

Handreiking Ketamineverslaving

Programmaraad verslaving en JVZ PG, werkgroep Ketamine: Vincent Grundeken, Mary Janssen van Raay, Leontien Los, Hein Sigling en Manouk Themmen

Versie: 25 april 2023

1. InleidingWat is ketamine?

Ketamine werd voor het eerst gemaakt in 1962 als een alternatief voor het verdovingsmiddel fencyclidine (PCP). Ketamine had minder bijwerkingen dan PCP en, in tegenstelling tot andere narcosemiddelen, onderdrukte het de ademhaling niet.

Ketamine wordt nog steeds gebruikt als narcosemiddel in de (dier)geneeskunde en ook als middel tegen pijn. Vanwege de geneeskundige toepassingen valt ketamine onder de Geneesmiddelenwet: zonder vergunning of doktersrecept is het produceren, verhandelen of in bezit hebben van ketamine strafbaar. Sinds 2000 wordt de effectiviteit van ketamine in de behandeling van therapieresistente depressie onderzocht. De resultaten zijn overwegend positief, maar de effecten op lange termijn zijn nog niet heel duidelijk.

Er bestaan twee vormen van ketamine, namelijk S(+)-ketamine en R(-)-ketamine, die afzonderlijk of in een mengsel kunnen voorkomen. Deze twee vormen lijken op elkaar maar verschillen op een bepaald punt van het molecuul in structuur, waardoor de eigenschappen van de ene vorm net iets anders zijn dan van de andere. Het verdovende effect van S(+)-ketamine is drie tot vier keer sterker dan dat van R(-)-ketamine. Bij R-ketamine staan de hallucinogene effecten meer op de voorgrond.

In Nederland is voor geneeskundig gebruik alleen de variant met S-ketamine geregistreerd. Op de illegale markt komt waarschijnlijk meestal een mengsel van R- en S-ketamine voor, maar hier zijn geen gegevens van.

Wat doet ketamine?

Ketamine wordt buiten de medische wereld als drug gebruikt voor de dromerige roes en het (dissociatieve) tripeffect. Dissociatie betekent letterlijk 'ontkoppeling'. Gebruikers hebben het gevoel dat hun gedachten, gevoelens en lichaam tijdelijk niet meer van henzelf zijn.

Ketamine kan worden gesnoven, geslikt of geïnjecteerd (in een ader of in een spier). Ketamine in Nederland komt vrijwel uitsluitend voor in poeder-/ kristalvorm. Onderuitgaanders is snuiven de meest voorkomende manier van gebruik. Wanneer ketamine wordt gesnoven treden de effecten op na 5 tot 15 minuten en houden ongeveer een uur aan. De dosis die ketaminegebruikers nemen varieert enorm: van 15 tot 150 mg ketamine. Lichte doseringen (15-30 mg) hebben een opwekkend effect, hogere doseringen geven meer tripeffecten en een grotere kans op een K-hole (zie onder).

De werking van ketamine in de hersenen is zeer complex; honderden studies zijn uitgevoerd om de precieze werking te begrijpen en het onderzoek gaat nog steeds door. Ketamine beïnvloedt niet één gebied in de hersenen, maar meerdere. De meest besproken

mechanismen worden hier versimpeld beschreven. Zie voor een uitgebreide beschrijving bijvoorbeeld Mathew et al.(2016) of Kohtala (2021).De voornaamste werking van ketamine komt voort uit het binden aan de N-methyl-D-aspartaat (NMDA)-receptor in de hersenen en het ruggenmerg. Door het binden aan de NMDA-receptor verstoort ketamine de signalen van glutamaat. Hierdoor ontstaan meerdere reacties in de hersenen. Dit mechanisme is voor het grootste deel verantwoordelijk voor de verdovende en pijnstillende, maar ook de dissociatieve effecten van ketamine.

Ketamine heeft een stimulerend effect op het sympathische zenuwstelsel, het deel van het zenuwstelsel dat het lichaam voorbereidt op actie. Het verhoogt de bloeddruk en hartslag en verwijdt de luchtwegen. Ketamine heeft ook een pijnstillend effect omdat het de aanmaak remt van de neurotransmitter stikstofmonoxide. Stikstofmonoxide is onder andere verantwoordelijk voor het doorgeven van pijnsignalen in het centrale en perifere zenuwstelsel. (van Miltenburg, van Goor, van Laar, & Croes, 2022).

