

Blæresmerter og vandladningsforstyrrelser som følge af ketaminmisbrug

Susanne Reinhardt¹ & Mikkel Fode²

STATUSARTIKEL

1) Urologisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Urologisk Afdeling, Herlev Hospital

Ugeskr læger
2014;176:V11120682

I et nyligt publiceret dansk studie har man påvist, at ketamin er blevet et udbredt misbrugsstof i det danske diskoteksmiljø [1]. Stoffet indtages for at opnå en rus og kan have en række velkendte akutte bivirkninger bl.a. kramper, opkastninger og forbigående paralyse [2]. Samtidig har stoffet en lang række urologiske bivirkninger, der kan have meget alvorlige langsigtede konsekvenser. Da ketamin er et relativt nyt misbrugsstof i Danmark, er disse bivirkninger ukendte for hovedparten af de danske læger. Efter at have observeret flere patienter med ketaminrelaterede symptomer på urologiske afdelinger i København mener vi, at det er vigtigt at skabe opmærksomhed om problemstillingen, således at denne patientgruppe ikke overses – hverken i primær- eller sekundærsektoren. I denne artikel opsummeres ketamins virkningsprofil, udbredelse samt de urologiske skader ved misbrug, og mulige behandlinger af disse skader gennemgås.

KETAMINS VIRKNINGER

Ketamin er et såkaldt dissociativt anæstetikum, som blev syntetiseret første gang i 1962. Stoffet blokerer N-methyl-D-aspartat-receptorerne i hjernen, hvilket medfører en følelse af adskillelse fra omgivelserne, uden at man kan mærke smerte [3, 4]. Samtidig har ketamin en relativ kort halveringstid på 2-3 timer [3]. Disse egenskaber har gjort det til et fremragende præhospitalt anæstetikum, idet man kan udføre operative indgreb uden behov for ventilering, da patienten er ude af stand til at mærke smerte og fortsat kan trække vejret selv. Af samme årsager benyttes ketamin hyppigt som anæstetikum til store dyr, såsom heste, således at der kan udføres operative indgreb i stalden. På grund af den smerteblokerende effekt anvendes ketamin også i stigende omfang i behandlingen af blandt andet svære cancersmerter [5].

At brugen af ketamin kan fremkalde en følelse af adskillelse fra omgivelserne, medfører desværre et væsentligt misbrugspotentiale. I den sammenhæng opleves stoffet at give såkaldte ud af kroppen-fornemmelser, hallucinationer, følelse af vægtløshed og en slags nærdødsoplevelse [6]. Samtidig er ketamin forholdtvis billigt, og stoffet er angiveligt let tilgængeligt i f.eks. diskoteksmiljøer, hvor det går under flere

navne, såsom special-K, super-K eller bare K. Det sælges i pulverform, som tabletter eller i flydende form, og det kan indtages via inhalation, injektion, rygning eller blot ved at spise eller drikke det [7]. De psykedeliske effekter indtræder i løbet af ca. ti minutter og aftager i løbet af ca. en time. Pga. denne relativt korte psykedeliske effekt indtages der ofte flere doser på en aften [8].

UDBREDELSE

Ketamin har længe været forbudt i store dele af verden, men blev først forbudt i Danmark i 2008. Alligevel indikerer undersøgelser et stigende omfang af misbruget – både i udlandet og i Danmark. Således er der registreret en klar stigning i antallet af ketaminmisbrugere i bl.a. England, Australien og New Zealand [9-11] i løbet af de seneste ca. ti år. Samtidig er der set en stigning i antallet af rapporter om misbrug og i mængden af beslaglagt ketamin i hele Europa [12].

Med hensyn til egentlige prævalenser anslås det, at ca. 1% af de danske unge mellem 17 år og 19 år på et tidspunkt har indtaget ketamin [1]. Hvis man specifikt undersøger unge i diskoteksmiljøer, er forekomsten af ketaminmisbrug endnu højere. I den tidligere omtalte danske undersøgelse blev 1.632 natklubgæster spurgt om deres erfaringer med stoffer, og her angav 10% at have prøvet ketamin [1]. Selv om dette tal kan synes at være meget højt, er der grund til at frygte yderligere stigninger i misbruget, idet tallene fra flere andre lande er langt højere. Således havde 1,7% af alle 16-24-årige i England ifølge en undersøgelse fra 2009/2010 indtaget ketamin i løbet af det seneste år [9], mens hele 70% af australske weekendmisbrugere angiveligt har benyttet stoffet [13].

