetic ketamine infusion therapy: a retrospective analysis of a novel therapeutic approach to complex regional pain syndrome.** *Pain Med* 2004; 5(3):263-275.
22. Kapural L, Kapural M, Bensitel T, Sessler DI. **Opioid-sparing effect of intravenous outpatient ketamine infusions appears short-lived in chronic-pain patients with high opioid requirements.** *Pain Physician* 2010; 13(4):389-394.
23. Li Y, Jackson KA, Slon B, Hardy JR, Franco M, William L, et al. **CYP2B6*6 allele and age substantially reduce steady-state ketamine clearance in chronic pain patients: impact on adverse effects.** *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80(2):276-284.
24. Maher DP, Zhang Y, Ahmed S, Doshi T, Malarick C, Stabach K, et al. **Chronic Opioid Therapy Modifies QST Changes After Ketamine Infusion in Chronic Pain Patients.** *J Pain* 2017; 18(12):1468-1475.
25. Motov S, Drapkin J, Likourezos A, Doros J, Monfort R, Marshall J. **Sub-dissociative dose ketamine administration for managing pain in the emergency department.** *World J Emerg Med* 2018; 9(4):249-255.
26. Persson J, Hasselström J, Wiklund B, Heller A, Svensson JO, Gustafsson LL. **The analgesic effect of racemic ketamine in patients with chronic ischemic pain due to lower extremity arteriosclerosis obliterans.** *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42(7):750-758.
27. Persson M, Sörensen J, Gerdle B. **Whiplash Associated Disorders (WAD): Responses to pharmacological challenges and psychometric tests.** *Scand J Pain* 2012; 3(3):151-163.
28. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, et al. **Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1.** *Pain* 2009; 145(3):304-311.