Misbruik

Afhankelijkheid, tolerantie en onthoudingsverschijnselen zijn gemeld bij langdurig gebruik van ketamine. Er is een groter risico op misbruik of oneigenlijk gebruik bij een voorgeschiedenis van middelenmisbruik of -afhankelijkheid. Bij therapeutische toepassing moet vóór de start van de behandeling met S-ketamine het risico op misbruik worden beoordeeld. Ook tijdens de behandeling moet aandacht zijn voor signalen van oneigenlijk gebruik. *Bron: Farmacotherapeutisch Kompas*

Wetgeving

Ketamine valt onder de Opiumwet. Alleen medicinaal gebruik is toegestaan. Bezit, bereiding, productie, verkoop en export buiten een medisch kader zijn verboden.

2. Effecten bij intoxicatie en overmatig gebruik van ketamine

2.1 Effecten bij intoxicatie

Bij lage doseringen tot 5 mg/kg geeft ketamine een licht verhoogde polsfrequentie en bloeddruk. Bij een dosis boven de 5 mg/kg veroorzaakt het sedatie, amnesie, ataxie, iets pupildilatatie en een roes waarbij de gebruiker hallucinaties kan ervaren of een K-hole (zie onder). Bij een zeer hoge dosering in combinatie met sedativa kan ademdepressie optreden.

2.1.2 Behandeling Intoxicatie

Bij paniek en agitatie kan lorazepam 1 mg oraal/iv/im gegeven worden. Antagoneren of versnellen van eliminatie is niet mogelijk(Dijkstra et al. 2017).

2.2 Effecten bij overmatig gebruik

K-hole: Een K-hole is een toestand waarin de gebruiker een zeer sterke scheiding tussen lichaam en geest ervaart, gepaard gaande met een onvermogen te bewegen of te praten. Er is vaak het gevoel door een tunnel op weg te zijn naar het licht, als bij een bijna-dood

ervaring, wat soms zeer beangstigend is, maar soms ook juist een gewenst effect (www.drugsinfo.nl).

K-cramps: onderbuikspijn door schade aan de blaas, bloed in de urine en plassen in kleine porties. Die pijn verdwijnt door opnieuw gebruik van ketamine, wat het gebruik in stand houdt.

3. Onthouding

Stoppen met ketaminemisbruik veroorzaakt geen specifiek lichamelijk onthoudingssyndroom zoals bij GABA-erge middelen. Meer psychische onthoudingsklachten als craving, angst, slapeloosheid en nachtmerries kunnen wel zeer heftig zijn. Gebruikers ervaren soms ook verergering van pijnklachten aan de blaas na het stoppen met ketamine (Dijkstra et al., 2017).

3.1. Behandeling van onthouding

Behandeling van de onthoudingsklachten is symptomatisch: kortdurend benzodiazepines voor de angstklachten, spasmolytica voor de blaas. Overleg dan wel verwijzing naar een uroloog bij aanhoudende klachten.

3.2. Craving

De ervaren craving ontstaat grotendeels door terugkeer van onderdrukte klachten: angsten en trauma's met nachtmerries als gevolg, en pijn rondom de blaas.

3.2.1 Behandeling van craving

Symptomatisch en gedragsmatig: door de focus op gebruik is de gebruiker onttend geraakt naar andere mogelijkheden te zoeken tot verlichting van de klachten. Hulp bij emotieregulatie en copingvaardigheden blijkt noodzakelijk. (Chen et al., 2020; Roxas et al. 2021)

4. Diagnostiek en behandeling ketamine gebruik

4.1 Ambulant

Patiënten zullen veelal ambulant aangemeld worden. Bij een ambulante behandeling zal de intake in de verslavingszorg plaatsvinden zoals dit bij andere middelen te doen gebruikelijk is. Gestart wordt met een assessment van het ketaminegebruik en andere middelen en er wordt een overzicht van bijkomende problemen gemaakt. Daarnaast is er bij ketamine extra aandacht voor de somatische gevolgen noodzakelijk. Zie somatische complicaties bij ketaminegebruik.

Tegelijkertijd zal meteen ingezet worden op motiveren tot behandeling en het verkrijgen van een behandelrelatie.

4.2 Klinisch

De indicatie voor klinische ontgiftiging ligt vooral op psychisch/psychiatrisch gebied. Ketaminemisbruik veroorzaakt bij acute onthouding geen ernstig onthoudingsbeeld zoals opiaten of GABA-erge middelen dit doen. Wel kunnen er stemmingswisselingen, angst en of sombere gevoelens optreden bij de patiënt, die erger zijn bij al bestaande aandoeningen als depressie of PTSS. Voorafgaand aan de ontgiftiging moet hierop gescreend worden en indien depressie of PTSS aanwezig zijn heeft klinische detox de nadrukkelijke voorkeur.