I den internationale litteratur ses der stor variation i, hvor store doser den enkelte indtager, og i hvor hyppigt stoffet indtages. Det spænder fra weekendmisbrugere til dagligt misbrug. Der er rapporteret om misbrug på op til 20 g/dag hos en enkelt patient [6]. Erfaringer fra danske hospitaler viser, at misbruget også her i landet kan nå et ganske betydeligt omfang [14].

Misbrugerne anser angiveligt ketamin for at være et relativt harmløst stof, og i en kvalitativ analyse i det danske studie er der kun beskrevet en meget be-

grænset udbredelse af dagligt misbrug og afhængighed [1]. Dette nuanceres i en kinesisk undersøgelse, hvor man har fundet, at 76% oplevede fysisk afhængighed af ketamin i løbet af 12-13 måneders misbrug, mens over 50% oplevede abstinenser i form af aggressivitet, irritabilitet, træthed eller depressive symptomer efter ophør af misbruget [15].

SYMPTOMER OG FUND VED LÆNGERE TIDS (MIS)BRUG

Ketamin metaboliseres i leveren til den aktive metabolit norketamin, og metabolitterne udskilles renalt i op til 14 dage efter indtag af stoffet [16, 17]. I løbet af de seneste år er man blevet klar over, at dette kan medføre skade på urinvejene.

Således indikerer resultaterne af et engelsk studie, at ca. 20% af ketaminmisbrugerne har alvorlige symptomer fra urinvejene [18]. Der rapporteres om hele spektrummet af nedre urinvejs-symptomer samt smertefulde blærekrampe, dysuri og mikroskopisk og makroskopisk hæmaturi [6-8, 19-21].

Det er ikke velbeskrevet, hvornår symptomerne debuterer, men det kan angiveligt variere fra få dage til flere år efter påbegyndelse af ketaminmisbruget, og risikoen for problemer er afhængig af dosis [8, 18, 19]. Kendte ikkeurologiske gener inkluderer kraftige mavesmerter, leversvigt og nedsat kognitiv funktion [22, 23].

Hos patienter med ketaminrelaterede urinvejs-symptomer finder man som regel en negativ urindyrkning. Urodynamiske undersøgelser har vist detrusor-overaktivitet og kraftigt nedsat blærekapacitet, mens cystoskopi kan vise forandringer, der er forenelige med ulcerativ cystitis med svær inflammation [6-8, 19, 20]. Blærebiopsier fra ketaminmisbrugere har vist denuderet epitel med inflammation. Hos de hårdst ramte ses petekkier, ødem, dilaterede blodkar, inflammatoriske celler og i yderste konsekvens fibrose [19, 21]. Det histologiske billede kan ligne både *bladder pain syndrome* og *carcinoma in situ* [19, 24].

I den største publicerede undersøgelse med patienter med ketaminpåvirkede urinveje (n = 59) påviste *Chu et al* nedsat nyrefunktion hos otte patienter, hvoraf tre måtte aflastes med nefrostomikatter [19]. Hos disse tre patienter fandt man komplet obstruktion ved den ureteropelvine overgang på grund af fibrose svarende til uretere. I hele gruppen afslørede billeddannende undersøgelser hydronefrose hos 51% og papilnekrose hos 7%. I den sammenhæng påpegede forfatterne, at ketaminmisbrugere teoretisk kan debuterer med anuri og nyresvigt som primært symptom, idet afstødte papiller kan tilstoppe uretere.