4.3 Behandeling

Bij intake wordt meteen gestart met motiveren en het in kaart brengen van de problemen zoals hierboven genoemd. De behandeling van ketamineverslaving wordt ingezet zoals dat bij andere verslavingen geldt. Echter gezien de somatische complicaties en de heftigheid die gezien kan worden door de comorbide problemen wordt ook bekeken of een klinische detox in het ambulante traject een voorkeur verdient (Chen et al., 2020; Roxas et al., 2021).

5. Somatische complicaties en behandeling bij ketaminegebruik:

Chronisch ketaminegebruik kan leiden tot verschillende psychiatrische en somatische complicaties. De somatische complicaties kunnen zowel hepatobiliair als urogenitaal van aard zijn. De pathogenese hierachter is nog niet bekend. De schade die optreedt lijkt dosisafhankelijk en treedt sneller op bij intensiever gebruik.

5.1 Hepatobiliaire complicaties

Verschiedende studies melden het optreden van scleroserende cholangitis en leverschade (in sommige gevallen leidend tot cirrose en leverfalen) bij chronische toediening van ketamine. Dit geldt voor klinische settings waarbij patiënten continue intraveneuze toediening van ketamine ontvingen. Chronisch misbruik zal minder snel leiden tot dergelijke schade, maar stijging van leverenzymen (specifiek gGT, ASAT, ALAT) kan indicatief zijn voor beginnende leverschade door ketaminemisbruik.

5.2 Urogenitale complicaties

Urologische complicaties die worden gemeld zijn o.a. blaasdysfunctie (urge-incontinentie, nycturie), hematurie, pijnlijke blaaskrampen en in zeldzame gevallen hydronefrose en nierfalen. Het is nog onduidelijk of de ontstane weefselschade permanent of (gedeeltelijk) reversibel is. Daarnaast kan erectiele dysfunctie optreden, waarbij intensief gebruik leidt tot toegenomen incidentie van de klachten.

5.2.1 Diagnostiek

Aanvullend bloedonderzoek gericht op lever- en nierfunctie wordt aangeraden. Kwantitatief urineonderzoek lijkt geen meerwaarde te hebben; microcytair bloedverlies is naar verwachting vaak aantoonbaar, maar heeft geen invloed op het gevoerde beleid. Differentiaal diagnostisch kan bij dysurie worden gedacht aan een blaasontsteking, hierbij is het zinnig om dit middels dipstick en/of urinekweek uit te sluiten. Macrocytair bloedverlies in de urine verdient altijd een verwijzing naar de urologie.

5.2.2 *Behandelopties urologische complicaties*

Staken van ketaminegebruik dient te allen tijde te worden nagestreefd. Bij pijnklachten dient te worden gehandeld volgens de pijnladder, waarbij wordt geadviseerd om niet verder op te bouwen dan tot en met stap 2 (NSAID, eventueel adjuvant paracetamol).

Bij urge-incontinentie kan worden gestart met een spasmolyticum, zoals bijvoorbeeld mirabegron (Betmiga) 50mg 1dd1. Hierbij dienen lever- en nierinsufficiëntie te worden uitgesloten. Als hier sprake van blijkt, dosering omlaag bijstellen conform FK.

Indien onvoldoende effect: overleg urologie, toevoegen tweede spasmolyticum, zoals bijvoorbeeld solifenacine (Vesicare) 5-10mg 1dd1. Ook hierbij dienen lever- en nierinsufficiëntie te worden uitgesloten. Als hier sprake van blijkt dan dosering omlaag bijstellen conform FK.

Indien dan nog onvoldoende effect: overleg urologie, verwijzing urologie, eventueel in overleg met uroloog toevoegen derde spasmolyticum, zoals bijvoorbeeld oxybutynine 1-3x zn 5mg.

Wees bij starten spasmolytica bewust van het sympathische bijwerkingenprofiel (bv. droge mond, hartkloppingen, tachycardie, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid). Houd aandacht voor de urineproductie, hogere doseringen spasmolytica kunnen leiden tot moeizame mictie en urineretentie.

5.2.3 *Doorverwijzing urologie*

Bij aanhoudende pijnklachten of urge-incontinentie na toepassen van de bovenstaande behandelopties, of indien er sprake is van macrocytair bloedverlies, wordt overleg met en doorverwijzing naar de uroloog aangeraden. Aldaar zal een cystoscopie de ernst van de schade moeten uitwijzen en kan, indien geïndiceerd, symptomatisch worden behandeld met intravesiculaire botoxinjecties. Bij erectiele dysfunctie kan eveneens besloten worden om door te verwijzen naar de uroloog.

(Mallet et al., 2021; Middela & Pearce, 2011; Ou et al., 2020; Shahani et al. 2007; Yang et al., 2018).

6. **Ketamine en psychiatrische stoornissen**

Ketamine is in wetenschappelijk onderzoek gebruikt voor de behandeling van verschillende psychiatrische stoornissen: (therapieresistente) depressie, depressie met psychotische kenmerken, bipolaire stoornissen, middelenmisbruik (m.n. alcoholverslaving), PTSS en angststoornissen (Le et al. 2022).

Ketamine veróorzaakt echter ook psychiatrische symptomatologie: de dissociatie die het gevolg is van intoxicatie is waarschijnlijk de belangrijkste aanleiding voor veelvuldig gebruik, leidend tot de verslaving eraan. Ernstige dissociatie bij hoge doses kan leiden tot een K-hole (zie boven). Daarnaast kunnen bij hogere doses hallucinaties optreden die ook na staken van gebruik aanwezig kunnen blijven. Ook agitatie en delirante beelden komen voor bij intoxicatie (Vari et al., 2022). Deze problemen lijken na het gebruik weer te verdwijnen en bij therapeutisch gebruik niet of nauwelijks op te treden (Van Amsterdam & Van Den Brink, 2022). Bij ontwenning na langer durend continu gebruik kunnen angst, depressie en craving

optreden (Vines et al., 2022). Daarnaast blijkt gebruik van ketamine als zodanig geassocieerd te zijn met het optreden van depressie, althans bij jeugdigen. Bij Amerikaans bevolkingsonderzoek bleek ketamine van alle middelen het grootste risico op het optreden van depressieve symptomen te geven: bij gebruik van 10 of meer keer in het voorafgaande jaar was er een 70% grotere kans op een depressie. Ter vergelijking: daarna was het risico het grootst bij cannabisgebruik: 40% extra bij 10 of meer keer gebruik in het voorafgaande jaar (Palamar et al., 2022). Problemen met het (werk)geheugen en executieve functies komen bij ketaminegebruikers ook vaker voor (Ke et al. 2018, Zhang et al. 2020), hoewel die problemen na staken van gebruik weer verdwijnen (Tang et al. 2013), zie ook review van Amsterdam en van den Brink (Van Amsterdam & Van Den Brink, 2022).

In onderzoek in Hong Kong (Liang et al. 2015) bleek bij 65% van de patiënten die zich hadden aangemeld voor hun ketamineproblematiek sprake van psychiatrische comorbiditeit. Het ging om psychotische problematiek (32%) en depressies (30%).

7. Wet Verplichtte GGZ

Gezien de kans op blijvende somatische schade en het gebruik van ketamine op jonge leeftijd, moet bij stagnerende behandeling overwogen worden of er overgegaan wordt op een gedwongen kader. Er moet dan sprake zijn van ernstig nadeel wat veroorzaakt wordt door de ketamineverslaving en/of bijkomende psychopathologie en wat alleen door dwangtoepassing kan worden afgewend. Hierbij is betrekken van het systeem noodzakelijk. Omdat bij de wet Verplichtte GGZ niet direct een opname hoeft te volgen, kan een verplicht zorgkader helpen als stok achter de deur bij een ambulante behandeling om een verplicht klinisch traject te voorkomen.

Bij een behandeling die ambulant maar niet van de grond komt, moet tenminste één keer een klinisch traject onder dwang overwogen worden. De gedachte hierbij is dat een patiënt dan de kans krijgt om nuchter, vrij van de dwang om het middel steeds te gebruiken, een afweging te maken ten opzichte van zijn/haar ketaminegebruik en dan ook over de somatische consequenties na te denken.

Bij herhaling van dwangtrajecten is de vraag naar de doelmatigheid van toenemend belang.