Vedrørende patienter i smertebehandling med ketamin, har *Gregoire et al* beskrevet en sygehistorie,

hvor der hos en 16-årig pige blev benyttet ketamin som led i behandling af svære kroniske smerter [21]. Hun blev titreret op til 8 mg/kg, og efter ni dage på denne dosis fik hun dysuri, pollakisuri og *urge*-inkontinens. Symptomerne aftog i intensiteten, da dosis blev sænket til 6 mg/kg og ophørte ved en dosis på 2 mg/kg. Den patofysiologiske mekanisme, som ligger til grund for ødelæggelsen af urinvejene ved indtagelse af ketamin, er ukendt. *Chu et al* mener, at der muligvis sker en direkte toksisk påvirkning af urinvejene fra ketaminen eller dens metabolitter, samt at der opstår mikrovaskulære ændringer i blæren og nyrerne, hvilket kompromitterer mikrocirkulationen med celleskade til følge. De mener dog også, at det ikke kan udelukkes, at der opstår en ketamininduceret autoimmunitet [19].

BEHANDLING

Udredningen af patienterne bør først og fremmest fokuseres på at udelukke anden patologi og skal derfor inkludere urindyrkning, cystoskopi og computertomografi-urografi. Hvis man ikke ved disse undersøgelser finder en forklaring på patientens symptomer, er det vigtigt, at man specielt hos yngre patienter overvejer muligheden for, at der kan forekomme et ketaminmisbrug. Undersøgelserne kan eventuelt suppleres med en urodynamisk undersøgelse. De primære gener er reversible, men når der er sket en fibrosering af ureter og/eller blæren, er skaderne formentlig irreversible. Derfor er det vigtigt, at misbruget ophører, før disse skader sker. I den forbindelse har man konstateret en signifikant bedring af symptomerne ved simpelt ophør med ketaminmisbruget [6, 8, 19, 21]. Ophør kan dog være vanskeligt, idet mange patienter paradoksal nok fortsætter deres ketaminmisbrug for at dulme de ketamininducerede smerter. I forskellige centre har man forsøgt at behandle med en lang række kombinationer af antibiotika, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer, glukokortikosteroider og antikolin-

Ketamin sælges bl.a. som tabletter og i pulverform.



**FAKTABOKS***Symptomer som følge af ketaminmisbrug*Bydende vandladningstrang (*urge*)

Hyppig vandladning

Urge-inkontinens

Smerte ved vandladning

Blærekrampe

Mavesmerter

Fund ved ketaminmisbrug

Hæmaturi

Påvirket nyrefunktion

Detrusoroveraktivitet

Hydronefrose

Abnorm cystoskopi

Blærebiopsier ved ketaminmisbrug

Ulcerationer

Svær inflammation

Blærevægsfibrose

gika [6-8, 19, 21]. Dette har desværre i alle tilfælde vist sig at være uden effekt. Hos nogle patienter har man forsøgsvist foretaget skyllebehandling af blæren med f.eks. hyaluronsyre og heparin, men effekten har været usikker [8, 21]. Behandling med blæreaugmentation pga. fibrose er desuden beskrevet, men uden succes [8, 19]. Hos patienter, der ikke kan eller vil opføre sig med deres misbrug, er cystektomi benyttet som en sidste udvej [6, 8, 19].

KONKLUSION

Det er veldokumenteret, at der findes et ketaminmisbrug i Danmark. Baseret på den internationale litteratur er det sandsynligt, at omfanget af dette misbrug vil stige.

Samtidig er der set danske eksempler på urologiske symptomer, der er forårsaget af ketamin. Når unge patienter henvender sig med irritative nedre urinvejs-symptomer, der ikke kan forklares som en infektion, er det derfor vigtigt, at man spørger til misbrug af stoffer i almindelighed og ketamin i særdeleshed. Det samme gælder ved hæmaturi hos unge patienter.

Dette simple anamnesticke tiltag vil i nogle tilfælde kunne give forklaringen. Den eneste effektive behandling er ophør med ketaminindtaget, før der indtræder irreversible skader på urinvejene. I den sammenhæng bør man være opmærksom på, at patienterne kan have et behov for midlertidig smertelindring for ikke at falde tilbage i deres misbrug. Endelig bør man, når man anvender ketamin i forbindelse med smertebehandling, være opmærksom på, at der muligvis kan opstå skader på urinvejene.

KORRESPONDANCE: Susanne Reinhardt, Urologisk Afdeling D, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: dr.r@webspeed.dk

ANTAGET: 28. januar 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 3. juni 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.d

LITTERATUR

- Ravn S, Demant J. Prevalence and perceptions of ketamine use among Danish clubbers: a mixed-method study. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs* 2012; 29:397-412.
- Dillon P, Copeland J, Jansen K. Patterns of use and harms associated with non-medical ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2003;69:23-8.
- Kohrs R, Durieux ME. Ketamine: teaching an old drug new tricks. *Anesth Analg* 1998;87:1186-93.
- <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/223034> (5. nov 2012).
- Prommer EE. Ketamine for pain: an update of uses in palliative care. *J Palliat Med* 2012;15:474-83.
- Wood D, Cottrell A, Baker SC et al. Recreational ketamine: from pleasure to pain. *BJU Int* 2011;107:1881-4.
- Middela S, Pearce I. Ketamine-induced vesicopathy: a literature review. *Int J Clin Pract* 2011;65:27-30.
- Tsai TH, Cha TL, Lin CM et al. Ketamine-associated bladder dysfunction. *Int J Urol* 2009;16:826-9.
- Hoare J, Flatley J. Drug misuse declared: findings from the 2007/08 British Crime Survey England and Wales. <http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20110218135832/rds.homeoffice.gov.uk/rds/pdfs/10/hosb1310.pdf> (5. nov 2012).
- Topp L, Breen C, Kaye S et al. Adapting the Illicit Drug Reporting System (IDRS) to examine the feasibility of monitoring trends in the markets for "party drugs". *Drug Alcohol Depend* 2004;73:189-97.
- National Drug Policy NZ. The expert advisory committee on drugs (EACD) advice to the minister on ketamine. 2004. [http://www.ndp.govt.nz/moh.nsf/Files/ndp-advice-docs/\\$file/advice-to-eacd-ketamine-april-2004.pdf](http://www.ndp.govt.nz/moh.nsf/Files/ndp-advice-docs/$file/advice-to-eacd-ketamine-april-2004.pdf) (5. nov 2012).
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Report on the risk assessment of ketamine in the framework of the joint action on new synthetic drugs. 2002. http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_33342_EN_Risk3.pdf (13. nov 2012).
- Degenhardt L, Copeland J, Dillon P. Recent trends in the use of "club drugs": an Australian review. *Subst Use Misuse* 2005;40:1241-56.
- Reinhardt S, Fode M. Urinvejsproblemer efter ketaminmisbrug. *Ugeskr Læger* 2014;176:V01130035.
- Narcotics Division SBKSARG. Report on a study on the cognitive impairment and other harmful effects caused by ketamine abuse. www.nd.gov.hk/pdf/Study%20on%20ketamine%20abuse.pdf (5. nov 2012).
- Moore KA, Sklerov J, Levine B et al. Urine concentrations of ketamine and norketamine following illegal consumption. *J Anal Toxicol* 2001;25:583-8.
- Adamowicz P, Kala M. Urinary excretion rates of ketamine and norketamine following therapeutic ketamine administration: method and detection window considerations. *J Anal Toxicol* 2005;29:376-82.
- Muetzelfeldt L, Kamboj SK, Rees H et al. Journey through the K-hole: phenomenological aspects of ketamine use. *Drug Alcohol Depend* 2008;95:219-29.
- Chu PS, Ma WK, Wong SC et al. The destruction of the lower urinary tract by ketamine abuse: a new syndrome? *BJU Int* 2008;102:1616-22.
- Shahani R, Streutker C, Dickson B et al. Ketamine-associated ulcerative cystitis: a new clinical entity. *Urology* 2007;69:810-2.
- Gregoire MC, MacLellan DL, Finley GA. A pediatric case of ketamine-associated cystitis. *Urology* 2008;71:1232-3.
- Curran HV, Monaghan L. In and out of the K-hole: a comparison of the acute and residual effects of ketamine in frequent and infrequent ketamine users. *Addiction* 2001;96:749-60.
- Wong SW, Lee KF, Wong J et al. Dilated common bile ducts mimicking choledochal cysts in ketamine abusers. *Hong Kong Med J* 2009;15:53-6.
- Oxley JD, Cottrell AM, Adams S et al. Ketamine cystitis as a mimic of carcinoma in situ. *Histopathology* 2009;55:705-8.