Referenties

- Chen, Lian-Yu, Chen, Chih-Ken, Chen, Chun-Hsin, Chang, Hu-Ming, Huang, Ming-Chyi, & Xu, Ke. (2020). Association of craving and depressive symptoms in ketamine-dependent patients undergoing withdrawal treatment. *The American Journal on Addictions, 29*(1), 43-50.
- Dijkstra, BAG, van Oort, MMHJ, Schellekens, AFA, de Haan, HA, & de Jong, CAJ. (2017). Richtlijn detoxificatie van psychoactieve middelen: Verantwoord ambulant of intramuraal detoxificeren.
- Ke, Xiaoyin, Ding, Yi, Xu, KE, He, Hongbo, Wang, Daping, Deng, Xuefeng, . . . Liu, Yuping. (2018). The profile of cognitive impairments in chronic ketamine users. *Psychiatry research, 266*, 124-131.
- Kohtala, Samuel. (2021). Ketamine—50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms. *Pharmacological Reports, 73*(2), 323-345.

- Liang, Hua Jun, Tang, Ka Lam, Chan, Fu, Ungvari, Gabor Sandor, & Tang, Wai Kwong. (2015). Ketamine users have high rates of psychosis and/or depression. *Journal of addictions nursing*, 26(1), 8-13.
- Mallet, Vincent, Bock, Kilian, Mandengue, Paul Doumbe, Dufour, Nicolas, Voigtlaender, Torsten, Ricard, Jean-Damien, . . . Moga, Lucile. (2021). Intravenous ketamine and progressive cholangiopathy in COVID-19 patients. *Journal of Hepatology*, 74(5), 1243-1244.
- Mathew, Carlos A Zarate Sanjay J, Mathew, Sanjay J, & Zarate Jr, Carlos A. (2016). *Ketamine for treatment-resistant depression*: Springer.
- Middela, Seshikanth, & Pearce, Ian. (2011). Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *International journal of clinical practice*, 65(1), 27-30.
- Ou, Shih-Hsiang, Wu, Ling-Ying, Chen, Hsin-Yu, Huang, Chien-Wei, Hsu, Chih-Yang, Chen, Chien-Liang, . . . Lee, Po-Tsang. (2020). Risk of renal function decline in patients with ketamine-associated uropathy. *International journal of environmental research and public health*, 17(19), 7260.
- Palamar, Joseph J, Fitzgerald, Nicole D, Grundy, David J, Black, Joshua C, Jewell, Jennifer S, & Cottler, Linda B. (2022). Characteristics of poisonings involving ketamine in the United States, 2019–2021. *Journal of psychopharmacology*, 02698811221140006.
- Roxas, Nichole, Ahuja, Charushi, Isom, Jessica, Wilkinson, Samuel T, & Capurso, Noah. (2021). A potential case of acute ketamine withdrawal: clinical implications for the treatment of refractory depression. *American Journal of Psychiatry*, 178(7), 588-591.
- Shahani, Rohan, Streutker, Cathy, Dickson, Brendan, & Stewart, Robert J. (2007). Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology*, 69(5), 810-812.
- Tang, WK, Liang, HJ, Lau, CG, Tang, A, & Ungvari, Gabor S. (2013). Relationship between cognitive impairment and depressive symptoms in current ketamine users. *Journal of studies on alcohol and drugs*, 74(3), 460-468.
- Van Amsterdam, Jan, & Van Den Brink, Wim. (2022). Harm related to recreational ketamine use and its relevance for the clinical use of ketamine. A systematic review and comparison study. *Expert Opinion on Drug Safety*, 21(1), 83-94.
- van Miltenburg, C., van Goor, M., van Laar, M., & Croes, E. (2022). *Factsheet Ketamine (AF1708)*. Retrieved from Utrecht:
- Vari, Maria R, Ricci, Giovanna, Cavallo, Marco, Pichini, Simona, Sirignano, Ascanio, & Graziano, Silvia. (2022). Ketamine: from prescription anaesthetic to a new psychoactive substance. *Current Pharmaceutical Design*, 28(15), 1213-1220.
- Vines, Leah, Sotelo, Diana, Johnson, Allison, Dennis, Evan, Manza, Peter, Volkow, Nora D, & Wang, Gene-Jack. (2022). Ketamine use disorder: Preclinical, clinical, and neuroimaging evidence to support proposed mechanisms of actions. *Intelligent Medicine*, 2(02), 61-68.
- Yang, Stephen She-Dei, Jang, Mei-Yu, Lee, Kau-Han, Hsu, Wen-Tsang, Chen, Yi-Chu, Chen, Wan-San, & Chang, Shang-Jen. (2018). Sexual and bladder dysfunction in male ketamine abusers: A large-scale questionnaire study. *PLoS One*, 13(11), e0207927.
- Zhang, Chenxi, Xu, Yan, Zhang, Bin, Hao, Wei, & Tang, Wai Kwong. (2020). Cognitive impairment in chronic ketamine abusers. *Psychiatry research*, 291, 113206.